



# Facteurs de risque de cancer du poumon chez la femme

Alexandra Papadopoulos

## ► To cite this version:

Alexandra Papadopoulos. Facteurs de risque de cancer du poumon chez la femme. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T003 . tel-00772692

**HAL Id: tel-00772692**

**<https://theses.hal.science/tel-00772692>**

Submitted on 11 Jan 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS XI

**FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD**

**Année 2011-2012**

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI**

Spécialité : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

**Alexandra PAPADOPOULOS**

Née le 19 février 1979, aux Lilas (93)

**Le 24 janvier 2012**

**FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU POUMON CHEZ LA FEMME**

**Directeur de thèse : Madame Isabelle STUCKER**

**JURY**

|                                            |            |
|--------------------------------------------|------------|
| Madame le Professeur Laurence Meyer        | Président  |
| Monsieur le Professeur Jack Siemiatycki    | Rapporteur |
| Monsieur le Professeur Jacques Cadranel    | Rapporteur |
| Madame Catherine Hill                      | Examineur  |
| Monsieur le Professeur Pierre-Laurent Puig | Examineur  |



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes sincères remerciements à Isabelle Stücker pour avoir assuré les directions successives de mon Master Recherche et de ma thèse. Je la remercie de m'avoir proposé ce sujet passionnant, et également de m'avoir fait partager ses connaissances et son expérience.

Mes remerciements vont également à tous ceux qui m'ont aidée sur cette étude : Sylvie Cénée pour avoir mis à ma disposition les données de l'étude ICARE ainsi que pour son soutien et sa bonne humeur tout au long de mes travaux, le groupe GEXPLIC (Isabelle Stücker, Danièle Luce, Sylvie Cénée, Diane Cyr, Annie Schmaus, Gwenn Menvielle, Matthieu Carton, Florence Guida, Sophie Paget-Bailly, Loredana Radoi, Mireille Matrat, Kamel Wanzly et Chloé Tarnaud) pour les réunions passionnantes et parfois hors sujet auxquelles j'ai pu participer.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur Jacques Cadranel et Monsieur Jack Siemiatycki, qui ont accepté d'être rapporteurs de ma thèse, pour avoir relu et évalué ce travail et pour leurs remarques enrichissantes. Je remercie également tous les autres membres de mon jury de thèse : Madame Laurence Meyer qui a accepté de présider ce jury, Madame Catherine Hill et Monsieur Pierre-Laurent Puig qui ont accepté d'en faire partie.

Mes remerciements vont également aux membres de l'Equipe 6 et son directeur Jacqueline Clavel pour leur aide tout au long de ma thèse. Je remercie tout particulièrement Delphine Bachelet qui a partagé mon bureau pendant le Master et la thèse, pour avoir été mon amie, ma confidente, ma sœur, mon autre. Je serai toujours là pour toi.

Je remercie également Evelyne Przybilski et Linda Hamour- Mohammedi, secrétaires de l'équipe 6 pour leur précieuse aide administrative.

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été financés par une bourse de la présidence de l'Université Paris XI.

Enfin, je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à ma famille et mes amis pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de mes études. Maman, j'espère que tu es fière de moi, toi qui m'as donné le goût des mathématiques mais qui n'es plus là pour voir le résultat.

## Résumé

**Contexte :** Le cancer du poumon chez la femme était une maladie rare au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Son incidence a fortement augmenté durant ces vingt dernières années dans les pays développés et particulièrement en France du fait de l'augmentation de la consommation de cigarettes dans la population féminine. L'étude des risques de cancer du poumon liés à la consommation de cigarettes des femmes a soulevé la question d'une éventuelle plus grande susceptibilité des femmes vis-à-vis du tabac dans la survenue du cancer du poumon par rapport aux hommes. Les résultats des études épidémiologiques sur le sujet sont divergents et l'hypothèse selon laquelle les hormones joueraient un rôle dans cette plus grande susceptibilité des femmes a été proposée pour expliquer ces différences.

**Objectifs :** Les objectifs de cette thèse sont de donner des estimations récentes du risque de cancer du poumon chez la femme associé à la consommation de cigarettes en France, de comparer le risque de cancer du poumon chez les femmes et chez les hommes et d'étudier le rôle des hormones dans le risque de cancer du poumon.

**Matériel et méthodes :** L'étude de la consommation de cigarettes chez les femmes et la comparaison des risques de cancer du poumon associé à cette consommation a été réalisée à partir des données de l'étude ICARE. Les cas de cancer du poumon ont été identifiés dans 10 départements incluant un registre général de cancer. Au total, 2276 cas de cancer du poumon chez les hommes et 2780 témoins ont été inclus ainsi que 650 cas de cancers du poumon féminins et 775 témoins. Les témoins étaient issus de la population générale, avec une distribution âge et sexe conforme à celle des cas et une répartition par statut socioéconomique conforme à celle des départements dont sont issus les cas. L'analyse du rôle des hormones et des facteurs reproductifs sur le risque du cancer du poumon a été menée par une analyse poolée, réunissant 9 études internationales. Cette étude a été réalisée dans le cadre du consortium ILCCO. Au total, 4547 cas et 4176 témoins ont été inclus dans l'analyse.

**Résultats :** Notre étude a montré que le risque de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes est 8 fois plus élevé chez les femmes fumeuses par rapport aux non fumeuses en France. La quantité moyenne fumée, la durée totale de consommation et le délai depuis l'arrêt sont les 3 principales caractéristiques de consommation qui modulent le risque de cancer du poumon. La fraction de risque attribuable à la consommation de cigarettes est estimée à 55% [47 %-63 %]. La comparaison du risque de cancer du poumon entre les hommes et les femmes est très influencée par la présence des non fumeurs. . Bien que nous n'ayons pas trouvé de différence de risque de cancer du poumon entre les hommes et les femmes fumeurs lorsque l'on considère tous les types histologiques réunis, nous avons constaté que les femmes relativement aux hommes étaient plus à risque de cancer à petites cellules et de cancer épidermoïde, qui sont les types histologiques les plus liés à la consommation de cigarettes. Concernant l'étude sur le rôle des hormones dans la survenue de cancer du poumon, nos résultats montrent que plus l'âge à la ménopause est tardif et plus la durée des cycles menstruels est longue, moins le risque de cancer du poumon est important. Nous avons également montré que l'ovariectomie était associée positivement avec le risque de cancer du poumon.

**Conclusion :** Nos résultats semblent indiquer que les femmes fumeuses sont peut-être plus à risque de développer un carcinome à petites cellules ou un cancer épidermoïde par rapport aux hommes fumeurs. L'étude sur les facteurs hormonaux a montré une association négative avec l'exposition prolongée aux hormones, qui n'est pas très cohérente avec un risque de cancer du poumon associé au tabac plus important chez les femmes que chez les hommes.

**Mots-clés :** cancer du poumon, femmes, étude cas-témoins, consommation de cigarettes, CSI, splines, facteurs reproductifs, analyse poolée, France.

## Abstract

The incidence of female lung cancer in developed countries has been increasing since 1950 and particularly in France where the cigarettes consumption has also increased. Since 1980, a growing number of epidemiological surveys have pinpointed the risk of female lung cancer related to smoking. Consecutively, a debate on gender differences in lung cancer risk has appeared, but still in progress nowadays. The reproductive factors could explain these differences.

In order to have recent and reliable data on the association between cigarettes smoking and the risk of lung cancer in women and to compare the lung cancer risk associated with smoking exposure between genders, we analyzed the data of a French population-based case-control study, ICARE. The role of the reproductive factors in lung cancer was analyzed pooling, 9 international epidemiological studies included in ILCCO consortium.

The ICARE study included 2276 male and 650 female cases and 2780 male and 775 female controls. Lifetime smoking exposure was represented by the comprehensive smoking index (CSI) which combines total duration of smoking, the mean intensity and the time since cessation. The pooled analysis of the reproductive factors included a total of 4547 cases and 4176 controls were included.

Among the ever smokers, the relative risk of lung cancer was similar among men and women after adjustments for age, département, education, BMI, occupational exposure and chronic bronchitis. However, we found that women have a 2-fold greater risk than men of developing either small cell carcinomas or squamous cell carcinomas. Alternatively, the association was similar between men and women for the adenocarcinomas. As regard the reproductive factors, we found that longer is the age at menopause, lower is the lung cancer risk. Moreover, longer is the duration of cycle, lower is the lung cancer risk. The ovariectomy is also associated with an increasing risk of lung cancer.

Our findings suggest that women might be more susceptible than men to develop small cell carcinoma or squamous cell carcinoma in response to the carcinogenic effect of cigarettes smoking. The analysis on the reproductive factors showed an inverse association between hormonal exposure and lung cancer indicating a likely complex relationship between the two factors.

Keywords: lung cancer, women, case\_control study, cigarettes smoking, CSI, splines, facteurs reproductives factors, pooled analysis, France.

## **Production scientifique issue du travail de thèse**

Papadopoulos A, Guida F, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, Carton M, Tarnaud C, Menvielle G, Delafosse P, Molinié F, Luce D, Stücker I. Lung Cancer. 2011 May 25. Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the French ICARE case-control study.

Papadopoulos A, Guida F, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, Carton M, Tarnaud C, Menvielle G, Woronoff AS, Buemi A, Luce D, Stücker I. Lung cancer and cigarette smoking in men and women: Results of a French case-control study ICARE. Publication rejetée récemment par l’American Journal of epidemiology. Soumission prochaine après prise en compte des remarques des reviewers.

Reproductive factors and lung cancer risk: pooled analysis of eight case-control studies in the International Lung Cancer consortium (ILCCO). En préparation.

Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Févotte J, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Carton M, Paget-Bailly S, Radoï L, Tarnaud C, Bara S, Trétarre B, Luce D, Stücker I. Risk of **lung** cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. J Occup Environ Med. 2011 Sep;53(9):1068-77.

## **Communications orales**

Annual Meeting of ILCCO (International Lung Cancer COnsortium) Avril 2011. Reproductive factors and lung cancer in women.

## **Communication affichée**

Congrès AACR (American Association for Cancer Research) Février 2009. Role of smoking in respiratory cancers among women : the ICARE study. A population based case-control study in France.





# Sommaire

|                                                                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Chapitre I : Introduction.....</b>                                                                                                 | <b>16</b> |
| <b>A) Epidémiologie descriptive.....</b>                                                                                              | <b>16</b> |
| 1- Incidence des cancers du poumon.....                                                                                               | 16        |
| a) Dans le monde et en France .....                                                                                                   | 16        |
| b) Evolution dans le temps.....                                                                                                       | 18        |
| 2- Mortalité par cancer du poumon .....                                                                                               | 18        |
| a) Dans le monde et en France .....                                                                                                   | 18        |
| b) Evolution dans le temps.....                                                                                                       | 21        |
| 3- Histologie.....                                                                                                                    | 22        |
| 4- Survie.....                                                                                                                        | 24        |
| <b>B) Questions spécifiques autour de l'étiologie des cancers du poumon chez la femme.....</b>                                        | <b>24</b> |
| 1- Les femmes fumeuses sont elles plus à risque de cancer du poumon que les hommes fumeurs ?.....                                     | 25        |
| a) Consommation de cigarettes et risque de cancer du poumon chez les femmes .....                                                     | 26        |
| b) Etudes de la comparaison du risque de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes entre les femmes et les hommes..... | 27        |
| 2- Les hormones jouent-elles un rôle dans l'étiologie des cancers du poumon chez la femme ?                                           | 29        |
| 3- Autres facteurs de risque .....                                                                                                    | 31        |
| a) Tabagisme passif.....                                                                                                              | 31        |
| b) Expositions professionnelles.....                                                                                                  | 32        |
| c) L'indice de masse corporelle.....                                                                                                  | 33        |
| d) Antécédents de maladies respiratoires .....                                                                                        | 33        |
| <b>C) Objectifs de la thèse .....</b>                                                                                                 | <b>34</b> |
| <b>Chapitre II : Les femmes fumeuses sont-elles plus à risque de cancer du poumon que les hommes fumeurs ? .....</b>                  | <b>36</b> |
| <b>A) Population .....</b>                                                                                                            | <b>36</b> |
| 1- Design de l'étude.....                                                                                                             | 36        |
| 2- Sélection des cas .....                                                                                                            | 37        |
| 3- Sélection des témoins .....                                                                                                        | 38        |
| <b>B) Matériel : .....</b>                                                                                                            | <b>40</b> |
| 1- Le questionnaire.....                                                                                                              | 40        |
| a) Caractéristiques socio démographiques.....                                                                                         | 40        |
| b) Caractéristiques anthropométriques.....                                                                                            | 40        |
| c) Antécédents médicaux.....                                                                                                          | 40        |
| d) Antécédents médicaux familiaux du premier degré.....                                                                               | 41        |
| e) Historique détaillé des professions.....                                                                                           | 41        |
| f) Consommation de tabac vie entière.....                                                                                             | 41        |
| 2- Variables d'intérêt utilisées dans l'analyse .....                                                                                 | 44        |
| a) Facteur de risque principal .....                                                                                                  | 44        |
| i. Statut tabagique .....                                                                                                             | 44        |
| ii. Durée .....                                                                                                                       | 44        |
| iii. Quantité .....                                                                                                                   | 45        |
| iv. Paquets-années.....                                                                                                               | 46        |
| v. Délai depuis l'arrêt.....                                                                                                          | 47        |
| vi. Type de tabac, usage de filtre et inhalation.....                                                                                 | 47        |
| vii. Pipes et cigares .....                                                                                                           | 47        |
| b) Variables d'ajustement .....                                                                                                       | 47        |
| i. L'âge à l'interview .....                                                                                                          | 47        |
| ii. Le niveau d'éducation.....                                                                                                        | 48        |
| iii. L'indice de masse corporelle (IMC).....                                                                                          | 48        |

|                                                                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| iv. L'exposition professionnelle .....                                                                                       | 48         |
| v. Antécédent de bronchite chronique.....                                                                                    | 48         |
| vi. Tabagisme passif .....                                                                                                   | 49         |
| <b>C) Méthodes.....</b>                                                                                                      | <b>49</b>  |
| 1- Analyse statistique .....                                                                                                 | 49         |
| a) Le modèle logistique non conditionnel.....                                                                                | 49         |
| b) Le modèle polytomique .....                                                                                               | 51         |
| c) Le Critère d'Akaike (AIC).....                                                                                            | 52         |
| d) Fraction de risque attribuable .....                                                                                      | 53         |
| 2- Modélisation des variables continues.....                                                                                 | 53         |
| a) Variables quantitatives analysées en catégories .....                                                                     | 54         |
| b) Variables quantitatives analysées en continue.....                                                                        | 55         |
| c) Polynômes fractionnaires à deux termes.....                                                                               | 56         |
| d) Splines cubiques restreints– test de linéarité.....                                                                       | 59         |
| i. Splines et choix des nœuds.....                                                                                           | 61         |
| e) Splines vs polynômes fractionnaires.....                                                                                  | 62         |
| 3- Modélisation des caractéristiques d'une même exposition .....                                                             | 62         |
| a) Multicolinéarité des variables temporelles .....                                                                          | 63         |
| b) Comment caractériser la population des non fumeurs ? .....                                                                | 63         |
| c) Non fumeurs en classe de référence et variables catégorielles.....                                                        | 64         |
| 4- Recherche d'un indice composite de consommation de cigarettes .....                                                       | 65         |
| a) Recherche pas à pas.....                                                                                                  | 65         |
| b) Comprehensive Smoking Index.....                                                                                          | 68         |
| <b>D) Résultats .....</b>                                                                                                    | <b>71</b>  |
| 1- Représentativité des témoins par rapport à la population française .....                                                  | 71         |
| a) Le tabac .....                                                                                                            | 72         |
| b) L'indice de masse corporelle .....                                                                                        | 73         |
| 2- Description de l'échantillon .....                                                                                        | 73         |
| a) Caractéristiques sociodémographiques des sujets .....                                                                     | 73         |
| b) Epidémie de tabac : comparaison hommes-femmes .....                                                                       | 79         |
| i. Epidémie de tabac chez les femmes.....                                                                                    | 79         |
| ii. Epidémie de tabac chez les hommes.....                                                                                   | 79         |
| c) Corrélations entre les principales caractéristiques de la consommation de cigarettes .....                                | 80         |
| i. Chez les femmes .....                                                                                                     | 80         |
| ii. Chez les hommes .....                                                                                                    | 81         |
| d) Description du CSI en terme de durée, quantité, délai et paquet-années .....                                              | 82         |
| i. Chez les femmes .....                                                                                                     | 82         |
| ii. Chez les hommes .....                                                                                                    | 83         |
| 3- Rôle de la consommation de cigarettes sur la survenue de cancer du poumon chez les femmes.....                            | 84         |
| a) Analyse univariée des principales caractéristiques de la consommation de cigarettes.....                                  | 84         |
| b) Impact de la durée et de la quantité considérée conjointement sur le risque de cancer du poumon .....                     | 89         |
| c) Type de tabac, filtre et inhalation .....                                                                                 | 90         |
| d) Analyse par type histologique .....                                                                                       | 91         |
| e) Fraction de risque attribuable .....                                                                                      | 92         |
| 4- Comparaison des risques de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes ..... | 94         |
| a) Analyse de l'ensemble des cancers du poumon .....                                                                         | 94         |
| b) Analyse par type histologique .....                                                                                       | 95         |
| <b>E) Discussion .....</b>                                                                                                   | <b>100</b> |
| 1- Rappel des principaux résultats .....                                                                                     | 100        |
| 2- Sélection des sujets .....                                                                                                | 101        |
| a) Sélection des cas.....                                                                                                    | 101        |
| b) Sélection des témoins.....                                                                                                | 105        |
| 3- Evaluation des expositions.....                                                                                           | 106        |

|                                                                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| a) Recueil de la consommation vie entière de cigarettes .....                                                                | 107        |
| b) Estimation de la consommation vie entière par le CSI .....                                                                | 109        |
| 4- Risque de cancer du poumon chez les femmes en France selon les habitudes de consommation des femmes françaises .....      | 111        |
| a) Consommation de cigarettes des femmes en France .....                                                                     | 111        |
| b) Durée et quantité .....                                                                                                   | 112        |
| c) Délai depuis l'arrêt .....                                                                                                | 113        |
| d) Age de début de consommation .....                                                                                        | 113        |
| e) Type de tabac, filtre et inhalation .....                                                                                 | 114        |
| 5- Comparaison des risques de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes. .... | 115        |
| a) Faut-il inclure les non fumeurs dans la comparaison des risques entre les hommes et les femmes ? .....                    | 116        |
| b) Le taux d'incidence de cancer du poumon chez les non fumeurs .....                                                        | 117        |
| c) Erreur de classement des expositions .....                                                                                | 118        |
| i. Sous estimation de consommation des femmes .....                                                                          | 118        |
| d) Facteurs de confusion .....                                                                                               | 120        |
| i. Exposition professionnelle et tabac passif .....                                                                          | 120        |
| <b>F) Conclusion .....</b>                                                                                                   | <b>120</b> |
| <b>Chapitre III : Les hormones jouent-elles un rôle dans l'étiologie des cancers du poumon chez la femme? .....</b>          | <b>122</b> |
| <b>A) Matériel .....</b>                                                                                                     | <b>122</b> |
| 1- ILCCO .....                                                                                                               | 122        |
| 2- Description des études .....                                                                                              | 123        |
| 3- Types histologiques .....                                                                                                 | 124        |
| 4- Standardisation des variables reproductives .....                                                                         | 125        |
| a) Age à la puberté .....                                                                                                    | 125        |
| b) Durée des cycles .....                                                                                                    | 126        |
| c) Age au premier enfant .....                                                                                               | 127        |
| d) Nombre d'enfants .....                                                                                                    | 128        |
| e) Age à la ménopause naturelle .....                                                                                        | 130        |
| f) Ovariectomie .....                                                                                                        | 131        |
| g) Allaitement .....                                                                                                         | 132        |
| 5- Description des variables d'ajustement .....                                                                              | 132        |
| a) Age à l'interview .....                                                                                                   | 132        |
| b) Ethnicité .....                                                                                                           | 133        |
| c) Diplôme .....                                                                                                             | 133        |
| d) Indice de masse corporelle .....                                                                                          | 134        |
| e) Consommation de cigarettes et CSI .....                                                                                   | 134        |
| <b>B) Stratégie d'analyse et méthodes .....</b>                                                                              | <b>136</b> |
| 1- Analyses statistiques .....                                                                                               | 136        |
| a) Modèle marginal .....                                                                                                     | 137        |
| b) Présentation des résultats .....                                                                                          | 137        |
| c) Test de linéarité .....                                                                                                   | 138        |
| 2- Test d'hétérogénéité .....                                                                                                | 138        |
| <b>C) Résultats .....</b>                                                                                                    | <b>139</b> |
| a) Age à la puberté .....                                                                                                    | 139        |
| b) Durée des cycles .....                                                                                                    | 140        |
| c) Age au premier enfant .....                                                                                               | 142        |
| d) Nombre d'enfants .....                                                                                                    | 143        |
| e) Age à la ménopause naturelle .....                                                                                        | 144        |
| f) Ovariectomie .....                                                                                                        | 146        |
| g) Allaitement .....                                                                                                         | 147        |
| <b>D) Discussion .....</b>                                                                                                   | <b>148</b> |

|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| 1- Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature ..... | 148        |
| a) Age à la puberté.....                                           | 148        |
| b) Durée des cycles .....                                          | 149        |
| c) Age au premier enfant .....                                     | 149        |
| d) Nombre d'enfants.....                                           | 149        |
| e) Age à la ménopause naturelle .....                              | 150        |
| f) Ovariectomie .....                                              | 150        |
| g) Allaitement.....                                                | 150        |
| 2- Avantages et limites des analyses poolées .....                 | 150        |
| a) Le design .....                                                 | 151        |
| b) La définition de l'exposition et des covariables.....           | 151        |
| <b>E) Conclusion .....</b>                                         | <b>152</b> |
| <b>Chapitre IV : Conclusion générale .....</b>                     | <b>154</b> |
| <b>Chapitre V : Bibliographie .....</b>                            | <b>156</b> |
| <b>Chapitre VI : Tableaux de revue de la littérature.....</b>      | <b>163</b> |
| <b>Chapitre VII : Articles .....</b>                               | <b>179</b> |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLEAU II-1 : COMPARAISON DE LA DISTRIBUTION DE LA POPULATION ACTIVE SELON LE STATUT SOCIOECONOMIQUE ET LE SECTEUR D'ACTIVITE ENTRE LA FRANCE ENTIERE ET LA ZONE GEOGRAPHIQUE COUVERTE PAR L'ETUDE ICARE .....                                                     | 37  |
| TABLEAU II-2 : EXEMPLE D'HISTORIQUE DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES D'UN SUJET.....                                                                                                                                                                                | 45  |
| TABLEAU II-3 : CODAGE D'UNE VARIABLE QUANTITATIVE A L'AIDE DE VARIABLES INDICATRICES.....                                                                                                                                                                           | 54  |
| TABLEAU II-4 : MODELISATION DE LA DUREE DE CONSOMMATION ET DE LA QUANTITE CONSOMMEE PAR POLYNOMES FRACTIONNAIRES SELON LA POPULATION CONSIDEREE (MODELISATION UNIVARIEE). ....                                                                                      | 58  |
| TABLEAU II-5 : DISTRIBUTION D'UNE POPULATION EN FONCTION DE LA DUREE DE CONSOMMATION ET LA QUANTITE MOYENNE EXPRIMEES TOUTES LES DEUX SOUS FORME DE CATEGORIES, EN INTEGRANT LES NON FUMEURS DANS LE CODAGE DES VARIABLES. ....                                     | 65  |
| TABLEAU II-6 : ADEQUATION (MESUREE PAR L'AIC) DES DIFFERENTS MODELES AUX DONNEES [POPULATION : FEMMES FUMEUSES ACTUELLES ET NON FUMEUSES] .....                                                                                                                     | 67  |
| TABLEAU II-7 : ADEQUATION (MESUREE PAR L'AIC) DES DIFFERENTS MODELES AUX DONNEES [POPULATION : FEMMES EX-FUMEUSES ET NON FUMEUSES]. ....                                                                                                                            | 68  |
| TABLEAU II-8 : ADEQUATION DES MODELES INCLUANT LE CSI SELON LA PRESENCE DE L'INDICATRICE D'EXPOSITION [POPULATION : FEMMES FUMEUSES ACTUELLES ET NON FUMEUSES] .....                                                                                                | 71  |
| TABLEAU II-9 : ADEQUATION DES MODELES INCLUANT LE CSI SELON LA PRESENCE DE L'INDICATRICE D'EXPOSITION [POPULATION DES FEMMES EX-FUMEUSES ET NON FUMEUSES] .....                                                                                                     | 71  |
| TABLEAU II-10 : CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES SUJETS DE L'ETUDE ICARE .....                                                                                                                                                                              | 76  |
| TABLEAU II-11 : EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES DE CONSOMMATION DE CIGARETTES PAR COHORTE DE NAISSANCE [POPULATION : FEMMES TEMOINS ICARE] .....                                                                                                                     | 79  |
| TABLEAU II-12 : EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES DE CONSOMMATION DE CIGARETTES PAR COHORTE DE NAISSANCE [POPULATION : HOMMES TEMOINS ICARE] .....                                                                                                                     | 80  |
| TABLEAU II-13 : CORRELATIONS ENTRE LES VARIABLES DE CONSOMMATION DE CIGARETTES : DUREE, QUANTITE, DELAI DEPUIS L'ARRET ET AGE DE DEBUT DE CONSOMMATION (COEFFICIENT DE CORRELATION DE SPEARMAN ET DEGRE DE SIGNIFICATION) [POPULATION : FEMMES TEMOINS ICARE]. .... | 81  |
| TABLEAU II-14 : CORRELATIONS ENTRE LES VARIABLES DE CONSOMMATION DE CIGARETTES : DUREE, QUANTITE, DELAI DEPUIS L'ARRET ET AGE DE DEBUT DE CONSOMMATION (COEFFICIENT DE CORRELATION DE SPEARMAN ET DEGRE DE SIGNIFICATION) [POPULATION : HOMMES TEMOINS ICARE].....  | 82  |
| TABLEAU II-15 : MOYENNES DES DUREES (ANNEES), DES QUANTITES (CIG/J), DES PAQUETS-ANNEES ET DU DELAI DEPUIS L'ARRET (ANNEES) DE CONSOMMATION DE TABAC PAR CLASSE DE CSI [POPULATION : FEMMES TEMOINS ICARE] .....                                                    | 83  |
| TABLEAU II-16: MOYENNES DES DUREES (ANNEES), DES QUANTITES (CIG/J), DES PAQUETS-ANNEES ET DU DELAI DEPUIS L'ARRET (ANNEES) DE CONSOMMATION DE TABAC PAR CLASSE DE CSI [POPULATION : HOMMES TEMOINS ICARE].....                                                      | 84  |
| TABLEAU II-17 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON ET PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES CHEZ LES FEMMES.....                                                                                                                               | 86  |
| TABLEAU II-18 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON EN FONCTION LA DUREE DE CONSOMMATION ET DE LA QUANTITE FUMEE CONSIDEREES EN CLASSES [POPULATION : FEMMES ICARE]. ....                                                                                               | 90  |
| TABLEAU II-19 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON SELON L'UTILISATION D'UN FILTRE, LE TYPE DE TABAC ET L'INHALATION [POPULATION : FEMMES ICARE].....                                                                                                                  | 91  |
| TABLEAU II-20 : DESCRIPTION DES VARIABLES DE CONSOMMATION DE CIGARETTES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE [POPULATION : FEMMES ICARE] .....                                                                                                                                | 92  |
| TABLEAU II-21 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON PAR TYPE HISTOLOGIQUE ASSOCIES A LA CONSOMMATION DE CIGARETTES CHEZ LES FEMMES .....                                                                                                                                | 93  |
| TABLEAU II-22 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON ASSOCIES A LA CONSOMMATION DE CIGARETTES EXPRIMEE PAR LE CSI (EN CLASSE ET EN CONTINUE) SELON LA POPULATION CONSIDEREE (POPULATION ENTIERE ET POPULATION DE FUMEURS) .....                                          | 95  |
| TABLEAU II-23 : ODDS RATIO DE CANCER DU POU MON PAR TYPE HISTOLOGIQUE ASSOCIES A LA CONSOMMATION DE CIGARETTES EXPRIMEE PAR LE CSI EN CONTINUE SELON LA POPULATION CONSIDEREE .....                                                                                 | 97  |
| TABLEAU II-24 : INFLUENCE D'UNE EVENTUELLE SOUS DECLARATION DU TABAGISME CHEZ LES FEMMES SUR LA COMPARAISON DU RISQUE DE CANCER DU POU MON ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES. ....                                                                                     | 119 |
| TABLEAU II-25 : INFLUENCE D'UNE EVENTUELLE SOUS DECLARATION DU TABAGISME CHEZ LES FEMMES SUR LA COMPARAISON DU RISQUE DE CANCER DU POU MON ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE.....                                                           | 119 |
| TABLEAU III-1 : CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES DANS L'ANALYSE POOLEE SUR LE CANCER DU POU MON ET LES FACTEURS REPRODUCTIFS .....                                                                                                                              | 124 |
| TABLEAU III-2 : AGE MOYEN A LA PUBERTE (ANNEE) ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES .....                                                                                                                                                                  | 125 |
| TABLEAU III-3 : DUREE MOYENNE DES CYCLES MENSTRUELS (JOURS) ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES.....                                                                                                                                                      | 127 |

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLEAU III-4 : AGE MOYEN (ANNEE) AU PREMIER ENFANT ENTRE LES CAS ET DES TEMOINS SELON LES ETUDES .....                                                                             | 128 |
| TABLEAU III-5 : POURCENTAGES DE FEMMES MULTIPARES ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES .....                                                                               | 130 |
| TABLEAU III-6 : AGE MOYEN (ANNEE) A LA MENOPAUSE NATURELLE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES .....                                                                      | 131 |
| TABLEAU III-7 : POURCENTAGE DE FEMMES AYANT DECLARE UNE OVARIECTOMIE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES .....                                                            | 132 |
| TABLEAU III-8 : POURCENTAGE DE FEMMES AYANT DECLARE ALLAITER ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS SELON LES ETUDES.....                                                                     | 132 |
| TABLEAU III-9 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS PAR CLASSE D'AGE .....                                                                                                           | 133 |
| TABLEAU III-10 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON L'ETHNIE .....                                                                                                            | 133 |
| TABLEAU III-11 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LE DIPLOME .....                                                                                                          | 133 |
| TABLEAU III-12 : INDICE DE MASSE CORPORELLE MOYEN DES CAS ET DES TEMOINS SELON LES ETUDES.....                                                                                      | 134 |
| TABLEAU III-13 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS PAR STATUT TABAGIQUE .....                                                                                                      | 134 |
| TABLEAU III-14 : ESTIMATION DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES VIE ENTIERE PAR LE CSI SELON LES ETUDES .....                                                                          | 135 |
| TABLEAU VI-1 : CARACTERISTIQUES ET RESULTATS DES ETUDES AYANT ANALYSE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES CHEZ LES FEMMES .....                                                           | 164 |
| TABLEAU VI-2 : CARACTERISTIQUES ET RESULTATS DES ETUDES AYANT COMPARE LE RISQUE DE CANCER DU POUMON ASSOCIE A LA CONSOMMATION DE CIGARETTES CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES..... | 168 |
| TABLEAU VI-3 : CARACTERISTIQUES ET RESULTATS DES ETUDES AYANT ETUDIE LE RISQUE DE CANCER DU POUMON ASSOCIE AUX FACTEURS REPRODUCTIFS .....                                          | 176 |

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE I-1 : TAUX D'INCIDENCE STANDARDISE DE CANCER DU POUMON POUR 100 000 PERSONNES-ANNEES CHEZ LES FEMMES.....                                                                                                                                                         | 16  |
| FIGURE I-2 : TAUX D'INCIDENCE STANDARDISE DE CANCER DU POUMON POUR 100 000 PERSONNES-ANNEES CHEZ LES HOMMES ...                                                                                                                                                          | 17  |
| FIGURE I-3 TAUX STANDARDISES D'INCIDENCE ET DE MORTALITE CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES EN FRANCE DE 1960 A 2000.....                                                                                                                                                | 18  |
| FIGURE I-4 : TAUX DE MORTALITE STANDARDISES DE CANCER DU POUMON POUR 100 000 PERSONNES-ANNEES CHEZ LES FEMMES.                                                                                                                                                           | 19  |
| FIGURE I-5 : TAUX DE MORTALITE STANDARDISES DE CANCER DU POUMON POUR 100 000 PERSONNES-ANNEES CHEZ LES HOMMES                                                                                                                                                            | 20  |
| FIGURE I-6 : DISPARITES DEPARTEMENTALES DE MORTALITE PAR CANCER DU POUMON (TAUX STANDARDISES) SELON LE SEXE EN FRANCE METROPOLITAINE (2000-2002).....                                                                                                                    | 21  |
| FIGURE I-7 : TAUX DE MORTALITE PAR CANCER DU POUMON CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES A CUBA, AU JAPON, EN AUSTRALIE, A SINGAPOUR, AU DANEMARK ET EN GRANDE BRETAGNE DE 1960 A 2000 .....                                                                               | 22  |
| FIGURE I-8 : REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES MAJEURS DE CANCER DU POUMON SELON LE SEXE EN FRANCE .....                                                                                                                                                               | 23  |
| FIGURE I-9 : RISQUE DE CANCER DU POUMON CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES EN FONCTION DU VOLUME EXPIRATOIRE FORCE (FEV) .....                                                                                                                                           | 34  |
| FIGURE II-1 : DEPARTEMENTS INCLUS DANS L'ETUDE ICARE .....                                                                                                                                                                                                               | 36  |
| FIGURE II-2 : PARTIE DU QUESTIONNAIRE DE L'ENQUETE ICARE RELATIVE A LA CONSOMMATION DE CIGARETTES .....                                                                                                                                                                  | 43  |
| FIGURE II-3 : LOGIT DE CANCER DU POUMON EN FONCTION DE LA DUREE DE CONSOMMATION DE CIGARETTES (ANNEES), SELON LE CODAGE DE LA VARIABLE (CONTINUE OU CATEGORIES) [POPULATION : FEMMES FUMEUSES ET NON FUMEUSES] .....                                                     | 56  |
| FIGURE II-4 : ASSOCIATION DOSE-REPONSE ENTRE LE LOGIT DE LA PROBABILITE D'ETRE ATTEINT D'UN CANCER DU POUMON ET LA DUREE DE CONSOMMATION [POPULATION DES FEMMES FUMEUSES ET NON FUMEUSES]. LA DUREE DE CONSOMMATION EST CODEE A L'AIDE DES POLYNOMES FRACTIONNAIRES..... | 59  |
| FIGURE II-5 : RELATIONS THEORIQUES ENTRE L'AGE DE DEBUT DE CONSOMMATION, LA DUREE DE CONSOMMATION, LE DELAI DEPUIS L'ARRET ET L'AGE A L'INTERVIEW .....                                                                                                                  | 63  |
| FIGURE II-6 : IMPACT DE T SUR L'ADEQUATION (AIC) DU MODELE UTILISANT LE CSI POUR $\Delta=0.7$ .....                                                                                                                                                                      | 70  |
| FIGURE II-7 : COMPARAISON DE LA PROPORTION DE FUMEURS CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES DE L'ECHANTILLON DE TEMOINS ICARE AVEC L'ENQUETE BAROMETRE SANTE 2000. ....                                                                                                          | 72  |
| FIGURE II-8 : RISQUE DE CANCER DU POUMON EN FONCTION LA DUREE DE CONSOMMATION (ANNEES) MODELISEE PAR RCS, AJUSTE SUR L'AGE ET LE DEPARTEMENT [POPULATION : FEMMES ICARE].....                                                                                            | 88  |
| FIGURE II-9 : RISQUE DE CANCER DU POUMON EN FONCTION DE LA QUANTITE MOYENNE (CIG/J) MODELISEE PAR RCS AJUSTE SUR L'AGE ET LE DEPARTEMENT. [POPULATION : FEMMES ICARE] .....                                                                                              | 88  |
| FIGURE II-10 : RISQUE DE CANCER DU POUMON EN FONCTION DU DELAI DEPUIS L'ARRET (ANNEES) MODELISE PAR RCS, AJUSTE SUR L'AGE ET LE DEPARTEMENT [POPULATION : FEMMES ICARE].....                                                                                             | 89  |
| FIGURE II-11 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'ASSOCIATION ENTRE LE LOGIT DE CANCER DU POUMON ET LE CSI SOUS FORME DE SPLINE D'ORDRE 2 PAR SEXE ET PAR TYPE HISTOLOGIQUE DANS LA POPULATION ENTIERE (FUMEURS ET NON FUMEURS) .....                                         | 98  |
| FIGURE II-12 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'ASSOCIATION ENTRE LE LOGIT DE CANCER DU POUMON ET ET CSI SOUS FORME DE SPLINES D'ORDRE 2 PAR SEXE ET PAR TYPE HISTOLOGIQUE CHEZ LES FUMEURS UNIQUEMENT .....                                                                | 99  |
| FIGURE II-13 : DISTRIBUTION DES CAS DECEDES AVANT D'AVOIR PU ETRE INTERROGES ET DES CAS INCLUS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE [POPULATION : HOMMES ICARE].....                                                                                                               | 104 |
| FIGURE II-14: DISTRIBUTION DES CAS DECEDES AVANT D'AVOIR PU ETRE INTERROGES ET DES CAS INCLUS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE [POPULATION : FEMMES ICARE].....                                                                                                                | 104 |
| FIGURE III-1 : ETUDES INCLUSES DANS LE CONSORTIUM ILCCO .....                                                                                                                                                                                                            | 123 |
| FIGURE III-2 : REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES PAR ETUDE.....                                                                                                                                                                                                        | 124 |
| FIGURE III-3 : DESCRIPTION DU CYCLE OVARIEN .....                                                                                                                                                                                                                        | 126 |
| FIGURE III-4 : REPARTITION DES TEMOINS PAR STATUT TABAGIQUE ET PAR ETUDE.....                                                                                                                                                                                            | 135 |
| FIGURE III-5 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET AGE A LA PUBERTE (ANNEES) .....                                                                                                                                                                                         | 140 |
| FIGURE III-6 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET DUREE DES CYCLES (JOURS) .....                                                                                                                                                                                          | 141 |
| FIGURE III-7 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET AGE AU PREMIER ENFANT (ANNEES) .....                                                                                                                                                                                    | 143 |
| FIGURE III-8 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET NOMBRE D'ENFANT .....                                                                                                                                                                                                   | 144 |
| FIGURE III-9 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET AGE A LA MENOPAUSE NATURELLE (ANNEES).....                                                                                                                                                                              | 146 |
| FIGURE III-10 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET OVARIECTOMIE (OUI/NON), .....                                                                                                                                                                                          | 147 |
| FIGURE III-11 : ODDS RATIO DE CANCER DU POUMON ET ALLAITEMENT (OUI/NON) .....                                                                                                                                                                                            | 148 |



## Liste des abréviations

|                   |                                                 |
|-------------------|-------------------------------------------------|
| <b>AIC</b>        | Critère d'Akaïke                                |
| <b>CSI</b>        | Comprehensive smoking index                     |
| <b>ET</b>         | Ecart-type                                      |
| <b>IC 95%</b>     | Intervalle de confiance à 95%                   |
| <b>ILCCO</b>      | International lung cancer consortium            |
| <b>IMC</b>        | Indice de masse corporelle                      |
| <b>OR</b>         | Odds ratio                                      |
| <b>p</b>          | Degré de significativité des tests statistiques |
| <b>PA</b>         | Personnes-années                                |
| <b>PF2</b>        | Polynôme fractionnaire à deux termes            |
| <b>p tendance</b> | Degré de significativité du test de tendance    |
| <b>RA</b>         | Risque attribuable                              |
| <b>RCS</b>        | Restricted cubic spline                         |
| <b>THS</b>        | Traitements hormonaux substitutifs              |
| <b>VADS</b>       | Voies aéro-digestives supérieures               |

## Chapitre I : Introduction

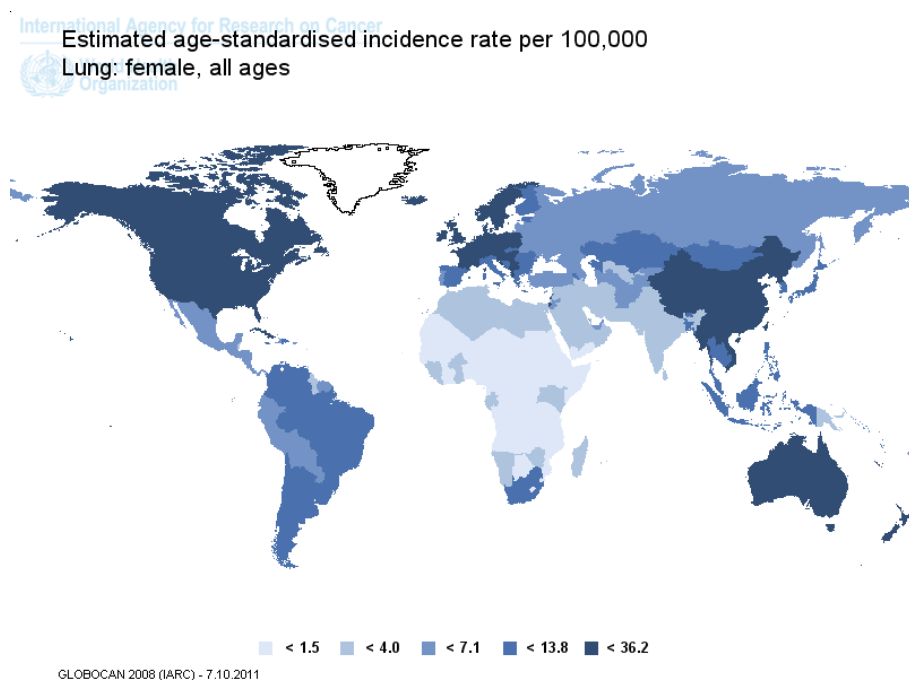
### A) Epidémiologie descriptive

#### 1- Incidence des cancers du poumon

##### a) Dans le monde et en France

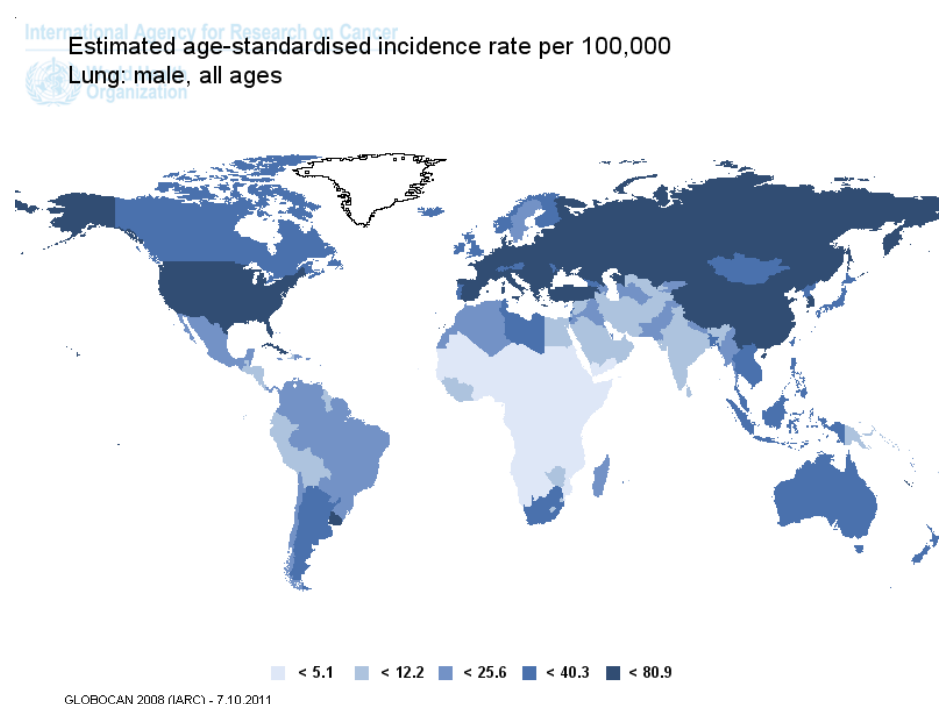
En 2008, près de 500 000 cas de cancer du poumon ont été enregistrés chez les femmes dans le monde (source GLOBOCAN 2008). Avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) de 13.6 pour 100 000 personnes années (PA), le cancer du poumon se situe à la 4<sup>ème</sup> place en termes d'incidence, après le cancer du sein, de l'utérus et du colon-rectum. Comme nous pouvons le voir sur la Figure I-1, il existe cependant une forte disparité géographique, les pays présentant les plus fortes incidences étant les Etats-Unis, le Danemark, le Canada, l'Islande, les Pays-Bas, l'Angleterre, la Norvège, la Nouvelle Zélande, la Hongrie et la Chine. La France avec un taux d'incidence standardisé de 14.7 pour 100 000 PA se situe à la 36<sup>ème</sup> place.

Figure I-1 : Taux d'incidence standardisé de cancer du poumon pour 100 000 personnes-années chez les femmes



La situation chez les hommes est sensiblement différente, le cancer du poumon étant le cancer le plus fréquent avec plus d'un million de cas dans le monde et un taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) de 34 pour 100 000 PA. On observe également, comme chez les femmes, de larges disparités géographiques (Figure I-2). Les incidences les plus fortes sont observées dans les pays de l'Est de l'Europe : la Hongrie, l'Arménie, la Pologne, la Serbie, l'Estonie, la Croatie, la République Tchèque, la Fédération russe. Les Etats-Unis se situent à la 23<sup>ème</sup> place et la France, avec un taux d'incidence de 47.8 pour 100 000 PA occupe la 26<sup>ème</sup> place.

**Figure I-2 : Taux d'incidence standardisé de cancer du poumon pour 100 000 personnes-années chez les hommes**

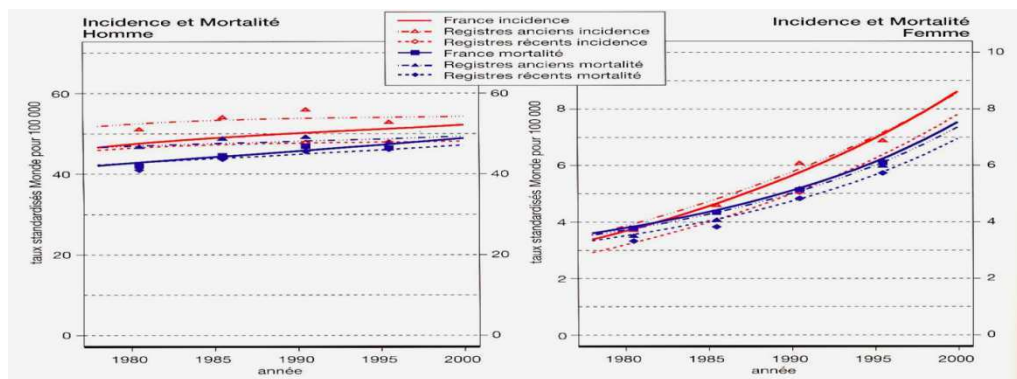


En France, en 2008, plus de 8000 nouveaux cas de cancer du poumon sont survenus chez les femmes. Comme à l'échelle mondiale le cancer du poumon féminin en France est le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent après le cancer du sein, du colon-rectum et de la thyroïde. En revanche, chez les hommes, il occupe la 2<sup>ème</sup> place avec plus de 24000 nouveaux cas, la 1<sup>ère</sup> place étant occupée par le cancer de la prostate.

## b) Evolution dans le temps

L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années, mais l'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme comme nous pouvons le voir dans une étude, publiée en 2003 par Remontet et al. (1) qui montre l'évolution temporelle entre 1960 à 2000 (Figure I-3). En 2000, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence chez la femme est de + 4.4 % alors qu'il est de + 0.6 % chez l'homme. Cette tendance se poursuit après les années 2000 puisque le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon féminins est passé de 4591 à 8194 de 2000 à 2008 soit plus de 78 % d'augmentation en 8 ans (1, 2). En revanche on note un net ralentissement de la croissance chez les hommes, avec un nombre de nouveaux cas de cancer du poumon qui passe de 23152 en 2000 à 24236 cas en 2008 soit plus de 4 % d'augmentation sur la même période de 8 ans. Ceci laisse penser que les femmes n'ont pas encore atteint le pic d'incidence en France, contrairement aux hommes.

Figure I-3 Taux standardisés d'incidence et de mortalité chez les hommes et chez les femmes en France de 1960 à 2000.



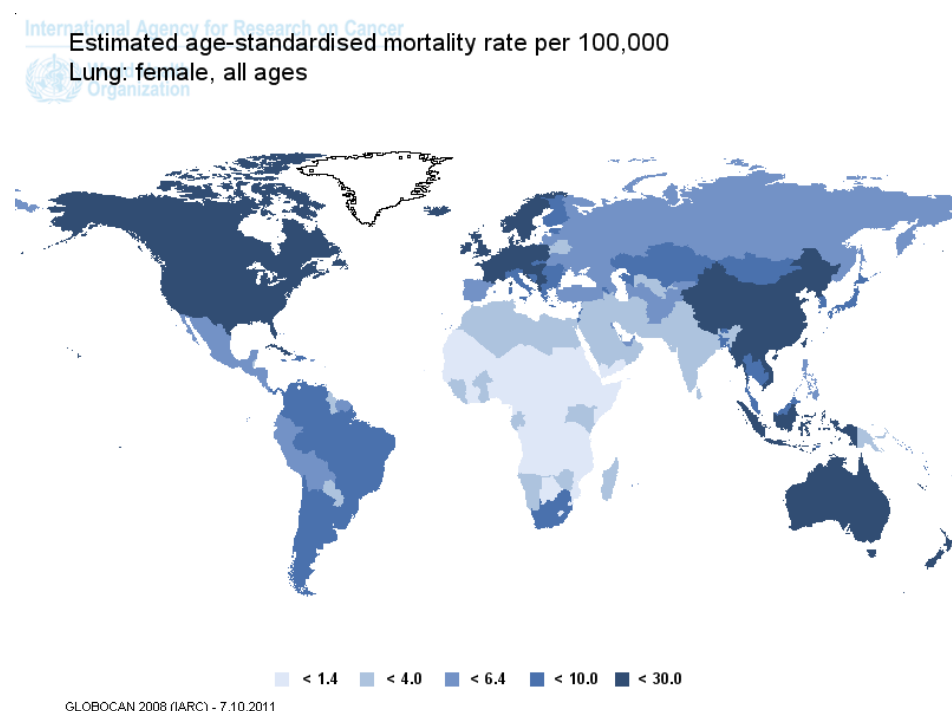
## 2- Mortalité par cancer du poumon

### a) Dans le monde et en France

Le cancer du poumon est un cancer très létal. Les chiffres d'incidence et de mortalité sont donc très proches. Dans le monde et en France en 2008, la mortalité par cancer du poumon chez les femmes se situe derrière la mortalité par cancer du sein. Chez l'homme, il occupe toujours la première place des décès par cancer.

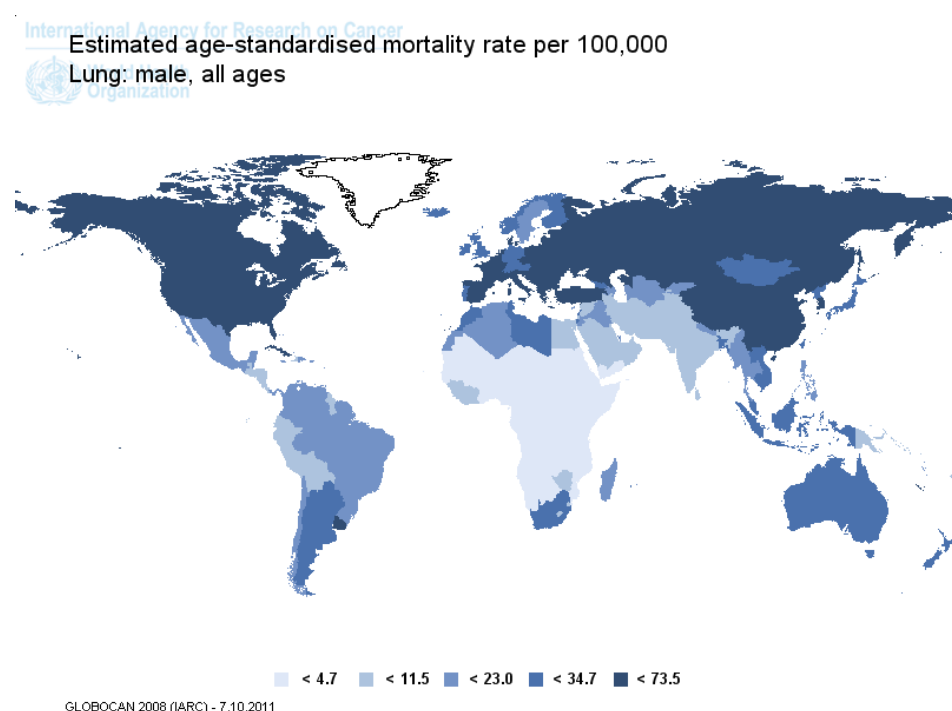
Les taux de mortalité standardisés de cancer du poumon chez les femmes sont présentés dans la Figure I-4. Le Danemark, l'Islande, la Hongrie, le Canada, et les Etats-Unis sont les pays où la mortalité par cancer du poumon est la plus forte. La France se situe à la 38<sup>ème</sup> place.

**Figure I-4 : Taux de mortalité standardisés de cancer du poumon pour 100 000 personnes-années chez les femmes**



Les taux de mortalité standardisés par cancer du poumon chez les hommes sont présentés dans la Figure I-5. On observe une mortalité particulièrement élevée dans les pays de l'Est de l'Europe : la Hongrie, l'Arménie, la Pologne, la Serbie, l'Estonie, la Croatie, la République Tchèque, la Fédération russe. Les Etats-Unis occupent la 34<sup>ème</sup> place et la France la 31<sup>ème</sup> place.

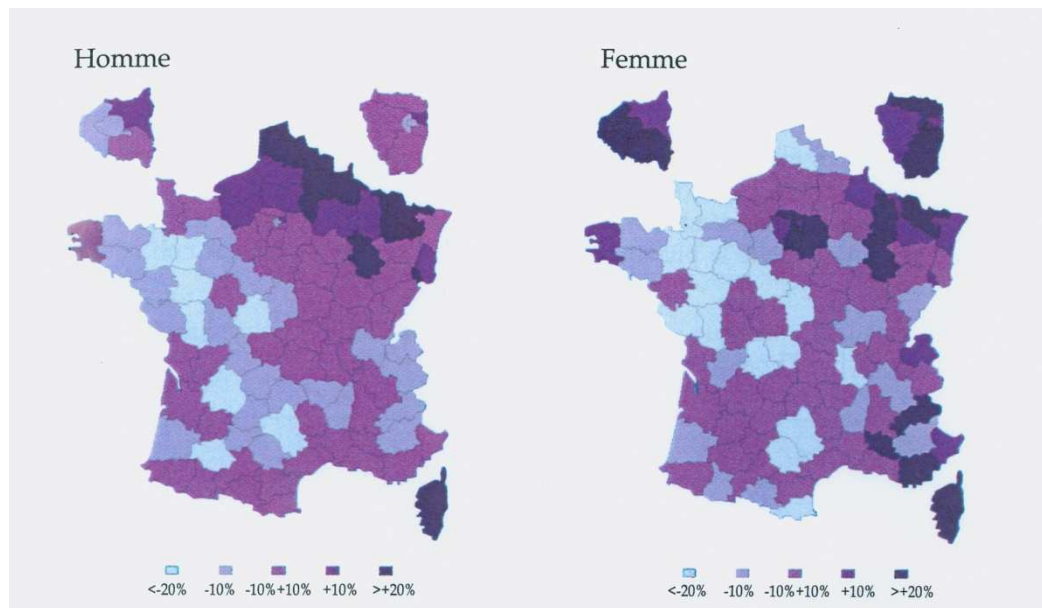
Figure I-5 : Taux de mortalité standardisés de cancer du poumon pour 100 000 personnes-années chez les hommes



Les disparités géographiques de mortalité par cancer du poumon en France sont très importantes (3) (Figure I-6) mais différentes selon les sexes. Pour les hommes, un gradient de surmortalité se dessine très nettement dans le nord-est de la France avec des taux augmentés dans le Nord-Pas-de-Calais, la Picardie, la Lorraine et la Champagne-Ardenne. La seule exception est la Corse avec une mortalité élevée. A l'opposé, les taux de décès les plus faibles se retrouvent dans les départements situés dans le sud-ouest, des Pays de la Loire à la région Midi-Pyrénées.

Pour les femmes, les départements à forte mortalité sont plus dispersés. On peut isoler trois zones de surmortalité : la région parisienne, le nord-est et certains départements du sud-est. Paris ressort avec les taux de décès les plus élevés (alors que pour les hommes, Paris est en sous-mortalité). Une étude à une échelle plus fine met clairement en évidence la plus forte fréquence des décès féminins par cancer du poumon dans les zones les plus urbanisées.

