



HAL
open science

Cancer du poumon chez la femme : rôle du tabagisme actif et des facteurs hormonaux endogènes et exogènes

Jennifer Rusmaully

► To cite this version:

Jennifer Rusmaully. Cancer du poumon chez la femme : rôle du tabagisme actif et des facteurs hormonaux endogènes et exogènes. Cancer. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UP-ASR026 . tel-03626070

HAL Id: tel-03626070

<https://theses.hal.science/tel-03626070v1>

Submitted on 31 Mar 2022

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.

Cancer du poumon chez la femme : Rôle du tabagisme actif et
des facteurs hormonaux endogènes et exogènes

*Lung cancer among women: The role of active smoking, and
endogenous and exogenous hormonal factors*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570, santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé Publique - Épidémiologie
Graduate School: Santé publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**,
sous la direction de **Loredana RADOÏ**, PU-PH, université Paris-Saclay,
la co-direction de **Pascal GUÉNEL**, DR, université Paris-Saclay.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 29 novembre 2021, par

Jennifer RUSMAULLY

Composition du Jury

Geneviève PLU-BUREAU PU-PH, Université de Paris	Présidente
Pierre LEBAILLY MCU, Université de Caen	Rapporteur & Examineur
Sébastien COURAUD PU-PH, Université de Lyon	Rapporteur & Examineur
Danièle LUCE Directrice de recherche, IRSET	Examinatrice
Pascal GUÉNEL Directeur de recherche, Inserm	Examineur
Loredana RADOÏ PU-PH, Inserm	Directrice de thèse

Remerciements

Ces remerciements ont été écrits avec sincérité, il a fallu laisser le cœur s'exprimer, promis j'ai tout de même mis plus de temps à rédiger l'introduction !

Il me semble naturel de commencer mes remerciements par *ma chère directrice de thèse, Loredana Radoï*. Je tenais à te remercier pour chacune des casquettes que tu as porté de sorte à m'aider à aller jusqu'au bout de ce projet. Je vais commencer par la casquette professionnelle, en tant qu'encadrant de thèse, tu joues ce rôle à fond, et ne « lâche pas la personne dans la nature », lorsque j'ai eu quelques difficultés, même si parfois de toi-même tu ne pouvais me répondre, ne travaillant pas sur le même logiciel, tu essayais tout de même de m'aider en me proposant l'aide d'une tierce personne. Je te remercie pour ton aide, pour chacune de tes corrections, pour ton regard critique. Tu as su me dire lorsque ça n'allait pas, mais tu as aussi complimenté lorsque c'était bien, et c'est une chose très importante pour moi, et pour toute personne je pense. En effet, c'était important et tu as su prendre cette casquette d'encadrant en face d'une personne qui cherche à se reconstruire, à se retrouver une confiance en soi. Trois ans ont l'air d'être passé rapidement en termes de délai pour terminer les objectifs de la thèse, et pourtant elles ont été remplies d'épreuves, les unes après les autres, qui la font parfois paraître interminable. Tu as pris cette casquette « qualités humaines » englobant celle de la « patience » et du « soutien moral ». Tu as su patienter sur mes épreuves et me consoler quand j'en avais besoin, et surtout tu as su me tendre la main quand tu sentais que j'étais à bout de souffle. Je pense que tout ceci a demandé une énorme empathie de ta part, car toi-même tu ressens également la pression, tu as fait l'effort par moment de camoufler cela de sorte à me redonner du courage lorsque j'avais un sentiment de stagner sur mes résultats, ma thèse. Rien que lorsque tu dis « on est une équipe », ça représente beaucoup pour moi. Je te remercie pour tout ça et te demande pardon d'avoir pu rendre ton rôle de directrice de thèse parfois plus complexe que ça ne devrait l'être. En espérant que cette première expérience en tant que directrice de thèse soit un peu comme les sushis, au début c'est compliqué à manger et parfois désagréable, puis après on ne peut plus s'en passer. Je te garde dans mon cœur.

Ensuite, j'aimerais remercier **Pascal Guénel**, *mon co-directeur de thèse*. Pascal, tout d'abord, je te remercie de m'avoir accueillie dans ton équipe, et ainsi m'avoir donné une nouvelle occasion d'obtenir ce diplôme. Merci pour le temps que tu as accordé à ma thèse malgré ton emploi du temps chargé. Je te remercie également pour chacune de tes corrections permettant d'aboutir à ce travail, à l'article et à ce manuscrit. Je te remercie d'avoir patienté sur les périodes difficiles, car même si je ne communiquais pas directement avec toi en dehors des réunions, je suppose que tu étais plus ou moins au courant de la situation. Je te remercie pour les moments agréables à la cantine, ou à la salle café, je me souviens de quelques rires dont tu étais à l'origine.

Loredana et Pascal, je vous remercie, pour vos remarques constructives, vos corrections, votre aide, et votre soutien !

Je tiens à remercier chaleureusement **Jean Bouyer**, *mon directeur de l'École doctorale*, en qui j'ai vu un remarquable professeur et un humain avant tout. Lorsque je vous imagine, ça me met du baume au cœur. Je vous remercie de m'avoir tendue la main. J'en profite pour remercier **Florence**, qui a parfaitement pris la relève ! Merci à toi **Marianne**, pour tout, je vois en toi un modèle dans le monde de la recherche, tu fais bien ton travail et surtout tu ne cherches à écraser personne, tu gères ta vie privée et professionnelle à merveille, t'es la plus fashion des profs et surtout tu fais partie des profs avec qui on accroche le plus ! Je t'imagine dire « très bien ». Merci à **Anne** et **Raphaëlle** pour leur suivi,

leurs qualités humaines, leur écoute, leur douceur. Merci à **Laurence Watier** pour la qualité de son suivi, le temps passé ensemble et son aide.

Je tiens à remercier très sincèrement les membres de *mon jury de thèse*, premièrement pour avoir accepté ce rôle et secondement pour le temps et l'honneur qu'ils m'ont accordé. En premier lieu, **Pr Danièle Luce**, merci d'avoir accepté de présider cette soutenance à l'autre bout du monde. *Mes rapporteurs*, **Pr Sébastien Couraud** et **M Pierre Lebailly**, pour leurs précieuses expertises, la précision de leurs remarques et l'incroyable attention qu'ils ont portée à la lecture de mon manuscrit. Enfin, *mon examinatrice*, **Pr Geneviève Plu Bureau**, spécialiste des deux derniers volets de la thèse, pour sa lecture attentive de ce document, et ses précieuses remarques pouvant être prises en compte avant publications de ces études.

Je remercie **Isabelle Stücker**, pour la création de WELCA, le questionnaire établi contenait un large choix de variables, des données précises, une étude cas-témoins sur le cancer du poumon chez la femme unique dans ses forces en France.

Merci à **Nastassia** et **Émilie** concernant les données WELCA. Merci à toi Nass, déjà pour ton amitié, ton départ m'a attristée et m'a également stressée car personne ne gérait les données WELCA comme toi, tu es passée de collègue à amie mon chaton, tu as évolué comme un petit pokemon. Un grand merci à toi Émilie pour m'avoir aidée concernant les données, sans ton aide il aurait été très difficile de réaliser le volet sur les THM !

Merci à *mes collègues de bureau* **Mojgan** et **Mariem**, pour tout ce soutien, ces fous rires, ces échanges, ces dégustations de friandises, ces partages de repas. Comment vous êtes entrées dans mon cœur toutes les deux, vous c'est « la famille » ! Toi aussi **Thérèse** ! **Gaëlle** (j'aimais tellement quand j'envoyais une vanne à Takiy et Nasser et que tu disais « elle est terrible cette enfant » et qu'on partait en fou rire), **Takiy** (je me souviendrai du coup de Bonaparte lors des élections présidentielles de l'asso Takiy Bonaparte), **Nasser - Sofiane** (votre rôle de grand frère), **Douae** (pour l'amie que tu as été durant toutes ces années, tous ces moments partagés avec toi, ces fous rires à en pleurer). Vous cinq n'êtes plus là pour lire ces remerciements mais merci d'avoir été là depuis le tout début, vous me manquez, on aurait dû terminer quasiment ensemble nos thèses mais le destin était autre... Je remercie également **Régine**, **Fanny**, **Julie**, **P-E**, **Céline**, **Sylvie** (ma doyenne, le pilier de Paul Brousse après Anne Marie-Marty), **Mireille** (j'aime trop ton « ah bon ») **Clémentine**, **Lisa**, **Berta**, **Wendy** (je repense à ton rire et quand tu dis « Jennifer rhooo ») pour les bons moments passés ensemble. Je dois sûrement oublier des personnes, et je m'en excuse.

Merci à toutes ces personnes qui ont éveillé en moi la passion de l'épidémiologie, tout d'abord le corps enseignant du master 1 « santé publique et risques environnementaux », **Isabelle Momas** et **Nathalie Seta**, leurs cours étaient captivant. Je comptais faire le master 2, mais **Josiane Warszawski** m'a transmis cette passion pour l'épidémiologie, je te remercie d'ailleurs de m'avoir fait confiance pour les enseignements TD en master épidémiologie durant ma thèse. **Laurence Meyer**, pour m'avoir acceptée dans votre magnifique master, mes années master étaient mes plus belles années scolaires, je faisais enfin ce que j'aimais, j'avais enfin trouvé ma voie ! Merci à vous. Je remercie tous les chercheurs que j'ai pu croiser, qui m'ont fait confiance, qui m'ont inspirée, qui m'ont apporté en épidémiologie. Je te remercie pour ce que tu m'as apporté en master, car j'ai vu en toi la chercheuse que je voulais être, et je te remercie également pour toutes ces connaissances transmises et tous ces conseils dans l'écriture, l'esprit critique, les qualités d'un chercheur lors de mon stage de master, il est important pour moi de te remercier pour ça. Merci également à toi **Alexis**, je vois en toi un chercheur qui aime partager tout

ce qu'il sait, tout ce qu'il a appris, je vois vraiment en toi le mot « partage ». Friandises comme connaissances, tu es une personne très généreuse Alexis et vraiment attachante. Tu es très drôle également, on aura eu de bons fous rires ensemble à table lorsque j'imitais Sofiane. Ce temps est loin...

Fabienne, je te remercie pour les années à tes côtés lorsque tu étais *secrétaire de l'EDSP*, tu es une si belle personne qu'on a fini par rester en contact, tu es dans mon cœur ma Fabienne. J'en profite pour remercier **Lucie Penda** pour la reprise de ce poste !

Un merci accompagné d'un gros bisou à **Corinne, Martine, Sabine**, j'aime tellement quand Corinne dit « non mais regardez-là celle-là oh ça va » quand je dis une bêtise, puis on part en fous rires.

Merci à **Frédéric Robergeau** et **Anne-Marie Marty** pour ce que vous apportez au CESP en termes de travail et personnalité ! Merci **M Brottier** pour l'impression de mon manuscrit, merci de m'avoir fait rire dans une période ultra stressante !

Merci à **Bruno Falissard**, d'avoir accepté que je rejoigne son master le temps de reprendre mon projet professionnel et je le remercie également de m'avoir accueillie pendant tant d'années dans son laboratoire de recherche.

Il est temps de passer aux proches...

Pepsie, ma vie, tu es partie, un peu après **Pompom** et bien après **Pepino**, durant des années qui n'étaient pas les plus faciles, et ton départ les a rendues encore moins faciles, mais c'est comme ça, les larmes coulent mais on ne dit pas ce qui Lui déplaît. T'as pour habitude de me tenir compagnie lorsque la tristesse m'atteint, aujourd'hui c'est ton absence à toi que je pleure, c'est ce qui me fend le cœur. J'ai grandi avec toi et tu es partie sans moi, mais je te remercie pour toutes ces années où tu as été celle devant qui je ne cachais rien quelle que soit l'épreuve.

Ça semble étrange mais les animaux ont une place très importante dans mon cœur, et ont été un apaisement, alors je les remercie tous (**Nala, Nikatchu, Sushi** et **Maki, Qalamou, Nouraniya**) pour ce qu'ils m'apportent dans ma vie de tous les jours, que vous soyez préservés près de moi encore longtemps.

Ma grand-mère, que je n'ai pas pu visiter lors de son départ... Ton cœur a choisi la petite fille qui habite à 10 000 km de toi. Tu m'avais dit en 2014 que c'était sûrement la dernière fois qu'on se verrait, je n'y croyais pas mais tu avais raison... Ces études te tenaient tellement à cœur...

Merci aux personnes proches de moi, qui me sont chères, qui m'ont encouragée.

Merci à mes frères, **Ashar** et **Ashraf**, avec qui malgré l'âge on se chamaille toujours autant, mais vous répondez toujours présent quand il le faut !

Mon papa que j'aime tellement, mes études je te les dédie pour tout ce que toi et **Maman** avez mis en place pour nous sortir de la galère afin qu'on ait le meilleur des environnements ! Tu m'as encouragée quand j'étais au plus bas, tu m'as aidée à repartir de l'avant et recommencer à zéro. J'aurais aimé que tu assistes à la soutenance...

Merci à toi, **Mohammed** tu es le meilleur sws, merci pour l'exemple que tu représentes pour moi.

Je finis par toi, mon Tout, tu es Celui que j'aime d'un amour spécial, **Ar-Rahman**, sans qui rien n'aurait été possible et avec qui tout devient possible, tu es Mon confident, Mon meilleur ami.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	6
VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	10
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ANNEXES	13
ABREVIATIONS.....	14
1 CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	15
1.1 Le cancer du poumon	15
1.1.1 Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire	15
1.1.2 Anatomopathologie – types histologiques.....	16
1.1.3 Diagnostic	17
1.2 Épidémiologie descriptive.....	18
1.2.1 Incidence et mortalité par cancer du poumon dans le monde	18
1.2.2 Incidence et mortalité par cancer du poumon en France	19
1.2.3 Incidence par type histologique	20
1.2.4 Survie.....	21
1.3 Facteurs de risque du cancer du poumon	22
1.3.1 Le tabac	22
1.3.2 Expositions environnementales	25
1.3.3 Expositions professionnelles	25
1.3.4 Indice de masse corporelle.....	26
1.3.5 Antécédents de maladie chronique.....	26
1.3.6 Autres facteurs de risque	26
1.4 Facteurs de risque du cancer du poumon spécifiques à la femme ?.....	27
1.4.1 Effet différentiel du tabagisme selon le sexe et type histologique	27
1.4.2 Facteurs de risque liés à des expositions fréquentes chez la femme.....	28
1.4.3 Facteurs hormonaux.....	30
1.5 Objectifs de la thèse	33
2 CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES.....	34

2.1	L'étude WELCA	34
2.2	Sélection des sujets	34
2.2.1	Sélection des cas.....	34
2.2.2	Sélection des témoins.....	35
2.2.3	Date de référence.....	36
2.3	Données recueillies	36
2.3.1	Données concernant la tumeur	36
2.3.2	Questionnaire	36
2.4	Tabagisme	37
2.4.1	Statut tabagique	38
2.4.2	Durée de consommation	38
2.4.3	Intensité du tabagisme	38
2.4.4	Paquets-années	38
2.4.5	Délai depuis l'arrêt	38
2.4.6	Comprehensive Smoking Index (CSI)	38
2.4.7	Habitudes tabagiques	40
2.4.8	Dépendance à la nicotine	41
2.5	Facteurs hormonaux endogènes (menstruels et reproductifs)	41
2.5.1	Âge aux premières règles	41
2.5.2	Statut ménopausique et nature de la ménopause	42
2.5.3	Âge à la ménopause	42
2.5.4	Gestité	42
2.5.5	Parité	43
2.5.6	Grossesses non menées à terme	43
2.5.7	Âge à la première grossesse à terme.....	43
2.5.8	Allaitement et durée d'allaitement	43
2.5.9	Durée de la vie reproductive	43
2.5.10	Nombre de cycles menstruels vie entière.....	44
2.6	Les facteurs hormonaux exogènes	44
2.6.1	Contraceptifs hormonaux.....	44
2.6.2	Traitements hormonaux de la ménopause (THM)	46
2.7	Analyses statistiques	47
2.7.1	Statistiques descriptives	47
2.7.2	Statistiques analytiques.....	47
3	CHAPITRE 3 : ASSOCIATION ENTRE LE TABAGISME ACTIF ET LE RISQUE DE CANCER DU POU MON CHEZ LA FEMME	50
3.1	Contexte	50
3.2	Rappel des objectifs	51
3.3	Résultats	51
3.3.1	Caractéristiques de la population étudiée	51
3.3.2	Cancer du poumon et principales caractéristiques du tabagisme	53

3.3.3	Caractéristiques du tabagisme et risque de cancer du poumon par type histologique.....	57
3.3.4	Risque de cancer du poumon lié aux habitudes tabagiques	57
3.3.5	Risque de cancer du poumon lié à la dépendance à la nicotine.....	60
3.3.6	Relation entre les habitudes tabagiques et la dépendance à la nicotine et les types histologiques de cancer du poumon.....	60
3.4	Discussion.....	63
3.4.1	Durée, intensité et délai depuis l'arrêt du tabac	63
3.4.2	Types histologiques de cancer du poumon	64
3.4.3	Habitudes tabagiques, type de tabac	64
3.4.4	Dépendance à la nicotine	65
3.4.5	Mécanismes biologiques	65
	Synthèse des résultats cancer du poumon et tabac chez la femme	66
4	CHAPITRE 4 : FACTEURS MENSTRUELS ET REPRODUCTIFS (FACTEURS HORMONAUX ENDOGENES)	67
4.1	Rappel des objectifs.....	67
4.2	Résultats.....	67
4.2.1	Facteurs menstruels et reproductifs	67
4.2.2	Facteurs menstruels et reproductifs selon le statut ménopausique.....	70
4.2.3	Facteurs menstruels et reproductifs selon le statut tabagique.....	73
4.2.4	Facteurs menstruels et reproductifs et risque de cancer du poumon par type histologique	76
4.3	Discussion.....	79
4.3.1	Cycles menstruels, durée de la vie reproductive et ménopause.....	79
4.3.2	Grossesses et allaitement.....	81
4.3.3	Mécanismes biologiques	82
	Synthèse des résultats cancer du poumon et facteurs hormonaux endogènes chez la femme	83
5	CHAPITRE 5 : FACTEURS HORMONAUX EXOGENES (CONTRACEPTIFS ET TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MENOPAUSE THM).....	84
5.1	Rappel du contexte et objectifs	84
5.2	Résultats.....	84
5.2.1	Résultats sur l'ensemble de l'échantillon d'étude.....	84
5.2.2	Facteurs hormonaux exogènes et risque du cancer du poumon selon le statut tabagique	88
5.2.3	Prise de contraceptifs hormonaux et cancer du poumon selon le statut ménopausique	91
5.2.4	Association entre les facteurs hormonaux exogènes et les principaux types histologiques du cancer du poumon	93
5.3	Discussion.....	96
5.3.1	Traitements contraceptifs hormonaux.....	97
5.3.2	Traitement hormonal de la ménopause	100
5.3.3	Mécanismes biologiques	102

Synthèse des résultats cancer du poumon et facteurs hormonaux exogènes	103
6 CHAPITRE 6 : DISCUSSION GENERALE	104
6.1 Synthèse des résultats	104
6.2 WELCA : les forces et limites	106
6.3 Perspectives	108
RÉFÉRENCES.....	109
ANNEXES	116

Valorisation scientifique

Rusmaully J, Tvardik N, Martin D, Billmann R, Cenee S, Antoine M, et al. 2021. Risk of lung cancer among women in relation to lifetime history of tobacco smoking: A population-based case-control study in France (the WELCA study). *BMC Cancer* 21:711.

Liste des figures

Figure 1-1. Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire (source INCa).	16
Figure 1-2. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon par sexe standardisés sur l'âge (population mondiale) par région	19
Figure 1-3. Taux d'incidence et de mortalité pour le cancer du poumon standardisés sur la population mondiale selon le sexe en France, entre 1990 et 2018 (source Defossez et al).	20
Figure 1-4. Évolution des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France.	21
Figure 1-5. Tendances de la survie nette standardisée du cancer du poumon à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic (source Delafosse et al.).	22
Figure 1-6. A : Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe chez les 18-75 ans, France, 1974-2017.	24
Figure 2-1. Départements d'Ile-de-France inclus dans l'étude WELCA.	34

Liste des tableaux

Tableau 3-1. Caractéristiques de la population d'étude.....	52
Tableau 3-2. Associations entre les principales caractéristiques du tabagisme et le cancer du poumon.....	54
Tableau 3-3. Effet combiné de l'intensité et de la durée de consommation de cigarette sur le cancer du poumon chez les fumeuses.....	55
Tableau 3-4. Odds ratios du cancer du poumon pour les catégories combinées d'intensité et de durée du tabagisme, calculés en changeant la catégorie de référence.....	56
Tableau 3-5. Association entre les variables tabagiques et les types histologiques de cancer du poumon.....	58
Tableau 3-6. Association entre les habitudes tabagiques et le cancer du poumon chez les fumeuses.....	59
Tableau 3-7. Association entre le score de dépendance à la nicotine de Fagerström (par item et globalement) et le cancer du poumon chez les fumeuses.....	61
Tableau 3-8. Odds ratios du cancer du poumon par type histologique associé aux habitudes tabagiques et à la dépendance chez les fumeuses.....	62
Tableau 4-1. Odds ratios de cancer du poumon associés avec les facteurs menstruels et reproductifs.....	68
Tableau 4-2. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le risque du cancer du poumon selon le statut ménopausique.....	71
Tableau 4-3. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le risque du cancer du poumon selon le statut tabagique.....	74
Tableau 4-4. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le type histologique.....	77
Tableau 5-1. Contraceptifs hormonaux et cancer du poumon.....	85
Tableau 5-2. Traitements hormonaux de la ménopause et cancer du poumon.....	87
Tableau 5-3. ORs de cancer du poumon associés aux traitements contraceptifs hormonaux selon le statut tabagique.....	89
Tableau 5-4. Association entre les traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.....	90
Tableau 5-5. Association entre les traitements contraceptifs et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut ménopausique.....	92
Tableau 5-6. Association entre les traitements contraceptifs hormonaux et les principaux types histologiques du cancer du poumon.....	94
Tableau 5-7. Association entre les traitements hormonaux de la ménopause et les principaux types histologiques du cancer du poumon.....	95

Liste des annexes

Annexe 1. Algorithme décisionnel pour la variable ménopause.	116
Annexe 2. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon.	117
Annexe 3. Association entre les types de traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon.	118
Annexe 4. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.	119
Annexe 5. Association entre les types traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.	120
Annexe 6. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut ménopausique.	121
Annexe 7. Association entre les traitements contraceptifs oraux et les principaux types histologiques du cancer du poumon.	122
Annexe 8. Association entre les types traitements hormonaux de la ménopause et les principaux types histologiques du cancer du poumon.	123
Annexe 9. Questionnaire de l'étude cas-témoins WELCA - volets histoire reproductive et hormonale, et tabac.	124
Annexe 10. Article issu du Chapitre 3 : Association entre le tabagisme actif et le risque de cancer du poumon chez la femme	159

Abréviations

CBNPC	Cancers bronchiques non à petites cellules
CBPC	Cancers bronchiques à petites cellules
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CSI	« Comprehensive Smoking Index »
CSP	Catégorie socio-professionnelle
ER	Récepteurs d'œstrogènes
FSH	Hormone folliculostimulante
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
LH	Hormone lutéinisante
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd ratio
PA	Paquets-années
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
THM	Traitement hormonal substitutif de la ménopause
TNM	Tumor Node Metastasis
WELCA	Women Epidemiology Lung Cancer

1 Chapitre 1 : Introduction

1.1 Le cancer du poumon

1.1.1 Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire

L'arbre broncho-pulmonaire se divise à partir d'un tronc commun constitué par la trachée par où pénètre l'air provenant des voies aériennes supérieures et du larynx. La trachée se divise en deux bronches souches droite et gauche, pénétrant chacune dans un poumon. Ces bronches souches se séparent à nouveau pour former des bronches secondaires qui se dirigent vers un lobe pulmonaire. Il y a 3 bronches secondaires dans le poumon droit et deux dans le poumon gauche, correspondant respectivement aux 3 lobes du poumon droit (supérieur, moyen et inférieur) et aux 2 lobes du poumon gauche (supérieur et inférieur). Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons interlobaires qui sont une extension de la plèvre, et qui sont eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Les bronches secondaires se ramifient ensuite pour donner naissance à des bronches de plus en plus petites consistant en bronchioles dépourvues de cartilage pénétrant dans des lobules. Ces bronchioles se terminent en alvéoles pulmonaires où ont lieu les échanges gazeux entre l'air respiré et le sang (**Figure 1-1**). (Collège français des pathologistes 2019; INCa 2018)

Les poumons sont situés dans la cage thoracique de chaque côté du médiastin qui contient le cœur, de gros vaisseaux sanguins, la trachée, et l'œsophage. Les poumons sont entourés par la plèvre, une membrane élastique qui permet aux poumons de changer de volume lors de la respiration. Leur fonction est d'assurer les échanges gazeux. Grâce à la contraction active et automatique du diaphragme, les poumons permettent à l'oxygène contenu dans l'air inspiré de passer dans le sang pour le distribuer ensuite à toutes les cellules de l'organisme. Au cours de l'expiration, ils permettent d'éliminer le gaz carbonique excrété par les tissus et organes dans la circulation sanguine. (Collège français des pathologistes 2019; INCa 2018)

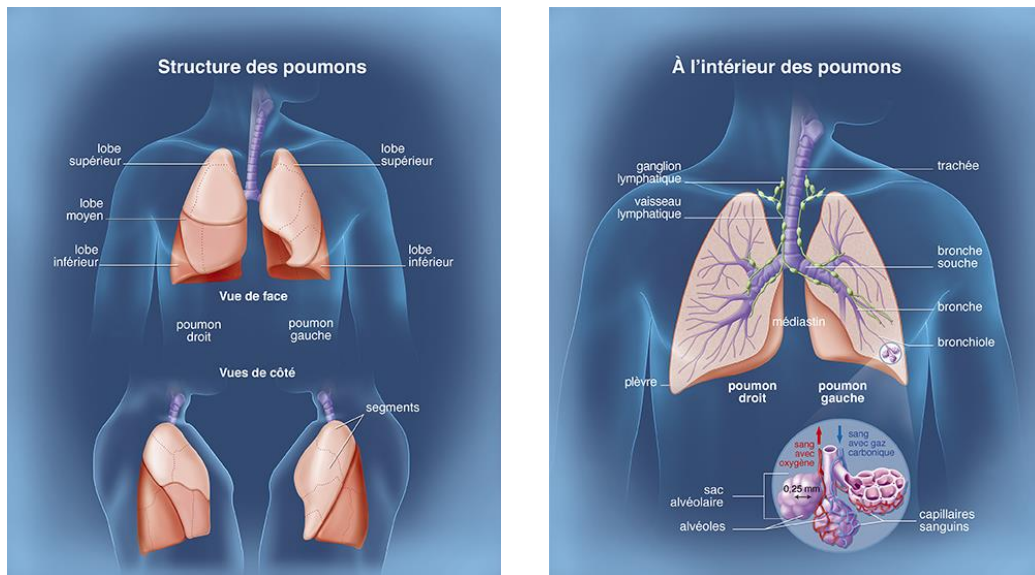


Figure 1-1. Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire (source INCa).

1.1.2 Anatomopathologie – types histologiques

Le poumon est ainsi constitué de l'arbre bronchique et d'un parenchyme périphérique. L'arbre bronchique est recouvert d'un épithélium respiratoire constitué de cellules épithéliales ciliées sécrétant le mucus bronchique, et de cellules épithéliales neuroendocrines. Le parenchyme est constitué des bronchioles terminales, bronchioles respiratoires et des alvéoles. Les alvéoles sont tapissées de pneumocytes (Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014).

La grande majorité des cancers primitifs de la trachée, des bronches et du poumon sont des carcinomes développés à partir des cellules épithéliales qui recouvrent la paroi des bronches.

Il existe deux grandes familles de cancers bronchiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (**CBNPC**) et les cancers bronchiques à petites cellules (**CBPC**) dont l'évolution et la prise en charge thérapeutique sont différentes (cf. partie 1.2.4 Survie). En effet, contrairement aux CBNPC, les CBPC ne relèvent pas d'un traitement chirurgical, d'où l'importance de les distinguer dès le diagnostic (Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014; Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC) 2019).

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

Les types histologiques les plus fréquents des **CBNPC** sont :

- ❖ L'**adénocarcinome bronchique** qui correspond à une tumeur épithéliale avec une différenciation glandulaire. Cette différenciation peut être identifiée morphologiquement par la présence d'une mucosécrétion et/ou de glandes. Ce type histologique prend souvent naissance en périphérie des lobes pulmonaires, suivi d'une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire, pleurale, ni métastases ganglionnaires.
- ❖ Le **carcinome épidermoïde** se développe dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon. Il s'agit d'une tumeur maligne épithéliale avec différenciation malpighienne. Sa localisation est souvent proximale, péri- ou endo-bronchique. La différenciation épidermoïde se traduit morphologiquement par des ponts intercellulaires et des foyers de kératinisation ;
- ❖ Le **carcinome à grandes cellules** a un aspect indifférencié avec de grandes cellules atypiques. Aucune mucosécrétion ou différenciation épidermoïde n'est identifiée. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Il peut siéger dans toutes les parties du poumon. Il s'agit d'une tumeur très invasive, notamment pour les structures adjacentes.

Le **CBPC** correspond à un carcinome neuroendocrine (i.e. les cellules expriment des marqueurs nerveux et produisent des hormones) peu différencié. Les cellules sont petites et ont des noyaux volumineux. Il est habituellement proximal (voies aériennes proximales et médiastin). Ce type histologique est souvent accompagné d'un syndrome paranéoplasique. Il se caractérise par une très grande évolutivité locale et métastatique. (Cancer 2018; Collège français des pathologistes 2019; Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014).

1.1.3 Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'obtention d'une preuve histologique obtenue par des examens anatomo-pathologiques effectués sur des prélèvements obtenus par fibroscopie bronchique (bronchoscopie souple), écho-endoscopie bronchique ou œsophagienne, biopsie transbronchique du parenchyme ou des ganglions médiastinaux, biopsie transpariétale, ou bien par intervention chirurgicale. (Cancer 2018; Collège français des pathologistes 2019;

Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014; Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC) 2019)

Avant l'avènement des thérapies dites « ciblées », les traitements des CBNPC étaient assez homogènes. Dorénavant, il est indispensable de réaliser un sous-typage des carcinomes afin de choisir le traitement le plus efficace tout en optimisant le rapport bénéfice/risque (Collège français des pathologistes 2019).

1.2 Épidémiologie descriptive

1.2.1 Incidence et mortalité par cancer du poumon dans le monde

En 2020, plus de 2,2 millions de nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés dans le monde (IARC 2020), dont 1,4 million chez l'homme et près de 0,8 million chez la femme, situant ainsi le cancer du poumon comme le cancer le plus fréquent dans les deux sexes.

Il existe des fortes disparités géographiques comme l'illustre la **Figure 1-2** (IARC 2020). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) s'établissent autour de 30 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et de 15 pour 100 000 chez les femmes.

Avec 1,8 million de décès par an, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Chez l'homme, c'est de loin la principale cause de mortalité par cancer avec plus de 1,2 million de décès par cancer du poumon en 2020. Après le cancer du sein, il s'agit du cancer qui entraîne le plus grand nombre de décès chez les femmes, avec plus de 0,6 million de décès en 2020. Les disparités géographiques des cas de décès par cancer du poumon sont à l'image de l'incidence (voir **Figure 1-2**, (IARC 2020)).

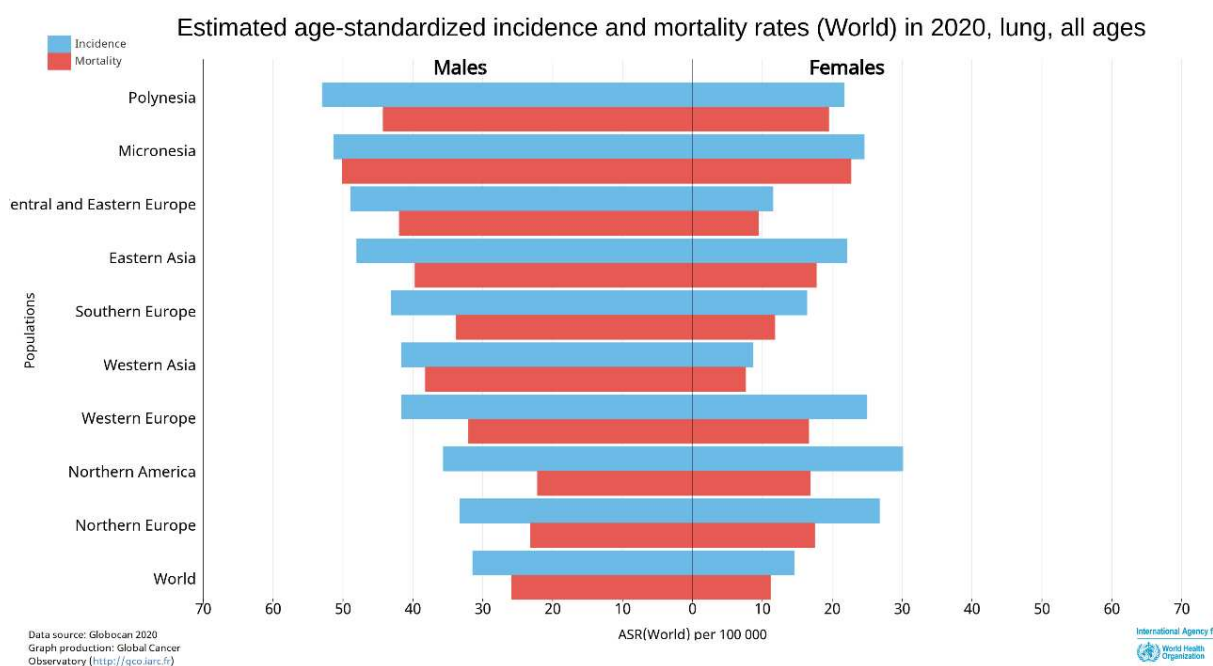


Figure 1-2. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon par sexe standardisés sur l'âge (population mondiale) par région

1.2.2 Incidence et mortalité par cancer du poumon en France

En France en 2020, plus de 48 000 nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés, dont 32 000 chez l'homme et 16 000 chez la femme. Il s'agit du 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme derrière le cancer de la prostate, et du 3^{ème} chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal (IARC 2020). Avec plus de 37 000 décès en 2020, le cancer du poumon est le cancer qui entraîne le plus grand nombre de décès dans notre pays (12 000 chez les femmes ; 25 000 chez les hommes).

La **Figure 1-3** montre l'évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France entre 1990 et 2018 (taux standardisés sur la population mondiale). Alors que les taux d'incidence se sont stabilisés chez les hommes (avec une légère tendance à la diminution depuis 2005) autour de 50,5 pour 100 000 personnes-années, ceux-ci ont augmenté chez les femmes (+5 % par an de 2010 à 2018) pour atteindre 23 pour 100 000 personnes-années en 2018 (Defossez G 2019).

Chez l'homme, la mortalité a diminué entre 1990 et 2018, passant d'un taux supérieur à 48,0 pour 100 000 personnes-années au début des années 1990 à un taux de 34,7 en 2018 (en moyenne -1,2 % par an sur la période 1990-2018 et -1,6 % par an sur la période récente 2010-2018). Chez la femme, la mortalité suit une évolution superposable à l'incidence avec une augmentation en moyenne de +3,5 % par an entre 1990 et 2018, et de +3 % par an sur la période récente 2010-2018 (**Figure 1-3**, (Defossez G 2019)).

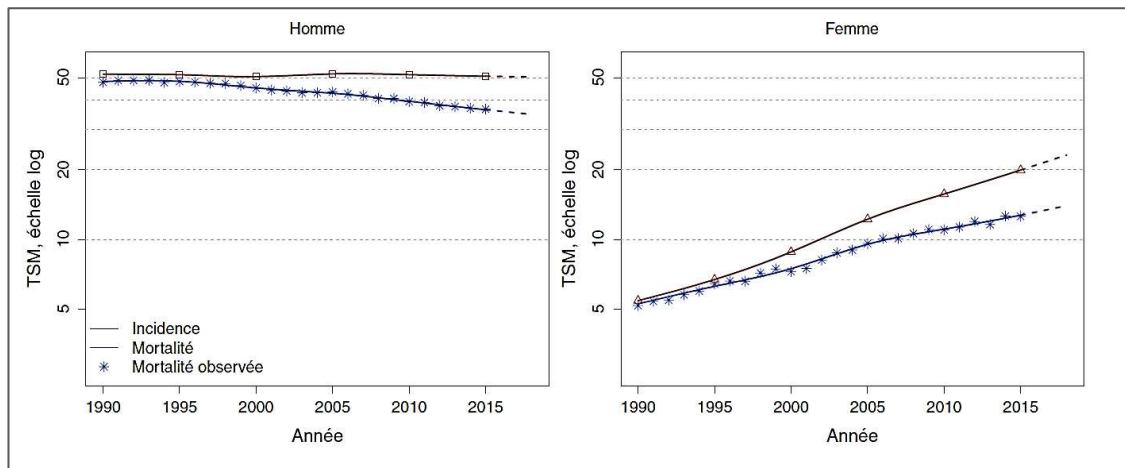


Figure 1-3. Taux d'incidence et de mortalité pour le cancer du poumon standardisés sur la population mondiale selon le sexe en France, entre 1990 et 2018 (source Defossez et al).

1.2.3 Incidence par type histologique

L'évolution des taux d'incidence du cancer du poumon dans son ensemble traduit des situations différentes selon le type histologique (**Figure 1-4**). Chez les hommes, la stabilité apparente des taux d'incidence résulte d'une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes (+3,9% par an), et d'une diminution de l'incidence des carcinomes épidermoïdes et des cancers à petites cellules (-2,9 % et -0,9 % par an respectivement). Chez les femmes, le taux d'incidence de chacun des trois principaux types histologiques a augmenté, notamment pour les adénocarcinomes dont l'incidence a augmenté de +7,7 % par an entre 1990 et 2018 (Defossez G 2019). Une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes chez les femmes a également été relevée aux États-Unis (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) 2014).

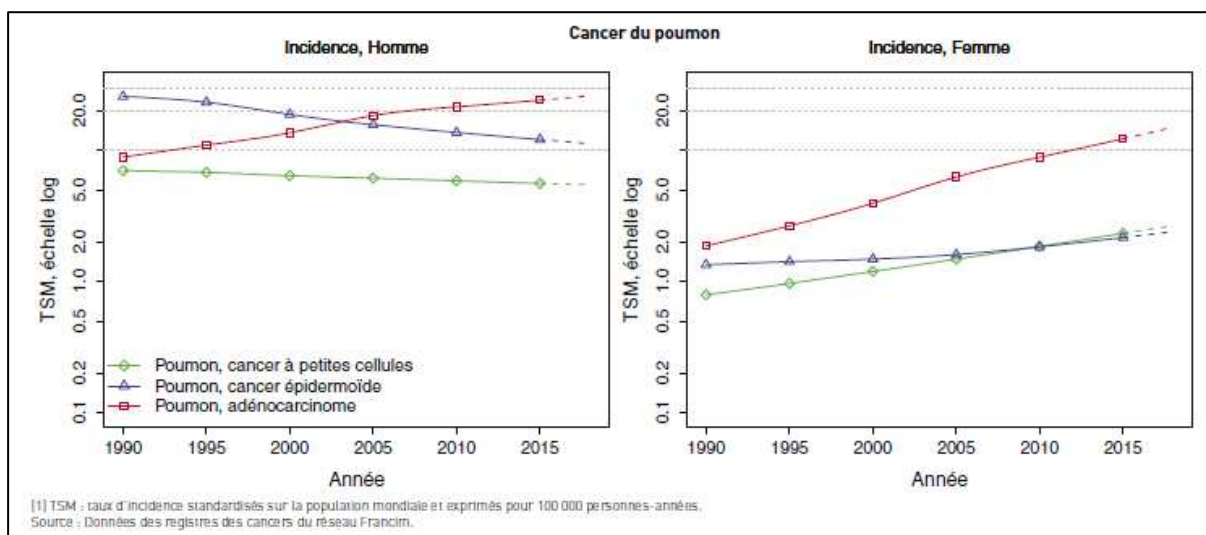


Figure 1-4. Évolution des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France.