Figure I-6 : Disparités départementales de mortalité par cancer du poumon (taux standardisés) selon le sexe en France métropolitaine (2000-2002)

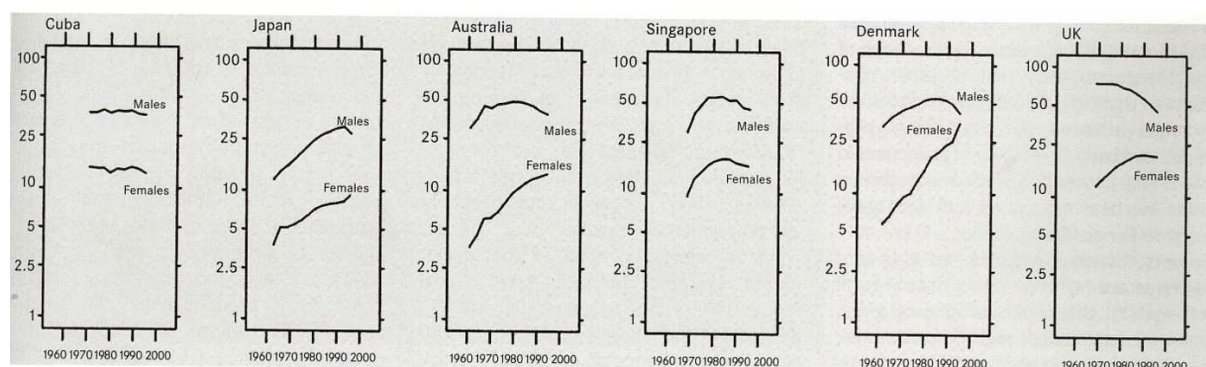


Source : CépiDc-Inserm

#### b) Evolution dans le temps

La Figure I-7 présente le taux de mortalité par cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes de 1960 à 2000 dans plusieurs pays. Nous observons que tous les pays ne sont pas au même stade de l'épidémie de cancer du poumon. Au Japon, en Australie, à Singapour, au Danemark et en Grande-Bretagne, les hommes ont déjà atteint le pic de l'épidémie et les taux de mortalité commencent à diminuer. Pour les femmes, la situation est différente puisque leur taux de mortalité est toujours dans une phase croissante, excepté à Singapour et en Grande Bretagne où les femmes semblent avoir déjà atteint le pic de l'épidémie.

Figure I-7 : taux de mortalité par cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes à Cuba, au Japon, en Australie, à Singapour, au Danemark et en Grande Bretagne de 1960 à 2000



Source : World Cancer report, IARC, 2003

### 3- Histologie

La grande majorité des cancers du poumon primitifs sont des carcinomes du poumon, c'est-à-dire provenant des cellules épithéliales. Il y a deux types principaux de carcinomes du poumon, classés selon la taille et l'aspect des cellules malignes : les carcinomes *non à petites cellules* et les carcinomes à *petites cellules*. Cette classification, basée sur des critères histologiques, a des implications importantes pour la conduite clinique et le pronostic de la maladie.

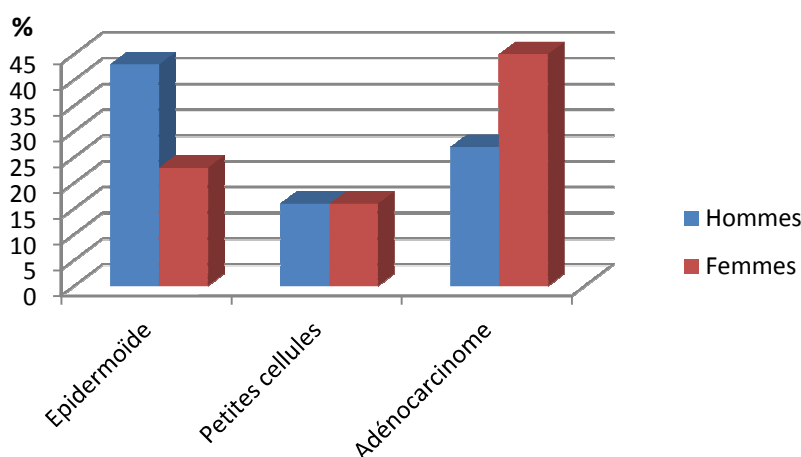
Les carcinomes *non à petites cellules*, qui représentent 85 % des cancers du poumon, sont rassemblés parce que leur pronostic et leur traitement sont semblables. On en distingue trois sous-types : carcinomes du poumon épidermoïde, adénocarcinomes, et carcinomes du poumon à *grandes cellules*. Le carcinome épidermoïde du poumon débute généralement près d'une bronche majeure. L'adénocarcinome a généralement son origine dans le tissu pulmonaire périphérique. Le carcinome du poumon à *petites cellules* est moins courant. Il a tendance à survenir dans les voies aériennes les plus grandes (bronches primaires et secondaires).

La répartition par type histologique est différente selon les sexes. En France, l'adénocarcinome est le type histologique dominant et représente 45 % des femmes françaises atteintes d'un cancer du poumon. Viennent ensuite le carcinome épidermoïde (23 %), le carcinome à petites cellules (16 %) et enfin le carcinome à grandes cellules (11 %) (16). Chez les hommes, le carcinome épidermoïde est



le type histologique le plus important (43 %), l'adénocarcinome représente 27 % des carcinomes et le carcinome à petites cellules représente environ 16 % (17).

Figure I-8 : Répartition des types histologiques majeurs de cancer du poumon selon le sexe en France



L'évolution au cours du temps de la répartition des cancers du poumon par type histologique est différente selon les sexes. Chez l'homme, le carcinome épidermoïde était le carcinome dominant, mais son incidence a diminué entre 1975 et 1999 alors qu'elle a légèrement augmenté chez les femmes. L'incidence de l'adénocarcinome a augmenté chez les hommes et chez les femmes durant cette même période devenant le carcinome le plus répandu chez les hommes et chez les femmes dans les pays développés, ce qui n'est pas encore observé chez les hommes en France. Cette augmentation est cependant plus marquée chez les femmes (7, 18) et a été associée à l'introduction sur le marché de cigarettes avec filtre, « légères » ou non, qui ont permis une plus grande diffusion de la fumée dans les régions périphériques des poumons (19).

Dans les études les plus anciennes, les différents types histologiques étaient présentés différemment. En effet, dès 1967, les différentes formes histologiques de cancer du poumon sont décrites par Kreyberg pour l'Organisation Mondiale de la Santé. Deux groupes de cancer du poumon sont alors étudiés dans les études épidémiologiques : les cancers du poumon de type Kreyberg I, qui regroupe les carcinomes à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes et les cancers du poumon de type Kreyberg II qui comprend les adénocarcinomes. Beaucoup d'études relativement anciennes

(avant 1990) se sont appuyées sur cette classification pour présenter leurs résultats, ce qui peut poser des difficultés pour comparer les résultats entre les études.

#### **4- Survie**

Globalement, le cancer du poumon est un cancer dont le pronostic est très défavorable. Il est généralement admis que seulement 15 % des malades survivent à 5 ans du diagnostic. Mais pour des raisons encore largement inexplicées, il semble que le sexe féminin constitue un facteur pronostique favorable indépendamment du type histologique (4, 5) (6) et du stade de la maladie (4, 7-12). Les carcinomes non à petites cellules sont globalement associés à un meilleur pronostic vital que les carcinomes à petites cellules. Le taux de survie à 5 ans chez les hommes atteints d'un carcinome non à petites cellules est de 14.8 % contre 20.3 % pour les femmes. De même, le taux de survie à 5 ans chez les hommes atteints de carcinomes à petites cellules est de 5.1 % contre 7.1 % chez les femmes(13). De nombreuses études montrent également que les cancers du poumon féminins par rapport à ce que l'on observe chez les hommes se caractérisent par un plus jeune âge au diagnostic, des stades plus précoces au diagnostic de la maladie, une prédominance des adénocarcinomes et des différences dans la prise en charge thérapeutique (4, 8-12, 14, 15). Cependant, l'influence de ces caractéristiques sur la survie reste controversée.

#### **B) Questions spécifiques autour de l'étiologie des cancers du poumon chez la femme**

Bien que le tabac soit, comme chez les hommes, le facteur de risque principal des cancers du poumon féminins, l'étiologie des cancers du poumon chez la femme a été largement sous étudiée. Le cancer du poumon était à l'origine une maladie qui concernait exclusivement les hommes et la plupart des enquêtes épidémiologiques sur le cancer du poumon incluaient donc majoritairement des populations masculines. Ceci s'explique par le fait que les hommes ont été les premiers consommateurs de cigarettes et que la mortalité par cancer du poumon était beaucoup plus importante chez les hommes que chez les femmes. Cependant, depuis plusieurs décennies, la

consommation de tabac des hommes a diminué et la mortalité par cancer du poumon chez les hommes a décliné dans la plupart des pays développés, incluant les Etats-Unis, la Grande Bretagne ainsi que dans certains pays européens (13). En parallèle, la mortalité par cancer du poumon chez les femmes a considérablement augmenté dans ces mêmes pays (13) en raison d'un tabagisme croissant chez ces dernières. Les études épidémiologiques sur le cancer du poumon féminin se sont alors développées et la comparaison des risques de cancer du poumon observés chez les fumeuses relativement aux non-fumeuses avec ceux estimés chez les hommes a fait naître un débat autour d'une éventuelle plus grande susceptibilité des femmes vis-à-vis du tabac par rapport aux hommes (20, 21). Plusieurs explications sont régulièrement évoquées pour expliquer ces différences de risque relatifs associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes : (a) un risque de base chez les femmes non fumeuses différent des hommes non fumeurs, (b) une mauvaise prise en compte de facteurs de confusion tels que le tabagisme passif, les antécédents de maladies respiratoires, les expositions professionnelles, l'indice de masse corporelle et enfin (c) le rôle potentiel des hormones (endogènes et exogènes) dans la survenue du cancer du poumon.

### **1- Les femmes fumeuses sont elles plus à risque de cancer du poumon que les hommes fumeurs ?**

Le cancer du poumon est un cancer largement associé à la consommation de tabac et à l'exposition à des agents présents dans l'environnement général et professionnel. La fonction physiologique pulmonaire place le poumon comme le premier organe concerné par les substances pénétrant dans l'organisme par inhalation.

Nous avons fait le choix, dans cette thèse de ne traiter que des facteurs de risque qui concernaient les femmes.

#### a) Consommation de cigarettes et risque de cancer du poumon chez les femmes

Il est bien établi que le tabac est le facteur de risque principal de cancer du poumon. En France, le tabagisme féminin s'est développé dans les années 60, contrairement aux Etats-Unis où le tabagisme féminin a débuté dans les années 40s (22).

Le tabac est un facteur de risque pour tous les types histologiques de cancer du poumon, mais il est généralement admis que l'association est plus forte avec les carcinomes à petites cellules que pour les adénocarcinomes (23) chez les hommes comme chez les femmes.

L'ordre de grandeur des estimations associées au statut tabagique des femmes varie selon les continents. En effet, parmi les études les plus récentes, les études d'Amérique du Nord ont rapporté des odds ratio (OR) de cancer du poumon proches de 20 (24-26), les études européennes estiment des ORs de l'ordre de 8 (27-32) et les études asiatiques des OR de 2 (33, 34). Les différences relativement importantes entre ces 3 continents dans les dates de début de consommation de tabac des femmes et dans les modes de consommation expliquent en partie ces résultats différents. Des facteurs génétiques, alimentaires ou environnementaux peuvent également expliquer en partie les différences observées dans les estimations retrouvées.

En France, une seule étude publiée en 1987 par Benhamou et al. s'est intéressée spécifiquement au risque de cancer du poumon chez la femme associé à la consommation de tabac relativement au non fumeuses (27). Cette étude cas témoins comportait 96 cas de cancer du poumon et 192 témoins. Les résultats ont montré une association significative avec le statut tabagique (fumeurs versus non fumeurs) uniquement pour les carcinomes Kreyberg I (OR = 6.6 [3.0-14.4]). Cette étude a montré de plus une augmentation significative du risque de cancer du poumon relativement aux non fumeuses associé à un âge précoce de début de consommation (OR âge  $\leq 20$  ans vs non fumeuses = 8.2 [4.0-19.6], p tendance  $< 0.0001$ ), à une durée longue de consommation (OR durée  $\geq 41$  ans vs non fumeuses = 9.5 [2.6-34.2]), à une quantité importante (OR quantité  $\geq 20$  cig/j vs non fumeuses = 20.0 [6.0-67.0]). De plus, le fait d'inhaler (OR oui vs non = 6.6 [3.1-13.9]), de fumer des cigarettes brunes

(OR cigarettes brunes uniquement vs non fumeuses = 6.1 [2.9-12.8]) et sans filtre (OR cigarettes sans filtre vs non fumeuses = 16.0 [4.7-54.3]) conduisent à des augmentations significatives du risque de cancer du poumon.

L'ensemble de ces études est présenté dans le Tableau VI-1.

b) Etudes de la comparaison du risque de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes entre les femmes et les hommes

L'ensemble des études épidémiologiques ayant comparé les risques de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes relativement aux non fumeurs entre les hommes et les femmes est présenté dans le Tableau VI-2.

La première grande étude cas-témoins à rapporter un risque relatif de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes plus important chez les femmes que chez les hommes est celle conduite par Lubin et Blot en 1984 (35). Cette étude de l'Europe de l'Ouest incluait 7804 cas et 15207 témoins. Les résultats ont montré que les OR de cancer du poumon associés à la quantité de cigarettes consommées et à la durée de consommation tendaient à être plus importants chez les femmes que chez les hommes et ce quelque soit le type histologique. En 1989, Schoenberg et al. (36) ont réalisé une étude cas-témoins avec 994 cas et 995 témoins et ont montré que les OR pour les carcinomes à petites cellules étaient 2 fois plus importants chez les femmes par rapport aux hommes (bien que la différence soit non significative). Un résultat similaire a été retrouvé dans l'étude d'Osann et al. (1986 cas et 3057 témoins) (26). En 1992, Brownson et al. (14596 cas et 36438 témoins) (37) ont trouvé des résultats similaires et significatifs pour tous les types histologiques exceptés pour l'adénocarcinome. Les résultats de ces études (26, 35-37) ont toutes rapporté que les femmes avaient un OR 2 fois à 8 fois plus important de développer un cancer du poumon que les hommes (13).

Dans une étude cas-témoins hospitalière de 1996 (1987 cas et 2070 témoins), Zang et Wynder (38) ont trouvé que les OR de cancer du poumon associés à la dose cumulée au goudron étaient 1.2 fois à

1.7 fois plus importants chez les femmes que chez les hommes et ce quelque soit le type histologique. Il faut cependant souligner que les auteurs de cette étude ont exclu de l'analyse le groupe spécifique des ex-fumeurs, dans un but de simplification. Nous reviendrons dans notre discussion sur les conséquences de cette exclusion.

La première étude de cohorte, publiée en 1996 (26 000 hommes et femmes ont été suivis durant 27 ans et 333 cas de cancer du poumon ont été recensés chez les hommes et 102 cas chez les femmes) a rapporté un risque relatif de cancer du poumon plus important chez les femmes que chez les hommes (39). Cependant, en 2000, une étude cas-témoins multicentrique (4623 cas et 5169 témoins) (31) n'a pas confirmé les résultats trouvés dans les études précédentes et a conclu que le risque de cancer du poumon était similaire chez les hommes et chez les femmes à consommation de cigarettes égale. Les cohortes les plus récentes ont montré toutes les deux que les taux d'incidence de cancer du poumon chez les fumeurs étaient similaires chez les hommes et chez les femmes. La première cohorte (40) est une cohorte américaine qui a suivi plus de 85 000 sujets pendant 14 ans. Durant cette période, 955 cas ont été diagnostiqués chez les femmes et 311 cas chez les hommes. La deuxième étude est également une cohorte américaine (41), qui a suivi pendant 8 ans plus de 450 000 sujets. Durant cette période, 2237 cas ont été diagnostiqués chez les femmes et 4097 cas chez les hommes. .

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, plusieurs biais pourraient expliquer les divergences de ces résultats :

- un risque de base absolu inférieur chez la femme non-fumeuse par rapport à l'homme non fumeur pourrait biaiser la comparaison exprimée par un risque relatif ou un odds ratio avec comme catégorie de référence, les non fumeurs. En effet, un plus faible taux d'incidence chez les femmes non fumeuses par rapport aux hommes non fumeurs induirait un OR plus fort chez les femmes fumeuses que chez les hommes fumeurs, même si le taux d'incidence chez les fumeurs était identique chez

les hommes et chez les femmes. De façon plus détaillée, le risque relatif de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes comparé aux non fumeurs est le rapport des taux d'incidence chez les fumeurs ( $TI_F$ ) versus les non fumeurs ( $TI_{NF}$ ). Si le  $TI_{NF}$  chez les femmes est inférieur au  $TI_{NF}$  chez les hommes et que le  $TI_F$  chez les femmes est similaire au  $TI_F$  chez les hommes alors le risque relatif de cancer du poumon chez les femmes est mathématiquement supérieur à celui des hommes.

- la sous déclaration du tabagisme chez les femmes qui hésitent davantage à exprimer leur tabagisme pourrait induire une surestimation des risques relatifs associés à la consommation de cigarettes chez les femmes.
- les effets confondants du tabagisme passif sont a priori plus importants chez les femmes.

## **2- Les hormones jouent-elles un rôle dans l'étiologie des cancers du poumon chez la femme ?**

L'une des différences physiologiques entre les hommes et les femmes se situe au niveau hormonal. Les hormones sont un facteur de risque reconnu dans l'étiologie des cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein, de l'endomètre et des ovaires. Les différences observées sur la survie entre les hommes et les femmes et le débat sur l'éventuelle plus grande susceptibilité des femmes associée à la consommation de tabac comparé aux hommes, ont contribué à envisager le rôle des hormones et des facteurs reproductifs dans l'étiologie des cancers du poumon féminin (23). Des éléments expérimentaux, en particulier la présence de récepteurs aux œstrogènes dans le tissu sain pulmonaire ainsi que dans les cellules tumorales (42) confirment également le possible rôle des hormones dans la survenue de cancers du poumon.

Quelques études ont recherché des associations entre les facteurs reproductifs et le cancer du poumon tels que l'âge aux premières règles, la durée des cycles, l'âge au premier enfant, le nombre

de grossesses, l'âge aux dernières règles. La prise de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux de la ménopause (THS) ont également été étudiés. En 1994, Taioli et Wynder (43) (180 cas, 303 témoins) ont montré qu'il existait une association entre les facteurs reproductifs, la prise de contraceptifs ou THS et la survenue d'adénocarcinome. Leurs résultats ont mis en évidence un OR réduit d'adénocarcinome chez les femmes ayant une ménopause précoce (<40ans) relativement à une ménopause après 50 ans, et à l'inverse un OR augmenté chez les femmes prenant un THS. De façon intéressante, cette étude a de plus mis en évidence que la consommation de cigarettes modifiait l'association retrouvée entre la prise de THS et la survenue d'adénocarcinome. Dans une population féminine chinoise présentant une faible prévalence de fumeuses (44) (176 cas, 663 témoins), le nombre de grossesses (supérieures à 3) et la longueur des cycles menstruels (supérieurs à 30 jours) ont été associés à une diminution du risque relatif de cancer bronchique. L'âge tardif au premier enfant ( $\geq 26$  ans) a également été associé à une diminution du risque relatif de cancer du poumon dans une étude allemande datant de 2003 (811 cas et 912 témoins) (45). Une étude de cohorte canadienne de 2007 (46) a montré une augmentation du risque relatif de cancer du poumon avec le nombre de grossesses ( $\geq 5$  vs nullipare) et une diminution du risque relatif avec un âge tardif au premier enfant ( $\geq 30$  ans). Les résultats trouvés dans cette étude canadienne sur le nombre de grossesses ne sont pas confirmés par les études de cohorte de Weiss et al. (47), Seow et al. (48) et Baik et al. (49). Une dernière étude nord américaine (50) a également étudié la parité et a confirmé que le nombre de grossesses ( $\geq 5$ ) était associé à une diminution de l'OR de cancer du poumon.

Le rôle exact des œstrogènes dans le cancer du poumon n'est pas clair à l'heure actuelle. Il est possible que les œstrogènes favorisent la formation d'adduits à l'ADN (51, 52). D'autres mécanismes incluant un rôle indirect dans l'activation de gènes de croissance sont étudiés (53).

L'ensemble de ces études est présenté dans le Tableau VI-3.



### 3- Autres facteurs de risque

#### a) Tabagisme passif

La fumée de tabac comporte plus de 2500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérogènes ou possiblement cancérogènes (NTP, 2005). Le tabagisme passif résulte de l'inhalation involontaire de la fumée dégagée par la combustion de cigarettes ou cigares (*courant secondaire*; dans le cendrier par exemple), ou rejetée par un ou plusieurs fumeurs (*courant tertiaire*).

La question de l'association entre le cancer bronchique et l'exposition passive à la fumée de tabac a été soulevée au début des années 1980 par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs (54, 55).

Depuis, plus d'une cinquantaine d'études sur l'association entre le tabagisme passif et le cancer du poumon chez les non fumeurs ont été publiées durant ces 25 dernières années. La plupart ont montré une augmentation de risque de cancer du poumon chez les sujets exposés au tabac passif relativement aux non exposés et particulièrement à fortes doses (56). Une synthèse de ces différentes études a été effectuée à l'occasion de la monographie du CIRC sur le tabagisme passif (CIRC 2004). Cette méta-analyse montre que le tabagisme lié au conjoint augmente le risque de développer un cancer du poumon d'environ 20 % chez les femmes et 30 % chez les hommes.

Ces travaux épidémiologiques ont été complétés par des analyses expérimentales qui ont pu mettre en évidence le caractère cancérogène de la fumée de tabac dans l'environnement (58, 59).

L'exposition des sujets non fumeurs au tabagisme environnemental a également été évaluée et quantifiée à partir de biomarqueurs tels que la mesure de la cotinine, de l'HbCO ou des thiocyanates (60).

L'ensemble de ces travaux épidémiologiques et expérimentaux ont conduit diverses institutions comme le CIRC (CIRC 2004) ou le National Toxicological Program (NTP, 2005) à classer l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérogène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer

bronchique. Si les OR décrits sont faibles, de l'ordre de 1.2 à 1.3, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de ce facteur un paramètre important en termes de santé publique.

#### b) Expositions professionnelles

Le poumon est un organe cible privilégié des agents, mélanges ou circonstances d'exposition professionnelle reconnus comme cancérogènes certain chez l'homme, parmi lesquels l'amiante, la silice cristalline, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, différents métaux (arsenic, cadmium, béryllium, certains composés du chrome et du nickel) et produits chimiques (bis-chlorométhyléther).

Les fractions de risque attribuables associées à des expositions professionnelles sont très faibles chez les femmes. En effet, Doll (61) a estimé qu'aux Etats-Unis, 5 % des cancers du poumon chez la femme présenteraient un élément étiologique professionnel important (contre 10-15 % chez les hommes). Mais ce risque, par définition, ne prend en considération que les agents professionnels cancérogènes avérés. Les expositions professionnelles reconnues cancérogènes pour le poumon concernent principalement des métiers exercés par les hommes (bâtiment, mines, métallurgie,...). Très peu d'étude ont été développées pour rechercher des expositions professionnelles à risque pour le cancer du poumon dans les métiers plus spécifiquement féminins. Le chiffre de 5 % est donc assez approximatif et relativement peu informatif. En 2010, Boffetta (62) a estimé que la fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles était de 6.5 % chez les femmes en France. Dans l'étude ICARE, Guida et al. (63) ont montré que les emplois et secteurs d'activités des femmes étaient très différents de ceux des hommes. En effet, seulement 2 % des femmes de l'enquête ont travaillé au moins une fois dans un emploi connu pour être associé au cancer du poumon (contre 15 % chez les hommes). Dans cette étude, une association a été trouvée avec les femmes de ménage et pourrait être liée à différentes situations exposantes, notamment différents produits de nettoyage. Ce résultat a été retrouvé dans d'autres études (64, 65). Un autre résultat intéressant est l'augmentation significative du risque de cancer du poumon chez les femmes ayant exercé au moins

une fois dans leur vie le métier de coiffeuse par rapport à celle ne l'ayant jamais été, de l'ordre de 2. La coiffure est considérée comme probablement cancérigène pour l'Homme par le CIRC mais aucun agent spécifique carcinogène n'a pas été clairement établi à ce jour.

#### c) L'indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. L'organisation mondiale de la santé a mis en lumière l'existence d'un lien entre l'IMC et plusieurs cancers il y a quelques années (WHO/FAO, *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease*, in *WHO technical Reports Series 916*. 2003, Report of a Joint WHO/ FAO Expert Consultation: Geneva). La question de l'existence d'un lien entre l'IMC et le cancer du poumon s'est alors posée. Depuis les années 90, plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont montré une association positive entre un faible IMC et le risque de cancer du poumon relativement à des sujets ayant un IMC normal mais uniquement chez les fumeurs (66-73), tandis que l'association semble inexistante chez les non fumeurs (66-71, 74, 75). Malgré les résultats concordants, l'hypothèse d'une relation directe entre un faible IMC et le risque de cancer du poumon fait toujours l'objet d'un débat lié à l'existence de problèmes méthodologiques: une confusion résiduelle due à la consommation de tabac pourrait expliquer que l'association soit observée uniquement chez les fumeurs et non chez les non fumeurs, des biais de mémoire en particulier dans les études cas-témoins.

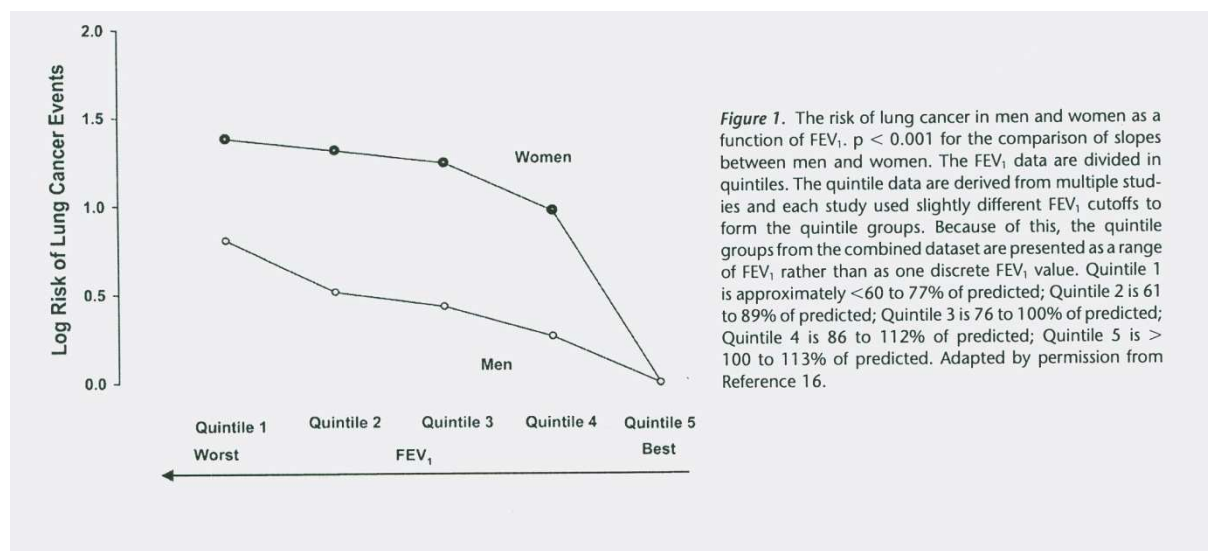
Les femmes ayant plus souvent un IMC plus faible que les hommes, la prise en compte de cette différence est importante dans le cas d'une comparaison des risques relatifs de cancer du poumon entre les hommes et les femmes.

#### d) Antécédents de maladies respiratoires

Les maladies respiratoires telles que la bronchite chronique, l'emphysème, la tuberculose, la pneumonie sont des facteurs de risque connus de cancer du poumon (76) chez les hommes comme chez les femmes. En effet, le risque de cancer du poumon est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires et ce risque est plus important chez les femmes que chez les hommes (77)

(Figure I-9). De plus, plusieurs grandes études épidémiologiques ont montré que les femmes avaient un risque supérieur aux hommes de développer des maladies respiratoires (78-80).

**Figure I-9 : Risque de cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes en fonction du volume expiratoire forcé (FEV)**



L'existence d'un antécédent de maladie respiratoire bénigne (bronchite chronique, emphysème, tuberculose, pneumonie) a été retrouvé plus fréquemment (OR = 1.4) chez les femmes non fumeuses ayant développé un cancer bronchique que dans une population contrôle (81).

### C) Objectifs de la thèse

Le cancer du poumon chez la femme représente un problème de santé publique identifié il y a une trentaine d'année lors d'une première étude aux Etats Unis (82). Depuis, la mortalité par cancer du poumon a dépassé la mortalité par cancer du sein dans ce pays (83) et de plus en plus d'études se sont intéressées au cancer du poumon chez la femme. Certaines études ont fait naître un débat autour de l'éventuelle plus grande susceptibilité des femmes vis-à-vis de la consommation de tabac par rapport aux hommes. L'hypothèse selon laquelle les facteurs reproductifs et hormonaux pourraient expliquer ces différences a été soulevée suite à ce débat. Cette question nous a amené à utiliser les données d'une grande étude cas-témoins réalisée en population générale afin d'étudier ce phénomène en France.

L'objectif mon travail de thèse est d'étudier la relation entre le cancer du poumon chez la femme et la consommation de cigarettes en France, de comparer les risques relatifs associés à cette consommation de cigarettes chez les hommes et chez les femmes et enfin d'évaluer le rôle des facteurs reproductifs dans la survenue du cancer du poumon. Ce dernier point a été réalisé au sein du consortium ILCCO.

Plus précisément, la première partie de ma thèse avait pour objectif de donner des estimations récentes pour la France des associations entre les différentes composantes de la consommation de cigarettes (durée de consommation, quantité, délai depuis l'arrêt, paquets-années, âge de début de consommation, type de tabac, mode d'inhalation, présence d'un filtre) chez les femmes et le risque de cancer du poumon relativement aux non fumeuses.

Dans un second temps, nous avons recherché un indice composite synthétisant la consommation de cigarettes (durée de consommation, quantité, délai depuis l'arrêt) afin de pouvoir comparer les risques relatifs de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes chez les hommes et chez les femmes.

La dernière partie de ma thèse a consisté à étudier l'association entre le risque de cancer du poumon et les facteurs reproductifs (âge à la puberté, longueur des cycles, âge au premier enfant, nombre d'enfant, âge à la ménopause, ovariectomie) dans le cadre d'une analyse poolée incluant 9 études internationales. Cette analyse a été réalisée au sein du consortium ILCCO.

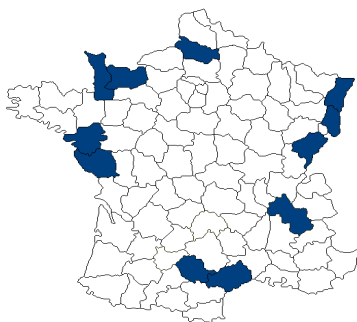
## Chapitre II : Les femmes fumeuses sont-elles plus à risque de cancer du poumon que les hommes fumeurs ?

### A) Population

#### 1- Design de l'étude

ICARE est une étude cas-témoins en population générale, française et multicentrique. Cette étude comprend un groupe de cas de cancer du poumon, un groupe de cas de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) ainsi qu'un groupe de témoins commun aux deux groupes de cas. Les cas ont été identifiés en collaboration avec les registres généraux de cancer français. Sur les 11 registres généraux implantés au moment de la mise en place de l'étude, 10 registres ont accepté de collaborer. Ces 10 registres couvrent 10 départements français (Figure II-1) qui représentent environ 13 % de la population française (7.6 millions d'habitants). La distribution par statut socio économique de ces régions est similaire à celle de la France (Tableau II-1). Le groupe témoin est un échantillon aléatoire de ces régions.

Figure II-1 : Départements inclus dans l'étude ICARE



**Tableau II-1 : Comparaison de la distribution de la population active selon le statut socioéconomique et le secteur d'activité entre la France entière et la zone géographique couverte par l'étude ICARE**

|                                                                                | France (%) | Zone géographique couverte par ICARE (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------|
| <b>Statut socioéconomique</b>                                                  |            |                                          |
| Agriculteurs                                                                   | 2.7        | 2.8                                      |
| Indépendants                                                                   | 6.6        | 6.4                                      |
| Cadres                                                                         | 13.1       | 11.2                                     |
| Professions intermédiaires                                                     | 23.1       | 22.7                                     |
| Employés de bureau                                                             | 28.8       | 27.6                                     |
| Ouvriers                                                                       | 25.6       | 29.2                                     |
| <b>Secteur d'activités</b>                                                     |            |                                          |
| Agriculture, chasse et forêt                                                   | 4.0        | 3.9                                      |
| Pêche                                                                          | 0.1        | 0.3                                      |
| Exploitation minière et extraction                                             | 0.2        | 0.2                                      |
| Industrie                                                                      | 17.3       | 20.8                                     |
| Electricité, gaz, et eau                                                       | 0.9        | 0.8                                      |
| Construction                                                                   | 5.8        | 6.2                                      |
| Vente en gros et commerce de détail; réparation voitures et articles de maison | 13.2       | 13.3                                     |
| Hôtels et restaurants                                                          | 3.5        | 3.5                                      |
| Transport, stockage et communication                                           | 6.4        | 5.6                                      |
| Finance                                                                        | 3.0        | 2.3                                      |
| Commerce, location                                                             | 11.2       | 10.0                                     |
| Administration publique                                                        | 9.8        | 8.8                                      |
| Education                                                                      | 7.3        | 7.4                                      |
| Travail social et santé                                                        | 11.6       | 11.9                                     |
| Autres activités de service                                                    | 4.4        | 3.9                                      |
| Personnels à domicile                                                          | 1.1        | 1.0                                      |
| Organisations extra-territoriales                                              | 0.1        | 0.1                                      |

## 2- Sélection des cas

Les cas étaient tous atteints de tumeur maligne primitive de la cavité buccale, du pharynx, des cavités sino nasales, du larynx, des bronches et du poumon (classification internationale des maladies, 10ème révision, codes C00-C14 ; C30-C34). Ils ont été diagnostiqués de 2001 à 2007 dans les départements désignés. Seuls les cas histologiquement confirmés, quelque soit le type histologique et âgés de moins de 76 ans au diagnostic ont été inclus.

En raison de la faible survie des cas de cancers du poumon, une procédure a été mise en place pour accélérer l'identification des cas et réduire le délai entre le diagnostic et l'interview. Les cas ont été identifiés à partir des laboratoires d'anatomo-pathologies et des services hospitaliers. Une liste de

laboratoires et de services hospitaliers ayant diagnostiqué ou traité des cas de cancer des VADS et de cancer du poumon durant les deux années précédant l'étude a été établie dans chaque registre. Les enquêteurs contactaient régulièrement ces laboratoires et ces hôpitaux afin de collecter les noms et adresses des cas éligibles et identifier leur médecin traitant. Après avoir recueilli l'accord du médecin pour contacter les patients, une lettre, pour informer les patients de l'étude et solliciter leur participation était alors envoyée au domicile des cas ou remise directement au patient au moment de leur visite à l'hôpital. Après recueil d'un consentement écrit, l'interview avait lieu en face à face, à l'hôpital ou au domicile des patients selon leur préférence. L'interview se terminait par un prélèvement de cellules buccales.

Ma thèse ne concerne que la population des cas de cancers du poumon.

Parmi les 4986 cas éligibles identifiés, 607 n'ont pu être localisés, 781 sont décédés avant d'avoir pu être contactés et 238 n'ont pu être interviewés en raison d'un trop mauvais état de santé. Au total, 3360 cas éligibles ont pu être contactés et parmi eux, 434 ont refusé de participer. Le taux de refus est similaire chez les hommes et chez les femmes (13 %).

Notre étude inclut 650 cas féminins et 2276 cas masculins.

### **3- Sélection des témoins**

Les témoins ont été sélectionnés à l'aide d'une procédure de tirage au sort sur les listes téléphoniques des mêmes départements que les cas. Ce recrutement a été réalisé par téléphone par un institut de sondage expérimenté dans ce type de procédure et possédant les outils nécessaires ainsi que le personnel afin de mener à bien ce recrutement. Afin d'atteindre les numéros sur liste rouge, une liste de numéros téléphoniques a été tirée au sort à partir de l'annuaire téléphonique et le chiffre 1 a été ajouté à ces numéros.

Les appels téléphoniques ont été générés automatiquement par un système prévu spécifiquement à cet effet, qui permet de définir le nombre d'appels à un numéro donné et de moduler en fonction



des résultats des appels précédents le jour et l'heure des appels suivants. Chaque numéro est appelé 10 fois avant d'être abandonné. Les appels étaient effectués le soir en semaine ainsi que le samedi, de telle sorte que chaque foyer avait la même probabilité d'être contacté. Le recrutement par téléphone a été réalisé par des enquêteurs entraînés de l'institut de sondage. Ces mêmes enquêteurs ont reçu une formation d'une demi-journée afin de mieux comprendre les objectifs de l'étude et mieux répondre aux éventuelles questions des personnes contactées.

Lorsqu'un sujet éligible était contacté, les objectifs de l'étude ainsi que les modalités de participation (durée de l'interview et prélèvement de cellules buccales) étaient expliqués au sujet et son accord de participation était demandé. Si la personne contactée acceptait de participer, elle était informée qu'un enquêteur de l'étude ICARE allait la contacter dès que possible et une lettre d'information était envoyée.

Les témoins étaient appariés aux cas par sexe, âge (en quatre catégories : moins de 40, 40-54, 55-64, 65-74) et par département. Les distributions par âge et sexe des témoins étaient initialement basées sur celles des cas (poumon et VADS) enregistrés par les registres deux ans avant le début du recrutement et étaient ajustées à la distribution des cas et des témoins recrutés au moment de l'étude. Une stratification supplémentaire a été effectuée afin de s'assurer que la distribution par statut socio économique des témoins était comparable à celle de la population générale. La distribution par statut socio économique dans la population, en prenant en compte l'âge et le sexe, a été obtenue à partir d'enquêtes annuelles sur le travail de l'INSEE. Sept catégories de statut socio économique ont été utilisées selon la classification standard française (84) : agriculteurs, indépendants, cadres, profession intermédiaires, employés de bureau, ouvriers, inactifs). Les chômeurs ou les retraités étaient classés selon leur dernier emploi.

Parmi les 1005 témoins féminins éligibles, 775 ont accepté de participer (77 %). Chez les hommes, 3406 témoins éligibles ont été contactés et 2780 ont accepté de participer (81 %).

## B) Matériel :

### 1- Le questionnaire

Les sujets étaient interviewés en face à face, en utilisant un questionnaire standardisé afin de collecter les informations suivantes : les caractéristiques socio démographiques, l'histoire résidentielle, les caractéristiques anthropométriques, les antécédents médicaux du sujet, les antécédents médicaux des apparentés au 1<sup>er</sup> degré du sujet, la consommation de tabac vie entière, le tabagisme passif, la consommation de boissons alcoolisées et non alcoolisées et enfin l'historique professionnel. Dans le chapitre suivant, nous allons détailler les parties du questionnaire qui ont été utilisées dans notre étude.

#### a) Caractéristiques socio démographiques

Plusieurs variables sociodémographiques ont été recueillies : le sexe, l'âge à l'interview, le statut marital (célibataire, marié ou vivant maritalement, divorcé ou séparé et veuf), le diplôme le plus élevé (certificat d'étude, CAP, BEP, Brevet des collèges, Baccalauréat, Etudes supérieures), la profession des parents et du conjoint, le pays de naissance du sujet et de ses parents.

#### b) Caractéristiques anthropométriques

Les sujets ont été interrogés sur les variables suivantes : la taille, le poids l'année de l'interview, le poids 2 ans avant l'interview et le poids à l'âge de 30 ans.

#### c) Antécédents médicaux

Pour chaque sujet, les antécédents de cancer et de certaines pathologies (le cas échéant l'âge de survenue et le traitement) étaient recueillis. Une question fermée proposait les maladies suivantes : asbestose, silicose, tuberculose, bronchite chronique, asthme, cancer (avec une demande d'information sur la localisation), les rhinites répétées, les sinusites répétées, les saignements de nez fréquents, les polypes nasaux, les reflux gastro-œsophagiens, l'herpès, la candidose et les verrues.

#### d) Antécédents médicaux familiaux du premier degré

Les antécédents familiaux de cancer, asthme et diabète des parents ainsi que des frères et sœurs des sujets étaient recueillis. Il était demandé pour chaque apparenté, la date de naissance, l'âge de début de la maladie et des précisions sur le type de cancer.

#### e) Historique détaillé des professions

Le questionnaire sur l'historique professionnel a été conçu par une hygiéniste industrielle. Il comprend des questions générales sur l'histoire professionnelle avec, pour chaque emploi, des informations sur l'entreprise (production, activités), une description des tâches réalisées (nature, fréquence, matériaux utilisés) ainsi qu'une description de l'environnement de travail. De plus, des questionnaires spécifiques ont été conçus pour les tâches ou les emplois fréquemment rencontrés ou d'un intérêt particulier pour l'étude. Ces questionnaires spécifiques couvraient les tâches ou les emplois suivants : Agriculture et élevage, bâtiment, peinture, plomberie, soudage, outillage et usinage de métaux, véhicules, métiers du bois, textiles, imprimerie, industrie chimique, industrie du caoutchouc, industrie du verre, mines et carrières, fonderies, hauts fourneaux et sidérurgie, travail du cuir, tanneries, coiffure et fabrication de matériaux pour le Bâtiment et Travaux Publics.

#### f) Consommation de tabac vie entière

La partie du questionnaire relative au tabac a permis de déterminer la consommation de cigarettes, de pipes, de cigares, de cigarillos de chaque sujet. La partie spécifique à la consommation de cigarettes est présentée dans la Figure II-2.

L'historique de consommation de cigarettes a été recueilli de façon détaillée. Un sujet a été défini fumeur s'il avait fumé au moins 100 cigarettes au cours de sa vie. L'âge au début de consommation, le statut tabagique au moment de l'interview et le cas échéant l'âge à l'arrêt de consommation ont été recueillis avant une description plus détaillée par période de consommation dans laquelle on recueillait la quantité de cigarettes consommées, le type de tabac (blond, brun), la marque de cigarettes, la présence d'un filtre ou non, si les cigarettes étaient roulées à la main ou non, la façon

d'inhaler (pas du tout, un peu, profondément) ainsi que l'âge au début et à la fin de cette période. Dès qu'une de ces caractéristiques était modifiée, une autre période de consommation était enregistrée. Les périodes d'arrêt d'au moins 1 an étaient également prises en compte dans le calcul de la durée de consommation.

La consommation de pipe, cigare et cigarillos a été recueillie de façon similaire.

Le recueil d'informations liées à une exposition passive au tabac a concerné les sujets n'ayant fumé ni cigarettes, ni pipes, ni cigarillos. Il leur était demandé s'ils étaient mariés avec un(e) fumeur(se) et si tel était le cas, si leur conjoint fumait en leur présence et combien d'heure par jour ou si d'autres personnes de leur entourage fumaient en leur présence ainsi que sur leur lieu de travail.

Figure II-2 : Partie du questionnaire de l'enquête ICARE relative à la consommation de cigarettes

## VI. TABAC - BOISSONS

1. Au cours de votre vie, avez-vous fumé au moins 100 cigarettes ? oui ☐ non ☐

Si oui, à quel âge avez-vous commencé ?

Fumez-vous encore actuellement ? oui ☐ non ☐ Si non, à quel âge avez-vous arrêté de fumer ?  oui ☐ non ☐

Avez-vous (pour les ex-fumeurs) déjà arrêté de fumer pendant plus d'un an ? de  ans à  ans de  ans à  ans

Si oui, de quel âge à quel âge ? de  ans à  ans de  ans à  ans

Combien fumez-vous ou avez-vous fumé de cigarettes par jour et de quel type ? (noter tous les changements de quantité et de type)

| moins d'une cig/sem        | cig/sem              | cig/jour             | tabac         | marque                                                   | filtre     | roulées à la main                                        | de quel âge          | à quel âge           | Inhaliez-vous la fumée?               |
|----------------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | blond<br>brun | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | oui<br>non | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | non<br>oui un peu<br>oui profondément |

## 2- Variables d'intérêt utilisées dans l'analyse

### a) Facteur de risque principal

La consommation de cigarettes est une exposition déterminée par plusieurs caractéristiques : la durée de consommation, la quantité de tabac consommé, l'âge de début de consommation, le délai depuis l'arrêt, la consommation cumulée exprimée en paquets-années, le type de tabac consommé, la présence d'un filtre et la façon d'inhaler. Nous avons pris un grand soin pour définir toutes ces variables et traiter les données manquantes de façon adéquate.

#### i. Statut tabagique

Le statut tabagique du sujet à l'interview (non fumeur, fumeur à l'interview ou ex-fumeur) a été déterminé en fonction du délai depuis l'arrêt (que nous détaillerons dans la suite de ce paragraphe). Nous avons considéré qu'un sujet était ex-fumeur s'il avait arrêté de fumer depuis plus de 2 ans avant l'interview.

Dans la suite de ma thèse, j'appellerai « fumeur » les sujets ayant fumé ou fumant toujours à l'interview et « fumeur actuel » les sujets fumant toujours à l'interview.

#### ii. Durée

La durée totale de consommation a été calculée en sommant les durées de chaque période de consommation décrites dans le questionnaire. Si des données manquantes apparaissaient au sein de ces périodes, nous avons construit la variable « durée » en soustrayant l'âge de fin de consommation ou l'âge à l'interview (selon que le sujet était toujours fumeur ou non à la date de l'interview) à l'âge de début de consommation.

Le Tableau II-2 présente les variables nécessaires au calcul de la durée de consommation pour un sujet donné.

Tableau II-2 : Exemple d'historique de la consommation de cigarettes d'un sujet

| Identifiant sujet | cig/jour                    | De quel âge | A quel âge |
|-------------------|-----------------------------|-------------|------------|
| 1                 | Q1                          | Début1      | Fin1       |
| 1                 | Q2                          | Début2      | Fin2       |
| 1                 | Période de non consommation |             |            |
| 1                 | Q3                          | Début3      | Fin3       |

- Si toutes les variables Début<sub>i</sub> et Fin<sub>i</sub> étaient connues, la durée totale de consommation du sujet (Durée) était égale à :

$$\text{Durée} = (\text{Fin1}-\text{Début1}) + (\text{Fin2}-\text{Début2}) + (\text{Fin3}-\text{Début3})$$

A ce stade, 392 sujets avaient une durée de consommation manquante, soit 6% de l'échantillon.

- Si une des variables Fin1, Début2, Fin 2 ou Début3 étaient manquantes, la durée totale de consommation du sujet était égale à :

$$\text{Durée} = \text{Fin3} - \text{Début1}$$

- Si Début1 était manquant, nous l'avons remplacé par l'âge de début de consommation renseignée au début du questionnaire consacré au tabac.
- Si Fin3 était manquant, nous l'avons remplacé par l'âge de fin de consommation si le sujet avait déclaré s'être arrêté ou par l'âge à l'interview si le sujet continuait de fumer au moment de l'interview.

Les périodes d'arrêt de plus d'un an ont été prises en compte dans le calcul de la durée totale en soustrayant à la durée la somme des périodes d'arrêt de plus d'un an.

Après cette procédure, la durée de consommation était manquante pour 69 sujets (1 %). Ces sujets ont été exclus de l'analyse lorsque la durée de consommation était considérée.

### iii. Quantité

La quantité de cigarettes fumées est une quantité moyenne pondérée par les durées des périodes qui sont associées à ces quantités.

Par exemple,

$$Quantité = \frac{Q1 * (Fin1 - Début1) + Q2 * (Fin2 - Début2) + Q3 * (Fin3 - Début3)}{(Fin1 - Début1) + (Fin2 - Début2) + (Fin3 - Début3)}$$

A ce stade, 481 sujets avaient une quantité moyenne de cigarettes manquante, soit 8 % de l'échantillon.

- Si l'une des durées était manquante, nous avons pondéré la quantité totale par le nombre de période de chaque sujet, affectant ainsi un poids équivalent à chaque période.
- Si l'une des quantités était manquante, nous avons considéré que la variable était manquante.

Grâce à cette procédure, seuls 82 sujets (1 %) avaient une quantité moyenne de cigarettes manquante. Ces sujets ont été exclus de l'analyse lorsque la quantité moyenne de cigarettes consommées était considérée.

#### iv. Paquets-années

Les paquets-années représentent une consommation cumulée de cigarettes. Nous les calculons en multipliant la quantité par la durée de chaque période et nous sommes le résultat obtenu sur toutes les périodes.

Par exemple,

$$Paquets - années = Q1 * (Fin1 - Début1) + Q2 * (Fin2 - Début2) + Q3 * (Fin3 - Début3)$$

Comme pour les variables précédentes, nous avons calculé deux variables « paquets-années ». Si l'une des quantités ou l'une des durées étaient manquantes, nous les avons remplacées par la variable précédemment calculée.



Dans l'analyse, nous avons utilisé les variables imputées pour les trois composantes: durée, quantité et paquets-années.

v. Délai depuis l'arrêt

Le délai depuis l'arrêt est calculé en soustrayant l'âge à l'interview à l'âge de fin de consommation.

vi. Type de tabac, usage de filtre et inhalation

Le type de tabac a été classé en 3 catégories : brun, blond, ou mixte. Les sujets consommant exclusivement du tabac brun ou blond étaient classés comme tels. Les sujets ayant consommé du tabac brun ou blond au cours de leur vie étaient classés dans la catégorie mixte. De même, pour la variable « utilisation d'un filtre », nous avons utilisé 3 catégories : présence d'un filtre, sans filtre ou mixte. L'inhalation est classé selon l'intensité de l'inhalation : jamais, parfois, souvent ou mixte.

vii. Pipes et cigares

Etant donné le faible nombre de femmes fumant ou ayant fumé la pipe, le cigare ou le cigarillo (n=22 (1.5 %)), la consommation de tabac vie entière chez les femmes correspond à la consommation de cigarettes. Chez les hommes, 483 (9.5 %) sujets ont déclaré fumer la pipe et 584 (11 %) ont déclaré fumer des cigares ou des cigarillos. Nous avons construit une variable binaire selon que le sujet avait été fumeur de pipe et/ou de cigares au cours de sa vie. Cette variable nous a permis d'exclure les sujets qui avaient fumé la pipe et/ou le cigare au cours de leur vie afin de faire par la suite des analyses de sensibilité.

b) Variables d'ajustement

i. L'âge à l'interview

L'âge des sujets à l'interview a été calculé à partir de leur date de naissance et de la date d'interview indiquée sur le questionnaire. L'âge à l'interview a été introduit dans les modèles en 4 classes avec des points de coupure à 50, 60 et 70 ans qui assuraient une répartition homogène des sujets dans chaque classe.

## ii. Le niveau d'éducation

Le plus haut niveau d'éducation des sujets a été regroupé en quatre classes : absence de diplôme ou diplôme inférieur au certificat d'étude, diplôme inférieur au baccalauréat (CAP (certificat d'aptitude professionnel), BEP (brevet d'études professionnelles), Brevet des collèges), baccalauréat et études supérieures.

## iii. L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC a été calculé à partir du poids 2 ans avant l'interview en divisant le poids (en kilogramme) par la taille (en mètre) au carré. L'IMC a été regroupé selon la classification internationale de l'organisation mondiale de la santé (85) de façon suivante : maigre ( $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18.5 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ , utilisé comme groupe de référence) et surpoids ( $25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ) (86).

## iv. L'exposition professionnelle

L'exposition professionnelle concerne l'exposition à des agents tels que l'amiante, la silice, les métaux lourds, les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Une liste des professions et/ou des industries connues (liste A) pour être associés au cancer du poumon initialement a été établie par Jöckel et al. (87) puis mise à jour à plusieurs reprises (88, 89). Cette liste est basée sur les études épidémiologiques et les évaluations de carcinogénicité de ces agents. Nous avons utilisé cette liste pour prendre en compte le poids des expositions professionnelles reconnues dans les cancers du poumon (90). Cette variable est codée de façon binaire : a exercé dans sa vie professionnelle au moins un emploi inclus dans la liste « A » vs n'a jamais exercé d'emplois de la liste « A ».

## v. Antécédent de bronchite chronique

Cette variable est codée de façon binaire : a déclaré avoir souffert de bronchite chronique au cours de sa vie versus n'a jamais déclaré avoir souffert de bronchite chronique.

#### vi. Tabagisme passif

Si le sujet a répondu qu'il était marié à un conjoint fumeur qui fumait en sa présence, s'il habitait avec une ou plusieurs personnes fumant régulièrement, ou s'il travaillait dans un endroit où d'autres personnes fumaient alors le sujet était considéré comme étant exposé au tabagisme passif. La variable est codée de façon binaire : exposé/non exposé.

## C) Méthodes

### 1- Analyse statistique

Dans le cadre d'une enquête cas-témoins, le risque de cancer du poumon peut être estimé par régression logistique conditionnelle ou non conditionnelle, ou par régression polytomique afin de prendre en compte les différentes caractéristiques de la maladie. Les témoins de l'enquête ICARE n'étant pas appariés aux cas de cancer du poumon mais stratifiés selon l'âge et le sexe des cas, nous avons réalisé des régressions logistiques non conditionnelles.

Les données ont été analysées grâce au logiciel SAS version 9.1. Les odds ratio et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés par modèles logistiques simples (cas, témoins) et polytomiques pour comparer les témoins aux carcinomes épidermoïdes, carcinomes à petites cellules et adénocarcinomes. Tous les tests étaient bilatéraux pour un risque de première espèce de 5 %. Les éléments théoriques de ces différents modèles sont présentés ci-dessous.

#### a) Le modèle logistique non conditionnel

Soient  $Y$  une variable binaire associée à un facteur qualitatif à deux classes (0 ou 1) et  $\underline{X} = (X_1, \dots, X_p)$ ,  $p$  variables explicatives qualitatives ou quantitatives. Le modèle logistique modélise la probabilité d'avoir  $[Y=1]$  en fonction des valeurs  $X_1, \dots, X_p$ . Il s'écrit sous la forme suivante :

$$\pi(\underline{X}) = P(Y = 1 | X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp\{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i)\}}$$

Soit :

$$\text{logit } \pi(\underline{X}) = \ln \left( \frac{\pi(\underline{X})}{1 - \pi(\underline{X})} \right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

Les coefficients  $\beta_0, \dots, \beta_p$  sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance non conditionnelle. Ils permettent de mesurer l'association entre une variable d'exposition et la maladie étudiée par l'intermédiaire de l'OR. Prenons l'exemple d'un modèle avec une seule covariable  $X$  prenant les modalités  $x_0$  et  $x_1$ . Ce modèle s'écrit alors :

$$\text{logit } \pi(X) = \beta_0 + \beta X$$

En posant  $P_0 = P(Y = 1|X = x_0)$  et  $P_1 = P(Y = 1|X = x_1)$ , l'odds ratio associé à  $X=x_1$  par rapport à la classe de référence  $X=x_0$ , est égal au rapport suivant :

$$OR = \frac{P_1/(1 - P_1)}{P_0/(1 - P_0)}$$

D'où :

$$\ln OR = \text{logit } P_1 - \text{logit } P_0 = \beta(x_1 - x_0)$$

Et :

$$OR = e^{\beta(x_1 - x_0)}$$

L'OR ainsi calculé correspond à une estimation du risque relatif de maladie chez les sujets de modalité  $x_1$  pour la variable d'exposition par rapport aux sujets de modalité  $x_0$ .

Dans notre étude sur le risque de cancer du poumon chez la femme associé à la consommation de cigarettes et la comparaison de ce risque entre les hommes et les femmes, nous avons calculé les odds ratio , ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % à partir de modèles de régression logistique non conditionnelle, ajustés sur l'âge, le département.

### b) Le modèle polytomique

Le modèle polytomique est la généralisation du modèle logistique pour une variable réponse de plus de deux classes. Nous présentons la régression polytomique pour une variable Y à trois catégories. Notons 0, 1 et 2 les différentes classes de la variable à expliquer Y. Nous modélisons cette variable en fonction de p variables indépendantes  $\underline{X}=(X_1, \dots, X_p)$ .

Ce modèle fait appel à deux fonctions logit. Supposons Y = 0 est la catégorie de référence, le premier logit est alors issu de la comparaison du risque Y = 1 par rapport à Y = 0, et le deuxième du risque de Y = 2 par rapport à Y = 0. En posant  $\pi_j(\underline{X}) = P(Y = j | X_1, \dots, X_p)$  pour j=0,1 ou 2, ces deux fonctions sont de la forme suivante :

$$g_1(\underline{X}) = \ln \left( \frac{\pi_1(\underline{X})}{\pi_0(\underline{X})} \right) = \beta_{10} + \beta_{11}X_1 + \dots + \beta_{1p}X_p$$

$$g_2(\underline{X}) = \ln \left( \frac{\pi_2(\underline{X})}{\pi_0(\underline{X})} \right) = \beta_{20} + \beta_{21}X_1 + \dots + \beta_{2p}X_p$$

Le logit de comparaison de Y=2 par rapport à Y=1 est obtenu en faisant la différence de ces deux expressions :

$$g_2(\underline{X}) - g_1(\underline{X}) = \ln \left( \frac{\pi_2(\underline{X})}{\pi_1(\underline{X})} \right)$$

Comme pour le modèle dichotomique, l'estimation des coefficients du modèle polytomique est obtenue par la méthode du maximum de vraisemblance. On obtient alors les OR correspondant à chacune des modalités 1 et 2 par les mêmes formules que dans le modèle logistique simple.

Le principal avantage du modèle polytomique est de pouvoir comparer adéquatement les deux fonctions logit. Considérons le modèle polytomique suivant où Y est une variable réponse à trois catégories (0, 1 et 2),  $X_1$  une variable d'exposition et  $X_2$  une variable d'ajustement :

$$g_1(\underline{X}) = \beta_{10} + \beta_{11}X_1 + \beta_{12}X_2$$

$$g_2(\underline{X}) = \beta_{20} + \beta_{21}X_1 + \beta_{22}X_2$$

Dans le modèle complet, l'OR comparant le risque associé à l'exposition  $X_1$  chez les sujets de classe  $Y=2$  par rapport à la classe  $Y=1$  est donné directement par  $OR = e^{\beta_{21}-\beta_{11}}$ . Dans l'approche dichotomique répétée on ne peut en principe pas reconstituer ce risque. En effet, le coefficient  $\beta_{11}$  est ajusté pour  $X_2$  suivant la distribution de ce facteur parmi les sujets ayant  $Y=0$  ou  $Y=1$ . De même, le coefficient  $\beta_{21}$  est ajusté pour  $X_2$  parmi les sujets ayant  $Y=0$  ou  $Y=2$ . Les ajustements de ces deux coefficients se réfèrent à des systèmes de poids différents, ce qui peut rendre leur comparaison incorrecte. Dans l'approche polytomique, tous les sujets sont pris en compte pour l'ajustement de  $\beta_{11}$  et  $\beta_{21}$  à  $X_2$ , leur comparaison est alors valide.

Dans notre étude sur le risque de cancer du poumon chez la femme associé à la consommation de cigarettes, nous avons utilisé des modèles polytomiques distinguant les différents types histologiques (épidermoïdes, petites cellules, adénocarcinomes). Ce choix est justifié par le fait que la consommation de cigarettes n'a pas le même poids dans le risque de survenue de ces trois types histologiques. De plus, ces types histologiques présentent des différences certaines quant à la survie des sujets atteints.

### c) Le Critère d'Akaike (AIC)

Le critère d'Akaike est un indice qui permet d'évaluer la performance d'un modèle ainsi que sa complexité. Cet indice permet également de pouvoir comparer des modèles non nécessairement emboîtés entre eux.

Définition :

$$AIC = -2 \log (L) + 2 k$$

Avec :

L : Vraisemblance maximisée

K : nombre de paramètre du modèle

Dans la formulation du critère, on reconnaît deux termes :

- Le premier terme correspond à la performance du modèle : plus la performance est grande, plus l'écart entre la sortie du modèle et la sortie mesurée est faible (c'est-à-dire plus la différence entre les données estimées par le modèle et les données observées est faible), donc plus son logarithme est petit.
- Le deuxième terme exprime la complexité du modèle, qui est proportionnelle au nombre de paramètres de celui-ci.

De façon empirique, une différence d'AIC entre deux modèles inférieure à 4 est considérée comme négligeable. Si cette différence est comprise entre 4 et 10, elle est considérée comme modérée. Enfin, si cette différence est supérieure à 10 alors elle est considérée comme importante.

#### d) Fraction de risque attribuable

Le risque attribuable (ou fraction de risque attribuable) correspond à la proportion de cas dans la population étudiée qui peut être imputée à l'exposition à ce facteur. Le risque attribuable à un facteur de risque donné permet de quantifier le nombre de cas évitables en supprimant ce facteur d'exposition et se définit de la manière suivante :

$$RA = \frac{P_E (OR - 1)}{P_E (OR - 1) + 1}$$

Où :  $-P_E$  est la fréquence d'exposition dans l'ensemble de la population

## 2- Modélisation des variables continues

Modéliser c'est concevoir un modèle théorique qui s'approcherait le plus possible de la réalité. Nous ne connaissons pas la vraie relation entre une variable réponse et une variable explicative et nous ne connaissons pas la forme sous laquelle cette variable explicative doit être considérée dans le modèle.

Cependant, grâce à nos données et aux outils qui sont à notre disposition, nous avons cherché quelle était la nature de la relation entre le risque de cancer du poumon et les différentes caractéristiques quantitatives de la consommation de cigarettes (durée, quantité, délai depuis l'arrêt).

Il existe plusieurs façons de prendre en compte une variable quantitative dans des modèles de régression : i) décomposer cette variable en k variables binaires et inclure k-1 de ces variables dans le modèle (variables catégorielles), ii) considérer cette variable en continue si la linéarité n'a pas été rejetée iii) utiliser des polynômes fractionnaires (91), iv) utiliser des régressions splines (92), et en particulier, des régressions utilisant des fonctions splines cubiques restreintes (RCS). Nous présentons ci-dessous les avantages et les limites de ces différentes possibilités.

#### a) Variables quantitatives analysées en catégories

Dans ce cas de figure, les variables ne sont pas utilisées dans l'analyse sous la forme où elles ont été relevées dans l'enquête. Considérons l'âge par exemple. Il s'agit d'une variable quantitative. Elle peut être scindée en 4 classes ; par exemple : moins de 40 ans, 40-49 ans, 50-59 ans, plus de 60 ans et peut être remplacée par 3 variables dichotomiques,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  selon le schéma suivant :

**Tableau II-3 : Codage d'une variable quantitative à l'aide de variables indicatrices**

| Age (année) | $X_1$ | $X_2$ | $X_3$ |
|-------------|-------|-------|-------|
| <40         | 0     | 0     | 0     |
| 40-49       | 1     | 0     | 0     |
| 50-59       | 0     | 1     | 0     |
| ≥60         | 0     | 0     | 1     |

Le modèle s'écrit alors :

$$\text{logit } P = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

Cette modélisation de la variable quantitative a l'avantage de ne faire aucune hypothèse a priori sur la relation entre la variable réponse et la variable à expliquer. Cependant, les modèles qui utilisent des catégories supposent que conditionnellement aux autres variables incluses dans le modèle, le



risque de cancer du poumon à l'intérieur d'une catégorie est constant. Catégoriser une variable continue ne permet donc pas d'utiliser l'ensemble des informations recueillies et le choix des points de coupure entre les catégories peut influencer les estimations du risque relatif de maladie (92).

De façon générale, introduire des variables catégorielles dans un modèle pose le problème du choix des points de coupure. Ce choix est basé sur les points de coupure trouvés dans la littérature, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature. Il faut également vérifier que les effectifs par classe sont suffisants pour réaliser des analyses sans craindre des problèmes de convergence. Les variables liées à la consommation de tabac ont été découpées selon des classes basées sur la distribution des cas et des témoins afin d'assurer un nombre suffisant de sujet par classe. En effet, nous ne nous sommes pas basés sur la distribution des témoins seulement car il existe un véritable déséquilibre en termes d'effectif entre les cas et les témoins pour les variables concernant la consommation de cigarettes.

#### b) Variables quantitatives analysées en continue

Dans ce cas de figure, il s'agit d'inclure la variable telle quelle dans le modèle. L'OR estimé indiquera alors l'augmentation de risque pour une unité de la variable explicative. Le modèle s'écrit comme suit :

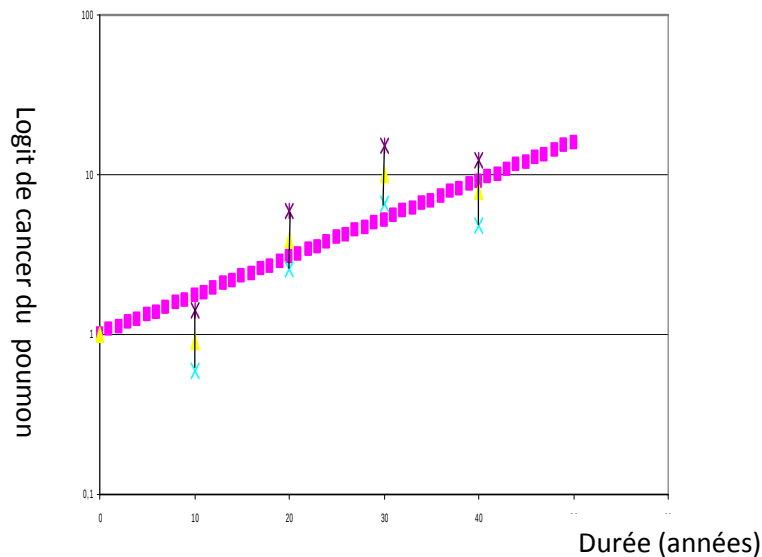
$$\text{logit } P = \alpha + \beta X$$

Cette modélisation permet de prendre en compte l'ensemble de l'information mais fait une hypothèse forte de linéarité entre la variable réponse et la variable à expliquer.

La représentation graphique de la modélisation de la durée de consommation en continue et en classe est présentée dans la Figure II-3. Comme on le voit très bien sur cette figure, la linéarité de la relation entre le risque de cancer du poumon et la durée de consommation est imposée par la façon dont on a inclus la durée dans le modèle logistique. La prise en compte de la durée en classe montre

cependant que cette relation n'est pas complètement linéaire et forme un plateau en fin de distribution.

Figure II-3 : Logit de cancer du poumon en fonction de la durée de consommation de cigarettes (années), selon le codage de la variable (continue ou catégories) [population : femmes fumeuses et non fumeuses]



### c) Polynômes fractionnaires à deux termes

On appelle polynôme, une expression de la forme :

$$a_0 + a_1X + a_2X^2 + \dots + a_nX^n$$

Les polynômes sont un choix classique dans la modélisation de la relation entre une variable réponse et une ou plusieurs covariables continues. Cependant ces polynômes manquent souvent de souplesse et ne se prêtent pas à la plupart des cas rencontrés en pratique. En effet, un polynôme de degré faible (degré 1 ou 2) ne s'ajustera pas aux données de façon adéquate et un polynôme de degré trop élevé (supérieur à 2) souffrira de phénomènes tels que le end effect (mauvais ajustement aux extrémités) ou le waviness (ajustement en forme de vague).

Un polynôme fractionnaire à deux termes (91, 93) est une extension des polynômes ordinaires où les exposants peuvent être négatifs ou non entiers pris dans l'ensemble prédéfini de valeur  $S=\{-2;-$

1 ; -0.5 ; 0 ; 0.5 ; 1 ; 2 ; 3 ; max (3,m)}. Le polynôme fractionnaire permet plus de souplesse et s'adapte mieux aux données. Le modèle s'écrit de la façon suivante :

$$\text{logit } P = \begin{cases} \alpha + \beta_1 X^p + \beta_2 X^q & \text{si } p \neq q \\ \alpha + \beta_1 X^p + \beta_2 X^q \ln(X) & \text{si } p = q \end{cases}$$

Le polynôme fractionnaire est déterminé par une méthode de sélection pas à pas des différentes combinaisons possibles d'exposants. La méthode de sélection du « meilleur » polynôme fractionnaire est celle du critère d'Akaike et a été réalisée sous STATA à l'aide d'une macro intégrée au logiciel (Commande *mfp logit*). Voici comment la sélection est réalisée par le logiciel :

Stratégie de choix du modèle avec les polynômes fractionnaires (94)

1-La macro choisit le meilleur polynôme fractionnaire à 2 termes (c'est-à-dire celui qui a la plus grande vraisemblance). Le choix de prendre un polynôme fractionnaire à 2 termes est justifié par le fait que si on prenait plus de terme, on accorderait trop d'importance aux fluctuations d'échantillonnage.

2-Comparaison de ce modèle avec celui n'incluant pas la variable. Si le test est non significatif, la variable n'est pas incluse dans l'analyse.

3-sinon, comparaison du meilleur polynôme fractionnaire à 2 termes avec le meilleur polynôme fractionnaire à 1 terme.

La modélisation simultanée de plusieurs variables continues par polynômes fractionnaires se fait de la façon suivante :

1-On ordonne les variables selon la valeur croissante du degré de signification de la pente dans des modèles linéaires avec les variables une par une.

2-Choix du meilleur modèle pour la première variable (les autres étant dans le modèle sous forme linéaire) : comme montré précédemment.

3-On recommence pour les variables suivantes en ajustant sur celles qui ont été traitées avec la modélisation qui leur a été attribuée.

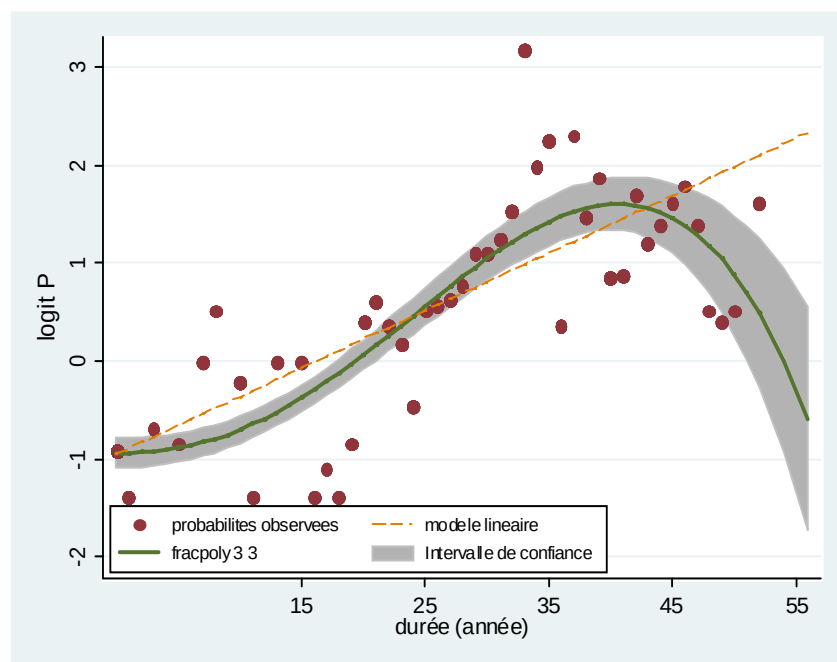
4- On recommence le cycle jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de changement.

Le Tableau II-4 présente les polynômes fractionnaires sélectionnés par la macro pour les deux principales variables : durée de consommation et quantité moyenne. Nous avons considéré dans un premier temps la population entière des femmes (fumeuses et non fumeuses), puis nous avons dans un second temps considéré uniquement la population des fumeuses (en excluant les non fumeuses). La représentation graphique du risque relatif de cancer du poumon chez les femmes en fonction de la durée de consommation exprimée par le polynôme fractionnaire est présentée dans la Figure II-4.

**Tableau II-4 : Modélisation de la durée de consommation et de la quantité consommée par polynômes fractionnaires selon la population considérée (modélisation univariée).**

| <b>Variables</b> | <b>Test linéarité</b> | <b>Population entière</b>           | <b>Population de fumeuses</b> |
|------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Durée (x)        | Non linéaire          | $x^3 + x^3 \ln(x)$                  | $x^3 + x^3 \ln(x)$            |
| Quantité (y)     | Non linéaire          | $\frac{1}{\sqrt{(y)}} + \sqrt{(y)}$ | $\sqrt{(y)}$                  |

Figure II-4 : Association dose-réponse entre le logit de la probabilité d'être atteint d'un cancer du poumon et la durée de consommation [Population des femmes fumeuses et non fumeuses]. La durée de consommation est codée à l'aide des polynômes fractionnaires



Comme le montre les résultats présentés au Tableau II-4 les polynômes trouvés peuvent être différents selon la population considérée. C'est le cas pour la variable quantité.

Le principal inconvénient des polynômes fractionnaires est d'être très, voir trop sensible aux fluctuations d'échantillonnage. On voit clairement sur la Figure II-4 que le risque relatif de cancer du poumon s'effondre pour des durées supérieures à 40 ans, alors que l'analyse en catégories montre également une diminution de l'OR de cancer du poumon, mais non significative, comme on le verra dans la section résultat Tableau II-17.

Pour pallier à cet inconvénient nous avons exploré la modélisation par splines cubiques restreints.

#### d) Splines cubiques restreints— test de linéarité

L'objectif des fonctions splines est de remplacer une simple fonction  $f$  définie sur la totalité de l'ensemble de définition par plusieurs polynômes (splines) de faibles degrés et définis par intervalle (95). Les points qui divisent l'ensemble de définition en intervalles sont appelés « nœuds ». La fonction spline de premier ordre est une somme de droites avec une rupture de pente à chaque

nœud ; la fonction spline d'ordre deux est une somme de polynômes d'ordre 2 avec un lissage à chaque nœud. les fonctions splines cubiques restreintes sont des polynômes de degrés 3 avec également la particularité d'un lissage à chaque nœud pour ne pas avoir de rupture de pente aux nœuds et auxquelles on impose la linéarité de l'association avant le premier nœud et au delà du dernier nœud (95).

Définition : Soit Y l'évènement que l'on veut expliquer par une variable V. Soit  $S_{RCS}$  la fonction spline cubique restreinte à k nœuds, composée de k-1 splines  $S_i$ . Un modèle de régression logistique univarié utilisant une fonction RCS pour quantifier l'association avec V s'écrit de la façon suivante :

$$\text{logit } P = \alpha + S_{RCS}(v) = \alpha + \sum_{i=0}^{k-2} \hat{\delta}_i \cdot S_i(v)$$

Avec :

$$S_0(v) = v \quad (\text{le 1}^{\text{er}} \text{ spline est linéaire})$$

$$\forall i \in \{1, \dots, k-2\}, S_i(v) = (v - n_i)_+^3 - \frac{n_k - n_i}{n_k - n_{k-1}} (v - n_{k-1})_+^3 + \frac{n_{k-1} - n_i}{n_k - n_{k-1}} (v - n_k)_+^3$$

Où  $n_j$  est la valeur du  $j^{\text{ème}}$  nœud ( $j \in \{1, \dots, k\}$ )

Et

$$(v - n_i)_+ = \begin{cases} v - n_i & \text{si } v - n_i > 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

La mise en œuvre de fonctions splines cubiques restreintes (RCS) dans le modèle de régression logistique sous SAS a été possible grâce à une macro mise en place par Loïc Desquilbet (96).

La macro utilisée pour implémenter les RCS est une macro SAS RCS Reg (96) qui permet tout d'abord de créer des fonctions RCS à 3,4 ou 5 nœuds de la variable quantitative et d'introduire ces splines dans une régression multi variée logistique afin d'évaluer la forme de l'association entre la variable quantitative et l'évènement étudié. La macro permet également de tester la non linéarité de la variable sur l'évènement.

La représentation graphique de la modélisation à l'aide des splines de la durée de consommation, de la quantité moyenne et du délai depuis l'arrêt est présentée dans les Figures II-8-9-10.

#### i. Splines et choix des nœuds

Il est reconnu que le nombre de nœuds a un faible impact sur la forme de l'association entre la variable continue et la survenue de la maladie (97). La macro qui nous a permis de mettre en œuvre les splines cubiques restreints permettait de choisir de 3 à 5 nœuds. Dans un souci de parcimonie, nous avons choisi 3 nœuds que nous avons placés en fonction des percentiles de la distribution des variables (5 %, 50 % et 95 %). Le premier nœud et le dernier nœud ont été choisis de telle sorte que les valeurs extrêmes n'influencent pas les estimations. Le nœud intermédiaire correspond à la plus grande densité des données. . Il a été montré que le fait de prendre 3 nœuds était préférable dans le cadre d'un test de linéarité (96). De plus, nous avons également réalisé ces analyses en prenant 4 et 5 nœuds et nous n'avons pas observé de grande différence dans la forme de la courbe représentant l'association entre les variables continues et la survenue de la maladie.

Il faut cependant faire attention qu'un choix a posteriori de l'emplacement des nœuds peut facilement biaiser la représentation graphique.

L'avantage des fonctions splines cubiques restreints contrairement aux fonctions splines non cubiques restreintes est qu'elles ne sont pas sensibles aux valeurs observées excentriques du premier et dernier intervalle. Les RCS ont une contrainte supplémentaire de linéarité pour les deux intervalles extrêmes.

La modélisation par spline n'est pas très différente dans son principe de la modélisation par polynôme fractionnaire. La macro réalisée par Loïc Desquilbet rend l'utilisation de cette méthode très aisée. Cette méthode est un bon moyen de visualiser de manière graphique la forme des relations entre les variables continues considérée et le logit de la probabilité d'être malade.

### e) Splines vs polynômes fractionnaires

Les modèles paramétriques tels que les polynômes fractionnaires ont des inconvénients dans la modélisation de variables continues. Ils manquent de flexibilité et peuvent conduire à un mauvais ajustement aux données en donnant une fausse idée de la relation entre la variable étudiée et la variable réponse. Cette fausse idée est confortée par l'apparente précision de cette modélisation. Le problème principal est que cette modélisation peut être inappropriée aux valeurs extrêmes (end effects), comme nous avons pu l'observer pour la variable « durée » chez les femmes où les OR estimés pour des durées supérieures à 40 années sont plus importants que les OR pour des durées inférieures à 40 années.

Les méthodes de régression telles que les fonctions splines sont plus flexibles et le fait que leurs intervalles de confiance soient plus larges et probablement plus réalistes en font une méthode de choix par rapport aux polynômes fractionnaires. De plus, le fait qu'il s'agissent de méthodes de régression locale (régression entre deux nœuds) permet de mieux mettre en évidence le nombre de données disponibles pour estimer le risque près d'un point donné (91).

Il est à noter également, que dans la modélisation par polynômes fractionnaires ou par splines cubiques restreints, dans lesquelles l'AIC est utilisé pour choisir le meilleur modèle, l'erreur de type I, plus souvent appelée erreur de première espèce  $\alpha$  est légèrement augmentée dans le modèle final (98).

### **3- Modélisation des caractéristiques d'une même exposition**

La consommation de tabac est définie par plusieurs variables : durée de consommation, quantité consommée, âge de début, âge de fin, délai depuis l'arrêt, type de tabac consommé, présence d'un filtre, façon d'inhaler la fumée. La prise en compte, dans un modèle, de toutes ces variables est impossible, particulièrement en ce qui concerne les variables temporelles, à cause de la colinéarité qui existent entre ces variables. Par ailleurs, l'inclusion des non exposés, c'est-à-dire des non fumeurs, dans le modèle est également un point important pour prendre en compte ces variables, en

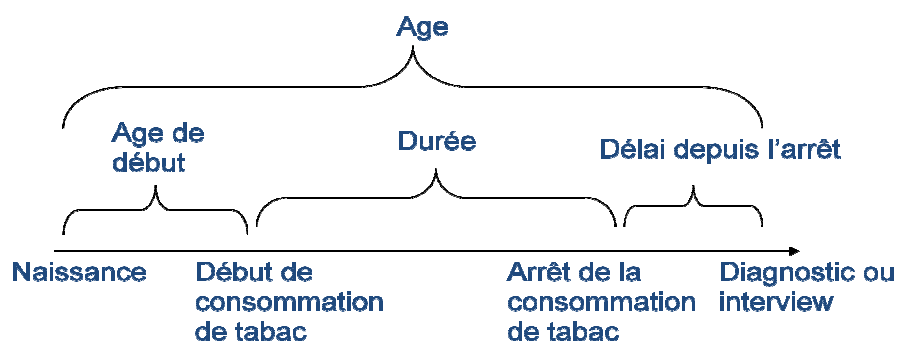


particulier lorsque les variables sont considérées de façon catégorielles. Nous exposons ci-dessous, ces difficultés pour prendre en compte plusieurs caractéristiques de l'exposition au tabac dans un même modèle.

#### a) Multicolinéarité des variables temporelles

Lorsque nous utilisons plusieurs caractéristiques d'une même exposition, il est difficile d'ajuster chaque caractéristique sur les autres en utilisant un modèle logistique standard (99). En effet, les variables âge de début, durée, délai et âge au diagnostic/interview sont liées entre elles, c'est-à-dire que la valeur de chacune d'elle peut être déduite des autres variables (Figure II-5). Et donc leurs effets propres ne peuvent être séparés les uns des autres.

Figure II-5 : Relations théoriques entre l'âge de début de consommation, la durée de consommation, le délai depuis l'arrêt et l'âge à l'interview



Nous avons donc introduit uniquement les variables non colinéaires dans les différents modèles utilisés. Par exemple, nous avons étudié le délai depuis l'arrêt chez les fumeurs en ajustant sur la quantité et non sur la durée.

#### b) Comment caractériser la population des non fumeurs ?

Quelque soit la modélisation choisie pour la variable à expliquer, quantitative ou catégorielle, lorsque l'on assigne la valeur 0 aux non fumeurs, cela suppose que la seule différence entre les non fumeurs et les fumeurs est quantitative. Cela suppose également qu'il n'y a pas de différence qualitative entre ces deux populations, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de facteurs de confusion non pris en compte dans l'analyse qui expliquerait pourquoi certaines femmes sont fumeuses et pourquoi

d'autres ne le sont pas. Greenland a proposé, pour prendre en compte cette différence « qualitative » entre fumeurs et non fumeurs, de modéliser les variables de consommation de tabac et d'introduire dans le modèle une variable indicatrice (fumeur ou ex fumeur vs non fumeur) (92).

Il a ensuite proposé (100) de tester l'existence de cette différence qualitative en comparant deux modèles: le 1<sup>er</sup> modèle avec la variable durée sous forme de variable quantitative, valant 0 pour les non fumeurs et un 2<sup>ème</sup> modèle avec une indicatrice d'exposition au tabac et la variable durée codée uniquement chez les fumeurs (le codage de la durée pour les non fumeurs est donnée manquante).

La comparaison de ces deux modèles sur nos données confirme effectivement une différence qualitative entre les non fumeurs et les fumeurs.

En conséquence, nous avons introduit dans notre méthode de recherche pas à pas (voir page 65 ) d'un indice composite de consommation de cigarettes vie entière une variable indicatrice d'exposition afin de distinguer les non fumeurs des fumeurs.

#### c) Non fumeurs en classe de référence et variables catégorielles

Mc Knight (99) a mis en évidence l'impossibilité d'introduire dans un même modèle deux variables caractérisant une exposition quelconque (par exemple la durée de consommation et la quantité moyenne fumée), lorsque celles-ci sont considérées de façon catégorielle et que la catégorie de référence est représentée par les non exposés (ici les non fumeurs). En effet, comme nous le montrons dans le Tableau II-5, le problème est lié à l'impossibilité de comparer des sujets non exposés et donc avec une quantité nulle avec des sujets ayant des durées d'exposition supérieure à 0.

**Tableau II-5 : Distribution d'une population en fonction de la durée de consommation et la quantité moyenne exprimées toutes les deux sous forme de catégories, en intégrant les non fumeurs dans le codage des variables.**

| Quantité<br>(cig/jour) | Durée de consommation (années) |     |       |     |
|------------------------|--------------------------------|-----|-------|-----|
|                        | Non fumeurs                    | <10 | 10-20 | >20 |
| Non fumeurs            | ☒                              |     |       |     |
| <10                    |                                | ☒   | ☒     | ☒   |
| 10-20                  |                                | ☒   | ☒     | ☒   |
| > 20                   |                                | ☒   | ☒     | ☒   |

Nous remarquons que les cellules vides ne peuvent pas contenir de données. Cette impossibilité statistique ne nous permet donc pas d'ajuster la durée de consommation sur la quantité dans un modèle où les non fumeurs sont pris comme classe de référence et les variables codées de façon catégorielle.

#### **4- Recherche d'un indice composite de consommation de cigarettes**

Compte tenu des difficultés que nous avons énoncées précédemment (multicolinéarité, indicatrice d'exposition, variables catégorielles et inclusion des non fumeurs dans le codage), nous avons recherché un indice composite pour caractériser l'ensemble de la consommation de cigarettes. Dans un premier temps, nous avons effectué une recherche pas à pas de la meilleure combinaison possible des variables : durée, quantité, délai depuis l'arrêt en les prenant telles quelles ou en prenant une fonction de ces variables, et en considérant également une variable indicatrice d'exposition (fumeurs, non fumeurs). Nous avons ensuite comparé cette modélisation avec un indice d'exposition au tabac, le comprehensive smoking index (CSI) adapté par K. Leffondré dans le cadre du cancer du poumon.

##### **a) Recherche pas à pas**

Dans un premier temps, nous avons considéré les différentes variables de consommation (durée, quantité, délai depuis l'arrêt et âge de début de consommation) sous forme de fonctions mathématiques. Les fonctions utilisées sont la fonction Ln (logarithme népérien), racine et polynomiale. Afin de contourner les problèmes de multicolinéarité nous empêchant de mettre dans un même modèle la durée, le délai depuis l'arrêt et l'âge de début de consommation (plus l'âge à

l'interview), nous avons exploré cette recherche d'indice en considérant d'une part les fumeurs à l'interview et les non fumeurs et d'autre part les ex fumeurs et les non fumeurs. Le choix des fonctions utilisées était basé sur la littérature et sur les différents résultats retrouvés dans l'analyse par polynômes fractionnaires. La méthode de sélection du modèle final est celle du critère d'Akaike.

Cette recherche pas à pas de la meilleure modélisation des différentes caractéristiques de consommation de cigarettes a été réalisée sur l'échantillon des femmes de l'étude ICARE et non chez les hommes ou sur l'ensemble de l'échantillon. En effet, au début de ce travail, la saisie et le nettoyage des données avaient été réalisés en priorité chez les femmes de l'étude ICARE.

Les résultats de cette recherche pas à pas dans la population des fumeuses à l'interview et non fumeuses sont présentés dans le Tableau II-6. Nous avons dans un premier temps considéré un modèle contenant uniquement l'indicatrice d'exposition (Ind E) et la durée de façon continue (Modèle 1). L'AIC de ce modèle le plus simple était égal à 1260.3 et les deux variables étaient significativement associées au risque relatif de cancer du poumon. Dans le modèle suivant, nous avons introduit la quantité de façon continue et nous avons amélioré l'AIC (1218) et toutes les variables étaient significatives (Modèle 2). Puis nous avons testé différentes fonctions des variables introduites dans le modèle (par exemple, durée<sup>3</sup> ou  $\sqrt{\text{quantité}}$ ). Le dernier modèle (Modèle 5), qui comprenait l'indicatrice d'exposition, la durée au cube et la quantité, avait le meilleur AIC, c'est-à-dire le plus petit (AIC=1206) et toutes les variables introduites dans le modèle étaient significatives.

**Tableau II-6 : Adéquation (mesurée par l'AIC) des différents modèles aux données [Population : Femmes fumeuses actuelles et non fumeuses]**

| Modèles | Variables incluses dans le modèle | AIC  | Pr > Khi2 |
|---------|-----------------------------------|------|-----------|
| 1       | Ind E <sup>1</sup>                | 1260 | P<0.0001  |
|         | Durée                             |      | P<0.0001  |
| 2       | Ind E <sup>1</sup>                | 1218 | P<0.0001  |
|         | Durée                             |      | P<0.0001  |
|         | Quantité                          |      | P<0.0001  |
| 3       | Ind E <sup>1</sup>                | 1213 | P<0.0001  |
|         | durée                             |      | P<0.0001  |
|         | Quantité                          |      | P=0.14    |
|         | √ Quantité                        |      | P=0.09    |
| 4       | Ind E <sup>1</sup>                | 1219 | P<0.0001  |
|         | paquets-années                    |      | P<0.0001  |
| 5       | Ind E <sup>1</sup>                | 1206 | P<0.0001  |
|         | durée <sup>3</sup>                |      | P=0.002   |
|         | quantité                          |      | P<0.0001  |

Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge et le département

<sup>1</sup> Ind E, Indicatrice d'exposition (=0 pour les non fumeurs, =1 pour les fumeurs ou ex fumeurs)

Les résultats de la recherche pas à pas chez les femmes ex-fumeuses et non fumeuses sont présentés dans le Tableau II-7. Comme nous pouvons le constater, les valeurs de l'AIC de chaque modèle étaient très proches les unes des autres, ce qui témoigne d'une absence d'amélioration de la modélisation quelle que soit les variables considérées. Par ailleurs, les résultats montrent quel que soit les modèles testés une association faible avec la quantité fumée et plus surprenant encore une relation non significative entre le délai depuis l'arrêt et le risque de cancer du poumon. Nous avons considéré de ce fait cette recherche pas à pas hasardeuse et avons préféré considérer un indice composite déjà validé dans un précédent travail sur les cancers du poumon, le *Comprehensive smoking index*.

**Tableau II-7 : Adéquation (mesurée par l'AIC) des différents modèles aux données [Population : Femmes ex-fumeuses et non fumeuses].**

| Modèles | Variables incluses dans le modèle | AIC    | Pr > Khi2 |
|---------|-----------------------------------|--------|-----------|
| 6       | Ind E <sup>1</sup>                | 1078.8 | P<0.0001  |
|         | Durée                             |        | P<0.0001  |
| 7       | Ind E <sup>1</sup>                | 1074.2 | P<0.0001  |
|         | Durée                             |        | P<0.0001  |
|         | Quantité                          |        | P=0.051   |
| 8       | Ind E <sup>1</sup>                | 1074.5 | P=0.06    |
|         | Durée                             |        | P=0.005   |
|         | Quantité                          |        | P=0.02    |
|         | Quantité <sup>2</sup>             |        | P=0.11    |
|         | Age début                         |        | P=0.33    |
| 9       | Ind E <sup>1</sup>                | 1073.4 | P<0.0001  |
|         | Durée                             |        | P=0.02    |
|         | Quantité                          |        | P=0.02    |
|         | Quantité <sup>2</sup>             |        | P=0.11    |
|         | Délai                             |        | P=0.68    |
| 10      | Ind E <sup>1</sup>                | 1076   | P=0.11    |
|         | Durée                             |        | P=0.04    |
|         | Quantité                          |        | p=0.08    |
|         | Délai                             |        | p=0.40    |

Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge et le département

<sup>1</sup> Ind E, Indicatrice d'exposition (=0 pour les non fumeurs, =1 pour les fumeurs ou ex fumeurs)

#### **b) Comprehensive Smoking Index**

Le Comprehensive Smoking Index (CSI) est un indice composite qui permet de résumer l'histoire tabagique vie entière en une seule variable. Cet indice avait été adapté par K. Leffondré et al. pour être utilisé dans le cadre de données épidémiologiques sur le cancer du poumon (101). Le CSI englobe des mesures de durée de consommation (dur), de quantité de cigarettes consommées (int) et de délai depuis l'arrêt (tsc) dans un même indice.

Karen Leffondré a proposé l'indice suivant:

$$CSI = (1 - 0.5^{dur^*/\tau}) * (0.5^{tsc^*/\tau}) * \ln(int + 1)$$

Où  $\tau$  est le paramètre de demi-vie et  $\delta$  un paramètre de décalage temporel,  $tsc^* = \max(tsc - \delta, 0)$ , et  $dur^* = \max(dur + tsc - \delta, 0) - tsc^*$ .

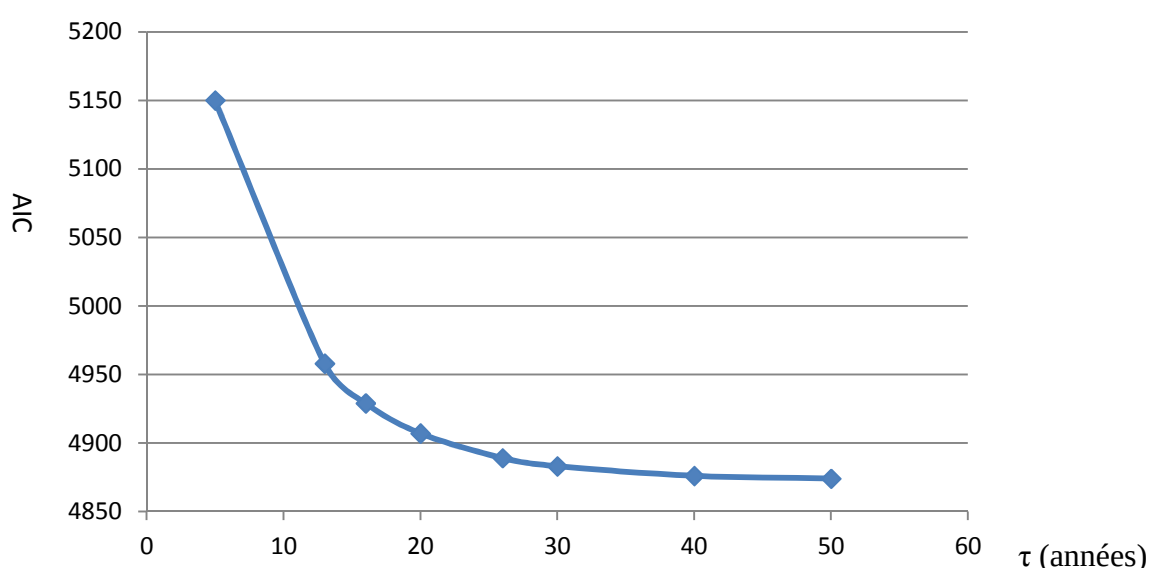
La première étape pour construire le CSI a consisté à estimer  $\tau$  et  $\delta$ . Le paramètre de décalage temporel  $\delta$  permet de prendre en compte le fait que le risque de cancer du poumon parmi les personnes qui ont arrêté de fumer augmente dans les deux premières années après l'arrêt (102). Cette augmentation du risque est vraisemblablement due au décalage entre l'arrêt de la consommation de cigarettes pour raison de santé (bronchite, mal de gorge etc...) et la détection de la maladie. Le paramètre  $\tau$  est un paramètre qui n'est pas directement interprétable. En revanche, il influence la forme de la relation entre le CSI et la durée, la quantité ou le délai et donc la relation entre le risque de survenue du cancer et la durée, la quantité ou le délai. Afin d'identifier la meilleure combinaison de ces deux paramètres, nous avons réalisé une série de modèles, chacun correspondant à différentes paires de  $(\tau, \delta)$ , sélectionnés à partir d'une grille à deux dimensions. En particulier, nous avons testé différentes valeurs de  $\tau$  comprises entre 11 et 50 avec une incrémentation de 1, et différentes valeurs de  $\delta$  comprises entre 0.1 et 2.7 avec une incrémentation de 0.1. Ces valeurs correspondent aux limites des intervalles de confiance à 95 % retrouvés par Karen Leffondré dans son travail. L'adéquation de ces modèles a été comparée en utilisant le critère d'information d'Akaike (AIC). Le modèle qui a conduit à obtenir le plus petit AIC a été identifié et les valeurs correspondantes de  $\tau$  (=26 ans) et  $\delta$  (=1) ont été utilisés dans toutes les analyses.

Les paramètres  $\tau$  et  $\delta$  ont été estimés chez les hommes et les femmes simultanément afin de considérer des paramètres identiques et obtenir ainsi un CSI calculé de façon identique chez les hommes et les femmes. Nous avons également réalisé ces estimations en considérant les hommes et les femmes séparément afin d'évaluer l'influence de la population d'étude. Les résultats de ces

analyses de sensibilité étaient identiques quelque soit la population considérée. Ce résultat est cohérent avec l'idée que  $\tau$  est un paramètre qui détermine la forme de la relation entre le CSI et les différentes composantes que sont la quantité, la durée et le délai. Il y a peu de raison de penser que cette forme de relation varie selon le sexe, ce qui est confirmé par l'analyse de sensibilité.

Les résultats de l'estimation de  $\tau$  (pour un  $\delta = 0.7$ ) chez les hommes et chez les femmes et pour l'ensemble des cancers sont présentés dans la Figure II-6.

Figure II-6 : Impact de  $\tau$  sur l'adéquation (AIC) du modèle utilisant le CSI pour  $\delta=0.7$



Le CSI est donc l'outil qui nous servira pour comparer les risques de cancer du poumon entre les hommes et les femmes. Il sera également utile en tant que variable d'ajustement pour l'étude des facteurs reproductifs. Le principal avantage de cet indice est du au fait qu'il prend en compte les 3 composantes principales de la consommation de tabac : la durée, la quantité et le délai depuis l'arrêt. Il permet également d'assurer la parcimonie du modèle sur les paramètres.

Nous avons ensuite comparé les modèles trouvés dans la recherche pas à pas au modèle incluant le CSI et nous avons pu mettre en évidence un véritable gain en termes d'adéquation aux données lorsque les ex fumeuses étaient incluses dans l'analyse. Les résultats chez les femmes fumeuses et non fumeuses sont présentés dans le Tableau II-8 et les résultats chez les femmes ex-fumeuses et



non fumeuses sont présentés dans le Tableau II-9. Comme nous pouvons le voir dans les deux tableaux, l'ajout de l'indicatrice d'exposition n'apporte rien en termes d'adéquation aux données.

**Tableau II-8 : Adéquation des modèles incluant le CSI selon la présence de l'indicatrice d'exposition [Population : femmes fumeuses actuelles et non fumeuses]**

| Modèles | Variables incluses dans le modèle | AIC  | Pr>Khi2  |
|---------|-----------------------------------|------|----------|
| 11      | indE <sup>1</sup>                 | 1276 | P<0.0001 |
|         | CSI                               |      | P<0.0001 |
| 12      | CSI                               | 1223 | P<0.0001 |

Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge et le département

<sup>1</sup> Ind E, Indicatrice d'exposition (=0 pour les non fumeurs, =1 pour les fumeurs ou ex fumeurs)

**Tableau II-9 : Adéquation des modèles incluant le CSI selon la présence de l'indicatrice d'exposition [Population des femmes ex-fumeuses et non fumeuses]**

| Modèles | Variables incluses dans le modèle | AIC    | Pr>Khi2  |
|---------|-----------------------------------|--------|----------|
| 13      | indE <sup>1</sup>                 | 1128.9 | P<0.0001 |
|         | CSI                               |        | P<0.0001 |
| 14      | CSI                               | 1065.6 | P<0.0001 |

Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge et le département

<sup>1</sup> Ind E, Indicatrice d'exposition (=0 pour les non fumeurs, =1 pour les fumeurs ou ex fumeurs)

## D) Résultats

### 1- Représentativité des témoins par rapport à la population française

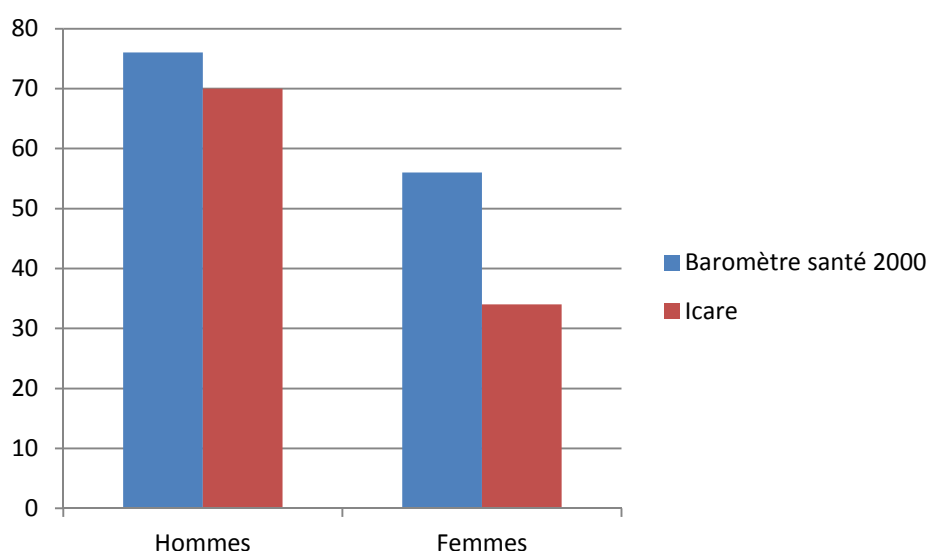
L'étude Icare a été réalisée dans 10 départements français représentant environ 13 % de la population française. Bien qu'il s'agisse d'une étude à visée étiologique qui à ce titre ne demande pas de constituer un groupe témoins représentatif de la population française mais qui impose que cet échantillon soit comparable à la population des cas, nous avons comparé à titre indicatif quelques caractéristiques socio-démographiques du groupe témoins par rapport à la population française. Les témoins étaient stratifiés sur la distribution d'âge et de sexe des cas avec une stratification supplémentaire effectuée afin de s'assurer que la distribution par statut socio économique des

témoins était comparable à celle de la population générale. Pour être indicative de la qualité de l'échantillonnage des témoins, ces comparaisons devaient tenir compte de l'âge.

#### a) Le tabac

Dans notre étude, la proportion de fumeurs (ex-fumeur compris) est de 70 % chez les hommes témoins et 34 % chez les femmes témoins. Nous avons comparé ces proportions avec les résultats du Baromètre santé 2000 et nous avons trouvé des proportions assez proches, notamment chez les hommes avec 76 % de fumeurs ou ex fumeurs chez les hommes et 56 % chez femmes.

**Figure II-7 : Comparaison de la proportion de fumeurs chez les hommes et les femmes de l'échantillon de témoins ICARE avec l'enquête Baromètre Santé 2000.**



Nous avons comparé également l'âge de début de consommation de cigarettes entre notre population d'étude et celle du Baromètre santé 2000. Dans la population générale, les hommes ont commencé à fumer vers 17 ans contre 19 ans chez les femmes. Nous observons des âges de début de consommation très similaires dans notre étude, puisqu'en moyenne les hommes ont commencé à fumer vers 17 ans et les femmes vers 20 ans.

De plus, la quantité de cigarettes moyenne consommées de nos sujets est également proche de celle déclarée en population générale. En effet, la quantité moyenne de cigarettes par jour en population générale est de 16 pour les hommes et 14 pour les femmes. Dans notre étude, la quantité moyenne de cigarettes par jour est de 15 pour les hommes et 12 pour les femmes.

#### b) L'indice de masse corporelle

D'après les données de l'Etude nationale nutrition santé (ENNS 2006) qui a réalisé un rapport sur la situation nutritionnelle en France en 2006 (103), 48 % des hommes et 34 % des femmes âgés de 55 à 75 ans sont en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ ). Dans notre étude, nous avons observé que 42 % des hommes témoins de notre étude et 27 % des femmes étaient en surpoids. Ces chiffres sont assez proches de l'enquête ENNS mais les différences observées proviennent vraisemblablement du mode de recueil de cette information. En effet, les données anthropométriques sont auto déclarées par les sujets dans l'étude ICARE et mesurées dans l'enquête ENNS. Cette différence est donc attendue comme l'a montré une étude qui comparait l'IMC déclaré et celui mesuré dans le sens où la taille déclarée est sur évaluée par rapport à celle mesurée et le poids est sous déclaré par rapport à celui mesuré (104). En revanche, Stommel et al. ont conclu que le IMC déclaré pouvait être utilisé pour estimer les risques liés à la santé si l'âge, le sexe et le niveau d'éducation étaient pris en compte dans l'analyse, ce que nous avons fait dans notre étude.

## 2- Description de l'échantillon

#### a) Caractéristiques sociodémographiques des sujets

La répartition des sujets de notre étude par département, âge, niveau d'étude, indice de masse corporelle et type histologique est présentée dans le

Tableau II-10. Chez les hommes comme chez les femmes, la répartition par âge est légèrement différente entre les cas et les témoins, les cas étant légèrement plus âgés que les témoins chez les hommes alors que ce phénomène s'inverse chez les femmes. Cette différence est principalement due au fait qu'il existe un groupe de témoins commun aux deux groupes de cas (poumon et VADS). Concernant le niveau d'éducation, comme attendu, nous observons chez les hommes que les cas ont plus souvent un niveau d'étude faible (aucun diplôme ou certificat d'études) que les témoins. Nous n'observons aucune différence concernant le diplôme chez les femmes. Les cas des deux sexes ont plus souvent déclaré avoir souffert de bronchites chroniques. L'IMC est inversement associé avec le risque de cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes. De plus, les cas des deux sexes ont plus souvent occupé un emploi inclus dans la liste des industries et des professions connues pour être associé au cancer du poumon (liste A) que les témoins.

La répartition par type histologique est différente chez les hommes et chez les femmes. En effet, la moitié des cas féminins sont des adénocarcinomes (53 %), 17 % sont des cancers épidermoïdes et 15 % des cancers à petites cellules. Chez les hommes, 33 % étaient des adénocarcinomes, 35 % des cancers épidermoïdes et 14 % des cancers à petites cellules.



Tableau II-10 : Caractéristiques sociodémographiques des sujets de l'étude ICARE

|                                          | Hommes     |    |                |    |                 |           | Femmes  |             |    |                |    |                 |           |         |
|------------------------------------------|------------|----|----------------|----|-----------------|-----------|---------|-------------|----|----------------|----|-----------------|-----------|---------|
|                                          | Cas<br>No. | %  | Témoins<br>No. | %  | OR <sup>1</sup> | IC 95%    | p       | Cas<br>No.  | %  | Témoins<br>No. | %  | OR <sup>1</sup> | IC 95%    | p       |
| Total                                    | 2275       |    | 2780           |    |                 |           |         | 648         |    | 775            |    |                 |           |         |
| Département                              |            |    |                |    |                 |           |         |             |    |                |    |                 |           |         |
| Calvados                                 | 272        | 12 | 358            | 13 | -               | -         |         | 82          | 14 | 104            | 14 | -               | -         |         |
| Doubs et Territoire de Belfort           | 107        | 5  | 135            | 5  | -               | -         |         | 42          | 6  | 49             | 6  | -               | -         |         |
| Hérault                                  | 252        | 11 | 360            | 13 | -               | -         |         | 81          | 12 | 90             | 12 | -               | -         |         |
| Isère                                    | 370        | 16 | 407            | 14 | -               | -         |         | 105         | 16 | 94             | 12 | -               | -         |         |
| Loire Atlantique                         | 273        | 12 | 328            | 12 | -               | -         |         | 77          | 12 | 102            | 13 | -               | -         |         |
| Manche                                   | 262        | 12 | 247            | 9  | -               | -         |         | 58          | 9  | 65             | 8  | -               | -         |         |
| Bas-Rhin                                 | 302        | 13 | 360            | 13 | -               | -         |         | 96          | 15 | 109            | 14 | -               | -         |         |
| Haut-Rhin                                | 56         | 2  | 66             | 2  | -               | -         |         | 17          | 2  | 11             | 1  | -               | -         |         |
| Somme                                    | 269        | 12 | 387            | 14 | -               | -         |         | 52          | 8  | 112            | 15 | -               | -         |         |
| Vendée                                   | 112        | 5  | 132            | 5  | -               | -         |         | 38          | 6  | 39             | 5  | -               | -         |         |
| Age à l'interview, années                |            |    |                |    |                 |           |         |             |    |                |    |                 |           |         |
| <50                                      | 310        | 14 | 663            | 24 | 1               | ref       |         | 160         | 25 | 167            | 21 | 1               | ref       |         |
| [50-60[                                  | 773        | 34 | 856            | 31 | 1.9             | [1.6-2.3] |         | 224         | 35 | 160            | 21 | 1.5             | [1.1-2.1] |         |
| [60-70[                                  | 824        | 36 | 923            | 33 | 1.9             | [1.6-2.2] |         | 171         | 26 | 263            | 34 | 0.7             | [0.5-1.0] |         |
| ≥70                                      | 368        | 16 | 339            | 12 | 2.3             | [1.9-2.9] | p<0.001 | 93          | 14 | 185            | 24 | 0.6             | [0.4-0.8] | p<0.001 |
| Age à l'interview, années (moyenne (ET)) |            |    |                |    |                 |           |         |             |    |                |    |                 |           |         |
|                                          | 59.8 (9)   |    | 57.5 (10.0)    |    |                 |           | p<0.001 | 57.0 (10.1) |    | 59.9 (11.1)    |    |                 |           | p<0.001 |
| Diplôme                                  |            |    |                |    |                 |           |         |             |    |                |    |                 |           |         |
| Certificat d'étude ou moins              | 675        | 34 | 521            | 19 | 1               | ref       |         | 204         | 34 | 242            | 32 | 1               | ref       |         |
| BEPC, CAP, BEP                           | 869        | 43 | 1081           | 41 | 0.6             | [0.5-0.7] |         | 208         | 35 | 270            | 36 | 0.6             | [0.5-0.8] |         |
| Bac général et technologique             | 185        | 9  | 310            | 12 | 0.4             | [0.4-0.6] |         | 72          | 12 | 90             | 12 | 0.7             | [0.5-1.0] |         |
| Université                               | 274        | 14 | 752            | 28 | 0.3             | [0.2-0.3] | p<0.001 | 110         | 19 | 149            | 20 | 0.5             | [0.4-0.8] | p<0.001 |



Suite du tableau II-12 : Caractéristiques sociodémographiques des sujets de l'étude ICARE

|                                      | Hommes |    |         |    |                 |           | Femmes   |     |    |         |    |                 |           |          |
|--------------------------------------|--------|----|---------|----|-----------------|-----------|----------|-----|----|---------|----|-----------------|-----------|----------|
|                                      | Cas    |    | Témoins |    | OR <sup>1</sup> | IC 95%    | p        | Cas |    | Témoins |    | OR <sup>1</sup> | IC 95%    | p        |
|                                      | No.    | %  | No.     | %  |                 |           |          | No. | %  | No.     | %  |                 |           |          |
| Bronchite chronique                  |        |    |         |    |                 |           |          |     |    |         |    |                 |           |          |
| Non                                  | 1376   | 68 | 2142    | 81 | 1               | ref       |          | 359 | 61 | 589     | 80 | 1               | ref       |          |
| Oui                                  | 633    | 32 | 492     | 19 | 2.0             | [1.7-2.3] | p<0.0001 | 230 | 39 | 146     | 20 | 2.7             | [2.1-3.5] | p<0.0001 |
| IMC 2 ans avant l'interview          |        |    |         |    |                 |           |          |     |    |         |    |                 |           |          |
| <18.5                                | 36     | 2  | 16      | 1  | 1               | ref       |          | 40  | 7  | 21      | 3  | 1               | ref       |          |
| [18.5-25[                            | 842    | 42 | 1000    | 38 | 0.4             | [0.2-0.7] |          | 338 | 58 | 361     | 50 | 0.5             | [0.3-0.9] |          |
| ≥ 25                                 | 1102   | 56 | 1594    | 61 | 0.3             | [0.2-0.5] | p<0.001  | 202 | 35 | 344     | 47 | 0.4             | [0.2-0.6] | p<0.001  |
| Exposition professionnelle (liste A) |        |    |         |    |                 |           |          |     |    |         |    |                 |           |          |
| Exposé                               | 438    | 19 | 329     | 12 | 1               | ref       |          | 21  | 3  | 8       | 1  | 1               | ref       |          |
| Non exposé                           | 1826   | 81 | 2450    | 88 | 1.8             | [1.5-2.1] | p<0.01   | 623 | 97 | 767     | 99 | 3.0             | [1.3-6.9] | p<0.001  |
| Types histologiques                  |        |    |         |    |                 |           |          |     |    |         |    |                 |           |          |
| Carcinome épidermoïde                | 810    | 35 |         |    |                 |           |          | 107 | 17 |         |    |                 |           |          |
| Carcinome à petites cellules         | 333    | 14 |         |    |                 |           |          | 96  | 15 |         |    |                 |           |          |
| Adenocarcinome                       | 791    | 33 |         |    |                 |           |          | 339 | 53 |         |    |                 |           |          |
| Autres types                         | 344    | 15 |         |    |                 |           |          | 101 | 15 |         |    |                 |           |          |
| Tumeurs multiples                    | 85     | 3  |         |    |                 |           |          | 11  | 1  |         |    |                 |           |          |

<sup>1</sup>Toutes les estimations ont été ajustées sur l'âge à l'interview et le département



## b) Epidémie de tabac : comparaison hommes-femmes

### i. Epidémie de tabac chez les femmes

Une analyse détaillée des habitudes de consommation des témoins femmes par cohorte de naissance est présentée dans le Tableau II-11. On observe une augmentation croissante de la proportion de fumeuses au cours des décennies, ainsi qu'une modification de leurs habitudes de consommation. En effet, les femmes nées dans les années 60, fument plus souvent du tabac blond, inhalent plus souvent la fumée et commencent à fumer plus jeunes que les femmes nées dans les années précédentes.

**Tableau II-11 : Evolution des caractéristiques de consommation de cigarettes par cohorte de naissance [Population : Femmes témoins Icare]**

| Cohorte de naissance | n   | Fumeuses (%) | Quantité moyenne (cig/j) | Tabac blond uniquement (%) | A déjà inhale la fumée (%) | Age de début (années) |
|----------------------|-----|--------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1931-1939            | 324 | 16           | 10.3                     | 47                         | 65                         | 25                    |
| 1940-1949            | 202 | 36           | 12.4                     | 39                         | 60                         | 21                    |
| 1950-1959            | 127 | 47           | 14.3                     | 49                         | 72                         | 19                    |
| 1960-1979            | 122 | 62           | 10.7                     | 68                         | 91                         | 18                    |

### ii. Epidémie de tabac chez les hommes

La même analyse réalisée chez les témoins hommes (Tableau II-12) nous montre que les hommes ne sont pas au même stade de l'épidémie de tabac que les femmes. En effet, les hommes nés dans les années 30 étaient déjà majoritairement fumeurs. Le pic de l'épidémie de tabac semble avoir été atteint par les hommes nés dans les années 50. Les hommes n'ont pas les mêmes habitudes de consommation de tabac notamment en ce qui concerne le type de tabac consommé. Il semble que les hommes ont plus souvent fumé du tabac brun, en particulier pour ceux nés avant les années 60. L'âge de début de consommation est plutôt stable au cours des périodes mais reste plus précoce que celui des femmes.

**Tableau II-12 : Evolution des caractéristiques de consommation de cigarettes par cohorte de naissance [Population : Hommes témoins Icare]**

| Cohorte de naissance | n   | Fumeur (%) | Quantité moyenne (cig/j) | Tabac blond uniquement (%) | A déjà inhalé (%) | Age de début (années) |
|----------------------|-----|------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| 1931-1939            | 730 | 68         | 10.4                     | 10                         | 71                | 19                    |
| 1940-1949            | 974 | 71         | 11.2                     | 11                         | 74                | 18                    |
| 1950-1959            | 642 | 76         | 12.0                     | 21                         | 85                | 17                    |
| 1960-1979            | 434 | 66         | 9.7                      | 55                         | 95                | 17                    |

Toutefois, il est important de nuancer l'interprétation de l'évolution des habitudes de consommation chez les témoins femmes ou hommes puisqu'un éventuel biais de survie peut expliquer une partie des différences observées entre les cohortes de naissance les plus anciennes et les cohortes les plus récentes. En effet, il est possible que des sujets nés dans les cohortes les plus anciennes soient décédés, en particulier du fait de leur tabagisme, avant d'avoir pu être inclus dans l'échantillon ICARE. Ce biais contribue à sous estimer la fréquence des fumeurs dans les cohortes les plus anciennes.