1.2.4 Survie

Le cancer bronchique est un cancer de mauvais pronostic. En France métropolitaine, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge est en moyenne de 24 % chez les femmes et de 18 % chez les hommes (Delafosse 2020). À 10 ans, la survie nette est de 13 % chez les femmes et de 10 % chez les hommes (Cancer 2017).

D'après certaines études, le cancer du poumon chez les femmes est de meilleur pronostic que celui des hommes du fait d'un stade moins avancé au moment du diagnostic et de différences dans la prise en charge thérapeutique (Sagerup 2011).

Même si elle reste faible, la survie nette standardisée tout sexe confondu à 1 an et 5 ans s'est améliorée durant la période 1990-2015 (**Figure 1-5**). Elle a enregistré une augmentation de 12 % pour la survie à 1 an et de 11 % pour la survie à 5 ans (Delafosse 2020).

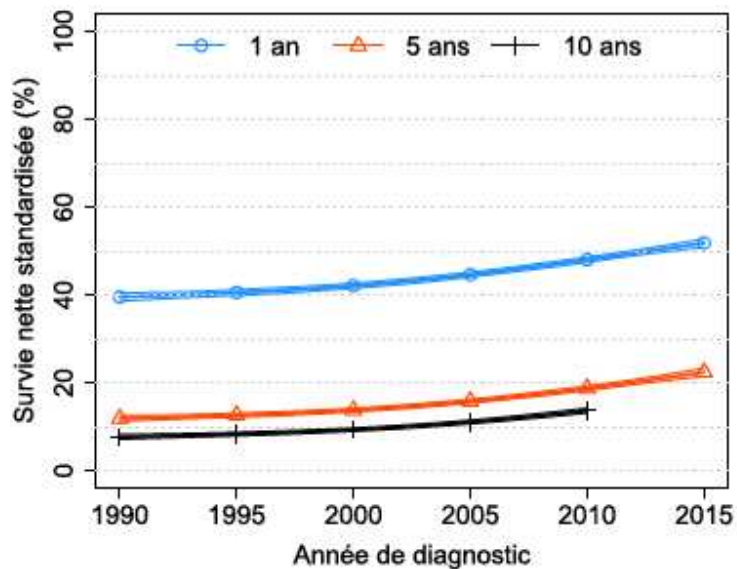


Figure 1-5. Tendances de la survie nette standardisée du cancer du poumon à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic (source Delafosse et al.).

La survie à 1 an et 3 ans diffère selon le sexe, le type histologique et le stade au moment du diagnostic. Les femmes ont un taux de survie plus favorable que les hommes. A stade égal dans les deux sexes, la survie est globalement meilleure pour les CNPC que pour les carcinomes à petites cellules. Pour un même type histologique, la survie décroît rapidement des formes localisées, aux carcinomes avec localisation régionale et aux formes avec métastase à distance (Araghi 2021).

1.3 Facteurs de risque du cancer du poumon

1.3.1 Le tabac

1.3.1.1 Historique

Le tabagisme est la cause majeure de cancer du poumon (IARC 2021). On considère que plus de 80 % des cas de cancer du poumon dans le monde occidental sont attribuables au tabagisme. Le tabagisme est considéré comme la principale cause évitable de décès dans le monde, principalement en raison du risque accru de cancer du poumon, mais également du risque de plusieurs autres cancers (IARC) et d'autres pathologies non cancéreuses. La nicotine est le composant du tabac qui crée une dépendance. Elle se lie aux récepteurs nicotiques de

l'acétylcholine dans le cerveau, modifiant l'expression des gènes et des récepteurs ainsi que les niveaux de neurotransmetteurs pour favoriser la dépendance. La combustion du tabac produit plus de 60 substances cancérigènes connues, dont des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des N-nitrosamines. Ces composés provoquent des lésions et des mutations de l'ADN qui augmentent le risque de cancer pouvant persister pendant plusieurs décennies.

Dans les pays occidentaux, la consommation de cigarettes a fortement augmenté pendant les deux guerres mondiales. Les jeunes hommes revenant de la guerre ont été les premiers à adopter la cigarette, mais la pratique s'est rapidement répandue et est également devenue courante chez les femmes. Ce n'est qu'en 1950 que des études épidémiologiques majeures ont établi le lien avec le risque de cancer du poumon (Wynder 1950). Les efforts déployés depuis les années 1960 ont permis de réduire la prévalence du tabagisme, mais les réductions de la prévalence du tabagisme chez les femmes dans les pays occidentaux ont été plus lentes que chez les hommes, ce qui a contribué à l'augmentation des taux de cancer du poumon chez les femmes (Bray 2018; Devesa 2005). Les nations en développement telles que la Chine, l'Inde et la Russie devraient contribuer à l'augmentation du fardeau mondial du cancer du poumon en raison de la prévalence élevée et continue du tabagisme (Bray 2018).

1.3.1.2 Consommation de tabac en France

Selon le Baromètre Santé, la prévalence de la consommation de tabac chez les hommes en France est passée de 60 % dans les années 1970 à moins de 40 % au début des années 2000, alors que chez les femmes, la proportion de fumeuses s'est stabilisée autour de 30 % depuis les années 1970 (Olié V 2018) (voir **Figure 1-6A**).

Il existe également de grandes disparités selon l'âge. La prévalence du tabagisme est plus élevée dans les classes d'âge les plus jeunes. Elle a augmenté depuis le début des années 2000 chez les femmes âgées de 45 à 64 ans (voir **Figure 1-6B**).

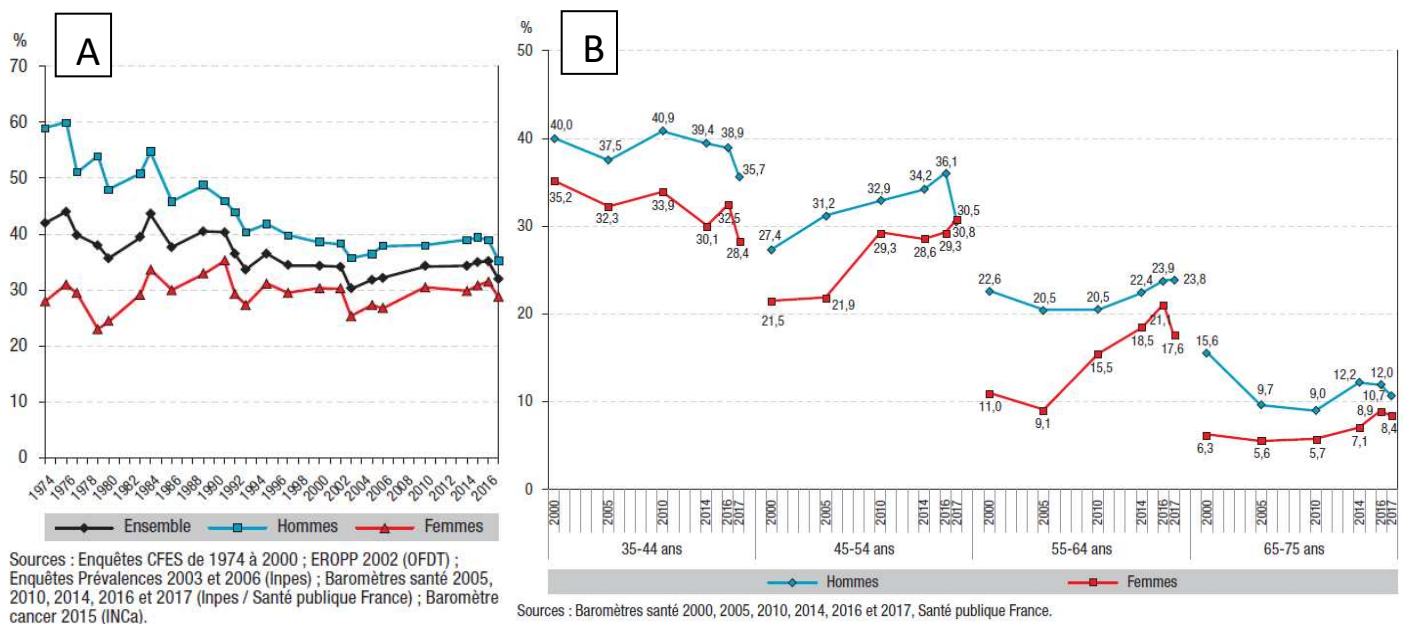


Figure 1-6. A : Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe chez les 18-75 ans, France, 1974-2017. B : Prévalences du tabagisme quotidien selon l'âge et le sexe parmi les 35-75 ans, France, 2000-2017.

1.3.1.3 Tabac et types histologiques

Tous les types histologiques de cancer du poumon sont associés au tabagisme, mais à des degrés divers. L'association est plus forte avec le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules qu'avec le cancer à grandes cellules et avec l'adénocarcinome. Dans une méta-analyse de 28 études épidémiologiques (Khuder 2001), le méta-OR (odds ratio) de cancer du poumon pour une consommation de plus de 30 cigarettes par jour variait de 4,10 (IC 95% 3,16-5,31) pour l'adénocarcinome à 18,3 (IC 95% 9,26-36,4) pour le cancer à petites cellules. Le méta-OR pour la plus longue durée de tabagisme (40 ans et plus) variait de 3,80 (IC 2,35-6,16) pour l'adénocarcinome à 38,6 (IC 11,9-125) pour le cancer à petites cellules.

1.3.1.4 Tabagisme passif

Le tabagisme passif correspond au fait d'inhaler, de manière involontaire, la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs. Dans la littérature, ce facteur de risque a été largement exploré et est reconnu comme étant un cancérigène pulmonaire avéré (groupe 1 du CIRC (entre International de Recherche sur le Cancer) (IARC 2004).

L'exposition au tabac passif à la maison ou sur le lieu de travail a montré une relation dose-dépendante avec le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs dans une cinquantaine d'études cas-témoins, de cohorte et méta-analyses (IARC 2012). De nombreux constituants de la fumée secondaire de tabac sont génotoxiques et cancérigènes (groupe 1 du CIRC : benzène, cadmium, 2-aminonaphtalène, nickel, chrome, arsenic et 4-aminobiphényle, formaldéhyde, 1,3-butadiène, benzo[a]pyrène). Certains agents cancérigènes présents dans la fumée secondaire sont inhalés dans des concentrations plus élevées que chez le fumeur en raison des filtres utilisés chez le fumeur. L'exposition au benzo-(a)pyrène, par exemple, est trois à quatre fois plus élevée dans la fumée secondaire (IARC 2004).

1.3.2 Expositions environnementales

La pollution de l'air extérieur et les particules fines PM10 et PM2.5 contenues dans la pollution de l'air ont été classées par le CIRC comme cancérigènes pour l'homme (groupe 1 du CIRC) (IARC 2016), notamment sur la base d'associations observées avec le cancer du poumon (Hamra 2014; Raaschou-Nielsen 2013).

Le radon est un gaz produit naturellement par la désintégration de l'uranium dans le sol, qui a des propriétés mutagènes. L'exposition résidentielle au radon est le deuxième plus grand facteur de risque de cancer du poumon dans le monde occidental pouvant représenter jusqu'à 30 % des cas de cancer du poumon chez les non-fumeurs (Krewski 2006). L'exposition au radon a un effet synergique sur le risque de cancer du poumon avec le tabagisme (Krewski 2006).

1.3.3 Expositions professionnelles

En France, on estime que près de 15 % des cas de cancer du poumon survenus en 2015 sont expliqués par des expositions professionnelles aux agents reconnus comme cancérigènes par le CIRC (groupe 1) (amiante, arsenic, béryllium, bischlorométhyl-ether, cadmium, chrome hexavalent, fumées diesel, fonderies, nickel, travaux de peinture, HAP, industrie du caoutchouc, silice cristalline) (Marant Micallef 2019). Parmi ces expositions, l'amiante serait responsable d'environ 7% des cas de cancer du poumon. Les fibres d'amiante sont également connues pour piéger les particules de tabac, ce qui explique l'effet synergique de l'amiante et du tabagisme sur le cancer du poumon (Markowitz 2013).

1.3.4 Indice de masse corporelle

Un faible IMC a été associé à un risque augmenté de cancer du poumon dans différentes études (Dewi 2016; Sanikini 2018; Smith 2012; Tarnaud 2012) et dans des méta-analyses (Yang 2013; Zhu 2018). Cette association a été observée principalement chez les fumeurs actuels ou les ex-fumeurs et pose la question d'une confusion résiduelle liée au tabagisme (Audrain-McGovern 2011; Lycett 2011). L'antériorité de la mesure de l'IMC par rapport à l'apparition du cancer (le faible IMC est-il antérieur à la survenue du cancer ?) doit être envisagée avec soin pour éliminer la possibilité d'une causalité inverse.

1.3.5 Antécédents de maladie chronique

Les maladies pulmonaires telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la pneumonie et la tuberculose sont à l'origine d'inflammation du tissu pulmonaire, et peuvent favoriser le développement de tumeurs pulmonaires. Plusieurs études ont montré une association positive entre la BPCO, l'emphysème, la bronchite chronique, la pneumonie, la tuberculose et le cancer du poumon, que ce soit chez les fumeurs ou les non-fumeurs (Brenner 2003; Denholm 2014).

Les résultats des études épidémiologiques sur le rôle de l'asthme dans la survenue du cancer du poumon sont contradictoires : association inverse dans certaines études (Denholm 2014) et association positive dans d'autres (Rosenberger 2012).

L'antécédent de diabète sucré chez les femmes est associé avec un risque augmenté de cancer du poumon, après prise en compte du tabagisme (JY Lee 2013).

1.3.6 Autres facteurs de risque

Une alimentation pauvre en fruits et légumes, poissons, et certaines vitamines pourrait favoriser le cancer du poumon (De Stefani 1998; Fakhri 2020). L'exposition aux fumées émises par l'huile lors de la cuisson pourrait augmenter le risque (T Lee 2013). Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Hessol 2004; Levine 2010), et les papillomavirus humains (HPV) (Cheng 2004), pourraient jouer un rôle, mais aucun effet propre de ces virus sur le cancer du poumon n'a été identifié.

1.4 Facteurs de risque du cancer du poumon spécifiques à la femme ?

1.4.1 Effet différentiel du tabagisme selon le sexe et type histologique

Historiquement, le cancer du poumon a été considéré comme une maladie essentiellement masculine. Au cours des 50 dernières années, on a assisté à une augmentation spectaculaire de l'incidence du cancer du poumon chez les femmes, où il est devenu la première cause de décès par cancer, indubitablement liée à l'augmentation du tabagisme chez les femmes.

Alors que le type histologique du cancer du poumon le plus courant était l'adénocarcinome chez les femmes et le carcinome épidermoïde chez les hommes, la proportion d'adénocarcinomes parmi les cas de cancer du poumon a augmenté depuis le début des années 1990 aussi bien chez les femmes que chez les hommes, et cette proportion dépasse désormais tous les autres types histologiques dans les deux sexes (Egleston 2009) (voir 1.2.3). L'augmentation de la proportion d'adénocarcinomes parmi les patients atteints d'un cancer du poumon a été considérée comme une conséquence du déclin du tabagisme chez les hommes, qui s'est avéré être systématiquement associé à un risque plus faible d'adénocarcinome pulmonaire que de carcinome épidermoïde ou de carcinome à petites cellules (Barbone 1997; Kenfield 2008; Khuder 2001; Papadopoulos 2011; Seki 2013). Il a également été suggéré que la proportion croissante d'adénocarcinomes chez les patients atteints d'un cancer du poumon pourrait être due à des changements dans les habitudes de consommation du tabac (utilisation croissante de cigarettes à filtre, de tabac blond) et dans la composition de cigarettes (consommation de cigarettes dites 'light' ou légères, allégées en goudron et en nicotine). Les études ont montré que ces cigarettes sont aussi nocives, voire plus nocives, que les cigarettes classiques. Pour satisfaire le besoin de nicotine, les fumeurs ont tendance à fumer plus de cigarettes 'light', mais aussi à augmenter le nombre et l'intensité des bouffées. Ils inhalent plus profondément la fumée exposant ainsi les alvéoles pulmonaires et les petites bronches à de fortes quantités de petites particules et de composés cancérigènes présents dans la fumée. Ces comportements sont propices au développement d'adénocarcinomes qui ont une localisation plus périphérique que les autres cancers du poumon (Stellman 1997; Thun 1997).

Certains auteurs ont également suggéré que, pour une même consommation de tabac, les femmes fumeuses avaient un risque de cancer du poumon plus élevé que les hommes fumeurs (Belani 2007; Ernster 1996; Khuder 2001; Risch 1993; Seki 2013). Dans la méta-analyse de Khuder (Khuder 2001), le risque de cancer du poumon augmentait en effet plus rapidement chez les femmes que chez les hommes avec l'intensité et la durée de tabagisme, suggérant une susceptibilité accrue des femmes aux effets du tabagisme. Des spécificités de l'appareil respiratoire féminin, telles que la taille réduite des poumons et certaines caractéristiques immunologiques et hormonales au niveau des voies respiratoires, ont été évoquées pour tenter d'expliquer une plus grande prédisposition au cancer du poumon chez les femmes fumeuses que chez les hommes fumeurs (Becklake 1999). A l'inverse, d'autres études (Bain 2004; De Matteis 2013; Freedman 2008; Kreuzer 2000) et des méta-analyses plus récentes n'ont pas montré que les femmes et les hommes avaient un risque de cancer du poumon différent à consommation égale de tabac (O'Keeffe 2018) ou à l'inverse que les effets du tabac sur le risque de cancer du poumon était plus marqué chez les hommes que chez les femmes (Yu 2014). Ces incohérences entre études pourraient être expliquées par des modes de consommation différents portant sur le type de tabac fumé, les habitudes d'inhalation, d'utilisation de filtres, ou de type de cigarettes consommées. Ainsi, dans certaines populations, les femmes commenceraient à fumer plus tard, seraient davantage utilisatrices de filtres, consommatrices de tabac blond et de cigarettes légères, inhaleraient moins profondément et en moins grande quantité que les hommes (Donington 2011; Papadopoulos 2011); cela entraîne des risques de cancer du poumon différents pour une même mesure de consommation de tabac dans les études. Il n'en reste pas moins que ces différences hommes-femmes dans la susceptibilité au tabagisme nécessitent d'être explorées de façon plus approfondie.

1.4.2 Facteurs de risque liés à des expositions fréquentes chez la femme

Bien que l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes ait entraîné une nette augmentation de l'incidence du cancer du poumon féminin, une proportion importante de non-fumeuses est toujours observée chez les patientes. Ainsi, en France, près de 40 % des cas de cancer du poumon chez la femme ne sont pas expliqués par une exposition au tabagisme actif contre moins de 15 % chez l'homme (Cao 2018). Ces différences entre les deux sexes

suggèrent l'existence de facteurs de risque spécifiques ou plus fréquents chez la femme que chez l'homme qui pourraient être de nature hormonale, comportementale ou environnementale, et justifient des recherches approfondies (Belani 2007; Donington 2011).

1.4.2.1 Exposition environnementale à la fumée de tabac

L'exposition de femmes non fumeuses à la fumée de leur conjoint fumeur pourrait expliquer partiellement la proportion élevée de femmes non-fumeuses chez les cas de cancer du poumon féminins par rapport aux hommes (IARC 2012). Dans une méta-analyse de 55 études, le risque relatif de cancer du poumon pour les femmes non-fumeuses exposées à la fumée de tabac de leur conjoint était de 1,27 (IC95% 1.17-1.37) (Taylor 2007). Chez les non-fumeuses, des relations dose-réponse ont été observées entre le risque d'adénocarcinome et l'intensité et la quantité totale du tabagisme du conjoint (Kurahashi 2008).

1.4.2.2 Expositions professionnelles

La plupart des travaux étudiant le rôle des expositions professionnelles dans le cancer du poumon ont principalement été réalisées chez les hommes (Betansedi 2018), laissant ainsi méconnus les possibles effets cancérigènes d'expositions professionnelles de métiers principalement exercés par des femmes.

En France, Marant-Micallef a estimé que 19,3 % des cas de cancer du poumon chez les hommes et 2,6 % chez les femmes sont attribuables à des expositions professionnelles aux agents reconnus comme cancérigènes par le CIRC (Marant Micallef 2019). Ces chiffres reflètent des prévalences d'exposition professionnelle plus faibles chez les femmes que chez les hommes à des cancérigènes pulmonaires reconnus, mais pourraient également indiquer que nos connaissances sur l'exposition à des cancérigènes dans les métiers à prédominance féminine sont insuffisantes. Ainsi, les expositions aux agents chimiques des esthéticiennes, des coiffeuses, des agents d'entretien, ou les expositions aux fumées de cuisine pourraient représenter des facteurs de risque de cancer du poumon insuffisamment explorés. Concernant les agents d'entretien, une étude française a trouvé un lien entre les métiers de l'entretien et le cancer du poumon (Atramont 2016). Une méta-analyse a rapporté l'augmentation du risque de cancer du poumon associé au secteur de la coiffure, la population étant principalement composée de femmes (Takkouche 2009).

1.4.3 Facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux spécifiquement féminins ont été évoqués comme des facteurs de risque du cancer du poumon pouvant expliquer la proportion plus importante de non-fumeurs parmi les cas féminins en comparaison à la proportion chez les cas de cancer masculin, et la prédominance des adénocarcinomes chez les femmes (Gasperino 2004; Taioli 1994).

1.4.3.1 Rappels physiologiques

Les hormones sexuelles féminines, estrogènes (estradiol, estrone et estriol) et progestérone sont sécrétées par les ovaires à différents moments du cycle menstruel. De la puberté à la ménopause, une femme connaît environ cinq cents cycles dont la succession est interrompue par les grossesses. Durant le cycle, l'activité des ovaires est contrôlée par deux hormones produites par l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau : l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).

Le cycle menstruel se répète tous les 28 jours environ. Au premier jour des règles, l'hypophyse commence à sécréter la FSH qui favorise la sécrétion d'estrogènes par les ovaires et la maturation du futur ovule. Quelques jours avant l'ovulation, le cerveau commence à sécréter de la LH. Au 14ème jour du cycle, les taux sanguins de LH sont élevés : l'ovulation a lieu et l'ovaire commence à sécréter de la progestérone qui prépare l'endomètre à la nidation. Sous l'effet de la progestérone, l'hypophyse cesse progressivement de sécréter la FSH et la LH, les ovaires diminuent leur production d'estrogènes, puis de progestérone, jusqu'au prochain cycle. La diminution des taux sanguins de l'ensemble de ces hormones est responsable du déclenchement des règles.

Les estrogènes sont responsables du développement des organes génitaux féminins au moment de la puberté (utérus, seins et épaissement de la paroi du vagin). Ils agissent également sur le cerveau, participent à la consolidation des os, féminisent la voix et jouent un rôle important dans la qualité de la peau et des cheveux.

La progestérone est produite par les ovaires après l'ovulation. Elle complète et contrôle les effets des estrogènes. Elle permet l'implantation de l'œuf dans l'utérus et participe au bon déroulement de la grossesse.

Les grossesses se caractérisent par une augmentation de la production de progestérone et d'œstrogènes mais également d'hormones spécifiques (HCG, ocytocine, prolactine, prostaglandines...) permettant la gestation, le développement du fœtus, la préparation du corps à l'accouchement, le déclenchement du travail et l'allaitement.

La ménopause intervient chez 80% des femmes entre 44 et 55 ans (50 ans en moyenne pour les femmes européennes). La ménopause s'accompagne d'un arrêt de la production d'hormones par les ovaires. Un traitement hormonal de la ménopause (THM) peut être instauré afin de limiter les troubles physiologiques qui lui sont associés. Au niveau plasmatique, la FSH est élevée et l'œstradiol est effondré.

Des études expérimentales ont montré que les récepteurs aux œstrogènes (ER) sont exprimés dans le tissu pulmonaire et jouent un rôle dans le développement pulmonaire fœtal (Brandenberger 1997; Siegfried 2014; Slowikowski 2017). Les récepteurs ER-alpha et ER-beta ont été détectés dans les tissus pulmonaires sains mais également dans les tissus tumoraux des CBNPC (Slowikowski 2017). Les récepteurs hormonaux, surexprimés dans les lignées cellulaires de CBNPC, pourraient jouer un rôle dans la modulation de l'expression des gènes dans les cellules tumorales. Les œstrogènes auraient un effet cancérogène en formant des adduits à l'ADN, ou en activant des facteurs de croissance tel que le facteur de croissance épidermique (EGF) servant de médiateur à la division cellulaire dans le cancer du poumon. Enfin, les œstrogènes interagiraient avec la consommation de tabac en accélérant le métabolisme des cancérogènes contenus dans la fumée du tabac (Meireles 2010; Siegfried 2014).

1.4.3.2 Facteurs hormonaux endogènes

Le lien entre les facteurs menstruels et reproductifs et le cancer du poumon a été étudié dans de nombreuses études épidémiologiques. Jin et al. ont mis en évidence, à partir d'une analyse poolée basée sur des populations asiatiques, une association entre un âge tardif aux premières règles et le risque de cancer du poumon (Jin 2020), alors que d'autres études n'ont rapporté aucun effet (Ben Khedher 2017; Zhang 2012). Dans la majorité des études, le risque de cancer du poumon est augmenté chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées (Ben Khedher 2017; Min 2017). Une analyse poolée composée

majoritairement de femmes européennes et d'Amérique du Nord rapporte une association positive entre le risque de cancer du poumon et l'âge à la ménopause (Ben Khedher 2017), tandis qu'une étude composée majoritairement de femmes asiatiques rapporte un résultat inverse (Min 2017). L'âge à la première grossesse, la parité ou la gestité, le nombre d'enfants nés vivants ou encore l'allaitement n'ont pas été associé de façon consistante au risque de cancer du poumon (Ben Khedher 2017; Dahabreh 2012; Zhang 2012). Les résultats contradictoires entre ces études nécessitent d'être examinés de façon plus approfondie.

1.4.3.3 Facteurs hormonaux exogènes

La prise de contraceptifs oraux et la prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM) ont été le plus souvent étudiées. Certaines études ont montré une association inverse entre le cancer du poumon et la prise de contraceptifs oraux, plus marqué chez les femmes fumeuses (K Jin 2019; Kreuzer 2003; Pesatori 2013b; Schwartz 2007), tandis que d'autres n'ont montré aucune association (Charlton 2014; Jeon 2020; Schwartz 2007; Schwartz 2015; Titan 2020). Concernant la prise de THM, les résultats des études épidémiologiques sont plus souvent en faveur d'une association inverse avec le cancer du poumon (Chen 2007; Kreuzer 2003; Lo 2013; Pesatori 2013b; Rodriguez 2008; Titan 2020), indépendamment de la composition (œstrogène ou œstro-progestatif) et du statut tabagique. Cependant, d'autres études ne trouvent pas d'association (Blackman 2002; Dorjgochoo 2009; Elliott 2006; Hannaford 2007; Jeon 2020; Schwartz 2015) ou montrent un risque élevé chez les utilisatrices de THM (Kabat 2007; Slatore 2010; Taioli 1994).

Malgré les incohérences entre études, les travaux épidémiologiques sont évocateurs d'un effet des facteurs hormonaux sur le cancer du poumon, et méritent des investigations complémentaires.

1.5 Objectifs de la thèse

L'objectif général de la thèse est d'explorer le rôle de plusieurs facteurs de risque du cancer du poumon chez la femme à partir des données recueillies dans une étude épidémiologique conduite en Ile-de-France.

Nous nous intéresserons plus spécifiquement :

1. Au risque de cancer du poumon en fonction des caractéristiques de la consommation de tabac chez les femmes en termes de durée et d'intensité, et des habitudes de consommation. Le risque de cancer du poumon sera étudié globalement et pour les différents types histologiques.
2. Dans un second temps, nous étudierons le rôle des facteurs hormonaux endogènes (facteurs menstruels et reproductifs) sur le risque de cancer du poumon féminin.
3. Enfin, nous étudierons le rôle des facteurs hormonaux exogènes (traitements contraceptifs hormonaux, traitements hormonaux de la ménopause).

2 Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2.1 L'étude WELCA

Les données de l'étude WELCA (Women Epidemiology Lung Cancer) ont été utilisées pour le travail de thèse (Stücker 2017). WELCA est une étude cas-témoins multicentrique en population générale, menée entre 2014 et 2017 chez les femmes âgées de 18 à 75 ans résidant dans l'un des huit départements d'Île-de-France (75 : Paris, 77 : Seine-et-Marne, 91 : Essonne, 92 : Hauts-de-Seine, 93 : Seine-Saint-Denis, 94 : Val-de-Marne, 95 : Val d'Oise) (**Figure 2-1**).



Figure 2-1. Départements d'Île-de-France inclus dans l'étude WELCA.

2.2 Sélection des sujets

2.2.1 Sélection des cas

Les cas sont des femmes de 18 à 75 ans atteintes d'un cancer primitif du poumon (CIM-10, codes : C34.0-C34.9) ou de la trachée (CIM-10, code : C33) (WHO/OMS 1992) diagnostiqué dans les services de pneumologie et d'oncologie de onze centres hospitaliers d'Île-de-France (Saint-Louis, Cochin, Saint-Joseph, Georges Pompidou, Bichat, Tenon, Ambroise Paré, Percy,

Foch, Avicenne, Hôpital intercommunal de Créteil). Tous les types histologiques ont été pris en compte, à l'exception des tumeurs carcinoïdes. Les cas ont été identifiés par les partenaires du projet à l'occasion des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les patientes étaient ensuite contactées pour un entretien réalisé par une infirmière de recherche clinique à l'aide d'un questionnaire standardisé. Des informations sur les objectifs de l'étude étaient fournies et un consentement de participation signé était obtenu avant chaque entretien.

Parmi les 849 patientes éligibles identifiées dans les centres participants, 47 ont refusé ou étaient trop malades pour répondre au questionnaire, 28 étaient décédées avant l'entretien, et 27 n'ont pu être contactées pour un entretien en face-à-face. Parmi les 747 femmes contactées et interrogées, 31 cas supplémentaires chez lesquels seul un questionnaire résumé a été administré ont également été exclus du fait du grand nombre de données utiles aux analyses non renseignées. Au total, le groupe des cas comprenait 716 femmes (participation 84,3 %).

2.2.2 Sélection des témoins

Le groupe témoin est constitué d'un échantillon aléatoire de la population des femmes non atteintes d'un cancer du poumon résidant en Île-de-France au moment du diagnostic des cas, appariées par fréquence sur l'âge (classes de 5 ans) et le département de résidence.

Les témoins ont été sélectionnés par l'intermédiaire d'un institut de sondage (IPSOS) en composant un numéro tiré au sort dans l'annuaire téléphonique après reconstitution des numéros non-inscrits. Après exclusion des numéros professionnels, chaque numéro sélectionné était appelé jusqu'à 15 fois avant d'être abandonné en cas de non réponse. Les appels étaient effectués le matin ou le soir en semaine et pendant la journée le samedi. Pour minimiser les biais de sélection liés à de possibles différences de participation selon la catégorie socio-professionnelle (CSP), les témoins étaient inclus dans la limite de quotas par CSP prédéfinis de façon à obtenir un groupe témoin représentatif de la CSP de l'ensemble des femmes résidant dans chaque département, connu d'après le recensement de la population (NB : il ne s'agit pas d'un appariement des cas et des témoins selon la CSP). Les CSP considérées étaient les suivantes : ouvrières, commerçantes/artisanes, cadres et professions libérales, professions intermédiaires, employées, agricultrices. Après accord des femmes

éligibles contactées par téléphone, un rendez-vous à domicile était organisé avec une infirmière de recherche pour l'entretien.

Sur 1 107 témoins éligibles ayant accepté de participer au moment du premier contact téléphonique, 256 ont finalement refusé l'entretien, 67 n'ont pas pu être joints pour un entretien en face à face, et 22 étaient trop malades. Quatre témoins ayant rempli un questionnaire résumé ont été exclus du fait du grand nombre de données manquantes. Une participante n'ayant fourni aucune donnée sur sa consommation de tabac a également été exclue. Au total, 757 témoins ont été inclus dans les analyses (participation 68,4 % des témoins éligibles).

2.2.3 Date de référence

Une date de référence a été définie pour chaque cas et chaque témoin. Cette date de référence correspond à la date de diagnostic pour les cas et à la date d'entretien pour les témoins. Seuls les événements antérieurs à la date de référence ont été pris en compte dans les analyses.

2.3 Données recueillies

2.3.1 Données concernant la tumeur

Les données médicales concernant les cas de cancer (type histologique, classification TNM, stade, traitement envisagé) ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et des comptes rendus anatomopathologiques par les infirmières de recherche au sein des établissements participants ou lors des RCP.

2.3.2 Questionnaire

Des entretiens en face-à-face avec des infirmières de recherche spécialement formées ont été réalisés avec chacun des cas et des témoins à l'aide d'un questionnaire standardisé au domicile des sujets ou à l'hôpital. Les questionnaires ont été administrés à l'aide d'une procédure CAPI (*Computer-Assisted Personal Interview*). Un consentement signé pour participer à l'étude WELCA a été obtenu pour chacun des sujets.

Le questionnaire d'une durée d'une à deux heures comportait les sections suivantes : données socio-démographiques, consommation de tabac vie entière, exposition au tabac passif chez les non-fumeuses, antécédents médicaux personnels et familiaux (maladies pulmonaires, cancers), taille et poids actuel mesuré, données anthropométriques à partir de l'âge de 20 ans, données reproductives et traitements hormonaux, consommation de boissons alcoolisées et non alcoolisées vie entière, activité physique et qualité du sommeil, historique résidentiel au cours des 20 dernières années, historique professionnel complet. Lors des entretiens, des prélèvements sanguins ou salivaires ont également été réalisés par les infirmières de recherche.

2.4 Tabagisme

Les données sur les habitudes tabagiques ont été recueillies pour chaque période de consommation au cours de la vie, définie par l'année de début et l'année de fin.

Pour chaque période, le nombre de cigarettes, de pipes, de cigarillos, ou de tabac à rouler consommés par jour était recueilli dans le questionnaire. En considérant la teneur de tabac en grammes d'une cigarette (1 g), d'un cigare (4 g) et d'un cigarillo (2 g), la quantité de tabac fumé par jour a été convertie en équivalent-cigarette en utilisant les facteurs de conversion suivants: 1 cigarillo = 2 cigarettes et 1 cigare = 4 cigarettes. Par souci de simplicité, le terme "cigarettes" a été utilisé dans l'ensemble du document pour désigner la quantité de tabac fumé.

Le questionnaire permettait de préciser également le type de tabac (blond ou brun), le type de cigarette (classique ou 'light'), l'utilisation ou non de filtres, la marque des cigarettes, la profondeur de l'inhalation (pas d'inhalation, inhalation peu profonde, inhalation profonde). Afin d'évaluer la dépendance à la nicotine, les femmes ont été interrogées sur le délai écoulé entre le réveil et la première cigarette fumée ; la difficulté à ne pas fumer dans les endroits interdits (par exemple, cinémas, bibliothèques...); la cigarette de la journée la plus indispensable ; le nombre moyen de cigarettes fumées par jour ; le fait de fumer de façon plus rapprochée dans la 1ère heure après le réveil que pendant le reste de la journée ; et le fait de fumer même alitée lors d'une maladie.

A partir de ces informations, les variables suivantes ont été créées pour les analyses :

2.4.1 Statut tabagique

Le statut tabagique a été défini en 3 classes de la façon suivante :

- Non-fumeur : consommation inférieure à 100 cigarettes vie entière
- Ancien fumeur : consommation supérieure à 100 cigarettes au cours de la vie et arrêt du tabac depuis au moins 2 ans à la date de référence
- Fumeur actuel : consommation supérieure à 100 cigarettes au cours de la vie et pas d'arrêt du tabac depuis plus de 2 ans à la date de référence

2.4.2 Durée de consommation

La durée correspond à la somme des durées de chaque période de consommation. Une durée de 0,5 année était attribuée à une période ayant une même année de début et de fin.

2.4.3 Intensité du tabagisme

L'intensité du tabagisme correspond au nombre moyen de cigarettes (ou cigarettes-équivalent) consommées par jour, pondéré par la durée de chaque période de consommation.

2.4.4 Paquets-années

Les paquets-années (PA) ont été calculés à partir de la formule suivante :

$$PA = (Int / 20) \times Dur$$

Où :

Int = intensité du tabagisme

Dur = durée de consommation

2.4.5 Délai depuis l'arrêt

Le délai depuis l'arrêt du tabagisme est le nombre d'années écoulées entre la date de fin de la dernière période de tabagisme renseignée et la date de référence (date de diagnostic pour les cas et date d'entretien pour les témoins).

2.4.6 Comprehensive Smoking Index (CSI)

Afin de prendre en compte dans un score unique les principaux paramètres de consommation de tabac au cours de la vie qui impactent significativement le risque de cancer du poumon, nous avons modélisé le tabagisme actif grâce à un indice composite, le CSI (*Comprehensive Smoking Index*).

Le CSI a été développé par Hoffmann (Dietrich 2004; Hoffmann 2003) et adapté au cancer du poumon par Leffondré (Leffondré 2006). Cet indice intègre l'intensité, la durée, et le délai depuis l'arrêt du tabagisme dans une seule variable. L'avantage d'utiliser le CSI est de s'affranchir des problèmes de multicollinéarité entre l'intensité, la durée et le délai depuis l'arrêt du tabagisme en les intégrant dans un seul score. En effet, dans une régression logistique, la multicollinéarité peut augmenter la variance des coefficients de régression et les rendre instables et difficiles à interpréter.

La construction du CSI a nécessité les étapes suivantes :

1) Étude de la forme de l'association (linéaire ou non-linéaire) entre le cancer du poumon et chacune des variables intensité, durée et délai depuis l'arrêt étudiés séparément dans des modèles de régression logistique. Les variables ont tout d'abord été incluses sous forme quantitative continue dans les modèles pour tester leur linéarité. Des splines cubiques ont ensuite été utilisés pour modéliser l'association entre chacune des variables et le risque de cancer du poumon. Dans ces modèles, les nœuds des splines ont été déterminés à partir de la distribution de l'intensité chez les témoins fumeurs et ont été fixés au 10^{ème}, 50^{ème}, et 90^{ème} percentiles. L'association entre l'intensité et le cancer du poumon n'étant pas linéaire, nous avons retenu le modèle sous forme de splines. En ce qui concerne la durée et le délai depuis l'arrêt, les modèles basés sur les splines cubiques n'étaient pas statistiquement meilleurs que les modèles basés sur la forme linéaire, et c'est cette dernière qui a été retenue.

2) Calcul du CSI et estimation des paramètres (δ -delta et τ -tau) :

Pour le calcul du CSI, il était ensuite nécessaire de déterminer les paramètres δ et τ :

- Le paramètre δ est le lag-time qui donne une information sur le délai entre l'arrêt du tabagisme et l'impact sur la santé. Ce paramètre tient compte des changements dans les

comportements tabagiques qui peuvent entraîner une causalité inverse (arrêt de tabac à la suite d'un état de santé détérioré) et rend compte de l'augmentation du risque de cancer du poumon observée dans les premières années après l'arrêt du tabac (Leffondre 2002).

- Le paramètre τ peut être interprété comme la durée de l'impact sur la santé du tabagisme, car il renseigne sur la forme de la courbe dose-réponse entre la durée depuis l'arrêt du tabagisme (*time since cessation* ou « tsc ») et le risque de cancer du poumon (Leffondre 2006).