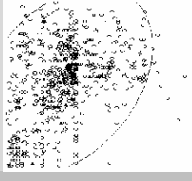
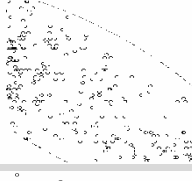
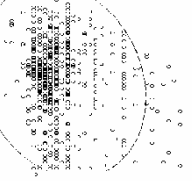
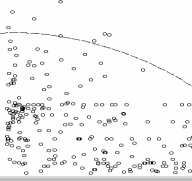
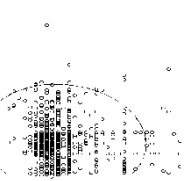
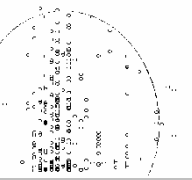
### c) Corrélations entre les principales caractéristiques de la consommation de cigarettes

#### i. Chez les femmes

Le Tableau II-13 présente les corrélations entre les variables durée, quantité, délai depuis l'arrêt et âge de début chez les femmes témoins. Dans la partie inférieure du tableau, nous avons noté les coefficients de corrélation de Spearman ( $\rho$ ) ainsi que les degrés de signification p des tests  $H_0 : \rho=0$ . Dans la partie supérieure, nous avons représenté les graphes des corrélations.

Nous observons une corrélation positive et modérée mais significative entre les variables durée et quantité ( $\rho=0.37$ ,  $p<0.0001$ ). Nous observons également une corrélation négative et significative entre l'âge de début de consommation et les variables durée et quantité. Les corrélations négatives entre la variable délai depuis l'arrêt et la durée et la quantité, indique que les femmes qui ont arrêté depuis longtemps étaient de petites consommatrices de cigarettes en terme de quantité et de durée. Il est à noter cependant, que compte tenu des effectifs, les degrés de signification des tests de corrélation sont presque tous significatifs, même pour des corrélations relativement faibles.

Tableau II-13 : Corrélations entre les variables de consommation de cigarettes : durée, quantité, délai depuis l'arrêt et âge de début de consommation (coefficient de corrélation de Spearman et degré de signification) [Population : femmes témoins Icare].

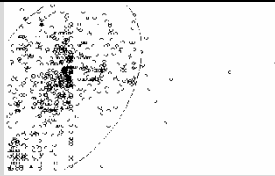
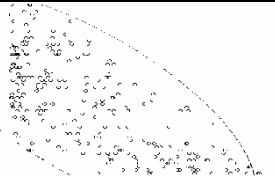
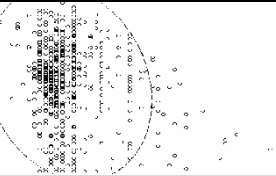
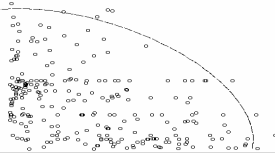
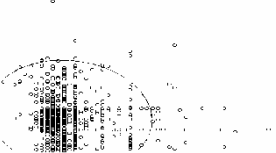
| Variables          | Durée                       | Quantité                                                                          | Délai <sup>1</sup>                                                                 | Age de début                                                                         |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Durée              |                             |  |  |   |
| Quantité           | $\rho=0.37$<br>$p<0.0001$   |                                                                                   |  |   |
| Délai <sup>1</sup> | $\rho= -0.70$<br>$p<0.0001$ | $\rho= -0.44$<br>$p<0.0001$                                                       |                                                                                    |  |
| Age de début       | $\rho= -0.10$<br>$p=0.009$  | $\rho= -0.11$<br>$p=0.004$                                                        | $\rho=0.01$<br>$p=0.85$                                                            |                                                                                      |

<sup>1</sup>Toutes les statistiques pour la variable « délai » ont été calculées chez les ex-fumeuses

## ii. Chez les hommes

La description des corrélations entre les variables durée, quantité, délai depuis l'arrêt et âge de début de consommation chez les hommes est présentée dans le Tableau II-14. Nous observons des ordres de grandeur des coefficients de corrélation similaires à ceux présentés chez les femmes.

Tableau II-14 : Corrélations entre les variables de consommation de cigarettes : durée, quantité, délai depuis l'arrêt et âge de début de consommation (coefficient de corrélation de Spearman et degré de signification) [Population : Hommes témoins Icare].

| Variables          | Durée                        | Quantité                                                                          | Délai <sup>1</sup>                                                                 | Age de début                                                                        |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Durée              |                              |  |  |  |
| Quantité           | $\rho=0.21$<br>$p<0.0001$    |                                                                                   |  |  |
| Délai <sup>1</sup> | $\rho= - 0.70$<br>$p<0.0001$ | $\rho= -0.22$<br>$p<0.0001$                                                       |                                                                                    |  |
| Age de début       | $\rho= - 0.26$<br>$p<0.0001$ | $\rho= - 0.15$<br>$p<0.0001$                                                      | $\rho=0.03$<br>$p=0.19$                                                            |                                                                                     |

<sup>1</sup>Toutes les statistiques pour la variable « délai » ont été calculées chez les ex-fumeurs

#### d) Description du CSI en terme de durée, quantité, délai et paquet-années

##### i. Chez les femmes

Le Tableau II-15 présente les moyennes de durée de consommation, de quantité, de délai depuis l'arrêt et de paquets-années en fonction des classes de CSI chez les femmes. Les classes de CSI ont été déterminées en fonction de la distribution des cas et des témoins fumeurs, hommes et femmes confondus. Notons que les moyennes de chaque caractéristique liée à la consommation de tabac augmentent avec les classes de CSI. Les femmes classées dans la plus petite classe de CSI fument en moyenne depuis 11 ans, environ 7 cigarettes par jour, ont arrêté depuis 25 ans en moyenne et ont une consommation cumulée égale à 3.7 paquets-années. Celles qui sont classées dans la plus grande classe de CSI ont fumé pendant plus de 41 ans, 28 cigarettes en moyenne, ont arrêté de fumer depuis 4 ans et ont une consommation cumulée égale à 55 paquets-années.

**Tableau II-15 : Moyennes des durées (années), des quantités (cig/j), des paquets-années et du délai depuis l'arrêt (années) de consommation de tabac par classe de CSI [Population : Femmes témoins Icare]**

| <b>CSI</b>   | <b>Durée<sup>1</sup><br/>m (et)<sup>4</sup></b> | <b>Quantité<sup>2</sup><br/>m (et)<sup>4</sup></b> | <b>Délai<sup>3</sup><br/>m (et)<sup>4</sup></b> | <b>Paquets-années<br/>m(et)<sup>4</sup></b> |
|--------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ≤ 0.73       | 11.5 (8.7)                                      | 6.9 (6.8)                                          | 25 (10.8)                                       | 3.7 (3.2)                                   |
| ]0.73 -1.40] | 27.0 (8.5)                                      | 12.2 (6.1)                                         | 12 (6.0)                                        | 16.7 (7.6)                                  |
| ]1.40 -1.90] | 33.8 (6.8)                                      | 18.8 (7.9)                                         | 5.8 (4.1)                                       | 31.0 (10.2)                                 |
| >1.90        | 41.9 (8.0)                                      | 28.7 (10.6)                                        | 4.2 (1.3)                                       | 54.9 (18.3)                                 |

<sup>1</sup> Durée totale (années)

<sup>2</sup> Quantité moyenne (cig/j)

<sup>3</sup> Délai (années) calculé chez les ex fumeuses

<sup>4</sup> m (et), moyenne (écart type)

## ii. Chez les hommes

Le Tableau II-16 présente les moyennes de durée de consommation, de quantité, de délai depuis l'arrêt et de paquets-années en fonction des classes de CSI chez les hommes. Notons également que les moyennes de chaque caractéristique liée à la consommation de tabac augmentent avec les classes de CSI. Les hommes classés dans la plus petite classe de CSI fument en moyenne depuis 13 ans, environ 11 cigarettes par jour, ont arrêté depuis 27 ans en moyenne et ont une consommation cumulée égale à 8.4 paquets-années. Ceux qui sont classés dans la plus grande classe de CSI ont fumé pendant plus de 43 ans, 25 cigarettes en moyenne, ont arrêté de fumer depuis 5 ans et ont une consommation cumulée égale à 58 paquets-années.

**Tableau II-16: Moyennes des durées (années), des quantités (cig/j), des paquets-années et du délai depuis l'arrêt (années) de consommation de tabac par classe de CSI [Population : Hommes témoins Icare]**

| CSI          | Durée <sup>1</sup><br>m (et) <sup>4</sup> | Quantité <sup>2</sup><br>m (et) <sup>4</sup> | Délai <sup>3</sup><br>m (et) <sup>4</sup> | Paquets-années<br>m(et) <sup>4</sup> |
|--------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| ≤ 0.73       | 13.3 (8.8)                                | 11.3 (9.1)                                   | 27.6 (9.7)                                | 8.4 (7.2)                            |
| ]0.73 -1.40] | 27.2 (7.8)                                | 16.3 (8.8)                                   | 14.1 (6.4)                                | 22.8 (11.2)                          |
| ]1.40 -1.90] | 35.1 (6.9)                                | 18.8 (7.6)                                   | 7.6 (3.5)                                 | 34.2 (11.5)                          |
| >1.90        | 43.7 (6.7)                                | 25.0 (10.5)                                  | 5.0 (2.2)                                 | 58.1 (19.6)                          |

<sup>1</sup> Durée totale (années)

<sup>2</sup> Quantité moyenne (cig/j)

<sup>3</sup> Délai (années) calculé chez les ex fumeurs

<sup>4</sup> m (et), moyenne (écart type)

### 3- Rôle de la consommation de cigarettes sur la survenue de cancer du poumon chez les femmes

#### a) Analyse univariée des principales caractéristiques de la consommation de cigarettes

Les associations entre le risque de cancer du poumon et les variables relatives à la consommation de cigarettes sont présentées dans le Tableau II-17. Les femmes fumant toujours au moment de l'interview ont un OR de cancer du poumon huit fois supérieur par rapport aux non-fumeuses. Les femmes ayant arrêté depuis au moins 2 ans ont un OR de cancer du poumon significatif de 2 par rapport aux non fumeuses. Nous notons également une augmentation de l'association avec la durée de consommation. La relation entre le risque de cancer du poumon et la durée de consommation étant linéaire (comme nous le verrons plus tard à la Figure II-8), nous avons pu tester la tendance qui est significative ( $p < 0.0001$ ). L'association entre le risque de cancer du poumon et la quantité moyenne de cigarettes consommées est également significative et positive. Il en est de même pour l'association entre la consommation cumulée exprimée en paquet-années et le risque de cancer du poumon. Après un arrêt de la consommation de cigarettes d'au moins dix ans, le risque de cancer du poumon relativement à celles qui n'ont pas arrêté diminue significativement [OR=0.3 (0.2-0.6)]. De plus, le risque relatif des ex-fumeuses rejoint celui des non-fumeuses après au moins 20 ans d'arrêt (résultat non montré dans le tableau). L'âge précoce de début de consommation n'est pas associé à

une augmentation du risque relatif, même après un ajustement sur la quantité de moyenne de cigarettes consommées.

**Tableau II-17 : Odds ratio de cancer du poumon et principales caractéristiques de la consommation de cigarettes chez les femmes**

|                                                      | Cas         |    | Témoins     |    | OR                 | IC95%     |
|------------------------------------------------------|-------------|----|-------------|----|--------------------|-----------|
|                                                      | N           | %  | N           | %  |                    |           |
| <b>Statut tabagique</b>                              |             |    |             |    |                    |           |
| Non fumeuses                                         | 188         | 29 | 513         | 66 | 1.0                | -         |
| Ex-fumeuses <sup>1</sup>                             | 111         | 17 | 135         | 18 | 2.1                | 1.5-3.0   |
| Fumeurs à l'interview                                | 347         | 54 | 126         | 16 | 8.2                | 6.0-11.4  |
| <b>Durée (années)</b>                                |             |    |             |    |                    |           |
| Moyenne (ET <sup>2</sup> )                           | 31.8 (10.7) |    | 22.1 (13.1) |    |                    |           |
| Non fumeuses                                         | 188         | 29 | 513         | 66 | 1.0                | -         |
| <20                                                  | 46          | 7  | 110         | 14 | 1.0                | 0.7-1.6   |
| 20-29                                                | 117         | 18 | 76          | 10 | 3.4                | 2.3-5.1   |
| 30-39                                                | 189         | 30 | 43          | 6  | 10.2               | 6.7-15.3  |
| 40+                                                  | 105         | 16 | 32          | 4  | 9.1                | 5.6-14.7  |
|                                                      |             |    |             |    | p tendance <0.0001 |           |
| <b>Quantité(cig/j)</b>                               |             |    |             |    |                    |           |
| Moyenne (ET <sup>2</sup> )                           | 19.4 (10.3) |    | 12.0(9.1)   |    |                    |           |
| Non fumeuses                                         | 188         | 29 | 513         | 66 | 1.0                | -         |
| <10                                                  | 63          | 10 | 112         | 14 | 1.4                | 0.9-2.0   |
| 10-19                                                | 204         | 31 | 105         | 14 | 5.6                | 3.9-7.8   |
| 20-29                                                | 127         | 20 | 32          | 4  | 10.0               | 6.3-16.0  |
| 30+                                                  | 65          | 10 | 12          | 2  | 14.3               | 7.1-28.6  |
| <b>Paquets-années</b>                                |             |    |             |    |                    |           |
| Moyenne (ET <sup>2</sup> )                           | 32.5 (20.7) |    | 14.8 (16.2) |    |                    |           |
| Non fumeuses                                         | 188         | 29 | 513         | 66 | 1.0                | -         |
| <10                                                  | 51          | 8  | 126         | 16 | 1.1                | 0.7-1.6   |
| 10-19                                                | 71          | 11 | 61          | 8  | 2.9                | 1.8-4.6   |
| 20-29                                                | 102         | 16 | 38          | 5  | 5.9                | 3.8-9.4   |
| 30+                                                  | 233         | 36 | 35          | 5  | 17.7               | 11.5-27.3 |
| <b>Délai depuis l'arrêt</b><br>(années) <sup>3</sup> |             |    |             |    |                    |           |
| Moyenne (ET <sup>2</sup> )                           | 14.3 (11.6) |    | 20.4 (11.9) |    |                    |           |
| Fumeuses actuelles                                   | 282         | 62 | 113         | 43 | 1.0                |           |
| 1-2                                                  | 43          | 9  | 6           | 2  | 3.2                | 1.1-9.6   |
| 3-9                                                  | 73          | 16 | 39          | 15 | 0.8                | 0.4-1.3   |
| 10-19                                                | 26          | 6  | 34          | 13 | 0.3                | 0.2-0.6   |
| 20+                                                  | 33          | 7  | 69          | 27 | 0.3                | 0.2-0.6   |
|                                                      |             |    |             |    | p tendance <0.0001 |           |
| <b>Age de début</b><br>(années) <sup>3</sup>         |             |    |             |    |                    |           |
| Moyenne (ET <sup>2</sup> )                           | 18.8 (5.2)  |    | 20.3 (7.2)  |    |                    |           |
| ≥ 25                                                 | 56          | 12 | 49          | 19 | 0.9                | 0.5-1.6   |
| 20-24                                                | 107         | 24 | 48          | 18 | 1.4                | 0.8-2.2   |
| 15-19                                                | 232         | 51 | 138         | 53 | 1.0                | -         |
| <15                                                  | 59          | 13 | 26          | 10 | 0.9                | 0.3-1.0   |

Toutes les estimations ont été ajustées sur l'âge, le département, le diplôme et l'IMC 2 avant l'interview

<sup>1</sup> Les ex-fumeuses sont les femmes qui ont arrêté depuis au moins 2 avant l'interview

<sup>2</sup> ET, Ecart type

<sup>3</sup> Statistiques calculées parmi les fumeuses et ajustées sur l'âge, le département, le diplôme, l'IMC 2 avant l'interview et la quantité moyenne en continue.



La modélisation de la relation entre la durée de consommation exprimée par une fonction spline cubique restreinte et le risque de cancer du poumon ajustée sur l'âge et le département est présentée (Figure II-8). La durée de consommation a été codée par splines cubiques restreints avec 3 nœuds situés au 5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles de la distribution de la durée chez les femmes. Les résultats montrent que la pente du risque relatif est plus importante pour les femmes ayant fumé moins de 30 ans par rapport à celle qui ont fumé plus de trente ans. La linéarité de la relation n'est cependant pas rejetée ( $p=0.38$ ). Une modélisation identique adaptée à la quantité moyenne de cigarettes fumées montre dans ce cas que la relation s'écarte significativement de l'hypothèse de linéarité ( $p=0.0002$ ). En effet, le risque relatif de cancer du poumon augmente avec la quantité puis tend à former un plateau à partir de 20 cigarettes par jour (Figure II-9). Enfin, dans le cas du délai depuis l'arrêt, l'hypothèse de linéarité n'est pas rejetée ( $p=0.07$ ) et on observe bien une diminution du risque relatif avec une augmentation du délai depuis l'arrêt (Figure II-10).

Figure II-8 : Risque de cancer du poumon en fonction la durée de consommation (années) modélisée par RCS, ajusté sur l'âge et le département [Population : Femmes Icare].

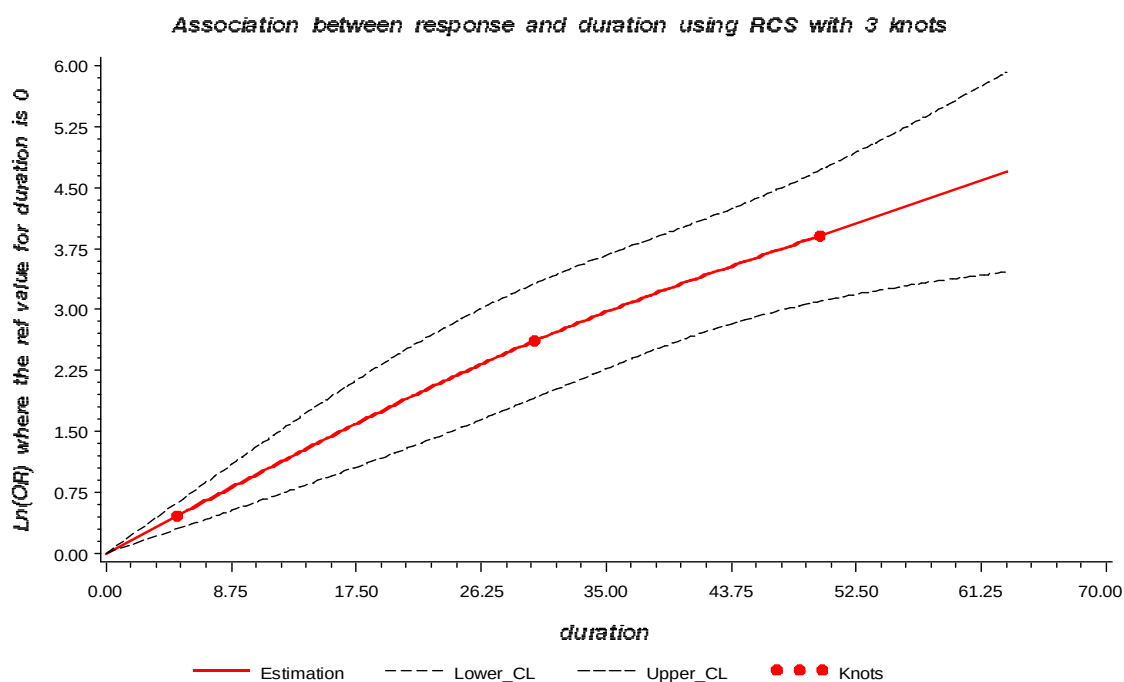


Figure II-9 : Risque de cancer du poumon en fonction de la quantité moyenne (cig/j) modélisée par RCS ajusté sur l'âge et le département. [Population : Femmes Icare]

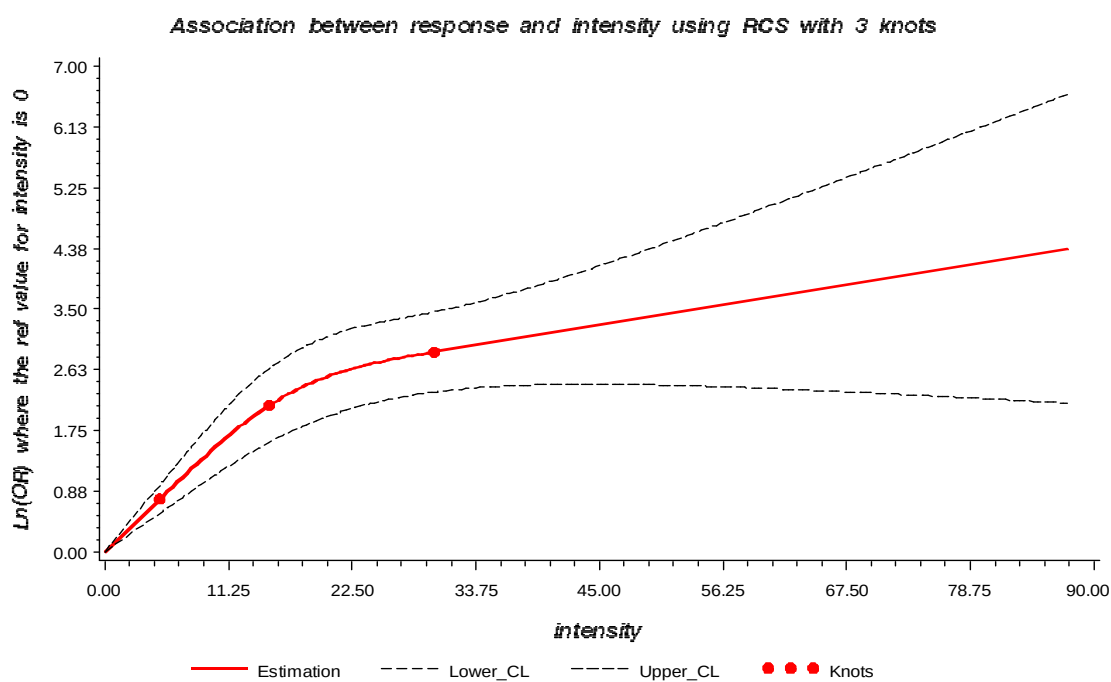
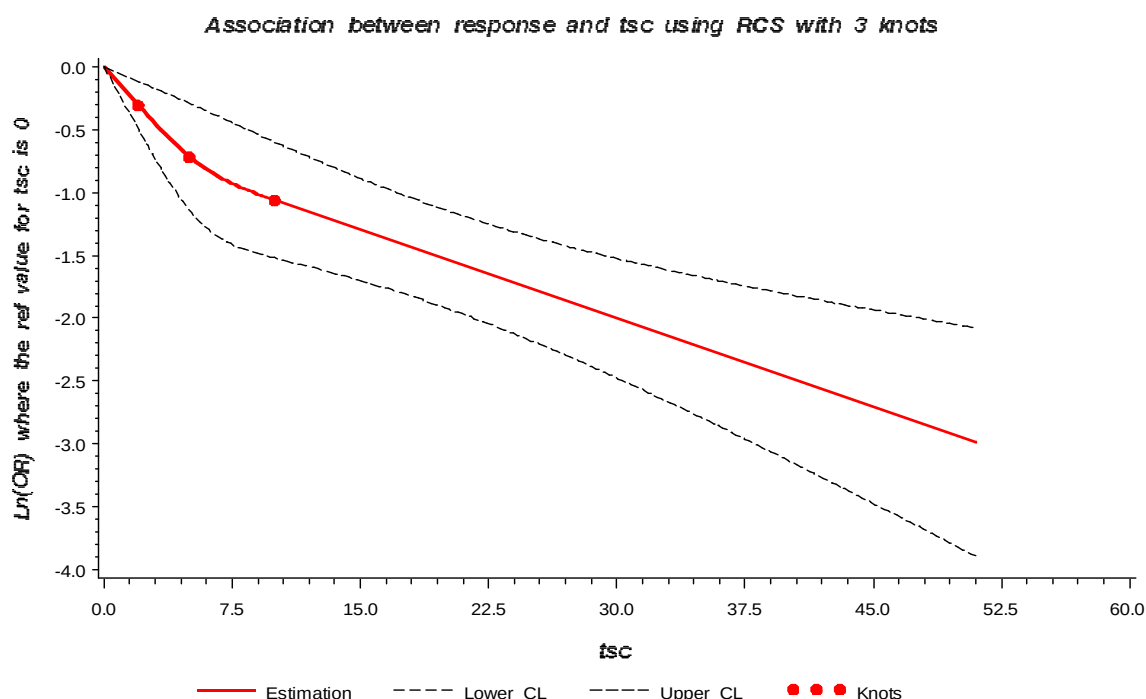


Figure II-10 : Risque de cancer du poumon en fonction du délai depuis l'arrêt (années) modélisé par RCS, ajusté sur l'âge et le département [Population : Femmes Icare]



#### b) Impact de la durée et de la quantité considérée conjointement sur le risque de cancer du poumon

La durée de consommation et la quantité de cigarettes consommées sont des facteurs de risques indépendants de cancer du poumon (Tableau II-18). Si nous considérons l'ensemble de la population, nous observons que l'OR de cancer du poumon est 2.5 plus élevé chez les femmes fumant plus 20 cigarettes par jour par rapport à celles qui fument moins de 20 cigarettes par jour quelque soit la durée de consommation (<30 ans ou ≥30 ans). En revanche, avoir fumé plus de 30 ans (par rapport à moins de 30 ans) conduit à un risque relatif de cancer du poumon 5 fois plus élevé, quelque soit la quantité de cigarettes consommées (<20 c/j ou ≥20 c/j). Toutefois, si nous rééditons cette analyse en excluant de la population les ex-fumeuses, nous remarquons un impact similaire de la durée de consommation et de la quantité de cigarettes consommées, de l'ordre de 3 sur le risque relatif de cancer du poumon.

Tableau II-18 : Odds ratio de cancer du poumon en fonction la durée de consommation et de la quantité fumée considérées en classes [Population : Femmes Icare].

|                                 | Fumeuses à l'interview |                  |                 |           | Population entière |                  |                 |           |
|---------------------------------|------------------------|------------------|-----------------|-----------|--------------------|------------------|-----------------|-----------|
|                                 | Cas<br>N (%)           | Témoins<br>N (%) | OR <sup>1</sup> | IC 95%    | Cas<br>N (%)       | Témoins<br>N (%) | OR <sup>1</sup> | IC 95%    |
| <b>Quantité (Q) * durée (D)</b> |                        |                  |                 |           |                    |                  |                 |           |
| Non fumeuses                    | 188 (35)               | 513(80)          | 1               | Ref       | 188 (29)           | 513 (66)         | 1               | Ref       |
| Q<20 cig/j, D<30 ans            | 77 (15)                | 68 (11)          | 3.1             | 1.9-5.1   | 121 (19)           | 161 (21)         | 1.7             | 1.2-2.4   |
| Q 20+ cig/j, D<30 ans           | 28 (5)                 | 8 (1)            | 8.7             | 3.5-21.9  | 44 (7)             | 26 (3)           | 3.8             | 2.1-6.8   |
| Q<20 cig/j, D 30+ ans           | 118 (22)               | 40 (6)           | 7.5             | 4.8-11.8  | 146 (22)           | 57 (8)           | 6.5             | 4.4-9.6   |
| Q 20+ cig/j, D 30+ ans          | 125 (23)               | 11 (2)           | 27.2            | 13.8-53.4 | 148 (23)           | 18 (2)           | 19.1            | 11.1-32.9 |

<sup>1</sup> Ajustement sur le département, l'âge à l'interview, le diplôme, IMC 2 ans avant l'interview

### c) Type de tabac, filtre et inhalation

Environ 30 % des cas et 14 % des témoins ont fumé exclusivement du tabac brun. Nous observons une augmentation du risque relatif de cancer du poumon pour les femmes ayant fumé du tabac brun si on prend comme référence les femmes ayant fumé du tabac blond, et ceci après ajustement sur les paquets-années. Peu de femmes ont fumé exclusivement des cigarettes sans filtre et l'association de la présence ou de l'absence d'un filtre est proche de la significativité sans toutefois l'atteindre. Nous observons également une augmentation du risque relatif de cancer du poumon avec le fait d'inhaler la fumée (parfois/souvent) par rapport à jamais, bien que l'association la plus forte soit observée chez les femmes variant leurs habitudes (Tableau II-19).

**Tableau II-19 : Odds ratio de cancer du poumon selon l'utilisation d'un filtre, le type de tabac et l'inhalation [Population : Femmes Icare]**

|                                            | Cas |    | Témoins |    | OR <sup>2</sup> | IC95%   |
|--------------------------------------------|-----|----|---------|----|-----------------|---------|
|                                            | N   | %  | N       | %  |                 |         |
| <b>Utilisation d'un filtre<sup>1</sup></b> |     |    |         |    |                 |         |
| Oui                                        | 254 | 59 | 196     | 78 | 1               | -       |
| Non                                        | 51  | 12 | 21      | 8  | 1.8             | 0.9-3.8 |
| Mixte                                      | 124 | 29 | 35      | 14 | 1.7             | 1.0-2.7 |
| <b>Type de tabac<sup>1</sup></b>           |     |    |         |    |                 |         |
| Blond                                      | 130 | 30 | 129     | 50 | 1               | -       |
| Brun                                       | 119 | 28 | 36      | 14 | 1.9             | 1.1-3.3 |
| Mixte                                      | 180 | 42 | 91      | 36 | 1.1             | 0.7-1.7 |
| <b>Inhalation<sup>1</sup></b>              |     |    |         |    |                 |         |
| Jamais                                     | 70  | 16 | 71      | 28 | 1               | -       |
| Parfois                                    | 96  | 23 | 69      | 27 | 1.3             | 0.7-2.2 |
| Souvent                                    | 159 | 37 | 80      | 31 | 0.8             | 0.4-1.4 |
| Mixte                                      | 103 | 24 | 35      | 14 | 1.9             | 1.0-3.7 |

<sup>1</sup>Statistiques calculées parmi les fumeuses qui ont répondu au questionnaire complet

<sup>2</sup>Toutes les estimations ont été ajustées sur l'âge, le département, le diplôme, l'IMC 2 ans avant l'interview et les paquets-années

#### d) Analyse par type histologique

La distribution des variables relatives à la consommation de cigarettes par type histologique est présentée dans le Tableau II-20. La proportion de non-fumeurs varie d'un type histologique à l'autre, avec 5% seulement de non-fumeurs parmi les sujets atteints d'un carcinome à petites cellules, 24 % pour les carcinomes épidermoïdes et plus d'un tiers parmi les adénocarcinomes. La durée de consommation ainsi que la quantité de cigarettes consommées est plus petite pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes et les petites cellules. De plus, pour les ex-fumeuses, le délai depuis l'arrêt est en moyenne plus important chez les adénocarcinomes (16 ans), tandis que ce délai est ramené à 10 ou 11 ans pour les deux autres types histologiques. Nous n'observons pas de différence importante dans la répartition des types de tabac consommé, la façon d'inhaler la fumée ou l'utilisation d'un filtre en fonction des types histologiques.

**Tableau II-20 : Description des variables de consommation de cigarettes selon le type histologique [Population : Femmes Icare]**

| Variables                                  | Carcinomes épidermoïdes | Carcinomes à petites cellules | Adénocarcinomes |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Non fumeurs n (%)                          | 26 (24)                 | 5 (5)                         | 130 (38)        |
| Durée années m(ET) <sup>1</sup>            | 36.5 (8.4)              | 35.6 (10.1)                   | 29.6 (10.7)     |
| Quantité moyenne cig/j m (ET) <sup>1</sup> | 20.4 (9.5)              | 22.1 (12.3)                   | 17.7 (8.9)      |
| Délai moyen années m(ET) <sup>1</sup>      | 10.1 (6.3)              | 11.4 (10.5)                   | 16.4 (12.6)     |
| Cigarettes blondes uniquement n (%)        | 26 (34)                 | 19 (23)                       | 64 (31)         |
| A déjà inhalé n (%)                        | 56 (75)                 | 67 (82)                       | 179 (87)        |
| Cigarettes avec filtre uniquement n (%)    | 43 (56)                 | 42 (51)                       | 130 (63)        |

<sup>1</sup> m(ET), moyenne (Ecart type)

A l'aide de modèles de régression polytomique nous avons estimé le risque relatif de cancer du poumon par type histologique associé aux différentes caractéristiques de la consommation de cigarettes. (Tableau II-21). Les associations entre le risque relatif de cancer du poumon et le statut tabagique, la durée, et la quantité sont significativement différentes par type histologique. Le risque relatif de cancer du poumon est significativement plus petit après 10 ans d'arrêt (par rapport aux fumeurs à l'interview) quelque soit le type histologique. De même, fumer des cigarettes sans filtre plutôt qu'avec filtre, consommer du tabac brun plutôt que du tabac blond ou inhaler la fumée augmentent le risque relatif de cancer du poumon quelque soit le type histologique.

#### e) Fraction de risque attribuable

Nous avons estimé (selon la formule présentée page 53) que la proportion de cancer du poumon attribuable à la consommation de cigarettes (fumeuses versus non fumeuses) était égale à 55 % [47 %-63 %], en considérant une prévalence de fumeuses de 34 % et un OR de cancer du poumon associé au statut fumeuse égal à 4.6 [3.6-6.0].

Tableau II-21 : Odds ratio de cancer du poumon par type histologique associés à la consommation de cigarettes chez les femmes

|                                                  | Témoins  | Carcinomes épidermoïdes<br>N=91<br>(1) | Carcinomes à petites cellules<br>N=80<br>(2) | Adenocarcinomes<br>N=330<br>(3) | Test regression polytomique |          |                          |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                  | N (%)    | N (%)                                  | OR <sup>1</sup> (IC 95%)                     | N (%)                           | OR <sup>1</sup> (IC 95%)    | N (%)    | OR <sup>1</sup> (IC 95%) | (1)/(2)         | (1)/(3)         | (2)/(3)         |
| <b>Statut tabagique</b>                          |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Non fumeuses                                     | 513 (66) | 26 (24)                                | 1                                            | 5 (5)                           | 1                           | 130 (38) | 1                        |                 |                 |                 |
| Ex_fumeuses                                      | 135 (17) | 21 (19)                                | 3.5 [1.9-6.5]                                | 14 (15)                         | 11.7 [4.1-33.3]             | 59 (17)  | 1.6 [1.1-2.4]            | 0.05            | 0.02            | 0.0003          |
| Fumeuses actuelles                               | 126 (17) | 62 (57)                                | 16.5 [9.6-28.4]                              | 75 (80)                         | 84.7 [32.5-220.5]           | 156 (45) | 4.7 [3.4-6.6]            | 0.002           | <.0001          | <.0001          |
| <b>Quantité</b>                                  |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Non fumeuses                                     | 513 (66) | 26 (24)                                | 1                                            | 5 (5)                           | 1                           | 130 (38) | 1                        |                 |                 |                 |
| <20 cig/j                                        | 217 (28) | 44 (40)                                | 5.4 (3.2-9.2)                                | 44 (47)                         | 22.6 (8.7-58.7)             | 134 (39) | 2.2 (1.6-3.0)            | 0.008           | 0.002           | <.0001          |
| ≥ 20 cig/j                                       | 44 (6)   | 40 (36)                                | 20.9 (11.5-38.1)                             | 45 (48)                         | 106.6 (39.8-285.8)          | 81 (23)  | 6.3 (4.1-9.6)            | 0.003           | <.0001          | <.0001          |
| <b>Durée</b>                                     |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Non fumeuses                                     | 513 (66) | 26 (24)                                | 1                                            | 5 (5)                           | 1                           | 130 (38) | 1                        |                 |                 |                 |
| <30 ans                                          | 186 (24) | 15 (14)                                | 2.0 (1.0-4.1)                                | 17 (18)                         | 8.0 (2.8-22.7)              | 92 (27)  | 1.5 (1.1-2.2)            | 0.03            | 0.5             | 0.003           |
| ≥ 30 ans                                         | 75 (10)  | 68 (62)                                | 18.1 (10.8-30.5)                             | 72 (77)                         | 91.8 (35.7-236.0)           | 122 (35) | 5.7 (4.0-8.1)            | 0.002           | <.0001          | <.0001          |
| <b>Délai depuis l'arrêt (années)<sup>2</sup></b> |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| [0-2[                                            | 119 (46) | 57 (69)                                | 1                                            | 73 (82)                         | 1                           | 145 (67) | 1                        |                 |                 |                 |
| [2-9[                                            | 39 (15)  | 16 (19)                                | 0.6 [0.3-1.3]                                | 10 (11)                         | 0.4 [0.2-0.7]               | 36 (17)  | 0.7 [0.4-1.3]            | 0.2             | 0.7             | 0.05            |
| ≥ 10                                             | 103 (39) | 10 (12)                                | 0.1 [0.06-0.3]                               | 6 (7)                           | 0.08 [0.03-0.2]             | 34 (16)  | 0.3 [0.2-0.4]            | 0.3             | 0.07            | 0.007           |
| <b>Utilisation d'un filtre</b>                   |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Cigarettes avec filtre                           | 196 (78) | 43 (56)                                | 1                                            | 42 (51)                         | 1                           | 130 (63) | 1                        |                 |                 |                 |
| Cigarettes sans filtre ou mixte                  | 56 (22)  | 34 (44)                                | 2.6 [1.5-4.5]                                | 40 (49)                         | 3.2 [1.9-5.4]               | 76 (37)  | 2.1 [1.4-3.1]            | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> |
| <b>Type de cigarettes</b>                        |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Blond                                            | 129 (50) | 26 (34)                                | 1                                            | 19 (23)                         | 1                           | 64 (31)  | 1                        |                 |                 |                 |
| Brun ou mixte                                    | 127 (50) | 51 (66)                                | 1.7 [1.0-3.0]                                | 64 (77)                         | 3.1 [1.8-5.6]               | 141 (69) | 2.2 [1.5-3.3]            | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> |
| <b>Inhalation</b>                                |          |                                        |                                              |                                 |                             |          |                          |                 |                 |                 |
| Jamais                                           | 71 (28)  | 19 (25)                                | 1                                            | 15 (18)                         | 1                           | 27 (13)  | 1                        |                 |                 |                 |
| A déjà inhale                                    | 184 (72) | 56 (75)                                | 1.5 [0.8-2.7]                                | 67 (82)                         | 1.9 [1.0-3.7]               | 179 (87) | 2.3 [1.4-3.9]            | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> | ns <sup>3</sup> |

<sup>1</sup>Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge et le département

<sup>2</sup> Statistiques calculées parmi les fumeuses et ajustées sur l'âge, le département et les paquets-années en continue

<sup>3</sup> ns, non significatif

#### 4- Comparaison des risques de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes

##### a) Analyse de l'ensemble des cancers du poumon

Les associations entre le CSI et le risque de cancer du poumon sont présentées dans le Tableau II-22. Nous avons dans un premier temps considéré l'ensemble de la population, fumeurs et non fumeurs, les non-fumeurs constituant le groupe de référence lorsque la variable CSI est analysée en classes. Nous observons une forte augmentation du risque relatif de cancer du poumon en fonction du CSI chez les hommes et chez les femmes. Néanmoins, les associations sont 2 à 3 fois plus importantes chez les hommes que chez les femmes à catégorie de CSI similaire. Après avoir vérifié la linéarité de la relation entre le CSI et le risque de cancer du poumon, nous avons considéré le CSI comme une variable continue. L'OR de cancer du poumon est de 6.1 [5.4-6.8] par unité de CSI chez les hommes. L'OR de cancer du poumon chez les femmes (OR=4.0 [3.3-4.7]) est significativement plus petit ( $p<0.0001$ ). La Figure II-11 (a) illustre bien cette différence de pente de risque entre les hommes et les femmes.

Nous avons dans un deuxième temps réalisé la même analyse dans la population restreinte aux seuls fumeurs, c'est à dire en excluant les non-fumeurs, et en prenant comme classe de référence les petits fumeurs ( $CSI<0.7$ ) lorsque le CSI est analysé en classes. Le risque relatif de cancer du poumon observé est similaire quelque soit les catégories de CSI chez les hommes et chez les femmes. Considérant la variable CSI en continue, nous avons estimé les pentes du risque de cancer du poumon chez les hommes et les femmes. Les résultats présentés dans le Tableau II-22 et la Figure II-12(a) montrent clairement que les pentes du risque de cancer du poumon chez les hommes fumeurs et les femmes fumeuses sont quantitativement très proches et non significativement différentes ( $p=0.5$ ).



**Tableau II-22 : Odds ratio de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes exprimée par le CSI (en classe et en continue) selon la population considérée (population entière et population de fumeurs)**

| CSI                     | Population entière |             |                 |             | Population de fumeurs |             |
|-------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------------|-------------|
|                         | Cas (%)            | Témoins (%) | OR <sup>1</sup> | IC 95%      | OR <sup>1</sup>       | IC 95%      |
| <b>Hommes</b>           |                    |             |                 |             |                       |             |
| Non fumeurs             | 59 (3)             | 813 (29)    | 1               | -           |                       |             |
| ≤ 0.73                  | 202 (9)            | 859 (31)    | 3.1             | [2.2-4.4]   | 1                     | -           |
| ] 0.73 - 1.40]          | 447 (20)           | 582 (21)    | 10.2            | [7.4-14.1]  | 3.3                   | [2.6-4.1]   |
| ] 1.40 - 1.90]          | 643 (28)           | 347 (13)    | 24.6            | [17.7-34.1] | 8.0                   | [6.4-10.1]  |
| >1.90                   | 899 (40)           | 170 (6)     | 63.5            | [45.0-89.5] | 20.3                  | [15.8-26.0] |
| Dose-réponse            |                    |             | 6.1             | [5.4-6.8]   | 5.5                   | [4.9-6.3]   |
| <b>Femmes</b>           |                    |             |                 |             |                       |             |
| Non fumeuses            | 188 (29)           | 513 (66)    | 1               | -           |                       |             |
| ≤ 0.73                  | 48 (7)             | 116 (15)    | 1.2             | [0.8-1.8]   | 1                     | -           |
| ] 0.73 - 1.40]          | 94 (15)            | 84 (11)     | 3.5             | [2.4-5.1]   | 2.7                   | [1.6-4.5]   |
| ] 1.40 - 1.90]          | 183 (28)           | 45 (6)      | 10.7            | [7.2-16.1]  | 9.1                   | [5.4-15.2]  |
| >1.90                   | 132 (21)           | 15 (2)      | 23.6            | [12.7-43.6] | 20.0                  | [10.0-40.0] |
| Dose-réponse            |                    |             | 4.0             | [3.3-4.7]   | 4.9                   | [3.6-6.7]   |
| P <sup>2</sup> sexe*CSI |                    |             |                 | p<.0001     | p=0.5                 |             |

<sup>1</sup>Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge, le département, le diplôme, l'IMC 2 ans avant l'interview, l'histoire professionnelle, la présence de bronchite chronique et le tabagisme passif.

<sup>2</sup>: p value du test d'interaction entre la variable sexe et la variable CSI considérée en continue.

#### b) Analyse par type histologique

Nous avons comparé les risques relatifs de cancer du poumon entre les hommes et les femmes selon le type histologique en considérant le CSI de façon continue. Les résultats sont présentés au Tableau II-23 et expriment la pente du risque de cancer (selon le type histologique) pour une unité de variation de CSI. Les résultats sont différents selon le type histologique et dépendent clairement de la population considérée, entière (fumeurs et non fumeurs) ou restreinte uniquement aux seuls

fumeurs. En effet, pour les carcinomes épidermoïdes, les pentes du risque de cancer du poumon associées au CSI sont presque identiques chez les hommes et chez les femmes lorsque l'on considère l'ensemble de la population. Mais la même analyse menée chez les fumeurs uniquement met en évidence une pente de risque de cancer deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Cette différence est statistiquement significative ( $p < 0.04$ ). Au contraire, pour les adénocarcinomes, la pente du risque est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes lorsque l'on considère l'ensemble de la population ( $p < 0.0001$ ) mais cette différence disparaît totalement lorsque l'analyse est menée chez les fumeurs uniquement. Enfin, pour les carcinomes à petites cellules, nous observons une pente de risque deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes ( $p < 0.05$ ) que l'on s'intéresse à l'ensemble de la population ou seulement à la population des fumeurs. Les Figure II-11(b,c,d) et les Figure II-12(b,c,d) présentent graphiquement ces résultats.

**Tableau II-23 : Odds ratio de cancer du poumon par type histologique associés à la consommation de cigarettes exprimée par le CSI en continue selon la population considérée**

|                               |              |               |                   | Population entière |            | Population de fumeurs |            |
|-------------------------------|--------------|---------------|-------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                               | CSI          | No de cas (%) | No de témoins (%) | OR <sup>1</sup>    | IC 95%     | OR <sup>1</sup>       | IC 95%     |
| Carcinomes épidermoïdes       |              |               |                   |                    |            |                       |            |
| Hommes                        | Non fumeurs  | 13 (2)        | 813 (29)          |                    |            |                       |            |
|                               | Fumeurs      | 792 (98)      | 1966 (71)         | 6.7                | [5.7-8.0]  | 6.1                   | [5.0-7.3]  |
| Femmes                        | Non fumeuses | 26 (24)       | 513 (66)          |                    |            |                       |            |
|                               | Fumeuses     | 83 (76)       | 261 (34)          | 6.4                | [4.6-8.9]  | 13.1                  | [6.3-27.3] |
| P <sup>2</sup> sexe*CSI       |              |               |                   | p=0.8              |            | p=0.04                |            |
| Carcinomes à petites cellules |              |               |                   |                    |            |                       |            |
| Hommes                        | Non fumeurs  | 2 (1)         | 813 (29)          |                    |            |                       |            |
|                               | Fumeurs      | 330 (99)      | 1966 (71)         | 7.5                | [6.0-9.5]  | 6.6                   | [5.1-8.5]  |
| Femmes                        | Non fumeuses | 5 (5)         | 513 (66)          |                    |            |                       |            |
|                               | Fumeuses     | 89 (95)       | 261 (34)          | 14.2               | [8.8-22.8] | 15.9                  | [7.6-33.3] |
| P <sup>2</sup> sexe*CSI       |              |               |                   | p=0.02             |            | p=0.03                |            |
| Adenocarcinomes               |              |               |                   |                    |            |                       |            |
| Hommes                        | Non fumeurs  | 30 (4)        | 813 (29)          |                    |            |                       |            |
|                               | Fumeurs      | 763 (96)      | 1966 (71)         | 5.2                | [4.5-6.0]  | 4.9                   | [4.2-5.9]  |
| Femmes                        | Non fumeuses | 130 (38)      | 513 (66)          |                    |            |                       |            |
|                               | fumeuses     | 215 (62)      | 261 (34)          | 2.9                | [2.3-3.5]  | 3.6                   | [2.5-5.2]  |
| P <sup>2</sup> sexe*CSI       |              |               |                   | p<.0001            |            | p=0.13                |            |

<sup>1</sup> Toutes les analyses sont ajustées sur l'âge à l'interview, le département, le diplôme, l'IMC 2 ans avant l'interview, l'exposition professionnelle, la présence de bronchite chronique et le tabagisme passif.

<sup>2</sup> p value du test d'interaction entre la variable sexe et la variable CSI considérée en continue

Figure II-11 : Représentation graphique de l'association entre le logit de cancer du poumon et le CSI sous forme de spline d'ordre 2 par sexe et par type histologique dans la population entière (fumeurs et non fumeurs)

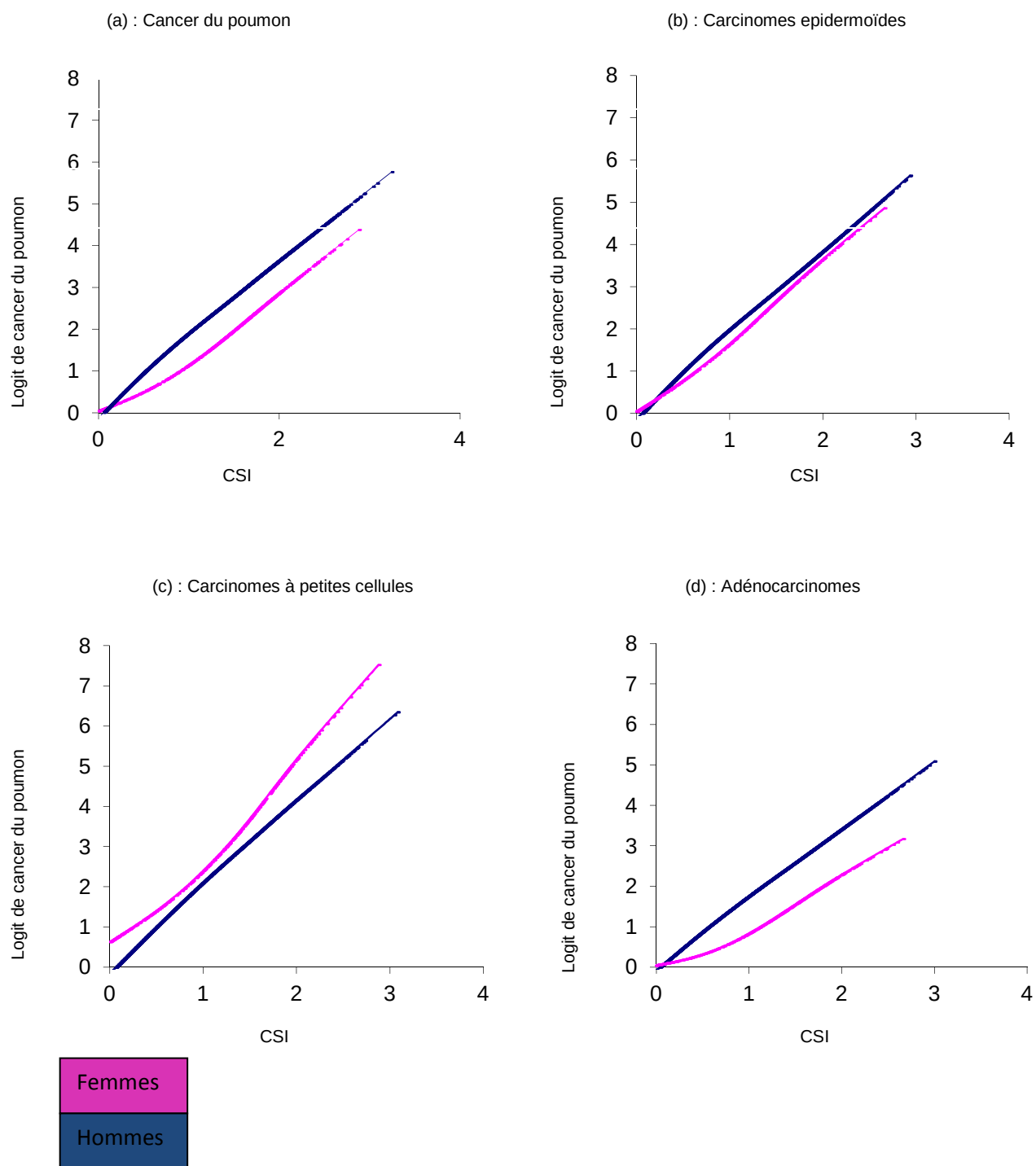
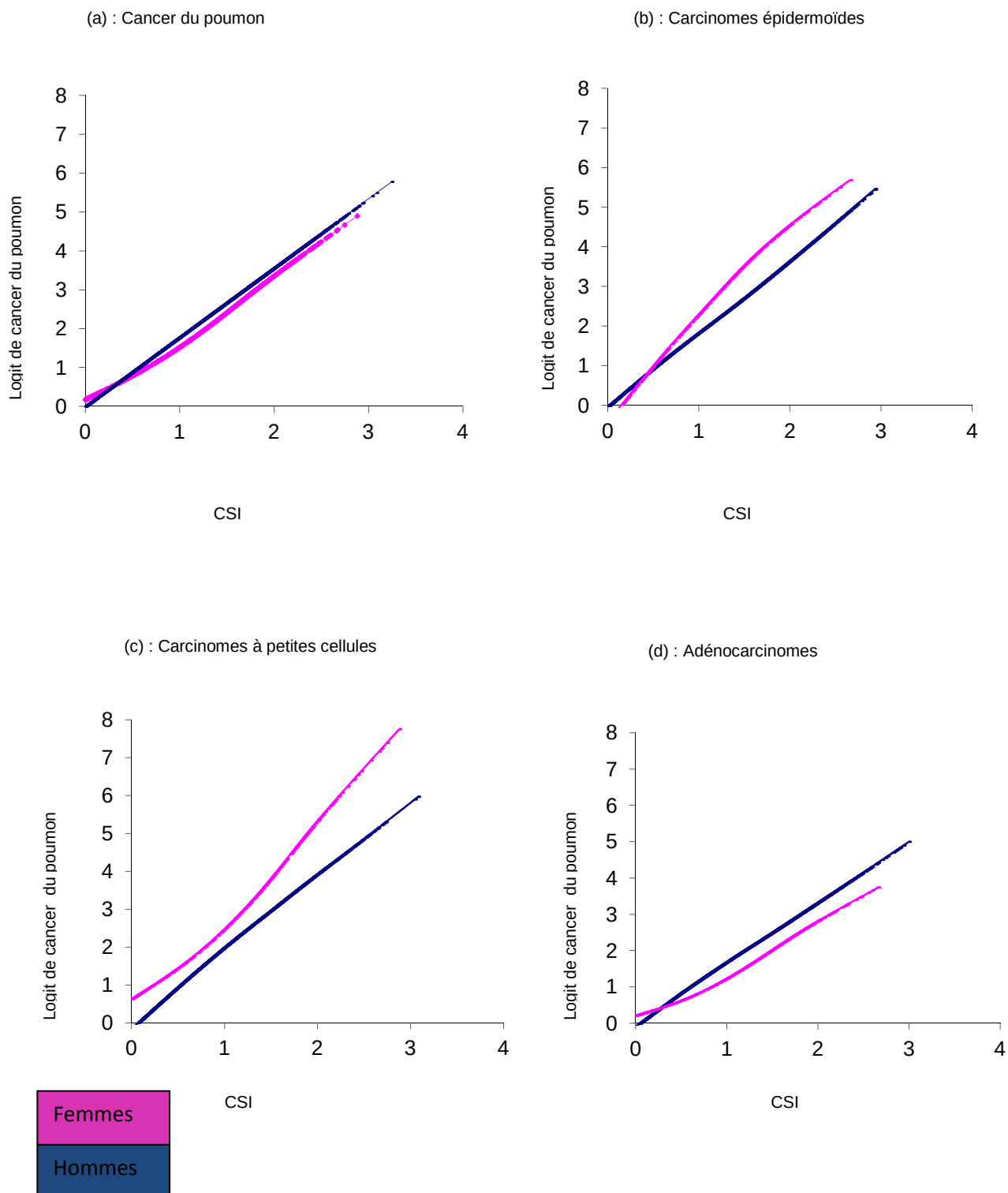


Figure II-12 : Représentation graphique de l'association entre le logit de cancer du poumon et et CSI sous forme de splines d'ordre 2 par sexe et par type histologique chez les fumeurs uniquement



## E) Discussion

Le rôle de la consommation de cigarettes dans la survenue de cancer du poumon chez les femmes et la comparaison des risques relatifs associés à la consommation de cigarettes chez les hommes et chez les femmes ont été étudiés à partir de l'enquête cas-témoins ICARE. Cette étude a inclus 650 cas féminins, 2275 cas masculins, 775 témoins féminins et 2780 témoins masculins.

### 1- Rappel des principaux résultats

Les principaux résultats observés dans le cadre de ce travail sont les suivants :

- 1) Les femmes fumant régulièrement ont un risque de cancer du poumon 8 fois plus important que celui des non-fumeuses. Le risque relatif augmente avec la quantité de cigarettes fumées ainsi qu'avec la durée de consommation.
- 2) L'arrêt de la cigarette est associé à une diminution du risque de cancer du poumon par rapport aux fumeuses qui n'ont pas arrêté, excepté durant les deux premières années d'arrêt. La diminution du risque relatif devient significative après 10 ans d'arrêt quelque soit la quantité de cigarettes consommées.
- 3) La consommation de cigarettes brunes est associée à une augmentation de risque par rapport à la consommation de tabac blond. De même le fait de fumer des cigarettes sans filtre et d'inhaler la fumée sont associés à des augmentations de risque par rapport au fait de fumer des cigarettes avec filtre ou de ne pas inhaler la fumée.
- 4) La modélisation du risque relatif de cancer du poumon en fonction de la quantité et de la durée de consommation exprimées par des fonctions splines cubiques restreintes montre que l'association avec la quantité de cigarettes consommées est linéaire jusqu'à 30 cigarettes par jour puis forme un plateau. En revanche, le risque relatif de cancer du poumon s'accroît linéairement avec la durée de consommation et décroît linéairement avec le délai depuis l'arrêt.

5) Le rôle prépondérant de la durée de consommation par rapport à la quantité moyenne fumée dans le risque de cancer du poumon disparaît lorsque la population d'étude exclut les ex-fumeurs. Ce résultat montre l'importance de la prise en compte du délai depuis l'arrêt dans l'analyse de la durée et de la quantité.

6) L'analyse par type histologique montre que la durée de consommation, la quantité de cigarettes consommées et le délai depuis l'arrêt sont les trois paramètres dont les effets varient significativement avec le type histologique.

7) La comparaison des risques relatifs de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes est influencée par le fait que la population d'étude inclut ou non les sujets non fumeurs. Si on se restreint aux seuls sujets fumeurs, nous n'observons pas globalement de différence de risques relatifs de cancer du poumon entre les hommes et les femmes. Cependant, l'analyse par type histologique montre que les femmes fumeuses ont un risque relatif deux fois plus élevé de cancers à petites cellules et de cancers épidermoïdes que les hommes fumeurs, pour une consommation de cigarettes vie entière similaire.

Nous développerons dans une première partie de la discussion les limites et les apports de l'enquête ICARE. Nos résultats seront ensuite discutés et resitués dans le contexte de la littérature.

## **2- Sélection des sujets**

De façon générale, la validité d'une enquête épidémiologique repose sur l'absence de biais dans la constitution de l'échantillon. Nous allons dans un premier temps envisager les possibles biais de sélection qui auraient pu intervenir dans la constitution de nos groupes de cas et de témoins, et les conséquences potentielles de ces biais.