Pour estimer ces deux paramètres, une série de modèles de régression logistique ont été réalisés. Chaque modèle contenait un CSI calculé à l'aide d'une paire (τ , δ) sélectionnée dans une grille bidimensionnelle dense à l'aide de la formule suivante (Leffondre 2006):

$$\text{CSI} = (1 - 0,5 \text{ dur}^* / \tau) (0,5 \text{ tsc}^* / \tau) \log (\text{int} + 1)$$

Où :

$\text{tsc}^* = \max (\text{tsc} - \delta, 0)$

$\text{dur}^* = \max (\text{dur} + \text{tsc} - \delta, 0) - \text{tsc}^*$

tsc = temps depuis l'arrêt (*time since cessation*)

int = intensité du tabagisme

dur = durée du tabagisme

Dans cette grille bidimensionnelle, le paramètre τ variait dans une plage de 13,1 à 52,2 ans par incrément d'un an, et le paramètre δ dans une plage de 0,3-1,7 ans par incrément de 0,1 an. Ces fourchettes correspondent aux limites des intervalles de confiance (IC) à 95 % observés dans les travaux de Leffondré basés sur un échantillon féminin (sous-population d'une étude cas-témoins sur le cancer du poumon, incluant 1 609 femmes, soit 460 cas et 609 témoins) (Benedetti 2006; Leffondre 2006). La paire (τ , δ) a été identifiée en comparant l'adéquation des modèles sur la base du critère d'information d'Akaike (AIC). Le modèle qui donnait l'AIC le plus petit (le meilleur modèle) correspondait aux valeurs $\tau=26$ et $\delta=0,7$, que nous avons retenues.

- 3) La dernière étape a consisté à attribuer à chaque cas et témoin le CSI selon la formule ci-dessus en utilisant les valeurs de $\tau=26$ et $\delta=0,7$. Les non-fumeurs ont un CSI égal à zéro.

2.4.7 Habitudes tabagiques

Les variables suivantes ont été créées pour étudier les habitudes tabagiques :

- utilisation de filtre : oui, non ou mixte
- inhalation : jamais d'inhalation, inhalation peu profonde, profonde, ou mixte
- type de cigarettes : légère, normale, ou mixte
- type de tabac : blond, brun, ou mixte

2.4.8 Dépendance à la nicotine

Le questionnaire a permis d'estimer l'intensité de la dépendance à la nicotine à l'aide du test de Fagerström (Fagerstrom 2012) qui comprend les items suivants : délai entre le réveil et la première cigarette (≤ 5 min, 6-30 min, 31-60 min, >60 min), difficulté à s'abstenir de fumer dans les lieux où cela est interdit, cigarette essentielle dans la journée (la première, une autre, toutes, aucune), intensité moyenne du tabagisme pendant les périodes de forte dépendance (≤ 10 , 11-20, 21-30, ≥ 31 cigarettes/jour), intensité du tabagisme pendant la première heure après le réveil par rapport au reste de la journée (la même ou plus intense), consommation tabagique même lors d'une maladie nécessitant un alitement (oui/non). Le score total de dépendance est obtenu en sommant les scores des 6 items. Il varie de 0 à 10. Plus le score total de Fagerström est élevé, plus la dépendance à la nicotine du sujet est intense. Nous avons catégorisé la dépendance au tabac en 3 catégories : 0-3 = faible dépendance ; 4-6 = dépendance modérée ; 7-10 = forte dépendance.

2.5 Facteurs hormonaux endogènes (menstruels et reproductifs)

Le questionnaire a permis de recueillir des informations sur :

- les facteurs menstruels : âge aux premières règles, régularité et durée des cycles, ménopause et ses effets indésirables, antécédents d'ovariectomie (uni et bilatérale, avec ou sans hystérectomie).
- Les facteurs reproductifs : grossesses (nombre, date, et issue), enfants nés vivants (nombre, date de naissance et sexe), allaitement (périodes et durée).

2.5.1 Âge aux premières règles

Cette variable a été catégorisée en : <11, 12, 13, 14, ≥15 ans.

2.5.2 Statut ménopausique et nature de la ménopause

Le statut ménopausique a été obtenu à partir des réponses fournies dans le questionnaire à l'aide d'un algorithme. Pour être considérées ménopausées, les femmes devaient avoir une date des dernières règles remontant à plus de 12 mois et ne pas être enceintes ou allaitantes, ne pas prendre de contraceptif à la date de référence, prendre un traitement substitutif de la ménopause (THM) ou avoir des symptômes de la ménopause. Pour certaines femmes ayant bénéficié de dosages biologiques, le statut ménopausique était déterminé par dosage plasmatique d'estradiol et de FSH. Lorsque le statut ménopausique ne pouvait être déterminé de façon certaine sur la base de ces critères (n=59), les femmes étaient considérées ménopausées si elles étaient âgées de 50 ans ou plus (âge moyen de la ménopause chez les témoins) et non ménopausées dans le cas contraire.

Pour déterminer le caractère naturel ou artificiel de la ménopause, les notions d'ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie ou de traitement anti-cancéreux amenant à l'arrêt définitif des règles étaient prises en compte.

L'algorithme de classement du statut ménopausique est présenté en **Annexe 1**.

2.5.3 Âge à la ménopause

Pour déterminer l'âge à la ménopause de chaque femme ménopausée, nous avons utilisé l'âge à la ménopause déclaré lors de l'entretien. Lorsqu'il n'était pas renseigné, les données manquantes ont été remplacées par l'âge aux dernières règles ; si cette donnée n'était pas disponible, l'âge à la première prise de THM, ou l'âge aux premiers symptômes de la ménopause a été utilisé. Pour les données manquantes restantes (N=146), l'âge médian à la ménopause des femmes témoins ménopausées naturellement (51 ans) ou artificiellement (44 ans) a été affecté respectivement aux femmes ménopausées naturellement ou de façon induite.

Cette variable a été analysée en continu et en catégories : ≤48, 49-51, 52-53, ≥54 ans.

2.5.4 Gestité

La gestité correspond au nombre total de grossesses, prenant en compte les grossesses non menées à terme quelle qu'en soit la raison (fausse couche, interruption médicale ou volontaire de la grossesse, grossesse extra-utérine et la durée de la grossesse).

Cette variable a été analysée en catégories : nulligeste, 1, 2, 3, >3 grossesses.

2.5.5 Parité

La parité correspond au nombre de grossesses menées à terme, soit une grossesse de 24 semaines minimum, que l'enfant soit né vivant ou mort-né.

La variable a été étudiée en catégories : nullipare, 1, 2, 3, >3 grossesses à terme.

2.5.6 Grossesses non menées à terme

Cette variable inclut divers événements : les fausses couches, les grossesses extra-utérines, les interruptions médicales de grossesse, et les interruptions volontaires de grossesse. Elle a été catégorisée ainsi : jamais / au moins un événement parmi ceux cités.

2.5.7 Âge à la première grossesse à terme

La variable a été analysée en continu (augmentation de 5 ans) et en catégories : ≤21, 22 – 25, 26 – 29, ≥30 ans.

2.5.8 Allaitement et durée d'allaitement

L'allaitement a été étudié en variable catégorielle en deux classes (déjà allaité, jamais allaité). La durée d'allaitement total en mois a été calculée en additionnant toutes les périodes d'allaitement.

La durée d'allaitement a été analysée en continu (augmentation de 3 mois) et en catégories : jamais ou moins d'un mois, 1-6, >6 mois.

2.5.9 Durée de la vie reproductive

La durée de la vie reproductive en années a été déterminée de la façon suivante :

Femmes non ménopausées :

$$\text{Durée vie reproductive} = \hat{\text{Âge à date de référence}} - \hat{\text{Âge premières règles}}$$

Femmes ménopausées :

$$\text{Durée vie reproductive} = \text{Âge ménopause} - \text{Âge premières règles}$$

Cette variable a été étudiée en continu (par pas de 5 ans) et en catégories basées sur la distribution en quartiles chez les témoins : <35, 35-37, 38-39, >39 ans.

2.5.10 Nombre de cycles menstruels vie entière

Le nombre de cycles menstruels au cours de la vie (cycles_vie) a été calculé de la façon suivante :

$$\text{Cycles_vie} = \text{N_cycles/an} \times [\text{Dur_Vie_Repro (ans)} - \text{Dur_Grossesses (ans)} \\ - \text{Dur_Contraceptif (ans)} - \text{Durée_Allaitement (ans)}]$$

Où $N_cycles/an = 365/Durée\ des\ cycles\ menstruels\ (en\ jours)$

La variable a été analysée en continu (par pas de 50 cycles) et en catégories : <313, 313 – 396, 397 – 464, >464 cycles.

2.6 Les facteurs hormonaux exogènes

Le questionnaire permettait de renseigner l'utilisation d'hormones exogènes avec une date de début et une date de fin de chaque période de consommation : contraceptifs hormonaux, traitements de l'infertilité, traitements hormonaux de la ménopause (THM) et traitements hormonaux prescrits pour des pathologies gynécologiques. Une liste des principaux noms commerciaux de chaque médicament était fournie par l'enquêtrice pour aider la femme à se remémorer les médicaments utilisés.

Dans ce travail de thèse nous nous sommes limités à l'analyse des contraceptifs hormonaux et des THM.

2.6.1 Contraceptifs hormonaux

Tous les contraceptifs hormonaux ont été considérés dans le questionnaire, qu'il s'agisse de contraceptifs oraux (CO), de patchs, d'implants, d'anneaux vaginaux ou de stérilets hormonaux. Les contraceptifs non hormonaux (tels que stérilet au cuivre) ne sont pas considérés ici.

L'exposition à la prise de contraceptif hormonal a été codée en : jamais, au moins une fois au cours de sa vie. Chaque type de contraceptif a ensuite été codé de même :

- contraceptifs oraux (CO) : jamais de contraceptif/ au moins une fois un contraceptif oral
- stérilets hormonaux : jamais de contraceptif/ au moins une fois un stérilet hormonal
- autres contraceptifs hormonaux (implant, patch, anneau vaginal) : jamais de contraceptif/ au moins une fois un autre contraceptif hormonal

La catégorie de référence est toujours identique quel que soit le type de contraceptif (jamais aucun contraceptif hormonal).

Pour chaque période de prise de contraceptif, ou pour tout changement de type de contraception, une date de début et de fin a été renseignée. Cela nous a permis de créer 4 variables :

- **L'âge de début** des contraceptifs (=âge à la première prise de contraceptif), la variable est catégorisée en : jamais de contraceptif (référence), <18, 18-20, 21-24, ≥25 ans.
- **L'âge de fin** des contraceptifs (=âge à la dernière prise de contraceptif), la variable est catégorisée en : jamais de contraceptif (référence), <29, 29-34, 35-44, ≥45 ans.
- **Une durée** a été calculée pour chacun des contraceptifs en additionnant les durées de chaque période de prise déclarée pour un type de contraceptif. La durée totale d'utilisation de contraceptifs hormonaux (tous confondus) vie entière a été calculée en additionnant les durées de prise de chaque type de contraceptif. La variable durée totale a été analysée en continu et en catégories : jamais, <5, 5-9, 10-19, ≥20 ans.
- **Le délai depuis l'arrêt** a été calculé comme la différence entre la date de référence et la date de fin de prise du dernier contraceptif. La variable a été catégorisée en jamais, prise actuelle (en cours ou arrêt depuis moins d'un an), arrêt depuis 1-14 ans, 15-24 ans, 25-34 ans, ≥35 ans.

Le nombre de sujets utilisant d'autres moyens contraceptifs hormonaux que les contraceptifs oraux (CO) étant insuffisant pour mener des analyses séparées, seuls les CO ont été analysés.

2.6.2 Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Les THM considérés sont les œstrogènes (voie orale, transdermique/cutanée), les œstro-progestatifs (en association de deux comprimés ou en comprimé combiné ou en patch), et la tibolone. Les médicaments administrés par voie vaginale pour traiter des symptômes locaux de la ménopause ainsi que la progestérone par voie orale prise seule, n'ont pas été considérés comme THM et donc pas comptabilisés dans les analyses.

L'exposition à la prise de THM a été codée en : jamais, au moins une fois au cours de la vie. Chaque type de THM a ensuite été codé de même :

- Œstrogène seul : jamais de THM/ au moins une fois un œstrogène seul
- Œstro-progestatif : jamais de THM / au moins une fois un œstro-progestatif
- Tibolone : jamais de THM / au moins une fois de la tibolone

La catégorie de référence est toujours identique quel que soit le type de THM (jamais AUCUN THM).

Pour chaque période de prise de THM ou pour tout changement de type de THM, une date de début et de fin a été renseignée. Cela nous a permis de créer 4 variables :

- **L'âge de début des THM** (=âge à la première prise de THM) : variable catégorisée en jamais de THM, <45, 45-54, ≥ 55 ans.
- **L'âge de fin des THM** (=âge à la dernière prise de THM) : variable catégorisée en jamais de THM, <55, 55-64, ≥ 65 ans.
- **Une durée** a été calculée pour chaque type de THM en additionnant les durées de chaque période de prise déclarée pour le type respectif. La durée totale d'utilisation des THM (tous confondus) vie entière a été calculée en additionnant les durées de prise de chaque type de THM. La variable durée totale a été analysée en continu et en catégories : jamais de THM, <5, 5-9, ≥10 ans.

- **Le délai depuis l'arrêt** a été calculé comme la différence entre la date de référence et la date de fin de prise du dernier THM. La variable a été catégorisée en : jamais de THM, prise actuelle, arrêt depuis moins de 2 ans, arrêt depuis 2-9 ans, arrêt \geq 10 ans.
- Des analyses complémentaires ont été menées par type de THM. Dans ce but, les mêmes variables ont été créés pour chaque type de THM (avec le même découpage que tous THM confondus) : âge de début, âge de fin, délai depuis l'arrêt et durée de prise d'œstrogènes/d'œstro-progestatifs. Le nombre de patientes sous tibolone était trop faible pour mener des analyses spécifiques pour ce THM.

2.7 Analyses statistiques

Les analyses portant sur la consommation de tabac, les facteurs hormonaux endogènes et les traitements contraceptifs oraux ont été menées sur l'ensemble de la population d'étude (716 cas et 757 témoins). Les analyses sur les traitements substitutifs de la ménopause ont porté uniquement sur les femmes ménopausées (626 cas et 672 témoins).

2.7.1 Statistiques descriptives

Afin de décrire la population, les comparaisons de la distribution des facteurs de risque entre les cas et les témoins ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 (test de Pearson), et les comparaisons des moyennes ont été effectuées à l'aide du test t (test de Student).

2.7.2 Statistiques analytiques

Les odds ratios (OR) avec leur intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à l'aide de modèles de régression logistique non conditionnelle.

Tous les modèles ont été ajustés sur l'âge (en continu), le département de résidence (8 départements), ainsi que sur le niveau d'éducation (école primaire ou moins, collège, lycée et université) et de l'IMC 2 ans avant l'entretien (continu). Les analyses des facteurs hormonaux endogènes ont été ajustées sur le CSI (continu) et le statut ménopausique et celles des facteurs exogènes sur le CSI (continu) et la durée de la vie reproductive (continu). Les tests de linéarité ont été réalisés pour toutes les variables quantitatives à l'aide du rapport de vraisemblances des modèles avec splines cubiques et avec la variable en continu. La linéarité

a été retenue pour les variables : âge, IMC, CSI, et durée de vie reproductive, qui ont été introduites en continu dans les modèles.

Pour évaluer l'association entre le risque de cancer du poumon et les facteurs de risque analysés (tabagisme, facteurs hormonaux endogènes et exogènes) par type histologique, les OR ainsi que les IC à 95% ont été estimés en utilisant la régression logistique multinomiale (polytomique).

Des analyses stratifiées sur le statut tabagique et sur le statut ménopausique ont été menées pour les facteurs endogènes et les traitements contraceptifs ; des analyses stratifiées sur le statut tabagique ont été menée pour les THM.

Les covariables utilisées comme facteurs d'ajustement sont les suivantes :

2.7.2.1 Age, département

L'âge et le département ont été introduits dans tous les modèles comme variables d'appariement des cas et des témoins

2.7.2.2 Niveau d'éducation

Le niveau d'éducation a été retenu comme variable d'ajustement car il est lié au risque de cancer du poumon dans la littérature et associé aux variables d'intérêt (tabac, facteurs hormonaux). Les catégories suivantes ont été utilisées : école élémentaire, collège, lycée, et université.

2.7.2.3 IMC

L'IMC a été retenu comme variable d'ajustement car il est suspecté d'être associé au risque de cancer du poumon et il est associé aux variables d'intérêt. L'IMC à 2 ans a été calculé pour chaque sujet, en divisant le poids (en kilogramme, kg) à 2 ans avant l'entretien par le carré de la taille (en mètre).

2.7.2.4 Autres facteurs d'ajustement considérés

Des ajustements supplémentaires sur le statut marital, les antécédents de maladies respiratoires chroniques (asthme et bronchite chronique), ou l'activité physique ont été

réalisés. Les OR n'étaient pas modifiés par ces ajustements, et les modèles correspondant ne sont pas présentés dans les analyses.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SAS (Statistical Analysis Software 9.4, SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

3 Chapitre 3 : Association entre le tabagisme actif et le risque de cancer du poumon chez la femme

3.1 Contexte

Comme évoqué dans l'introduction (chapitre 1, **Le tabac 1.3.1**), l'augmentation du tabagisme chez les femmes au cours des dernières décennies a entraîné une augmentation des taux d'incidence du cancer du poumon chez les femmes qui convergent dorénavant vers ceux des hommes (Bray 2018). En France, l'augmentation du tabagisme chez les femmes a été suivie d'une augmentation de l'incidence du cancer du poumon (+5% par an sur 2010-2018), alors que les taux d'incidence chez les hommes sont restés relativement stables sur la même période (moins 0,3% par an sur 2010-2018) (chapitre 1.2.2 ; figure 1.4) (Defossez G 2019). Aux États-Unis, où l'épidémie de tabagisme chez les femmes a commencé plus tôt qu'en France, les taux d'incidence du cancer du poumon historiquement plus élevés chez les hommes que chez les femmes se sont inversés dans la jeune génération née depuis le milieu des années 1960 (Jemal 2018).

Nous avons également évoqué une modification de la répartition des principaux types histologiques au cours du temps, avec une nette prédominance des adénocarcinomes (chapitre 1). Il a été suggéré que la proportion croissante d'adénocarcinomes chez les patients atteints d'un cancer du poumon pouvait être due à des changements dans les habitudes de consommation du tabac (utilisation croissante de cigarettes à filtre, de tabac blond) et dans la composition de cigarettes (consommation de cigarettes dites 'light' ou légères, allégées en goudron et en nicotine). Les études ont montré que ces cigarettes sont aussi nocives, voire plus nocives, que les cigarettes classiques. Pour satisfaire le besoin de nicotine, les fumeurs ont tendance à fumer plus de cigarettes 'light', mais aussi à augmenter le nombre et l'intensité des bouffées. Ils inhalent plus profondément la fumée exposant ainsi les alvéoles pulmonaires et les petites bronches à de fortes quantités de petites particules et de composés cancérigènes présents dans la fumée. Ces comportements seraient propices au développement d'adénocarcinomes qui ont une localisation plus périphérique que les autres cancers du poumon (Stellman 1997; Thun 1997).

3.2 Rappel des objectifs

En utilisant les données de l'étude WELCA, cette partie de la thèse visait à étudier le risque de cancer du poumon chez les femmes en lien avec plusieurs caractéristiques du tabagisme actif (durée, intensité, délai depuis l'arrêt du tabac), globalement et par type histologique. Nous avons souhaité également étudier le rôle des habitudes tabagiques et des comportements de dépendance à la cigarette.

3.3 Résultats

3.3.1 *Caractéristiques de la population étudiée*

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le **Tableau 3-1**. Comme attendu, la répartition par âge des cas et des témoins était similaire avec un âge moyen de 60,9 et 61,9 ans, respectivement. Plus de 40% des femmes des deux groupes résidaient à Paris. Les cas étaient légèrement moins éduqués ($p=0,01$) et déclaraient un IMC deux ans avant l'entretien plus faible que les témoins ($p=0,03$). Parmi les cas, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (71,9%), suivi du carcinome à petites cellules (12,3%) et du carcinome épidermoïde (9,4%).

Tableau 3-1. Caractéristiques de la population d'étude.

	Cas N=716 (%)	Témoins N=757 (%)	P
ÂGE			
<50	95 (13,3)	86 (11,4)	
[50-60[196 (27,4)	175 (23,1)	
[60-70[309 (43,2)	353 (46,6)	
≥70	116 (16,2)	143 (18,9)	0,10
<i>moyenne (ET)</i>	<i>60,9 (9,4)</i>	<i>61,9 (9,5)</i>	<i>0,79</i>
DÉPARTEMENT			
75 Paris	289 (40,4)	315 (41,6)	
77 Seine-et-Marne	27 (3,8)	22 (2,9)	
78 Yvelines	32 (4,5)	30 (4,0)	
91 Essonne	24 (3,4)	24 (3,2)	
92 Hauts-de-Seine	116 (16,2)	124 (16,4)	
93 Seine-Saint-Denis	84 (11,7)	73 (9,6)	
94 Val-de-Marne	130 (18,2)	156 (20,6)	
95 Val-d'Oise	14 (2,0)	13 (1,7)	0,78
NIVEAU D'ÉTUDES			
Université	336 (47,1)	372 (49,1)	
Lycée	117 (16,4)	141 (18,6)	
Collège	199 (27,9)	211 (27,9)	
Primaire	62 (8,7)	33 (4,4)	0,01
IMC à 2 ans AVANT L'INTERVIEW (kg/m²)			
<18,5	62 (8,7)	37 (4,9)	
[18,5-25,0[402 (56,2)	350 (46,3)	
[25,0-30,0[161 (22,5)	207 (27,4)	
≥30,0	90 (12,6)	162 (21,4)	<0,001
<i>moyenne (ET)</i>	<i>24,2 (5,3)</i>	<i>25,8 (5,7)</i>	<i>0,03</i>
TYPES HISTOLOGIQUES			
Adénocarcinomes	514 (71,8)	-	
Carcinomes épidermoïdes	67 (9,4)	-	
Carcinomes à grandes cellules	28 (3,9)	-	
Carcinomes à petites cellules	88 (12,3)	-	
Autres types	19 (2,6)	-	

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; ET : écart-type.

Les statistiques descriptives ont été réalisées à partir du test de Student pour les variables continues et du Chi² de Pearson pour les variables catégorielles.

3.3.2 Cancer du poumon et principales caractéristiques du tabagisme

Le **Tableau 3-2** présente les OR du cancer du poumon associé aux caractéristiques du tabagisme. Par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé, l'OR du cancer du poumon était de 2,15 (IC95% 1,62 - 2,84) pour les anciens fumeurs et de 5,22 (IC95% 3,96 - 6,89) pour les fumeurs actuels. Les OR augmentent linéairement avec le nombre de cigarettes par jour (OR par pas de 10 cig/j = 2,27 (IC95% 2,02 - 2,56), avec la durée du tabagisme (OR par pas de 10 ans = 1,59 (IC95% 1,49 - 1,70), et avec le nombre de paquets-années (OR pour 10 PA = 1,65 (IC95% 1,54 - 1,76). Le risque de cancer du poumon diminue avec le délai depuis l'arrêt du tabac (OR par pas de 1 année = 0,94 (IC95% 0,93 - 0,96) et était proche de 1 (OR = 0,97 (IC95% 0,66 - 1,42) chez les femmes ayant arrêté de fumer depuis 20 ans ou plus. Les OR augmentent avec le score CSI intégrant les effets combinés de l'intensité, de la durée et du délai depuis l'arrêt du tabac, avec un OR supérieur à 12 dans le quartile d'exposition le plus élevé par rapport aux femmes non-fumeuses (p de tendance <0,001).

Tableau 3-2. Associations entre les principales caractéristiques du tabagisme et le cancer du poumon.

	Cas N=716 (%)	Témoins N=757 (%)	OR (IC à 95%) ^a	p tendance
STATUT TABAGIQUE^b				
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
Ex-fumeuses	201 (28,1)	246 (32,5)	2,15 (1,62 - 2,84)	
Fumeuses actuelles	373 (52,1)	170 (22,5)	5,22 (3,96 - 6,89)	
INTENSITÉ, cigarettes/jour				
<i>moyenne (ET)*</i>	18,5 (8,9)	12,5 (9,2)		
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
<10	80 (11,2)	175 (23,2)	1,11 (0,79 - 1,56)	
10-19	286 (39,9)	150 (19,8)	4,69 (3,52 - 6,26)	
20-29	148 (20,7)	72 (9,5)	5,40 (3,78 - 7,70)	
≥30	60 (8,4)	18 (2,4)	9,63 (5,37 - 17,24)	< 0,001
<i>Pour 10 cigarettes/jour</i>			2,27 (2,02 - 2,56)	
DURÉE, années				
<i>moyenne (ET)*</i>	36,5 (11,6)	26,4 (14,8)		
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
<20	62 (8,7)	150 (19,8)	1,07 (0,74 - 1,55)	
20-29	74 (10,3)	76 (10,1)	2,19 (1,49 - 3,23)	
30-39	184 (25,7)	94 (12,4)	4,80 (3,46 - 6,65)	
≥40	254 (35,5)	95 (12,6)	7,43 (5,36 - 10,30)	< 0,001
<i>Pour 10 ans</i>			1,59 (1,49 - 1,70)	
PAQUETS-ANNÉES				
<i>moyenne (ET)*</i>	35,4 (21,0)	18,5 (17,5)		
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
<10	57 (8)	173 (22,9)	0,81 (0,56 - 1,17)	
10-19	83 (11,6)	86 (11,4)	2,40 (1,66 - 3,48)	
20-29	106 (14,8)	58 (7,7)	4,37 (2,97 - 6,44)	
≥30	328 (45,8)	98 (13,0)	9,16 (6,68 - 12,54)	< 0,001
<i>Pour 10 paquets-années</i>			1,65 (1,54 - 1,76)	
DÉLAI DEPUIS L'ARRÊT, années				
<i>moyenne (ET)*</i>	11,7 (10,7)	24,0 (14,6)		
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
Fumeuses actuelles	373 (52,1)	170 (22,5)	5,30 (4,02 - 7,00)	
2-9	84 (11,7)	45 (5,9)	4,78 (3,14 - 7,27)	
10-19	65 (9,1)	58 (7,7)	2,78 (1,84 - 4,20)	
≥20	52 (7,3)	143 (18,9)	0,97 (0,66 - 1,42)	< 0,001
<i>Pour 1 année (uniquement chez les fumeuses)</i>			0,94 (0,93 - 0,96)	
CSI^c				
<i>moyenne (ET)*</i>	1,6 (0,6)	1,0 (0,7)		
Non fumeuses	142 (19,8)	341 (45,1)	1,00 (Réf.)	
<0,69	67 (9,4)	181 (23,9)	0,98 (0,69 - 1,39)	
0,69-1,45	130 (18,2)	116 (15,3)	2,71 (1,95 - 3,75)	
1,46-1,95	173 (24,2)	74 (9,8)	5,69 (4,02 - 8,04)	
≥1,96	204 (28,5)	44 (5,8)	12,64 (8,50 - 18,80)	< 0,001
<i>Pour 1 unité de CSI</i>			3,13 (2,71 - 3,61)	

Abréviations : IC : intervalle de confiance - CSI : « comprehensive smoking index » - OR : odds ratio - ET : écart-type.
* Les moyennes et les ET ont été calculés chez les fumeuses et ex-fumeuses à l'aide du test de Student.

^a Les OR ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu).

^b Le statut « fumeuses » correspond aux sujets ayant fumé au moins 100 cigarettes au cours de la vie - « ex-fumeuses » correspond aux sujets ayant arrêté de fumer depuis au moins 2 ans avant l'entretien (ou avant le diagnostic pour les cas).

^c Quartiles réalisés chez les cas et les témoins.

Le **Tableau 3-3** montre l'effet combiné de la durée et de l'intensité du tabagisme chez les femmes fumeuses ou ex-fumeuses, après classement des femmes en 3 catégories d'intensité (<10, 10-19 et ≥20 cigarettes/jour) et 3 catégories de durée du tabagisme (<20, 20-39, ≥40 ans). En utilisant le groupe des « petites » fumeuses (<10 cigarettes/jour) à « courte » durée de tabagisme (<20 ans) comme catégorie de référence, le tableau 3 montre que les OR augmentent avec l'intensité du tabagisme à durée constante, et avec la durée du tabagisme à intensité constante. L'effet combiné de l'intensité et de la durée était plus que multiplicatif (p d'interaction = 0,012).

Tableau 3-3. Effet combiné de l'intensité et de la durée de consommation de cigarette sur le cancer du poumon chez les fumeuses.

FUMEUSES ^b	INTENSITÉ (cigarettes/jour)					
	<10		10-19		≥20	
	Cas/ Tém	OR (IC à 95%) ^a	Cas /Tém	OR (IC à 95%) ^a	Cas /Tém	OR (IC à 95%) ^a
DURÉE						
<20 ans	23/81	1,00 (Réf.)	26/41	2,08 (1,03 - 4,19)	13/28	1,74 (0,76 - 3,99)
20-39 ans	36/65	1,62 (0,86 - 3,07)	134/65	6,17 (3,50 - 10,89)	88/40	7,50 (4,06 - 13,87)
≥40 ans	21/29	2,47 (1,16 - 5,26)	126/44	10,26 (5,61 - 18,75)	107/22	19,02 (9,66 - 37,46)
p ^c interaction intensité*durée	0,012					

Abréviations : IC : intervalle de confiance - OR : odds ratio.

^a Les OR sont ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu).

^b Le statut « fumeuses » correspond aux sujets ayant fumé au moins 100 cigarettes au cours de la vie.

Le **Tableau 3-4** présente les mêmes résultats sous une forme différente, en utilisant à tour de rôle chaque catégorie de durée et d'intensité comme catégorie de référence. Pour chaque niveau d'intensité, on constate une augmentation nette des OR avec la durée du tabagisme (lecture du tableau par colonnes). Pour chaque durée de tabagisme (lecture du tableau par lignes), les OR augmentent clairement lorsque l'intensité augmente du niveau faible (<10 cig/j) au niveau intermédiaire (10-19 cig/j), mais restent stables lorsque l'intensité augmente du niveau intermédiaire (10-19 cig/j) au niveau fort (≥20 cig/j) notamment chez les fumeurs de courte durée [p.ex. : OR_{≥20 vs 10-19 cig/j} = 0,84 (IC95 % 0,36 - 1,96) pour une durée < 20 ans]. Ces éléments suggèrent qu'au-delà de 10-19 cigarettes/jour, l'intensité de consommation de

tabac n'aurait que peu d'impact chez les fumeurs de courte durée (<20 ans) sur le risque de cancer du poumon.

Tableau 3-4. Odds ratios du cancer du poumon pour les catégories combinées d'intensité et de durée du tabagisme, calculés en changeant la catégorie de référence.

DUREE (années)	INTENSITE (cigarettes/jour)		
	<10	10-19	≥20
<20	1,00 (Réf.)	2,08 (1,03 ; 4,19)	1,74 (0,76 ; 3,99)
20-39	1,62 (0,86 ; 3,07)	6,17 (3,50 ; 10,89)	7,50 (4,06 ; 13,87)
≥40	2,47 (1,16 ; 5,26)	10,26 (5,61 ; 18,75)	19,02 (9,66 ; 37,46)
<20	0,48 (0,24 ; 0,97)	1,00 (Réf.)	0,84 (0,36 ; 1,96)
20-39	0,78 (0,40 ; 1,52)	2,97 (1,63 ; 5,44)	3,61 (1,89 ; 6,91)
≥40	1,19 (0,54 ; 2,64)	4,94 (2,58 ; 9,47)	9,16 (4,47 ; 18,79)
<20	0,57 (0,25 ; 1,31)	1,19 (0,51 ; 2,79)	1,00 (Réf.)
20-39	0,93 (0,42 ; 2,07)	3,54 (1,69 ; 7,45)	4,30 (1,98 ; 9,37)
≥40	1,42 (0,58 ; 3,47)	5,89 (2,73 ; 12,71)	10,92 (4,77 ; 24,98)
<20	0,62 (0,33 ; 1,17)	1,28 (0,66 ; 2,50)	1,08 (0,48 ; 2,39)
20-39	1,00 (Réf.)	3,81 (2,26 ; 6,42)	4,63 (2,60 ; 8,22)
≥40	1,52 (0,74 ; 3,14)	6,33 (3,59 ; 11,15)	11,74 (6,15 ; 22,38)
<20	0,16 (0,09 ; 0,29)	0,34 (0,18 ; 0,62)	0,28 (0,13 ; 0,59)
20-39	0,26 (0,16 ; 0,44)	1,00 (Réf.)	1,22 (0,74 ; 1,99)
≥40	0,40 (0,21 ; 0,78)	1,66 (1,03 ; 2,69)	3,08 (1,74 ; 5,46)
<20	0,13 (0,07 ; 0,25)	0,28 (0,15 ; 0,53)	0,23 (0,11 ; 0,51)
20-39	0,22 (0,12 ; 0,38)	0,82 (0,50 ; 1,35)	1,00 (Réf.)
≥40	0,33 (0,16 ; 0,67)	1,37 (0,80 ; 2,34)	2,54 (1,37 ; 4,69)
<20	0,41 (0,19 ; 0,87)	0,84 (0,38 ; 1,87)	0,71 (0,29 ; 1,73)
20-39	0,66 (0,32 ; 1,36)	2,50 (1,29 ; 4,87)	3,04 (1,50 ; 6,17)
≥40	1,00 (Réf.)	4,16 (2,12 ; 8,17)	7,71 (3,66 ; 16,24)
<20	0,10 (0,05 ; 0,18)	0,20 (0,11 ; 0,39)	0,17 (0,08 ; 0,37)
20-39	0,16 (0,09 ; 0,28)	0,60 (0,37 ; 0,98)	0,73 (0,43 ; 1,25)
≥40	0,24 (0,12 ; 0,47)	1,00 (Réf.)	1,85 (1,03 ; 3,33)
<20	0,05 (0,03 ; 0,10)	0,11 (0,05 ; 0,22)	0,09 (0,04 ; 0,21)
20-39	0,09 (0,05 ; 0,16)	0,32 (0,18 ; 0,58)	0,39 (0,21 ; 0,73)
≥40	0,13 (0,06 ; 0,27)	0,54 (0,30 ; 0,97)	1,00 (Réf.)

OR ajustés sur âge (continu), département, niveau d'études, et IMC 2 ans avant l'entretien (continu)

3.3.3 Caractéristiques du tabagisme et risque de cancer du poumon par type histologique

Le **Tableau 3-5** montre les OR associés aux caractéristiques du tabagisme pour chacun des types histologiques principaux. Le carcinome à petites cellules était le type histologique le plus fortement associé au statut tabagique, à l'intensité, à la durée, au nombre de paquets-années, au délai depuis l'arrêt du tabac et au CSI, suivi par le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Les comparaisons des OR deux à deux entre les types histologiques étaient statistiquement significatives, quelle que soit la variable de consommation de tabac considérée.

3.3.4 Risque de cancer du poumon lié aux habitudes tabagiques

La grande majorité des cas et des témoins fumaient des cigarettes (99%) ; seuls 3 cas (0,6%) et 2 témoins (0,5%) avaient fumé à la fois des cigarettes et des cigarillos ou à la fois des cigarettes et des cigares ; 2 cas (0,3%) et 2 témoins (0,5%) avaient fumé exclusivement des cigarillos ; aucune femme ne fumait la pipe. Pour rappel, dans les analyses qui suivent les cigares et les cigarillos ont été convertis en cigarettes équivalent en utilisant les conversions suivantes : 1 cigarillo = 2 cigarettes = 2 g de tabac ; 1 cigare = 4 cigarettes = 4 g de tabac. Les résultats concernant l'inhalation, le type de tabac, l'utilisation du filtre et le type de cigarettes sont présentés dans le **Tableau 3-6**. Avant ajustement sur le CSI, les OR étaient plus élevés : chez les inhalatrices, en particulier chez celles rapportant une inhalation profonde ou mixte (peu profonde et profonde) que chez les non-inhalatrices; chez les non-utilisatrices de cigarettes avec filtre ou utilisatrices mixtes de cigarettes avec et sans filtre que chez les utilisatrices exclusives de cigarettes avec filtre; chez les fumeuses de tabac brun ou de tabac brun et blond que chez les fumeuses de tabac blond exclusivement ; et chez les fumeuses de cigarettes classiques (ou les fumeuses de cigarettes légères et classiques) que chez les fumeuses de cigarettes légères exclusivement. Les OR associés à l'inhalation, à l'utilisation d'un filtre, au type de tabac et au type de cigarettes diminuaient après ajustement sur le CSI mais restaient élevés, suggérant un effet propre de ces habitudes de consommation de tabac, indépendant de l'intensité et de la durée, sur le risque du cancer du poumon.

Tableau 3-5. Association entre les variables tabagiques et les types histologiques de cancer du poumon.

	TÉMOINS	ADÉNOCARCINOMES (1)		CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES (2)		CARCINOMES À PETITES CELLULES (3)		p test d'homogénéité		
	N=757	N=514	OR (IC à 95%)	N=67	OR (IC à 95%)	N=88	OR (IC à 95%)	(1)/(2)	(1)/(3)	(2)/(3)
STATUT TABAGIQUE										
Non-fumeuses	341	129	1,00 (Réf.)	7	1,00 (Réf.)	3	1,00 (Réf.)			
Ex-fumeuses	246	149	1,76 (1,31 - 2,37)	24	5,23 (2,17 - 12,59)	15	7,66 (2,17 - 27,10)	0,15	0,89	0,43
Fumeuses actuelles	170	236	3,50 (2,61 - 4,70)	36	12,56 (5,33 - 29,58)	70	59,43 (18,11 - 194,97)	0,01	< 0,001	0,01
INTENSITÉ										
Per 10 cigarettes/jour			2,04 (1,79 - 2,31)		2,82 (2,23 - 3,56)		3,45 (2,79 - 4,28)	0,01	< 0,001	0,14
DURÉE										
Pour 10 ans			1,44 (1,35 - 1,54)		2,04 (1,71 - 2,43)		2,83 (2,26 - 3,55)	< 0,001	< 0,001	0,02
PAQUETS-ANNÉES										
Pour 10 paquets-années			1,55 (1,45 - 1,66)		1,86 (1,66 - 2,09)		2,13 (1,90 - 2,38)	< 0,001	< 0,001	0,04
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (<i>uniquement chez les fumeuses</i>)										
Pour 1 année			0,96 (0,94 - 0,97)		0,92 (0,89 - 0,95)		0,87 (0,82 - 0,91)	0,03	< 0,001	0,05
CSI										
Pour 1 unité de CSI			2,54 (2,18 - 2,96)		5,12 (3,61 - 7,26)		9,98 (6,60 - 15,09)	< 0,001	< 0,001	0,01

Abréviations : IC : intervalle de confiance - CSI : « comprehensive smoking index » - OR : odds ratio.

Les ORs ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu).

Tableau 3-6. Association entre les habitudes tabagiques et le cancer du poumon chez les fumeuses.

	CAS N= 574 (%)	TÉMOINS N= 416 (%)	OR (IC à 95%)^a	OR (IC à 95%)^b
INHALATION				
Nulle	46 (8,1)	73 (17,8)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Peu profonde	130 (22,8)	129 (31,4)	1,57 (0,98 - 2,50)	1,02 (0,61 - 1,73)
Profonde	274 (48,0)	159 (38,7)	2,57 (1,65 - 4,00)	1,22 (0,73 - 2,03)
Mixte	121 (21,2)	50 (12,2)	3,70 (2,20 - 6,21)	1,60 (0,90 - 2,85)
UTILISATION D'UN FILTRE				
Oui	435 (75,9)	348 (84,3)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Non	33 (5,8)	26 (6,3)	1,02 (0,58 - 1,80)	1,41 (0,74 - 2,69)
Mixte	105 (18,3)	39 (9,4)	2,33 (1,54 - 3,51)	1,57 (1,00 - 2,44)
TYPE DE TABAC				
Blond	289 (50,5)	247 (60,1)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Brun	69 (12,1)	50 (12,2)	1,36 (0,88 - 2,09)	1,47 (0,89 - 2,40)
Mixte	214 (37,4)	114 (27,7)	1,74 (1,28 - 2,37)	1,11 (0,79 - 1,57)
TYPE DE CIGARETTES				
Légères	38 (6,6)	50 (12,2)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Classiques	373 (65,0)	278 (67,8)	1,89 (1,18 - 3,02)	1,44 (0,87 - 2,38)
Mixtes	163 (28,4)	82 (20,0)	2,85 (1,70 - 4,77)	1,70 (0,98 - 2,96)

Abréviations : IC : intervalle de confiance - OR : odds ratio.

^a Les OR ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu).

^b Les OR ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu), et le CSI (comprehensive smoking index) (continu).

3.3.5 Risque de cancer du poumon lié à la dépendance à la nicotine

Le **Tableau 3-7** sur la dépendance à la nicotine montre que le risque de cancer du poumon était fortement associé au délai entre la première cigarette et le réveil. Les femmes qui fumaient leur première cigarette dans les 5 minutes suivant le réveil avaient 5 fois plus de risque de développer un cancer du poumon que celles qui fumaient leur première cigarette après 60 minutes. La difficulté de s'abstenir de fumer dans les lieux non-fumeur, le fait de devoir fumer de façon indispensable à un moment de la journée, et le fait de fumer en étant alité à cause d'une maladie, étaient associés positivement avec le risque de cancer du poumon. Ces associations persistaient après ajustement sur le CSI. Les OR augmentaient fortement avec le score global de dépendance de Fagerström et restaient élevés après ajustement sur le CSI, suggérant un effet indépendant de la dépendance à la cigarette sur le risque du cancer du poumon.

3.3.6 Relation entre les habitudes tabagiques et la dépendance à la nicotine et les types histologiques de cancer du poumon

Les résultats concernant l'inhalation, le type de tabac, l'utilisation du filtre, le type de cigarettes et le score global de dépendance à la cigarette par type histologique sont présentés dans le **Tableau 3-8**. À l'exception d'une augmentation de l'OR associé au tabac brun par rapport au tabac blond pour le carcinome épidermoïde (OR = 3,72, IC95% 1,58 - 8,77), aucune différence entre les types de cancer du poumon n'était observée par rapport aux comportements tabagiques et au score de dépendance à la cigarette. Toutefois, ces résultats sont basés sur de petits effectifs.

Tableau 3-7. Association entre le score de dépendance à la nicotine de Fagerström (par item et globalement) et le cancer du poumon chez les fumeuses.

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC à 95%) ^a	OR (IC à 95%) ^b
Délai entre cigarette et le réveil				
Après 60 min	111 (19,5)	205 (50,0)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
31 à 60 min	70 (12,3)	43 (10,5)	2,94 (1,86 - 4,64)	1,61 (0,98 - 2,64)
6 à 30 min	219 (38,4)	99 (24,2)	4,00 (2,83 - 5,64)	1,72 (1,16 - 2,57)
Dans les 5 min	170 (29,8)	63 (15,4)	5,21 (3,54 - 7,66)	1,96 (1,25 - 3,06)
Difficulté d'abstention dans les lieux publics				
Non	389 (68,7)	346 (85,2)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Oui	177 (31,3)	60 (14,8)	2,68 (1,91 - 3,75)	1,73 (1,21 - 2,48)
Cigarette indispensable de la journée				
Aucune	56 (10,0)	118 (29,4)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Une autre que la première	124 (22,1)	122 (30,4)	2,08 (1,37 - 3,16)	1,23 (0,77 - 1,94)
La première de la journée	307 (54,8)	128 (31,9)	4,85 (3,28 - 7,17)	1,79 (1,13 - 2,83)
Toutes	73 (13,0)	33 (8,2)	4,67 (2,74 - 7,97)	1,93 (1,07 - 3,48)
Nombre moyen de cigarettes fumées durant les périodes de dépendance (cigarettes/jour)				
≤10	53 (9,3)	138 (33,6)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
11-20	192 (33,5)	144 (35)	3,36 (2,26 - 5,00)	1,42 (0,90 - 2,24)
21-30	135 (23,6)	65 (15,8)	5,49 (3,51 - 8,59)	1,93 (1,15 - 3,24)
≥31	193 (33,7)	64 (15,6)	8,39 (5,4 - 13,06)	2,30 (1,34 - 3,93)
Intensité plus importante durant les premières heures de la matinée versus le reste de la journée				
Pas de différence	358 (65,2)	343 (84,1)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Plus intense	191 (34,8)	65 (15,9)	2,6 (1,88 - 3,61)	1,11 (0,76 - 1,61)
Continuer de fumer lorsqu'on est alité à cause d'une maladie				
Non	256 (46,4)	293 (72,4)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Oui	296 (53,6)	112 (27,7)	2,96 (2,23 - 3,94)	1,44 (1,04 - 1,99)
Score de Fagerström				
0-3 (dépendance faible)	138 (27,0)	224 (59,6)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
4-6 (dépendance moyenne)	173 (33,9)	90 (23,9)	3,15 (2,24 - 4,44)	1,56 (1,06 - 2,31)
7-10 (dépendance forte)	200 (39,1)	62 (16,5)	5,08 (3,52 - 7,34)	1,93 (1,25 - 2,99)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; min : minutes ; OR : odds ratio.

^a Les OR ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu).

^b Les OR ont été ajustés sur l'âge (continu), le département, le niveau d'études, et l'IMC à 2 ans avant l'entretien (continu), et le CSI (comprehensive smoking index) (continu).

Tableau 3-8. Odds ratios du cancer du poumon par type histologique associé aux habitudes tabagiques et à la dépendance chez les fumeuses.

	TÉMOINS	ADÉNOCARCINOMES (1)		CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES (2)		CARCINOMES À PETITES CELLULES (3)		p test d'homogénéité		
	N=416 (%)	N=385	OR (IC à 95%) ^a	N=60	OR (IC à 95%) ^a	N=85	OR (IC à 95%) ^a	(1)/(2)	(1)/(3)	(2)/(3)
INHALATION										
Nulle	73	28	1,00 (Réf.)	4	1,00 (Réf.)	12	1,00 (Réf.)			
Peu profonde	129	88	1,12 (0,63 - 2,00)	9	0,97 (0,27 - 3,54)	22	0,56 (0,23 - 1,40)	0,32	0,73	0,27
Profonde	159	183	1,35 (0,77 - 2,36)	33	2,23 (0,69 - 7,22)	37	0,48 (0,20 - 1,13)	0,17	0,18	0,03
Mixte	50	85	1,86 (0,99 - 3,50)	14	2,58 (0,73 - 9,10)	12	0,48 (0,18 - 1,32)	0,59	0,03	0,04
UTILISATION D'UN FILTRE										
Oui	348	302	1,00 (Réf.)	41	1,00 (Réf.)	58	1,00 (Réf.)			
Non	26	16	0,96 (0,45 - 2,02)	6	2,75 (0,95 - 7,94)	7	2,57 (0,92 - 7,21)	0,06	0,08	0,87
Mixte	39	66	1,53 (0,96 - 2,45)	13	1,66 (0,76 - 3,62)	20	1,78 (0,90 - 3,54)	0,29	0,37	0,83
TYPE DE TABAC										
Blond	247	212	1,00 (Réf.)	17	1,00 (Réf.)	35	1,00 (Réf.)			
Brun	50	35	1,09 (0,63 - 1,89)	14	3,72 (1,58 - 8,77)	12	1,77 (0,77 - 4,07)	0,01	0,24	0,25
Mixte	114	136	1,08 (0,75 - 1,55)	29	1,84 (0,91 - 3,70)	38	1,15 (0,64 - 2,08)	0,79	0,54	0,79
TYPE DE CIGARETTES										
Légères	50	27	1,00 (Réf.)	2	1,00 (Réf.)	7	1,00 (Réf.)			
Classiques	278	248	1,56 (0,91 - 2,70)	44	2,02 (0,45 - 9,07)	51	0,60 (0,24 - 1,55)	0,36	0,12	0,07
Mixtes	82	110	1,94 (1,07 - 3,54)	14	1,47 (0,30 - 7,19)	27	0,75 (0,27 - 2,05)	0,41	0,15	0,89
SCORE DE DÉPENDANCE DE FAGERSTRÖM										
0-2	196	74	1,00 (Réf.)	5	1,00 (Réf.)	7	1,00 (Réf.)			
3-6	118	151	1,84 (1,21 - 2,82)	24	3,67 (1,23 - 10,97)	30	2,35 (0,91 - 6,03)	0,31	0,93	0,45
7-10	62	121	2,12 (1,27 - 3,52)	21	4,07 (1,22 - 13,53)	39	3,24 (1,19 - 8,83)	0,45	0,37	0,99

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio.

^a Odds ratio ajustés sur âge,(continu), département, niveau d'études, IMC 2 ans avant l'entretien (continu), et CSI (comprehensive smoking index) (continu).

3.4 Discussion

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

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

La plupart des études précédentes étaient exclusivement basées sur les paquets-années comme principale mesure d'exposition pour décrire la relation entre le tabagisme au cours de la vie et le risque de cancer du poumon. Cependant, cette mesure d'exposition est insuffisante pour caractériser la consommation de tabac vie entière, car elle ne tient compte ni des effets propres de la durée, de l'intensité, et du délai depuis l'arrêt du tabac, ni de leurs interactions. Nous avons constaté que l'intensité et la durée du tabagisme étaient des facteurs prédictifs indépendants du risque de cancer du poumon chez les femmes. En outre, nous avons constaté une interaction entre la durée et l'intensité sous un modèle multiplicatif, c'est-à-dire que le risque de cancer du poumon associé à la fois à une forte intensité et une longue durée de tabagisme était plus élevé que la multiplication des effets de chaque paramètre considéré séparément. Une analyse plus fine suggère également qu'au-delà de 10-19 cigarettes/jour, l'intensité de consommation de tabac n'aurait que peu d'impact sur le risque de cancer du poumon chez les fumeurs de courte durée (<20 ans).

Pour tenir compte des effets combinés de la durée, de l'intensité et du délai depuis l'arrêt du tabac, nous avons utilisé le CSI qui fournit une mesure globale du tabagisme au cours de la vie en intégrant les caractéristiques les plus importantes de l'histoire du tabagisme dans un score unique (Leffondre 2006). Le CSI permet de tenir compte des problèmes posés par la multicolinéarité entre la durée, l'intensité et le délai depuis l'arrêt du tabac lorsque ces variables sont introduites simultanément dans le même modèle de régression logistique. Nous avons observé une tendance dose-réponse claire entre le CSI et le risque de cancer du poumon, indiquant que ce score est fortement prédictif du risque de cancer du poumon. Nous avons également utilisé le CSI comme facteur d'ajustement pour l'étude des effets propres des habitudes tabagiques (inhalation, type de tabac, etc.).

3.4.2 Types histologiques de cancer du poumon

Comme dans les études précédentes chez les femmes (Kenfield 2008; Khuder 2001; Papadopoulos 2011; Seki 2013), nous avons constaté que le tabagisme était plus faiblement associé aux adénocarcinomes qu'aux carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules. En effet, dans notre étude, pour une augmentation du CSI d'une unité, les OR était 2,0 et 3,9 fois plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes et à petites cellules que pour les adénocarcinomes, respectivement. Ce gradient était reflété par la forte proportion de personnes n'ayant jamais fumé parmi les cas d'adénocarcinome (25,1 %), comparés aux carcinomes épidermoïdes (10,5 %) ou aux carcinomes à petites cellules (3,4 %).

3.4.3 Habitudes tabagiques, type de tabac

Nous avons constaté que l'inhalation profonde augmentait le risque de cancer du poumon. Ce résultat doit être considéré avec prudence car les associations persistaient mais n'étaient plus significatives après ajustement sur le CSI. D'autre part l'auto-déclaration des habitudes d'inhalation peut ne pas refléter correctement les niveaux de cotinine, un indicateur spécifique de la consommation de tabac (Tsutsumi 2002). Des études ont montré qu'il y a des différences significatives entre les habitudes tabagiques déclarées (profondeur de l'inhalation, longueur du mégot) et les valeurs mesurées de la cotinine urinaire (Tsutsumi 2002).

Nous avons constaté que l'utilisation de cigarettes sans filtre, que le fait de fumer du tabac brun plutôt que blond et des cigarettes classiques plutôt que 'light' étaient associés à des OR

plus élevés, bien que les associations diminuent généralement et ne soient plus significatives après ajustement sur le CSI.

En ce qui concerne le type de tabac fumé, un impact plus important du tabac brun est plausible car il a été montré que les niveaux d'adduits d'ADN cancérigènes étaient 1,5 fois plus élevés et l'excrétion de mutagènes urinaires 1,8 fois plus élevée chez les fumeurs de tabac brun comparés aux fumeurs de tabac blond (IARC 2012). Comme dans l'étude de Papadopoulos et al. (Papadopoulos 2011), nous n'avons pas trouvé de différence concernant les habitudes tabagiques au niveau des types histologiques de cancer du poumon, sauf pour l'utilisation de tabac brun qui était significativement associée au risque de carcinome épidermoïde. Cependant, les résultats par types histologiques sont basés sur de petits effectifs, et ne permettent pas de conclure.

3.4.4 Dépendance à la nicotine

La dépendance à la cigarette était associée à un risque accru de cancer du poumon pour chaque item du score de dépendance de Fagerström ainsi que pour le score global. Les associations étaient toujours apparentes après ajustement sur le CSI, contrôlant ainsi l'intensité, la durée et délai depuis l'arrêt du tabac, ce qui indique que la dépendance à la cigarette peut être un facteur de risque indépendant du cancer du poumon. Des résultats similaires ont été observés dans deux études cas-témoins (Gu 2014; Thomas 2020). Gu et al. ont étudié le délai entre le réveil et la première cigarette (Gu 2014) et ont observé un risque élevé de cancer du poumon pour les sujets concernés par un délai plus court. Thomas et al. (Thomas 2020) ont constaté que le risque de cancer du poumon augmentait avec le score global de dépendance de Fagerström ainsi qu'avec chacune de ses composantes, à l'exception de l'item lié au fait de fumer en étant alité à cause d'une maladie. Dans les deux études, les associations entre la dépendance à la cigarette et le cancer du poumon étaient les plus fortes chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes.

3.4.5 Mécanismes biologiques

La nicotine, l'ingrédient actif du tabac, est le principal facteur contribuant à la dépendance (IARC 2012). Bien que la nicotine ne soit pas considérée comme cancérigène, des études in vitro ont montré qu'elle pouvait contribuer au développement du cancer par plusieurs mécanismes : perturbation des voies de signalisation cellulaire, favorisation de la prolifération

cellulaire et de la migration des cellules endothéliales, augmentation des facteurs de croissance angiogéniques et diminution de la suppression des tumeurs (IARC 2012). Cependant, le rôle de la dépendance à la cigarette comme facteur de risque indépendant du cancer du poumon reste à confirmer.

Synthèse des résultats cancer du poumon et tabac chez la femme

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

4 Chapitre 4 : Facteurs menstruels et reproductifs (facteurs hormonaux endogènes)

4.1 Rappel des objectifs

Ce chapitre a pour objet l'étude des liens entre les facteurs menstruels et reproductifs (ou facteurs hormonaux endogènes) et le cancer du poumon.

4.2 Résultats

4.2.1 Facteurs menstruels et reproductifs

Le **Tableau 4-1** présente les OR associés à chacun des facteurs menstruels et reproductifs après ajustement sur l'âge et le département de résidence (modèle 1), ajustement supplémentaire sur le CSI (modèle 2), et enfin ajustement sur ces variables ainsi que sur le niveau d'éducation, l'IMC deux ans avant l'entretien et le statut ménopausique (Modèle 3).

Dans le modèle 1, les OR de cancer du poumon diminuaient avec l'âge à la ménopause et la durée de la vie reproductive, avec une tendance significative. Cette tendance était moins marquée dans les modèles 2 et 3 mais persistait pour l'âge à la ménopause ($p=0.05$) et pour la durée de la vie reproductive ($p<0.01$). Les autres facteurs menstruels étudiés n'étaient pas associés au risque de cancer du poumon quel que soit le modèle utilisé.

Concernant les facteurs reproductifs, le **Tableau 4-1** montre que la parité, l'âge à la première grossesse à terme, et l'allaitement étaient inversement associés au risque de cancer du poumon dans le modèle 1. Les associations avec la parité et l'âge à la première grossesse à terme disparaissaient après ajustement sur le CSI (modèle 2) indiquant que le tabac joue un rôle de confusion majeur dans l'association observée. En revanche, l'OR associé avec l'allaitement restait inférieur à 1 et à la limite de la significativité dans les modèles 2 et 3 (OR 0.76 IC95% 0.58-1.01), mais il n'existait pas de relation dose-effet significative avec la durée de l'allaitement.

Dans la suite des analyses, seuls les résultats basés sur le modèle 3 avec ajustement complet sur les facteurs d'appariement (âge, département), le CSI, l'éducation, l'IMC et le statut ménopausique le cas échéant seront présentés.

Tableau 4-1. Odds ratios de cancer du poumon associés avec les facteurs menstruels et reproductifs.

	Cas N = 716 (%)	Témoins N = 757 (%)	Model 1 OR (IC 95%)	<i>p</i> <i>trend</i>	Model 2 OR (IC 95%)	<i>p</i> <i>trend</i>	Model 3 OR (IC 95%)	<i>p</i> <i>trend</i>
ÂGE AUX 1ères REGLES (ans)								
≤11	150 (21,0)	173 (22,9)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
12	159 (22,2)	164 (21,7)	1,14 (0,84 - 1,55)		1,28 (0,91 - 1,82)		1,21 (0,85 - 1,73)	
13	171 (23,9)	183 (24,2)	1,10 (0,81 - 1,49)		1,16 (0,83 - 1,63)		1,05 (0,74 - 1,48)	
14	131 (18,3)	135 (17,8)	1,15 (0,83 - 1,59)		1,20 (0,83 - 1,73)		1,06 (0,73 - 1,54)	
≥15	105 (14,7)	102 (13,5)	1,18 (0,83 - 1,67)	0,38	1,26 (0,85 - 1,87)	0,35	1,13 (0,75 - 1,68)	0,85
<i>En continu par pas de 1 an</i>			1,02 (0,96 - 1,09)		1,03 (0,97 - 1,11)		1,01 (0,94 - 1,08)	
STATUT MÉNOPAUSIQUE ^a								
Non-ménopausées	90 (12,6)	85 (11,2)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
Ménopausées	626 (87,4)	672 (88,8)	1,21 (0,78 - 1,89)		0,69 (0,42 - 1,13)		0,69 (0,42 - 1,12)	
NATURE DE LA MÉNOPAUSE ^a								
Naturelle	602 (96,2)	655 (97,5)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
Induite	24 (3,8)	17 (2,5)	1,58 (0,84 - 2,97)		1,44 (0,71 - 2,95)		1,56 (0,76 - 3,20)	
ÂGE À LA MÉNOPAUSE ^a (ans)								
≤48	236 (37,7)	176 (26,2)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
49 - 51	218 (34,8)	248 (36,9)	0,66 (0,50 - 0,86)		0,79 (0,59 - 1,07)		0,80 (0,59 - 1,08)	
52 - 53	85 (13,6)	113 (16,8)	0,56 (0,40 - 0,79)		0,72 (0,49 - 1,06)		0,72 (0,49 - 1,07)	
≥54	87 (13,9)	135 (20,1)	0,49 (0,35 - 0,69)	<0,001	0,73 (0,50 - 1,07)	0,05	0,72 (0,49 - 1,06)	0,05
<i>En continu pour 1 an</i>			0,95 (0,93 - 0,97)		0,98 (0,95 - 1,00)		0,97 (0,95 - 1,00)	
DURÉE DE LA VIE REPRODUCTIVE (ans)								
<35	264 (36,9)	197 (26,0)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
35-37	172 (24,0)	172 (22,7)	0,75 (0,57 - 1,00)		0,73 (0,53 - 1,01)		0,72 (0,52 - 0,99)	
38-39	125 (17,5)	172 (22,7)	0,56 (0,41 - 0,75)		0,62 (0,44 - 0,87)		0,61 (0,43 - 0,86)	
>39	155 (21,7)	216 (28,5)	0,54 (0,40 - 0,72)	<0,001	0,67 (0,49 - 0,93)	<0,01	0,68 (0,49 - 0,94)	<0,01
<i>En continu pour 5 ans</i>			0,84 (0,76 - 0,94)		0,88 (0,78 - 0,98)		0,87 (0,77 - 0,98)	
NOMBRE DE CYCLES VIE ENTIERE								
<313	209 (29,2)	194 (25,6)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
313 - 396	173 (24,2)	185 (24,4)	0,90 (0,67 - 1,20)		0,93 (0,67 - 1,28)		0,97 (0,70 - 1,34)	
397 - 464	183 (25,6)	192 (25,4)	0,94 (0,70 - 1,25)		0,93 (0,67 - 1,28)		0,96 (0,69 - 1,33)	
>464	151 (21,1)	186 (24,6)	0,81 (0,60 - 1,09)	0,22	0,95 (0,68 - 1,34)	0,73	1,01 (0,71 - 1,42)	0,97
<i>En continu pour 50 cycles</i>			0,95 (0,91 - 1,00)		0,97 (0,92 - 1,02)		0,98 (0,92 - 1,03)	

Tableau 4 – 1 (suite)	Cas	Témoins	Model 1	p trend	Model 2	p trend	Model 3	p trend
	N = 716 (%)	N = 757 (%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	
GESTITÉ								
Nulligeste	103 (14,4)	104 (13,7)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
1	118 (16,5)	94 (12,4)	1,26 (0,86 - 1,86)		1,18 (0,77 - 1,82)		1,21 (0,78 - 1,87)	
2	162 (22,6)	201 (26,6)	0,80 (0,56 - 1,12)		0,81 (0,55 - 1,18)		0,78 (0,53 - 1,16)	
3	135 (18,9)	156 (20,6)	0,85 (0,59 - 1,22)		0,78 (0,52 - 1,17)		0,78 (0,52 - 1,17)	
>3	198 (27,7)	202 (26,7)	0,94 (0,67 - 1,32)	0,42	0,91 (0,62 - 1,33)	0,39	0,85 (0,58 - 1,25)	0,19
PARITÉ								
Nullipare	160 (22,4)	150 (19,8)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
1	175 (24,4)	168 (22,2)	0,96 (0,70 - 1,31)		1,05 (0,74 - 1,48)		1,04 (0,73 - 1,48)	
2	243 (33,9)	276 (36,5)	0,79 (0,59 - 1,05)		0,89 (0,65 - 1,22)		0,90 (0,65 - 1,24)	
3	95 (13,3)	100 (13,2)	0,84 (0,58 - 1,21)		1,11 (0,74 - 1,67)		1,05 (0,69 - 1,59)	
>3	43 (6,0)	63 (8,3)	0,59 (0,38 - 0,93)	0,02	0,81 (0,49 - 1,35)	0,56	0,69 (0,40 - 1,17)	0,31
ÂGE À LA PREMIERE GROSSESSE À TERME (ans) ^b								
≤21	174 (31,4)	155 (25,5)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
22 - 25	139 (25,1)	160 (26,4)	0,77 (0,56 - 1,06)		0,78 (0,54 - 1,11)		0,78 (0,53 - 1,13)	
26 - 29	137 (24,7)	153 (25,2)	0,78 (0,57 - 1,08)		0,87 (0,61 - 1,25)		0,86 (0,58 - 1,26)	
≥30	105 (18,9)	139 (22,9)	0,66 (0,47 - 0,94)	0,03	0,86 (0,59 - 1,26)	0,59	0,87 (0,57 - 1,31)	0,66
<i>En continu pour 5 ans</i>			0,86 (0,78 - 0,96)		0,92 (0,82 - 1,04)		0,92 (0,81 - 1,04)	
GROSSESSES NON MENÉES À TERME								
Jamais	343 (47,9)	367 (48,5)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
Au moins une fausse couche, GEU, IVG, IMG	373 (52,1)	390 (51,5)	1,01 (0,82 - 1,24)		0,86 (0,68 - 1,08)		0,84 (0,66 - 1,06)	
ALLAITEMENT ^b								
Non	222 (40,1)	179 (29,5)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
Oui	332 (59,9)	427 (70,5)	0,62 (0,48 - 0,79)		0,77 (0,58 - 1,01)		0,76 (0,58 - 1,01)	
DURÉE DE L'ALLAITEMENT (mois) ^b								
<1	255 (46,5)	218 (36,1)	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
1-6	193 (35,2)	233 (38,6)	0,70 (0,54 - 0,91)		0,77 (0,57 - 1,03)		0,79 (0,59 - 1,07)	
>6	100 (18,3)	153 (25,3)	0,54 (0,39 - 0,74)	<0,001	0,83 (0,59 - 1,19)	0,41	0,77 (0,53 - 1,10)	0,19
<i>En continu pour 3 mois</i>			0,99 (0,96 - 1,02)		1,03 (1,00 - 1,06)		1,02 (0,99 - 1,05)	

Model 1 : ajusté sur l'âge et le département ; Model 2 = model 1 + CSI ; Model 3 = Model 2 + niveau d'éducation + IMC + statut ménopause

^a Uniquement chez les femmes ménopausées - ^b Uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme

4.2.2 Facteurs menstruels et reproductifs selon le statut ménopausique

Le **Tableau 4-2** présente les OR associés aux facteurs menstruels et reproductifs séparément chez les femmes ménopausées et non ménopausées.

4.2.2.1 Facteurs menstruels

Chez les femmes non ménopausées, les OR de cancer du poumon associés à un âge aux premières règles au-delà de 11 ans étaient augmentés de façon non significative, et sans tendance linéaire claire. Des OR inférieurs à 1 mais non significatifs ont été également observés pour des durées de la vie reproductive au-delà de 37 années, mais avec des effectifs faibles. En revanche, le nombre total de cycles était associé positivement avec le cancer du poumon chez les femmes non-ménopausées avec un test de tendance significative ($p=0,02$).

Chez les femmes ménopausées, des associations inverses avec l'âge à la ménopause (p tendance 0,05) et avec la durée de la vie reproductive (p tendance 0,04) ont été observées. Aucune association n'apparaissait avec l'âge aux premières règles ou avec le nombre de cycles.

4.2.2.2 Facteurs reproductifs

La parité et la durée de l'allaitement étaient associées négativement avec le risque de cancer du poumon chez les femmes non-ménopausées avec des OR inférieurs à 1 au-delà d'une grossesse ou au-delà de 6 mois d'allaitement. Cette association inverse pourrait suggérer l'existence d'une confusion résiduelle liée au tabac, du fait d'une diminution de la consommation lors des périodes de grossesse et d'allaitement. Aucune association marquante avec les facteurs reproductifs étudiés n'était observée chez les femmes ménopausées.

Tableau 4-2. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le risque du cancer du poumon selon le statut ménopausique.

	NON-MÉNOPAUSÉES			MÉNOPAUSÉES			p interaction
	Cas (N=90)/ Tém (N=85)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=626)/ Tém (N=672)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	
ÂGE AUX 1ères REGLES (ans)							0,64
≤11	26/27	1,00 (Réf.)		124/146	1,00 (Réf.)		
12	17/18	1,53 (0,58 - 4,07)		142/146	1,22 (0,83 - 1,79)		
13	21/17	1,71 (0,65 - 4,50)		150/166	1,00 (0,68 - 1,46)		
14	14/13	1,07 (0,37 - 3,11)		117/122	1,07 (0,71 - 1,61)		
≥15	12/10	1,83 (0,60 - 5,56)	0,43	93/92	1,11 (0,72 - 1,72)	0,92	
<i>En continu pour 1 an</i>		<i>1,13 (0,93 - 1,39)</i>			<i>1,00 (0,93 - 1,08)</i>		
ÂGE À LA MÉNOPAUSE^b (ans)							
≤48					1,00 (Réf.)		
49 - 51					0,80 (0,59 - 1,08)		
52 - 53					0,72 (0,49 - 1,07)		
≥54					0,72 (0,49 - 1,06)	0,05	
<i>En continu pour 1 an</i>					<i>0,97 (0,95 - 1,00)</i>		
DURÉE DE LA VIE REPRODUCTIVE (ans)							0,82
<35	64/58	1,00 (Réf.)		200/139	1,00 (Réf.)		
35-37	18/15	1,31 (0,45 - 3,82)		154/157	0,73 (0,51 - 1,04)		
38-39	5/7	0,33 (0,07 - 1,65)		120/165	0,64 (0,45 - 0,93)		
>39	3/5	0,42 (0,06 - 3,06)	0,40	152/211	0,71 (0,50 - 1,01)	0,04	
<i>En continu pour 5 ans</i>		<i>0,60 (0,23 - 1,58)</i>			<i>0,89 (0,77 - 1,01)</i>		
NOMBRE DE CYCLES VIE ENTIERE							0,17
<313	40/51	1,00 (Réf.)		169/143	1,00 (Réf.)		
313 - 396	27/18	2,33 (0,98 - 5,56)		146/167	0,85 (0,59 - 1,22)		
397 - 464	16/9	3,99 (1,21 - 13,11)		167/183	0,85 (0,60 - 1,21)		
>464	7/7	2,43 (0,58 - 10,27)	0,02	144/179	0,93 (0,64 - 1,34)	0,62	
<i>En continu pour 50 cycles</i>		<i>1,27 (1,02 - 1,58)</i>			<i>0,96 (0,91 - 1,02)</i>		

^a OR ajustés sur l'âge, le département, le CSI, le niveau d'éducation, et l'IMC 2 ans avant l'entretien.

^b Femmes ménopausées seulement

Tableau 4 – 2 (suite)	NON-MÉNOPAUSÉES			MÉNOPAUSÉES			p interaction
	Cas (N=90)/ Tém (N=85)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=626)/ Tém (N=672)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	
GESTITÉ							0,45
Nulligeste	15/12	1,00 (Réf.)		88/92	1,00 (Réf.)		
1	12/6	1,46 (0,36 - 5,95)		106/88	1,19 (0,75 - 1,91)		
2	20/16	0,90 (0,29 - 2,82)		142/185	0,77 (0,50 - 1,18)		
3	20/20	0,77 (0,25 - 2,32)		115/136	0,78 (0,50 - 1,22)		
>3	23/31	0,50 (0,17 - 1,51)	0,09	175/171	0,92 (0,60 - 1,40)	0,48	
PARITÉ							0,23
Nullipare	22/18	1,00 (Réf.)		138/132	1,00 (Réf.)		
1	19/12	1,85 (0,62 - 5,56)		156/156	1,00 (0,68 - 1,47)		
2	32/28	0,83 (0,33 - 2,13)		211/248	0,93 (0,65 - 1,32)		
3	12/16	0,43 (0,14 - 1,37)		83/84	1,20 (0,76 - 1,89)		
>3	5/11	0,31 (0,07 - 1,42)	0,03	38/52	0,80 (0,44 - 1,43)	0,85	
ÂGE À LA PREMIERE GROSSESSE À TERME (ans)							0,05
≤21	11/15	1,00 (Réf.)		163/140	1,00 (Réf.)		
22 - 25	11/15	0,97 (0,24 - 4,02)		128/145	0,76 (0,51 - 1,13)		
26 - 29	27/20	2,11 (0,52 - 8,51)		110/133	0,74 (0,49 - 1,12)		
≥30	18/17	1,74 (0,43 - 7,12)	0,36	87/122	0,82 (0,53 - 1,27)	0,41	
<i>En continu pour 5 ans</i>		<i>1,33 (0,88 - 2,01)</i>			<i>0,88 (0,77 - 1,01)</i>		
ALLAITEMENT^c							0,24
Non	24/11	1,00 (Réf.)		198/168	1,00 (Réf.)		
Oui	44/56	0,47 (0,18 - 1,26)		288/371	0,82 (0,61 - 1,10)		
DURÉE DE L'ALLAITEMENT (mois)^b							0,10
<1	27/14	1,00 (Réf.)		228/204	1,00 (Réf.)		
1-6	27/23	1,05 (0,37 - 3,02)		166/210	0,79 (0,57 - 1,09)		
>6	13/30	0,23 (0,08 - 0,70)	<0,01	87/123	0,91 (0,61 - 1,35)	0,71	
<i>En continu pour 3 mois</i>		<i>0,84 (0,73 - 0,97)</i>			<i>1,04 (1,00 - 1,08)</i>		

^a OR ajustés sur l'âge, le département, le CSI, le niveau d'éducation, et l'IMC 2 ans avant l'entretien.

^c Uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme.

4.2.3 Facteurs menstruels et reproductifs selon le statut tabagique

Le **Tableau 4-3** présente les OR de cancer du poumon pour les facteurs menstruels et reproductifs séparément chez les non-fumeuses, les anciennes fumeuses et les fumeuses actuelles.

4.2.3.1 Facteurs menstruels

Chez les non-fumeuses, un âge aux premières règles au-delà de 11 ans était associé à des OR élevés (p de tendance 0,06), et une durée de vie reproductive dans les classes de plus de 35 ans était associée avec une diminution des OR d'un facteur 2 environ (p de tendance $<0,01$). Chez les ex-fumeuses, l'âge à la ménopause et la durée de la vie reproductive étaient associées négativement avec les OR de cancer du poumon. Aucune association avec les facteurs menstruels n'était observée chez les fumeuses actuelles.

4.2.3.2 Facteurs reproductifs

Aucune association avec les facteurs reproductifs étudiés n'était observée chez les non-fumeuses. La gestité et la parité étaient inversement associées avec le cancer du poumon chez les anciennes fumeuses avec une diminution des OR chez les femmes ayant 1 grossesse ou plus, avec une tendance linéaire significative avec le nombre de gestations ($p < 0,01$). L'allaitement est associé inversement avec le cancer du poumon chez les fumeuses actuelles (OR = 0,47 ; IC95% 0,28 – 0,79).

Les interactions entre le statut tabagique d'une part et la gestité, la parité, et l'allaitement d'autre part étaient respectivement de 0,01, 0,05 et 0,07.

Tableau 4-3. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le risque du cancer du poumon selon le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES			EX-FUMEUSES			FUMEUSES			p interaction
	Cas (N=142)/ Tém (N=341)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=201)/ Tém (N=246)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=373)/ Tém (N=170)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	
ÂGE AUX 1ères REGLES (ans)										0,26
≤11	23/82	1,00 (Réf.)		40/54	1,00 (Réf.)		87/37	1,00 (Réf.)		
12	32/72	1,53 (0,80 - 2,92)		48/60	1,06 (0,56 - 2,02)		79/32	1,23 (0,66 - 2,28)		
13	31/84	1,29 (0,68 - 2,48)		55/63	1,02 (0,54 - 1,90)		85/36	1,02 (0,56 - 1,87)		
14	29/56	1,97 (0,99 - 3,92)		29/42	0,87 (0,43 - 1,77)		73/37	0,91 (0,48 - 1,71)		
≥15	27/47	1,91 (0,95 - 3,84)	0,06	29/27	1,16 (0,53 - 2,53)	1,00	49/28	0,77 (0,39 - 1,50)	0,31	
<i>En continu pour 1 an</i>		1,10 (0,98 - 1,24)			1,00 (0,87 - 1,16)			0,95 (0,84 - 1,07)		
STATUT MÉNOPAUSIQUE^b										0,90
Non-ménopausées	31/44	1,00 (Réf.)		14/12	1,00 (Réf.)		45/29	1,00 (Réf.)		
Ménopausées	111/297	0,57 (0,25 - 1,30)		187/234	0,31 (0,10 - 0,95)		328/141	1,34 (0,60 - 3,01)		
ÂGE À LA MÉNOPAUSE (ans)^b										0,48
≤48	27/70	1,00 (Réf.)		76/59	1,00 (Réf.)		133/47	1,00 (Réf.)		
49 – 51	35/118	0,76 (0,41 - 1,40)		56/82	0,57 (0,32 - 0,98)		127/48	1,29 (0,75 - 2,19)		
52 – 53	24/41	1,62 (0,80 - 3,28)		29/47	0,48 (0,25 - 0,94)		32/25	0,45 (0,22 - 0,90)		
≥54	25/68	0,92 (0,47 - 1,80)	0,86	26/46	0,65 (0,33 - 1,29)	0,05	36/21	0,78 (0,37 - 1,62)	0,28	
<i>En continu pour 1 an</i>		0,99 (0,94 - 1,05)			0,96 (0,91 - 1,01)			0,98 (0,93 - 1,03)		
DURÉE DE LA VIE REPRODUCTIVE (ans)										0,48
<35	53/85	1,00 (Réf.)		63/54	1,00 (Réf.)		148/58	1,00 (Réf.)		
35-37	25/71	0,53 (0,28 - 0,99)		54/55	0,83 (0,46 - 1,49)		93/46	0,82 (0,48 - 1,40)		
38-39	24/79	0,46 (0,24 - 0,88)		42/60	0,57 (0,31 - 1,05)		59/33	0,78 (0,43 - 1,43)		
>39	40/106	0,59 (0,33 - 1,05)	<0,01	42/77	0,55 (0,30 - 1,00)	0,03	73/33	0,84 (0,46 - 1,53)	0,46	
<i>En continu pour 5 ans</i>		0,86 (0,70 - 1,06)			0,77 (0,61 - 0,97)			0,95 (0,77 - 1,16)		
NOMBRE DE CYCLES VIE ENTIERE										0,58
<313	44/81	1,00 (Réf.)		57/59	1,00 (Réf.)		108/54	1,00 (Réf.)		
313 - 396	30/82	0,76 (0,42 - 1,37)		48/53	1,15 (0,62 - 2,12)		95/50	1,16 (0,68 - 1,99)		
397 - 464	34/93	0,75 (0,42 - 1,34)		51/63	0,66 (0,36 - 1,20)		98/36	1,48 (0,84 - 2,61)		
>464	34/85	0,86 (0,47 - 1,56)	0,54	45/71	0,90 (0,49 - 1,65)	0,40	72/30	1,34 (0,72 - 2,49)	0,21	
<i>En continu pour 50 cycles</i>		0,95 (0,86 - 1,05)			0,92 (0,83 - 1,02)			1,04 (0,95 - 1,14)		

^a OR ajustés sur l'âge, le département, le CSI, le niveau d'éducation, l'IMC 2 ans avant l'entretien et statut ménopausique (le cas échéant)

^b Femmes ménopausées uniquement

Tableau 4 – 3 (suite). Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le risque du cancer du poumon selon le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES			EX-FUMEUSES			FUMEUSES ACTUELLES			
	Cas (N=142)/ Tém (N=341)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=201)/ Tém (N=246)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	Cas (N=373)/ Tém (N=170)	OR (IC à 95%) ^a	p tend	p interaction
GESTITÉ										0,01
Nulligeste	14/51	1,00 (Réf.)		42/31	1,00 (Réf.)		47/22	1,00 (Réf.)		
1	29/32	3,18 (1,41 - 7,19)		29/38	0,48 (0,22 - 1,03)		60/24	1,24 (0,59 - 2,63)		
2	30/98	1,05 (0,49 - 2,22)		52/62	0,53 (0,27 - 1,04)		80/41	1,04 (0,52 - 2,09)		
3	24/69	1,13 (0,52 - 2,48)		38/49	0,43 (0,21 - 0,88)		73/38	1,06 (0,53 - 2,15)		
>3	45/91	1,55 (0,75 - 3,23)	0,98	40/66	0,27 (0,13 - 0,57)	<0,01	113/45	1,30 (0,67 - 2,55)	0,51	
PARITÉ										0,05
Nullipare	20/63	1,00 (Réf.)		54/48	1,00 (Réf.)		86/39	1,00 (Réf.)		
1	40/62	1,87 (0,95 - 3,69)		40/66	0,49 (0,26 - 0,91)		95/40	1,39 (0,77 - 2,51)		
2	46/127	1,11 (0,59 - 2,09)		70/85	0,68 (0,38 - 1,21)		127/64	1,12 (0,65 - 1,91)		
3	24/53	1,27 (0,61 - 2,64)		29/28	0,81 (0,37 - 1,76)		42/19	1,23 (0,58 - 2,61)		
>3	12/36	0,84 (0,34 - 2,09)	0,41	8/19	0,23 (0,07 - 0,74)	0,14	23/8	1,69 (0,59 - 4,88)	0,50	
ÂGE À LA PREMIERE GROSSESSE À TERME (ans)^b										0,37
≤21	35/76	1,00 (Réf.)		42/46	1,00 (Réf.)		97/33	1,00 (Réf.)		
22 – 25	23/83	0,63 (0,33 - 1,22)		38/45	1,00 (0,49 - 2,03)		78/32	0,74 (0,37 - 1,48)		
26 – 29	36/60	1,21 (0,63 - 2,31)		36/58	0,94 (0,46 - 1,91)		65/35	0,62 (0,31 - 1,26)		
≥30	28/59	1,02 (0,51 - 2,03)	0,56	31/49	1,07 (0,49 - 2,32)	0,89	46/31	0,68 (0,32 - 1,45)	0,30	
<i>En continu pour 5 ans</i>		<i>1,05 (0,84 - 1,31)</i>			<i>0,93 (0,74 - 1,18)</i>			<i>0,85 (0,68 - 1,07)</i>		
ALLAITEMENT^b										0,07
Non	31/82	1,00 (Réf.)		57/62	1,00 (Réf.)		134/35	1,00 (Réf.)		
Oui	91/196	1,20 (0,72 - 1,99)		90/136	0,81 (0,49 - 1,35)		151/95	0,47 (0,28 - 0,79)		
DURÉE DE L'ALLAITEMENT (mois)^b										0,54
<1	36/102	1,00 (Réf.)		66/72	1,00 (Réf.)		153/44	1,00 (Réf.)		
1- 6	44/89	1,49 (0,86 - 2,58)		56/84	0,80 (0,46 - 1,38)		93/60	0,51 (0,30 - 0,87)		
>6	38/85	1,18 (0,65 - 2,12)	0,85	24/42	0,83 (0,42 - 1,66)	0,63	38/26	0,49 (0,24 - 0,98)	0,05	
<i>En continu pour 3 mois</i>		<i>1,03 (0,99 - 1,07)</i>			<i>1,05 (0,95 - 1,16)</i>			<i>0,99 (0,93 - 1,04)</i>		

^a OR ajustés sur l'âge, le département, le CSI, le niveau d'éducation, l'IMC 2 ans avant l'entretien et le statut ménopausique

^b Uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme

4.2.4 Facteurs menstruels et reproductifs et risque de cancer du poumon par type histologique

Le **Tableau 4-4** présente les OR associés aux facteurs menstruels et reproductifs pour les adénocarcinomes et les autres types histologiques, que nous n'avons pas distingués du fait des petits effectifs.