### **a) Sélection des cas**

L'étude ICARE a été réalisée dans les 10 départements français disposant d'un registre général de cancer sur les 11 départements qui abritaient à l'époque de la mise en place de l'étude un registre

général de cancer. Grâce à cette collaboration avec les registres il a été possible d'identifier les cas incidents de cancers du poumon dans la très grande majorité des établissements de santé prenant en charge ces malades dans le département. La survie étant cependant très faible et les registres travaillant avec un décalage temporel d'environ 3 ans, il n'était pas possible de travailler à partir des cas validés par les registres. Les cas ont donc été identifiés à partir d'une recherche active effectuée par des enquêteurs spécifiques à l'enquête auprès des laboratoires d'anatomo-pathologie et des services cliniques du département, par des visites régulières de ces structures.

Malgré l'effort important fait pour identifier le maximum de sujets malades et minimiser le délai entre l'identification des cas et l'interview (3 mois en moyenne), tous les cas validés des départements n'ont pu être enregistrés dans l'étude. Trois raisons principales expliquent ces manques :

- Le décès des sujets avant d'avoir pu être interviewés. Ceci a concerné 16% des cas hommes et 12 % des femmes et peut constituer un biais de sélection lié à la survie.
- La non identification des cas malades.
- Le refus des sujets de participer à l'étude.

Un biais de survie est constitué lorsque les cas décédés non inclus dans une étude ont une exposition au facteur de risque d'intérêt différente des cas inclus. Dans notre étude, la question que l'on se pose est la suivante : Les femmes décédées non incluses fumaient-elles différemment des femmes incluses, et si oui quelles conséquences pour les résultats de l'étude ? Les types histologiques de cancer du poumon sont associés au pronostic de cette pathologie, et comme nous l'avons dit dans notre introduction, les cancers à petites cellules et les cancers épidermoïdes ont une survie moins bonne que les sujets présentant un adénocarcinome. Par ailleurs, les cancers à petites cellules et les cancers épidermoïdes sont les types histologiques les plus liés au tabac. Ainsi il est légitime de se demander si les cas décédés ne présentaient pas une consommation vie entière plus importante que



les cas inclus, conduisant à une possible sous estimation de la consommation de cigarettes des cas par rapport aux témoins, homme comme femme.

Nous avons comparé la distribution des types histologiques des cas décédés avant d'avoir pu être interrogés à celle des cas inclus dans l'étude et nous n'avons pas observé de différences significatives entre les deux distributions, comme nous pouvons le constater sur la Figure II-13 chez les hommes et sur la Figure II-14 chez les femmes. De plus, nous avons comparé la distribution par type histologique de nos cas féminins à celle d'une grande série de cas en France (16) et avons trouvé des distributions similaires. Ces deux résultats laissent à penser que les cas non inclus liés à un décès avant de réaliser l'interview ne sont pas d'un type histologique particulier et que le biais de survie attendue est probablement faible. Si malgré tout on pose l'hypothèse d'un biais de survie ayant conduit à inclure des cas féminins moins « fumeuses » que les cas du registre, cela impliquerait alors une sous estimation de la force de nos associations. Cependant, les associations que nous avons mises en évidence sont tout à fait similaires aux ordres de grandeur retrouvés dans la littérature en Europe (27-31, 105, 106). De plus, cette sous-estimation de nos associations chez les femmes ne pourrait pas expliquer nos résultats sur la plus grande susceptibilité des femmes par rapport aux hommes en particulier pour le carcinome à petites cellules et le carcinome épidermoïde. Ainsi sans pouvoir exclure totalement la possibilité d'un biais de sélection lié à la survie des patients inclus dans l'étude, il est peu vraisemblable que ce biais soit à l'origine des résultats de notre analyse.

Figure II-13 : Distribution des cas décédés avant d'avoir pu être interrogés et des cas inclus selon le type histologique  
[Population : Hommes Icare]

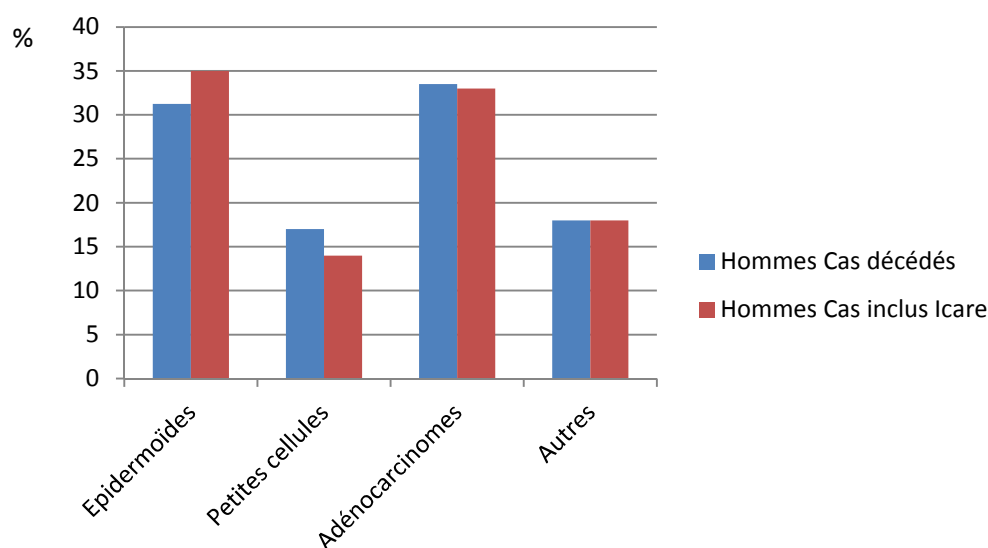
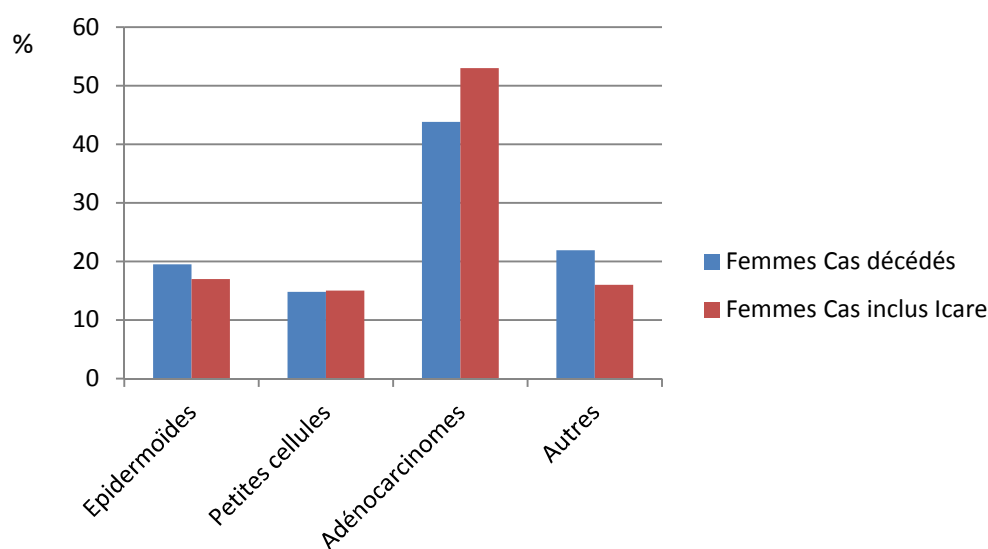


Figure II-14: Distribution des cas décédés avant d'avoir pu être interrogés et des cas inclus selon le type histologique  
[Population : Femmes Icare]



La seconde source de cas manquants concerne les sujets malades non identifiés par nos enquêteurs. N'ayant pas été identifiés, il n'est pas possible de comparer des distributions d'âge, de sexe ou de type histologique pour comparer ces cas manquants aux cas inclus. Cependant, pour que ces cas entraînent un biais de sélection dans l'étude, il faut faire l'hypothèse que ces sujets manquants

avaient une consommation de cigarettes vie entière différente des cas inclus. La non identification des cas pouvait être liée à des établissements non visités par les enquêteurs car recrutant un trop faible nombre de malades chaque année, ou à des sujets qui n'ont pas été signalés par les services. Il nous semble donc peu probable que ces sujets non inclus aient eu une histoire tabagique différente des cas inclus.

Enfin la dernière source de cas non inclus est constituée des sujets ayant refusé de participer à l'étude qui pose de nouveau la question de la comparabilité de l'histoire tabagique de ces sujets qui ont refusé de participer par rapport aux sujets inclus. L'étude était présentée aux sujets comme une enquête ayant lieu dans plusieurs départements français, s'intéressant à l'exposition à des facteurs environnementaux en générale et la santé sans jamais mentionner la pathologie des patients. Il est certain qu'une fraction de ces refus a été motivée par le fait que ces sujets pensaient que leur histoire tabagique était à l'origine de leur maladie. Bien que les refus puissent par définition introduire un biais de sélection, le très bon taux de participation de 87 %, chez les hommes comme chez les femmes, nous laissent penser que ces biais potentiels ne peuvent à eux seuls expliquer nos résultats.

#### b) Sélection des témoins

Le groupe témoin est construit pour servir de référence et fournir une fréquence de base de l'exposition au facteur de risque dans la population dont sont issus les cas. La qualité du groupe témoin est donc importante dans les enquêtes cas-témoins afin de s'assurer que l'association observée n'est pas imputable au mode de sélection des sujets.

Les témoins de notre échantillon ont été sélectionnés à partir de la population générale des départements dont sont issus les cas, à l'aide d'un institut de sondage qui a permis d'assurer une bonne représentativité des témoins par rapport au cas en termes de sexe, d'âge et de catégories socioprofessionnelles. Les procédures d'appels aléatoires (Random digit dialing) utilisées par cet institut ont également permis de contacter tous les témoins avec une probabilité égale et de joindre

les personnes sur liste rouge. La représentativité des témoins de notre échantillon par rapport à la population générale est relativement bonne puisque les comparaisons en termes de prévalence du tabagisme et d'IMC de notre échantillon de témoins avec ceux de la population générale ont montré que les caractéristiques de notre échantillon témoin n'étaient pas très éloignées de celles de la population générale. Nous avons cependant observé une différence chez les femmes lorsque l'on compare la prévalence du tabagisme de la population générale avec celle de notre échantillon. Deux phénomènes peuvent expliquer cette différence : on peut en premier lieu penser à une sous déclaration du tabagisme chez les femmes de notre étude comme ceci a déjà été montré dans une étude précédente (107). Mais les distributions d'âge de la population générale adulte et de notre échantillon sont par ailleurs sensiblement différentes, puisque l'échantillon témoins ICARE était stratifié sur la distribution d'âge des cas et non pas de la population générale. Les femmes témoins d'ICARE sont donc plus âgées que la population générale et sont sans doute moins fumeuses comme nous l'avons montré à la Figure II-7. La distribution d'âge des hommes ICARE est également sensiblement différente de la population générale, mais sans conséquence dans cette comparaison puisque nous considérons les fumeurs actuels et les ex-fumeurs globalement.

Le taux de participation des témoins est de 77 % chez les femmes et 82 % chez les hommes. Un groupe unique de témoins a été inclus pour les deux pathologies étudiées (poumon et VADS). Ceci explique que la distribution par âge des témoins est significativement différente de celle des cas de cancer du poumon. Toutefois, le grand nombre de sujets dans chaque catégorie a permis un ajustement satisfaisant sur l'âge des sujets.

### **3- Evaluation des expositions**

Un des principaux écueils des enquêtes cas témoins est l'évaluation des expositions, qui repose sur la capacité des sujets à se souvenir des expositions d'intérêt pour l'étude, de la qualité du questionnaire pour rappeler ces expositions et du fait que ce questionnaire intervienne alors que la maladie est déclarée.

L'évaluation des expositions des sujets peut donc potentiellement induire des biais de sélection liés aux valeurs manquantes des variables ou des biais de classement si les réponses ne sont pas le reflet de la réalité. Dans ce dernier cas, ces biais (de classement) peuvent être non différentiels si les erreurs sont identiques chez les malades et les témoins ou différentiels si elles sont différentes entre les deux groupes.

a) Recueil de la consommation vie entière de cigarettes

La consommation de cigarette a été recueillie de façon détaillée par période de consommation incluant pour chaque période la quantité, le type de tabac fumé, le type de cigarettes (filtre, ans filtre légère) et le mode d'inhalation. Cette méthode de recueil de l'historique de consommation tabagique a fait ses preuves dans de nombreuses études.

En ce qui concerne les données manquantes, le questionnaire comportait un certain degré de redondance des questions qui nous a permis de remplacer certaines variables clefs dans l'évaluation de la consommation vie entière (par exemple remplacer l'âge de début de la période de consommation la plus ancienne par l'âge de début de tabagisme déclaré, etc. (p.44-44)). De cette façon nous avons réduit au maximum le pourcentage de données manquantes sur les variables d'intérêt principal que sont la quantité, la durée et le délai depuis l'arrêt. Malgré ces imputations, certaines données sont restées manquantes en raison d'une trop grande imprécision dans les réponses. Il est possible que ces imprécisions soient le fruit d'une déclaration volontairement imprécise pour ne pas déclarer un tabagisme trop élevé, créant une possible sous estimation de consommation. Si cette sous estimation est plus fréquente chez les cas que chez les témoins, ces données manquantes peuvent engendrer une sous-estimation des risques relatifs estimés. La très faible fréquence de données manquantes dans l'échantillon laisse penser que ce biais ne doit pas être quantitativement important pour ce qui concerne les variables de durée, quantité et délai depuis l'arrêt.

En ce qui concerne les erreurs dans la déclaration des sujets, elles sont tout à fait possibles, mais compte tenu de la force des associations observées et dans l'hypothèse d'erreurs identiques chez les cas et les témoins, ces biais de classement non différentiels ne constituent pas un problème majeur dans les résultats de notre étude. Certaines variables étaient sans doute plus sujettes à erreurs que d'autres, comme par exemple la fréquence d'inhalation (jamais, parfois souvent), ou dans une moindre mesure l'usage de filtre. On peut cependant faire l'hypothèse que ces erreurs sont liées à un défaut de mémoire et étaient donc de même nature chez les cas et les témoins. Elles ont donc conduit principalement à des biais de classement non différentiels qui ont amoindri les associations recherchées.

Il est souvent évoqué le fait que la consommation de tabac auto déclarée par les sujets est sous estimée par rapport à la réalité. C'est très probable. Nous avons donc envisagé plusieurs hypothèses liées à cette sous déclaration pour en déduire les conséquences sur les résultats de nos analyses.

La première hypothèse, la plus simple, est d'envisager une sous déclaration identique chez les cas et les témoins. Si l'on fait l'hypothèse théorique que 25 % des fumeuses se déclarent à tort non fumeuses, on peut rétablir la réalité en ajoutant 25 % des non fumeuses aux fumeuses. La proportion de non fumeuses chez les témoins étant beaucoup plus importante que chez les cas, la sous déclaration des sujets sous-estime plus la proportion de fumeurs chez les témoins que chez les cas et l'OR observé est surestimé par rapport à la vraie valeur c'est à dire sans sous déclaration de la consommation.

Dans la seconde hypothèse, sans doute plus probable, il faut envisager que les cas sous déclarent leur consommation de façon plus marquée que les témoins. Dans ce cas, l'association observée serait cette fois sous-estimée, dans un intervalle de valeurs qui dépend de la différence de sous déclaration entre les cas et les témoins. Plus la sous déclaration est importante chez les cas et petite chez les témoins plus les cas ressemblent aux témoins puisque les cas se présenteraient plus souvent non

fumeurs que la réalité et ressembleraient donc plus à la population témoins. Compte tenu de la force des associations mises en évidence, l'impact de cette sous-estimation est négligeable.

La troisième hypothèse envisage le cas où la sous déclaration est plus importante chez les cas que chez les témoins, de façon différentielle chez les hommes et les femmes. Cette hypothèse est importante à envisager car elle pourrait biaiser la comparaison des associations entre les hommes et les femmes. Nous reviendrons en détail sur cette hypothèse dans notre discussion des résultats spécifiques à cette partie.

#### b) Estimation de la consommation vie entière par le CSI

Un des deux principaux objectifs de mon travail de thèse était de comparer le risque relatif de cancer du poumon lié à la consommation de cigarettes entre les femmes et les hommes. Pour atteindre cet objectif il était primordial de pouvoir résumer la consommation de cigarettes vie entière dans une seule variable, afin d'éviter les ajustements difficiles entre variables descriptives d'une même exposition et tester aisément (avec une seule variable en jeu) l'existence d'une interaction

Le CSI, préalablement validé dans une étude précédente sur les cancers du poumon (101) nous a permis d'atteindre cet objectif. C'est un indice qui permet de prendre en compte les trois composantes principales de la consommation de cigarettes qui interviennent dans le risque de cancer du poumon : durée, quantité et délai depuis l'arrêt. L'approche traditionnelle pour considérer la consommation de cigarettes est l'utilisation des paquets-années. Mais cet indice suppose que la durée et la quantité ont un poids égal dans le calcul du risque du cancer du poumon, ce qui n'est pas le cas en réalité. De plus, les paquets-années ne tiennent pas compte du délai depuis l'arrêt qui est une composante importante dans l'estimation du risque de cancer du poumon. Les politiques de santé publique encouragent les gens à arrêter de fumer, et la proportion d'ex-fumeurs se modifie sans arrêt au cours du temps. Les hommes, qui ont été les premiers consommateurs de cigarettes sont également plus enclins à arrêter de fumer que les femmes qui se sont mises à fumer plus récemment. Dans notre population de témoins, comme dans la plupart des autres études, nous

avons observé un fort déséquilibre dans la proportion d'ex-fumeurs entre les hommes et les femmes (i.e. 48 % and 17 %). Il est donc important de considérer sérieusement cette population particulière d'ex fumeurs en particulier dans le cadre de la comparaison des risques relatifs entre les hommes et les femmes. Certaines études ont contourné le problème en excluant les ex fumeurs de leur population d'étude (7). Cependant, exclure les ex- fumeurs de l'échantillon modifie la proportion de non fumeurs. Cette proportion d'ex-fumeurs étant différente chez les hommes et les femmes, la proportion de non fumeurs augmente mais de façon moins importante chez les femmes que chez les hommes. Zang et al. ont donc conclu à une plus forte susceptibilité des femmes vis-à-vis de la consommation de cigarettes par rapport aux hommes. Cependant, la proportion d'ex-fumeur étant très importante chez les hommes (cas et témoins), la proportion de non fumeurs est devenue très importante après exclusion des ex-fumeurs. Chez les femmes, la proportion d'ex fumeuses est moindre que chez les hommes. Donc, après exclusion des ex-fumeuses, la proportion de non fumeuses a augmenté mais de façon moins importante que chez les hommes. De ce fait, les OR de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes par rapport aux non fumeurs ont diminué chez les hommes et chez les femmes mais de façon plus importante chez les hommes. Zang et al. ont donc conclu à une plus forte susceptibilité des femmes vis-à-vis de la consommation de cigarettes par rapport aux hommes. En réalité, la comparaison des risques relatifs entre les sexes a été biaisée. D'autres études ont géré le problème des ex-fumeurs en stratifiant sur le statut tabagique (41). Dans ce cas, l'évaluation globale de l'interaction sexe et consommation de cigarettes est rendue plus complexe et difficile à interpréter.

Le calcul du CSI dépend de deux paramètres (tau et delta). Les valeurs de ces paramètres ont été choisies à partir des résultats de l'étude de Leffondré (101). Le critère d'AIC a permis de déterminer le choix de la paire (tau et delta). Cependant, nous avons observé que l'AIC était très peu sensible aux valeurs de delta. Ceci est cohérent avec le fait que delta est un paramètre de décalage temporel qui module faiblement la durée totale de consommation de cigarettes puisque l'ensemble des valeurs pour delta est compris entre 0.1 et 2.7. En revanche, l'AIC est très sensible aux valeurs de tau



et l'AIC était d'autant plus petit que la valeur de tau augmentait. Ce paramètre de demi-vie n'a pas d'interprétation biologique précise, cependant il influence la forme générale de la relation entre le CSI et les différentes composantes de consommation de cigarettes, ce qui influence également la forme de la relation entre le CSI et le logit de cancer du poumon (101).

Un point important de cet indice est sa linéarité par rapport au logit de la probabilité d'être atteint d'un cancer du poumon, ce qui n'est pas le cas de la variable paquets-années. La linéarité permet en effet d'estimer la pente du risque de cancer poumon par unité de CSI et de pouvoir comparer de façon très simple les pentes obtenues chez les hommes et chez les femmes. Si tel n'avait pas été le cas, la comparaison des risques relatifs se serait faite par classe de consommation, rendant difficile l'interprétation des résultats.

Ainsi, le CSI présentait de nombreux avantages. Le CSI est un indice composite qui facilite les tests d'interaction avec le genre, qui inclut les 3 paramètres principaux qui modulent le risque de cancer du poumon (durée, quantité et délai depuis l'arrêt) et enfin qui est linéaire avec la probabilité d'être malade. A notre connaissance, aucune étude n'a utilisé une variable unique permettant de résumer la consommation de cigarettes vie entière (durée, quantité et délai depuis l'arrêt) et de comparer ainsi plus aisément les risques relatifs entre les hommes et les femmes.

#### **4- Risque de cancer du poumon chez les femmes en France selon les habitudes de consommation des femmes françaises**

Dans cette partie, nous nous proposons de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans les études antérieures.

##### **a) Consommation de cigarettes des femmes en France**

Nous avons étudié l'évolution des habitudes de consommation chez les femmes en France à l'aide de notre population témoins en fonction de la cohorte de naissance. Tandis que la consommation de cigarette a réellement démarré aux Etats-Unis dans les années 60 (18), elle a débuté dans les années 80s en France. D'après notre échantillon, parmi les femmes nées entre 1930 et 1940, seules 1 femme

sur 5 étaient fumeuses ou avaient fumé dans sa vie. Parmi les femmes nées après 1960, 1 femme sur 2 était devenue fumeuse, à un âge plus précoce que leurs prédécesseurs, consommant principalement du tabac blond et inhalant fortement la fumée.

Nous avons estimé que 55 % (IC 95 % [47 %-63 %]) des cas de cancer du poumon de notre échantillon étaient attribuable à la consommation de cigarettes. Ce résultat est très proche de l'estimation d'Agudo (61 %) pour la partie française de sa méta-analyse européenne(30).

#### b) Durée et quantité

Comme attendu, notre étude a montré que le risque relatif augmentait avec la durée de cigarettes consommées ainsi qu'avec la quantité avec une prédominance de l'effet de la durée sur la quantité parmi les fumeurs et ex fumeurs. Ce résultat est confirmé par plusieurs études (35, 108). Cependant, nous avons montré que l'effet prédominant de la durée sur la quantité disparaît lorsque nous excluons les ex fumeurs de l'analyse. Ce résultat, observé également par une autre étude montre l'importance de prendre en compte le délai depuis l'arrêt lorsque les ex fumeurs sont inclus dans l'analyse.

La modélisation des variables quantité, durée par des fonctions splines cubiques restreintes nous a permis d'explorer la forme des courbes doses réponse. Nous avons observé une association entre le risque relatif de cancer du poumon et la quantité en forme de plateau à partir de 30 cigarettes par jour (Figure II-9). Ceci avait déjà été observé chez les hommes (109). Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour expliquer ce plateau : i) les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour inhaleraient moins la fumées de chaque cigarette (109), ii) un effet de saturation enzymatique au cours de la transformation métabolique de la fumée de tabac chez les gros fumeurs (110), iii) Une capacité de réparation de l'ADN plus efficace chez les gros fumeurs par rapport aux petits fumeurs (111). En revanche la durée de consommation de cigarettes apparaît linéairement associée au risque de cancer du poumon.

#### c) Délai depuis l'arrêt

Nous avons considéré qu'un sujet était ex-fumeur s'il avait arrêté de fumer depuis plus de deux ans à l'année de référence. En effet, nous avons observé que l'arrêt de consommation de cigarettes était immédiatement suivi d'une augmentation du risque de cancer du poumon. L'explication la plus vraisemblable est que l'arrêt de la cigarette est lié à un mauvais état de santé, et une symptomatologie débutante. Ce résultat avait également été montré par Karen Leffondré dans le cadre d'une étude de cohorte (102). Après cette période, nous avons observé une diminution attendue du risque relatif de cancer du poumon associée à l'augmentation du délai depuis l'arrêt. Lorsque les fumeurs à l'interview étaient pris comme classe de référence, nous avons trouvé que la diminution du risque relatif était significative après 10 ans d'arrêt, quelque soit la quantité de cigarettes fumées au cours de la vie. De plus, nous avons trouvé qu'il fallait un arrêt d'au moins 20 ans pour retrouver un risque relatif non significativement différent des non fumeurs. Ce résultat est conforme à celui retrouvé dans l'étude de cohorte de Speizer et al. (112). Ce délai nécessaire pour retrouver un risque similaire à celui des non fumeurs est plus important dans les études nord américaines (environ 30 ans), vraisemblablement du à l'importance de la consommation de cigarettes dans ces populations féminines (113, 114).

#### d) Age de début de consommation

Dans notre échantillon, il y avait peu de variabilité concernant l'âge de début de consommation. En créant seulement deux classes ( $\leq 25$  ans et  $> 25$  ans) nous avons pu mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon significatif chez les femmes ayant commencé leur consommation de cigarettes avant 25 ans par rapport aux autres (OR = 2.0 [1.2-3.2]). Ce résultat a été retrouvé dans une autre étude (115). Cependant, il faut rappeler la difficulté que représente l'étude de cette variable à cause de sa multicolinéarité avec la durée de consommation et le délai depuis l'arrêt (pour ceux qui ont arrêté de fumer).

#### e) Type de tabac, filtre et inhalation

Une des spécificités françaises dans la consommation de tabac est la prépondérance de la consommation de tabac brun en France au début du tabagisme masculin et féminin. L'effet du type de tabac est d'autant plus difficile à mettre en évidence que le tabac brun est fumé aussi bien en association avec un filtre (37 %) que sans filtre (51 %), contrairement au tabac blond qui est pratiquement toujours associé à l'utilisation d'un filtre (92 %). Dans notre étude, 71 % des femmes nées avant 1960 fumaient ou ont fumé des cigarettes de tabac brun dans leur vie.

Nos résultats montrent que les femmes qui fument du tabac brun ont un risque significativement plus important que les femmes qui fument du tabac blond (OR = 1.9 [1.1-3.3]). De même, les femmes fumant des cigarettes sans filtre ou inhalant la fumée ont un risque relatif plus important que les femmes fumant des cigarettes avec filtre ou n'inhalant pas la fumée. Ces résultats sont corroborés dans plusieurs études (108, 116, 117). Il a été montré que la fumée de cigarettes brune et sans filtre étaient trop irritantes pour être inhalée profondément (18). De plus, l'utilisation d'un filtre réduit la présence de particules larges dans la trachée mais induit une inhalation plus profonde et plus importante que les cigarettes sans filtre (117-120). Donc le type de tabac, l'utilisation d'un filtre et la façon d'inhaler modulent la quantité de carcinogènes délivrée dans les poumons. Par ailleurs, le type de carcinogènes diffère selon le type de cigarettes consommées puisque le tabac brun contient plus d'hydrocarbures polycycliques aromatiques (118) et le tabac blond plus de nitrosamines (18, 19, 118).

Les effets de ces trois paramètres sont également discutés pour leur rôle probable dans l'évolution des types histologiques au cours du temps (116, 121). Deux études cas-témoins l'une américaine et l'autre japonaise ont montré une diminution du risque relatif de carcinomes à petites cellules parmi les fumeurs de cigarettes avec filtre comparé aux fumeurs de cigarettes sans filtre, mais pas de différence pour les adénocarcinomes (117, 122). Dans une autre étude, Brooks et al. ont trouvé que les fumeurs de cigarettes « légères » qui développaient un cancer du poumon étaient plus

susceptibles de développer un carcinome périphérique qu'une tumeur centrale comparé aux fumeurs de cigarettes dites « fortes » (121). De manière intéressante, ils n'ont pas trouvé d'association entre la quantité moyenne de goudron et le type histologique de la tumeur ni d'association entre l'utilisation d'un filtre et le lieu de la tumeur (périphérique/centrale) ou le type de cellule tumorale. Dans notre analyse, nous avons montré que les trois paramètres qui variaient significativement avec le type histologique étaient la durée, la quantité et le délai, tandis que le type de tabac, l'utilisation d'un filtre et la façon d'inhaler n'étaient pas discriminants pour le type histologique. Il faut cependant se rappeler, comme nous l'avons mentionné à propos des biais de classement, que ces variables sont certainement sujettes à des erreurs de déclaration, très probablement non différentielles, qui ont contribué à amoindrir la force des associations recherchées et qui sont peut-être à l'origine de l'absence de relations avec la survenue d'un cancer du poumon d'un type histologique particulier.

#### **5- Comparaison des risques de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes.**

Nos résultats ne sont que partiellement cohérents avec ceux retrouvés dans les études précédentes (25, 37, 38, 123, 124). En effet plusieurs études cas-témoins (26, 31, 36) et particulièrement des études de cohorte (40, 41, 125, 126) n'ont pas trouvé de différence globale de risque relatif entre les hommes et les femmes, comme dans notre analyse lorsque l'on restreint l'analyse à la population des fumeurs. En revanche, nous avons montré que les femmes avaient un risque relatif de carcinomes à petites cellules et de carcinomes épidermoïdes deux fois plus élevé que les hommes. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans les deux études de cohorte qui ont comparé des risques relatifs par type histologique entre les hommes et les femmes (40, 41). Nous n'avons pas trouvé de différence pour les adénocarcinomes. La forte proportion d'adénocarcinomes dans notre échantillon (38 %) peut expliquer pourquoi nous ne trouvons pas de différence de risques relatifs entre les hommes et les femmes lorsque tous les types histologiques sont pris en compte. Il aurait été pertinent d'utiliser un modèle de régression multinomiale pour tester si les résultats par type

histologiques étaient significativement différents. Cependant, le faible nombre de sujets dans chaque sous-groupe, en particulier chez les femmes, ne nous a pas permis de tester cette interaction potentielle de deuxième ordre.

Plusieurs aspects méthodologiques sont régulièrement discutés lorsque l'on aborde la question d'une éventuelle plus grande susceptibilité des femmes vis à vis du tabac, par rapport aux hommes, que nous présentons ci-dessous.

a) Faut-il inclure les non fumeurs dans la comparaison des risques entre les hommes et les femmes ?

Nos résultats mettent en évidence l'influence de la présence ou non des non fumeurs dans l'analyse. Exclure les non fumeurs de l'analyse modifie particulièrement la force de l'association chez les femmes alors que les modifications chez les hommes sont moins notables. Ceci s'explique par le fait que la relation entre le logit de cancer du poumon et le CSI n'est pas exactement linéaire, malgré le non rejet statistique de la linéarité. En effet, nous pouvons observer sur la Figure II-11 a), que la présence des non fumeurs dans l'analyse induit une légère forme en J au début de la courbe chez les femmes. Nous n'observons pas cette inflexion chez les hommes. La prise en compte du CSI en continue dans le modèle induit alors une modification de pente de risque après exclusion des non fumeurs chez les femmes mais pas chez les hommes. Afin de nous soustraire de cette non linéarité induite par la présence des non fumeurs, nous avons choisi de considérer les résultats observés chez les fumeurs seulement. Comme toute maladie multifactorielle, il existe une forme de cancer du poumon sensible à l'exposition tabagique et une forme non sensible. La très forte proportion d'hommes ayant fumé à un moment donné de leur vie masque pratiquement complètement les cancers du poumon chez des hommes non fumeurs. En revanche, chez les femmes, le décalage temporel dans l'épidémie de tabac nous permet d'observer cette forme non sensible qui se manifeste sur la Figure II-11 a) par la forme en J observée au début de la courbe chez les femmes.

L'analyse par type histologique confirme ce résultat. Les carcinomes à petites cellules sont le type histologique le plus lié à la consommation de cigarettes (35). Ceci est confirmé par le faible pourcentage de cas non fumeurs (1 % chez les hommes, 5 % chez les femmes de notre étude). Donc l'influence de la présence des non fumeurs dans l'analyse est faible et le risque relatif de cancer du poumon est toujours plus important chez les femmes que les non fumeurs soient inclus ou non dans l'analyse. Le carcinome épidermoïde est aussi très lié à la consommation de cigarettes mais dans une moindre mesure par rapport au carcinome à petites cellules. Nous avons donc observé un pourcentage de cas non fumeurs peu important mais surtout un déséquilibre entre le pourcentage de cas non fumeur chez les hommes et les femmes (2 % chez les hommes et 24 % chez les femmes). La pente du risque chez les femmes a donc doublé lorsque nous avons exclu les non fumeurs de l'analyse, conduisant à un risque relatif de carcinomes épidermoïdes deux fois plus important chez les femmes que chez les hommes. Au contraire, l'adénocarcinome est le type histologique le moins lié à la consommation de cigarettes. Le pourcentage de cas hommes non fumeurs est toujours faible (4 %) mais le déséquilibre s'accroît fortement avec les femmes (38 %). La comparaison des risques relatifs entre les hommes et les femmes est donc fortement influencée par la présence des non fumeurs conduisant à un risque relatif similaire entre les hommes et les femmes lorsque les non fumeurs sont exclus.

#### b) Le taux d'incidence de cancer du poumon chez les non fumeurs

Une des hypothèses avancées pour expliquer les différences observées dans les risques relatifs de cancer du poumon associés à la consommation de cigarettes chez les hommes et chez les femmes est que les taux d'incidence de cancer du poumon chez les non fumeurs sont différents entre les hommes et les femmes (20, 21). En effet, un taux d'incidence plus faible chez les femmes non fumeuses par rapport aux hommes non fumeurs induirait des ORs de cancer du poumon plus importants chez les femmes que chez les hommes si l'on suppose les taux d'incidence chez les hommes fumeurs et chez les femmes fumeuses égaux. Dans le cadre d'une étude cas-témoins, nous ne pouvons estimer l'incidence de cancer du poumon chez les non-fumeurs. Cependant, Bain et al

(40) et Freedman et al. (41) ont montré, à l'aide d'études de cohorte importantes en nombre de sujets que les taux d'incidence de cancer du poumon chez les femmes non fumeuses étaient plus élevés que les taux d'incidence chez les hommes non fumeurs. Cette hypothèse n'explique donc pas les risques relatifs de cancer du poumon plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes retrouvés dans certaines études. Dans notre étude, nous avons réalisé l'analyse également parmi les fumeurs, ce qui nous a permis de nous soustraire au problème posé par le taux d'incidence de base des non fumeurs.

### c) Erreur de classement des expositions

#### i. Sous estimation de consommation des femmes

La consommation déclarée de cigarettes a souvent tendance à être une sous-estimation de la consommation réelle particulièrement chez les femmes en termes de statut tabagique et en termes de quantité fumée. Il semble que cette sous déclaration soit de l'ordre de 25 % en comparant les chiffres des statistiques de vente et les données recueillies dans les enquêtes (107). Comme nous l'avons signalé dans le paragraphe 3- a) , la sous déclaration de la consommation de cigarettes peut être spécifique des femmes et différentielle selon le statut cas/témoins. Cette sous déclaration peut donc potentiellement biaiser la comparaison des risques relatifs de cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes. Afin de déterminer l'impact éventuel de cette sous déclaration dans cette comparaison chez les fumeurs, nous avons réalisé des analyses de sensibilité. En effet, nous avons attribué à 25 % des femmes cas qui se déclaraient non fumeuses au moment de l'interview une valeur de CSI comprise dans le 1<sup>er</sup> tertile de la distribution du CSI. Pour créer une sous déclaration différentielle chez les femmes témoins, nous leur avons attribué une sous déclaration de 10 % seulement. Parmi les femmes fumeuses, nous avons ajouté 2 cigarettes par jour à leur quantité moyenne afin de se rapprocher de la valeur déclarée dans le Baromètre Santé 2000. Nous avons ensuite réalisé l'analyse globalement en considérant tous les cas et par type histologique pour comparer les risques relatifs de cancer du poumon entre les hommes et les femmes fumeurs. Nous



avons observé que les ordres de grandeur des estimations étaient tout à fait similaires à ceux obtenus avant la simulation. Seuls les degrés de signification des tests de l'interaction ont été un peu modifiés. Les résultats de l'analyse pour tous les cas de cancer du poumon sont présentés dans le Tableau II-24 et les résultats de l'analyse par type histologique sont présentés dans le Tableau II-25.

**Tableau II-24 : Influence d'une éventuelle sous déclaration du tabagisme chez les femmes sur la comparaison du risque de cancer du poumon entre les hommes et les femmes.**

|               | Résultats observés       | Résultats simulés          |                          |                            |
|---------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|               | OR <sup>1</sup> [IC 95%] | p interaction<br>CSI *sexe | OR <sup>1</sup> [IC 95%] | p interaction<br>CSI *sexe |
| <b>Hommes</b> |                          |                            |                          |                            |
| CSI           | 5.5 [4.9-6.3]            |                            | 5.4 [4.8-6.2]            |                            |
| <b>Femmes</b> |                          |                            |                          |                            |
| CSI           | 4.9 [3.6-6.7]            | 0.5                        | 4.3 [3.2-5.9]            | 0.2                        |

<sup>1</sup>Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge, le département, le diplôme, l'IMC 2 ans avant l'interview, l'histoire professionnelle, la présence de bronchite chronique et le tabagisme passif

**Tableau II-25 : Influence d'une éventuelle sous déclaration du tabagisme chez les femmes sur la comparaison du risque de cancer du poumon entre les hommes et les femmes selon le type histologique.**

| Type histologique                | Résultats observés       |                            | Résultats simulés        |                             |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                  | OR <sup>1</sup> [IC 95%] | p interaction<br>CSI *sexe | OR <sup>1</sup> [IC 95%] | p interaction<br>CSI * sexe |
| Carcinomes<br>Epidérmoïdes       |                          |                            |                          |                             |
| Hommes                           | 6.1 [5.0-7.3]            | <0.04                      | 5.8 [4.9-7.0]            | 0.09                        |
| Femmes                           | 13.1 [6.3-27.3]          |                            | 10.8 [5.3-22.0]          |                             |
| Carcinomes à petites<br>cellules |                          |                            |                          |                             |
| Hommes                           | 6.6 [5.1-8.5]            | 0.03                       | 6.7 [5.2-8.6]            | 0.04                        |
| Femmes                           | 15.9 [7.6-33.3]          |                            | 15.4 [7.2-33.0]          |                             |
| Adenocarcinomes                  |                          |                            |                          |                             |
| Hommes                           | 4.9 [4.2-5.9]            | 0.13                       | 4.9 [4.1-5.8]            | 0.04                        |
| Femmes                           | 3.6 [2.5-5.2]            |                            | 3.2 [2.3-4.6]            |                             |

<sup>1</sup>Toutes les estimations sont ajustées sur l'âge, le département, le diplôme, l'IMC 2 ans avant l'interview, l'histoire professionnelle, la présence de bronchite chronique et le tabagisme passif

Les résultats que nous avons observés sont donc robustes, même après une simulation d'une sous déclaration de la consommation de cigarettes différentielles (entre les cas et les témoins) chez les femmes.

#### d) Facteurs de confusion

##### i. Exposition professionnelle et tabac passif

La critique la plus souvent évoquée pour expliquer les résultats divergents dans la comparaison des risques relatifs de cancer du poumon entre les hommes est la possibilité d'un risque de base différent chez les hommes et les femmes non fumeurs (du principalement à des expositions professionnelles à des carcinogènes). Afin de minimiser l'effet du risque de base des non fumeurs, nous avons ajusté sur l'exposition professionnelle à des carcinogènes reconnus pour être associé à une augmentation des risques relatifs de cancer du poumon (63). Nous avons également pris en compte les effets potentiellement confondant de la bronchite chronique, de l'IMC et du tabagisme passif. La prise en compte de ces facteurs de confusion potentielle n'a pas modifié nos résultats. De plus, un ajustement supplémentaire a été réalisé sur le type de tabac, la présence d'un filtre ou la façon d'inhaler n'a pas modifié les résultats que nous avons obtenus sur la comparaison globale des risques relatifs entre les hommes et les femmes.

## **F) Conclusion**

La question de l'éventuelle plus forte susceptibilité des femmes vis-à-vis de la consommation de cigarettes dans la survenue du cancer du poumon par rapport aux hommes est un sujet largement débattu depuis quelques années. Nos résultats montrent tout d'abord clairement que la réponse à cette question dépend de la population à laquelle nous nous intéressons. L'influence de la présence des non fumeurs dans les analyses nous poussent à ne considérer que le sous groupe des fumeurs. En effet, la présence des non fumeurs dans l'estimation de la pente du risque (CSI considéré en continue) induit un écart à la linéarité. Inclure les non fumeurs dans la comparaison des risques relatifs entre hommes et femmes à l'aide d'un indice composite continu biaise donc les résultats de cette analyse.

Bien que nous n'ayons pas trouvé de différence significative entre les hommes et les femmes fumeurs lorsque l'on considère l'ensemble des cancers du poumon sans distinction du type

histologique, nous avons trouvé que les femmes fumeuses étaient plus à risque de développer un carcinome à petites cellules et un carcinome épidermoïde que les hommes fumeurs. Ce résultat est intéressant car ces deux types histologiques sont les plus liés à la consommation de cigarettes. Nos résultats vont donc dans le sens d'une plus forte susceptibilité des femmes dans leur risque de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes. Cependant, les études de cohorte n'ont pas confirmé ce résultat, ce qui nous amène à modérer notre conclusion. Il faut toutefois noter qu'aucune étude de cohorte n'a évalué la consommation de cigarettes vie entière à l'aide d'un indice composite. Il serait très intéressant de pouvoir intégrer le CSI dans ces études de cohorte et tester grâce à cet indice l'existence d'une interaction entre le sexe et le tabac dans le risque de cancer du poumon.

Au-delà de nos résultats, il serait intéressant également de comprendre pourquoi les femmes fumeuses sont, peut être, plus à risque de cancer du poumon que les hommes fumeurs. La question des hormones se pose alors et nous allons développer cette question dans la partie suivante.

## **Chapitre III : Les hormones jouent-elles un rôle dans l'étiologie des cancers du poumon chez la femme?**

Le questionnaire de l'étude ICARE ne comprenant pas de questions relatives à la vie reproductive et hormonale des femmes, nous avons réalisé cette analyse en nous appuyant sur plusieurs études incluses dans le consortium ILCCO (International Lung cancer consortium).

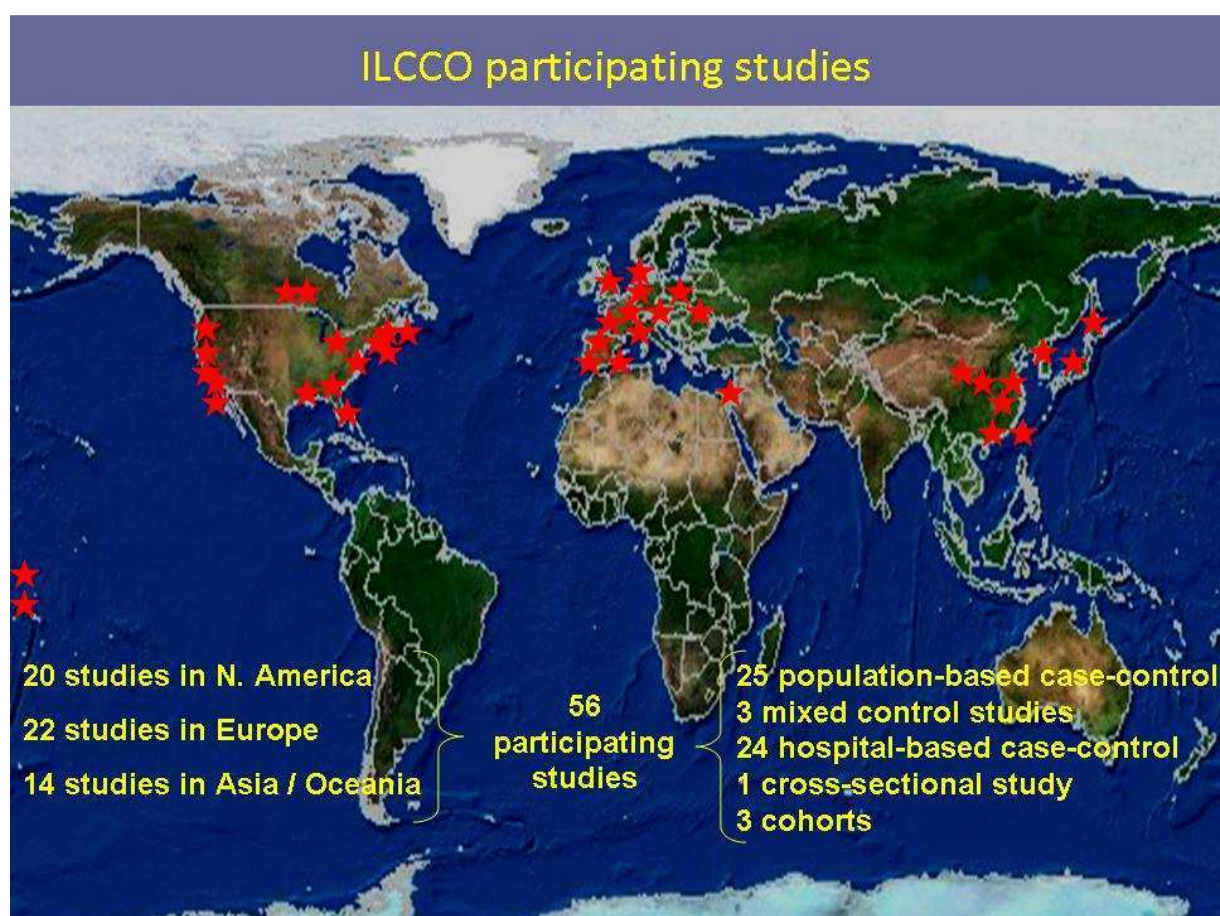
### **A) Matériel**

#### **1- ILCCO**

ILCCO est un groupe international de chercheurs qui développent des études sur le cancer du poumon (Figure III-1). Il a été constitué en 2004. L'objectif du consortium est de partager des données provenant d'études cas-témoins ou d'études de cohortes réalisées dans différents pays et de pouvoir ainsi investiguer avec plus de puissance des questions spécifiques ou répliquer des associations nouvelles et réduire ainsi indirectement les coûts substantielles de la mise en place d'études à travers un large effort collaboratif.

Des groupes de travail se réunissent afin d'établir des domaines de recherche prioritaires pour le consortium incluant : i) la susceptibilité génétique, ii) les sujets jeunes et l'histoire familiale, iii) les non fumeurs, iv) les histologies rares, v) les mutations somatiques, vi) Statistiques et autres. Nous avons envoyé une demande de projet au consortium ILCCO en aout 2009. Ce projet a été accepté et l'étude a pu démarrer en septembre 2011 après avoir reçu l'ensemble des données épidémiologiques provenant des études en cours au sein d'ILCCO.

Figure III-1 : Etudes incluses dans le consortium ILCCO



## 2- Description des études

Cette analyse poolée inclut des données provenant de neuf études européennes et nord américaines (Tableau III-1). Ces études représentent un sous-échantillon des études incluses dans le consortium ILCCO (<http://ilcco.iarc.fr>). Celles qui ne sont pas incluses dans notre analyse ne disposaient pas de données sur la vie hormonale ou reproductive des femmes de leur échantillon.

Les informations relatives à la vie reproductive des femmes étaient disponibles pour 4521 cas et 4178 témoins. Sur les 9 études qui ont participé, 7 études proviennent de l'Amérique du Nord et 2 sont européennes. Les témoins sont issus de la population générale dans 6 études, 1 étude a recruté ses témoins en population hospitalière et 2 études ont recruté des témoins en population générale et en milieu hospitalier.

**Tableau III-1 : Caractéristiques des études incluses dans l'analyse poolée sur le cancer du poumon et les facteurs reproductifs**

| N° d'étude | Etude, pays                                  | Ville         | Principal investigateur | Design                             | Période   | Cas  | Témoins |
|------------|----------------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------|-----------|------|---------|
| 1          | <b>EAGLE</b> , Italie(127)                   | Milan         | M.T. Landi              | Population générale                | 2002-2005 | 448  | 499     |
| 2          | <b>MSKCC</b> , Usa <sup>1</sup> (128)        | New York      | I. Orlow                | Population hospitalière            | 2005-2008 | 116  |         |
| 3          | <b>ESTHER</b> , Allemagne <sup>2</sup> (129) | Heidelberg    | H.Brenner               | Population générale                | 2001-2003 | 52   | 52      |
| 4          | <b>LCSS</b> , Usa (130)                      | Boston        | D.Christiani            | Population générale                | 1991-     | 1979 | 993     |
| 5          | <b>MLCS</b> , Usa (131)                      | Bethesda      | C. Harris               | Population générale /hospitalière  | 1998-2009 | 540  | 777     |
| 6          | <b>LCS</b> , Canada (132)                    | Toronto       | RJ. Hung; J. McLaughlin | Population générale / hospitalière | 1997-2002 | 236  | 559     |
| 7          | <b>WELD</b> , Usa (133)                      | Détroit       | A.Schwartz              | Population générale                | 1984-2005 | 576  | 574     |
| 8          | <b>NELCS</b> , Usa(134)                      | New Hampshire | E. Duell                | Population générale                | 2005-2008 | 152  | 148     |
| 9          | <b>MLCCCS</b> , Canada(135)                  | Montréal      | A. Koushik              | Population générale                | 1996-1997 | 422  | 576     |

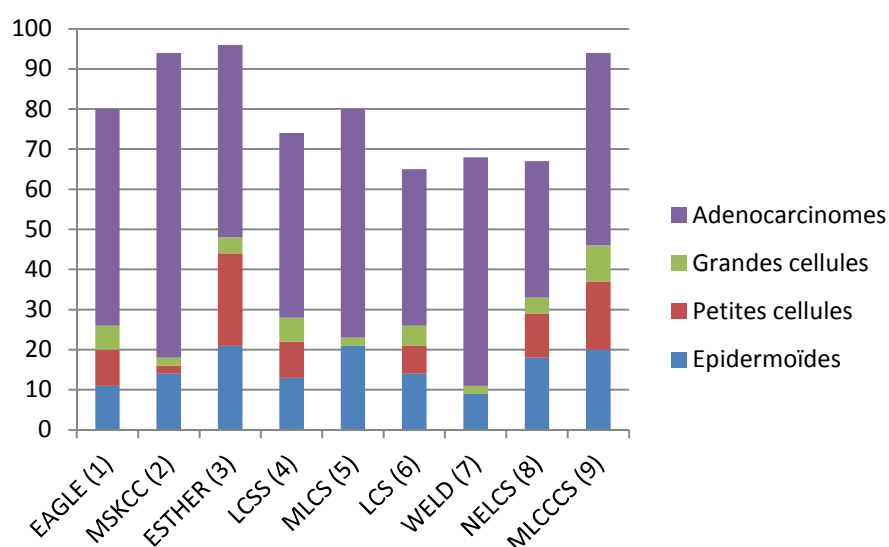
<sup>1</sup> Etude cas-cas

<sup>2</sup> Etude cas-témoins nichée dans une cohorte

### 3- Types histologiques

La Figure III-2 décrit la répartition des cas par type histologique et par étude. Globalement, le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (49 %), le carcinoma épidermoïde (14 %), le carcinoma à petites cellules (7 %) et le carcinoma à larges cellules (5 %).

**Figure III-2 : Répartition des types histologiques par étude**



#### 4- Standardisation des variables reproductives

Les analyses poolées nécessitent de standardiser les variables pour homogénéiser le codage de chacune des variables entre les différentes études.

Nous présentons ci-dessous ce travail de standardisation et les décisions prises.

##### a) Age à la puberté

La puberté est une étape du développement humain marquant la transition de l'enfance à l'adolescence. Elle se signale notamment par une croissance rapide due aux hormones de croissance et le développement des caractères sexuels primaires et secondaires dus aux hormones sexuelles. Chez la femme, le critère usuel marquant le passage à l'adolescence est le début des menstruations (ou règles). L'âge à la puberté démarre en général entre 9 et 16 ans selon les femmes.

9 études ont recueilli des informations sur l'âge à la puberté. La question posée dans les différents questionnaires pour définir l'âge à la puberté est similaire entre les études : « A quel âge avez-vous eu vos premières menstruations ? ».

La relation entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la puberté ne s'écartant pas de la linéarité, nous avons utilisé cette variable comme une variable continue dans les analyses.

La description (moyenne et écart type) par étude de la variable « Age à la puberté » est présentée dans le Tableau III-2.

**Tableau III-2 : Age moyen à la puberté (année) entre les cas et les témoins selon les études**

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | Témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|------------|--------|----------------------------|--------------------------------|
| 1          | EAGLE  | 12,8 (1,9)                 | 12,9 (1,6)                     |
| 2          | MSKCC  | 12,7 (1,5)                 |                                |
| 3          | ESTHER | 13,6 (1,5)                 | 13,9 (1,9)                     |
| 4          | LCSS   | 12,9 (1,6)                 | 12,5 (1,6)                     |
| 5          | MLCS   | 12,9 (1,7)                 | 12,8 (1,7)                     |
| 6          | LCS    | 13,2 (1,7)                 | 13,0 (1,7)                     |
| 7          | WELD   | 12,6 (1,8)                 | 12,5 (1,6)                     |
| 8          | NELCS  | 12,7 (1,9)                 | 12,5 (1,4)                     |
| 9          | MLCCCS | 12,7 (1,9)                 | 12,9 (2,0)                     |

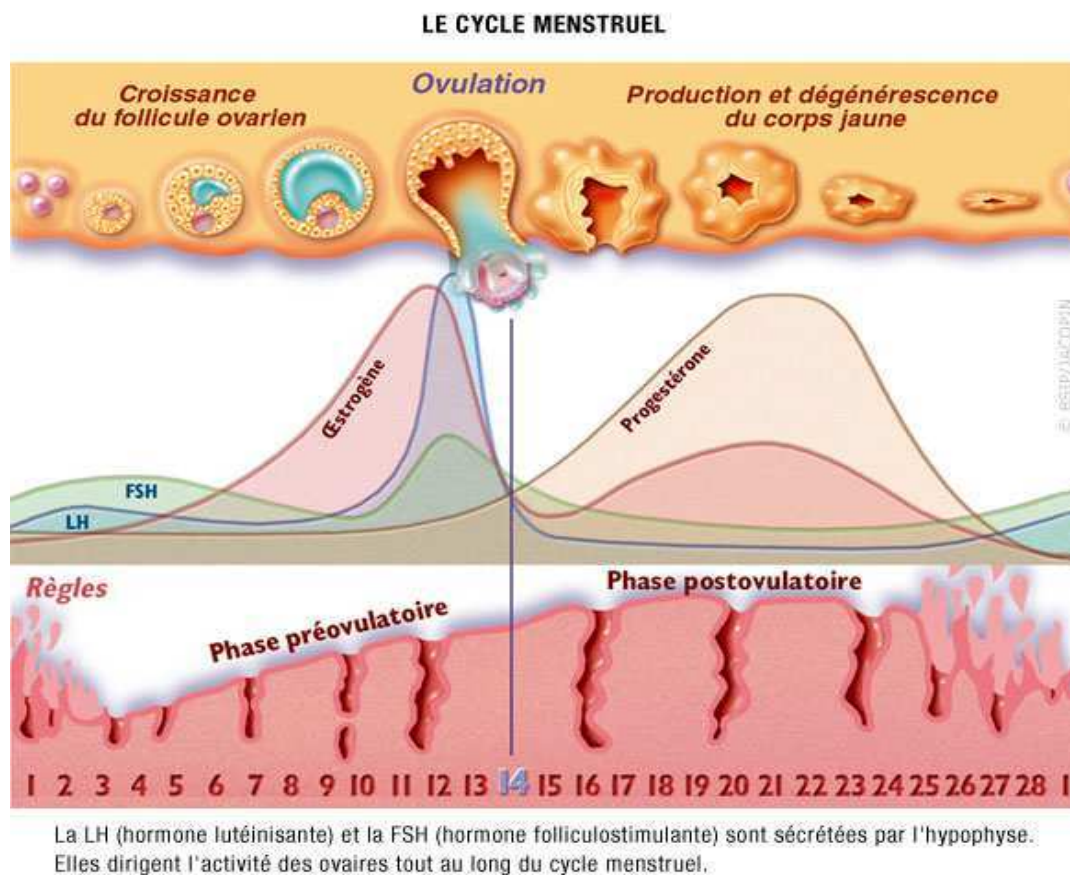
<sup>1</sup> m(et), moyenne (écart type)



### b) Durée des cycles

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation et survenant en général de façon mensuelle. Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause par épuisement des follicules ovariens et par augmentation de résistance des follicules ovariens à l'action des gonadotrophines. Ce cycle est contrôlé par des hormones. Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours, mais peut être plus long ou plus court selon les femmes et selon les mois. Par convention, il débute le premier jour des règles et s'achève au premier jour des règles suivantes.

Figure III-3 : Description du cycle ovarien



3 études ont recueilli des informations sur la durée des cycles menstruels. La question posée dans les différents questionnaires pour définir la durée des cycles menstruels est similaire entre les études :

« En moyenne, combien de temps durent vos cycles menstruels ? ».



La relation entre le risque relatif de cancer du poumon et la durée des cycles menstruels ne s'écartant pas de la linéarité, nous avons utilisé cette variable comme une variable continue dans les analyses.

La description (moyenne et écart type) par étude de la variable « durée des cycles » est présentée dans le Tableau III-3.

**Tableau III-3 : Durée moyenne des cycles menstruels (jours) entre les cas et les témoins selon les études**

| N° d'étude | Etude | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | Témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|------------|-------|----------------------------|--------------------------------|
| 1          | EAGLE | 27,3 (4)                   | 27,3 (3)                       |
| 5          | MLCS  | 28,3 (4,7)                 | 28,6 (5,5)                     |
| 7          | WELD  | 27,3 (2,6)                 | 27,8 (2,5)                     |

<sup>1</sup>m(et), moyenne (écart type)

### c) Age au premier enfant

Nous sommes intéressés à l'âge au premier enfant, comme indicateur de la première exposition à une forte imprégnation oestrogénique sur une période de 9 mois. Les grossesses de moins de 5 mois n'ont pas été considérées dans cette analyse. Etant donné la faible prévalence d'avoir un bébé mort né ou de subir un avortement spontané après 5 mois de grossesse, nous avons considéré les grossesses de plus de 5 mois comme étant des grossesses à termes.

La définition de l'âge au premier enfant n'est pas aussi simple qu'on pourrait le penser car les questions posées dans les questionnaires ne concernent pas seulement l'âge au premier enfant mais l'âge à la première grossesse, quelque soit la finalité de la grossesse (par exemple, avortement spontanée, grossesse extra-utérine). 8 études ont recueilli des informations sur l'âge au premier enfant. En effet, les questions relatives à cette variable dans le questionnaire étaient différentes d'une étude à l'autre sont les suivantes :

« A quel âge avez-vous eu votre première naissance vivante ? »

« A quel âge avez-vous eu votre première grossesse de plus de 6 mois ? »

« A quel âge avez-vous eu votre première grossesse ? »

« Quel âge aviez-vous à la fin de votre première grossesse de plus de 5 mois ? »

« Quel âge aviez-vous à la fin de votre première grossesse ? »

. Une seule étude n'a pas recueilli l'information nécessaire pour l'obtention de cette variable, puisque la question posée dans le questionnaire ne concernait que l'âge à la première grossesse. Nous avons donc exclu cette étude de notre analyse poolée.

L'étude MSKCC (2) étant une étude cas-cas, nous ne pourrions estimer un OR de cancer du poumon pour cette étude. En revanche, l'étude sera incluse dans l'analyse poolée.

La relation entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge au premier enfant ne s'écartant pas de la linéarité, nous avons utilisé cette variable comme une variable continue dans les analyses.

La description (moyenne et écart type) par étude de la variable « âge au premier enfant » est présentée dans le Tableau III-4.

**Tableau III-4 : Age moyen (année) au premier enfant entre les cas et des témoins selon les études**

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | Témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|------------|--------|----------------------------|--------------------------------|
| 1          | EAGLE  | 25,4 (4)                   | 26,6 (4,8)                     |
| 2          | MSKCC  | 24 (4)                     |                                |
| 3          | ESTHER | 21,8 (4)                   | 23,7 (4)                       |
| 4          | LCSS   | 24,5 (4,8)                 | 24,9 (4,6)                     |
| 5          | MLCS   | 21,6 (4,8)                 | 22 (4,8)                       |
| 6          | LCS    | 24,5 (5)                   | 26,2 (6)                       |
| 7          | WELD   | 22,0 (4,7)                 | 23,2 (4,7)                     |
| 9          | MLCCCS | 23,9 (5,1)                 | 25,2 (4,7)                     |

<sup>1</sup>m (et), moyenne (écart type)

#### d) Nombre d'enfants

6 études ont recueilli des informations sur le nombre d'enfant des sujets. Le nombre d'enfant a été calculé différemment selon les questions posées dans les questionnaires de chaque étude. Par exemple, dans le questionnaire de l'étude EAGLE (1), 4 questions étaient posées :

« Combien de grossesses avez-vous eu ? (incluant les grossesses qui ont été interrompues) »

« Etaient-ils tous vivants ? »

« Si non, combien sont morts nés ? »

« Avez-vous eu des avortements spontanés ? Si oui, combien ? »

Ces diverses questions nous ont permis de construire la variable « nombre d'enfant » en soustrayant au nombre de grossesses, le nombre d'enfant mort né et le nombre d'avortement spontané.

Dans l'étude MLCS (5), les questions posées étaient différentes :

« Combien de fois avez-vous été enceinte ? »

« Quel a été le résultat de chaque grossesse ? (naissance vivante unique, naissance vivante multiple, morts nés, avortement spontané, interruption volontaire de grossesse (IVG), grossesse extra utérine, actuellement enceinte).

Dans ce cas, nous avons calculé le nombre d'enfant en soustrayant au nombre de grossesse, le nombre de morts nés, d'avortement spontané, d'IVG, de grossesse extra utérine. Lorsque le résultat de la grossesse était une naissance vivante multiple, nous avons considéré qu'il s'agissait de jumeaux dont la fréquence d'apparition sont plus importantes que celle des triplés ou quadruplés (1/100 pour les jumeaux, 1/8.500 pour les triplés et 1/600.000 pour les quadruplés) et nous avons ajouté 2 enfants au nombre total d'enfant.

Nous avons exclu l'étude NELCS (8) pour cette analyse, puisque nous ne disposions uniquement des informations sur le nombre de grossesse et pas sur le nombre d'enfant.

En ce qui concerne les autres études, nous avons de façon directe le nombre d'enfant de chaque femme de l'étude.

Nous avons traité la variable « nombre d'enfant » de deux façons. Tout d'abord de façon binaire : nullipare versus multipare, puis en continue puisque la linéarité de la relation entre le risque relatif de cancer du poumon et la variable n'est pas rejetée.

La répartition par étude de nullipare et de multipare est présentée dans le Tableau III-5.

**Tableau III-5 : Pourcentages de femmes multipares entre les cas et les témoins selon les études**

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N(%) |
|------------|--------|--------------|-----------------|
| 1          | EAGLE  | 47 (90)      | 45 (87)         |
| 3          | ESTHER | 665 (87)     | 72 (81)         |
| 4          | LCSS   | 483 (89)     | 698 (90)        |
| 5          | MLCS   | 343 (83)     | 470 (83)        |
| 6          | LCS    | 47 (90)      | 45 (87)         |
| 7          | WELD   | 915 (86)     | 747 (86)        |
| 9          | MLCCCS | 343 (83)     | 470 (83)        |

#### e) Age à la ménopause naturelle

La ménopause correspond à l'arrêt des menstruations. Cette aménorrhée est liée à un épuisement du folliculaire ovarien dans le cas où la ménopause intervient de façon naturelle. Le statut ménopausique est difficile à définir dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques (136). En effet, pour définir clairement le statut ménopausique des femmes dans une étude, il faudrait pouvoir collecter des échantillons sanguins et un historique détaillé des menstruations. De plus, l'aménorrhée peut être liée à une hystérectomie (intervention chirurgicale qui consiste à enlever une partie ou l'ensemble de l'utérus) ou peut être masquée par la prise de traitements hormonaux substitutifs ou encore par une grossesse. 5 études ont recueilli des informations sur l'âge à la ménopause. Compte tenu des données que nous avons à notre disposition dans l'ensemble des études, nous avons défini le statut ménopausique en fonction de deux critères :

- Est-ce que les femmes de notre échantillon avaient encore leur règles ou non ?
- Si non, était-ce pour des raisons naturelles ou chirurgicales (ovariectomie, hystérectomie) ?

Etant donné le manque d'informations sur la prise de traitements hormonaux substitutifs, nous avons considéré dans cette partie que les femmes qui n'avaient plus leurs règles pour des raisons naturelles.

La relation entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la ménopause ne s'écartant pas de la linéarité, nous avons utilisé cette variable comme une variable continue dans les analyses.

La description de l'âge à la ménopause est présentée dans le Tableau III-6.

**Tableau III-6 : Age moyen (année) à la ménopause naturelle entre les cas et les témoins selon les études**

| N°d'étude | Etude  | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | Témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|-----------|--------|----------------------------|--------------------------------|
| 1         | EAGLE  | 47.9 (5.6)                 | 49.8 (5.0)                     |
| 5         | MLCS   | 48.3 (5.0)                 | 50.1 (5.2)                     |
| 6         | LCS    | 49.3 (5.1)                 | 49.9 (5.3)                     |
| 7         | WELD   | 48.4 (5.6)                 | 49.5 (4.8)                     |
| 9         | MLCCCS | 48.8 (5.6)                 | 49.9 (5.0)                     |

<sup>1</sup>m(et), moyenne (écart type)

#### f) Ovariectomie

L'ovariectomie est l'amputation chirurgicale des ovaires. Elle peut être bilatérale (2 ovaires) ou unilatérale (1 ovaire). Nous nous sommes intéressés dans notre étude à l'ovariectomie bilatérale.

5 études ont recueilli des informations sur l'ovariectomie. La question relative à l'ovariectomie est similaire entre les études : « Avez-vous subi une opération pour retirer vos ovaires ? ».

Nous avons construit une variable ovariectomie sous la forme binaire : « oui » ou « non ».

La proportion de femmes ayant subi une ovariectomie dans notre échantillon est présentée dans le Tableau III-7.

Tableau III-7 : Pourcentage de femmes ayant déclaré une ovariectomie entre les cas et les témoins selon les études

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N (%) |
|------------|--------|--------------|------------------|
| 1          | EAGLE  | 44 (11)      | 57 (11)          |
| 3          | ESTHER | 7 (15)       | 5 (11)           |
| 6          | LCS    | 46 (23)      | 50 (12)          |
| 8          | NELCS  | 2 (4)        | 3 (8)            |
| 9          | MLCCCS | 85 (24)      | 91 (18)          |

#### g) Allaitement

5 études ont recueilli des informations sur l'allaitement. Les questions portant sur l'allaitement étaient similaires entre les études : « Avez-vous allaité un de vos enfants ? »

Nous avons pu construire cette variable sous la forme binaire : « a déjà allaité » ou « n'a jamais allaité ».

La proportion du nombre de femmes ayant allaité par étude est présentée dans le Tableau III-8.

Tableau III-8 : Pourcentage de femmes ayant déclaré allaiter entre les cas et les témoins selon les études

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>N(%) | Témoins<br>N(%) |
|------------|--------|-------------|-----------------|
| 1          | EAGLE  | 248 (74)    | 316 (75)        |
| 3          | ESTHER | 29 (57)     | 30 (58)         |
| 5          | MLCS   | 138 (28)    | 259 (37)        |
| 7          | WELD   | 199 (39)    | 260 (53)        |
| 9          | MLCCCS | 56 (17)     | 157 (34)        |

## 5- Description des variables d'ajustement

Toutes les analyses ont été ajustées sur l'étude, l'âge à l'interview, l'ethnicité, le diplôme, l'indice de masse corporelle et le CSI.

#### a) Age à l'interview

La répartition globale (toutes études confondues) des sujets de notre étude par classe d'âge est présentée dans le Tableau III-9.

**Tableau III-9 : Répartition des cas et des témoins par classe d'âge**

| Age à l'interview (années) | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N (%) |
|----------------------------|--------------|------------------|
| <50                        | 272 (13)     | 827 (20)         |
| 51-60                      | 615 (28)     | 1205 (29)        |
| 61-70                      | 720 (33)     | 1364 (33)        |
| >70                        | 553 (26)     | 778 (18)         |

L'âge à l'interview sera considéré en catégorie dans l'analyse poolée.

#### b) Ethnicité

La variable « Ethnicité » était découpée en 9 classes : Caucasien, Mexicain, Hispanique/Noir, Autre latino, Afro-américain/Noir, Asiatique, Américain indien, autre. Pour des raisons d'effectif, nous avons découpé cette variable en 4 classes : Blanc/Caucasien, Afro-américain/Noir, Asiatique et autre.

La répartition globale des sujets de notre étude par ethnie est présentée dans le Tableau III-10.

**Tableau III-10 : Répartition des cas et des témoins selon l'ethnie**

| Ethnie    | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N(%) |
|-----------|--------------|-----------------|
| Caucasien | 1871 (87)    | 3400 (82)       |
| Noir      | 97 (4)       | 138 (3)         |
| Asiatique | 40 (2)       | 68 (2)          |
| Autre     | 150 (7)      | 555 (13)        |

#### c) Diplôme

Le diplôme a été découpé en 3 classes : sans diplôme/Etudes primaires, niveau secondaire et université (Tableau III-11).

**Tableau III-11 : Répartition des cas et des témoins selon le diplôme**

| Diplôme                       | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N (%) |
|-------------------------------|--------------|------------------|
| Sans diplôme/Etudes primaires | 261 (21)     | 564 (18)         |
| Collège, Lycée                | 604 (48)     | 1238 (40)        |
| Université                    | 386 (31)     | 1330 (42)        |

#### d) Indice de masse corporelle

La description de l'indice de masse corporelle des sujets de notre échantillon est présentée dans le Tableau III-12.

**Tableau III-12 : Indice de masse corporelle moyen des cas et des témoins selon les études**

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | Témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|------------|--------|----------------------------|--------------------------------|
| 1          | EAGLE  | 24.7 (4.7)                 | 25.2 (4.5)                     |
| 3          | ESTHER | 23.8 (4.5)                 | 26.1 (3.5)                     |
| 4          | LCSS   | 25.7 (5.8)                 | 26.6 (5.8)                     |
| 5          | MLCS   | 25.7 (5.7)                 | 28.9 (7.0)                     |
| 6          | LCS    | 24.3 (4.6)                 | 24.7 (5.5)                     |
| 7          | WELD   | 26.3 (6.0)                 | 29.4 (7.3)                     |
| 8          | NELCS  | 27.5 (6.7)                 | 29.2 (7.7)                     |
| 9          | MLCCCS | 24.4 (5.0)                 | 25.3 (4.5)                     |

<sup>1</sup>m (et), moyenne (écart type)

#### e) Consommation de cigarettes et CSI

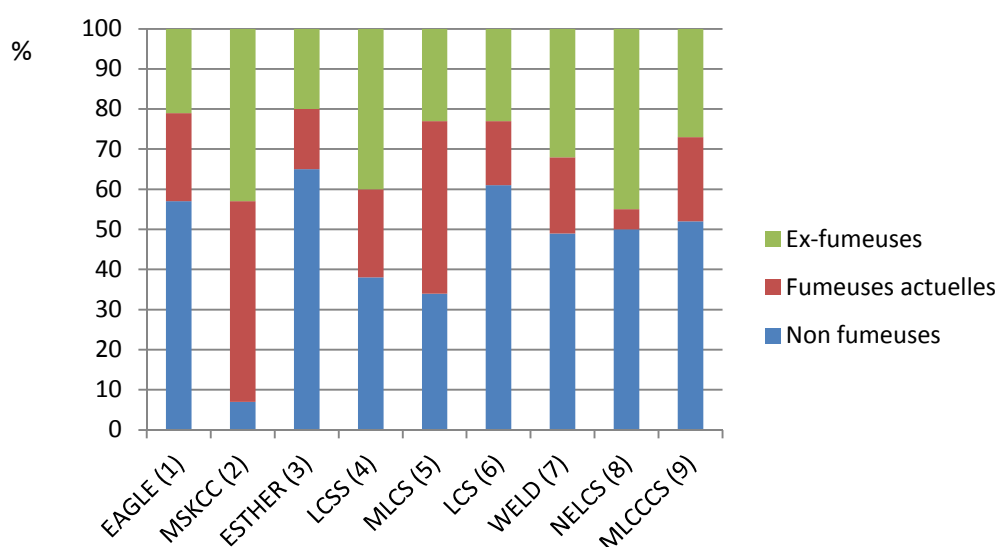
La répartition globale des sujets de notre échantillon par statut tabagique est présentée dans le Tableau III-13.

**Tableau III-13 : Répartition des cas et des témoins par statut tabagique**

| Statut tabagique   | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N (%) |
|--------------------|--------------|------------------|
| Non fumeuses       | 388 (18)     | 1923 (47)        |
| Fumeuses actuelles | 926 (43)     | 992 (24)         |
| Ex-fumeuses        | 830 (39)     | 1210 (29)        |



Figure III-4 : Répartition des témoins par statut tabagique et par étude



Afin de construire le CSI, nous avons demandé aux différentes équipes qui ont accepté de participer à notre étude de nous envoyer les variables suivantes : la quantité moyenne, la durée totale de consommation de cigarettes ainsi que le délai depuis l'arrêt. Nous avons repris les mêmes valeurs que précédemment de tau et delta, c'est-à-dire tau=26 et delta=1.

La description (moyenne, écart type) du CSI par étude est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III-14 : Estimation de la consommation de cigarettes vie entière par le CSI selon les études

| N° d'étude | Etude  | Cas<br>m (et) <sup>1</sup> | témoins<br>m (et) <sup>1</sup> |
|------------|--------|----------------------------|--------------------------------|
| 1          | EAGLE  | 1.6 (0.6)                  | 1.0 (0.7)                      |
| 2          | MSKCC  | 1.7 (0.7)                  |                                |
| 3          | ESTHER | 1.7 (0.6)                  | 1.1 (0.7)                      |
| 4          | LCSS   | 1.7 (0.7)                  | 1.2 (0.7)                      |
| 5          | MLCS   | 1.5 (0.6)                  | 1.2 (0.7)                      |
| 6          | LCS    | 1.6 (0.7)                  | 0.9 (0.6)                      |
| 8          | NELCS  | 1.5 (0.6)                  | 0.8 (0.6)                      |
| 9          | MLCCCS | 2.0 (0.5)                  | 1.3 (0.7)                      |

<sup>1</sup>m (et), moyenne (écart type)

## B) Stratégie d'analyse et méthodes

Afin de traiter cette analyse poolée de façon adéquate, nous avons mis en place la stratégie d'analyse suivante : quelque soit le résultat du test d'hétérogénéité inter étude détectée par le test de Cochran que nous présentons dans ce paragraphe, nous avons utilisé un modèle de régression marginal afin d'estimer un OR poolé prenant en compte la variabilité inter étude ajusté sur l'étude, l'ethnie, l'âge, le diplôme et le CSI. Nous avons réalisé des analyses par type histologique et par statut tabagique.

### 1- Analyses statistiques

L'avantage des analyses poolées est de pouvoir augmenter la taille de l'échantillon d'étude afin de détecter, avec une puissance statistique accrue, d'éventuelles interactions, analyser des expositions rares ou des sous-groupes tels que les types histologiques rares également (137) .

La variabilité inter-étude existe dans la plupart des situations où des données de différentes études sont combinées. Les sujets d'une même étude partagent des traits communs (environnementaux, génétique etc..). Par exemple, des caractéristiques de style de vie, des prévalences de maladie ou d'exposition, des caractéristiques géographiques ainsi que la qualité d'une étude sont des caractéristiques plus semblables au sein d'une même étude qu'entre deux études. Notre objectif, dans le cadre de ma thèse, est d'estimer de façon la plus précise et exacte possible, l'association globale entre le risque relatif de cancer du poumon et les facteurs reproductifs dans une analyse poolée, en prenant en compte l'éventuelle hétérogénéité des résultats entre les études incluses dans cette analyse. Dans ce but, nous avons mis en place un modèle marginal que nous présentons dans le paragraphe suivant. Nous présenterons également une méthode classique de présentation des résultats dans le cadre d'analyse poolée intitulé Forest plot, ainsi qu'une méthode de diagnostic de l'hétérogénéité inter-étude.

#### a) Modèle marginal

Tout d'abord, voici quelques notations. Soit  $Y_{ij}$ ,  $i=1,\dots,n$  et  $j=1,\dots,n_i$  le statut cas ( $Y_{ij}=1$ ) ou témoin ( $Y_{ij}=0$ ) du sujet  $j$  dans l'étude  $i$ . Soit  $x_{ij}$  l'exposition du sujet  $j$  dans l'étude  $i$ . La variable  $Y_{ij}$  est supposée suivre une loi de Bernoulli dont la probabilité d'être égale à 1 est égale à  $p_{ij}$ .

Dans le modèle marginal, l'effet de l'exposition est modélisé séparément de la corrélation intra-étude. Un modèle de régression logistique marginal est présenté comme suit :

$$\text{logit}(p_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 x_{ij}$$

$$\text{Var}(Y_{ij}) = p_{ij}(1 - p_{ij})$$

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha$$

L'interprétation des paramètres est analogue à celle d'un modèle de régression logistique standard. Dans ce modèle, nous ajustons sur la corrélation intra-étude et nous supposons que cette corrélation est identique entre chaque sujet d'une même étude.

L'interprétation de paramètres est indépendante de l'étude et permet de donner une association moyenne entre l'exposition et le risque relatif de survenue d'un cancer du poumon à travers les études incluses dans l'analyse poolée.

#### b) Présentation des résultats

Afin de présenter les résultats globaux et par étude, nous avons utilisé un Forest plot. Dans la partie gauche de la figure, sont représentées le nom des études incluses dans l'analyse poolée ainsi que les ORs de cancer du poumon dans chaque étude avec leur intervalle de confiance. Dans la partie droite, un carré représente la valeur de l'OR de cancer du poumon pour chaque étude ainsi que l'intervalle de confiance représenté par une ligne horizontale. La taille du carré est proportionnelle au poids de l'étude dans l'analyse poolée. L'OR global est représenté par un losange et une ligne verticale en pointillée. Une autre ligne verticale en trait plein représente un OR égale à 1.

Les ORs par type histologique et par statut tabagique sont également présentés dans le Forest plot ainsi que les tests d'hétérogénéité qui leur sont associés.

### c) Test de linéarité

Toutes les variables relatives à la vie reproductive des femmes de cette analyse ont été incluses dans le modèle sous forme continue. En effet, nous avons testé la linéarité de ces variables par un test de rapport de vraisemblance en comparant la vraisemblance d'un modèle incluant la variable en classes sous forme de variables indicatrices avec un modèle incluant la variable sous forme de variable qualitative ordonnée. La linéarité n'a été rejetée pour aucune de ces variables.

## 2- Test hétérogénéité

L'hétérogénéité des effets entre les études est la variation des résultats observés parmi toutes les études sélectionnées. Elle se diagnostique par le test de Cochran dont la formule est la suivante :

$$Q_i = \sum w_i (T_i - \bar{T})^2$$

Où :  $w_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2}$ ,  $\hat{\sigma}_i^2$  est la variance intra étude

$W_i$  est un facteur de pondération pour la i-ème étude, dans lequel la variance intra-étude est estimée à partir d'un modèle à effet fixe.

Et  $T_i$  est la i-ème estimation de l'effet dans un échantillon de K études ( $i=1, 2, \dots, k$ ).

$$\text{Et } \bar{T} = \frac{\sum w_i T_i}{\sum w_i}$$

$\bar{T}$  est l'estimation de l'effet moyen et est égale à au rapport de la somme pondérée de chaque effet par l'inverse de leur variance.

Sous l'hypothèse nulle d'homogénéité, Q suit une loi du chi-deux à k-1 ddl. Un résultat statistiquement significatif signifie que l'écart entre les études est plus important que leur effet.

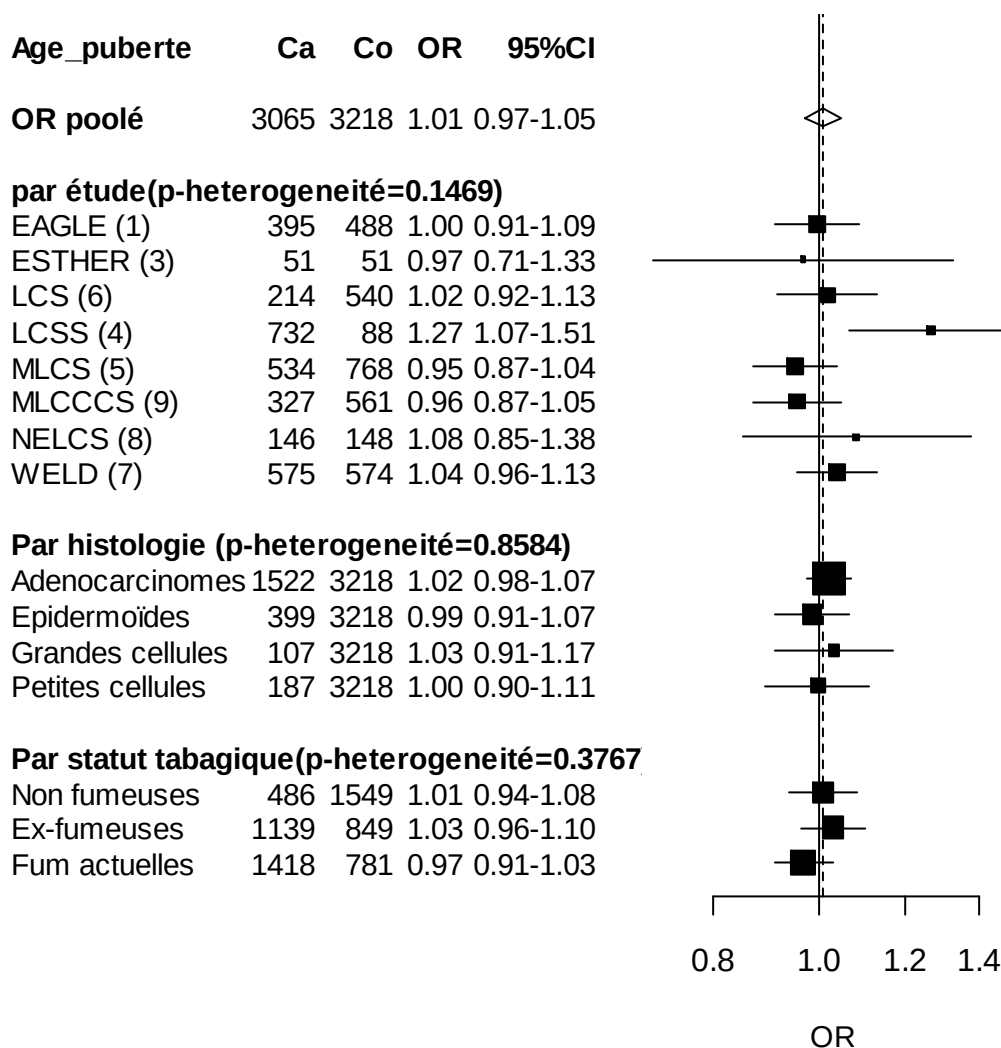
Un des problèmes du test de Cochran est sa faible puissance statistique dans le cas où le nombre d'étude est très faible ou très élevé (138).

## C) Résultats

### a) Age à la puberté

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la puberté est présentée dans la Figure III-5. 8 études, incluant 3065 cas et 3218 témoins, ont recueillie des informations sur l'âge à la puberté. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.15$ ). Seule l'étude LCSS (4) a trouvé une association positive et significative entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la puberté. Globalement l'association est non significative. L'OR poolé de cancer du poumon associé à l'âge à la puberté est égal à 1.01 (IC 95% [0.97-1.05]). Après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, nous n'observons pas non plus d'association significative.

Figure III-5 : Odds ratio de cancer du poumon et âge à la puberté (années)

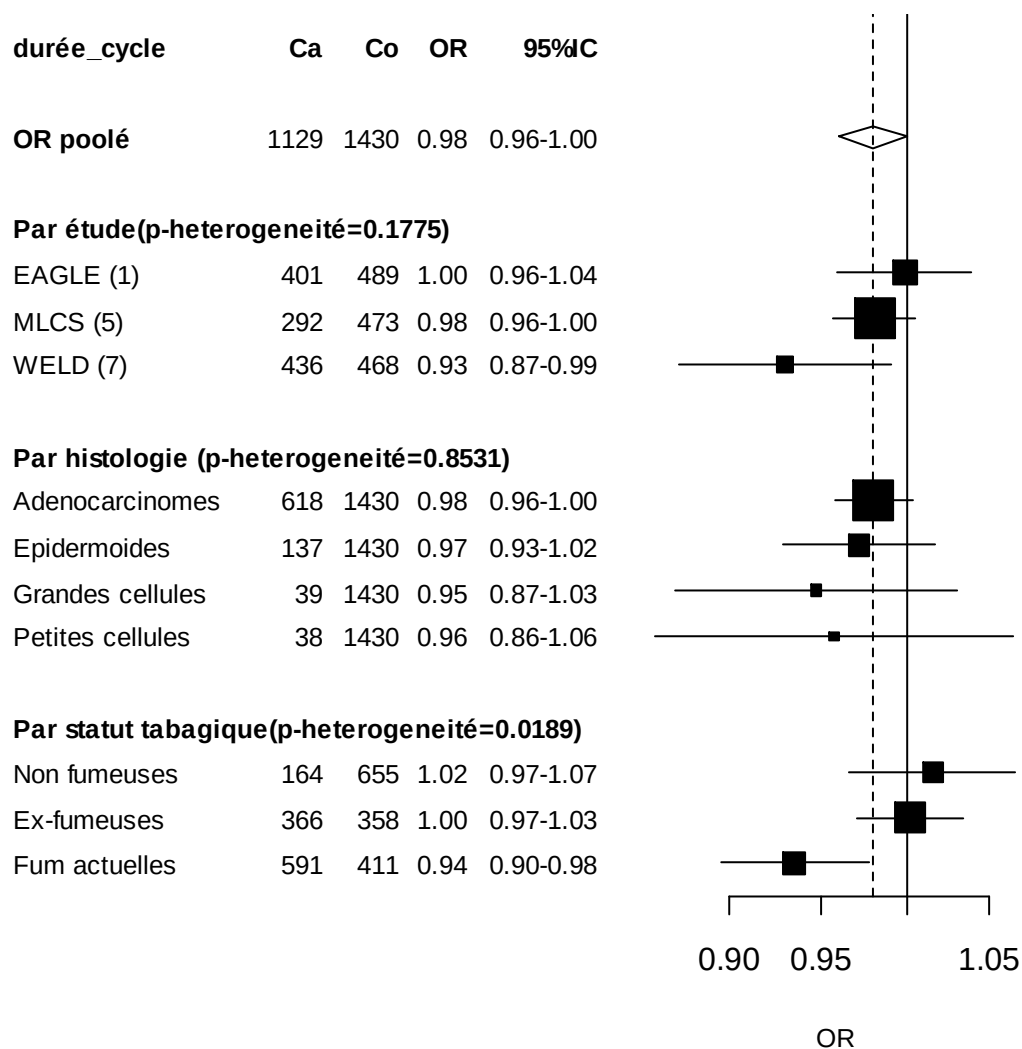


#### b) Durée des cycles

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et la durée des cycles est présentée dans la Figure III-6. Seules 3 études disposaient d'informations sur la durée des cycles : EAGLE (1), MLCS (5) et WELD (7), incluant 1129 cas et 1430 témoins. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.18$ ). Les études MLCS et WELD trouvent des associations négatives et significatives entre le risque relatif de cancer du poumon et la durée des cycles. Globalement l'association est négative et significative. L'OR poolé de cancer du poumon associé à la durée des cycles est égal à 0.98 (IC95% [0.96-1.00]). Nous

n'observons pas d'hétérogénéité avec le type histologique ( $p=0.85$ ). Après stratification sur le statut tabagique, nos résultats montrent que l'association entre le risque relatif de cancer du poumon et la durée des cycles est négative et significative parmi les fumeuses à l'interview et l'OR de cancer du poumon parmi les fumeuses à l'interview est égal à 0.94 (IC95% [0.90-0.98]). Nous n'observons pas d'association parmi les non-fumeuses et les ex-fumeuses.

Figure III-6 : Odds ratio de cancer du poumon et durée des cycles (jours)

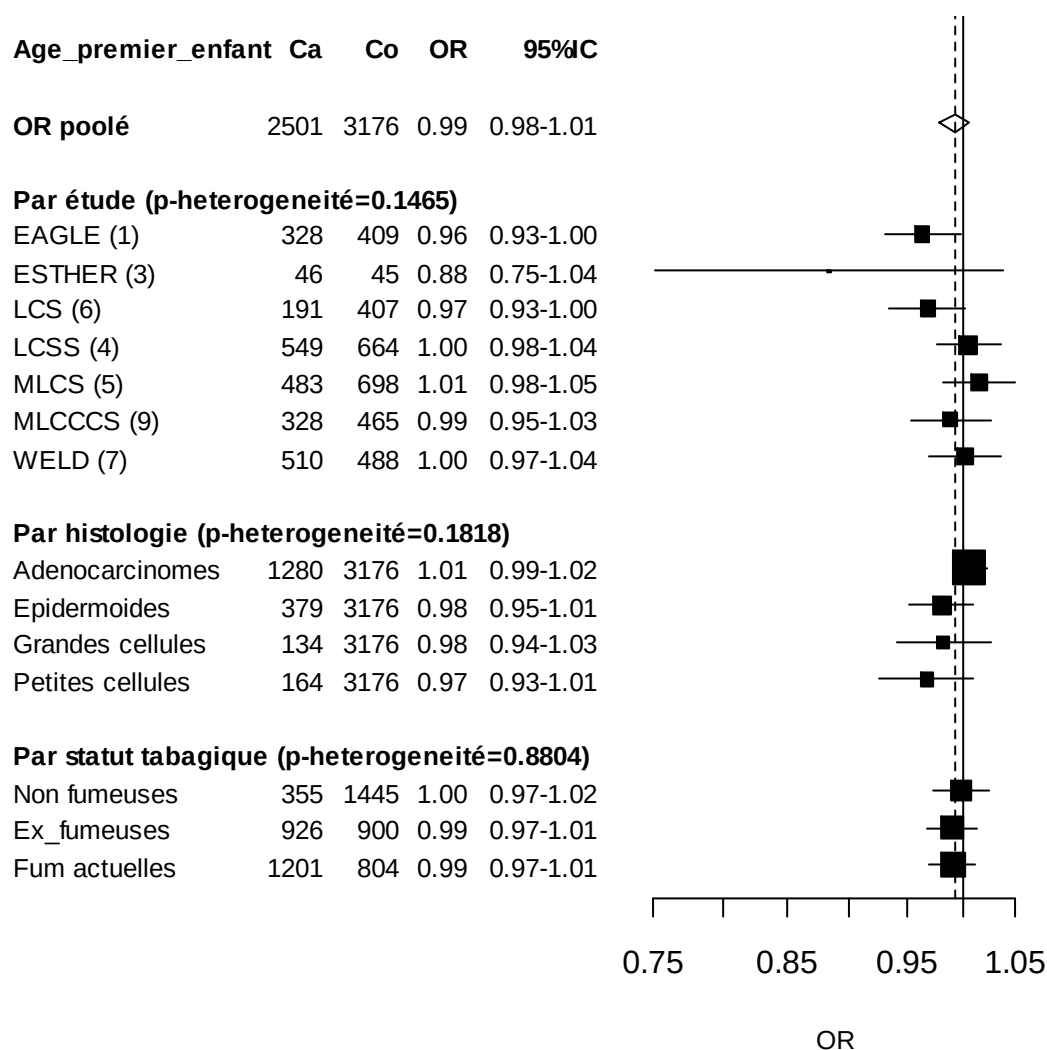


c) Age au premier enfant

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge au premier enfant est présentée dans la Figure III-7. 7 études, incluant 2501 cas et 3176 témoins, ont recueilli des informations sur l'âge au premier enfant. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.15$ ). Seule l'étude EAGLE (1) a trouvé une association négative et significative entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge au premier enfant. Globalement l'association est non significative. L'OR poolé de cancer du poumon associé à l'âge au premier enfant est égal à 0.99 (IC95% [0.98-1.01]). Après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, nous n'observons pas non plus d'association significative.



Figure III-7 : Odds ratio de cancer du poumon et âge au premier enfant (années)



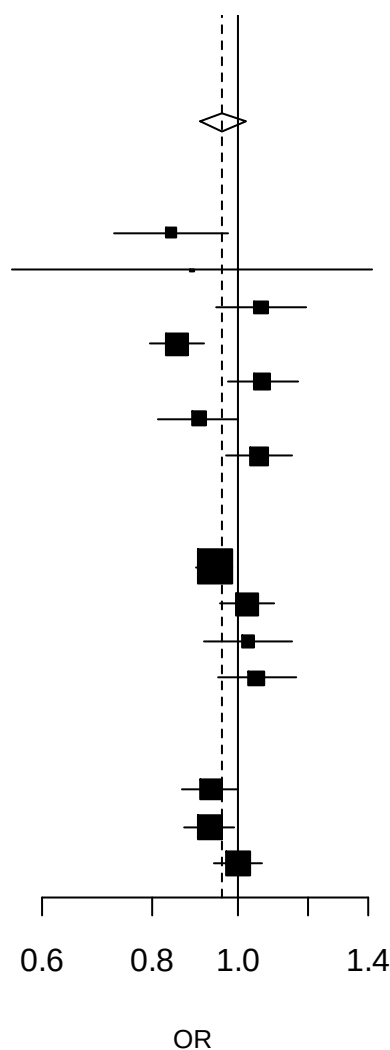
#### d) Nombre d'enfants

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et le nombre d'enfant est présentée dans la Figure III-8. 7 études, incluant 3425 cas et 3632 témoins, ont recueillie des informations sur le nombre d'enfant. L'hétérogénéité inter-étude est significative ( $p=0.0001$ ). Comme nous pouvons le voir sur la figure III-7, 4 études : EAGLE (1), ESTHER (3), LCSS (4) et MLCS (5) ont trouvé des ORs de cancer du poumon négatifs. Ces ORs sont significatifs pour 3 des études. Cependant, les 3 autres études incluses dans l'analyse poolée (LCS (6), MLCCCS (9), WELD (7)) ont trouvé des associations

positives mais non significatives. L'OR combiné de cancer du poumon associé nombre d'enfant est égal à 0.96 (IC95% [0.90-1.02]). Les résultats que nous avons trouvés après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, sont à prendre avec précaution compte tenu de la forte hétérogénéité inter-étude.

Figure III-8 : Odds ratio de cancer du poumon et nombre d'enfant

| Nombre_enfant                                        | Ca   | Co   | OR   | 95%IC     |
|------------------------------------------------------|------|------|------|-----------|
| <b>OR poolé</b>                                      | 3425 | 3631 | 0.96 | 0.90-1.02 |
| <b>Par étude (p-hétérogénéité=0.0001)</b>            |      |      |      |           |
| EAGLE (1)                                            | 338  | 419  | 0.84 | 0.72-0.97 |
| ESTHER (3)                                           | 47   | 45   | 0.89 | 0.55-1.42 |
| LCS (6)                                              | 231  | 542  | 1.06 | 0.95-1.19 |
| LCSS (4)                                             | 1316 | 764  | 0.85 | 0.80-0.91 |
| MLCCCS (9)                                           | 413  | 567  | 1.07 | 0.97-1.17 |
| MLCS (5)                                             | 504  | 720  | 0.90 | 0.81-1.00 |
| WELD (7)                                             | 576  | 574  | 1.05 | 0.97-1.15 |
| <b>Par histologie (p-hétérogénéité=0.0717)</b>       |      |      |      |           |
| Adenocarcinomes                                      | 1668 | 3631 | 0.94 | 0.90-0.98 |
| Epidermoïdes                                         | 472  | 3631 | 1.02 | 0.95-1.10 |
| Grandes cellules                                     | 163  | 3631 | 1.03 | 0.92-1.15 |
| Petites cellules                                     | 243  | 3631 | 1.05 | 0.95-1.16 |
| <b>Par statut tabagique (p-hétérogénéité=0.1827)</b> |      |      |      |           |
| Non fumeuses                                         | 515  | 1673 | 0.93 | 0.86-1.00 |
| Ex-fumeuses                                          | 1290 | 1029 | 0.93 | 0.87-0.99 |
| Fum actuelles                                        | 1597 | 889  | 1.00 | 0.94-1.06 |

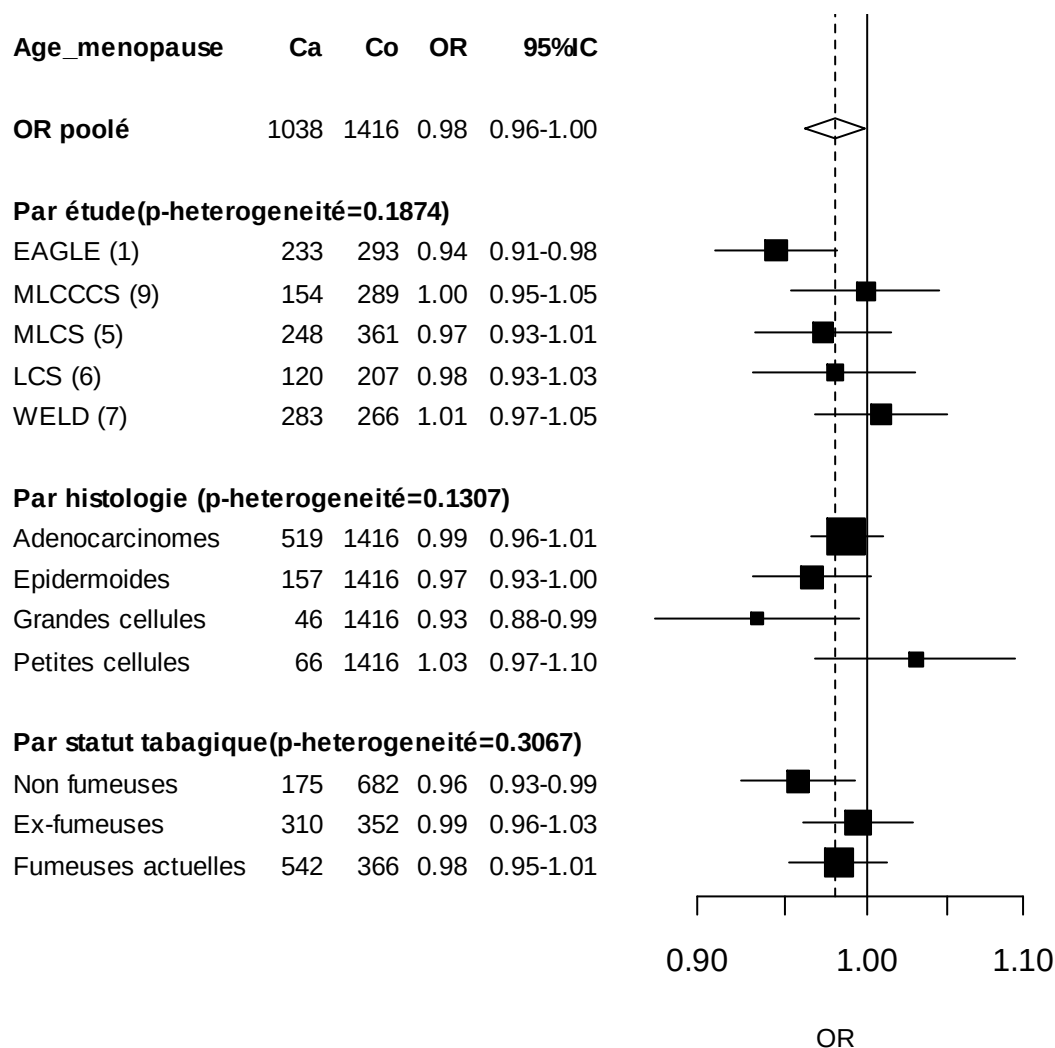


#### e) Age à la ménopause naturelle

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la ménopause naturelle est présentée dans la Figure III-9. 5 études, incluant 1038 cas et 1416 témoins, ont recueillies des informations sur l'âge à la ménopause naturelle. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.19$ ). Seule l'étude

EAGLE (1) a trouvé une association négative et significative entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge à la ménopause naturelle. Globalement l'association est négative et significative. L'OR poolé de cancer du poumon associé à l'âge à la ménopause naturelle est égal à 0.98 (IC95% [0.96-1.00]). Après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, nous n'observons pas non plus d'association significative. Cependant, l'OR de cancer du poumon associé à l'âge à la ménopause naturelle est inférieur à 1 et significatif pour les carcinomes à larges cellules et les non fumeurs.

Figure III-9 : Odds ratio de cancer du poumon et âge à la ménopause naturelle (années)

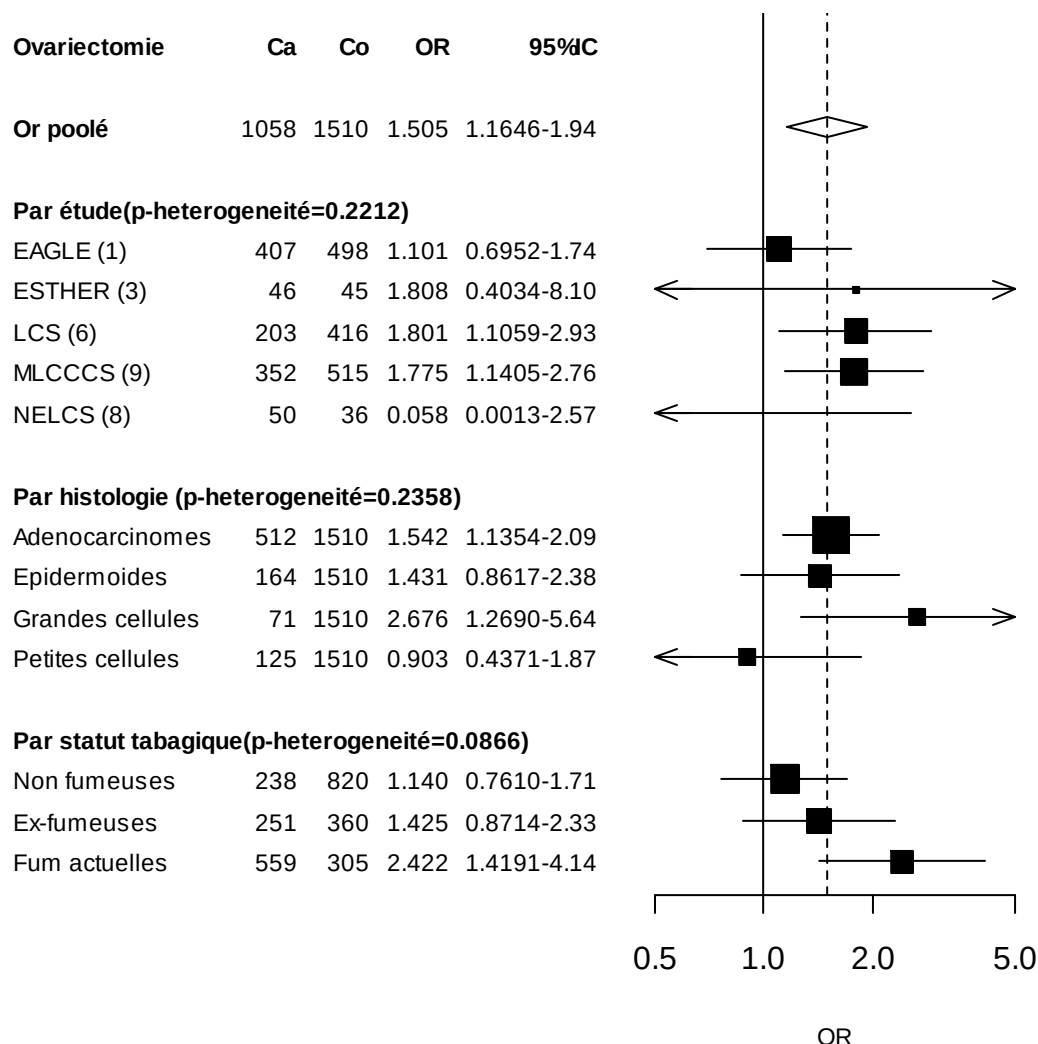


#### f) Ovariectomie

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et l'ovariectomie est présentée dans la Figure III-10. 5 études, incluant 1058 cas et 1510 témoins, ont recueillie des informations sur l'ovariectomie. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.22$ ). Deux études (LCS (6) et MLCCCS (9)) ont trouvé une association positive et significative entre le risque relatif de cancer du poumon et l'ovariectomie. L'OR combiné de cancer du poumon associé à l'ovariectomie est égal à 1.51 (IC95% [1.16-1.94]). Après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, nous n'observons pas non plus

d'association significative. Cependant l'association est positive et significative pour les fumeurs à l'interview.

Figure III-10 : Odds ratio de cancer du poumon et ovariectomie (oui/non),



#### g) Allaitement

L'analyse entre le risque relatif de cancer du poumon et l'âge de début de consommation est présentée dans la Figure III-11. 5 études, incluant 1719 cas et 2132 témoins, ont recueillies des informations sur l'allaitement. L'hétérogénéité inter-étude est rejetée ( $p=0.56$ ). Globalement l'association est non significative. L'OR combiné de cancer du poumon associé à l'allaitement est égal

à 0.89 (IC95% [0.75-1.06]). Après stratification sur le type histologique et sur le statut tabagique, nous n'observons pas non plus d'association significative.

Figure III-11 : Odds ratio de cancer du poumon et allaitement (oui/non)

| Allaitement     | Ca   | Co   | OR   | 95%IC     |
|-----------------|------|------|------|-----------|
| <b>OR poolé</b> | 1719 | 2132 | 0.89 | 0.75-1.06 |

**Par étude (p-hétérogénéité=0.5672)**

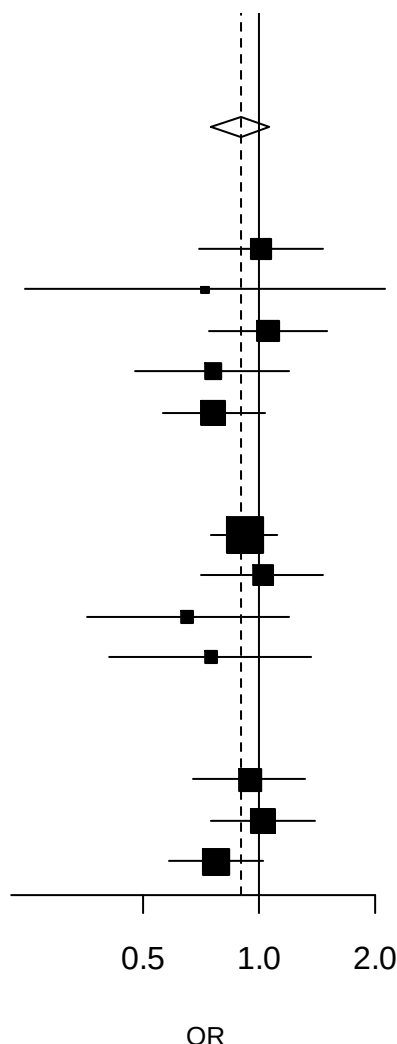
|            |     |     |      |           |
|------------|-----|-----|------|-----------|
| EAGLE (1)  | 335 | 418 | 1.01 | 0.70-1.47 |
| ESTHER (3) | 51  | 52  | 0.72 | 0.25-2.13 |
| MLCS (5)   | 492 | 708 | 1.05 | 0.74-1.50 |
| MLCCCS (9) | 333 | 467 | 0.76 | 0.48-1.20 |
| WELD (7)   | 508 | 487 | 0.76 | 0.56-1.04 |

**Par histologie (p-hétérogénéité=0.5805)**

|                  |     |      |      |           |
|------------------|-----|------|------|-----------|
| Adénocarcinomes  | 908 | 2132 | 0.91 | 0.75-1.12 |
| Epidermoïdes     | 255 | 2132 | 1.02 | 0.71-1.47 |
| Grandes cellules | 74  | 2132 | 0.65 | 0.35-1.19 |
| Petites cellules | 99  | 2132 | 0.74 | 0.41-1.37 |

**Par statut tabagique (p-hétérogénéité=0.3959)**

|               |     |     |      |           |
|---------------|-----|-----|------|-----------|
| Non fumeuses  | 226 | 987 | 0.94 | 0.67-1.31 |
| Ex-fumeuses   | 568 | 542 | 1.02 | 0.75-1.40 |
| Fum actuelles | 917 | 598 | 0.77 | 0.58-1.02 |



## D) Discussion

### 1- Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature

#### a) Age à la puberté

Nous n'avons pas observé, dans notre étude, d'association significative entre l'âge de à la puberté et le risque de survenue de cancer du poumon quelque soit le type histologique et quelque soit le statut tabagique. Dans la littérature, la seule étude à avoir observé une association positive et significative

(48) a montré qu'un âge à la puberté tardif était associé à une augmentation de risque relatif d'adénocarcinomes (OR 15 ans et plus vs moins de 15 ans : 1.4 [1.0-2.1]). Cependant, les résultats de notre études sont cohérents avec les autres études sur le sujet (45, 47, 106, 139).

#### b) Durée des cycles

Nous avons observé une association significative et négative entre la durée des cycles menstruels et le risque de survenue de cancer du poumon. Nous avons également observé que l'association est renforcée chez les fumeuses à l'interview. Nos résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Seow et al. (44), qui n'a inclus cependant que des femmes non fumeuses. Les deux autres études (45, 106) qui ont analysé cette relation n'ont pas trouvé d'association significative mais globalement, très peu d'étude ont analysé la relation entre la durée des cycles et le risque relatif de cancer du poumon.

#### c) Age au premier enfant

Nous n'avons pas observé d'association significative entre l'âge au premier enfant et le risque relatif de survenue de cancer du poumon. Nos résultats sont cohérents avec la littérature (45-47, 139). L'ensemble des résultats laissent penser qu'il n'existe pas d'association entre l'âge au premier enfant et le risque relatif de cancer du poumon.

#### d) Nombre d'enfants

Nous n'avons pas observé d'association significative entre le nombre d'enfants et le risque relatif de survenue de cancer du poumon. Les résultats des études incluses dans notre analyse poolée ainsi que ceux dans la littérature sont inconsistants. En effet, Seow et al (48) a montré que le risque relatif de cancer du poumon diminuait avec le nombre d'enfants (OR 5 enfants et plus vs 0 = 0.5 [0.3-0.7]) et particulièrement chez les adénocarcinomes (OR 5 enfants et plus vs 0 = 0.3 [0.2-0.6]). De même, Weiss et al (47) a montré des résultats similaires à Seow et al (OR 4 enfants et plus vs 0 = 0.5 [0.2-0.9]). Cependant, Kabat et al (46) a observé une association positive et significative avec le nombre d'enfants (OR 5 enfants et plus vs 0 = 1.4 [1.1-1.9]). Il faut rappeler la difficulté que nous avons rencontrée pour définir cette variable dans notre analyse poolée. Il est possible qu'un biais de

classement non différentiel soit intervenu et explique l'absence de résultat dans notre analyse. Toutefois, il y a peu d'études sur le sujet et l'incohérence des résultats entre les études ne permet pas de conclure sur la relation entre le nombre d'enfants et le risque de cancer du poumon.

e) Age à la ménopause naturelle

Nous avons observé une association négative et significative entre l'âge à la ménopause naturelle et le risque relatif de survenue de cancer du poumon. Cette association est encore plus forte chez les non fumeuses. Nos résultats sont cohérents avec ceux d'autres études (47, 140) mais l'ensemble des études qui ont étudié cette association n'ont pas trouvé de résultats significatifs (45, 48, 106, 139).

f) Ovariectomie

Nous avons observé une association positive et significative entre l'ovariectomie et le risque de survenue de cancer du poumon. Cette association est plus marquée chez les fumeuses actuelles. Aucune autre étude, non incluses dans notre analyse poolée, n'a étudié cette association.

g) Allaitement

Nous n'avons pas observé d'association entre l'allaitement et le risque relatif de survenue de cancer du poumon. Nos résultats sont cohérents avec les autres études qui ont étudié cette association (43, 139).

## **2- Avantages et limites des analyses poolées**

L'avantage principal des analyses poolées est le nombre important de sujets inclus dans l'analyse, qui permet d'augmenter la puissance de notre étude. Mais les limites les plus importantes proviennent de l'hétérogénéité des données entre les études incluses. Il existe différentes sources d'hétérogénéité en recherche épidémiologique : le design des études, la définition de l'exposition et les co-variables.



#### a) Le design

La variation dans la magnitude d'une association estimée dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques a été clairement associée avec le design des études incluses (141). Dans notre analyse, nous disposons d'un échantillon constitué à partir d'études cas témoins dont les témoins provenaient soit d'un recrutement en population générale, soit d'un recrutement en milieu hospitalier. Nous disposons également d'une étude cas -témoins nichée dans une cohorte. Afin de déterminer le poids du recrutement hospitalier dans les résultats que nous avons obtenus, nous avons réalisé l'analyse en excluant les témoins qui avaient été recrutés en milieu hospitalier et les résultats que nous avons obtenus sont restés inchangés.

La qualité des études peut également induire une hétérogénéité dans les résultats. En effet, le taux de participation peut varier d'une étude à l'autre et être à l'origine de biais de sélection parmi les sujets inclus dans l'analyse poolée. Les taux de participation des sujets des études incluses dans notre analyse sont tous élevés et les investigateurs principaux ont pour la plupart déjà publié leurs données dans des revues scientifiques.

#### b) La définition de l'exposition et des covariables

La définition de l'exposition peut varier d'une étude à l'autre ainsi que la façon dont cette variable est catégorisée. Prenons par exemple, le niveau d'éducation. La définition est commune dans chaque étude. Cependant, le nombre d'années d'étude n'est pas homogène et ne correspond pas au même niveau scolaire selon les pays. Un autre exemple est celui du nombre d'enfant. Dans notre analyse, les questions posées dans les différents questionnaires étaient hétérogènes. Pour certaines études, il s'agissait du nombre de grossesse, sans faire mention de la durée de la grossesse et pour d'autres études, le nombre d'enfant était demandé sans faire mention des grossesses qui ne sont pas arrivées à terme. Ceci est probablement la source de biais de classement non différentiel, dont la conséquence est une diminution des associations observées.

## E) Conclusion

Nos résultats semblent indiquer que plus l'exposition aux hormones est importante au cours de la vie reproductive des femmes, plus le risque de cancer du poumon diminue. En effet, nous avons montré qu'une augmentation de la durée des cycles est associée à une diminution du risque relatif de cancer du poumon. Comme nous pouvons le voir sur la Figure III-3, on pourrait faire l'hypothèse que cette augmentation est associée avec une imprégnation hormonale plus forte ou plus longue à chaque cycle menstruel. De même, les résultats mettent en évidence une diminution du risque relatif de cancer du poumon associé à un âge tardif de ménopause. Et enfin, l'ovariectomie est associée à une augmentation du risque relatif de cancer du poumon. D'après Koushik et al. (135), ce résultat pourrait être expliqué par une décroissance précoce et soudaine du niveau d'hormones. En ce qui concerne le nombre d'enfant, l'association semble négative et cohérente avec les résultats précédents mais elle est non significative et surtout significativement hétérogène ce qui conduit à ne pas pouvoir considérer la parité dans notre raisonnement. Enfin l'âge à la puberté n'est pas associé avec le risque relatif de cancer du poumon. Ce résultat n'est pas cohérent avec l'hypothèse qu'une exposition hormonale « importante » diminue le risque relatif de cancer du poumon. On peut toutefois se demander si cette question ne souffre pas de trop d'erreurs conduisant à des biais de classement très probablement non différentiel qui expliquerait l'absence d'association.