La durée de vie reproductive était inversement associée au risque d'adénocarcinome (p de tendance 0,03) et au risque d'autres types histologiques (p de tendance 0,02). Il n'y avait pas de différence selon le type histologique (p homogénéité NS). Aucune association avec les autres facteurs menstruels étudiés n'était apparente dans nos données.

Pour les types histologiques autres que l'adénocarcinome, le **Tableau 4-4** montre une tendance à la diminution des OR avec l'âge à la première grossesse (p tendance 0,02) et une association inverse avec l'allaitement. Aucune association avec les adénocarcinomes n'était apparente pour les facteurs reproductifs.

Tableau 4-4. Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le type histologique.

	Témoins	Adénocarcinomes		p tend	Autres types histologiques		p tend	p test d'homogénéité
	N = 757 (%)	N = 514 (%)	OR (IC 95%) ^a		N =202	OR (IC 95%) ^a		
ÂGE AUX 1ères REGLES (ans)								
≤11	173 (22,9)	120 (23,4)	1,00 (Réf.)		30 (14,9)	1,00 (Réf.)		
12	164 (21,7)	108 (21,0)	1,03 (0,71 - 1,49)		51 (25,3)	2,34 (1,33 - 4,13)		0,16
13	183 (24,2)	121 (23,5)	0,91 (0,64 - 1,31)		50 (24,8)	1,83 (1,04 - 3,23)		0,52
14	135 (17,8)	90 (17,5)	0,92 (0,62 - 1,37)		41 (20,3)	1,90 (1,04 - 3,48)		0,47
≥15	102 (13,5)	75 (14,6)	0,97 (0,64 - 1,47)	0,65	30 (14,9)	1,97 (1,04 - 3,74)	0,12	0,53
<i>En continu pour 1 an</i>			<i>0,98 (0,91 - 1,06)</i>			<i>1,09 (0,98 - 1,21)</i>		<i>0,06</i>
STATUT MÉNOPAUSIQUE								
Non-ménopausées	85 (11,2)	77 (15,0)	1,00 (Réf.)		13 (6,4)	1,00 (Réf.)		
Ménopausées	672 (88,8)	437 (85,0)	0,70 (0,42 - 1,16)		189 (93,6)	0,81 (0,35 - 1,86)		0,7
ÂGE À LA MÉNOPAUSE (ans)^b								
≤48	176 (26,2)	159 (36,4)	1,00 (Réf.)		77 (40,7)	1,00 (Réf.)		
49 – 51	248 (36,9)	148 (33,9)	0,77 (0,56 - 1,07)		70 (37,0)	0,87 (0,56 - 1,35)		0,29
52 – 53	113 (16,8)	63 (14,4)	0,73 (0,49 - 1,11)		22 (11,6)	0,66 (0,36 - 1,22)		0,79
≥54	135 (20,1)	67 (15,3)	0,74 (0,50 - 1,11)	0,35	20 (10,6)	0,62 (0,33 - 1,15)	0,92	0,51
<i>En continu pour 1 an</i>			<i>0,97 (0,95 - 1,00)</i>			<i>0,97 (0,93 - 1,01)</i>		<i>0,95</i>
DURÉE DE LA VIE REPRODUCTIVE (ans)								
<35	197 (26,0)	189 (36,8)	1,00 (Réf.)		75 (37,1)	1,00 (Réf.)		
35-37	172 (22,7)	120 (23,4)	0,73 (0,52 - 1,02)		52 (25,7)	0,74 (0,46 - 1,18)		0,71
38-39	172 (22,7)	87 (16,9)	0,60 (0,42 - 0,87)		38 (18,8)	0,66 (0,40 - 1,09)		0,46
>39	216 (28,5)	118 (23,0)	0,72 (0,51 - 1,02)	0,03	37 (18,3)	0,55 (0,33 - 0,92)	0,02	0,18
<i>En continu pour 5 ans</i>			<i>0,90 (0,79 - 1,02)</i>			<i>0,81 (0,68 - 0,97)</i>		<i>0,25</i>
NOMBRE DE CYCLES VIE ENTIÈRE								
<313	194 (25,6)	154 (30,0)	1,00 (Réf.)		55 (27,2)	1,00 (Réf.)		
313 - 396	185 (24,4)	126 (24,5)	0,96 (0,69 - 1,35)		47 (23,3)	1,03 (0,62 - 1,69)		0,87
397 - 464	192 (25,4)	127 (24,7)	0,94 (0,66 - 1,32)		56 (27,7)	1,10 (0,67 - 1,78)		0,65
>464	186 (24,6)	107 (20,8)	0,99 (0,69 - 1,42)	0,86	44 (21,8)	1,13 (0,67 - 1,90)	0,62	0,78
<i>En continu pour 50 cycles</i>			<i>0,97 (0,92 - 1,03)</i>			<i>1,00 (0,92 - 1,08)</i>		<i>0,59</i>

^a Ajusté sur âge, département, le CSI, le niveau d'éducation, l'IMC 2 ans avant l'entretien, et le statut ménopausique.

^b Uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme.

Tableau 4 – 4 (suite). Association entre les facteurs menstruels et reproductifs et le type histologique.

	Témoins	Adénocarcinomes	p tend	Autres types histologiques	p tend	p test d'homogénéité
	N = 757 (%)	N = 514 (%)	OR (IC 95%) ^a	N = 202 (%)	OR (IC 95%) ^a	
GESTITÉ						
Nulligeste	104 (13,7)	83 (16,2)	1,00 (Réf.)	20 (9,9)	1,00 (Réf.)	
1	94 (12,4)	80 (15,6)	1,06 (0,67 - 1,67)	38 (18,8)	2,16 (1,09 - 4,30)	0,91
2	201 (26,6)	117 (22,8)	0,71 (0,47 - 1,06)	45 (22,3)	1,32 (0,69 - 2,52)	0,56
3	156 (20,6)	92 (17,9)	0,69 (0,45 - 1,05)	43 (21,3)	1,39 (0,72 - 2,70)	0,29
>3	202 (26,7)	142 (27,6)	0,77 (0,52 - 1,15)	56 (27,7)	1,35 (0,72 - 2,56)	0,79
PARITÉ						
Nullipare	150 (19,8)	115 (22,37)	1,00 (Réf.)	45 (22,3)	1,00 (Réf.)	0,61
1	168 (22,2)	129 (25,1)	1,05 (0,73 - 1,52)	46 (22,8)	1,02 (0,60 - 1,75)	0,21
2	276 (36,5)	171 (33,3)	0,85 (0,61 - 1,20)	72 (35,6)	1,12 (0,69 - 1,83)	0,61
3	100 (13,2)	72 (14,0)	1,04 (0,67 - 1,60)	23 (11,4)	1,13 (0,59 - 2,18)	0,62
>3	63 (8,3)	27 (5,3)	0,59 (0,33 - 1,06)	16 (7,9)	1,12 (0,51 - 2,48)	0,13
ÂGE À LA PREMIERE GROSSESSE À TERME (ans)^b						
≤21	155 (25,5)	108 (27,1)	1,00 (Réf.)	66 (42,0)	1,00 (Réf.)	0,02
22 - 25	160 (26,4)	95 (23,9)	0,84 (0,56 - 1,26)	44 (28,0)	0,64 (0,37 - 1,09)	0,33
26 - 29	153 (25,2)	111 (27,9)	1,03 (0,69 - 1,54)	26 (16,6)	0,46 (0,25 - 0,84)	0,07
≥30	139 (22,9)	84 (21,1)	1,02 (0,66 - 1,58)	21 (13,4)	0,50 (0,26 - 0,97)	0,23
<i>En continu pour 5 ans</i>			<i>0,97 (0,85 - 1,11)</i>		<i>0,74 (0,60 - 0,91)</i>	<i>0,01</i>
ALLAITEMENT^b						
Non	179 (29,5)	146 (36,8)	1,00 (Réf.)	76 (48,4)	1,00 (Réf.)	
Oui	427 (70,5)	251 (63,2)	0,83 (0,62 - 1,12)	81 (51,6)	0,57 (0,38 - 0,87)	0,07
DURÉE DE L'ALLAITEMENT (mois)^b						
<1	218 (36,1)	170 (43,3)	1,00 (Réf.)	85 (54,8)	1,00 (Réf.)	0,18
1-6	233 (38,6)	146 (37,2)	0,87 (0,64 - 1,20)	47 (30,3)	0,56 (0,35 - 0,89)	0,14
>6	153 (25,3)	77 (19,6)	0,80 (0,55 - 1,17)	23 (14,8)	0,66 (0,36 - 1,19)	0,93
<i>En continu pour 3 mois</i>			<i>1,02 (0,99 - 1,06)</i>		<i>0,99 (0,93 - 1,06)</i>	<i>0,33</i>

^a Ajusté sur âge, département, le CSI, le niveau d'éducation, l'IMC 2 ans avant l'entretien, et le statut ménopausique.

^b Uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme.

4.3 Discussion

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

Chez les femmes non-ménopausées, le nombre total de cycles était associé positivement, tandis qu'une relation inverse était observée pour l'allaitement.

Chez les non-fumeuses, la durée de vie reproductive était inversement associée au risque de cancer du poumon, avec une relation dose-effet. Chez les ex-fumeuses, l'âge à la ménopause, la durée de la vie reproductive et le nombre de grossesses étaient associés à une diminution des OR. L'allaitement et la durée de l'allaitement étaient associés à une réduction de risque uniquement chez les fumeuses actuelles.

La durée de vie reproductive était associée à une diminution du risque de cancer du poumon, indépendamment du type histologique (adénocarcinomes ou autres types). L'âge tardif à première grossesse à terme était associé avec un risque diminué des types histologiques autres que l'adénocarcinome.

4.3.1 *Cycles menstruels, durée de la vie reproductive et ménopause*

Nos résultats ne montrent pas de relation nette entre l'âge aux premières règles et le cancer du poumon, à l'exception des non-fumeuses chez lesquelles les OR élevés à la limite de la significativité sont observés pour les âges tardifs à la ménarche. L'âge aux premières règles n'était pas associé au cancer du poumon dans des méta-analyses (Ben Khedher 2017; Zhang 2012), ou des études de cohorte ou cas témoins (Baik 2010; Kabat 2007; Kreuzer 2003; Schwartz 2007; Schwartz 2015) portant sur des populations européennes et d'Amérique du Nord. Les résultats d'études menées chez les femmes asiatiques sont contradictoires : une analyse poolée chez les femmes asiatiques a mis en évidence une augmentation du risque de

cancer du poumon chez les femmes ayant eu leurs premières règles après 14 ans, avec une tendance significative (Jin 2020) alors que d'autres études ont rapporté une diminution de risque avec l'âge tardif à ménarche (Brenner 2003; He 2017). Concernant le type histologique, Seow et al. ont trouvé une augmentation de risque des adénocarcinomes chez femmes ayant eu leurs premières règles à un âge supérieur ou égal à 15 ans, et aucun effet pour les autres types histologiques. Dans notre étude, bien que les associations soient positives pour les autres types histologiques mais pas pour les adénocarcinomes, les OR n'étaient pas statistiquement différents.

Le nombre de cycles menstruels était associé à une augmentation du risque chez les femmes non-ménopausées. A noter que les effectifs des femmes non-ménopausées sont très faibles dans notre étude et les intervalles de confiance des OR particulièrement larges, ce qui implique de rester prudent sur l'interprétation de ces résultats. Brenner et al. ont montré une absence d'effet du nombre de cycles menstruels vie entière sur le cancer du poumon dans une population de femmes asiatiques (Brenner 2003).

La durée de la vie reproductive est une variable construite à partir de l'âge aux premières règles et de l'âge à la ménopause chez les femmes ménopausées et de l'âge aux premières règles et l'âge à la date de référence pour les femmes non-ménopausées. L'un des principaux résultats de notre analyse est l'observation d'une association inverse entre la durée de la vie reproductive et le cancer du poumon identique pour les adénocarcinomes et les autres types histologiques. Chez les femmes ménopausées, ce résultat est porté essentiellement par l'association inverse avec l'âge tardif à la ménopause qui détermine une durée de vie reproductive plus élevée, mais également par l'âge aux premières règles qui est associé positivement au risque de cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses et ex-fumeuses.

La diminution du risque du cancer du poumon chez les femmes à longue durée de vie reproductive a été rapportée par des études sur des populations asiatiques de femmes non-fumeuses (Liu 2005; Weiss 2008). L'effet protecteur de la longue durée de vie reproductive a également été retrouvé dans une population européenne (Pesatori 2013a) et dans une méta-analyse portant sur des populations asiatiques, européennes et nord-américaines (Zhang 2012), mais la plupart des études n'ont pas mis en évidence une telle association (Gallagher 2013; Jeon 2020; K Jin 2019; Jin 2020; Schwartz 2007). L'association inverse entre l'âge à la ménopause et le cancer du poumon a été largement montrée dans la littérature (Baik 2010;

Ben Khedher 2017; Brenner 2003; Pesatori 2013a; Vohra 2019; Weiss 2008), bien que certaines études chez des femmes asiatiques aient rapporté des associations positives (He 2017; K Jin 2019; Wu-Williams 1990). Ceci peut s'expliquer par des différences de comportements de santé, le tabac étant moins fréquent chez les femmes asiatiques qu'en Europe. Ainsi l'âge précoce de la ménopause n'est pas le reflet d'une exposition délétère comme il peut l'être en Europe/Amérique du Nord.

Dans nos données, l'association inverse avec la durée de la vie de vie reproductive, et dans une moindre mesure avec l'âge à la ménopause a été observée de façon nette chez les non-fumeuses, ce qui exclut a priori l'existence d'un effet de confusion résiduel lié à la consommation de tabac. En effet, le tabagisme actif ou passif présente des effets anti-oestrogéniques et réduit la longueur de la vie reproductive en favorisant l'arrivée plus précoce de la ménopause ; une étude a par ailleurs montré que l'exposition au tabagisme passif du père était associée à une réduction de la durée de la vie reproductive chez la fille (Fukuda 2011). Le fait d'observer une association entre le cancer du poumon et la durée de vie reproductive chez les femmes n'ayant jamais fumé est donc en faveur d'un effet propre de la durée de la vie reproductive sur le risque de cancer du poumon.

4.3.2 Grossesses et allaitement

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association entre le nombre de grossesses (la gestité et la parité) et le risque du cancer du poumon globalement et par type histologique. Les résultats dans la littérature divergent, mais la majorité des études ne rapportent pas d'association avec la gestité (Brenner 2003; Gallagher 2013; Koushik 2009; Schwartz 2007; Vohra 2019) ou la parité (Ben Khedher 2017; Brenner 2003; Dahabreh 2012; He 2017; Koushik 2009; Pesatori 2013a; Wu-Williams 1990). D'autres études ont rapporté une association inverse entre risque de cancer du poumon et le nombre de grossesses (K Jin 2019). Dans notre étude, l'association inverse significative avec la gestité et la parité observée par exemple chez les ex-fumeuses pourrait être expliquée par un effet de confusion résiduelle lié au tabac, non pris totalement en compte par l'ajustement sur le CSI, et correspondant à la diminution ou l'arrêt de la consommation de tabac durant les grossesses. Ainsi, nous n'observons aucune association avec la parité ou la gestité chez les non-fumeuses, ce qui n'est pas en faveur d'un effet propre de ces facteurs sur le risque de cancer du poumon.

Dans notre étude, le fait d'avoir allaité était associé à une diminution du risque de cancer du poumon, notamment chez les femmes fumeuses et chez les non-ménopausées. L'association inverse avec l'allaitement observée dans des études antérieures (Ben Khedher 2017; He 2017), n'est cependant pas confirmée par la plupart des autres (Gallagher 2013; Jeon 2020; Koushik 2009; Liu 2005; Pesatori 2013a). A nouveau, l'hypothèse d'un effet de confusion résiduel en rapport avec l'arrêt du tabagisme durant l'allaitement pourrait expliquer les associations inverses observées dans nos données.

4.3.3 Mécanismes biologiques

Des études ont montré que les récepteurs œstrogènes (ER) sont exprimés dans les poumons et jouent probablement un rôle dans le développement pulmonaire foetal (Brandenberger 1997; Siegfried 2014; Slowikowski 2017). Les ER ont été détectés dans les tissus pulmonaires sains mais également dans les CBNPC (Slowikowski 2017). La fréquence plus élevée des adénocarcinomes pulmonaires chez les femmes que chez les hommes suggère fortement l'implication de facteurs liés au sexe dans l'étiologie de cette maladie. L'expression de l'ER- β est plus élevée dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes (Omoto 2001). À l'heure actuelle, le rôle des œstrogènes dans la carcinogénèse pulmonaire n'est pas clairement établi, mais plusieurs hypothèses mécanistiques ont été proposées : Les récepteurs hormonaux, surexprimés dans les lignées cellulaires de CBNPC, peuvent jouer un rôle dans la régulation des gènes ou dans la modulation de l'expression des gènes dans les cellules tumorales ; les œstrogènes joueraient le rôle de carcinogène en formant des adduits d'ADN, ou encore en activant des facteurs de croissance tel que le facteur de croissance épidermique (EGF) servant de médiateur à la division cellulaire dans le cancer du poumon ; enfin, les œstrogènes interagiraient avec la consommation de cigarettes, en accélérant le métabolisme des dérivés carcinogènes du tabac (Meireles 2010; Siegfried 2014).

Cependant, ces hypothèses n'expliquent pas clairement les associations possibles avec l'âge tardif à la ménopause, la durée de la vie reproductive, la parité et l'allaitement. Certains auteurs considèrent que les changements hormonaux survenant pendant la grossesse peuvent réduire le risque de cancer du poumon (Gallagher 2013). Des études expérimentales ont montré que les œstrogènes stimulent la croissance des cellules des tumeurs pulmonaires humaines non à petites cellules : ainsi l'absence de production régulière d'œstrogènes par les ovaires au cours de la grossesse pourrait contribuer ainsi à une réduction du risque de cancer

du poumon qui augmente avec la parité (Meinhold 2011). Il a également été suggéré que les œstrogènes pourraient jouer un rôle de compétiteur avec les HAP au niveau de leur liaison avec les récepteurs hormonaux du tissu pulmonaire, limitant ainsi le potentiel cancérigène de ces derniers (Schabath 2004). La crédibilité biologique d'un rôle bénéfique des œstrogènes dans la pathogenèse des cancers du poumon découle également des découvertes selon lesquelles l'œstradiol peut interagir de manière unique avec le récepteur ER- β (Patel 2004). De plus, il a été démontré que les œstrogènes influencent la production de cytokines (Bird 2008) et jouent un rôle important dans la régénération alvéolaire et le contrôle de la matrice extracellulaire (Morani 2008), en prévenant l'inflammation chronique et la fibrose pulmonaire.

Ces hypothèses biologiques devraient être étayées par des études complémentaires et confirmées par des résultats épidémiologiques.

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

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

5 Chapitre 5 : Facteurs hormonaux exogènes (contraceptifs et traitements hormonaux de la ménopause THM)

5.1 Rappel du contexte et objectifs

Cette partie de la thèse a pour but d'étudier l'effet des facteurs hormonaux exogènes (contraceptifs hormonaux et THM) sur le risque de cancer du poumon.

La plupart des études antérieures ont rapporté des résultats contradictoires. Au-delà du simple statut exposé/non exposé, nous proposons ici d'explorer le rôle des traitements hormonaux sur le risque de cancer du poumon en tenant compte des dates de début et de fin des traitements, des durées totales d'exposition, des délais depuis l'arrêt des traitements, et en considérant les différents types de contraceptifs et de THM.

5.2 Résultats

5.2.1 Résultats sur l'ensemble de l'échantillon d'étude

5.2.1.1 Contraceptifs hormonaux

Le **Tableau 5-1** montre une relation inverse entre le cancer du poumon et la prise de contraceptifs hormonaux (OR 0,70, IC95% 0,50 – 0,99) et de contraceptifs oraux associés à d'autres traitements (anneaux, implants, patchs, et stérilets) avec un OR de 0,40 (IC95% : 0,22 – 0,72). Il n'y avait pas d'association significative entre les contraceptifs oraux seuls et le cancer du poumon (OR 0,72, IC95% 0,51 – 1,01). En utilisant comme classe de référence les femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs hormonaux, les OR associés à l'âge de début, l'âge de fin, le délai depuis l'arrêt ou la durée totale de traitement ne montraient aucune tendance significative.

Nous avons également calculé les OR associés à l'âge de début, l'âge de fin, le délai depuis l'arrêt, et la durée totale de prise de contraceptifs oraux seuls, par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs. Les résultats sont identiques au tableau 5-1 et sont présentés en **Annexe 2**.

Tableau 5-1. Contraceptifs hormonaux et cancer du poumon.

	Cas N = 716 (%)	Témoins N = 757 (%)	OR (95% CI)	p tend
JAMAIS DE CONTRACEPTIF HORMONAL	112 (16,0)	108 (14,6)	1,00 (Réf.)	
PRISE DE CONTRACEPTIF HORMONAL	587 (84,0)	632 (85,4)	0,70 (0,50 ; 0,99)	
TYPE DE CONTRACEPTIF				
Contraceptif oral seul	552 (79,0)	569 (76,9)	0,72 (0,51 ; 1,01)	
CO + autres contraceptifs*	35 (5,0)	63 (8,5)	0,40 (0,22 ; 0,72]	
AGE DE DÉBUT (ans) ^a				
<18	120 (17,2)	106 (14,4)	0,57 (0,36 ; 0,92)	
18-20	213 (30,6)	191 (25,9)	0,75 (0,50 ; 1,12)	
21-24	126 (18,1)	158 (21,4)	0,64 (0,43 ; 0,97)	
≥25	126 (18,1)	175 (23,7)	0,76 (0,51 ; 1,14)	0,36
AGE DE FIN (ans) ^a				
<29	148 (21,2)	151 (20,5)	0,63 (0,42 ; 0,95)	
29-34	134 (19,2)	143 (19,4)	0,78 (0,52 ; 1,18)	
35-44	159 (22,8)	172 (23,3)	0,67 (0,45 ; 1,01)	
≥45	144 (20,7)	164 (22,2)	0,72 (0,48 ; 1,09)	0,70
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^b				
Utilisatrices actuelles	41 (5,9)	53 (7,2)	0,48 (0,25 ; 0,93)	
1-14	110 (15,8)	124 (16,8)	0,63 (0,39 ; 1,02)	
15-24	141 (20,2)	113 (15,3)	0,90 (0,59 ; 1,39)	
25-34	145 (20,8)	173 (23,4)	0,64 (0,43 ; 0,96)	
≥35	148 (21,2)	167 (22,6)	0,69 (0,46 ; 1,03)	0,82
DURÉE TOTALE (ans)				
<5	125 (17,9)	146 (19,8)	0,73 (0,48 ; 1,11)	
5-9	109 (15,6)	134 (18,2)	0,59 (0,38 ; 0,90)	
10-19	186 (26,7)	190 (25,8)	0,72 (0,49 ; 1,07)	
≥20	165 (23,7)	160 (21,7)	0,76 (0,51 ; 1,15)	0,73

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien et durée de la vie reproductive.

* anneaux, implants, patchs, stérilets

^a Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif étudié.

^b Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

5.2.1.2 Traitements hormonaux de la ménopause

Les associations entre les variables caractérisant la prise de THM et le cancer du poumon sont présentées dans le **Tableau 5-2**.

Les OR associés à la prise de THM sont supérieurs à 1, mais non significativement augmentés pour tous THM confondus et quel que soit le type de THM considéré. Ce résultat n'était pas modifié par l'âge de début et de fin, le délai depuis l'arrêt du traitement. Par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THM, l'OR chez les femmes ayant une courte durée d'exposition (< 5 ans) aux THM était de 1,66, IC 95% 1,02-2,70, mais cette augmentation du risque n'était pas confirmée pour les plus longues durées d'exposition.

Nous avons également calculé les OR associés à l'âge de début, l'âge de fin, le délai depuis l'arrêt, et la durée totale de traitement par œstro-progestatifs seuls d'une part et par œstrogènes seuls d'autre part, par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THM. Les résultats sont identiques au **Tableau 5-2** et sont présentés en **Annexe 3**.

Tableau 5-2. Traitements hormonaux de la ménopause et cancer du poumon.

	Cas N = 626 (%)	Témoins N = 672 (%)	OR (95% CI)	P tend
Jamais de THM	423 (74,1)	467 (75,9)	1,00 (Réf.)	
Prise de THM	148 (25,9)	148 (24,1)	1,28 (0,93 ; 1,76)	
TYPE DE THM*				
Œstro-progestatifs	88 (15,4)	90 (14,6)	1,15 (0,78 ; 1,71)	
Œstrogènes	51 (8,9)	59 (9,6)	1,13 (0,71 ; 1,79)	
Tibolone	6 (1,1)	5 (0,8)	2,52 (0,69 ; 9,19)	
AGE DE DÉBUT (ans) ^a				
<45	21 (3,7)	23 (3,7)	0,93 (0,43 ; 2,01)	
45-54	112 (19,6)	92 (15,0)	1,53 (1,06 ; 2,20)	
≥ 55	15 (2,6)	33 (5,4)	0,80 (0,39 ; 1,65)	0,28
AGE DE FIN (ans) ^a				
<55	51 (8,9)	43 (7,0)	1,38 (0,83 ; 2,29)	
55-64	73 (12,8)	73 (11,9)	1,33 (0,88 ; 2,01)	
≥ 65	24 (4,2)	32 (5,2)	1,02 (0,53 ; 1,96)	0,33
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^b				
Utilisatrices actuelles	51 (8,9)	48 (7,8)	1,36 (0,84 ; 2,19)	
<2	38 (6,7)	38 (6,2)	1,25 (0,72 ; 2,17)	
2-9	25 (4,4)	38 (6,2)	0,93 (0,50 ; 1,73)	
≥ 10	34 (6,0)	24 (3,9)	1,73 (0,89 ; 3,37)	0,42
DURÉE TOTALE (ans) ^a				
<5	53 (9,3)	43 (7,0)	1,66 (1,02 ; 2,70)	
5-9	31 (5,4)	45 (7,3)	0,94 (0,54 ; 1,63)	
≥ 10	64 (11,2)	60 (9,8)	1,26 (0,79 ; 2,00)	0,43

OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

* Une femme a pu prendre plusieurs types de traitement au cours de la vie. Les totaux par type de traitement peuvent être supérieurs au nombre de cas et de témoins. Certaines femmes ont pris un THM mais l'absence de nom d'un des 2 composants du traitement ne nous a pas permis de les classer parmi un type de THM (cas: n=9, témoins: n=3).

Certaines femmes ont une exposition au THM manquante et n'apparaissent pas dans les effectifs car elles ont déclaré une prise de THM sans donner aucune indication sur le nom du ou des composants du traitement (Données manquantes : Cas, n=55 ; témoins, n=57).

^a Uniquement chez les femmes concernées par le traitement hormonal étudié.

^b Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

5.2.2 Facteurs hormonaux exogènes et risque du cancer du poumon selon le statut tabagique

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5-3** pour les contraceptifs et le **Tableau 5-4** pour les THM.

5.2.2.1 Contraceptifs hormonaux selon le statut tabagique

Les OR associés aux traitements contraceptifs ne varient pas en fonction du statut tabagique (**Tableau 5-3**). Le p d'interaction entre la prise de contraceptifs (oui/non) et le statut tabagique était de 0,81. Les résultats pour les contraceptifs oraux seuls sont montrés en **Annexe 4**.

5.2.2.2 THM selon le statut tabagique

Pour une raison d'effectif, les analyses concernant les THM ont été stratifiées sur le statut tabagique en deux classes (fumeuses, comprenant les consommatrices actuelles et les ex-fumeuses, et les non fumeuses) (**Tableau 5-4**). La prise de THM (tous types) était associée positivement au cancer du poumon uniquement chez les fumeuses, avec un OR de 1,52 (IC95% 1,02-2,27). Les OR étaient plus élevés chez les fumeuses actuelles que chez les non fumeuses (p d'interaction = 0,23). On note que les femmes fumeuses et utilisatrices actuelles de THM avaient un OR = 2,06 (IC%95 1,13 – 3,77).

Nous avons également calculé les OR stratifiés sur le statut tabagique associés à l'âge de début, l'âge de fin, le délai depuis l'arrêt, et la durée totale de traitement par œstroprogestatifs, d'une part, par œstrogènes seuls d'autre part, par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THM. Les résultats sont identiques au **Tableau 5-4** et sont présentés en **Annexe 5**. On note notamment que les femmes fumeuses et utilisatrices actuelles d'œstroprogestatifs avaient un OR de 2,68 (1,29 – 5,55).

Tableau 5-3. ORs de cancer du poumon associés aux traitements contraceptifs hormonaux selon le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES			EX-FUMEUSES			FUMEUSES		
	Ncas=142/ Ntém=341	OR (95% CI) ^a	p tend	Ncas=201/ Ntém=246	OR (95% CI) ^a	p tend	Ncas=373/ Ntém=170	OR (95% CI) ^a	p tend
Jamais de contraceptif hormonal	31 / 60	1,00 (Réf.)		24 / 32	1,00 (Réf.)		57 / 16	1,00 (Réf.)	
OUI	109/271	0.67 [0.39-1.14]		173/210	0.89 (0.45-1.72)		305/151	0.51 (0.26-1.01)	
TYPE DE CONTRACEPTIF									
Contraceptif oral seul	106/240	0.71 [0.42-1.23]		164/194	0.89 [0.46-1.73]		282/135	0.51 [0.26-1.01]	
CO + autres *	3/31	0.15 [0.04-0.55]		9/16	0.78 [0.24-2.51]		23/16	0.44 [0.16-1.24]	
AGE DE DÉBUT (ans)^b									
<18	13 / 26	0,67 (0,26 ; 1,68)		24 / 38	0,55 (0,21 ; 1,42)		83 / 42	0,42 (0,19 ; 0,95)	
18-20	27 / 79	0,56 (0,28 ; 1,10)		69 / 63	1,05 (0,48 ; 2,30)		117 / 49	0,63 (0,30 ; 1,34)	
21-24	33 / 75	0,77 (0,41 ; 1,47)		27 / 48	0,58 (0,26 ; 1,33)		66 / 35	0,49 (0,23 ; 1,06)	
≥25	36 / 91	0,66 (0,35 ; 1,23)	0,93	52 / 59	1,11 (0,53 ; 2,33)	0,19	38 / 25	0,45 (0,19 ; 1,04)	0,94
AGE DE FIN (ans)^b									
<29	25 / 58	0,71 (0,36 ; 1,42)		34 / 51	0,60 (0,27 ; 1,34)		89 / 42	0,50 (0,23 ; 1,05)	
29-34	30 / 63	0,74 (0,38 ; 1,43)		46 / 53	0,90 (0,41 ; 1,94)		58 / 27	0,65 (0,28 ; 1,49)	
35-44	32 / 79	0,67 (0,35 ; 1,29)		43 / 45	1,01 (0,45 ; 2,27)		84 / 48	0,42 (0,20 ; 0,90)	
≥45	22 / 71	0,55 (0,27 ; 1,10)	0,38	49 / 59	1,09 (0,51 ; 2,35)	0,09	73 / 34	0,57 (0,26 ; 1,26)	0,92
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans)^c									
Utilisatrices actuelles	8 / 26	0.24 (0.08 ; 0.77)		7 / 12	0,96 (0,22 ; 4,26)		26 / 15	0,49 (0,16 ; 1,47)	
1-14	27 / 56	0,64 (0,30 ; 1,38)		29 / 35	1,00 (0,38 ; 2,65)		54 / 33	0,35 (0,15 ; 0,84)	
15-24	21 / 55	0,59 (0,29 ; 1,23)		34 / 30	1,49 (0,64 ; 3,49)		86 / 28	0,86 (0,38 ; 1,91)	
25-34	29 / 67	0,75 (0,39 ; 1,44)		52 / 63	0,82 (0,38 ; 1,77)		64 / 43	0,36 (0,16 ; 0,77)	
≥35	24 / 67	0,71 (0,36 ; 1,41)	0,34	50 / 68	0,74 (0,35 ; 1,56)	0,19	74 / 32	0,55 (0,25 ; 1,20)	0,78
DURÉE TOTALE (ans)^b									
<5	30 / 72	0,74 (0,39 ; 1,42)		36 / 49	0,69 (0,31 ; 1,54)		59 / 25	0,56 (0,25 ; 1,28)	
5-9	22 / 48	0,75 (0,36 ; 1,55)		31 / 50	0,61 (0,27 ; 1,37)		56 / 36	0,44 (0,20 ; 0,95)	
10-19	27 / 89	0,44 (0,23 ; 0,87)		58 / 53	1,31 (0,61 ; 2,80)		101 / 48	0,58 (0,27 ; 1,24)	
≥20	30 / 62	0,91 (0,45 ; 1,80)	0,60	47 / 56	1,01 (0,46 ; 2,23)	0,20	88 / 42	0,47 (0,22 ; 1,02)	0,25

* Autres : anneaux, implants, patchs, stérilets

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Tableau 5-4. Association entre les traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES		FUMEUSES		p interaction
	Ncas=111/ N tém=297	OR (95% CI) ^a	Ncas=515/ Ntém=375	OR (95% CI) ^a	
Jamais de THM	76 / 202	1,00 (Réf.)	347 / 265	1,00 (Réf.)	
Prise de THM	24 / 70	0,96 (0,54 ; 1,74)	124 / 78	1,52 (1,02 ; 2,27)	0,23
Œstro-progestatifs	11 / 42	0,84 (0,39 ; 1,81)	77 / 48	1,40 (0,86 ; 2,28)	
Œstrogènes	10 / 26	0,99 (0,42 ; 2,30)	41 / 33	1,27 (0,71 ; 2,27)	
Tibolone	2 / 2	2,51 (0,31 ; 20,04)	4 / 3	3,21 (0,58 ; 17,66)	
AGE DE DÉBUT (ans)^b					
<50	6 / 26	0,51 (0,18 ; 1,42)	63 / 34	1,49 (0,84 ; 2,65)	
≥ 50	18 / 44	1,30 (0,66 ; 2,57)	61 / 44	1,54 (0,93 ; 2,56)	
AGE DE FIN (ans)^b					
<60	2 / 32	0,97 (0,45 ; 2,11)	75 / 46	1,45 (0,90 ; 2,34)	
≥60	12 / 38	0,95 (0,44 ; 2,07)	49 / 32	1,64 (0,92 ; 2,94)	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans)^c					
Utilisatrices actuelles	5 / 24	0,63 (0,22 ; 1,78)	46 / 24	2,06 (1,13 ; 3,77)	
1-9	7 / 20	1,01 (0,38 ; 2,70)	31 / 18	1,37 (0,68 ; 2,78)	
≥10	12 / 26	1,27 (0,56 ; 2,92)	47 / 36	1,18 (0,65 ; 2,15)	
DURÉE TOTALE (ans)^b					
<10	15 / 42	0,95 (0,48 ; 1,90)	69 / 46	1,53 (0,95 ; 2,47)	
≥10	9 / 28	0,99 (0,41 ; 2,38)	55 / 32	1,50 (0,84 ; 2,70)	

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement hormonal étudié.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

5.2.3 *Prise de contraceptifs hormonaux et cancer du poumon selon le statut ménopausique*

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5-5**. Il n'y avait pas de différence entre les OR des femmes non-ménopausées et ménopausées pour toutes les variables contraceptifs (tous confondus). Cependant l'âge de fin, la durée et le délai depuis l'arrêt des contraceptifs tout type confondu avaient une tendance significative chez les non-ménopausées. Chez les non-ménopausées, plus l'âge de fin de consommation était tardif ($p=0,02$), plus le délai depuis l'arrêt était court ($p=0,02$) et plus la durée d'exposition était longue ($p=0,03$) et moins l'OR était élevé. Ceci n'a pas été observé chez les ménopausées.

Les résultats des analyses limitées aux contraceptifs oraux seuls sont montrés en **Annexe 6**.

Tableau 5-5. Association entre les traitements contraceptifs et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut ménopausique.

	NON-MÉNOPAUSÉES			MÉNOPAUSÉES			
	Cas (N=90)/ Tém (N=85)	OR (95% CI) ^a	p trend	Cas (N=626)/ Tém (N=672)	OR (95% CI) ^a	p trend	p interaction
Jamais de contraceptif hormonal	7 / 6	1,00 (Réf.)		105 / 102	1,00 (Réf.)		
OUI	82 / 79	0,59 (0,15 ; 2,28)		505 / 553	0,73 (0,51 ; 1,04)		0,94
TYPE DE CONTRACEPTIF							
Contraceptif oral seul	66 / 53	0,72 (0,18 ; 2,87)		846 / 516	0,73 (0,51 ; 1,05)		
CO + autres *	16 / 26	0,33 (0,07 ; 1,47)		19 / 37	0,44 (0,21 ; 0,93)		
AGE DE DÉBUT (ans) ^b							
<18	35 / 32	0,53 (0,12 ; 2,26)		85 / 74	0,59 (0,35 ; 1,00)		
18-20	27 / 29	0,47 (0,11 ; 2,02)		186 / 162	0,81 (0,53 ; 1,25)		
21-24	9 / 6	1,04 (0,18 ; 6,11)		117 / 152	0,63 (0,41 ; 0,98)		
≥25	11 / 12	0,77 (0,16 ; 3,73)	0,46	115 / 163	0,78 (0,51 ; 1,19)	0,55	
AGE DE FIN (ans) ^b							
<29	17 / 12	1,09 (0,23 ; 5,14)		131 / 139	0,61 (0,40 ; 0,95)		
29-34	17 / 13	0,75 (0,15 ; 3,77)		117 / 130	0,80 (0,52 ; 1,23)		
35-44	37 / 37	0,55 (0,13 ; 2,32)		122 / 135	0,69 (0,45 ; 1,07)		
≥45	11 / 17	0,25 (0,05 ; 1,26)	0,02	133 / 147	0,81 (0,53 ; 1,25)	0,27	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c							
Utilisatrices actuelles	33 / 40	0,40 (0,10 ; 1,67)		8 / 13	0,41 (0,14 ; 1,22)		
1-14	27 / 29	0,56 (0,13 ; 2,43)		83 / 95	0,73 (0,44 ; 1,23)		
15-24	18 / 7	1,81 (0,34 ; 9,71)		123 / 106	0,88 (0,56 ; 1,39)		
25-34	4 / 3	1,01 (0,10 ; 9,92)		141 / 170	0,67 (0,44 ; 1,02)		
≥35	0 / 0	-	0,02	148 / 167	0,70 (0,46 ; 1,05)	0,63	
DURÉE TOTALE (ans) ^b							
<5	13 / 7	1,18 (0,23 ; 5,98)		112 / 139	0,72 (0,47 ; 1,11)		
5-9	13 / 15	0,64 (0,13 ; 3,19)		96 / 119	0,60 (0,38 ; 0,95)		
10-19	34 / 28	0,66 (0,16 ; 2,84)		152 / 162	0,72 (0,47 ; 1,09)		
≥20	22 / 29	0,32 (0,07 ; 1,41)	0,03	143 / 131	0,90 (0,58 ; 1,39)	0,67	

* Autres : anneaux, implants, patches, stérilets

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

5.2.4 Association entre les facteurs hormonaux exogènes et les principaux types histologiques du cancer du poumon

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5-6**. Les OR pour les variables contraceptifs (tous types) étaient globalement inférieurs à 1 ; cependant, les associations étaient plus marquées pour les types histologiques autres qu'adénocarcinomes, notamment pour la variable âge au début du traitement contraceptif, variable pour laquelle le test de tendance était significatif (plus l'âge de début était tardif, plus le risque de cancer du poumon augmentait, $p=0,01$). La comparaison de tous les OR deux à deux était non significative sauf pour la variable âge de début des contraceptifs ($p= 0,02$). Les résultats des analyses limitées aux contraceptifs oraux seuls sont montrés en **Annexe 7**.