Il faut cependant ajouter que pour être complet cette analyse devrait s'intéresser à la prise de contraceptifs et à la prise de traitements hormonaux substitutifs. Cet aspect est actuellement en cours d'investigation par une équipe italienne avec laquelle nous avons collaboré dans ce travail.

Ainsi, les résultats de cette analyse poolée, globalement cohérents avec les différentes études publiées vont plutôt dans le sens d'une diminution du risque relatif de cancer du poumon associé à l'exposition hormonale.

Ainsi, l'idée selon laquelle les hormones pourraient expliquer les différences de risque relatif dues au tabac entre les hommes et les femmes n'est pas cohérente avec les résultats de cette-analyse

poolée. Toutefois, nous avons observé des interactions significatives entre la durée des cycles ou l'ovariectomie et le statut tabagique. Dans les deux cas, les résultats semblent plus marqués chez les fumeuses à l'interview.

Le mécanisme par lequel les hormones augmenteraient le risque de cancer du poumon n'est pas bien élucidé. Des études expérimentales montrent l'existence de récepteurs aux œstrogène  $ER_{\alpha}$  et  $ER_{\beta}$  dans les cellules pulmonaires (142, 143) et proposent des hypothèses pour expliquer le rôle des hormones dans la carcinogénèse pulmonaire. Il n'est pas impossible que la concentration d'hormones influence le métabolisme des carcinogènes constituant la fumée de cigarettes. Dans tous les cas, ces hypothèses mécanistiques vont dans le sens d'une augmentation de risque de cancer du poumon associé aux hormones, ce que nous n'observons pas dans les études épidémiologiques étiologiques.

## Chapitre IV : Conclusion générale

Les spécificités des cancers du poumon féminins telles que l'histologie, l'âge au diagnostic, la survie, les mutations génétiques des tumeurs, ont sans doute remis en cause l'hypothèse selon laquelle l'étiologie des cancers broncho-pulmonaires était maintenant bien connue et principalement constituée du tabac et des facteurs de risque professionnels, même si de nombreuses études ont pour objectif d'identifier de nouvelles expositions professionnelles associées au risque de cancer du poumon.

La très faible incidence des cancers du poumon chez les femmes pendant les deux tiers du 20<sup>ème</sup> siècle explique l'absence quasi totale de femmes incluses dans les études épidémiologiques de cette période. Il aura fallu attendre que les femmes commencent à fumer, attendre ensuite les 20-30 ans nécessaires qui séparent le début du tabagisme de la survenue de la maladie pour voir l'incidence des cancers du poumon des femmes augmenter de façon très forte et préoccupante pour la santé publique. Le cancer du poumon constitue maintenant la seconde cause de mortalité par cancer, après le sein chez les femmes.

Il est tout à fait logique que le tabac ait été le premier facteur de risque à être investigué chez les femmes. Mon travail de thèse a montré tout d'abord un point méthodologique important qui est que pour comparer le risque relatif de cancer du poumon associé à la consommation de cigarette entre les hommes et les femmes, il faut exclure les non fumeurs. Nos résultats sont, par ailleurs, compatibles avec l'hypothèse d'un risque relatif plus fort chez les femmes que chez les hommes, au moins pour les deux types histologiques liés le plus fortement au tabac. Il est clair que la question n'est pas réglée et que l'analyse devra être poursuivie en particulier avec des études de cohorte utilisant également un indice composite prenant en compte les trois principaux paramètres de consommation, quantité, durée et délai depuis l'arrêt.

La question du rôle des hormones comme facteur étiologique spécifique du cancer du poumon féminin n'est de toute évidence pas réglée. Cela signifie que cette question de recherche doit être approfondie en développant des études détaillées sur le sujet, et en abordant non seulement la question étiologique mais aussi la survie en relation avec l'imprégnation hormonale dont les résultats semblent montrer qu'une imprégnation hormonale élevée au diagnostic est associée à une moins bonne survie.

Enfin on ne pourra pas considérer que le tabagisme des femmes et leur imprégnation hormonale suffit à bien connaître l'étiologie des cancers du poumon féminin. Les facteurs de risque professionnels ont été très largement sous étudiés. Il est classique de considérer que la fraction attribuable aux expositions professionnelles chez les femmes se situe aux alentours de 5%. Mais cette fraction est probablement sous-estimée puisqu'elle est calculée à partir des expositions reconnues comme cancérogènes certains pour l'homme que l'on rencontre principalement dans des métiers exercés par des hommes (BTP, sidérurgie, fonderie,...). Des études pour identifier des facteurs de risque professionnels des femmes devront également être mises en place. Ces études permettront également de s'intéresser aux autres facteurs de risque possibles des cancers du poumon féminins.

## Chapitre V : Bibliographie

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
2. Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(5):442-66.
3. Salem. Atlas de la santé en France- Les causes de décès. John Libbey ed; 2000.
4. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(8):1402-7.
5. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1618-26.
6. Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Sculier JP, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1639-49.
7. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127(3):768-77.
8. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988;85(2):194-6.
9. Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G. Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival. *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1140-3; discussion 1143-4.
10. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118(6):1603-9.
11. Moore R, Doherty D, Chamberlain R, Khuri F. Sex differences in survival in non-small cell lung cancer patients 1974-1998. *Acta Oncol* 2004;43(1):57-64.
12. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3(1):46-52.
13. Kiyohara C, Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gend Med* 2010;7(5):381-401.
14. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):319-25.
15. Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005;47(2):173-81.
16. Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, Kuntz P, Lebas FX, Mehdaoui A, et al. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004;45(3):279-87.
17. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. [Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers]. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):727-34.
18. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(21):1580-6.
19. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80(3):382-8.
20. Risch HA, Miller AB. Re: Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(20):1560; author reply 1560-1.
21. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):812-3.

22. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 2007;55(1):15-23.
23. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005;128(1):370-81.
24. Anderson KE, Woo C, Olson JE, Sellers TA, Zheng W, Kushi LH, et al. Association of family history of cervical, ovarian, and uterine cancer with histological categories of lung cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(6):401-5.
25. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138(5):281-93.
26. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993;54(1):44-8.
27. Benhamou E, Benhamou S, Flamant R. Lung cancer and women: results of a French case-control study. *Br J Cancer* 1987;55(1):91-5.
28. Prescott E, Osler M, Andersen PK, Hein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):27-32.
29. Rachtan J, Sokolowski A. Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung Cancer* 1997;18(2):137-45.
30. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;88(5):820-7.
31. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82(1):227-33.
32. Kubik A, Zatloukal P, Boyle P, Robertson C, Gandini S, Tomasek L, et al. A case-control study of lung cancer among Czech women. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):111-22.
33. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control* 2004;15(4):341-8.
34. Yu SZ, Zhao N. Combined analysis of case-control studies of smoking and lung cancer in China. *Lung Cancer* 1996;14 Suppl 1:S161-70.
35. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(2):383-9.
36. Schoenberg JB, Wilcox HB, Mason TJ, Bill J, Stemhagen A. Variation in smoking-related lung cancer risk among New Jersey women. *Am J Epidemiol* 1989;130(4):688-95.
37. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3(1):61-4.
38. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):183-92.
39. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996;7(3):366-76.
40. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):826-34.
41. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):649-56.
42. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002;37(2):153-9.
43. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(11):869-70.

44. Seow A, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, et al. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *Int J Cancer* 2002;97(3):365-71.
45. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32(2):263-71.
46. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120(10):2214-20.
47. Weiss JM, Lacey JV, Jr., Shu XO, Ji BT, Hou L, Yang G, et al. Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2008;168(11):1319-25.
48. Seow A, Koh WP, Wang R, Lee HP, Yu MC. Reproductive variables, soy intake, and lung cancer risk among nonsmoking women in the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):821-7.
49. Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2525-33.
50. Meinhold CL, Berrington de Gonzalez A, Bowman ED, Brenner AV, Jones RT, Lacey JV, Jr., et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2011;128(6):1404-13.
51. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:203-32.
52. Fishman J, Raju MS. Mechanism of estrogen biosynthesis. Stereochemistry of C-1 hydrogen elimination in the aromatization of 2 beta-hydroxy-19-oxoandrostenedione. *J Biol Chem* 1981;256(9):4472-7.
53. Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, McLachlan JA, Korach KS. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1996;137(5):1735-44.
54. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27(1):1-4.
55. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6259):183-5.
56. Afsset I, editor. *Cancer et environnement, expertise collective*; 2008.
57. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Bmj* 1997;315(7114):980-8.
58. Chen CC, Lee H. Genotoxicity and DNA adduct formation of incense smoke condensates: comparison with environmental tobacco smoke condensates. *Mutat Res* 1996;367(3):105-14.
59. Ling PI, Lofroth G, Lewtas J. Mutagenic determination of passive smoking. *Toxicol Lett* 1987;35(1):147-51.
60. Scherer G, Richter E. Biomonitoring exposure to environmental tobacco smoke (ETS): a critical reappraisal. *Hum Exp Toxicol* 1997;16(8):449-59.
61. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
62. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399-406.
63. Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Fevotte J, Cenee S, et al. Risk of Lung Cancer and Occupational History: Results of a French Population-Based Case-Control Study, the ICARE Study. *J Occup Environ Med* 2011.
64. Richiardi L, Boffetta P, Simonato L, Forastiere F, Zambon P, Fortes C, et al. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2004;15(3):285-94.



65. Jahn I, Ahrens W, Bruske-Hohlfeld I, Kreuzer M, Mohner M, Pohlabein H, et al. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1999;36(1):90-100.
66. Andreotti G, Hou L, Beane Freeman LE, Mahajan R, Koutros S, Coble J, et al. Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1759-75.
67. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):158-69.
68. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Body mass index and lung cancer risk in women. *Epidemiology* 2007;18(5):607-12.
69. Kabat GC, Wynder EL. Body mass index and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):769-74.
70. Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, Ishikawa H, Satoh H, Sekizawa K. Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest* 2005;128(3):1490-6.
71. Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee HP, Yu MC. Body mass index and smoking-related lung cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2010;102(3):610-4.
72. Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Havel L, Krepla E, et al. Dietary habits and lung cancer risk among non-smoking women. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(6):471-80.
73. Olson JE, Yang P, Schmitz K, Vierkant RA, Cerhan JR, Sellers TA. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002;156(7):606-15.
74. Drinkard CR, Sellers TA, Potter JD, Zheng W, Bostick RM, Nelson CL, et al. Association of body mass index and body fat distribution with risk of lung cancer in older women. *Am J Epidemiol* 1995;142(6):600-7.
75. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *Am J Epidemiol* 2000;152(6):506-13.
76. Ben-Zaken Cohen S, Pare PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):113-20.
77. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60(7):570-5.
78. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996;335(13):931-7.
79. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
80. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10(4):822-7.
81. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, Jr., Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136(6):623-32.
82. Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br Med J* 1980;280(6219):967-71.
83. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
84. INSEE. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS. Paris; 1994.
85. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894 Geneva: World Health Organization, 2000.
86. WHO. Global database on Body Mass Index [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

87. Jockel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):549-60.
88. IARC. monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010.
89. Consonni D, et al. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2010;171 (3):323-33.
90. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health* 1998;4(4):236-40.
91. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;28(5):964-74.
92. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 1995;6(4):356-65.
93. Sauerbrei W, Royston P, Bojar H, Schmoor C, Schumacher M. Modelling the effects of standard prognostic factors in node-positive breast cancer. German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Br J Cancer* 1999;79(11-12):1752-60.
94. Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology--with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med* 2005;44(4):561-71.
95. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8(5):551-61.
96. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010.
97. Steenland K, Deddens JA. A practical guide to dose-response analyses and risk assessment in occupational epidemiology. *Epidemiology* 2004;15(1):63-70.
98. Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Stat Med* 2007;26(30):5512-28.
99. McKnight B, Cook LS, Weiss NS. Logistic regression analysis for more than one characteristic of exposure. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):984-92.
100. Greenland S, Poole C. Interpretation and analysis of differential exposure variability and zero-exposure categories for continuous exposures. *Epidemiology* 1995;6(3):326-8.
101. Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Stat Med* 2006;25(24):4132-46.
102. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156(9):813-23.
103. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 2009;102(5):733-43.
104. Stommel M, Schoenborn CA. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health* 2009;9:421.
105. Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1997;73(5):625-8.
106. Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Petruzelka L. Lung cancer risk among Czech women: a case-control study. *Prev Med* 2002;34(4):436-44.
107. Hill C. [Smoking in women in France]. *Rev Pneumol Clin* 1999;55(5):283-9.
108. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91(6):876-87.
109. Vineis P, Kogevinas M, Simonato L, Brennan P, Boffetta P. Levelling-off of the risk of lung and bladder cancer in heavy smokers: an analysis based on multicentric case-control studies and a metabolic interpretation. *Mutat Res* 2000;463(1):103-10.

110. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martinez A, Barros-Dios JM. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(4):257-63.
111. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1764-72.
112. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10(5):475-82.
113. Higgins IT, Wynder EL. Reduction in risk of lung cancer among ex-smokers with particular reference to histologic type. *Cancer* 1988;62(11):2397-401.
114. Higgins IT, Mahan CM, Wynder EL. Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev Med* 1988;17(1):116-28.
115. Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP, Moser SE, Nilasena DS, Sedlars M, et al. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993;4(5):444-8.
116. Benhamou S, Benhamou E, Auquier A, Flamant R. Differential effects of tar content, type of tobacco and use of a filter on lung cancer risk in male cigarette smokers. *Int J Epidemiol* 1994;23(3):437-43.
117. Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, et al. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2004;90(3):646-51.
118. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26(1):14-23.
119. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):123-37.
120. B'Chir F, Laouani A, Ksibi S, Arnaud MJ, Saguem S. Cigarette filter and the incidence of lung adenocarcinoma among Tunisian population. *Lung Cancer* 2007;57(1):26-33.
121. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, Ginsberg MS, Shin V, Olson SH, et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):576-81.
122. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* 1997;26(4):451-6.
123. Harris RE, Zang EA, Anderson JL, Wynder EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):592-9.
124. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120(5):1577-83.
125. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354(4):333-42.
126. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):470-8.
127. Landi MT, Consonni D, Rotunno M, Bergen AW, Goldstein AM, Lubin JH, et al. Environment And Genetics in Lung cancer Etiology (EAGLE) study: an integrative population-based case-control study of lung cancer. *BMC Public Health* 2008;8:203.
128. Orlow I, Park BJ, Mujumdar U, Patel H, Siu-Lau P, Clas BA, et al. DNA damage and repair capacity in patients with lung cancer: prediction of multiple primary tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3560-6.
129. Low M, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D, Brenner H. [Epidemiological investigations of the chances of preventing, recognizing early and optimally treating chronic diseases in an elderly population (ESTHER study)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(49):2643-7.
130. Paulus JK, Asomaning K, Kraft P, Johnson BE, Lin X, Christiani DC. Parity and risk of lung cancer in women. *Am J Epidemiol* 2010;171(5):557-63.

131. Zheng YL, Loffredo CA, Yu Z, Jones RT, Krasna MJ, Alberg AJ, et al. Bleomycin-induced chromosome breaks as a risk marker for lung cancer: a case-control study with population and hospital controls. *Carcinogenesis* 2003;24(2):269-74.
132. Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer* 2010;10:285.
133. Cote ML, Yoo W, Wenzlaff AS, Prysak GM, Santer SK, Claeys GB, et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women. *Carcinogenesis* 2009;30(4):626-35.
134. Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, et al. Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 2009;117(11):1718-23.
135. Koushik A, Parent ME, Siemiatycki J. Characteristics of menstruation and pregnancy and the risk of lung cancer in women. *Int J Cancer* 2009.
136. Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJ, Carney PA, Kerlikowske K, Miglioretti DL, et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas* 2010;67(1):60-6.
137. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med* 1995;14(19):2057-79.
138. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychol Methods* 2006;11(2):193-206.
139. Liu Y, Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;117(4):662-6.
140. Liao ML, Wang JH, Wang HM, Ou AQ, Wang XJ, You WQ. A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women, China. *Lung Cancer* 1996;14 Suppl 1:S215-21.
141. Colditz GA, Burdick E, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary. *Am J Epidemiol* 1995;142(4):371-82.
142. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med Hypotheses* 2011;76(3):328-31.
143. Paulus JK, Zhou W, Kraft P, Johnson BE, Lin X, Christiani DC. Haplotypes of estrogen receptor-beta and risk of non-small cell lung cancer in women. *Lung Cancer* 2011;71(3):258-63.

## **Chapitre VI : Tableaux de revue de la littérature**

Les caractéristiques et les résultats des principales études étiologiques sur la consommation de cigarettes chez les femmes, la comparaison des risques relatifs associés à la consommation de cigarettes entre les hommes et les femmes et les facteurs reproductifs sont référencés dans les tableaux suivants, par ordre chronologiques puis par ordre alphabétique.

Tableau VI-1 : Caractéristiques et résultats des études ayant analysé la consommation de cigarettes chez les femmes

| Auteurs, date de publication | Type d'étude                       | Population (pays, âge, effectifs)                         | Histologie | Résultats                                                                                                                                                   | Variables d'ajustement |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Wu, 1985                     | Cas-témoins<br>Population générale | USA<br>1981-1982<br>220 cas / 220 témoins                 |            | ADC :<br><b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=4.1 (2.3-7.5)<br>SCC :<br><b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=35.3 (4.7-267.3) |                        |
| Benhamou, 1987               | Cas-témoins<br>Hospitalier         | France<br>1976-1980<br>96 cas / 192 témoins               |            | Kreyberg I<br><b>Fumeurs vs non fumeurs</b><br>OR = 6.6 (3.0-14.4)<br>Kreyberg II<br><b>Fumeurs vs non fumeurs</b><br>OR = 2.1 (0.7-6.4)                    |                        |
| Gao, 1987                    | Cas-témoins<br>Population générale | Chine<br>35-69 ans en 1984-1986<br>542 cas et 735 témoins |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=3.3 (2.5-4.2)                                                                                           | Age et diplôme         |
| Lam, 1987                    | Cas-témoins<br>Population générale | Hong-Kong<br>1983-1986<br>445 cas / 445 témoins           |            | <b>Fumeurs vs non fumeurs</b><br>OR = 3.8 (2.9-5.1)                                                                                                         |                        |
| Osann, 1991                  | Cas-témoins<br>Population générale | USA<br>1969-1977<br>217 cas / 220 témoins                 |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=9.1 (4.8-17.3)                                                                                          |                        |
| Brownson, 1992               | Cas-témoins<br>Hospitalier         | USA<br>1984-1990<br>5212 cas / 5200 témoins               |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>OR=11.3 (10.2-12.4)                                                                                        | Age                    |
| Osann, 1993                  | Cas-témoins<br>Hospitalier         | USA<br>1984-1986<br>833 cas / 1656 témoins                |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>OR=19.6 (15.2-25.2)                                                                                        |                        |



Suite du Tableau VI-1

| Auteurs, date de publication | Type d'étude                       | Population (pays, âge, effectifs)                                                                | Histologie | Résultats                                                             | Variables d'ajustement                          |
|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Risch, 1993</b>           | Cas-témoins<br>Population générale | USA<br>1981-1985<br>442 cas / 410 témoins                                                        |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=16.8 (9.9-30.6)   |                                                 |
| <b>Yu, 1996</b>              | Méta analyse                       | Chine<br>1520 cas / 2123 témoins                                                                 |            | <b>fumeurs vs non fumeurs</b><br>OR = 2.3 (2.0-2.7)                   |                                                 |
| <b>Anderson, 1997</b>        | Cohorte Iowa Women's Health Study  | USA<br>55-69 ans en 1985<br>Date d'origine : 1985<br>Date de point : 1994<br>343 cas rapportés   | tous types | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=23.4 (17.0-32.3)  | Age                                             |
| <b>Nordlund, 1997</b>        | Cohorte en population générale     | Suède<br>18-69 ans en 1963<br>Date d'origine : 1963<br>Date de point : 1989<br>153 cas rapportés |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=4.8 (3.4-6.9)     | Age et lieu de résidence                        |
| <b>Rachtan, 1997</b>         | Cas-témoins<br>Population générale | Pologne<br>1991-1994<br>118 cas / 141 témoins                                                    |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=6.8 (3.7-12.4)    | Age                                             |
| <b>Kreuzer, 2000</b>         | cas témoins multicentrique         | Allemagne, Italie<br>1988-1994<br>900 cas / 1094 témoins                                         |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=6.5 (5.2-8.1)     | Age, centre                                     |
| <b>Kubik, 2001</b>           | Cas-témoins<br>Hospitalier         | Tchécoslovaquie<br>1998-1999<br>140 cas / 280 témoins                                            |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=11.2 (5.9-21.2)** | Age, résidence, diplôme<br>**Ex fumeur : 6 mois |
| <b>Blizzard, 2003</b>        | Cas-témoins<br>Population générale | Australie<br>1994-1997<br>61 cas / 187 témoins                                                   |            | <b>Fumeurs à l'interview vs non fumeurs :</b><br>RR=29.2 (8.2-103.8)* | Age<br>*Ex fumeur : 3 mois                      |
| <b>Jee, 2004</b>             | Cohorte                            | Corée<br>1993-2001<br>585 cas                                                                    |            |                                                                       |                                                 |





Tableau VI-2 : Caractéristiques et résultats des études ayant comparé le risque de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes chez les hommes et chez les femmes

| Auteurs, date de publication | Type d'étude            | Population (pays, âge, effectifs)                                                                                | Mesure du tabac                                          | Résultats Tout type histologique                                                                           | Résultats Carcinomes épidermoïdes                                                                                                                                                       | Résultats carcinomes à petites cellules                                                                                                                                                 | Résultats Adénocarcinomes                                                                                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lubin, 1984</b>           | Cas-témoins hospitalier | Europe Ouest 1976-1980<br><b>Femme :</b><br>884 cas / 1747 témoins<br><b>Homme :</b><br>6920 cas / 13460 témoins | Durée, quantité, délai, présence d'un filter, inhalation | Parmi les fumeurs, les femmes ont des OR associés à la durée et à la quantité supérieurs à ceux des hommes | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.2<br>OR <sub>hom</sub> =7.5<br><b>Référence : petits fumeurs (durée&lt;29 vs ≥50)</b><br>OR <sub>fem</sub> =4.8<br>OR <sub>hom</sub> =2.9 | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.3<br>OR <sub>hom</sub> =4.6<br><b>Référence : petits fumeurs (durée&lt;29 vs ≥50)</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.4<br>OR <sub>hom</sub> =1.6 | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =1.0<br>OR <sub>hom</sub> =2.1<br><b>Référence : petits fumeurs (durée&lt;29 vs ≥50)</b><br>OR <sub>fem</sub> =4.2<br>OR <sub>hom</sub> =1.2 |
| <b>Schoenberg, 1989</b>      | Cas-témoins             | USA 1982-1983<br>994 cas<br>995 témoins                                                                          | statut tabagique                                         | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =8.2<br>OR <sub>hom</sub> =11.6<br>p=0.2                        | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =10.6<br>OR <sub>hom</sub> =18.9<br>P=0.2                                                                                                    | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =59.0<br>OR <sub>hom</sub> =22.9<br>p=0.5                                                                                                    | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.6<br>OR <sub>hom</sub> =4.8<br>P=0.5                                                                                                      |
| <b>Brownson, 1992</b>        | Cas-témoins hospitalier | USA 1984-1990<br><b>Femmes :</b><br>9384 cas<br><b>Hommes :</b><br>5212 cas<br>36438 témoins                     | statut tabagique                                         | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =12.7<br>OR <sub>hom</sub> =9.1<br>p<0.05                       | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =20.1<br>OR <sub>hom</sub> =11.1<br>p<0.05                                                                                                   | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =37.6<br>OR <sub>hom</sub> =11.4<br>p<0.05                                                                                                   | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =6.9<br>OR <sub>hom</sub> =8.2                                                                                                               |



Suite du Tableau VI-2

| Auteurs, date de publication | Type d'étude                    | Population (pays, âge, effectifs)                                                                                     | Mesure du tabac                  | Résultats Tout type histologique                                                                           | Résultats Carcinomes épidermoïdes                                                 | Résultats carcinomes à petites cellules                                           | Résultats Adénocarcinomes                                                        |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Harris, 1993                 | Cas-témoins hospitalier         | USA<br>1969-1975<br><b>Femme :</b><br>1394 cas / 1418 témoins<br><b>Homme :</b><br>2678 cas / 2445 témoins            | Exposition cumulée au goudron    | Les femmes ont des ORs 1.5 à 2 fois supérieurs aux hommes quelque soit le type (Kreyberg I et Kreyberg II) |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                  |
| Osann, 1993                  | Cas-témoins hospitalier         | USA<br>1984-1986<br>30 ans et +<br><b>Femmes:</b><br>833 cas / 1656 témoins<br><b>Hommes:</b> 1153 cas / 1851 témoins | statut tabagique, Paquets-années | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =15<br>OR <sub>hom</sub> =19.7                                  | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =26.4<br>OR <sub>hom</sub> =36.1<br>NS | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =86.0<br>OR <sub>hom</sub> =37.5<br>NS | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =9.5<br>OR <sub>hom</sub> =17.9<br>NS |
| Risch, 1993                  | Cas-témoins population générale | Canada<br>1981-1985<br>30-79 ans<br><b>Femmes:</b><br>442 cas / 403 témoins<br><b>Hommes:</b> 410 cas / 362 témoins   | Log (1+PY/5)                     | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =9.2<br>OR <sub>hom</sub> =8.3<br>P=0.01                        | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =25.5<br>OR <sub>hom</sub> =18.0       | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =48.0<br>OR <sub>hom</sub> =6.3        | <b>Référence : NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.5<br>OR <sub>hom</sub> =8.0        |



Suite du Tableau VI-2

| Auteurs, date de publication | Type d'étude               | Population (pays, âge, effectifs)                                                                                      | Mesure du tabac                                                         | Résultats Tout type histologique                                                                                                                  | Résultats Carcinomes épidermoïdes                                                                                                      | Résultats carcinomes à petites cellules                                                                                                | Résultats Adénocarcinomes                                                                                                             |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Engeland, 1996               | Cohorte                    | Norvège<br>1966-1993<br>33-72 ans<br><b>Hommes</b> :333 cas /11857<br><b>Femmes</b> : 102 cas /14269                   | Statut tabagique, quantité, âge de début de consommation, type de tabac | <b>Référence : NF</b><br>(vs $\geq 20$ cig/j)<br>$OR_{fem} = 26$<br>$OR_{hom} = 11$                                                               | NC                                                                                                                                     | NC                                                                                                                                     | NC                                                                                                                                    |
| Zang, 1996                   | Cas-témoins hospitalier    | USA<br>1981-1994<br><b>Femme</b> :<br>781 cas / 948 témoins<br><b>Homme</b> :<br>1108 cas / 1122 témoins               | Exposition cumulée au goudron                                           | Les femmes ont un risque de développer un cancer du poumon 1.5 fois supérieur aux hommes                                                          | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 3.2$<br>$OR_{hom} = 2.1$<br>$p < 0.05$                                                            | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 4.0$<br>$OR_{hom} = 2.3$<br>$p < 0.05$                                                            | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 2.9$<br>$OR_{hom} = 1.8$<br>$p < 0.05$                                                           |
| Kreuzer, 2000                | Cas-témoins multicentrique | Allemagne, Italie<br>1988-1994<br><b>Femmes</b> :<br>900 cas / 1094 témoins<br><b>Hommes</b> : 3723 cas / 4075 témoins | Statut tabagique, durée, quantité, délai depuis l'arrêt, paquets-années | <b>Référence : NF</b><br>$OR_w = 4.2$<br>$OR_m = 16.1$<br>$P < .0001$<br><b>Référence : petits fumeurs</b><br>Pas de différence et interaction NS | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 7.5$<br>$OR_{hom} = 42.3$<br>$p < 0.05$<br><b>Référence : petits fumeurs</b><br>Pas de différence | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 9.5$<br>$OR_{hom} = 40.1$<br>$p < 0.05$<br><b>Référence : petits fumeurs</b><br>Pas de différence | <b>Référence : NF</b><br>$OR_{fem} = 2.2$<br>$OR_{hom} = 5.1$<br>$p < 0.05$<br><b>Référence : petits fumeurs</b><br>Pas de différence |



Suite du Tableau VI-2

| Auteurs,<br>date de<br>publication | Type d'étude | Population<br>(pays, âge,<br>effectifs)                                                                         | Mesure du<br>tabac                        | Résultats<br>Tout type<br>histologique                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Résultats<br>Carcinomes<br>épidermoïdes                                                  | Résultats<br>carcinomes à<br>petites<br>cellules                                     | Résultats<br>Adénocarcinomes                                                        |
|------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Khuder,<br/>2001</b>            | Méta-analyse | USA                                                                                                             | statut<br>tabagique                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Référence :<br><b>NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =14.6<br>OR <sub>hom</sub> =11.3<br>p<0.05 | Référence : <b>NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =25.5<br>OR <sub>hom</sub> =9.9<br>p<0.05 | Référence : <b>NF</b><br>OR <sub>fem</sub> =3.4<br>OR <sub>hom</sub> =3.9<br>p>0.05 |
| <b>Bach, 2003</b>                  | cohorte      | USA<br>1985-1994<br>1070 cas                                                                                    | Risque absolu                             | Pas de différence                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | NC                                                                                       | NC                                                                                   | NC                                                                                  |
| <b>Bain, 2004</b>                  | cohort       | USA<br>1986-2000<br>40-79 ans<br><b>Femme</b> : 955<br>cas sur 60296<br><b>Homme</b> : 311<br>cas sur 25397     | Taux<br>d'incidence<br>Rapport de<br>taux | <b>Incidence parmi les<br/>fumeurs :</b><br>TI <sub>fem</sub> =253 pour 10 <sup>4</sup><br>PA<br>TI <sub>hom</sub> =232 pour 10 <sup>4</sup><br>PA<br>RR fem/hom =1.1<br>(0.9-1.4)<br><b>Incidence parmi NF</b><br>TI <sub>fem</sub> =16 pour 10 <sup>4</sup><br>PA<br>TI <sub>hom</sub> =12 pour 10 <sup>4</sup><br>PA | <b>Parmi les<br/>fumeurs</b><br>RR fem/hom<br>=0.99 (0.65-<br>1.5)                       | <b>Parmi les<br/>fumeurs</b><br>RR fem/hom<br>=1.03 (0.7-1.5)                        | <b>Parmi les fumeurs</b><br>RR fem/hom=1.3<br>(1.0-1.7)                             |
| <b>Freedman,<br/>2008</b>          | cohorte      | USA<br>1995-2003<br>50-71 ans<br><b>Femme</b> : 2237<br>cas sur 184623<br><b>Homme</b> : 4097<br>cas sur 279214 | Taux<br>d'incidence                       | <b>Parmi les NF</b><br>TI fem=25.3 pour<br>10 <sup>4</sup> personne<br>années<br>TI hom=20.3 / 10 <sup>4</sup><br>HR Significant<br><b>Fumeurs</b><br>TI hom =TI fem                                                                                                                                                    | TI hom =2 TI<br>fem                                                                      | TI hom =TI fem                                                                       | TI hom =TI fem                                                                      |





Tableau VI-3 : Caractéristiques et résultats des études ayant étudié le risque de cancer du poumon associé aux facteurs reproductifs

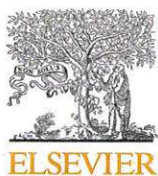
| Auteurs, date de publication | Type d'étude                    | Population (pays, âge, effectifs)                                                  | Résultats                                                                                                                                                                                    | Variables d'ajustement                                                                                                        | Remarques          |  |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--|
| Taioli, 1994                 | cas-témoins hospitalier         | USA<br>1969-1975<br>180 cas / 303 témoins                                          | Résultats significatifs :<br>Age ménopause :<br>≤40 vs ≥50 : 0.3 (0.1-0.8)                                                                                                                   | quantité de cigarettes, diplôme, IMC, type de ménopause (naturelle ou chirurgie, radiation)                                   | Adénocarcinome     |  |
| Seow, 2002                   | cas témoins hospitalier         | Singapour,<br>1996-1998<br>176 cas / 663 témoins                                   | Résultats significatifs :<br>Parité :<br>≥3 vs <3 : 0.65<br>Longueur des cycles menstruels :<br>≥30 vs < 30 : 0.46                                                                           | Age, nombre d'enfants, historique familiale de cancers, durée de tabagisme, quantité de tabac                                 | sujets non fumeurs |  |
| Kreuzer, 2003                | cas témoins population générale | Allemagne<br>1990-1996<br>811 cas / 912 témoins                                    | Résultats significatifs :<br>Age au 1 <sup>er</sup> enfant :<br>≥26 ans vs <22 ans : 0.67<br>(p trend =0.007)<br><br>Statut ménopausique :<br>Ménopause chirurgicale vs pré ménopause : 1.99 | Age, log (paquets années +1), délai depuis l'arrêt et diplôme                                                                 |                    |  |
| Kabat, 2007                  | cohorte                         | Canada<br>40-59 ans<br>entre 1980-1985 suivies jusqu'en 2000<br>750 cas identifiés | Résultats significatifs :<br>Parité :<br>≥5 vs nullipare : 1.4 (p trend=0.004)<br>Age au 1 <sup>er</sup> enfant :<br>≥30 ans vs <23 ans : 0.68<br>(p trend =0.12)                            | Age ménopause, age au premier enfant, statut ménopausique, contraceptifs oraux, THS, statut tabagique, paquets-années, centre |                    |  |



Suite du Tableau VI-3

| Auteurs, date de publication | Type d'étude                                   | Population (pays, âge, effectifs)                                                 | Résultats                                                                                                                                              | Variables d'ajustement                                                                                                                                                                                                             | Remarques                         |  |
|------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Weiss, 2008</b>           | cohorte                                        | Chine<br>40-70 ans<br>entre 1996-2000<br>suivi jusqu'en 2005<br>220 cas rapportés | Résultats significatifs :<br>Parité :<br>≥4 vs nullipare : 0.42 (p trend<0.01)<br>Age à la ménopause :<br>≥51 ans vs <46 ans : 0.63 (p trend 0.03)     | Tabagisme passif                                                                                                                                                                                                                   | sujets non fumeurs                |  |
| <b>Seow, 2009</b>            | cohorte                                        | Singapour<br>45-74 ans<br>entre 1993 et 1998<br>189 cas rapportés                 | Parité :<br>≥5 vs 0-2 : 0.49 (p trend<0.01)                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                    | sujets non fumeurs                |  |
| <b>Baik, 2010</b>            | cohorte                                        | USA<br>1984-2006<br>1729 cas rapportés                                            | Parité :<br>≥5 vs 0-2 : 0.5 (p trend=0.03)<br>Age au 1 <sup>er</sup> enfant :<br>chez les fumeurs actuels :<br>>30 ans vs <26 ans 1.38 (p trend =0.02) | Age à la ménopause, âge à la puberté, parité, type de ménopause, contraceptifs oraux, statut tabagique, âge de début de consommation de cigarettes, délai depuis l'arrêt, consommation de fruits et légumes, IMC, tabagisme passif |                                   |  |
| <b>Meinhold, 2010</b>        | cas témoins hospitalier et population générale | USA<br>1998-2008<br>430 cas / 316 témoins hosp / 295 témoins pop                  | Résultats significatifs :<br>Parité :<br>≥5 vs 1-2 : 0.5 (p trend=0.002)                                                                               | Age, diplôme, paquets-années, nombre de fumeurs dans le foyer, revenu du foyer                                                                                                                                                     | Carcinomes non à petites cellules |  |

## Chapitre VII : Articles



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lungcan](http://www.elsevier.com/locate/lungcan)



## Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the French ICARE case-control study

Alexandra Papadopoulos<sup>a,b</sup>, Florence Guida<sup>a,b</sup>, Sylvie Cénée<sup>a,b</sup>, Diane Cyr<sup>c</sup>, Annie Schmaus<sup>a,c</sup>, Loredana Radoi<sup>a,c</sup>, Sophie Paget-Bailly<sup>a,c</sup>, Matthieu Carton<sup>c</sup>, Chloé Tarnaud<sup>a,b</sup>, Gwenn Menvielle<sup>a,c</sup>, Patricia Delafosse<sup>d</sup>, Florence Molinié<sup>e</sup>, Danièle Luce<sup>a,c</sup>, Isabelle Stücker<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Environmental Epidemiology of Cancer, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Inserm, F-94807, Villejuif, France

<sup>b</sup> Université Paris Sud 11, UMR5 1018, F-94807, Villejuif, France

<sup>c</sup> Université de Versailles St-Quentin, UMR5 1018, F-94807, Villejuif, France

<sup>d</sup> Registre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble – Pavillon E, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

<sup>e</sup> Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée, 50 Route de Saint-Sébastien, Plateau des écoles, 44 093 Nantes Cedex 1, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 January 2011

Received in revised form 11 April 2011

Accepted 21 April 2011

#### Keywords:

Lung cancer

Women

Tobacco smoking

Case-control study

Non-parametric models

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of female lung cancer in developed countries has been increasing since 1950. In order to have recent and reliable data on the association between cigarette smoking and the risk of lung cancer in women, we analysed cases from a French population-based case-control study.

**Methods:** The ICARE study is a multicenter case-control study on respiratory cancers (lung and UADT cancers), set up in 10 départements that include a general cancer registry. We included 648 women lung cancer cases up to 76 years of age, with a histologically confirmed primary lung cancer. The 775 controls were randomly selected from the general population and frequency-matched with cases by age and département.

**Results:** Overall, smoking cigarettes at some time was associated with a 8-fold increase in lung cancer risk (OR = 8.2, 95% CI 6.0–11.4). A dose-response relationship was observed as a function of duration, intensity and pack-years. Using restricted splines cubic models, we have shown that intensity dose-response departed significantly from linearity while the risk increased linearly with duration and decreased linearly with time since cessation. The following characteristics were associated with a higher relative risk: smoke inhalation, smoking non-filter cigarettes, smoking dark tobacco cigarettes and starting at a young age. In addition, duration, intensity and time since cessation was significantly related with histological type. This was not the case for characteristics such as the use of a filter or not, the inhalation pattern, or the type of tobacco smoked. The proportion of lung cancer cases attributable to cigarette smoking was 55% (95% CI: [47–63%]).

**Conclusions:** Our results confirm that cigarette smoking is by far the most important cause of the current epidemic of lung cancer among French women and that the most important smoking-related variables for varying the risk of lung cancer are the duration, the intensity and the time since cessation.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In 2005, the age-standardised incidence rate of female lung cancer in France was 12.6, with a 5.1% annual increase [1]. While incidence is still higher among men, the gap has narrowed. The inci-

dence rates for the 3 major types of female lung cancer (small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma) have increased, with a more rapid increase in the case of adenocarcinoma, which is the predominant form in women while squamous cell carcinoma prevails in men [2].

A hundred years ago, lung cancer affected men almost exclusively and the early epidemiologic studies that allowed cigarette smoking to be established as the major cause of lung cancer only included men. Since 1980, a growing number of epidemiological surveys have pinpointed the risk of female lung cancer related to smoking [3–11]. However the associations between lung cancer in women and tobacco smoking vary between countries. The highest estimates come from North American studies, with relative risk

Abbreviations: OR, odds ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval; RCS, restricted cubic spline; UADT, upper aero digestive tract.

\* Corresponding author at: CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. Tel.: +33 145595033; fax: +33 145595151.

E-mail address: [isabelle.stucker@inserm.fr](mailto:isabelle.stucker@inserm.fr) (I. Stücker).

0169-5002/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.013

Please cite this article in press as: Papadopoulos A, et al. Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the French ICARE case-control study. Lung Cancer (2011), doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.013



close to 20, while the lowest come from Asian studies with RR approaching 2. European estimates are intermediate. Most of these variations are very likely explained by differences in prevalence of smoking but smoking habits such as use of a filter or inhalation may also vary from one country to the other. Dark tobacco is a common product in Europe and Latina America contrary to North America where blond tobacco is mainly used. Lifestyle and diet could also contribute to these differences. In France, the only study on the relationship between cigarette smoking and the risk of lung cancer among women dates back to 1987 and included 96 cases [12].

In order to explore the role of lifestyle, environmental, occupational as well as genetic susceptibility risk factors in respiratory cancers we set up in France a large population based case-control study including lung and upper aero digestive tract cancers. Based on this study, we examined the magnitude of the risk of lung cancer related to smoking among French women. More precisely we will estimate relative risks relative to intensity, total duration of smoking, pack-years, as well as to the type of tobacco smoked, the pattern of inhalation and the use of filter or non-filter cigarettes. We will also examine the decline in risk among ex smokers and the influence of age at beginning. The use of more flexible methods such as restricted cubic splines will allow us to model dose-effect relationship (intensity, total duration and time since cessation), while avoiding strong assumptions on the shape of the curves.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study population

The ICARE study, conducted from 2001 to 2007, is a large multi-center population-based case-control study on respiratory cancers. The study was carried out in 10 of the 11 French *départements* that include a population-based general cancer registry, covering approximately 13% of the French population, i.e. 8 million people. Each registry participated over 1–5 years, during which time we included all incident lung and UADT cancers. This analysis focuses on women with lung cancer and their population controls.

Eligible cases were women aged less than 76 at diagnosis, residing in the registry catchment area and newly diagnosed with primary lung cancer between October 2001 and September 2006. The interviewers regularly contacted the pathologists and clinical services of the registry catchment area in order to identify eligible cases. Permission for the patient to be included in the study was requested from the physicians. Pathology reports were reviewed by registries pathologists to determine topography and morphology type of the tumours, according to International Classification of Diseases for Oncology 3rd edition [13], codes C33–34. All histological types were included.

Among the 1029 eligible cases identified, 123 women were deceased before any contact could be made (12%) and 118 (11%) could not be located. Among the 788 remaining women cases agreement of the physicians or the family to contact the patient was refused for 43 women leading to 745 women to whom the study was presented. 97 (13%) refused to participate. The present analysis includes the 648 (87%) women who answered the questionnaire.

Controls were randomly selected from the general population using density sampling [14]. The controls were frequency matched to the cases by age, gender and *département*. Additional stratification ensured that controls were representative of the *département's* population in terms of socio-economic status (conditionally on gender), on the basis of last job held. Among the 1004 control women eligible and contacted, 775 accepted to participate (77%).

The ICARE study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research (IRB-Inserm, no. 01-036). Confidentiality was guaranteed

and informed consent to participate in the study was obtained from patients and controls as recommended by the French Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Liberté), which also approved the ICARE study (CNIL no. 90120).

### 2.2. Data collection

We used a detailed questionnaire administered during face-to-face interviews by extensively trained interviewers. Interviews took place at the hospital or at home for cases and at home for controls. If the woman had died before the interview or was too sick to be interviewed, a shortened version of the questionnaire was used to interview her or the next of kin (husband or children). The average period between diagnosis and interview was about 3 months.

The smoking history was collected for different time periods and included the number of cigarettes smoked, the type (blond vs. dark) and brand of cigarettes, whether or not filters were used, and the inhalation pattern. Periods of non-consumption and histories of pipe, cigar and snuff use were also recorded. The shortened version of the questionnaire included only the number of cigarettes smoked at the different time periods and not the characteristics of the cigarettes smoked nor inhalation pattern.

Smokers were defined as women who had smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and former smokers as women who had not smoked for at least 2 years.

### 2.3. Statistical analysis

Age, *département*, BMI two years before diagnosis/interview and education level adjusted relative risks were estimated by ORs with corresponding 95% confidence intervals (CI) using unconditional logistic regression [15]. When evaluating the risk for the main histological types (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma), we used polytomous (multinomial) logistic regression. Population attributable risk proportions with corresponding CIs were calculated using the estimates of the adjusted OR obtained by logistic regression and the prevalence of smoking among controls [16].

We applied non-parametric models such as restricted cubic splines to perform an exploratory graphical analysis of dose-response relationships. This approach is a way to eliminate the assumption of linearity to evaluate the functional form of the dose risk curve [17,18]. Three models, adjusted for age and *département* were constructed for: (a) duration of cigarettes smoking (yrs); (b) intensity (cig/d); (c) time since cessation (yrs). For the three models the reference category was never-smokers.

The statistical analysis was conducted using the SAS software version 9.

## 3. Results

The main characteristics of the 648 cases and 775 controls are presented in Table 1. The cases averaged 57 years of age at interview compared to 60 years for the controls. Half the cases had adenocarcinomas (53%), 17% had squamous cell carcinomas and 15% small cell carcinomas.

A detailed analysis of the tobacco habits of controls, per birth cohort, shows a regular increase in the proportion of women who smoke over time and a modification of their smoking habits. Women born in the 1960s started smoking at 18 on average, 2 out of 3 smoked blond tobacco and almost all of them inhaled the smoke (Table 2).

The associations between lung cancer and quantitative or time factors in cigarettes smoking are shown in Table 3. Current smokers had an 8-fold increased risk of lung cancer while former smokers



**Table 1**  
Socio-demographic characteristics of cases and controls.

| Variables                                                 | Cases n = 648 (%) | Controls n = 775 (%) | p          |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|------------|
| <b>Départements</b>                                       |                   |                      |            |
| Calvados                                                  | 82 (14)           | 104 (14)             |            |
| Doubs et Territoire de Belfort                            | 42 (6)            | 49 (6)               |            |
| Hérault                                                   | 81 (12)           | 90 (12)              |            |
| Isère                                                     | 105 (16)          | 94 (12)              |            |
| Loire Atlantique                                          | 77 (12)           | 102 (13)             |            |
| Manche                                                    | 58 (9)            | 65 (8)               |            |
| Bas Rhin                                                  | 96 (15)           | 109 (14)             |            |
| Haut Rhin                                                 | 17 (2)            | 11 (1)               |            |
| Somme                                                     | 52 (8)            | 112 (15)             |            |
| Vendée                                                    | 38 (6)            | 39 (5)               |            |
| <b>Age at interview</b>                                   |                   |                      |            |
| Mean (SD) <sup>a</sup>                                    | 57.0 (10.1)       | 59.9 (11.1)          | P < 0.0001 |
| <40                                                       | 24 (4)            | 32 (4)               |            |
| [40–49]                                                   | 136 (21)          | 135 (17)             |            |
| [50–59]                                                   | 224 (35)          | 160 (21)             |            |
| [60–69]                                                   | 171 (26)          | 263 (34)             |            |
| ≥70                                                       | 93 (14)           | 185 (24)             | P < 0.0001 |
| <b>Education<sup>b</sup></b>                              |                   |                      |            |
| Elementary                                                | 204 (34)          | 242 (32)             |            |
| Secondary (ordinary level)                                | 208 (35)          | 270 (36)             |            |
| Secondary (advanced level)                                | 72 (12)           | 90 (12)              |            |
| University                                                | 110 (19)          | 149 (20)             | P = 0.9    |
| <b>BMI 2 years before diagnosis/interview<sup>b</sup></b> |                   |                      |            |
| Mean (SD) <sup>a</sup>                                    | 24.2 (5.0)        | 25.7 (5.2)           | P < 0.0001 |
| <18.5                                                     | 40 (7)            | 21 (3)               |            |
| [18.5–25]                                                 | 338 (58)          | 361 (50)             |            |
| ≥25                                                       | 202 (35)          | 344 (47)             | P < 0.0001 |
| <b>Histological type</b>                                  |                   |                      |            |
| Squamous cell carcinoma                                   | 107 (17)          |                      |            |
| Small cell carcinoma                                      | 96 (15)           |                      |            |
| Adenocarcinoma                                            | 339 (53)          |                      |            |
| Other types                                               | 101 (15)          |                      |            |
| Multiple histologies                                      | 5 (0.01)          |                      |            |

<sup>a</sup> SD, standard deviation.<sup>b</sup> Only available for complete questionnaire.

only had a 2-fold, significant increase in risk. We also observed a clear increase in the risk of lung cancer in relation to duration, intensity and pack-years of cigarette smoking. Risk of lung cancer for women with more than 10 years of abstinence was significantly lower than the risk for current smokers [OR = 0.3 (0.2–0.6)]. However, compared to never smokers, risk of lung cancer was not significantly different from 1 after 20 years of abstinence [OR = 1.2, 95% CI (0.8–2.0)]. Starting to smoke at a young age was associated with an increased relative risk, even after adjustment for intensity.

The use of non-parametric models showed that the slope of the risk for duration of cigarette smoking (Fig. 1a) was steeper for women who had been smoking for less than 20 years than for those who had been smoking for over 30 years. This model did not depart significantly from linearity ( $p = 0.38$ ). The risk associated with intensity rose and then tended to plateau from 20 cigarettes a day and up (Fig. 1b). The linearity hypothesis was significantly rejected ( $p = 0.0002$ ). Linearity was not rejected for time of abstinence ( $p = 0.07$ ), which was associated with a decline in the risk of lung cancer (Fig. 1c).

Duration and intensity independently contributed to the risk of lung cancer (Table 4). Among ever smokers, we observed a

2.5-fold increase in the risk of lung cancer among women smoking more than 20 cigarettes a day, compared to less than 20 a day for both categories of duration (<30 yrs or ≥30). We observed a 5-fold increase in the risk of lung cancer for women having smoked for more than 30 years as compared to less than 30 years for both categories of intensity (<20 c/d or ≥20 c/d). However, when considering current smokers, the impact of intensity and duration was similar, a 3-fold increase in the risk of lung cancer.

Almost 30% of the cases and 14% of the controls had smoked dark tobacco only. Compared to smokers of blond tobacco only, and after adjustment for pack-years of cigarette smoking, we found an increased risk of lung cancer related to dark tobacco. Few women had smoked only non-filter cigarettes and the association with lung cancer was borderline significant. We observed an increasing risk of lung cancer according to inhalation pattern (sometimes/often) although the highest association concerned women who varied their habits (Table 5).

Distribution of the smoking-related variables by histological type of lung cancer is presented in Table 6. Never smokers represented 5% of small cell carcinomas and 24% of squamous cell

**Table 2**  
Tobacco consumption by birth cohort among smokers control.

| Birth cohort | n   | Ever smokers, % | Mean intensity, cig/d | Blond tobacco only smokers, % | Inhaling smokers, % | Age at initiation, yrs |
|--------------|-----|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------|
| 1931–1939    | 324 | 16.4            | 10.3                  | 47                            | 64.7                | 25                     |
| 1940–1949    | 202 | 36.1            | 12.4                  | 38.8                          | 60                  | 21                     |
| 1950–1959    | 127 | 47.2            | 14.3                  | 48.9                          | 72.3                | 19                     |
| 1960–1979    | 122 | 62.3            | 10.7                  | 67.6                          | 91.2                | 18                     |



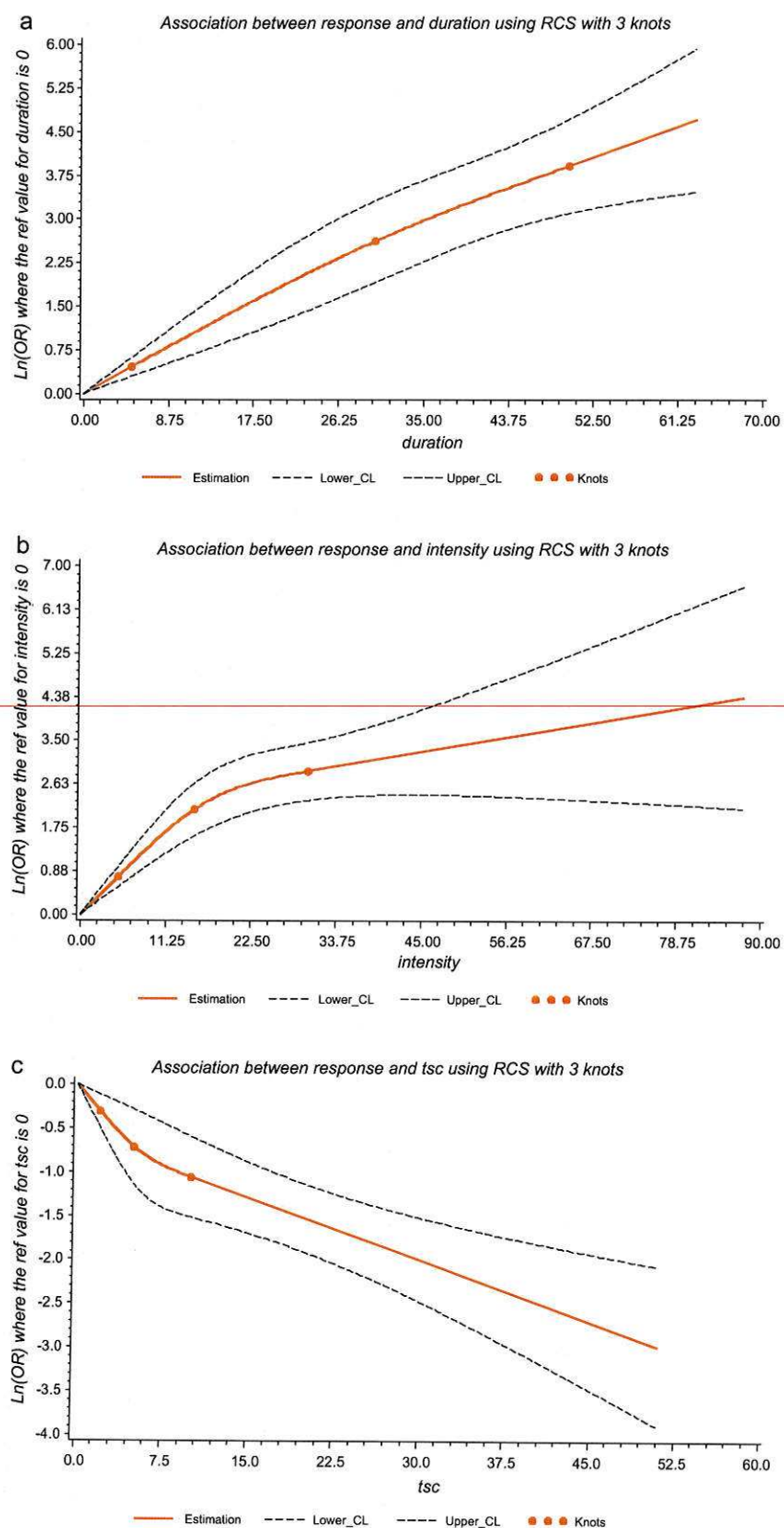


Fig. 1. (a) Duration (years) of smoking, (b) intensity (cig/day) of smoking and (c) time since cessation (years).

Table 3

Main Cigarette smoking characteristics and the risk of lung cancer.

|                                           | Cases |             | Controls |             | OR   | 95% CI    |
|-------------------------------------------|-------|-------------|----------|-------------|------|-----------|
|                                           | N     | %           | N        | %           |      |           |
| Smoking status                            |       |             |          |             |      |           |
| Never smokers                             | 188   | 29          | 513      | 66          | 1.0  | –         |
| Former smokers <sup>a</sup>               | 111   | 17          | 135      | 18          | 2.1  | 1.5–3.0   |
| Current smokers                           | 347   | 54          | 126      | 16          | 8.2  | 6.0–11.4  |
| Duration (years)                          |       |             |          |             |      |           |
| Mean (SD)                                 |       | 31.8 (10.7) |          | 22.1 (13.1) |      |           |
| Never smokers                             | 188   | 29          | 513      | 66          | 1.0  | –         |
| <20                                       | 46    | 7           | 110      | 14          | 1.0  | 0.7–1.6   |
| 20–29                                     | 117   | 18          | 76       | 10          | 3.4  | 2.3–5.1   |
| 30–39                                     | 189   | 30          | 43       | 6           | 10.2 | 6.7–15.3  |
| 40+                                       | 105   | 16          | 32       | 4           | 9.1  | 5.6–14.7  |
| Intensity (cig/d)                         |       |             |          |             |      |           |
| Mean (SD)                                 |       | 19.4 (10.3) |          | 12.0 (9.1)  |      |           |
| Never smokers                             | 188   | 29          | 513      | 66          | 1.0  | –         |
| <10                                       | 63    | 10          | 112      | 14          | 1.4  | 0.9–2.0   |
| 10–19                                     | 204   | 31          | 105      | 14          | 5.6  | 3.9–7.8   |
| 20–29                                     | 127   | 20          | 32       | 4           | 10.0 | 6.3–16.0  |
| 30+                                       | 65    | 10          | 12       | 2           | 14.3 | 7.1–28.6  |
| Pack-years                                |       |             |          |             |      |           |
| Mean (SD)                                 |       | 32.5 (20.7) |          | 14.8 (16.2) |      |           |
| Never smokers                             | 188   | 29          | 513      | 66          | 1.0  | –         |
| <10                                       | 51    | 8           | 126      | 16          | 1.1  | 0.7–1.6   |
| 10–19                                     | 71    | 11          | 61       | 8           | 2.9  | 1.8–4.6   |
| 20–29                                     | 102   | 16          | 38       | 5           | 5.9  | 3.8–9.4   |
| 30+                                       | 233   | 36          | 35       | 5           | 17.7 | 11.5–27.3 |
| Time since cessation (years) <sup>b</sup> |       |             |          |             |      |           |
| Mean (SD)                                 |       | 14.3 (11.6) |          | 20.4 (11.9) |      |           |
| Current smokers                           | 282   | 62          | 113      | 43          | 1.0  | –         |
| 1–2                                       | 43    | 9           | 6        | 2           | 3.2  | 1.1–9.6   |
| 3–9                                       | 73    | 16          | 39       | 15          | 0.8  | 0.4–1.3   |
| 10–19                                     | 26    | 6           | 34       | 13          | 0.3  | 0.2–0.6   |
| 20+                                       | 33    | 7           | 69       | 27          | 0.3  | 0.2–0.6   |
| Age at initiation <sup>b</sup>            |       |             |          |             |      |           |
| Mean (SD)                                 |       | 18.8 (5.2)  |          | 20.3 (7.2)  |      |           |
| ≥25 years                                 | 56    | 12          | 49       | 19          | 0.9  | 0.5–1.6   |
| 20–24 years                               | 107   | 24          | 48       | 18          | 1.4  | 0.8–2.2   |
| 15–19 years                               | 232   | 51          | 138      | 53          | 1.0  | –         |
| <15 years                                 | 59    | 13          | 26       | 10          | 0.9  | 0.3–1.0   |

All estimates have been adjusted for age, *département*, education and BMI 2 years before diagnosis/interview.<sup>a</sup> Former smokers were subjects who had stopped smoking for at least two years before the diagnosis/interview.<sup>b</sup> Statistics calculated among ever smokers and adjusted for *département*, age, education, BMI 2 years before diagnosis/interview and intensity (cigarettes/day) as a continuous variable.

carcinomas but made up more than one third of adenocarcinomas. Total duration of smoking as well as intensity was smaller for adenocarcinoma than squamous cell or small cell carcinomas. In addition, ex-smokers with an adenocarcinoma had stopped smoking for 16 years while this delay was only of 10 or 11 years for small cell or squamous cell carcinoma. On the other hand, there were no marked differences regarding type of tobacco smoked, inhalation pattern or use of filter.