Concernant les THM, les résultats par type histologique sont présentés dans le **Tableau 5-7**. Globalement, les résultats sont non-significatifs, peu importe les variables étudiées. Les OR étaient plus élevés pour les adénocarcinomes par rapport aux autres types histologiques mais les tests de comparaison des OR deux par deux n'étaient pas significatifs sauf pour le délai depuis l'arrêt des THM (tous confondus). Les femmes ayant arrêté la prise de THM œstro-progestatifs depuis au moins 10 ans étaient moins à risque de cancer du poumon 'autres types histologiques' (OR : 0,32 (0,10 – 0,98)), contre un risque plus élevé pour l'adénocarcinome (OR : 1,17 (0,60 – 2,28)) avec un test d'homogénéité significatif ($p=0,01$) (**Annexe 8**). Cependant, les résultats pour les autres types de cancer du poumon sont basés sur un faible nombre de sujets.

Tableau 5-6. Association entre les traitements contraceptifs hormonaux et les principaux types histologiques du cancer du poumon.

	Témoins	Adénocarcinomes		P tend	Autres types histologiques		P tend	p test d'homogénéité
	N = 757	N = 514	OR (95% CI) ^a		N = 202	OR (95% CI) ^a		
Jamais de contraceptif hormonal	108	73	1,00 (Réf.)		39	1,00 (Réf.)		
OUI	632	430	0,75 (0,52 ; 1,08)		157	0,58 (0,35 ; 0,96)		0,30
TYPE DE CONTRACEPTIF								
Contraceptif oral seul	569	401	0,76 (0,53 ; 1,10)		151	0,59 (0,36 ; 0,98)		0,29
CO + autres [*]	63	29	0,43 (0,23 ; 0,80)		6	0,33 (0,12 ; 0,95)		0,63
CONTRACEPTIFS HORMONAUX - TOUT TYPE								
AGE DE DÉBUT (ans) ^b								
<18	106	98	0,71 (0,44 ; 1,16)		22	0,28 (0,14 ; 0,58)		< 0,01
18-20	191	160	0,84 (0,55 ; 1,29)		53	0,52 (0,29 ; 0,93)		0,20
21-24	158	81	0,63 (0,40 ; 0,98)		45	0,67 (0,37 ; 1,22)		0,06
≥25	175	90	0,78 (0,51 ; 1,19)	0,99	36	0,74 (0,40 ; 1,35)	0,01	0,24
AGE DE FIN (ans) ^b								
<29	151	105	0,67 (0,43 ; 1,04)		43	0,53 (0,29 ; 0,98)		0,91
29-34	143	96	0,81 (0,52 ; 1,25)		38	0,74 (0,40 ; 1,36)		0,53
35-44	172	126	0,77 (0,51 ; 1,19)		33	0,40 (0,21 ; 0,74)		0,01
≥45	164	102	0,74 (0,48 ; 1,14)	0,78	42	0,70 (0,38 ; 1,30)	0,70	0,37
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c								
Utilisatrices actuelles	53	35	0,52 (0,26 ; 1,02)		6	0,35 (0,11 ; 1,11)		0,72
1-14	124	85	0,67 (0,40 ; 1,10)		25	0,53 (0,26 ; 1,10)		1,00
15-24	113	99	0,93 (0,59 ; 1,47)		42	0,83 (0,45 ; 1,55)		0,55
25-34	173	106	0,70 (0,46 ; 1,08)		39	0,49 (0,27 ; 0,89)		0,51
≥35	167	104	0,74 (0,48 ; 1,14)	0,72	44	0,55 (0,31 ; 1,00)	0,85	0,77
DURÉE TOTALE (ans) ^b								
<5	146	86	0,73 (0,47 ; 1,14)		39	0,73 (0,40 ; 1,35)		0,24
5-9	134	80	0,65 (0,41 ; 1,01)		29	0,46 (0,24 ; 0,86)		0,52
10-19	190	134	0,75 (0,50 ; 1,15)		52	0,64 (0,36 ; 1,15)		0,71
≥20	160	129	0,86 (0,56 ; 1,33)	0,76	36	0,48 (0,26 ; 0,90)	0,07	0,04

^{*} Autres : anneaux, implants, patchs, stérilets

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis moins d'un an.

Tableau 5-7. Association entre les traitements hormonaux de la ménopause et les principaux types histologiques du cancer du poumon.

	Témoins	Adénocarcinomes		Autres types histologiques		p test d'homogénéité
	N = 757	N = 514	OR (95% CI) ^a	N = 202	OR (95% CI) ^a	
Jamais de THM	467	287	1,00 (Réf.)	136	1,00 (Réf.)	
Prise de THM	148	109	1,36 (0,98 ; 1,90)	39	1,06 (0,65 ; 1,72)	0,29
Œstro-progestatifs	90	64	1,22 (0,81 ; 1,83)	24	0,95 (0,53 ; 1,73)	0,39
Œstrogènes	59	38	1,22 (0,75 ; 1,99)	13	0,93 (0,45 ; 1,92)	0,45
Tibolone	5	6	3,04 (0,84 ; 10,97)	0	-	-
		THM – TOUT TYPE				
AGE DE DÉBUT (ans) ^b						
<50	60	51	1,26 (0,77 ; 2,05)	18	0,78 (0,39 ; 1,57)	0,20
≥ 50	88	58	1,43 (0,95 ; 2,17)	21	1,37 (0,74 ; 2,54)	0,57
AGE DE FIN (ans) ^b						
<60	78	66	1,42 (0,94 ; 2,13)	21	0,96 (0,53 ; 1,75)	0,24
≥ 60	70	43	1,29 (0,81 ; 2,06)	18	1,23 (0,62 ; 2,44)	0,67
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c						
Utilisatrices actuelles	48	35	1,31 (0,79 ; 2,16)	16	1,58 (0,78 ; 3,19)	0,18
1-9	38	28	1,31 (0,74 ; 2,33)	10	1,14 (0,49 ; 2,64)	0,89
≥ 10	62	46	1,47 (0,90 ; 2,42)	13	0,68 (0,32 ; 1,45)	0,04
DURÉE TOTALE (ans) ^b						
<10	88	63	1,36 (0,92 ; 2,03)	21	1,11 (0,62 ; 2,01)	0,89
≥ 10	60	46	1,36 (0,84 ; 2,21)	18	0,99 (0,50 ; 1,99)	0,53

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis moins d'un an.

5.3 Discussion

Dans cette partie de la thèse nous avons étudié la relation entre les traitements contraceptifs hormonaux et substitutifs de la ménopause et le cancer du poumon. Nos résultats ne montrent pas de lien clair entre les traitements hormonaux et le risque de cancer du poumon, que ce soit globalement, en fonction du statut tabagique, du statut ménopausique, ou du type histologique. Toutefois, certains résultats méritent d'être explorés plus attentivement : les odds ratios associés à l'utilisation d'un contraceptif hormonal, notamment chez les utilisatrices actuelles, étaient sensiblement diminués ; les odds ratios diminuaient également pour les âges jeunes au début et à l'arrêt de la contraception hormonale, et pour une durée de consommation des contraceptifs entre 5 et 9 ans. A l'inverse, un début des THM entre 45 et 54 ans et une durée d'exposition aux THM (tout type/œstro-progestatif) de moins de 5 ans étaient associés à une augmentation du risque. Cependant, l'absence de relation dose-effet pour toutes ces variables incite à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

On note également que parmi les fumeuses, les utilisatrices de THM et notamment les utilisatrices actuelles, avaient un risque de cancer du poumon significativement plus élevé que les non-utilisatrices. Enfin, dans les analyses par type histologique, les associations inverses observées avec les traitements contraceptifs étaient sensiblement plus marquées pour les types histologiques autres que les adénocarcinomes. Les associations avec les THM ne différaient pas selon le type histologique, à l'exception possible du délai depuis l'arrêt (association plus marquée avec l'adénocarcinome chez les femmes ayant arrêté depuis plus de 10 ans).

Dans la littérature, la plupart des études ont analysé l'association entre les facteurs hormonaux exogènes et le cancer du poumon chez les femmes en considérant la variable dichotomique exposée/non exposée ainsi que la durée d'exposition aux contraceptifs oraux et/ou aux THM avec des résultats contradictoires. D'autres variables comme l'âge au début du traitement, l'âge à la fin du traitement, le délai depuis la dernière prise, ou la composition des traitements ont été étudiées surtout pour le THM et rarement pour les contraceptifs oraux. Nous avons tenté d'étudier plus en détail les associations, en tenant compte de paramètres temporels tels que l'âge de début, l'âge de fin, le délai depuis l'arrêt et la durée

d'exposition. Nous avons également tenté de considérer dans les analyses les différents type de contraceptifs (oraux, autres) et de THM (œstrogènes, œstro-progestatifs, tibolone).

5.3.1 Traitements contraceptifs hormonaux

Le faible nombre de femmes utilisant d'autres moyens contraceptifs hormonaux que la contraception orale (implant, anneau, stérilet, patch) ne nous a pas permis de mener des analyses spécifiques sur ces dispositifs. Dans la littérature, 2 articles ont étudié le lien entre le cancer du poumon et l'utilisation des dispositifs intra-utérins (dont la nature mécanique ou hormonale n'était pas précisée) ; ils ont trouvé une association inverse significative (Dorjgochoo 2009; Weiss 2008).

5.3.1.1 Utilisatrices ou non

Dans la littérature, la grande majorité des études portent sur les contraceptifs oraux, qui sont les plus utilisés. Il en est de même dans notre population d'étude (plus de 80% des cas et des témoins ayant utilisé au moins une fois dans la vie cette méthode de contraception). La pilule reste aujourd'hui la méthode de contraception la plus utilisée en France, mais sa suprématie est remise en cause depuis quelques années. La « crise de la pilule » de 3e et 4e générations (risques de thrombo-embolies) a entraîné une désaffection vis-à-vis de la contraception orale avec une baisse du recours à la contraception orale de 50% en 2010 à 41% en 2013 chez les femmes de 15-49 ans (parmi celles concernées par la contraception). La baisse est particulièrement marquée chez les jeunes femmes qui se sont davantage tournées vers les nouvelles méthodes hormonales (implant, anneaux, patch) (Rahib 2017). Ce changement étant trop récent, il n'a probablement pas impacté la prise de contraceptifs oraux et des autres moyens de contraception hormonale des femmes de l'étude WELCA qui s'est déroulée entre 2014 et 2017 et inclut majoritairement des femmes âgées de plus de 50 ans.

Les résultats des études sur l'association entre le cancer du poumon et les contraceptifs oraux divergent : la plupart des études cas-témoins et de cohorte, principalement basées sur des populations américaines et asiatiques, ne trouvent pas d'association (Baik 2010; Dorjgochoo 2009; Elliott 2006; Kabat 2007; Schwartz 2007; Taioli 1994; Weiss 2008; Wu-Williams 1990) ; il en est de même pour la méta-analyse de Wu et al. (Wu 2014). Cependant, cette méta-analyse (Wu 2014) a mis en évidence, après stratification sur l'ethnie, un effet « protecteur » de l'usage des contraceptifs oraux (OR : 0,74 (IC à 95% 0,60 – 0,91)) limité aux études menées

en populations européennes (Elliott 2006; Kreuzer 2003; Pesatori 2013a). Certaines études n'ont pas trouvé d'association, néanmoins la mesure d'association était inférieure à 1 (Baik 2010; Elliott 2006; Kabat 2007; Schwartz 2007; Taioli 1994; Wu-Williams 1990). D'autres études retrouvent un effet « protecteur » de l'exposition aux contraceptifs oraux, dont une analyse poolée sur des populations asiatiques (Jin 2020), avec une relation dose-effet pour la durée de la prise, et une analyse poolée sur des populations américaines ou européennes (Pesatori 2013b) mais sans effet de la durée de la prise sur le risque. Au contraire, d'autres études trouvent des risques élevés de cancer du poumon chez les utilisatrices des contraceptifs oraux avec des associations significatives dans la population d'étude entière (He 2017) ou chez les femmes ménopausées, fumeuses/ex-fumeuses, avec une durée de prise supérieure à 5 ans (Baik 2010).

5.3.1.2 Âge au début d'exposition et délai depuis la première exposition

Dans notre étude, nous avons observé un OR inférieur à 1 chez les femmes qui commençaient tôt la contraception hormonale/orale (<18 ans) mais l'absence d'une relation dose-effet ne permet pas de conclure quant à un lien entre cette variable et le cancer du poumon. Comme dans notre étude, Kreuzer et al. ne retrouvent pas d'association entre l'âge au début de la contraception orale et le cancer du poumon (Kreuzer 2003). Elliott et al. ont étudié l'effet du délai depuis la première utilisation, et ne retrouvent aucun effet (Elliott 2006).

5.3.1.3 Âge à la dernière exposition et délai depuis la dernière exposition

Dans WELCA, les femmes n'ayant jamais arrêté l'utilisation de contraceptifs oraux ou ayant arrêté depuis moins d'un an (les « utilisatrices actuelles ») avaient un risque de cancer du poumon diminué par rapport aux femmes n'ayant jamais consommé ces traitements, mais aucune tendance n'a été retrouvée pour le temps depuis l'arrêt. Elliott et al. ont montré également l'absence de lien entre le cancer du poumon et ce paramètre (Elliott 2006).

5.3.1.4 Durée d'exposition

Quelques études ont examiné l'effet de la durée d'exposition aux contraceptifs oraux sur le cancer du poumon avec des résultats divergents. Baik et al. ont mis en évidence dans une population de femmes ménopausées avec des expositions passées aux contraceptifs oraux un effet délétère pour une durée supérieure à 5 ans, avec une tendance (Baik 2010) mais seulement chez les fumeuses et ex-fumeuses. Au contraire, dans notre étude, les mesures

d'association étaient inférieures à 1 et significatives uniquement pour les durées moyenne (5 à 9 ans) (tendance uniquement chez les non-ménopausées). Seow et al. ont trouvé des résultats similaires pour des expositions <10 ans mais uniquement pour l'adénocarcinome et sans tendance significative (Seow 2009). D'autres études ont retrouvé une association inverse avec la durée mais non significative (Brinton 2011; Dorjgochoo 2009). D'autres études ne trouvaient pas d'association entre la durée d'exposition aux contraceptifs oraux et le cancer du poumon (Elliott 2006; Hannaford 2007; Kabat 2007).

5.3.1.5 Interaction avec le tabac

Nous n'avons pas relevé d'interaction significative entre la prise de contraceptifs et le statut tabagique comme dans d'autres études (Kabat 2007; Meinhold 2011), mais il est à noter que la puissance statistique de notre étude était insuffisante pour pouvoir détecter de telles interactions. Dans l'étude de Pesatori et al., l'effet protecteur des contraceptifs oraux, observé dans toutes les strates de tabac, était plus important chez les ex-fumeuses, sans qu'une interaction soit présente (Pesatori 2013b). Dans WELCA, les fumeuses actuelles présentaient des OR légèrement plus faibles que les non-fumeuses et les ex-fumeuses pour toutes les variables des contraceptifs.

5.3.1.6 Types histologiques

Kreuzer et al. ont observé une association inverse entre la prise de contraceptifs oraux et le cancer du poumon, avec une diminution des OR moins importante pour les adénocarcinomes que pour les autres types histologiques (Kreuzer 2003). Dans notre étude, bien que les OR soient plus faibles pour certaines variables (âge de début et de fin par exemple) chez les femmes avec d'autres types histologiques que chez celles ayant des adénocarcinomes, le test de comparaison des OR deux par deux n'a pas permis de conclure à une différence entre les types histologiques. Au contraire, He et al., ont mis en évidence une relation positive entre les adénocarcinomes et les contraceptifs oraux, et une absence d'association avec les autres types histologiques (He 2017). Les autres études n'ont pas montré de différence selon le type histologique (Schwartz 2015). Pesatori et al. ont trouvé une association inverse entre les carcinomes épidermoïdes et l'utilisation de contraceptifs oraux, et aucune association pour les autres types histologiques (Pesatori 2013b). Dans notre étude, le faible nombre de cancers

épidermoïdes et à petites cellules n'a pas permis de mener des analyses séparées pour ces types de cancer du poumon.

5.3.2 Traitement hormonal de la ménopause

5.3.2.1 Utilisatrices ou non

La plupart des études cas-témoins ont mis en évidence une association inverse entre les THM et le cancer du poumon (Chen 2007; Pesatori 2013a), comme le confirment Jin et al. à travers une méta-analyse basée sur des cohortes (C Jin 2019), Pesatori et al. dans une analyse poolée d'études cas-témoins (Pesatori 2013b), et Yao et al. et Oh et al. dans des méta-analyses limitées aux études cas-témoins (Oh 2010; Yao 2013).

Un nombre important d'études de cohorte, ainsi qu'une méta-analyse regroupant des études cas-témoins et de cohorte (Oh 2010), ont conclu à l'absence d'association entre la prise des THM et le cancer du poumon, mais contrairement à notre étude, les mesures d'association étaient inférieures à 1 (Baik 2010; Brinton 2011). Trois méta-analyses obtenaient un OR proche de 1 lorsqu'elles n'incluaient que des études de cohorte (Bae 2015; Oh 2010; Yao 2013).

A l'inverse, certaines études ont mis en évidence un effet délétère de l'exposition aux THM sur l'incidence et la mortalité du cancer du poumon, dans des populations principalement américaines (Chlebowski 2009; Kabat 2007; Slatore 2010; Taioli 1994), notamment pour de utilisations longues et chez les fumeuses. Dans notre étude la prise de THM tout type confondu était associée avec un risque augmenté non-significativement dans la population d'étude entière, et significativement seulement chez les fumeuses, les fumeuses actuelles, mais sans impact clair de la durée d'exposition au traitement au-delà de 5 ans.

5.3.2.2 Type de THM et type de ménopause

Dans notre étude, le risque de cancer du poumon était similaire quel que soit le type de THM (œstrogène, oestro-progestatif). Dans la population d'étude, environ 9% des cas et des témoins déclaraient avoir pris un THM au moins une fois de la vie sans pouvoir nommer le médicament ou donner sa composition. Ces sujets n'ont pas pu être inclus dans les analyses par type de THM, ce qui a pu conduire à un manque de puissance et impacter les résultats obtenus.

Les résultats de la littérature sont controversés quant au lien entre le type de THM et le cancer du poumon. Dans certaines études, des associations inverses ont été observées pour aussi bien pour les œstrogènes que pour les œstro-progestatifs (Pesatori 2013a; Rodriguez 2008; Schabath 2004), tandis que d'autres ne mettent pas en évidence d'association (Adami 1989; Blackman 2002), ou trouvent un risque élevé (Slatore 2010; Taioli 1994). Un paramètre pouvant expliquer ces différences est le lien qui peut exister entre la prescription de THM et le type de ménopause (naturelle et artificielle) (usage précoce si ménopause artificielle) ou l'antécédent d'hystérectomie qui peut conduire à la prescription d'un œstrogène plutôt que d'un œstro-progestatif. Par exemple, Kreuzer et al. mettent en évidence un risque diminué chez les femmes avec une ménopause chirurgicale et prise de THM oestrogénique (Kreuzer 2000), tandis que Brinton et al. n'observent pas d'association avec les THM chez la même catégorie de femmes, quel que soit le paramètre analysé (Brinton 2012). Nous n'avons pas encore mené des analyses plus approfondies sur ces facteurs qui restent à explorer.

La composition chimique des THM est un autre paramètre à prendre en compte. Leur composition varie selon les pays : en France, on utilise surtout une molécule oestrogénique identique à l'œstradiol naturel, administrée par voie transdermique ou orale, alors que dans les pays anglo-saxons, dans la plupart des cas un œstrogène oral d'origine équine est prescrit. De même, la progestérone naturelle est largement utilisée en France, alors que dans les pays anglo-saxons, un progestatif de synthèse (acétate de médroxyprogestérone) est préféré. Des travaux antérieurs ont suggéré que ces différences pouvaient expliquer en partie les résultats divergents entre la France et les États-Unis concernant le risque de plusieurs pathologies œstrogène-dépendantes, comme le cancer du sein ou les maladies cardiovasculaires (Kabat 2007).

5.3.2.3 Durée d'exposition

Nous avons observé un risque de cancer du poumon augmenté pour une exposition courte aux THM tous types ou œstro-progestatifs (<5ans) mais sans relation dose-effet. Dans la littérature, certaines études trouvent une diminution du risque avec l'augmentation de la durée de prise de THM (Kreuzer 2003; Schabath 2004) mais dans plusieurs études la durée de prise des THM ne semble pas impacter le risque de cancer du poumon (Pesatori 2013a; Pesatori 2013b; Rodriguez 2008; Slatore 2010), comme dans notre étude.

5.3.2.4 Interaction avec le tabac

Les résultats sur l'association entre le cancer du poumon et les THM selon le statut tabagique sont divergents dans la littérature, avec des associations inverses significatives chez les femmes non-fumeuses (Chen 2007; Oh 2010; Yao 2013), ex-fumeuses (Ramnath 2007) ou fumeuses actuelles (Schabath 2004; Titan 2020), l'absence d'association et de différence selon le statut tabagique (Blackman 2002) ou une augmentation du risque chez les fumeuses (Kabat 2007; Taioli 1994). Nous n'avons pas mis en évidence de différence dans les OR selon le statut tabagique, pour aucune variable THM étudiée à l'exception d'un risque 2 fois plus élevé chez les femmes fumeuses utilisatrices actuelles de THM (tout type et œstro-progestatifs) mais en l'absence d'une interaction avec le tabac et d'une relation dose-effet entre le risque et la durée de prise ou le délai depuis l'arrêt.

5.3.2.5 Types histologiques

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les adénocarcinomes et les autres types histologiques réunis pour les variables THM, sauf pour le délai long depuis l'arrêt du THM qui était associé inversement avec les cancers du poumon autres qu'adénocarcinomes. Dans la littérature, les résultats des études épidémiologiques sont très contrastés, avec des associations inverses significatives entre la prise de THM et les adénocarcinomes/les carcinomes à petites cellules (Rodriguez 2008), les carcinomes non à petites cellules (Schabath 2004), ou l'absence d'association et de différence entre les types histologiques (Adami 1989; Blackman 2002; Brinton 2011; Brinton 2012). Cependant, en l'absence de test d'homogénéité des OR dans ces études, il est difficile de comparer leurs résultats aux nôtres.

5.3.3 Mécanismes biologiques

À l'heure actuelle, la place des œstrogènes dans la carcinogénèse n'est pas clairement connue, néanmoins plusieurs mécanismes ont été proposés. Les récepteurs hormonaux (ER alpha, bêta), surexprimés dans les lignées cellulaires de CBNPC, peuvent jouer un rôle dans la régulation des gènes ou dans la modulation de l'expression des gènes dans les cellules tumorales. Les œstrogènes joueraient le rôle de carcinogène en formant des adduits d'ADN, ou encore en activant des facteurs de croissance tel que le facteur de croissance épidermique (EGF) servant de médiateur à la division cellulaire dans le cancer du poumon. Cette hypothèse est avancée par certains auteurs pour expliquer l'effet délétère de l'exposition aux THM, mais

n'explique par l'association inverse entre la prise de contraceptifs hormonaux et le cancer du poumon.

D'autres auteurs considèrent que chez les fumeurs, les hydrocarbures aromatiques polycycliques de la fumée de cigarette peuvent se lier aux récepteurs d'œstrogènes. Chez les femmes sous THM, ces hormones exogènes peuvent se lier aux récepteurs d'œstrogènes à la place des hydrocarbures aromatiques polycycliques de la fumée de cigarette, limitant ainsi leur effet cancérogène sur le poumon (Schabath). Enfin, l'œstrogène interagirait avec la cigarette, en accélérant le métabolisme des dérivés carcinogènes du tabac (Meireles 2010; Siegfried 2014). Dans notre étude, les OR étaient proches dans les différentes strates du statut tabagique pour les contraceptifs alors que pour les THM le risque était augmenté chez les fumeuses/fumeuses actuelles ; cette hypothèse ne peut donc pas expliquer les résultats observés.

Synthèse des résultats cancer du poumon et facteurs hormonaux exogènes

- La prise de contraceptifs hormonaux (oui/non) et l'utilisation actuelle étaient associées inversement avec le risque de cancer du poumon.
- Des $OR < 1$ non significatifs ont été observés globalement pour toutes les variables contraception hormonale étudiées, mais sans différence selon le statut tabagique, le statut ménopausique et le type histologique.
- Une courte durée de prise de THM < 5 ans et la consommation de THM en général/actuelle chez les fumeuses étaient associées avec un risque augmenté de cancer du poumon.
- Les autres variables THM n'étaient pas associées significativement avec le cancer du poumon.

6 Chapitre 6 : Discussion générale

6.1 Synthèse des résultats

Dans ce travail de thèse sur les facteurs de risque du cancer du poumon chez la femme, nous avons étudié successivement la consommation de tabac, un facteur de risque bien établi dont diverses caractéristiques ont été analysées de façon détaillée, et les facteurs hormonaux endogènes ou exogènes, dont le rôle reste largement à démontrer. Nous nous sommes appuyés sur les données de l'étude WELCA, une étude cas-témoins en population, qui a fait l'objet d'une toute première analyse à l'occasion de ce travail. Les objectifs de cette étude étaient de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque du cancer du poumon chez la femme dont l'étiologie a insuffisamment été explorée jusqu'à présent, et qui se distingue des cancers du poumon chez l'homme par plusieurs caractéristiques spécifiques, telles que la prédominance des adénocarcinomes sur les autres types histologiques, la proportion importante de non fumeuses parmi les patientes, la possibilité d'une susceptibilité aux effets du tabac plus importante que chez les hommes, et la survie généralement meilleure.

6.1.1. Tabagisme, habitudes tabagiques et dépendance à la nicotine

La première partie de la thèse a été consacrée à l'étude de l'association entre le tabagisme actif et le cancer du poumon chez la femme, en lien avec la durée, l'intensité, le délai depuis l'arrêt, les habitudes de consommation et les comportements de dépendance à la nicotine.

L'intensité, la durée et le délai depuis l'arrêt du tabac sont les principaux facteurs prédictifs du risque du cancer du poumon. Chacun de ces facteurs a un effet propre sur le risque mais ils sont intimement corrélés les uns avec les autres. Sur la base de ces facteurs prédictifs, nous avons calculé un score d'exposition au tabac, le CSI (comprehensive smoking index), fortement associé au risque de cancer du poumon, et qui peut être utilisé comme variable d'ajustement dans les modèles destinés à l'étude des facteurs de risque du cancer du poumon autres que la durée, l'intensité et le délai depuis l'arrêt du tabagisme, tout en s'affranchissant des problèmes de colinéarité entre ces variables. L'étude révèle que le CSI, tout comme ses composantes, était associé au risque de cancer du poumon dans des proportions différentes selon le type histologique, l'adénocarcinome étant le type histologique le moins fortement associé au tabagisme, et le carcinome à petites cellules le type histologique le plus fortement associé. L'inhalation profonde de la fumée, l'utilisation de tabac brun plutôt que blond, de

cigarettes classiques plutôt que légères, de cigarettes sans filtre plutôt qu'avec filtre, ainsi que des comportements de forte dépendance à la nicotine semblent être associés de manière indépendante au risque de cancer du poumon chez les femmes, mais les associations observées diminuaient fortement après prise en compte du CSI. L'étude des habitudes tabagiques et de la dépendance a également été réalisée par type histologique de cancer du poumon. Les effectifs réduits pour les autres types histologiques ne permettaient pas de conclure clairement à un impact différent des habitudes de consommation selon le type histologique.

Nous nous sommes également intéressés à l'interaction entre la durée et l'intensité du tabagisme sur le risque de cancer du poumon. Nos résultats suggèrent l'existence d'une interaction entre l'intensité et la durée sur le risque de cancer du poumon, c'est-à-dire un risque plus que multiplicatif lié aux effets combinés d'une longue durée et d'une forte intensité. L'effet de la durée du tabagisme semble être prépondérant chez les femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour.

6.1.2. Facteurs hormonaux endogènes et exogènes

La deuxième partie de la thèse a été consacrée à l'étude des facteurs menstruels et reproductifs, et la troisième partie à l'étude des traitements hormonaux contraceptifs et des traitements hormonaux de la ménopause. Ces facteurs de risque suspectés du cancer du poumon chez la femme ont fait l'objet d'études antérieures avec des résultats discordants.

Nos résultats suggèrent qu'une longue durée de vie reproductive ainsi qu'un âge tardif à la ménopause sont associés à une diminution du risque de cancer du poumon. Cette association constitue l'un des résultats les plus probants de notre étude, car elle est confirmée chez les non-fumeuses et ex-fumeuses, et est peu susceptible d'être influencée par un effet de confusion lié au tabac. Ce résultat suggère qu'une exposition prolongée aux œstrogènes pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de cancer du poumon, mais doit être confirmé. Nous avons également rapporté qu'une gestité et une parité élevées étaient inversement associées avec le risque de cancer du poumon, mais ces associations sont fortement atténuées par l'ajustement sur le CSI, et ne sont pas confirmées chez les non-fumeuses. Un effet de confusion résiduelle lié au tabac pourrait expliquer ce résultat, au moins partiellement, si l'on considère que les interruptions de la consommation de tabac durant les grossesses ont pu ne

pas être captées avec précision dans le questionnaire. Il en est de même des associations inverses observées avec l'allaitement chez les fumeuses actuelles et chez les femmes non-ménopausées. Une confusion résiduelle liée à la non-prise en compte de l'interruption de la consommation de tabac durant les périodes d'allaitement pourrait également expliquer ce résultat. La possibilité de tels effets de confusion résiduels devra par la suite être explorée de façon plus approfondie.

Concernant les THM, nous avons notamment observé qu'une consommation de THM à une période quelconque de la vie, ou que la consommation actuelle chez les femmes fumeuses étaient associées positivement au risque de cancer du poumon. Ce résultat évoque l'existence d'une interaction entre le tabac et les THM qui doit être explorée.

6.2 WELCA : les forces et limites

La taille relativement grande de la population d'étude et la disponibilité d'informations détaillées a permis de réaliser des analyses fines sur les facteurs d'intérêt, rarement ou jamais réalisées jusqu'à présent sur les cancers du poumon féminin. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé administré par des enquêtrices spécialement formées. Toutefois, comme dans toute étude cas-témoins des biais de sélection et des biais de mémoire ont pu survenir et doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats.

Les cas ont été recrutés dans les services de pneumologie et d'oncologie des hôpitaux publics de Paris. La mise en place de l'étude dans une zone à forte densité de population a permis d'inclure les principaux services cliniques qui traitent les patients atteints de cancer du poumon, et d'optimiser le nombre de femmes éligibles. Les médecins traitants ont sollicité la participation de leurs patientes, et des entretiens en face à face avec des enquêteurs formés ont été menés peu de temps après le diagnostic afin de réduire le biais potentiel de survie. Pour le recrutement des témoins, le recrutement a été réalisé par un institut de sondage. Des quotas par Catégorie socio-professionnelle (CSP) ont été appliqués dans le choix des témoins afin de minimiser les biais de sélection qui pourraient résulter de taux de participation différentiels par catégorie de CSP. Bien qu'un biais de sélection des cas et des témoins ne puisse être exclu, des taux de participation élevés ont été obtenus tant pour les cas que pour les témoins.

Un biais de mémoire sur la déclaration de la consommation de tabac a pu exister. Cependant, dans notre étude il y avait 22,5% de fumeuses actuelles avec une consommation quotidienne moyenne de 12,5 cigarettes, 32,5% d'anciennes fumeuses et 45% de femmes n'ayant jamais fumé. Dans une enquête nationale sur le tabagisme en France réalisée en 2017, il a été montré que 28,7 % des femmes françaises étaient des fumeuses actuelles avec une consommation quotidienne moyenne de 12,2 cigarettes, 27,7 % étaient des anciennes fumeuses et 43,6 % n'avaient jamais fumé (Pasquereau 2018). Ces pourcentages sont similaires à ceux rapportés par les témoins dans notre étude, rassurant ainsi sur la représentativité du groupe témoin. Par ailleurs, les associations observées entre le cancer du poumon et la consommation de tabac sont conformes aux valeurs attendues, et permettent de conclure à l'absence de biais de mémoire différentiel chez les cas et chez les témoins.

Concernant les facteurs reproductifs, les données sur les facteurs menstruels et reproductifs étaient basées sur des informations obtenues à partir de données objectives. Les données sur les traitements hormonaux étaient en revanche complexes et difficiles à obtenir. Afin de diminuer le biais de mémoire et les données manquantes, des listes avec des noms de contraceptifs et THM et des photographies des boîtes des médicaments commercialisés en France ont été présentées aux femmes lors de l'entretien.

Le facteur de risque principal du cancer du poumon, étant le tabac, il était nécessaire d'ajuster sur ce facteur de risque dans les analyses des habitudes tabagiques et de la dépendance et des facteurs hormonaux. Le CSI permet de modéliser au mieux l'exposition au tabac durant la vie entière. Bien que cet outil optimise la prise en compte du tabac, cela n'exclue pas une éventuelle confusion résiduelle, comme évoqué ci-dessus. Nous avons également ajusté sur l'IMC deux ans avant l'entretien et sur le niveau d'éducation en tant que facteurs de risque connus ou suspectés du cancer du poumon. D'autres facteurs de risque (maladies respiratoires chroniques, activité physique) n'ont pas été retenus comme facteurs d'ajustement dans les analyses car ils ne changeaient les OR que de façon marginale (<10 %).

Un autre point faible de l'étude est le faible nombre de sujets dans certaines analyses (par exemple les habitudes tabagiques et la dépendance par type histologique, le faible nombre de femmes non-fumeuses pour l'étude des facteurs hormonaux), ce qui a pu conduire à un manque de puissance statistique.

6.3 Perspectives

6.3.1 Tabagisme chez la femme

Une exploration plus approfondie des effets du tabagisme sur le risque de cancer du poumon chez la femme peut être complétée par l'utilisation de modélisations au-delà du CSI développées spécifiquement pour prendre en compte de façon fine la temporalité des expositions (Lévêque 2018).

D'autres travaux sont également nécessaires afin d'explorer de façon approfondie les effets de confusion possibles liés au tabac. De tels travaux devraient être réalisés au mieux dans des populations de femmes non fumeuses. Cette analyse pourrait être réalisée dans le cadre d'une étude regroupant plusieurs études épidémiologiques afin d'obtenir des effectifs suffisants de non fumeuses. Une telle base de données permettrait d'explorer également d'autres facteurs de risque non pris en compte dans ce travail tels que le tabagisme passif, la pollution atmosphérique, ou certaines expositions professionnelles.

Concernant les facteurs hormonaux, il est nécessaire de poursuivre les analyses présentées ici afin de prendre en compte de façon plus fine les effets de confusion résiduels possibles liés à la consommation de tabac. Il serait également intéressant d'étudier les autres traitements hormonaux auxquels une femme a pu être exposée au cours de la vie, comme les traitements pour la fertilité.

RÉFÉRENCES

- Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. 1989. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 44:833-839.
- Araghi M, Fidler-Benaoudia M, Arnold M, Rutherford M, Bardot A, Ferlay J, et al. 2021. International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: An icbp survmark-2 study. *Thorax*.
- Atramont A, Guida F, Mattei F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. 2016. Professional cleaning activities and lung cancer risk among women: Results from the icare study. *J Occup Environ Med* 58:610-616.
- Audrain-McGovern J, Benowitz NL. 2011. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clinical pharmacology and therapeutics* 90:164-168.
- Bae JM, Kim EH. 2015. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women: An adaptive meta-analysis of cohort studies. *J Prev Med Public Health* 48:280-286.
- Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D. 2010. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the nurses' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:2525-2533.
- Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. 2004. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 96:826-834.
- Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. 1997. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 112:1474-1479.
- Becklake MR, Kauffmann F. 1999. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 54:1119-1138.
- Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. 2007. Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 55:15-23.
- Ben Khedher S, Neri M, Papadopoulos A, Christiani DC, Diao N, Harris CC, et al. 2017. Menstrual and reproductive factors and lung cancer risk: A pooled analysis from the international lung cancer consortium. *Int J Cancer* 141:309-323.
- Benedetti A, Parent ME, Siemiatycki J. 2006. Consumption of alcoholic beverages and risk of lung cancer: Results from two case-control studies in montreal, canada. *Cancer Causes Control* 17:469-480.
- Betansedi CO, Vaca Vasquez P, Counil E. 2018. A comprehensive approach of the gender bias in occupational cancer epidemiology: A systematic review of lung cancer studies (2003-2014). *Am J Ind Med* 61:372-382.
- Bird MD, Karavitis J, Kovacs EJ. 2008. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury. *Cell Immunol* 252:57-67.
- Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, Strom BL, Zauber AG, Palmer JR, et al. 2002. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11:561-567.
- Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. 1997. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (er-alpha) and beta (er-beta) mrna in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3509-3512.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424.
- Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Lei S, Metayer C, Wang W, et al. 2003. Menstrual and reproductive factors and risk of lung cancer among chinese women, eastern gansu province, 1994-1998. *J Epidemiol* 13:22-28.
- Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, et al. 2011. Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the nih-aarp diet and health study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:900-911.

Brinton LA, Schwartz L, Spitz MR, Park Y, Hollenbeck AR, Gierach GL. 2012. Unopposed estrogen and estrogen plus progestin menopausal hormone therapy and lung cancer risk in the nih-aarp diet and health study cohort. *Cancer Causes Control* 23:487-496.

Cancer INd. 2017. Cancer du poumon. https://www-cancerfr/ressources/cancers_en_france/#page=31.

Cancer INd. 2018. Développement du cancer du poumon. <https://www-cancerfr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Developpement-du-cancer>.

Cao B, Hill C, Bonaldi C, Leon ME, Menvielle G, Arwidson P, et al. 2018. Cancers attributable to tobacco smoking in france in 2015. *Eur J Public Health* 28:707-712.

Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. 2014. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the nurses' health study: Prospective cohort study. *BMJ* 349:g6356.

Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, Tsai YH, Su WC, Perng RP, et al. 2007. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in chinese. *Cancer* 110:1768-1775.

Cheng YW, Chiou HL, Chen JT, Chou MC, Lin TS, Lai WW, et al. 2004. Gender difference in human papillomavirus infection for non-small cell lung cancer in taiwan. *Lung Cancer* 46:165-170.

Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. 2009. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (women's health initiative trial): A post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 374:1243-1251.

Collège français des pathologistes. 2019. Anatomie et cytologie pathologiques. 3ème édition.

Collège Français des Pathologistes (CoPath). 2014. Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. Item 306 (ex item 157).

Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC). 2019. Cancérologie.

Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Paulus JK. 2012. Parity and risk of lung cancer in women: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lung Cancer* 76:150-158.

De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, Bergen AW, Bertazzi PA, Caporaso NE, et al. 2013. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol* 177:601-612.

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A, Carzoglio JC. 1998. Dietary sugar and lung cancer: A case-control study in uruguay. *Nutr Cancer* 31:132-137.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. 2019. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en france métropolitaine entre 1990 et 2018 - volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau francim.150-174.

Delafosse P, Defossez G, Molinié F, D'Almeida, Tania, Lecoffre, Camille, , Lafay L, Mounier M, Coureau, Gaëlle, , Trétarre B. 2020. Survie des personnes atteintes de cancer en france métropolitaine 1989-2018 - poumon.12 p.

Denholm R, Schuz J, Straif K, Stucker I, Jockel KH, Brenner DR, et al. 2014. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 190:549-559.

Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. 2005. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 117:294-299.

Dewi NU, Boshuizen HC, Johansson M, Vineis P, Kampman E, Steffen A, et al. 2016. Anthropometry and the risk of lung cancer in epic. *Am J Epidemiol* 184:129-139.

Dietrich T, Hoffmann K. 2004. A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *J Dent Res* 83:859-863.

Donington JS, Colson YL. 2011. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 23:137-145.

Dorjgochoo T, Shu XO, Li HL, Qian HZ, Yang G, Cai H, et al. 2009. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer* 124:2442-2449.

Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. 2009. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol* 36:506-515.

Elliott AM, Hannaford PC. 2006. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: Evidence from the royal college of general practitioners' oral contraception study. *Contraception* 73:331-335.

Ernster VL. 1996. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health* 17:97-114.

Fagerstrom K. 2012. Determinants of tobacco use and renaming the ftnD to the fagerstrom test for cigarette dependence. *Nicotine Tob Res* 14:75-78.

Fakhri G, Al Assaad M, Tfayli A. 2020. Association of various dietary habits and risk of lung cancer: An updated comprehensive literature review. *Tumori*:300891619900675.

Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. 2008. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: Analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:649-656.

Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Nobunaga M, Andersen EW, Byskov AG, et al. 2011. Paternal smoking habits affect the reproductive life span of daughters. *Fertil Steril* 95:2542-2544.

Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, Li W, Gao DL, Applebaum KM, et al. 2013. Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in shanghai, china. *Cancer Causes Control* 24:1305-1314.

Gasperino J, Rom WN. 2004. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer* 5:353-359.

Gu F, Wacholder S, Kovalchik S, Panagiotou OA, Reyes-Guzman C, Freedman ND, et al. 2014. Time to smoke first morning cigarette and lung cancer in a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 106:dju118.

Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. 2014. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 122:906-911.

Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. 2007. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the royal college of general practitioner's oral contraception study. *BMJ* 335:651.

He F, Xie JX, Liu CL, Xiong WM, Xu QP, Liu ZQ, et al. 2017. The relationship of lung cancer with menstrual and reproductive factors may be influenced by passive smoking, cooking oil fumes, and tea intake: A case-control study in chinese women. *Medicine (Baltimore)* 96:e8816.

Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, Massad LS, Sacks HS, Silver S, et al. 2004. Cancer risk among participants in the women's interagency hiv study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36:978-985.

Hoffmann K, Bergmann MM. 2003. Re: "Modeling smoking history: A comparison of different approaches". *Am J Epidemiol* 158:393; author reply 393-394.

IARC. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. (iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, no. 83.). Lyon, France:IARC.

IARC. 2012. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 e. A review of human carcinogens. 2012/12/01 ed.

IARC. 2016. Outdoor air pollution (iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 109. Lyon, France:IARC.

IARC. 2020. Global cancer observatory.

IARC. 2021. Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. <https://monographsiarcwho.int/list-of-classifications>.

INCa. 2018. Les cancers - les poumons. <https://www.e-cancer.fr/>.

Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. 2018. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the united states. *N Engl J Med* 378:1999-2009.

Jeon KH, Shin DW, Han K, Kim D, Yoo JE, Jeong SM, et al. 2020. Female reproductive factors and the risk of lung cancer in postmenopausal women: A nationwide cohort study. *Br J Cancer* 122:1417-1424.

Jin C, Lang B. 2019. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: A meta-analysis of cohort studies: Hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine (Baltimore)* 98:e17532.

Jin K, Wu M, Zhou JY, Yang J, Han RQ, Jin ZY, et al. 2019. Tobacco smoking modifies the association between hormonal factors and lung cancer occurrence among post-menopausal chinese women. *Transl Oncol* 12:819-827.

Jin K, Hung RJ, Thomas S, Le Marchand L, Matsuo K, Seow A, et al. 2020. Hormonal factors in association with lung cancer among asian women: A pooled analysis from the international lung cancer consortium. *Int J Cancer*.

Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. 2007. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 120:2214-2220.

Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. 2008. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 17:198-204.

Khuder SA. 2001. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 31:139-148.

Koushik A, Parent ME, Siemiatycki J. 2009. Characteristics of menstruation and pregnancy and the risk of lung cancer in women. *Int J Cancer* 125:2428-2433.

Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. 2000. Gender differences in lung cancer risk by smoking: A multicentre case-control study in germany and italy. *Br J Cancer* 82:227-233.

Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. 2003. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 32:263-271.

Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. 2006. A combined analysis of north american case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 69:533-597.

Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, et al. 2008. Passive smoking and lung cancer in japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer* 122:653-657.

Lee JY, Jeon I, Lee JM, Yoon JM, Park SM. 2013. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 49:2411-2423.

Lee T, Gany F. 2013. Cooking oil fumes and lung cancer: A review of the literature in the context of the u.S. Population. *J Immigr Minor Health* 15:646-652.

Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. 2002. Modeling smoking history: A comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 156:813-823.

Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. 2006. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: Application to lung cancer. *Stat Med* 25:4132-4146.

Lévêque E, Lacourt A, Luce D, Sylvestre MP, Guénel P, Stücker I, et al. 2018. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: Results from the icare case-control study. *Occup Environ Med* 75:586-592.

Levine AM, Seaberg EC, Hessol NA, Preston-Martin S, Silver S, Cohen MH, et al. 2010. Hiv as a risk factor for lung cancer in women: Data from the women's interagency hiv study. *J Clin Oncol* 28:1514-1519.

Liu Y, Inoue M, Sobue T, Tsugane S. 2005. 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* 117:662-666.

Lo YL, Hsiao CF, Chang GC, Tsai YH, Huang MS, Su WC, et al. 2013. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study. *Cancer Causes Control* 24:567-576.

Lycett D, Munafo M, Johnstone E, Murphy M, Aveyard P. 2011. Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers. *Addiction* 106:188-196.

Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. 2019. Cancers in france in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health* 222:22-29.

Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. 2013. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the north american insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 188:90-96.

Meinhold CL, Berrington de Gonzalez A, Bowman ED, Brenner AV, Jones RT, Lacey JV, Jr., et al. 2011. Reproductive and hormonal factors and the risk of nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 128:1404-1413.

Meireles SI, Esteves GH, Hirata R, Jr., Peri S, Devarajan K, Slifker M, et al. 2010. Early changes in gene expression induced by tobacco smoke: Evidence for the importance of estrogen within lung tissue. *Cancer Prev Res (Phila)* 3:707-717.

Min L, Wang F, Liang S, Yang J, Xu X. 2017. Menopausal status and the risk of lung cancer in women: A prisma-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e7065.

Morani A, Warner M, Gustafsson JA. 2008. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues. *J Intern Med* 264:128-142.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US). 2014. The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the surgeon general. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proxy/insermbiblio/instfr/books/NBK294309/#ch6s4>.

O'Keefe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. 2018. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 8:e021611.

Oh SW, Myung SK, Park JY, Lym YL, Ju W. 2010. Hormone therapy and risk of lung cancer: A meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 19:279-288.

Olié V PA, Assogba F A.G, Arwidson P, Nguyen-Thanh V, Chatignoux E, et al. 2018. Évolutions de la morbidité et de la mortalité liées au tabagisme chez les femmes en france métropolitaine : Une situation préoccupante. *Bull Epidemiol Hebd:(35-36):683-694*.

Omoto Y, Kobayashi Y, Nishida K, Tsuchiya E, Eguchi H, Nakagawa K, et al. 2001. Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 285:340-347.

Papadopoulos A, Guida F, Cenee S, Cyr D, Schmaus A, Radoi L, et al. 2011. Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the french icare case-control study. *Lung Cancer* 74:369-377.

Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard J-B, Arwidson P, Nguyen-Thanh V. 2018. La consommation de tabac en france : Premiers résultats du baromètre santé 2017. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire:265-273*.

Patel JD, Bach PB, Kris MG. 2004. Lung cancer in us women: A contemporary epidemic. *JAMA* 291:1763-1768.

Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, Caporaso NE, Wacholder S, Tucker M, et al. 2013a. Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: The eagle study. *Int J Cancer* 132:2630-2639.

Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, Hung RJ, Papadopoulos A, Landi MT, et al. 2013b. Hormone use and risk for lung cancer: A pooled analysis from the international lung cancer consortium (ilcco). *Br J Cancer* 109:1954-1964.

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. 2013. Air pollution and lung cancer incidence in 17 european cohorts: Prospective analyses from the european study of cohorts for air pollution effects (escape). *The Lancet Oncology* 14:813-822.

Rahib D, Le Guen M, Lydie N. 2017. Baromètre santé 2016 contraception : Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Saint-Maurice : Sante publique France, 8 p.

Ramnath N, Menezes RJ, Loewen G, Dua P, Eid F, Alkhaddo J, et al. 2007. Hormone replacement therapy as a risk factor for non-small cell lung cancer: Results of a case-control study. *Oncology* 73:305-310.

Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. 1993. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 138:281-293.

Rodriguez C, Spencer Feigelson H, Deka A, Patel AV, Jacobs EJ, Thun MJ, et al. 2008. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study ii nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:655-660.

Rosenberger A, Bickeboller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjonneland A, et al. 2012. Asthma and lung cancer risk: A systematic investigation by the international lung cancer consortium. *Carcinogenesis* 33:587-597.

Sagerup CMT, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. 2011. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: A population study of 40,118 cases. *Thorax* 66:301-307.

Sanikini H, Yuan JM, Butler LM, Koh WP, Gao YT, Steffen A, et al. 2018. Body mass index and lung cancer risk: A pooled analysis based on nested case-control studies from four cohort studies. *BMC Cancer* 18:220.

Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. 2004. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: A case-control analysis. *Clin Cancer Res* 10:113-123.

Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, Murphy V, Cote ML, Brooks SC, et al. 2007. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 25:5785-5792.

Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, Abrams J, Sokol RJ, Hendrix SL, et al. 2015. Hormone use, reproductive history, and risk of lung cancer: The women's health initiative studies. *J Thorac Oncol* 10:1004-1013.

Seki T, Nishino Y, Tanji F, Maemondo M, Takahashi S, Sato I, et al. 2013. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci* 104:1515-1522.

Seow A, Koh WP, Wang R, Lee HP, Yu MC. 2009. Reproductive variables, soy intake, and lung cancer risk among nonsmoking women in the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:821-827.

Siegfried JM, Stabile LP. 2014. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol* 41:5-16.

Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. 2010. Lung cancer and hormone replacement therapy: Association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 28:1540-1546.

Slowikowski BK, Lianeri M, Jagodzinski PP. 2017. Exploring estrogenic activity in lung cancer. *Mol Biol Rep* 44:35-50.

Smith L, Brinton LA, Spitz MR, Lam TK, Park Y, Hollenbeck AR, et al. 2012. Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers. *J Natl Cancer Inst* 104:778-789.

Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. 1997. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 80:382-388.

Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al. 2017. Women epidemiology lung cancer (welca) study: Reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health* 17:324.

Taioli E, Wynder EL. 1994. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 86:869-870.

Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. 2009. Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 38:1512-1531.

Tarnaud C, Guida F, Papadopoulos A, Cenee S, Cyr D, Schmaus A, et al. 2012. Body mass index and lung cancer risk: Results from the icare study, a large, population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 23:1113-1126.

Taylor R, Najafi F, Dobson A. 2007. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 36:1048-1059.

Thomas S, Carroll JC, Brown MC, Chen Z, Mirshams M, Patel D, et al. 2020. Nicotine dependence as a risk factor for upper aerodigestive tract (uadt) cancers: A mediation analysis. *PLoS One* 15:e0237723.

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. 1997. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1580-1586.

Titan AL, He H, Lui N, Liou D, Berry M, Shrager JB, et al. 2020. The influence of hormone replacement therapy on lung cancer incidence and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 159:1546-1556 e1544.

Tsutsumi A, Kagawa J, Yamano Y, Nakadate T, Shimizu S. 2002. Relation between cotinine in the urine and indices based on self-declared smoking habits. *Environ Health Prev Med* 6:240-247.

Vohra SN, Sapkota A, Lee MT, Pun CB, Thakur B, Siwakoti B, et al. 2019. Reproductive and hormonal factors in relation to lung cancer among Nepali women. *Front Oncol* 9:311.

Weiss JM, Lacey JV, Jr., Shu XO, Ji BT, Hou L, Yang G, et al. 2008. Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol* 168:1319-1325.

WHO/OMS. 1992. Classification internationale des maladies, 10ème révision (cim-10).

Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, Xu ZY, Sun XW, Xiao HP, et al. 1990. Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 62:982-987.

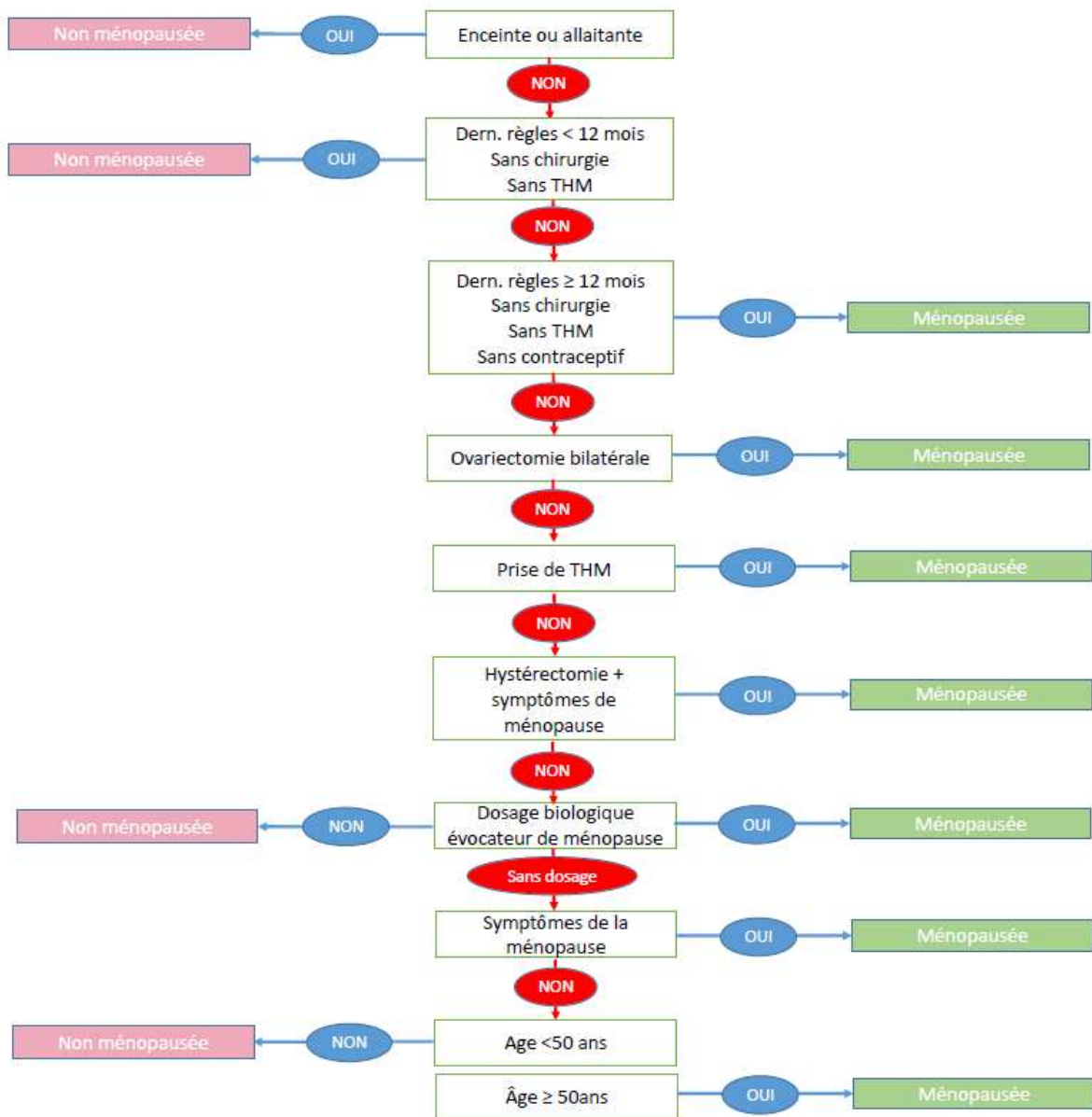
Wu W, Yin ZH, Guan P, Ren YW, Zhou BS. 2014. Association of oral contraceptives use and lung cancer risk among women: An updated meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:1205-1210.

Wynder EL, Graham EA. 1950. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 143:329-336.

- Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. 2013. Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 132:1162-1169.
- Yao Y, Gu X, Zhu J, Yuan D, Song Y. 2013. Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 8:e71236.
- Yu Y, Liu H, Zheng S, Ding Z, Chen Z, Jin W, et al. 2014. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 85:351-360.
- Zhang Y, Yin Z, Shen L, Wan Y, Zhou B. 2012. Menstrual factors, reproductive factors and lung cancer risk: A meta-analysis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 15:701-719.
- Zhu H, Zhang S. 2018. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: A meta-analysis. *BMC Cancer* 18:635.

ANNEXES

Annexe 1. Algorithme décisionnel pour la variable ménopause.



Annexe 2. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon.

	Cas N = 716 (%)	Témoins N = 757 (%)	OR (95% CI)	P tend
Jamais de contraceptif hormonal	112 (16)	108 (14,6)	1,00 (Réf.)	
CONTRACEPTIFS ORAUX				
AGE DE DÉBUT (ans) ^a				
<18	120 (17,2)	106 (14,5)	0,55 (0,34 ; 0,88)	
18-20	213 (30,6)	190 (26,0)	0,73 (0,49 ; 1,10)	
21-24	125 (18,0)	158 (21,6)	0,63 (0,41 ; 0,95)	
≥25	126 (18,1)	170 (23,2)	0,80 (0,53 ; 1,19)	0,18
AGE DE FIN (ans) ^a				
<28	138 (19,8)	134 (18,3)	0,62 (0,41 ; 0,95)	
28-33	143 (20,6)	169 (23,1)	0,69 (0,46 ; 1,03)	
34-41	136 (19,5)	161 (22,0)	0,59 (0,39 ; 0,90)	
≥42	167 (24,0)	160 (21,9)	0,90 (0,60 ; 1,35)	0,07
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^b				
Utilisatrices actuelles	29 (4,2)	29 (4,0)	0,77 (0,37 ; 1,62)	
1-14	105 (15,1)	113 (15,4)	0,72 (0,45 ; 1,17)	
15-24	147 (21,1)	128 (17,5)	0,83 (0,54 ; 1,28)	
25-34	153 (22,0)	183 (25,0)	0,65 (0,44 ; 0,97)	
≥35	150 (21,6)	171 (23,4)	0,67 (0,45 ; 0,99)	0,37
DURÉE TOTALE (ans) ^a				
<5	132 (19,0)	155 (21,2)	0,71 (0,47 ; 1,07)	
5-9	114 (16,4)	144 (19,7)	0,58 (0,38 ; 0,88)	
10-19	184 (26,4)	191 (26,1)	0,69 (0,46 ; 1,02)	
≥20	154 (22,1)	134 (18,3)	0,86 (0,57 ; 1,31)	0,74

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^a Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif étudié.

^b Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Annexe 3. Association entre les types de traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon.

	Cas N = 626 (%)	Témoins N = 672 (%)	OR (95% CI)	p trend
Jamais de THM	423 (74,1)	467 (75,9)	1,00 (Réf.)	
OESTRO-PROGESTATIFS				
AGE DE DÉBUT (ans) ^a				
<45	14 (2,7)	12 (2,2)	1,04 (0,38 ; 2,84)	
45-54	65 (12,7)	56 (10,1)	1,32 (0,84 ; 2,08)	
≥ 55	9 (1,8)	22 (4,0)	0,70 (0,28 ; 1,76)	0,36
AGE DE FIN (ans) ^a				
<55	25 (4,9)	20 (3,6)	1,26 (0,61 ; 2,59)	
55-64	48 (9,4)	47 (8,4)	1,22 (0,74 ; 2,02)	
≥ 65	15 (2,9)	23 (4,1)	0,88 (0,39 ; 1,96)	0,56
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^b				
Utilisatrices actuelles	38 (7,4)	34 (6,1)	1,53 (0,88 ; 2,68)	
<2	22 (4,3)	26 (4,7)	0,96 (0,47 ; 1,95)	
2-9	14 (2,7)	21 (3,8)	0,62 (0,28 ; 1,40)	
≥ 10	14 (2,7)	9 (1,6)	1,73 (0,60 ; 4,97)	0,89
DURÉE TOTALE (ans) ^a				
<5	29 (5,7)	20 (3,6)	2,05 (1,04 ; 4,04)	
5-9	18 (3,5)	30 (5,4)	0,72 (0,36 ; 1,45)	
≥ 10	41 (8,0)	40 (7,2)	1,05 (0,60 ; 1,86)	1,00
OESTROGÈNES				
AGE DE DÉBUT (ans) ^a				
<45	6 (1,3)	11 (2,1)	0,62 (0,19 ; 1,97)	
45-54	38 (8,0)	31 (5,9)	1,64 (0,92 ; 2,90)	
≥ 55	7 (1,5)	17 (3,2)	0,59 (0,22 ; 1,59)	0,11
AGE DE FIN (ans) ^a				
<55	21 (4,4)	22 (4,2)	1,13 (0,55 ; 2,31)	
55-64	22 (4,6)	29 (5,5)	1,07 (0,56 ; 2,04)	
≥ 65	8 (1,7)	8 (1,5)	1,37 (0,43 ; 4,36)	0,36
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^b				
Utilisatrices actuelles	12 (2,5)	12 (2,3)	1,14 (0,46 ; 2,84)	
<2	14 (3,0)	14 (2,7)	1,29 (0,56 ; 2,99)	
2-9	9 (1,9)	17 (3,2)	0,87 (0,34 ; 2,20)	
≥ 10	16 (3,4)	16 (3)	1,21 (0,52 ; 2,84)	0,19
DURÉE TOTALE (ans) ^a				
<5	24 (5,1)	26 (4,9)	1,08 (0,56 ; 2,06)	
5-9	9 (1,9)	18 (3,4)	0,79 (0,33 ; 1,93)	
≥ 10	18 (3,8)	15 (2,9)	1,68 (0,74 ; 3,84)	0,38

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^a Uniquement chez les femmes concernées par le traitement hormonal étudié.

^b Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Annexe 4. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES			EX-FUMEUSES			FUMEUSES			p interaction
	Ncas=142/ Ntém=341	OR (95% CI) ^a	p tend	Ncas=201/ Ntém=246	OR (95% CI) ^a	p tend	Ncas=373/ Ntém=170	OR (95% CI) ^a	p tend	
Jamais de contraceptif hormonal	31 / 60	1,00 (Réf.)		24 / 32	1,00 (Réf.)		57 / 16	1,00 (Réf.)		
CONTRACEPTIFS ORAUX										
AGE DE DÉBUT (ans)^b										0,32
<18	13 / 26	0,66 (0,26 ; 1,66)		24 / 38	0,53 (0,21 ; 1,38)		83 / 42	0,40 (0,18 ; 0,91)		
18-20	27 / 78	0,56 (0,28 ; 1,11)		69 / 63	1,03 (0,47 ; 2,25)		117 / 49	0,61 (0,29 ; 1,31)		
21-24	32 / 75	0,75 (0,39 ; 1,43)		27 / 48	0,58 (0,25 ; 1,32)		66 / 35	0,48 (0,22 ; 1,05)		
≥25	36 / 90	0,67 (0,36 ; 1,25)	0,87	52 / 58	1,13 (0,54 ; 2,39)	0,15	38 / 22	0,50 (0,21 ; 1,17)	0,62	
AGE DE FIN (ans)^b										0,52
<28	20 / 50	0,68 (0,33 ; 1,43)		31 / 43	0,61 (0,26 ; 1,40)		87 / 41	0,52 (0,24 ; 1,12)		
28-33	30 / 75	0,63 (0,32 ; 1,21)		45 / 62	0,76 (0,36 ; 1,64)		68 / 32	0,61 (0,27 ; 1,37)		
34-41	25 / 76	0,51 (0,26 ; 1,02)		40 / 41	1,10 (0,49 ; 2,49)		71 / 44	0,35 (0,16 ; 0,75)		
≥42	33 / 68	0,88 (0,46 ; 1,71)	0,42	56 / 61	1,13 (0,53 ; 2,41)	0,15	78 / 31	0,64 (0,29 ; 1,42)	0,79	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans)^c										0,6
Utilisatrices actuelles	8 / 17	0,42 (0,13 ; 1,42)		5 / 6	1,58 (0,28 ; 8,85)		16 / 6	0,69 (0,18 ; 2,59)		
1 - 14	26 / 51	0,73 (0,34 ; 1,60)		28 / 31	1,20 (0,45 ; 3,23)		51 / 31	0,39 (0,16 ; 0,95)		
15-24	21 / 62	0,56 (0,27 ; 1,16)		34 / 32	1,44 (0,62 ; 3,37)		92 / 34	0,73 (0,33 ; 1,59)		
25-34	30 / 69	0,77 (0,40 ; 1,48)		54 / 70	0,82 (0,38 ; 1,74)		69 / 44	0,39 (0,18 ; 0,84)		
≥35	23 / 70	0,63 (0,32 ; 1,24)	1,00	51 / 68	0,77 (0,37 ; 1,62)	0,09	76 / 33	0,54 (0,25 ; 1,18)	0,96	
DURÉE TOTALE (ans)										0,38
<5	30 / 76	0,70 (0,36 ; 1,33)		38 / 55	0,64 (0,29 ; 1,40)		64 / 24	0,62 (0,28 ; 1,42)		
5-9	22 / 56	0,63 (0,31 ; 1,31)		32 / 48	0,70 (0,31 ; 1,58)		60 / 40	0,43 (0,20 ; 0,94)		
10-19	27 / 85	0,47 (0,24 ; 0,92)		58 / 56	1,23 (0,58 ; 2,63)		99 / 50	0,49 (0,23 ; 1,04)		
≥20	29 / 52	1,04 (0,52 ; 2,10)	0,89	44 / 48	1,08 (0,49 ; 2,40)	0,14	81 / 34	0,55 (0,25 ; 1,20)	0,36	

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Annexe 5. Association entre les types traitements hormonaux de la ménopause et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut tabagique.

	NON-FUMEUSES		FUMEUSES		p interaction
	Ncas=111/ Ntém=297	OR (95% CI) ^a	Ncas=515/ Ntém=375	OR (95% CI) ^a	
Jamais de THM	76 / 202	1,00 (Réf.)	347 / 265	1,00 (Réf.)	
OESTRO-PROGESTATIFS					
AGE DE DÉBUT (ans) ^b					0,43
<50	3 / 15	0,56 (0,15 ; 2,16)	37 / 19	1,13 (0,54 ; 2,35)	
≥ 50	8 / 27	1,02 (0,41 ; 2,52)	40 / 29	1,61 (0,87 ; 2,97)	
AGE DE FIN (ans) ^b					0,46
<60	4 / 15	0,79 (0,24 ; 2,60)	43 / 25	1,25 (0,68 ; 2,32)	
≥ 60	7 / 27	0,87 (0,34 ; 2,24)	34 / 23	1,61 (0,81 ; 3,21)	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c					0,14
Utilisatrices actuelles	3 / 18	0,53 (0,15 ; 1,95)	35 / 16	2,68 (1,29 ; 5,55)	
1-9	4 / 13	1,20 (0,35 ; 4,16)	18 / 13	0,86 (0,36 ; 2,08)	
≥ 10	4 / 11	0,98 (0,27 ; 3,51)	24 / 19	0,85 (0,38 ; 1,88)	
DURÉE TOTALE (ans) ^b					0,48
<10	6 / 23	0,81 (0,30 ; 2,17)	41 / 27	1,56 (0,84 ; 2,88)	
≥ 10	5 / 19	0,88 (0,29 ; 2,64)	36 / 21	1,21 (0,60 ; 2,44)	
OESTROGÈNES					
AGE DE DÉBUT (ans) ^b					0,25
<50	2 / 11	0,30 (0,06 ; 1,56)	20 / 14	1,54 (0,65 ; 3,64)	
≥ 50	8 / 15	1,74 (0,65 ; 4,67)	21 / 19	1,10 (0,52 ; 2,34)	
AGE DE FIN (ans) ^b					0,95
<60	6 / 16	0,87 (0,29 ; 2,56)	27 / 22	1,16 (0,58 ; 2,29)	
≥ 60	4 / 10	1,19 (0,33 ; 4,26)	14 / 11	1,56 (0,59 ; 4,10)	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c					0,89
Utilisatrices actuelles	2 / 5	1,06 (0,19 ; 5,91)	10 / 7	1,26 (0,41 ; 3,88)	
1-9	2 / 6	0,67 (0,11 ; 4,09)	12 / 8	1,80 (0,64 ; 5,01)	
≥ 10	6 / 15	1,10 (0,37 ; 3,25)	19 / 18	1,03 (0,45 ; 2,34)	
DURÉE TOTALE (ans) ^b					0,97
<10	7 / 20	0,80 (0,30 ; 2,12)	26 / 24	1,08 (0,56 ; 2,11)	
≥ 10	3 / 6	1,86 (0,41 ; 8,41)	15 / 9	1,92 (0,68 ; 5,44)	

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur l'âge, le département, le CSI (CSI=0 chez les non-fumeurs, et >1 chez ex-fumeurs et fumeurs actuels), le niveau d'éducation, l'IMC 2 ans avant l'entretien, et la durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement hormonal étudié.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Annexe 6. Association entre les traitements contraceptifs oraux et le risque du cancer du poumon stratifiée sur le statut ménopausique.

	NON-MÉNOPAUSÉES			MÉNOPAUSÉES			p interaction
	Cas (N=90)/ Tém (N=85)	OR (95% CI) ^a	p trend	Cas (N=626)/ Tém (N=672)	OR (95% CI) ^a	p trend	
Jamais de contraceptif hormonal	7 / 6	1,00 (Réf.)		105 / 102	1,00 (Réf.)		
CONTRACEPTIFS ORAUX							
AGE DE DÉBUT (ans) ^b							0,71
<18	35 / 32	0,51 (0,12 ; 2,17)		85 / 74	0,56 (0,33 ; 0,96)		
18-20	27 / 29	0,47 (0,11 ; 2,01)		186 / 161	0,80 (0,52 ; 1,23)		
21-24	9 / 6	1,02 (0,17 ; 6,04)		116 / 152	0,62 (0,40 ; 0,95)		
≥25	11 / 10	1,02 (0,20 ; 5,18)	0,23	115 / 160	0,80 (0,53 ; 1,22)	0,36	
AGE DE FIN (ans) ^b							0,91
<28	19 / 16	0,74 (0,16 ; 3,33)		119 / 118	0,62 (0,39 ; 0,98)		
28-33	20 / 18	0,59 (0,13 ; 2,69)		123 / 151	0,70 (0,46 ; 1,08)		
34-41	23 / 29	0,38 (0,09 ; 1,65)		113 / 132	0,63 (0,41 ; 0,99)		
≥42	20 / 14	0,95 (0,20 ; 4,47)	0,95	147 / 146	0,91 (0,60 ; 1,39)	0,07	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c							0,77
Utilisatrices actuelles	25 / 24	0,56 (0,13 ; 2,46)		4 / 5	0,70 (0,15 ; 3,25)		
1-14	31 / 36	0,51 (0,12 ; 2,10)		74 / 77	0,83 (0,48 ; 1,41)		
15-24	21 / 12	0,99 (0,21 ; 4,67)		126 / 116	0,82 (0,52 ; 1,30)		
25-34	5 / 5	0,58 (0,08 ; 4,34)		148 / 178	0,69 (0,45 ; 1,04)		
≥35	0 / 0		0,53	150 / 171	0,68 (0,45 ; 1,03)	0,26	
DURÉE TOTALE (ans) ^b							0,75
<5	14 / 10	0,90 (0,19 ; 4,33)		118 / 145	0,71 (0,46 ; 1,09)		
5-9	16 / 17	0,65 (0,14 ; 3,02)		98 / 127	0,58 (0,37 ; 0,91)		
10-19	33 / 31	0,53 (0,13 ; 2,23)		151 / 160	0,71 (0,46 ; 1,07)		
≥20	19 / 19	0,49 (0,11 ; 2,28)	0,25	135 / 115	0,95 (0,60 ; 1,48)	0,47	

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis au moins un an.

Annexe 7. Association entre les traitements contraceptifs oraux et les principaux types histologiques du cancer du poumon.

	Témoins N = 757	Adénocarcinomes N = 514	OR (95% CI) ^a	p tend	Autres types histologiques N = 202	OR (95% CI) ^a	p tend	p test d'homogénéité
Jamais de contraceptif hormonal	108	73	1,00 (Réf.)		39	1,00 (Réf.)		
CONTRACEPTIFS ORAUX								
AGE DE DÉBUT (ans) ^b								
<18	106	98	0,68 (0,42 ; 1,12)		22	0,27 (0,13 ; 0,56)		< 0,01
18-20	190	160	0,83 (0,54 ; 1,26)		53	0,51 (0,28 ; 0,91)		0,19
21-24	158	80	0,61 (0,39 ; 0,95)		45	0,66 (0,36 ; 1,19)		0,05
≥25	170	90	0,81 (0,53 ; 1,25)	0,67	36	0,77 (0,42 ; 1,42)	0,01	0,25
AGE DE FIN (ans) ^b								
<28	108	99	0,67 (0,42 ; 1,04)		39	0,53 (0,29 ; 0,99)		0,98
28-33	134	102	0,71 (0,46 ; 1,09)		41	0,65 (0,36 ; 1,19)		0,44
34-41	169	107	0,68 (0,44 ; 1,05)		29	0,36 (0,19 ; 0,67)		0,02
≥42	161	120	0,93 (0,61 ; 1,43)	0,09	47	0,81 (0,45 ; 1,48)	0,25	0,63
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c								
Utilisatrices actuelles	29	24	0,79 (0,37 ; 1,70)		5	0,70 (0,20 ; 2,43)		0,91
1-14	113	81	0,75 (0,45 ; 1,25)		24	0,64 (0,31 ; 1,34)		0,94
15-24	128	105	0,87 (0,55 ; 1,36)		42	0,75 (0,40 ; 1,40)		0,86
25-34	183	112	0,71 (0,47 ; 1,08)		41	0,51 (0,28 ; 0,93)		0,45
≥35	171	106	0,72 (0,47 ; 1,11)	0,42	44	0,53 (0,29 ; 0,95)	0,55	0,54
DURÉE TOTALE (ans) ^b								
<5	155	91	0,71 (0,46 ; 1,11)		41	0,71 (0,39 ; 1,30)		0,23
5-9	144	84	0,63 (0,40 ; 0,98)		30	0,46 (0,25 ; 0,88)		0,68
10-19	191	133	0,73 (0,48 ; 1,10)		51	0,60 (0,34 ; 1,08)		0,84
≥20	134	120	0,98 (0,63 ; 1,52)	0,32	34	0,53 (0,28 ; 1,00)	0,14	0,04

Abbréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis moins d'un an.

Annexe 8. Association entre les types traitements hormonaux de la ménopause et les principaux types histologiques du cancer du poumon.

	Témoins		Adénocarcinomes		Autres types histologiques		p test d'homogénéité
	N = 757	N = 514	OR (95% CI) ^a	N = 202	OR (95% CI) ^a		
Jamais de THM	467	287	1,00 (Réf.)	136	1,00 (Réf.)		
OESTRO-PROGESTATIFS							
AGE DE DÉBUT (ans) ^b							
<50	34	30	1,09 (0,59 ; 2,03)	10	0,57 (0,23 ; 1,41)	0,13	
≥ 50	56	34	1,28 (0,77 ; 2,13)	14	1,41 (0,67 ; 2,96)	0,31	
AGE DE FIN (ans) ^b							
<60	40	36	1,25 (0,73 ; 2,14)	11	0,76 (0,34 ; 1,69)	0,20	
≥ 60	50	28	1,18 (0,68 ; 2,05)	13	1,24 (0,56 ; 2,74)	0,47	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c							
Utilisatrices actuelles	34	26	1,44 (0,80 ; 2,59)	12	1,94 (0,85 ; 4,41)	0,12	
1-9	26	15	0,94 (0,45 ; 2,00)	7	1,04 (0,37 ; 2,90)	0,41	
≥ 10	30	23	1,17 (0,60 ; 2,28)	5	0,32 (0,10 ; 0,98)	0,01	
DURÉE TOTALE (ans) ^b							
<10	50	36	1,30 (0,78 ; 2,15)	11	0,99 (0,45 ; 2,17)	0,69	
≥ 10	40	28	1,12 (0,62 ; 2,03)	13	0,91 (0,40 ; 2,05)	0,86	
OESTROGENES							
AGE DE DÉBUT (ans) ^b							
<50	25	16	1,13 (0,54 ; 2,37)	6	0,78 (0,27 ; 2,24)	0,62	
≥ 50	34	22	1,29 (0,69 ; 2,40)	7	1,08 (0,41 ; 2,82)	0,99	
AGE DE FIN (ans) ^b							
<60	38	25	1,16 (0,65 ; 2,09)	8	0,82 (0,34 ; 1,97)	0,57	
≥ 60	21	13	1,35 (0,62 ; 2,94)	5	1,20 (0,37 ; 3,88)	0,92	
DÉLAI DEPUIS ARRÊT (ans) ^c							
Utilisatrices actuelles	12	8	1,10 (0,42 ; 2,91)	4	1,19 (0,32 ; 4,51)	0,66	
1-9	14	11	1,39 (0,59 ; 3,30)	3	1,14 (0,28 ; 4,60)	0,93	
≥ 10	33	19	1,20 (0,61 ; 2,36)	6	0,73 (0,26 ; 2,03)	0,44	
DURÉE TOTALE (ans) ^b							
<10	44	25	1,05 (0,60 ; 1,84)	8	0,81 (0,34 ; 1,92)	0,83	
≥ 10	15	13	1,83 (0,78 ; 4,30)	5	1,35 (0,40 ; 4,61)	0,78	

Abréviations : IC pour intervalle de confiance, OR pour odds ratios.

^a OR ajustés sur âge, département, CSI, niveau d'éducation, IMC 2 ans avant l'entretien, et durée de la vie reproductive.

^b Uniquement chez les femmes concernées par le traitement contraceptif en question.

^c Uniquement chez les femmes ayant arrêté depuis moins d'un an.

Annexe 9. Questionnaire de l'étude cas-témoins WELCA - volets histoire reproductive et hormonale, et tabac.

**« Etude du rôle des facteurs hormonaux et reproductifs
et des facteurs d'expositions professionnelles
sur la santé des femmes »**



QUESTIONNAIRE

N° WELCA :

Investigateur coordonnateur	
Mme Isabelle STÜCKER	
Fonction	Directeur de Recherches
Adresse	CESP Inserm U1018 Epidémiologie Environnementale des Cancers 16 Avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif cedex
Tel	01 45 59 50 33
Fax	01 47 26 94 54
Courriel	Isabelle.stucker@inserm.fr

III - Histoire reproductive et hormonale

III.i. Histoire reproductive

Nous allons maintenant passer à la partie « historique reproductif et hormonal » qui comprendra des questions concernant les cycles menstruels (règles), la/les grossesse(s), la ménopause, les traitements hormonaux, les antécédents gynécologiques).