Using a polytomous regression we were able to assess the risk of lung cancer by major histological types for the different characteristics of cigarette smoking (Table 7). Associations between smoking status, duration and intensity of cigarette smoking were signifi-

cantly different by histological type. The risk of lung cancer was significantly smaller after ten years of abstinence in comparison with current smokers without significant differences by histological type. Similarly smoking non-filter cigarettes rather than filters, using dark tobacco rather than blond or inhaling rather than not inhaling each increased the risk of lung cancer, irrespective of histological type.

We estimated the proportion of lung cancer attributable to cigarette smoking (ever vs. never) to be equal to 55% [47–63%], resulting from a prevalence of cigarette smoking of 34% among controls and an OR of 4.6 [3.6–6.0] for lung cancer (ever vs. never)

Table 4

Lung cancer risk according to combined characteristics of intensity and duration.

|                                  | Current smokers |                |      |           | Ever smokers |                |      |           |
|----------------------------------|-----------------|----------------|------|-----------|--------------|----------------|------|-----------|
|                                  | Cases N (%)     | Controls N (%) | OR   | 95% CI    | Cases N (%)  | Controls N (%) | OR   | 95% CI    |
| Intensity (I) times duration (D) |                 |                |      |           |              |                |      |           |
| Never-smokers                    | 188 (35)        | 513 (80)       | 1    | Ref       | 188 (29)     | 513 (66)       | 1    | Ref       |
| I < 20 cig/d, D < 30 years       | 77 (15)         | 68 (11)        | 3.1  | 1.9–5.1   | 121 (19)     | 161 (21)       | 1.7  | 1.2–2.4   |
| I 20+ cig/d, D < 30 years        | 28 (5)          | 8 (1)          | 8.7  | 3.5–21.9  | 44 (7)       | 26 (3)         | 3.8  | 2.1–6.8   |
| I < 20 cig/d, D 30+ years        | 118 (22)        | 40 (6)         | 7.5  | 4.8–11.8  | 146 (22)     | 57 (8)         | 6.5  | 4.4–9.6   |
| I 20+ cig/d, D 30+ years         | 125 (23)        | 11 (2)         | 27.2 | 13.8–53.4 | 148 (23)     | 18 (2)         | 19.1 | 11.1–32.9 |

All estimates are adjusted for *département*, age, education, BMI 2 years before diagnosis/interview.



**Table 5**

Cigarette smoking characteristics and risk of lung cancer.

|                                       | Cases |    | Controls |    | OR  | 95% CI  |
|---------------------------------------|-------|----|----------|----|-----|---------|
|                                       | N     | %  | N        | %  |     |         |
| Use of filter cigarettes <sup>a</sup> |       |    |          |    |     |         |
| Filter cigarettes                     | 254   | 59 | 196      | 78 | 1   | –       |
| Non-filter cigarettes                 | 51    | 12 | 21       | 8  | 1.8 | 0.9–3.8 |
| Filter and non-filter cig.            | 124   | 29 | 35       | 14 | 1.7 | 1.0–2.7 |
| Type of tobacco <sup>a</sup>          |       |    |          |    |     |         |
| Blond tobacco                         | 130   | 30 | 129      | 50 | 1   | –       |
| Dark tobacco                          | 119   | 28 | 36       | 14 | 1.9 | 1.1–3.3 |
| Both                                  | 180   | 42 | 91       | 36 | 1.1 | 0.7–1.7 |
| Inhalation <sup>a</sup>               |       |    |          |    |     |         |
| Never inhaled                         | 70    | 16 | 71       | 28 | 1   | –       |
| Sometimes                             | 96    | 23 | 69       | 27 | 1.3 | 0.7–2.2 |
| Often                                 | 159   | 37 | 80       | 31 | 0.8 | 0.4–1.4 |
| Sometimes or often                    | 103   | 24 | 35       | 14 | 1.9 | 1.0–3.7 |

All estimates have been adjusted for age, *département*, education, BMI 2 years before diagnosis/interview and pack-years of cigarettes smoking.

<sup>a</sup> The statistics are calculated for ever smokers with a complete questionnaire.

#### 4. Discussion

Our objective was to examine in detail the association between lung cancer and cigarette smoking in French women, using a large population based case–control study.

Our study was set up in collaboration with the French network of cancer registries (FRANCIM), allowing us to recruit lung cancer cases in almost all of the different healthcare facilities in the included *départements*. As the survival in lung cancer is very poor, a great effort has been done to minimize the delay between the diagnosis and the interview (3 months in average). The distribution of histological types among our cases was similar to that of large and French series of lung cancer [19]. Although we cannot totally exclude that a survival bias occurred, we believe that it would be small in any case.

Although recall bias is inherent to the retrospective collection of data, we found strong and expected associations between the main characteristics of smoking behaviour and the risk of lung cancer. However the question related to the inhalation pattern seems more subjective and could lead to misclassification, which may have a small impact on the results.

The control group was population based and we obtained high participation rates, 87% and 77% respectively for cases and controls. We included a single control group for both pathologies (lung and UADT cancers) although the age distribution is significantly different between lung cancer cases and controls. However, the large number of women in each age category allowed for a satisfactory adjustment for age.

Based on our control population, we studied the evolution of the smoking habits of French women as a function of birth cohorts. Whereas cigarette consumption by women in the United States was already common in the 1960s [20], this only became so in France in the 1980s. Smoking or having smoked concerns less than one in five women born between 1930 and 1940, but concerns over one in two women born after 1960, the latter beginning at an earlier age,

smoking mainly blond cigarettes and inhaling most of the smoke. We found that 55% ([47–63%]) of our women lung cancer cases were attributable to having smoked cigarettes, a result close to Agudo's estimation for French women (61%) in his European meta-analysis [10].

Our analysis shows that the risk of female lung cancer occurrence for smokers is roughly 8 times that for non-smokers. The greater the number of cigarettes smoked and the longer the total duration of consumption, the greater the risk observed. To stop smoking is first followed by a 2-year period of time where the OR of lung cancer increases significantly in comparison with current smokers. Leffondré et al. [21] obtained similar results, most likely because stopping smoking is linked to the first manifestations of the disease. Usually, the “former smoker” definition varies from 6 months to 2 years depending on the study. Taking the current smokers as the reference, we then observed an expected decrease in the odds ratio of lung cancer associated with an increase in the time of abstinence [22] that becomes significant after 10 years without smoking, irrespective of the number of cigarettes smoked. However, in agreement with Speizer's cohort study [23], we found that 20 years without smoking were necessary to recover a relative risk of lung cancer non-significantly different from that of non-smoking women. This delay has been found to be longer in North American studies (i.e. 30 years), likely because tobacco smoking was more important in US women [24–26].

There was little variability in the age at which the women in the study started smoking. However, we observed that the women who started smoking before the age of 25 had a greater OR of lung cancer than women who started after the age of 25 (OR = 2.0 [1.2–3.2]) (data not shown), in agreement with an other study [27]. It is very difficult to disentangle the effect of age at starting from the effect of total duration of smoking and time since cessation. Adjustment for duration and time since cessation should be performed but rarely are, due to problems of multicollinearity. To study the influence of pulmonary maturity in the risk of lung cancer is therefore difficult.

Using non-parametric models to explore the shape of the dose–response curve, we show that the association between lung cancer occurrence and the intensity plateaus at an average amount of 30 or more cigarettes a day (Fig. 1b), as described previously for men [28]. Several hypotheses have been suggested to explain the plateau: (i) the fact that smokers of more than 20 cigarettes a day possibly adapt to heavy smoking by inhaling relatively less from each cigarette [28]; (ii) enzymatic saturation during the metabolic transformation of tobacco smoke in heavy smokers [29]; (iii) DNA repair capacity after carcinogen damages is more efficient in heavy than in light smokers [30]. This plateau is observed neither for duration of smoking nor for time since cessation, which appear linearly related to lung cancer occurrence.

As expected, our study shows that the risk of lung cancer increases with the duration of consumption and the average number of cigarettes smoked, duration being predominant over quantity for ever smokers. These results are confirmed by several case–control studies [24,31]. However, the predominant effect of duration over intensity disappears if the analysis is restricted to current smokers, with both duration and quantity leading to a 3–

**Table 6**

description of smoking-related variables by histological type of lung cancer.

| Variables                            | Squamous cell carcinoma | Small cell carcinoma | Adenocarcinoma |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------|
| Non-smokers N (%)                    | 26(24)                  | 5(5)                 | 130(38)        |
| Mean duration yrs ± (sd)             | 36.5 (8.4)              | 35.6 (10.1)          | 29.6 (10.7)    |
| Mean intensity cig/d ± (sd)          | 20.4 (9.5)              | 22.1 (12.3)          | 17.7 (8.9)     |
| Mean time since cessation yrs ± (sd) | 10.1 (6.3)              | 11.4 (10.5)          | 16.4 (12.6)    |
| Blond tobacco only N (%)             | 26(34)                  | 19(23)               | 64(31)         |
| Inhalation (ever) N (%)              | 56(75)                  | 67(82)               | 179(87)        |
| Filter only N (%)                    | 43(56)                  | 42(51)               | 130(63)        |



**Table 7**  
Lung cancer and cigarette smoking in women: relative risk by major histological type.

|                                           | Controls |         | Squamous cell carcinoma <sup>a</sup> N = 91(1) |         | Small cell carcinoma N = 80 |          | Adenocarcinoma N = 330 (3) |       | Test polytomous regression |         |         |
|-------------------------------------------|----------|---------|------------------------------------------------|---------|-----------------------------|----------|----------------------------|-------|----------------------------|---------|---------|
|                                           | N (%)    | N (%)   | OR (CI 95%)                                    | N (%)   | OR (CI 95%)                 | N (%)    | OR (CI 95%)                | N (%) | (1)/(2)                    | (1)/(3) | (2)/(3) |
| Smoking status                            |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Non-smokers                               | 513 (66) | 26 (24) | 1                                              | 5 (5)   | 1                           | 130 (38) | 1                          |       |                            |         |         |
| Former smokers                            | 135 (17) | 21 (19) | 3.5 [1.9–6.5]                                  | 14 (15) | 11.7 [4.1–33.3]             | 59 (17)  | 1.6 [1.1–2.4]              | 0.05  | 0.02                       | 0.0003  |         |
| Current smokers                           | 126 (17) | 62 (57) | 16.5 [9.6–28.4]                                | 75 (80) | 84.7 [32.5–220.5]           | 156 (45) | 4.7 [3.4–6.6]              | 0.002 | <0.0001                    | <0.0001 |         |
| Intensity                                 |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Non-smokers                               | 513 (66) | 26 (24) | 1                                              | 5 (5)   | 1                           | 130 (38) | 1                          |       |                            |         |         |
| <20 cig/d                                 | 217 (28) | 44 (40) | 5.4 [3.2–9.2]                                  | 44 (47) | 22.6 [8.7–58.7]             | 134 (39) | 2.2 [1.6–3.0]              | 0.008 | 0.002                      | <0.0001 |         |
| ≥20 cig/d                                 | 44 (6)   | 40 (36) | 20.9 [11.5–38.1]                               | 45 (48) | 106.6 [39.8–285.8]          | 81 (23)  | 6.3 [4.1–9.6]              | 0.003 | <0.0001                    | <0.0001 |         |
| Duration                                  |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Non-smokers                               | 513 (66) | 26 (24) | 1                                              | 5 (5)   | 1                           | 130 (38) | 1                          |       |                            |         |         |
| <30 years                                 | 186 (24) | 15 (14) | 2.0 [1.0–4.1]                                  | 17 (18) | 8.0 [2.8–22.7]              | 92 (27)  | 1.5 [1.1–2.2]              | 0.03  | 0.5                        | 0.003   |         |
| ≥30                                       | 75 (10)  | 68 (62) | 18.1 [10.8–30.5]                               | 72 (77) | 91.8 [35.7–236.0]           | 122 (35) | 5.7 [4.0–8.1]              | 0.002 | <0.0001                    | <0.0001 |         |
| Time since cessation (years) <sup>a</sup> |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| [0–2]                                     | 119 (46) | 57 (69) | 1                                              | 73 (82) | 1                           | 145 (67) | 1                          |       |                            |         |         |
| [2–9]                                     | 39 (15)  | 16 (19) | 0.6 [0.3–1.3]                                  | 10 (11) | 0.4 [0.2–0.7]               | 36 (17)  | 0.7 [0.4–1.3]              | 0.2   | 0.7                        | 0.05    |         |
| ≥10                                       | 103 (39) | 10 (12) | 0.1 [0.06–0.3]                                 | 6 (7)   | 0.08 [0.03–0.2]             | 34 (16)  | 0.3 [0.2–0.4]              | 0.3   | 0.07                       | 0.007   |         |
| Use of filter cigarettes                  |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Only filter cigarettes                    | 196 (78) | 43 (56) | 1                                              | 42 (51) | 1                           | 130 (63) | 1                          |       |                            |         |         |
| Non-filter cigarettes or mixed            | 56 (22)  | 34 (44) | 2.6 [1.5–4.5]                                  | 40 (49) | 3.2 [1.9–5.4]               | 76 (37)  | 2.1 [1.4–3.1]              | ns    | ns                         | ns      |         |
| Type of tobacco                           |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Only blond tobacco                        | 129 (50) | 26 (34) | 1                                              | 19 (23) | 1                           | 64 (31)  | 1                          |       |                            |         |         |
| Dark tobacco cigarettes or mixed          | 127 (50) | 51 (66) | 1.7 [1.0–3.0]                                  | 64 (77) | 3.1 [1.8–5.6]               | 141 (69) | 2.2 [1.5–3.3]              | ns    | ns                         | ns      |         |
| Inhalation                                |          |         |                                                |         |                             |          |                            |       |                            |         |         |
| Never inhaled                             | 71 (28)  | 19 (25) | 1                                              | 15 (18) | 1                           | 27 (13)  | 1                          |       |                            |         |         |
| Ever inhaled                              | 184 (72) | 56 (75) | 1.5 [0.8–2.7]                                  | 67 (82) | 1.9 [1.0–3.7]               | 179 (87) | 2.3 [1.4–3.9]              | ns    | ns                         | ns      |         |

All estimates adjusted for age and départements.

<sup>a</sup> Statistics calculated among ever smokers and adjusted for département, age, and pack-years as a continuous variable.



fold increase in cancer risk. The same result was observed in the Leffondré study [21]. These results show the importance of the role of time since cessation in the assessment of the risk of lung cancer according to the different characteristics of smoking.

One of the specificities of smoking in France is the use of dark tobacco, with or without filters. However the effects of tobacco type and filter use are difficult to isolate. Hence, we observed that while consumption of blond tobacco was practically always associated with the use of filters (92%), this was not the case for dark tobacco (37% with filters and 51% without filters). In our study, 71% of women born before 1960 smoke or have smoked dark tobacco cigarettes at one time in their life. Our results show that women who smoke dark tobacco have a higher risk of lung cancer than women who only smoke blond tobacco (OR = 1.9 [1.1–3.3]). Similarly, women who smoke filter cigarettes or do not inhale the smoke have a lower risk of lung cancer than those who smoke non-filter cigarettes or inhale the smoke. These results are corroborated by several studies [24,32,33]. The smoke from dark tobacco cigarettes without filters has been shown to be too much of an irritant to be deeply inhaled [20]. Furthermore, the use of a filter reduces the presence of large particles in the trachea. Hence, three parameters (type of tobacco, use of filters, inhalation) modulate the quantity of carcinogens delivered to the lungs. Furthermore, the type of carcinogen varies with the type of tobacco since dark tobacco contains more PAH [34] and blond tobacco more nitrosamines [20,34,35]. In addition, filter cigarette smokers take larger puffs and inhale more deeply than plain cigarettes smokers [33,34,36,37].

The type of tobacco, the use of filters and the depth of inhalation are also discussed for their potential role in the changing prevalence of histological types over time [32,38]. One US case-control study and one Japanese case-control study have shown a reduced risk of small cell carcinoma, but not adenocarcinoma, among filter cigarettes smokers compared to non-filter smokers [33,39]. In their study, Brooks et al. found that smokers who develop lung cancer are more likely to have a peripheral than a central tumour if they smoke cigarettes with lower average tar rating compared to higher tar level [38]. Interestingly, they found no association between the average tar rating and the histological type of the tumour, and no association between the use of filter rather non-filter cigarettes and location (peripheral/central) or cell type of the tumour. In this analysis we find that intensity, duration and time since cessation are the parameters that vary significantly with histological type whereas type of tobacco, use of filters and inhalation pattern do not.

In conclusion, cigarette consumption is a main risk factor for lung cancer in women. The various characteristics of cigarette consumption are difficult to consider globally. Our study showed that the most important smoking-related variables for varying the risk of lung cancer are duration, intensity and time since cessation. An optimal study of their association with lung cancer should be based on a composite synthetic index including the most important parameters [40]. This might also help resolve the debate on the putative higher susceptibility of women to lung cancer as a result of smoking.

#### Conflict of interest

None declared.

#### Acknowledgement

This work was supported by the Fondation de France, the French National Research Agency (ANR), the Fondation for Medical Research (FRM), The French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire, InVS), The Health and Sport depart-

ment (Direction Générale de la Santé et des Sports), Organization for the Research on Cancer (Association pour la Recherche sur le Cancer, ARC), Ministère du travail, de la Solidarité et de la Fonction Publique (Direction Générale du Travail), ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

#### References

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159–75.
- [2] Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294–9.
- [3] Anderson KE, Woo C, Olson JE, Sellers TA, Zheng W, Kushi LH, et al. Association of family history of cervical, ovarian, and uterine cancer with histological categories of lung cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:401–5.
- [4] Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993;54:44–8.
- [5] Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3:61–4.
- [6] Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138:281–93.
- [7] Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control* 2004;15:341–8.
- [8] Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1997;73:625–8.
- [9] Prescott E, Osler M, Andersen PK, Hein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* 1998;27:27–32.
- [10] Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;88:820–7.
- [11] Kubik AK, Zatlokal P, Tomasek L, Petruzelka L. Lung cancer risk among Czech women: a case-control study. *Prev Med* 2002;34:436–44.
- [12] Benhamou E, Benhamou S, Flamant R. Lung cancer and women: results of a French case-control study. *Br J Cancer* 1987;55:91–5.
- [13] WHO. World Health Organization: International Classification of Diseases for Oncology-3. Geneva; 2000.
- [14] Rothman KJ. Modern epidemiology. Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 116.
- [15] Breslow D. Statistical methods in cancer research – the analysis of case control studies. Lyon: IARC; 1980.
- [16] Greenland S. Evolution of epidemiologic ideas: annotated readings on concepts and methods. Chestnut Hill, MA: Epidemiology Resources; 1987.
- [17] Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 1995;6:356–65.
- [18] Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. Chapman and Hall; 1990.
- [19] Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, Kuntz P, Lebas FX, Mehdaoui A, et al. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004;45:279–87.
- [20] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath Jr CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580–6.
- [21] Leffondré K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156:813–23.
- [22] Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant R, Gillis CR, Kunze M, et al. Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1953–6.
- [23] Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10:475–82.
- [24] Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876–87.
- [25] Higgins IT, Wynder EL. Reduction in risk of lung cancer among ex-smokers with particular reference to histologic type. *Cancer* 1988;62:2397–401.
- [26] Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003;21:921–6.
- [27] Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP, Moser SE, Nilasena DS, Sedlars M, et al. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993;4:444–8.
- [28] Vineis P, Kogevinas M, Simonato L, Brennan P, Boffetta P. Levelling-off of the risk of lung and bladder cancer in heavy smokers: an analysis based on multicentric case-control studies and a metabolic interpretation. *Mutat Res* 2000;463:103–10.



- [29] Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martinez A, Barros-Dios JM. Dose–response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:257–63.
- [30] Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1764–72.
- [31] Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:383–9.
- [32] Benhamou S, Benhamou E, Auquier A, Flamant R. Differential effects of tar content, type of tobacco and use of a filter on lung cancer risk in male cigarette smokers. *Int J Epidemiol* 1994;23:437–43.
- [33] Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, et al. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case–control study in Japan. *Br J Cancer* 2004;90:646–51.
- [34] Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14–23.
- [35] Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80:382–8.
- [36] Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001;31:123–37.
- [37] B'Chir F, Laouani A, Ksibi S, Arnaud MJ, Saguem S. Cigarette filter and the incidence of lung adenocarcinoma among Tunisian population. *Lung Cancer* 2007;57:26–33.
- [38] Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, Ginsberg MS, Shin V, Olson SH, et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:576–81.
- [39] Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* 1997;26:451–6.
- [40] Siemiatycki J. Synthesizing the lifetime history of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2294–5.

**Gender differences in lung cancer risk by cigarette smoking in France: The  
ICARE case control study**

Authors and Affiliations : Alexandra Papadopoulos<sup>1, 2</sup>, Florence Guida<sup>1, 2</sup>, Sylvie Cénée<sup>1, 2</sup>, Diane Cyr<sup>3</sup>, Annie Schmaus<sup>1, 3</sup>, Loredana Radoi<sup>1, 3</sup>, Sophie Paget-Bailly<sup>1,3</sup>, Matthieu Carton<sup>3</sup>, Gwenn Menvielle<sup>1, 3</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>4</sup>, Erik-André Sauleau<sup>5</sup>, Karen Leffondré<sup>6</sup>, Danièle Luce<sup>1, 3</sup>, Isabelle Stücker<sup>1,2</sup>

1. Environmental epidemiology of cancer, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Inserm, F-94807, Villejuif, France

2. Université Paris Sud 11, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France

3. Université de Versailles St-Quentin, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France

4. Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, CHU Saint Jacques, Besançon, France

5. Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse, France

6. Université Bordeaux Segalen, Inserm U897, F-33076, Bordeaux, France

Address for Correspondence:

Dr. Isabelle Stücker

CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cedex

France

Tel.: 0033-145595033

Fax: 0033-145595151

E-mail: [isabelle.stucker@inserm.fr](mailto:isabelle.stucker@inserm.fr)

## **Abstract**

**Background:** Using a large French population based case-control study we compared the lung cancer risk associated with smoking exposure by gender.

**Methods:** The study included 2276 male and 650 female cases, and 2780 male and 775 female controls. Lifetime smoking exposure was represented by the comprehensive smoking index (CSI), which combines the duration, intensity and time since cessation of smoking habits.

**Results:** Among the ever smokers, the lung cancer risk was similar among men and women after adjustments for age, *département*, education, Body mass Index (BMI), occupational exposure and chronic bronchitis. However, we found that women have a 2-fold greater risk than men of developing either small cell carcinomas (respectively 15.9 (95% CI 7.6-33.3) and 6.6 (95%CI 5.1-8.5);  $p<0.05$ ) or squamous cell carcinomas (respectively 13.1 (95% CI 6.3-27.3) and 6.1 (95% CI 5.0-7.3);  $p=0.04$ ). Alternatively the association was similar between men and women for the adenocarcinomas.

**Conclusion:** Our findings suggest that women are more susceptible than men to the carcinogenic effect of cigarettes smoking in the lung. The female ever smokers had a 2-fold higher risk of developing small cell carcinoma or squamous cell carcinoma than did male ever smokers.

**Keywords:** Lung cancer; case-control study; smoking; histology



**List of abbreviations:**

CSI: Comprehensive Smoking Index

BMI: Body Mass Index

OR: Odds Ratio

RR: Relative Risk

CI: Confidence Interval

RCS: Restricted Cubic Spline

UADT: Upper Aerodigestive Tract

IARC: International Agency for Research on Cancer

## **Introduction**

Whether women are more or equally susceptible to the carcinogenic effects of cigarette smoke on the lungs compared to men is a matter of controversy. The suggestion that females may be more susceptible to lung cancer arose in the 1990s. Indeed, several case-control studies have indicated that compared with never smokers, the lung cancer odds ratio associated with the amount and duration of cigarette smoking may actually be higher among women than among men (1-7). However, other case-control studies have not shown higher smoking-related risks among females than among males (8, 9). By contrast, the results of the four cohort studies published to date have been homogeneous and have found that the incidence of lung cancer among female smokers is about the same as that in male smokers after standardising for the amount smoked (10-13).

The principle hypothesis currently used to explain this apparent inconsistency concerns the use of the absolute and relative risks of lung cancer. Case-control studies typically present only relative risks, i.e., the risk of lung cancer among smokers compared with never smokers, whereas cohort studies can assess the absolute incidence and mortality rates. It appears obvious that the incidence of lung cancer among female never smokers plays an important role when comparing the lung cancer risks of men and women in this situation.

Additionally, most studies have used pack-years of cigarette smoking to investigate the potential modifying effect of gender in smoking-related lung cancer risk. However, it has been shown that the risk associated with total exposure to smoking is different if the total dose is delivered at a low intensity for a long period of time rather

than at a high intensity for a short period of time (14). Moreover, the length of time since smoking cessation is an important component of lung cancer risk.

Several indicators describe the lifelong cigarette consumption but it seems that the duration, intensity and time since cessation are the most important characteristics to consider when more precisely evaluating the risk of lung cancer associated with smoking (15).

The comprehensive smoking index (CSI), first proposed by Dietrich et al. (16), is a single aggregate measure of smoking exposure that incorporates intensity, duration and time since cessation. It has been further adapted by Leffondré et al. (17) for use in the context of lung cancer. As the CSI aggregates the three most important components of smoking history into a single variable, it is a practical tool for investigating the interactions between smoking and other factors. In particular, it can be used to compare the effects of smoking in men and women.

Occupational exposure constitutes the other major determinant of lung cancer (18) and has been suggested to be a potential confounder in the comparison of the lung cancer risk related to smoking consumption between genders (19). In 1982, a list (list A) of industries and occupations known to be associated with lung cancer was proposed on the basis of previous epidemiological studies and the evaluations of carcinogenicity provided by the International Agency for Research on Cancer (IARC). This list is a useful tool when considering occupational exposures in the comparison of lung cancer risks related to smoking between men and women (20-22).

Other risk factors of lung cancer may also be confounders in this comparison. Smoking is causally related to pulmonary diseases, such as chronic bronchitis, and the association between lung cancer and COPD (23-26) has been discussed for 60 years. A

low Body Mass index (BMI) among current smokers has been also related to a higher risk of lung cancer (27-34).

The objective of this work was to estimate the overall effect of smoking on lung cancer risk, using the CSI separately for men and women, and to investigate whether a modification effect could be seen; first, with all lung cancer cases and then among the three major histological types of cancer.

## **Materials and Methods**

### **Study population**

The ICARE study, conducted from 2001 to 2007, is a large multicentre population-based case-control study of respiratory cancers. The study was conducted in 10 of the 11 French *départements* that have a population-based general cancer registry, which covers approximately 13% of the French population, i.e., 8 million people. Each registry included the incidences of all lung and upper aerodigestive tract (UADT) cancers. The present analysis focused on women and men with lung cancer and their population controls.

The eligible cases were women and men aged less than 76 at diagnosis, residing in the registry catchment area and newly diagnosed with primary lung cancer between October 2001 and September 2006. The pathology reports were reviewed by registry pathologists to determine the tumour topography and morphology type, according to the International Classification of Diseases for Oncology 3<sup>rd</sup> edition (35), codes C33-34. All histological types were included.

Among the 4986 eligible cases identified, 607 could not be located, 781 were deceased before any contact could be made, and 238 subjects could not be contacted because of their poor health. Among the remaining 3360 subjects, 434 refused to participate. The overall response rate of 87% was similar for men and women.

The present analysis included 650 female cases and 2276 male cases.

Population controls with no history of previous respiratory cancer were randomly selected through incidence density sampling from residential telephone directories(36). Unlisted numbers were reached by increasing the last digit of each number by 1. The controls were frequency matched to the cases by age ( $\pm$  3 years), gender and

*département*. Additional stratification ensured that controls were representative of the *département*'s population in terms of socio-economic status (conditional on gender), as determined by the last job held. Among the 1005 female controls that were eligible and contacted, 775 agreed to participate (77%). Among the 3406 male controls that were eligible and contacted, 2780 agreed to participate (81%).

The Icare study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research (IRB-Inserm, n° 01-036). Confidentiality was guaranteed, and informed consent to participate in the study was obtained from the patients and controls as recommended by the French Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Liberté), which also approved the ICARE study (CNIL n°90120).

### **Data collection**

We used a detailed questionnaire during face-to-face interviews. The average period between the diagnosis and the interview was about 3 months.

A smoking history was collected for the entire smoking lifespan, which was divided into different time periods based on the number of cigarettes smoked, the type (blond vs. dark) and brand of cigarettes, whether or not filters were used and the inhalation pattern. Periods of non-consumption of at least one year were also recorded and were considered when determining the duration of consumption.

Ever smokers were defined as subjects who had smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and former smokers as subjects who had not smoked for at least 2 years.

A detailed lifetime occupational history of jobs that had been held for at least one month was collected. The occupations and industries were coded according to the *International Standard Classification of Occupations* (ISCO) (37) and the *French*

*Nomenclature of Activities* (NAF) (38), respectively, by trained coders who were blind to the case or control status. The latest update of the list A (see above) (39) was applied to our data. The combination of the occupations and industries included in this list will be referred to as occupational exposure in the remainder of the text.

The subjects were asked to report their weight two years before the interview and their height.

### **Comprehensive smoking index (CSI)**

The lifetime smoking history was represented by the CSI, which incorporates the duration of smoking (dur), time since cessation (tsc), and smoking intensity (int):

$$CSI = (1 - 0.5^{\text{dur}^*/\tau}) * (0.5^{\text{tsc}^*/\tau}) * \ln(\text{int} + 1),$$

where  $\tau$  is the half-life parameter,  $\delta$  is a lag time parameter,  $\text{tsc}^* = \max(\text{tsc} - \delta, 0)$ , and  $\text{dur}^* = \max(\text{dur} + \text{tsc} - \delta, 0) - \text{tsc}^*$ .

The lag time parameter  $\delta$  accounts for the increase in lung cancer risk that has been observed in the first two years after cessation (40), likely due to a lag between ‘causal action’ and disease detection. To estimate the two parameters, we designed a series of logistic regression models, each of which included the adjustment factors described below and the CSI as a continuous covariate, with the CSI calculated using a  $(\tau, \delta)$  pair selected from a dense two-dimensional grid. We searched a range of 11-50 years in 1-year increments for  $\tau$  and a range of 0.1-2.7 in 0.1-year increments for  $\delta$ . These ranges correspond to the limits of the 95% confidence intervals (CIs) for  $\tau$  and  $\delta$  found in Leffondré ‘s work (22). The goodness of fit of the models was compared using Akaike’s Information Criterion (AIC). The model that yielded the minimum AIC was identified and the corresponding values of  $\tau$  (26 years) and  $\delta$  (1 year) were used in all the analyses.

## Statistical Analysis

We used unconditional logistic regression models implemented with the SAS software to investigate the association between the CSI and lung cancer risk.

The analysis was first conducted using the entire population, including the ever and the never smokers, and then repeated for the ever smokers only.

To make the results more accessible, we estimated the OR of lung cancer (including the 95% confidence interval) using the CSI classes. The cut-offs were defined according to the CSI distribution among all the subjects (i.e., cases and controls, male and female). The reference class was either the never smokers or the smallest CSI class, depending on the analysis (i.e., entire population or ever smokers only).

In addition, as the linearity of the CSI's effect on the logit of lung cancer risk has not been disproved, we considered the CSI as a continuous variable and estimated the slopes of the ORs for lung cancer per unit of the CSI and formally tested the interactions between gender and the CSI by using the ratio of the slopes in the Wald test.

All of the models were adjusted for age *département*, education (elementary, secondary - ordinary level, secondary - advanced level, university), (BMI) 2 years before the interview, occupational exposure (list A) and history of chronic bronchitis (yes/no).



## Results

The overall socio demographic characteristics of the cases and controls and the histological subtypes of the lung cancer cases are presented in Table 1. Half of the female cases had adenocarcinomas (53%), whereas we observed similar proportions of squamous cell and small cell carcinomas (17 and 15 %, respectively). The figures for the male cases were 33% adenocarcinomas, 35% squamous cell carcinomas and 14% small cell carcinomas.

The association between the CSI and lung cancer is presented in Table 2. Considering the entire population with the never smokers as the reference group, we observed a strong increase in the risk of lung cancer for both men and women with the CSI class. Nevertheless, the associations were about 2 to 3 times greater in men than in women for similar levels of consumption. Considering the CSI as a continuous variable, we estimated an OR of 6.1 [5.4-6.8] per CSI unit for men, while this estimate was significantly lower in women (OR=4.0 [3.3-4.7],  $p<0.0001$ ). The same analysis for the ever smokers yielded different results. Indeed, the risk of lung cancer by CSI class was quite similar for men and women. The estimates of the slope of the risk of lung cancer per CSI unit were close and not significantly different ( $p=0.5$ ).

We then considered the histological types of lung cancer and conducted an analysis stratified by the 3 main types of lung cancer. The results presented in Table 3 show the slopes of the risk of lung cancer according to the CSI. For squamous cell carcinomas, the slopes of the risk of lung cancer according to the CSI were almost identical for men and women when the entire population was examined, whereas the slope of the risk was two times greater in women than in men when the population was restricted to the ever smokers. This difference was significant ( $p=0.04$ ). For

adenocarcinomas, by contrast, the slope of the risk was two times greater in men than in women for the entire population ( $p < 0.0001$ ), whereas this difference disappeared among the ever smokers. Finally, the influence of including the never smokers was negligible in the analysis for small cell carcinomas, and we observed a slope of the risk that was two times greater in women than in men ( $p < 0.05$ ).

## Discussion

In this work, we have shown that whether or not never-smokers are included in analysis is decisive when comparing lung cancer risks between men and women. In this context, we found that among the ever smokers, women have a 2-fold greater risk than men of developing either small cell carcinomas or squamous cell carcinomas, the two histological cancer types that are most strongly related to smoking.

Collaboration with the French network of cancer registries allowed us to recruit lung cancer cases in almost all of the health care establishments in the *départements* covered by the registries. Overall, the participation rate was high and comparable for the cases and controls. The cases and controls were stratified by gender and age, using a single control group for both lung and UADT cancers. This design explains the statistically significant difference in the age distributions between the cases and the controls. However, the large number of subjects in each age group allowed for satisfactory adjustment.

The large sample size of our study allowed us to conduct statistical analyses on different subgroups, such as specific histological types. In addition, we obtained detailed information on lifetime smoking history and, for each subject, the average intensity of smoking, total duration (excluding all non-smoking periods) and time since cessation for the subjects who had stopped smoking. Additional information was available on potential confounders, such as occupational exposure, educational level, BMI 2 years before the interview and chronic bronchitis.

In order to minimise recall bias, the study was presented to the participants as a study on general environment and health, and did not specifically target tobacco smoking.

Synthesising the various dimensions of smoking information (age started, average intensity, durations, gaps, and time since cessation) to better capture the smoking history represents a challenge. The most common approach has been to use pack-years, as an index of cumulative tobacco exposure. However this index does not include the time since cessation, which is also an important component of lung cancer risk (41, 42). Public health policies have had an impact on the proportion of ex-smokers over time. As men and women are not at the same stage in the smoking epidemic, however, we observed an unbalanced proportion of ex-smokers between the sexes (i.e., 48% and 17% for the male and female controls, respectively), which is consistent with most previous studies. It is thus important to seriously consider this particular ex-smoker population, especially when comparing risks between men and women. To resolve this problem, some studies have preferred to exclude ex-smokers from the study population (7). However, doing this in the framework of a case-control study modifies the proportion of non-smokers differentially among men and women and consequently influences risk comparisons between genders. Another way to manage ex-smokers is to stratify the analysis of tobacco status (11), although this complicates the global assessment of the gender/smoking interaction.

The CSI is a composite variable of tobacco exposure with desirable qualities, including parsimony and linearity and easily allows examining interactions with other variables (43).

In a case-control design, the OR estimate depends of the proportion of unexposed cases; the greater the proportion, the weaker the association. This pattern is present whatever type of variable (categorical or continuous) is considered. Thus, to accurately compare the risks between men and women in such a design, it is necessary to ensure

that the probability of being a lifelong never smoker is comparable between genders. This condition does not yet apply in France, or in most other countries, where the smoking epidemic started among men and spread to women 10 to 20 years later. In our study population, 3% of the male lung cancer cases were never smokers, whereas this figure is 30% for the female cases. Moreover, we observed that 24% of male controls born between 1950 and 1960 were never smokers, while the figure was 53% for the female controls born in the same years. In the next decade, however, these figures began to move in opposite directions, with 34% male and 38% female never smokers (data not shown). Our results highlight the influence that including never smokers in the analysis has on comparing risks between men and women. Hence, we observed a higher risk of lung cancer in men than in women when the never smokers are included, but this difference disappeared when the analysis excluded the never smokers.

The analysis by histological type also confirmed that including or excluding the never smokers is important in analyses that compare risks between men and women. Small cell lung cancers are one of the histological types that are most strongly associated with smoking (44), as confirmed by the tiny percentage of never smokers in male and female small cell cases (1% and 5%, respectively) in our study. Thus, including the never smokers does not really influence the risk comparison between the sexes, and we found a risk of small cell cancer for women that was twice that for men. Squamous cell carcinoma is also highly related to smoking although less than for small cell carcinomas. We observed in our study a strong unbalance in the number of never smoker cases proportionally for men and women (2% and 24%, respectively). The slope of the risk of lung cancer in women doubled when the never smokers were excluded, leading to a risk of squamous cell carcinoma for women that was twice that for men. By

contrast, adenocarcinoma is the histological type most weakly related to smoking (44). Although only 4% of the men with adenocarcinoma were never smokers, as compared to 38% of the women, 54% of the male never smokers cases were diagnosed with an adenocarcinoma. Considering the entire population, the men had a significantly higher risk of adenocarcinoma than did the women (5.2 [4.5-6.0] and 2.9 [2.3-3.5], respectively,  $p < 10^{-4}$ ). When we analysed the ever-smoker population, the slope of the risk of adenocarcinoma among women increased, and the difference between men and women in the slope of the risk was no longer significant.

Similar or related findings have been obtained by others (1-4, 6). Other case-control studies (7, 8, 19), and prospective studies in particular (10-13), have found no overall differences in risk between men and women. While we found no overall greater susceptibility to lung cancer in women as compared to men (similar to the cohort studies), we did find that the risks of small cell and squamous cell lung cancer for women were twice those for men, a result that was not observed in the previous cohort studies that conducted analyses by histological type (10, 11). We found no difference between sexes in the risk of adenocarcinoma. The high proportion of adenocarcinomas in our population (38%) may have explained why we did not observe any overall difference. It would have been interesting to use a multinomial regression to test whether the histological type results were significantly different. However, the small number of subjects in some of the subgroups, especially among the women, prevented us from further examining these potential second-order interactions.

The conflicting results of the comparisons between men and women have encouraged much discussion (45, 46). The criticism most often levelled at studies showing higher risks for women than for men is that baseline risks are likely to be

different in never- smoker women than in never-smoker men (i.e., due to fewer work-related exposures to lung carcinogens). However, Freedman et al. (11) have noted slightly higher age-standardised lung cancer incidences in women who had never smoked than in men who had never smoked. In a previous work, we estimated that 12% of our male lung cancer cases were attributable to occupational exposure (list A) while this number was only of 2% in women (47). To consider the possible effect of baseline risks that differ by sex due to occupational exposures, our results were adjusted for this factor. We also considered other potential confounders, such as chronic bronchitis and BMI. In any case, adjusting for these 3 potential confounders did not alter our results. Finally, an additional adjustment for the type of tobacco smoked (light tobacco, dark tobacco or mixed) did not alter any results. It does not seem, therefore, that our findings were affected insufficiently controlled confounders.

In summary, to resolve the question of whether women have a greater susceptibility to smoking related lung cancer than men, it is important to consider the results both for all lung cancer cases and also by histological type. The results we obtained with small cell carcinomas and squamous cell carcinomas do suggest that women are more susceptible to increases in lung cancer risk from tobacco smoking.

This work was supported by the Fondation de France, the French National Research Agency (ANR), the Fondation for Medical Research (FRM), The French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire, InVS), The Health and Sport department (Direction Générale de la Santé et des Sports), Organization for the Research on Cancer (Association pour la Recherche sur le Cancer, ARC), Ministère du travail, de la Solidarité et de la Fonction Publique (Direction Générale du Travail).

## References

1. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138(5):281-93.
2. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):183-92.
3. Harris RE, Zang EA, Anderson JI, Wynder EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):592-9.
4. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3(1):61-4.
5. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *Jama* 2006;296(2):180-4.
6. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120(5):1577-83.
7. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993;54(1):44-8.
8. Schoenberg JB, Wilcox HB, Mason TJ, Bill J, Stemhagen A. Variation in smoking-related lung cancer risk among New Jersey women. *Am J Epidemiol* 1989;130(4):688-95.
9. Blizzard L, Dwyer T. Case-control study of lung cancer during 1994-1997 in the birth cohort in Tasmania, Australia, with an excess of female cases during 1983-1992. *Cancer Causes Control* 2003;14(2):123-9.
10. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):826-34.
11. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):649-56.
12. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354(4):333-42.
13. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):470-8.
14. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3):517-23.
15. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10(5):475-82.
16. Dietrich T, Hoffmann K. A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *J Dent Res* 2004;83(11):859-63.
17. Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Stat Med* 2006;25(24):4132-46.
18. Pairon JC. Les cancers professionnels. Editions Margaux Orange ed; 2000.



19. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82(1):227-33.
20. Consonni D, et al. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2010;171 (3):323-33.
21. Zeka A, Mannetje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 2006;17(6):615-23.
22. Richiardi L, Boffetta P, Simonato L, Forastiere F, Zambon P, Fortes C, et al. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2004;15(3):285-94.
23. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One* 2009;4(10):e7380.
24. Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, Van Dyke A, Chen W, Ruckdeschel JC, et al. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women. *J Thorac Oncol* 2009;4(3):291-9.
25. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60(7):570-5.
26. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, Jr., Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136(6):623-32.
27. Andreotti G, Hou L, Beane Freeman LE, Mahajan R, Koutros S, Coble J, et al. Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1759-75.
28. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):158-69.
29. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Body mass index and lung cancer risk in women. *Epidemiology* 2007;18(5):607-12.
30. Kabat GC, Wynder EL. Body mass index and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):769-74.
31. Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, Ishikawa H, Satoh H, Sekizawa K. Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest* 2005;128(3):1490-6.
32. Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee HP, Yu MC. Body mass index and smoking-related lung cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2010;102(3):610-4.
33. Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Havel L, Krepela E, et al. Dietary habits and lung cancer risk among non-smoking women. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(6):471-80.
34. Olson JE, Yang P, Schmitz K, Vierkant RA, Cerhan JR, Sellers TA. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002;156(7):606-15.
35. WHO, editor. World Health Organization : International Classification of Diseases for Oncology-3. Geneva; 2000.

36. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
37. International Labour Office. *International Standard Classification of Occupations*. Geneva, Switzerland: International Labour Office; 1968.
38. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). *Nomenclature des activités françaises*: Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE); 1999.
39. Consonni D, De Matteis S, Lubin JH, Wacholder S, Tucker M, Pesatori AC, et al. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2010;171(3):323-33.
40. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156(9):813-23.
41. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant R, Gillis CR, Kunze M, et al. Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6435):1953-6.
42. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj* 2000;321(7257):323-9.
43. Siemiatycki J. Synthesizing the lifetime history of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2294-5.
44. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(2):383-9.
45. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):812-3.
46. Risch HA, Miller AB. Re: Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(20):1560; author reply 1560-1.
47. Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Fevotte J, Cenee S, et al. Risk of Lung Cancer and Occupational History: Results of a French Population-Based Case-Control Study, the ICARE Study. *J Occup Environ Med* 2011.

Table 1: The distribution of cases and controls among men and women by socio-demographic characteristics and clinical factors

|                                     | Male     |    |             |    |                 |           | Female  |             |    |             |    |                 |           |         |
|-------------------------------------|----------|----|-------------|----|-----------------|-----------|---------|-------------|----|-------------|----|-----------------|-----------|---------|
|                                     | Cases    |    | Controls    |    | OR <sup>1</sup> | 95% CI    | p       | Cases       |    | Controls    |    | OR <sup>1</sup> | 95% CI    | p       |
|                                     | No.      | %  | No.         | %  |                 |           |         | No.         | %  | No.         | %  |                 |           |         |
| Total                               | 2275     |    | 2780        |    |                 |           |         | 648         |    | 775         |    |                 |           |         |
| Département                         |          |    |             |    |                 |           |         |             |    |             |    |                 |           |         |
| Calvados                            | 272      | 12 | 358         | 13 | -               | -         |         | 82          | 14 | 104         | 14 | -               | -         |         |
| Doubs et Territoire de Belfort      | 107      | 5  | 135         | 5  | -               | -         |         | 42          | 6  | 49          | 6  | -               | -         |         |
| Hérault                             | 252      | 11 | 360         | 13 | -               | -         |         | 81          | 12 | 90          | 12 | -               | -         |         |
| Isère                               | 370      | 16 | 407         | 14 | -               | -         |         | 105         | 16 | 94          | 12 | -               | -         |         |
| Loire Atlantique                    | 273      | 12 | 328         | 12 | -               | -         |         | 77          | 12 | 102         | 13 | -               | -         |         |
| Manche                              | 262      | 12 | 247         | 9  | -               | -         |         | 58          | 9  | 65          | 8  | -               | -         |         |
| Bas-Rhin                            | 302      | 13 | 360         | 13 | -               | -         |         | 96          | 15 | 109         | 14 | -               | -         |         |
| Haut-Rhin                           | 56       | 2  | 66          | 2  | -               | -         |         | 17          | 2  | 11          | 1  | -               | -         |         |
| Somme                               | 269      | 12 | 387         | 14 | -               | -         |         | 52          | 8  | 112         | 15 | -               | -         |         |
| Vendée                              | 112      | 5  | 132         | 5  | -               | -         |         | 38          | 6  | 39          | 5  | -               | -         |         |
| Age at interview, years             |          |    |             |    |                 |           |         |             |    |             |    |                 |           |         |
| <50                                 | 310      | 14 | 663         | 24 | 1               | ref       |         | 160         | 25 | 167         | 21 | 1               | ref       |         |
| [50-60[                             | 773      | 34 | 856         | 31 | 1.9             | [1.6-2.3] |         | 224         | 35 | 160         | 21 | 1.5             | [1.1-2.1] |         |
| [60-70[                             | 824      | 36 | 923         | 33 | 1.9             | [1.6-2.2] |         | 171         | 26 | 263         | 34 | 0.7             | [0.5-1.0] |         |
| ≥70                                 | 368      | 16 | 339         | 12 | 2.3             | [1.9-2.9] | p<0.001 | 93          | 14 | 185         | 24 | 0.6             | [0.4-0.8] | p<0.001 |
| Age at interview, years (mean (SD)) |          |    |             |    |                 |           |         |             |    |             |    |                 |           |         |
|                                     | 59.8 (9) |    | 57.5 (10.0) |    |                 |           | p<0.001 | 57.0 (10.1) |    | 59.9 (11.1) |    |                 |           | p<0.001 |
| Educational Level                   |          |    |             |    |                 |           |         |             |    |             |    |                 |           |         |
| Elementary school or less           | 675      | 34 | 521         | 19 | 1               | ref       |         | 204         | 34 | 242         | 32 | 1               | ref       |         |
| Middle School                       | 869      | 43 | 1081        | 41 | 0.6             | [0.5-0.7] |         | 208         | 35 | 270         | 36 | 0.6             | [0.5-0.8] |         |
| High School                         | 185      | 9  | 310         | 12 | 0.4             | [0.4-0.6] |         | 72          | 12 | 90          | 12 | 0.7             | [0.5-1.0] |         |
| University                          | 274      | 14 | 752         | 28 | 0.3             | [0.2-0.3] | p<0.001 | 110         | 19 | 149         | 20 | 0.5             | [0.4-0.8] | p<0.001 |

Abbreviation: CI: Confidence Interval, SD: Standard Deviation.

<sup>1</sup>All estimates have been adjusted for age at interview and *département*

|                                  | Male  |    |          |    |                 |           | Female   |       |    |          |    |                 |           |          |
|----------------------------------|-------|----|----------|----|-----------------|-----------|----------|-------|----|----------|----|-----------------|-----------|----------|
|                                  | Cases |    | Controls |    | OR <sup>1</sup> | 95% CI    | p        | Cases |    | Controls |    | OR <sup>1</sup> | 95% CI    | p        |
|                                  | No.   | %  | No.      | %  |                 |           |          | No.   | %  | No.      | %  |                 |           |          |
| Chronic bronchitis               |       |    |          |    |                 |           |          |       |    |          |    |                 |           |          |
| No                               | 1376  | 68 | 2142     | 81 | 1               | ref       |          | 359   | 61 | 589      | 80 | 1               | ref       |          |
| Yes                              | 633   | 32 | 492      | 19 | 2.0             | [1.7-2.3] | p<0.0001 | 230   | 39 | 146      | 20 | 2.7             | [2.1-3.5] | p<0.0001 |
| BMI 2 years before the interview |       |    |          |    |                 |           |          |       |    |          |    |                 |           |          |
| <18.5                            | 36    | 2  | 16       | 1  | 1               | ref       |          | 40    | 7  | 21       | 3  | 1               | ref       |          |
| [18.5-25[                        | 842   | 42 | 1000     | 38 | 0.4             | [0.2-0.7] |          | 338   | 58 | 361      | 50 | 0.5             | [0.3-0.9] |          |
| ≥ 25                             | 1102  | 56 | 1594     | 61 | 0.3             | [0.2-0.5] | p<0.001  | 202   | 35 | 344      | 47 | 0.4             | [0.2-0.6] | p<0.001  |
| Occupational exposure (list A)   |       |    |          |    |                 |           |          |       |    |          |    |                 |           |          |
| Non exposed                      | 438   | 19 | 329      | 12 | 1               | ref       |          | 21    | 3  | 8        | 1  | 1               | ref       |          |
| Exposed                          | 1826  | 81 | 2450     | 88 | 1.8             | [1.5-2.1] | p<0.01   | 623   | 97 | 767      | 99 | 3.0             | [1.3-6.9] | p<0.001  |
| Histological types               |       |    |          |    |                 |           |          |       |    |          |    |                 |           |          |
| Squamous cell carcinoma          | 810   | 35 |          |    |                 |           |          | 107   | 17 |          |    |                 |           |          |
| Small cell carcinoma             | 333   | 14 |          |    |                 |           |          | 96    | 15 |          |    |                 |           |          |
| Adenocarcinoma                   | 791   | 33 |          |    |                 |           |          | 339   | 53 |          |    |                 |           |          |
| Other types                      | 344   | 15 |          |    |                 |           |          | 101   | 15 |          |    |                 |           |          |
| Multiple tumours                 | 85    | 3  |          |    |                 |           |          | 11    | 1  |          |    |                 |           |          |

Abbreviation: CI: Confidence Interval, SD: Standard Deviation.

<sup>1</sup>All estimates have been adjusted for age at interview and *département*

Table 2: Description of the CSI according to its three main components and pack-years of cigarettes smoked among the male and female controls

| CSI           | Duration <sup>1</sup><br>m (sd) | Intensity<br>m (sd) | TSC <sup>2</sup><br>m (sd) | Pack-years<br>m (sd) |
|---------------|---------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>Male</b>   |                                 |                     |                            |                      |
| ≤ 0.73        | 13.3 (8.8)                      | 11.3 (9.1)          | 27.6 (9.7)                 | 7.4 (7.2)            |
| 0.73 - 1.40   | 27.2 (7.8)                      | 16.3 (8.8)          | 14.1 (6.4)                 | 20.7 (11.2)          |
| 1.40 - 1.90   | 35.1 (6.9)                      | 18.8 (7.6)          | 7.6 (3.5)                  | 31.8 (11.5)          |
| >1.90         | 43.7 (6.7)                      | 25.0 (10.5)         | 5.0 (2.2)                  | 52.8 (19.6)          |
| <b>Female</b> |                                 |                     |                            |                      |
| ≤ 0.73        | 11.5 (8.7)                      | 6.9 (6.8)           | 25 (10.8)                  | 3.3 (3.7)            |
| 0.73 - 1.40   | 27.0 (8.5)                      | 12.2 (6.1)          | 12 (6.0)                   | 15.1 (7.6)           |
| 1.40 - 1.90   | 33.8 (6.8)                      | 18.8 (7.9)          | 5.8 (4.1)                  | 30.2 (10.2)          |
| >1.90         | 41.9 (8.0)                      | 28.7 (10.6)         | 4.2 (1.3)                  | 56.4 (18.3)          |

1 Total duration, in years

2 Time since cessation in years

Table 3: The risk of lung cancer among the entire population and among the ever smokers, by CSI

| CSI                                   | Entire population |                    |                 |             | Ever smokers    |             |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
|                                       | No of cases (%)   | No of controls (%) | OR <sup>1</sup> | 95% IC      | OR <sup>1</sup> | 95% IC      |
| <b>Male</b>                           |                   |                    |                 |             |                 |             |
| Never smokers                         | 59 (3)            | 813 (29)           | 1               | [Ref]       | -               | -           |
| ≤ 0.73                                | 202 (9)           | 859 (31)           | 3.1             | [2.2-4.4]   | 1               | [Ref]       |
| 0.73 - 1.40                           | 447 (20)          | 582 (21)           | 10.2            | [7.4-14.1]  | 3.3             | [2.6-4.1]   |
| 1.40 - 1.90                           | 643 (28)          | 347 (13)           | 24.6            | [17.7-34.1] | 8.0             | [6.4-10.1]  |
| >1.90                                 | 899 (40)          | 170 (6)            | 63.5            | [45.0-89.5] | 20.3            | [15.8-26.0] |
| Dose-response <sup>2</sup>            |                   |                    | 6.1             | [5.4-6.8]   | 5.5             | [4.9-6.3]   |
| <b>Female</b>                         |                   |                    |                 |             |                 |             |
| Never smokers                         | 188 (29)          | 513 (66)           | 1               | [Ref]       | -               | -           |
| ≤ 0.73                                | 48 (7)            | 116 (15)           | 1.2             | [0.8-1.8]   | 1               | [Ref]       |
| 0.73 - 1.40                           | 94 (15)           | 84 (11)            | 3.5             | [2.4-5.1]   | 2.7             | [1.6-4.5]   |
| 1.40 - 1.90                           | 183 (28)          | 45 (6)             | 10.7            | [7.2-16.1]  | 9.1             | [5.4-15.2]  |
| >1.90                                 | 132 (21)          | 15 (2)             | 23.6            | [12.7-43.6] | 20.0            | [10.0-40.0] |
| Dose-response <sup>2</sup>            |                   |                    | 4.0             | [3.3-4.7]   | 4.9             | [3.6-6.7]   |
| p value for interaction<br>gender*CSI |                   |                    | p<.0001         |             | p=0.5           |             |

1: The ORs for lung cancer are adjusted for age, *départements*, education, BMI 2 years before the interview, occupational exposure and chronic bronchitis

2 The CSI is considered to continuous.

Table 4: The lung-cancer risk among the entire population and among the ever smokers, by CSI and histological type

|                                    |               | Entire population |                    |                 |            | Ever smokers    |            |
|------------------------------------|---------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
|                                    |               | No of cases (%)   | No of controls (%) | OR <sup>1</sup> | 95% IC     | OR <sup>1</sup> | 95% IC     |
| Squamous cell carcinoma            |               |                   |                    |                 |            |                 |            |
| Male                               | Never smokers | 13 (2)            | 813 (29)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 792 (98)          | 1966 (71)          | 6.7             | [5.7-8.0]  | 6.1             | [5.0-7.3]  |
| Female                             | Never smokers | 26 (24)           | 513 (66)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 83 (76)           | 261 (34)           | 6.4             | [4.6-8.9]  | 13.1            | [6.3-27.3] |
| p value for gender*CSI interaction |               |                   |                    | p=0.8           |            | p=0.04          |            |
| Small cell carcinoma               |               |                   |                    |                 |            |                 |            |
| Male                               | Never smokers | 2 (1)             | 813 (29)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 330 (99)          | 1966 (71)          | 7.5             | [6.0-9.5]  | 6.6             | [5.1-8.5]  |
| Female                             | Never smokers | 5 (5)             | 513 (66)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 89 (95)           | 261 (34)           | 14.2            | [8.8-22.8] | 15.9            | [7.6-33.3] |
| p value for gender*CSI interaction |               |                   |                    | p=0.02          |            | p=0.03          |            |
| Adenocarcinoma                     |               |                   |                    |                 |            |                 |            |
| Men                                | Never smokers | 30 (4)            | 813 (29)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 763 (96)          | 1966 (71)          | 5.2             | [4.5-6.0]  | 4.9             | [4.2-5.9]  |
| Women                              | Never smokers | 130 (38)          | 513 (66)           |                 |            | -               | -          |
|                                    | Ever smokers  | 215 (62)          | 261 (34)           | 2.9             | [2.3-3.5]  | 3.6             | [2.5-5.2]  |
| p value for gender*CSI interaction |               |                   |                    | p<.0001         |            | p=0.13          |            |

1 The CSI is considered to be continuous. All of the analyses are adjusted for age, *départements*, education, BMI 2 years before the interview, occupational exposure and chronic bronchitis