Les questions suivantes concernent certains évènements gynécologiques qui sont survenus au cours de votre vie.

III.A. Cycles menstruels

3a1. En quelle année ou à quel âge avez-vous eu vos premières règles ?

- ₁ En année : |_|_|_|_|_| (AAAA)
- ₂ En âge : |_|_| ans (min 5 / max 40)
- ₃ Vous n'avez jamais eu de règles. Pouvez-vous préciser la raison ?
..... (-> passez à Grossesse)
- ₄ Refus / ₅ NSP

3a2. En quelle année ou à quel âge vos règles sont-elles devenues régulières, c'est-à-dire à quel âge avez-vous pu prédire leur moment de survenue ?

- ₁ En année : |_|_|_|_|_| (AAAA)
- ₂ En âge : |_|_| ans
- ₃ Ne sont jamais devenues régulières (-> passer à la q.3a6)
- ₄ Refus / ₅ NSP (-> passer à la q.3a5)

3a3. Vos règles sont-elles devenues régulières naturellement, ou du fait de la prise de contraceptifs par exemple la pilule ou d'autre façon ?

ENQ : Une seule réponse possible

- ₁ Naturellement (-> passer à la q.3a5)
- ₂ Du fait de la prise de contraceptifs par exemple de la pilule
- ₃ D'une autre façon, précisez
.....
..... (-> passer à la q.3a5)
- ₄ Refus / ₆ NSP (-> passer à la q.3a5)

3a4. En dehors des périodes où vous preniez des contraceptifs hormonaux (pilule, anneau vaginal, implant, patch, stérilet hormonal), avez-vous eu des règles régulières?

- ₁ Oui
 ₂ Non ₃ Refus ₄ NSP (-> passer à la q.3a6)

3a5. En dehors des périodes où vous preniez des contraceptifs hormonaux (pilule, anneau vaginal, implant, patch, stérilet hormonal), quelle était la durée de vos cycles menstruels ?

- ₁ cycles courts (<26j)
 ₂ cycles normaux (26 à 32j)
 ₃ cycles longs (>32j)
 ₄ Autre, précisez

 ₅ Refus / ₆ NSP

3a6. En dehors des périodes où vous preniez des contraceptifs hormonaux (pilule, anneau vaginal, implant, patch, stérilet hormonal) et en dehors des périodes sous traitement pour diminuer vos douleurs de règles, comment évalueriez-vous l'intensité moyenne de ces douleurs en vous situant sur une échelle de 0 à 10 ?

ENQ : Une seule réponse possible

- | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Aucune | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Douleur |
| douleur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | maximale |
| | | | | | | | | | | | | imaginable |

- Refus / NSP

3a6a. Avez-vous ou aviez-vous des douleurs au(x) sein(s) liées à vos cycles menstruels?

Enq : une seule réponse possible

- ₁ Oui, un seul sein ₂ Oui, les deux seins
 ₃ Non / ₄ Refus / ₅ NSP (-> passer à la q.3a7a)

3a6b. Pendant combien de jours aviez-vous mal au(x) sein(s) avant les règles ?

Enq : une seule réponse possible

- ₁ Moins de 4 jours
 ₂ 4 à 8 jours
 ₃ 9 à 15 jours
 ₄ Plus de 15 jours
 ₅ Refus / ₆ NSP

3a7a. Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou des périodes sans règles / aménorrhées en dehors des périodes de grossesse ?

ENQ : L'aménorrhée correspond à l'absence de règles de plus de 3 mois chez une femme déjà réglée

- ₁ Oui, une seule
 ₂ Oui, plusieurs :
 3a7b. Préciser le nombre de périodes sans règles en dehors des périodes de grossesse :
 |_|_| (min 2 / max 9) NSP / Refus
 ₃ Non (-> passer à la q.3a8a)
 ₄ NSP / ₅ Refus (-> passer à la q.3a8a)

3a7c-3a7f. Si oui, pourriez-vous préciser la/les période(s) ?

Réponse en âge (ans)
 (min = âge aux 1ères règles
 Max = âge à l'interview)

OU

Réponse en Année (AAAA)
 (min = année des 1ères règles
 Max = année de l'interview)

- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans
- de |_|_| ans à |_|_| ans

- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|
- de |_|_|_|_| à |_|_|_|_|

3a8a. A quand remontent vos dernières règles ?

- ₁ A moins de 12 mois
 ₂ A plus de 12 mois (-> passer à la q.3a8d)



3 Refus / 4 NSP (-> q. 3b0)

Si ≤ 12 mois :

3a8b. A quelle date avez-vous eu vos dernières règles avant aujourd'hui?

ENQ : Veuillez préciser l'année et si possible le mois

ENQ : Si NSP sur le jour : coder NSP

____/____/201____ (JJ/MM/A) (min = date de l'entretien moins 1 an / Max = date de l'entretien)

NSP / Refus

Si ≤ 12 mois :

3a8c. Actuellement, vous diriez que vous vous trouvez dans quelle situation ?

ENQ : Une seule réponse possible

₁ Vous avez encore des règles et n'êtes pas en phase de pré ménopause

(-> Partie grossesse)

₂ Vous avez encore des règles, mais peut-être en début de ménopause (-> q. 3b1)

₃ **Vous êtes sous traitement hormonal substitutif (qui supprime ou non les règles)**

(-> q. 3b0)

₄ Vous êtes enceinte ou vous allaitez votre enfant (-> Partie grossesse)

₅ Vous prenez un contraceptif qui supprime les règles (pilule en continu, stérilet hormonal, implant) (-> Partie grossesse)

₆ **Autre, précisez :**

.....
.....
.....
.....

(-> 3b0)

₇ Refus / ₇ NSP (-> Partie grossesse)

Si > 12 mois :

3a8d. Actuellement, vous diriez que vous vous trouvez dans quelle situation ?

ENQ : Une seule réponse possible

- ₁ Vous prenez un contraceptif qui supprime les règles (pilule en continu, stérilet hormonal, implant) (-> Partie grossesse)
- ₂ Vous débutez la ménopause / vous êtes en périménopause (bouffées de chaleur, règles irrégulières, prise de THM...) (-> q. 3b1)
- ₃ Vous êtes en ménopause (règles arrêtées naturellement) (-> q. 3b1)
- ₄ **Vous avez des règles arrêtées après chirurgie : utérus retiré et/ou un ovaire retiré**
(-> q. 3b0)
- ₅ Vous avez des règles arrêtées après chirurgie : deux ovaires retirés (-> q. 3b3a)
- ₆ Vous avez des règles arrêtées dû à un traitement (chimio, rayons, autres):
(-> Partie grossesse)

ENQ : Une seule réponse possible

3a8do. Quel type de traitement ?

- _{6.1} Rayons
- _{6.2} Chimiothérapie
- _{6.3} Rayons et chimiothérapie
- _{6.4} Autre, précisez :
.....
.....
- _{6.5} Refus / _{6.6} NSP
- ₇ **Autre, précisez :**
.....
.....
.....

(-> q. 3b0)

- ₈ Refus / ₉ NSP (-> Partie grossesse)

III.B. Ménopause

3b0. Un médecin vous as-t-il déjà parlé de ménopause ?

- ₁ Oui (-> q. 3b1)
₂ Non ₃ NSP
₄ Refus

3b1. Votre ménopause a-t-elle été confirmée par des dosages hormonaux ?

- ₁ Oui ₂ Non ₃ NSP
₄ Refus

3b2. En quelle année ou à quel âge avez-vous été ménopausée ?

ENQ : ne pas poser la question si 3a8c= « Vous avez encore des règles, mais peut-être en début de ménopause » ET 3b1= Non, NSP, refus

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir moins 40 ou plus de 60 ans au moment de la ménopause (passer directement à 3b3a)

- ₁ En année : |_|_|/|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Enq : Veuillez préciser l'année et si possible le mois

(min = année des 1ères règles / Max = date de l'entretien)

(-> passer à la q.3b3a)

- ₂ En âge : |_|_| ans **(min = âge aux 1ères règles / Max = âge à l'entretien)**

(->passer à la q.3b3a)

- ₃ NSP
₄ Refus (->passer à la q.3b3a)

3b2c. Si vous ne vous souvenez pas exactement, est-ce depuis ... ?

ENQ : Une seule réponse possible

- ₁ <1 an
₂ 1 à 2 ans compris
₃ 3 à 5 ans compris
₄ 6 à 10 ans compris
₅ > 10 ans
₆ Refus / ₇ NSP

3b3a. Avez-vous déjà eu des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, ou d'autres symptômes de la ménopause ?

₁ Oui

₂ Non / ₃ NSP / ₄ Refus (->passer à la q.3b4a)

3b3b. Si oui, quel âge aviez-vous lorsque vous avez eu ces symptômes pour la première fois ? (min = âge aux 1ères règles / Max = âge à l'entretien)

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir moins 40 au moment de ces symptômes.

||_| ans NSP / Refus

3b4a. Suivez-vous actuellement un traitement en rapport avec la ménopause ?

₁ Oui

₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la partie « grossesses »)

3b4b. Si Oui, quel(s) traitement(s) prenez-vous ?

ENQ : Plusieurs réponses possibles.

₁ Traitement Hormonal Substitutif / Traitement Hormonal de la Ménopause

₂ Traitement local vaginal

₃ Traitement non hormonal contre les bouffées de chaleur

₄ Homéopathie

₅ Plantes, précisez s'il s'agit de plantes phyto-œstrogènes (dont le soja)

₁ Oui ₂ Non ₃ Refus ₄ NSP

₆ Acupuncture

₇ Autre, précisez

.....

.....

₈ Refus

₉ NSP

III.C. Grossesses

Je vais maintenant vous poser des questions concernant les grossesses éventuelles que vous avez pu avoir.

3c1. Avez-vous déjà été enceinte ?

Cela comprend les naissances d'enfants vivants, les enfants mort-nés, les fausses-couches, les avortements, les grossesses extra-utérines.

Si vous êtes enceinte, cela comprend également la grossesse actuelle.

- ₁ Oui, une fois
₂ Oui, plusieurs fois
₃ Non / ₄ Refus / ₅ NSP (-> passer à la partie « contraception »)

3c2. En quelle année ou à quel âge avez-vous été enceinte pour la 1^{ère} fois ?

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir moins de 14 ans ou plus de 45 ans.

- ₁ En année : |_|_|_|_|_|(AAAA)
(min = année des 1^{ères} règles / Max = année de la ménopause si ménopausée ou année de l'entretien)
₂ En âge : |_|_| ans
(min = âge aux 1^{ères} règles / Max = âge à la ménopause si ménopausée ou âge à l'entretien)
₃ NSP / ₄ Refus

3c3. En quelle année ou à quel âge avez-vous été enceinte pour la dernière fois ?

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir plus de 55 ans.

- ₁ En année : |_|_|_|_|_|(AAAA)
(min = année lors de la 1^{ère} grossesse / Max = année de la ménopause si ménopausée ou année de l'entretien)
₂ En âge : |_|_| ans
(min = âge lors de la 1^{ère} grossesse / Max = âge à la ménopause si ménopausée ou âge à l'entretien)
₃ NSP / ₄ Refus

3c4. Avez-vous eu des grossesses multiples (jumeau, triplet, ...) ?

ENQ : Cela comprend les naissances d'enfants vivants, les enfants mort-nés, les fausses-couches, les avortements, les grossesses extra-utérines.

Si vous êtes enceinte, cela comprend également la grossesse actuelle.

- ₁ Oui : nombre de grossesse multiple ? grossesse(s)
(min = 1 / Max = 6)
- ₂ Non / ₃ NSP / ₄ Refus (-> passer à la q.3c6)

3c4c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ NSP / <input type="checkbox"/> ₄ Refus |

3c6 Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs grossesses extra-utérines ?

ENQ : grossesse se développant de façon anormale en dehors de l'utérus, par exemple dans la trompe.

- ₁ Oui : nombre de grossesse extra-utérines ? |_|_| grossesse(s)
(min = 1 / Max = 6)
- ₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.3c7)

3c6c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : _ _ _ _ (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : _ _ ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |

3c7. Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs fausses couches en dehors d'interruption de grossesses (IVG/IMG) ?

ENQ : Fausse couche : avortement naturel d'un fœtus de moins de 500 grammes. Si le poids est inconnu, fœtus de moins de 22 semaines de gestation.

- ₁ Oui : nombre de grossesse ? grossesse(s)
(min = 1 / Max = 15)
- ₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.3c8)

3c7c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |

ENQ : En dehors des grossesses multiples :

3c8. Au cours de votre vie, avez-vous accouché d'enfant(s) mort(s)-né(s) ?

- ₁ Oui : nombre de grossesse ? grossesse(s)
(min = 1 / Max = 6)
- ₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.3c9)

3c8c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |

3c9. Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs Interruption Médicale de Grossesse ou IMG ?

- ₁ Oui : nombre de grossesse ? grossesse(s)
(min = 1 / Max = 6)
- ₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.3c10)

3c9c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |

ENQ : En dehors des grossesses multiples :

3c10. Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs Interruption Volontaire de Grossesse ou IVG ?

- ₁ Oui : nombre de grossesse ? grossesse(s)
(min = 1 / Max = 6)
- ₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.3c50)

3c10c/d Quel âge aviez-vous lors de cette/ces grossesse(s) ou en quelle(s) année(s) étiez-vous enceinte ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |
| <input type="checkbox"/> ₁ En année : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (AAAA) | <input type="checkbox"/> ₂ En âge : <input type="text"/> <input type="text"/> ans | <input type="checkbox"/> ₃ Refus / <input type="checkbox"/> ₄ NSP |

3c50. Avez-vous des enfants biologiques ?

ENQ : Enfants biologiques nés vivants. Ne pas inclure les « mort-nés »

₁ Oui : nombre de grossesse ?

|_|_| grossesse(s)

(min = 1 / Max = 20)

₂ Non

/

₃ Refus

/

₄ NSP

(-> passer à la partie suivante)

3c5b à 3c12. Pour chacun de vos enfants biologiques nés vivants, merci de préciser dans le tableau suivant l'année de naissance, le sexe et le poids de naissance ainsi que le mode d'accouchement et si vous l'avez allaité (même partiellement) en commençant par votre enfant né en 1^{er} (le plus âgé) et en terminant par votre enfant né en dernier (le plus jeune) :

ENQ : Indications pour le tableau de la page suivante

**Prématurité : < 36 semaines*

*** Indiquer « 0 » si l'allaitement a été inférieur à 1 mois, indiquer « 1 » si l'allaitement a duré entre 1 et 2 mois, etc.*

****Si le mois de naissance est inconnu ou refus, coder 06. L'année est obligatoire.*

	Année de naissance de l'enfant (MM/AAAA)**	Enfant			Mode d'accouchement 1-Césarienne, 2-Voie naturelle, 3-NSP, 4-Refus	Allaitement	
		Sexe 1-Masculin 2-Féminin	Enfant prématuré* 1-Oui, 2-Non, 3-NSP, 4-Refus	Poids à la naissance		1-oui, 2-non, 3-NSP, 4-Refus	Si oui, durée en mois**
1	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
2	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
3	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
4	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
5	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
6	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
7	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
8	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
9	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
10	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
11	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
12	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
13	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
14	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
15	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
16	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
17	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
18	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
19	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
20	___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___kg ____g <input type="checkbox"/> NSP / Refus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___

	Année de naissance de l'enfant (MM/AAAA)	Un médecin vous a-t-il diagnostiqué ?		
		Un retard de croissance intra-utérin du bébé ? 1-Oui, 2-Non, 3-NSP, 4-Refus	Une éclampsie / pré-éclampsie* ? 1-Oui, 2-Non, 3-NSP, 4-Refus	Un diabète gestationnel ? 1-Oui, 2-Non, 3-NSP, 4-Refus
1	□□□ / □□□□□	□	□	□
2	□□□ / □□□□□	□	□	□
3	□□□ / □□□□□	□	□	□
4	□□□ / □□□□□	□	□	□
5	□□□ / □□□□□	□	□	□
6	□□□ / □□□□□	□	□	□
7	□□□ / □□□□□	□	□	□
8	□□□ / □□□□□	□	□	□
9	□□□ / □□□□□	□	□	□
10	□□□ / □□□□□	□	□	□
11	□□□ / □□□□□	□	□	□
12	□□□ / □□□□□	□	□	□
13	□□□ / □□□□□	□	□	□
14	□□□ / □□□□□	□	□	□
15	□□□ / □□□□□	□	□	□
16	□□□ / □□□□□	□	□	□
17	□□□ / □□□□□	□	□	□
18	□□□ / □□□□□	□	□	□
19	□□□ / □□□□□	□	□	□
20	□□□ / □□□□□	□	□	□

**La pré-éclampsie (appelée aussi toxémie gravidique) est une hypertension artérielle gravidique. Lorsqu'elle n'est pas prise en charge, elle peut évoluer vers l'éclampsie, laquelle se manifeste par l'apparition de convulsions.*

III.ii. Traitements hormonaux

III.D. Contraceptifs hormonaux

Les questions suivantes concernent les méthodes contraceptives que vous avez pu utiliser.

3d1. Au cours de votre vie, avez-vous déjà pris des contraceptifs : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

₁ Oui

₂ Non / ₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la partie « Traitement pour la fertilité »)

3d2. En quelle année ou à quel âge avez-vous débuté un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

Réponse en année : Min= année des 1ères règles / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

₁ En année : |_|_|_|_|_|(AAAA) ₂ En âge : |_|_|_| ans ₄ NSP

₃ Refus (-> passer à la partie « Traitement pour la fertilité »)

3d3. En quelle année ou à quel âge, la dernière fois, avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

Réponse en année : Min= année du 1^{er} contraceptif / Max = année de la ménopause si renseignée ou année de l'entretien.

Réponse en âge : Min= âge au 1^{er} contraceptif / Max = âge à la ménopause si renseignée ou âge à l'entretien.

₁ En année : |_|_|_|_|_|(AAAA) ₂ En âge : |_|_|_| ans

₃ A ce jour, vous n'avez pas interrompu votre contraceptif

₅ NSP

₄ Refus (-> passer à la partie « Traitement pour la fertilité »)

Les questions suivantes concernent la période entre :

- le début de la contraception

et

- l'année de naissance du 1^{er} enfant né vivant ou la date de fin des contraceptifs (si pas de grossesses).

ENQ : Proposer l'iconographie des différents traitements contraceptifs pour faciliter la mémorisation

3d1(b). Au cours de cette période (début contraception – 1^{er} enfant ou date de fin de contraception), **avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?**

₁ Oui

₂ Non

₃ Refus

₄ NSP

(-> passer à la période « contraceptif » suivante ou à la partie suivante)

Durant cette période, pouvez-vous préciser ...

	3D6— de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4 - Le type de contraceptif pris ?	3D5 – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b	3D6-NSP		
1	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
2	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
3	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

	3D6— de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4 - Le type de contraceptif pris ?	3D5 – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b	3D6-NSP	<i>Réponse unique</i>	<i>Réponse unique</i>
4	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
5	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
6	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
7	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
8	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
9	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

Les questions suivantes concernent la période entre :

- l'année de naissance du 1^{er} enfant né vivant
 et
 - l'année de naissance du 2nd enfant né vivant ou la date de fin des contraceptifs (si pas de grossesses).

3d1(c). Au cours de cette période (1^{er} enfant et 2nd enfant ou date de fin de contraception), avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

- 1 Oui
 2 Non
 3 Refus
 4 NSP
- } (-> passer à la période « contraceptif » suivante ou à la partie suivante)

Durant cette période, pouvez-vous préciser ...

	3D6(2) - de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4(2) - Le type de contraceptif pris ?	3D5(2) – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b			
1	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
2	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
3	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
4	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

Les questions suivantes concernent la période entre :

- l'année de naissance du 2nd enfant né vivant
et
- l'année de naissance du 3^{ème} enfant né vivant ou la date de fin des contraceptifs (si pas de grossesses).

3d1(e). Au cours de cette période (2nd enfant et 3^{ème} enfant ou date de fin de contraception), avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

- ₁ Oui
 ₂ Non
 ₃ Refus
 ₄ NSP
- } (-> passer à la période « contraceptif » suivante ou à la partie suivante)

Durant cette période, pouvez-vous préciser ...

	3D6(3) - de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4(3) - Le type de contraceptif pris ?	3D5(3) – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b			
1	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
2	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
3	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
4	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

Les questions suivantes concernent la période entre :

- l'année de naissance du 3^{ème} enfant né vivant
 et
 - l'année de naissance du 4^{ème} enfant né vivant ou la date de fin des contraceptifs (si pas de grossesses).

3d1(f). Au cours de cette période (3^{ème} enfant et le 4^{ème} enfant ou date de fin de contraception), avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

1 Oui

2 Non

3 Refus

4 NSP

(-> passer à la période « contraceptif » suivante ou à la partie suivante)

Durant cette période, pouvez-vous préciser ...

	3D6(4) - de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4(4) - Le type de contraceptif pris ?	3D5(4) – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b			
1	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
2	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
3	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **
4	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _ *	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

Les questions suivantes concernent la période entre :

- l'année de naissance du dernier enfant né vivant
et
- l'année de fin des contraceptifs si renseignée ou l'année de la ménopause si ménopausée ou année de l'entretien.

3d1(g). Au cours de cette période (dernier enfant et fin de contraception), avez-vous pris un contraceptif : pilule, anneau, implant, patch, stérilet ?

- ₁ Oui
 ₂ Non
 ₃ Refus
 ₄ NSP
- } (-> passer à la période « contraceptif » suivante ou à la partie suivante)

Durant cette période, pouvez-vous préciser ...

	3D6(x) - de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4(x) - Le type de contraceptif pris ?	3D5(x) – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b			
1	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
2	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
3	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
4	De _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ (ans)	à _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

	3D6(x)— de quand à quand vous avez pris un contraceptif ? Vous pouvez me répondre en année ou en âge.					3D4(x) - Le type de contraceptif pris ?	3D5(x) – Le nom du contraceptif pris ?
	Réponse en année		Réponse en âge		NSP		
	3D6d-a	3D6f-a	3D6d-b	3D6f-b	3D6-NSP	<i>Réponse unique</i>	<i>Réponse unique</i>
4	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
5	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
6	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
7	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
8	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **
9	De _ _ _ _ _ (AAAA)	à _ _ _ _ _ (AAAA)	De _ _ _ (ans)	à _ _ _ (ans)	_ _*	<input type="checkbox"/> 1 Pilule <input type="checkbox"/> 2 Anneau vaginal <input type="checkbox"/> 3 Implant <input type="checkbox"/> 4 Patch <input type="checkbox"/> 5 Stérilet <input type="checkbox"/> 6 Refus <input type="checkbox"/> 7 NSP	_ _ _ _ **

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

** iconographie des traitements contraceptifs

III.F. Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

ENQ : Les questions suivantes concernent les médicaments hormonaux que vous avez pu prendre juste avant la ménopause, autour de la ménopause, ou après la ménopause.

Ces médicaments sont habituellement désignés sous le terme de « traitement hormonal de la ménopause » ou « traitement hormonal substitutif », et sont destinés à prévenir ou à atténuer les symptômes de la ménopause. Il peut s'agir de médicaments qui vous ont été prescrits après une ovariectomie (retrait des ovaires).

Enq : Les THM font partie des informations d'intérêt majeur pour l'étude.

3f1. Au cours de votre vie, avez-vous déjà pris des traitements hormonaux de la ménopause (THM) ?

ENQ : Si NSP, proposer l'iconographie des différents traitements hormonaux

- ₁ Oui
 - ₂ Non
 - ₃ NSP
 - ₄ Refus
- } (-> passer à la partie « autres traitements hormonaux »)

3f2. En quelle année ou à quel âge avez-vous débuté un THM pour la 1ère fois ?

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir moins de 31 ans.

- ₁ En année : |_|_|_|_|(AAAA)

(Min= année des 1ères règles / Max = année de l'entretien)

- ₂ En âge : |_|_| ans

(Min= âge aux 1ères règles / Max = âge à l'entretien)

- ₄ NSP
- ₃ Refus (-> passer à la partie « autres traitements hormonaux »)

3f3. En quelle année ou à quel âge avez-vous arrêté de prendre un THM ?

- ₁ En année : |_|_|_|_|(AAAA)

(Min= année du 1^{er} traitement / Max = année de l'entretien)

- ₂ En âge : |_|_| ans

(Min= âge au 1^{er} traitement / Max = âge à l'entretien)

- ₃ Vous n'avez pas arrêté à ce jour la prise de THM
- ₅ NSP
- ₄ Refus (-> passer à la partie « autres traitements hormonaux »)

ENQ : Proposer l'iconographie des différents traitements hormonaux pour faciliter la mémorisation

ENQ :

Un traitement hormonal correspond à un médicament ou à une association de médicaments de non différents.

Tout changement de thérapeutique (association, arrêt, reprise, ...) doit correspondre à un traitement distinct.

ENQ : Si le sujet ne se rappelle pas bien, lui proposer de regarder les traitements en fonction de leur modalité d'administration (oral, vaginal, cutané, ...).

A savoir, il n'est pas possible d'avoir 2 œstrogènes en parallèle ou 2 progestatifs en parallèle.

Possibilités sur une même période :

- Œstrogène seul*
- Œstroprogestatif combinés en un seul traitement*
- Œstrogène + progestatif*

Possibilités rares : Progestatif seul sauf Livial (Tibolone) qui est prescrit seul

3f4 à 3f12. Vous souvenez-vous des différentes THM que vous avez prises ?

	1 ^{er} traitement	2 ^{ème} traitement	3 ^{ème} traitement	4 ^{ème} traitement
1.Ce traitement comportait-il l'association de plusieurs médicaments de nom différent ?	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non <input type="checkbox"/> 3 NSP <input type="checkbox"/> 4 Refus	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non <input type="checkbox"/> 3 NSP <input type="checkbox"/> 4 Refus	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non <input type="checkbox"/> 3 NSP <input type="checkbox"/> 4 Refus	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non <input type="checkbox"/> 3 NSP <input type="checkbox"/> 4 Refus
2.En quelle année ou à quel âge avez-vous débuté ce THM ?	de [][][][](AAAA) OU de [][] ans OU <input type="checkbox"/> NSP	de [][][][](AAAA) OU de [][] ans OU <input type="checkbox"/> NSP	de [][][][](AAAA) OU de [][] ans OU <input type="checkbox"/> NSP	de [][][][](AAAA) OU de [][] ans OU <input type="checkbox"/> NSP
3.En quelle année ou à quel âge avez-vous arrêté ce THM ?	à [][][][](AAAA) OU à [][] ans OU <input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> NSP : [][] (proposer des périodes de vie)	à [][][][](AAAA) OU à [][] ans OU <input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> NSP : [][] (proposer des périodes de vie)	à [][][][](AAAA) OU à [][] ans OU <input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> NSP : [][] (proposer des périodes de vie)	à [][][][](AAAA) OU à [][] ans OU <input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> NSP : [][] (proposer des périodes de vie)
4.Sous quelle forme preniez-vous ce médicament ?	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP
5.Quel est le nom du (premier) médicament que vous avez utilisé ?	[][][][]	[][][][]	[][][][]	[][][][]
5.a. <i>Si la patiente ne connaît pas le nom du ttt mais que la forme est connue</i> : Ce traitement, était-ce un	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP
6.Avez-vous pris ce médicament de façon continue (tous les jours sans interruption) ou discontinu (arrêt d'une semaine par mois par exemple)	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours
Enq : Si association (réponse "oui" question 1): 7.Sous quelle forme preniez-vous ce second médicament ?	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP	<input type="checkbox"/> 1 comprimé oral <input type="checkbox"/> 2 patch cutané <input type="checkbox"/> 3 crème/gel <input type="checkbox"/> 4 ovule/Cp vaginal <input type="checkbox"/> 5 Autre, préciser : <input type="checkbox"/> 6 NSP
8.Quel est le nom du second médicament que vous avez utilisé ?	[][][][]	[][][][]	[][][][]	[][][][]
8.a. <i>Si la patiente ne connaît pas le nom du ttt mais que la forme est connue</i> : Ce traitement, était-ce un	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP	<input type="checkbox"/> 1 oestrogène <input type="checkbox"/> 2 progestatif <input type="checkbox"/> 3 oestro-progestatif <input type="checkbox"/> 4 Refus <input type="checkbox"/> 5 NSP
9.Avez-vous pris ce second médicament de façon continue (tous les jours sans interruption) ou discontinu (arrêt d'une semaine par mois par exemple)	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours	<input type="checkbox"/> 1 continue <input type="checkbox"/> 2 discontinu (préciser nombre de jour par cycle) : [][][] jours

* 1- Moins de 30 ans, 2- de 30 à 34 ans, 3- de 35 à 39 ans, 4- de 40 à 44 ans, 5- de 45 à 49 ans, 6- de 50 à 54 ans, 7- de 55 à 59 ans, 8- 60 ans -et plus, 9- NSP

VII - Habitudes de vie

VII.A. Tabac

Pour la description des consommations de cigarettes, commencer par la période la plus ancienne.

Cigarettes :

Pour chaque période de consommation, indiquer si la personne fumait :

-occasionnellement (moins d'une cigarette par semaine)

-au moins une cigarette par semaine et moins d'une cigarette par jour : indiquer le nombre de cigarettes par semaine

-au moins une cigarette par jour : indiquer le nombre de cigarettes par jour

Si la personne a fumé plusieurs types de cigarettes pendant la même période, remplir autant de lignes que nécessaire avec le même âge de début et de fin.

Enq : Les THM font partie des informations d'intérêt majeur pour l'étude.

Nous allons maintenant parler de l'évolution de votre consommation en matière de tabac au long de votre vie.

7a1 Au cours de votre vie, avez-vous fumé au moins 100 cigarettes (soit 5 paquets) ?

₁ Oui

₂ Non ₃ Refus ₄ NSP (-> passer à la partie « cannabis »)

7a2 A quel âge avez-vous fumé votre 1^{ère} cigarette ?

ENQ : Demander une confirmation au sujet si Mme indique avoir fumé avant l'âge de 10 ans.

|_|_| ans Refus / NSP

(Min = 1 / Max = âge à l'interviewée)

7a3 Fumez-vous actuellement ?

₁ Oui

₂ Non : à quel âge avez-vous arrêté de fumer ? |_|_| ans Refus / NSP

(Min = âge de début du tabac / Max = âge à l'interviewée)

7a5 Vous est-il déjà arrivé d'arrêter puis de recommencer à fumer ?

Enq : on compte les fois où la personne a arrêté de fumer mais a ensuite repris si la personne a arrêté une seule fois et depuis ne fume plus, on code « non »

₁ Oui : nombre de fois ? |__|__|

Enq : on compte le nombre de tentative infructueuse, soit le nombre de fois où elle a recommencé à fumer.

(Min = 1 / Max = âge de fin de consommation de cigarettes (7A4) si renseigné ou âge à l'interview)

₂ Non ₃ Refus ₄ NSP (-> passer à la q.7a9)

7a8 Au total, combien de temps ces périodes d'arrêt ont-elles durées ?

Enq : on cumule toutes les périodes d'arrêt

Si moins d'un an, coder 0

Si NSP, Relancer « approximativement »

₁ Moins d'1 an (-> passer à la q.7a9)

₂ 1 an ou plus : Indiquez combien d'année(s) au total : |__|__| ans Refus / NSP

₃ Refus / ₄ NSP (-> passer à la q.7a9)

7a9 à 7a17 Nous allons maintenant retracer ensemble votre consommation de cigarettes en paquets et ou de tabac à rouler de la période la plus ancienne à la plus récente.

Nous allons noter toutes les périodes où vous avez changé votre consommation sur au moins un des critères suivants :

- la quantité fumée,
- le type de tabac (tabac à rouler ou cigarette vendu en paquet)
- la façon d'inhaler le tabac (un peu, profondément ou pas d'inhalation).

7A9 à 7A17 - La première fois que vous avez fumé, combien de cigarette fumiez-vous ...

	Quantité	Durée		Type			Inhaliez-vous la fumée ?	
	Combien de cigarette fumiez/fumez-vous ?	De quel âge	A quel âge	Tabac*	Roulées à la main	Tabac filtre vendu en commerce		Type*
1	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
2	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
3	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
4	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
5	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
6	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément

*ENQ : réponse multiple possible

	Quantité	Durée		Type			Inhaliez-vous la fumée ?	
	Combien de cigarette fumiez/fumez-vous ?	De quel âge	A quel âge	Tabac*	Roulées à la main	Tabac filtre vendu en commerce		Type*
1	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
2	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
3	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
4	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
5	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément
6	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une cig/sem <input type="checkbox"/> ₂ Moins d'1 cig/j à 1 cig/sem : _ _ cig/sem <input type="checkbox"/> ₃ ≥ 1 cig/j : _ _ cig/j	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> ₁ Blond <input type="checkbox"/> ₂ Brun	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non	<input type="checkbox"/> ₁ "Classique" <input type="checkbox"/> ₂ Légère/light	<input type="checkbox"/> ₁ Non <input type="checkbox"/> ₂ Oui, un peu <input type="checkbox"/> ₃ Oui, profondément

*ENQ : réponse multiple possible

7a20 à 7a25 - A l'époque de votre plus forte dépendance au tabac :

7a20 Combien de temps après vous être réveillé, fumez-vous votre 1^{ère} cigarette ?

- ₁ Moins de 5 min
₂ De 6 à 30 min
₃ De 31 à 60 min
₄ Après 1h
₅ Refus / ₆ NSP

7a21 Trouvez-vous / trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits (exemple : cinémas, bibliothèques, ...) ?

- ₁ Oui ₂ Non ₃ Refus ₄ NSP

7a22 Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?

- ₁ La première ₂ Une autre ₃ Refus ₄ NSP
₅ Toutes ₆ Aucune

7a23 Combien de cigarettes fumez-vous / fumez-vous par jour en moyenne ?

- ₁ 10 ou moins
₂ 11 à 20
₃ 21 à 30
₄ 31 ou plus
₅ Refus / ₆ NSP

7a24 Fumez-vous / fumez-vous de façon plus rapprochée dans la 1^{ère} heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?

- ₁ Oui ₂ Non ₃ Refus ₄ NSP

7a25 Fumez-vous / fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?

- ₁ Oui ₂ Non ₃ Refus ₄ NSP




Annexe 10. Article issu du Chapitre 3 : Association entre le tabagisme actif et le risque de cancer du poumon chez la femme.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Risk of lung cancer among women in relation to lifetime history of tobacco smoking: a population-based case-control study in France (the WELCA study)

Jennifer Rusmaully¹, Nastassia Tvardik¹, Diane Martin¹, Régine Billmann¹, Sylvie Cénéé¹, Martine Antoine^{2,3}, Hélène Blons^{4,5}, Pierre Laurent-Puig^{4,5}, Jean Trédaniel⁶, Marie Wislez^{7,8}, Isabelle Stücker¹, Pascal Guénel^{1*}  and Loredana Radoi^{1,9†}

Abstract

Background: This study aims to provide new insights on the role of smoking patterns and cigarette dependence in female lung cancer, and to examine differences by histological subtype.

Methods: We conducted a population-based case-control study in the great Paris area among women including 716 incident cases diagnosed between 2014 and 2017 and 757 age-matched controls. Detailed data on smoking history was collected during in-person interviews to assess intensity and duration of tobacco smoking, time since cessation, smoking habits (depth of smoke inhalation, use of filter, type of tobacco, and type of cigarettes) and Fagerström test for cigarette dependence. The comprehensive smoking index (CSI), a score modelling the combined effects of intensity, duration and time since quitting smoking was determined for each subject. Multivariable logistic regression models were fitted to calculate odds ratios (ORs) and their confidence intervals (95%CI) of lung cancer associated with smoking variables.

Results: Lung cancer risk increased linearly with intensity and duration of tobacco smoking while it decreased with time since cessation, to reach the risk in never-smokers after 20 years of abstinence. The combined effect of intensity and duration of tobacco smoking was more than multiplicative (p -interaction 0.012). The OR in the highest vs the lowest quartile of CSI was 12.64 (95%CI 8.50; 18.80) (p -trend < 0.001). The risk of small cell or squamous cell carcinomas increased with the CSI more sharply than the risk of adenocarcinomas. Deep smoke inhalation, dark vs blond tobacco, conventional vs light cigarettes, and unfiltered vs filtered cigarettes, as well as having mixed smoking habits, were found to be independent risk factors. Having high cigarette addiction behaviours also increased the risk after adjusting for CSI.

Conclusion: This study provides additional insights on the effects of tobacco smoking patterns on lung cancer risk among women.

Keywords: Epidemiology, Lung cancer, Histology, Women, Tobacco, Smoking patterns, Cigarette dependence

* Correspondence: pascal.guenel@inserm.fr

†Pascal Guénel and Loredana Radoi contributed equally to this work.

¹Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm U1018, CESP, Team Exposome and Heredity, Villejuif, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

With an estimated 2.1 million new cases and 1.8 million deaths in 2018, lung cancer is the leading cause of cancer incidence and mortality worldwide [1]. The lung cancer burden differs by sex. In men, lung cancer is the most common cause of cancer and cancer-related death, whereas in women it is the third most frequently diagnosed cancer and the second leading cause of cancer death worldwide [1]. Incidence rates in France in 2018 were 50.5 and 23.2 per 100,000 person-years in men and women, respectively [2].

Due to the increase in smoking among women in recent decades, lung cancer incidence rates in women has been steadily increasing and are converging with incidence rates among men [1]. In France, the increase of smoking prevalence among women from 20% in 1975 to over 30% in 2014 [3], resulted in a sharp increase in lung cancer incidence (+5% per year in 2010–2018), while the incidence rates among men were relatively stable over the same period (−0.3% per year in 2010–2018) [2]. In the United States, where the smoking epidemic among women started earlier than in France, the patterns of historically higher incidence rates of lung cancer among men than among women have reversed in the younger generation born since the mid-1960s [4].

Historically, the most common histological subtype of lung cancer was adenocarcinoma in women and squamous cell carcinoma in men. The predominance of adenocarcinoma in women was concomitant with lower tobacco consumption and a higher proportion of non-smokers than in men with lung cancer [5–11]. Since the early 1990s, the proportion of adenocarcinoma has increased in women and in men with lung cancer and it now exceeds all other histological subtypes in both sexes [12]. This increase in the proportion of adenocarcinomas among lung cancer patients has been considered a consequence of a decline in smoking, which was found to be consistently associated with a lower risk of lung adenocarcinoma than squamous cell or small cell carcinoma [13–17]. It has also been suggested that the increasing proportion of adenocarcinoma among lung cancer patients might be due to changes in smoking behaviours and type of cigarette (i.e., lower tar and nicotine content of cigarettes, and increasing use of filter cigarettes) leading to deeper inhalation of tobacco smoke and more extensive exposure of peripheral lung tissue to small particles, prone to the development of adenocarcinomas [18, 19]. However, the use of a filter cigarette, the inhalation pattern or the type of tobacco smoked were not found to differ by histological subtype in a previous study among French women [17]. Thus, the role of smoking patterns on risk by histological subtype of lung cancer among women requires clarification.

It has also been suggested that the risk of lung cancer increases with intensity and duration of tobacco smoking more rapidly in women than in men [14, 16], possibly indicating that women have greater susceptibility than men to the carcinogenic effects of tobacco smoke [16, 20–22]. Specific features of the respiratory system in women, such as smaller lung size and differences in immunological and hormonal behaviours of the airways, could lead to a greater predisposition to lung cancer in female smokers [23]. However, case-control [24, 25] and prospective cohort studies [26, 27] as well a recent meta-analysis [28] have not found evidence that female smokers were at higher risk of lung cancer than male smokers with similar tobacco consumption.

In this population-based case-control study in France, we studied the role of duration, intensity, and time since quitting smoking on lung cancer risk among women, by considering each of these parameters separately or by examining their combined effect by using a comprehensive smoking index. We also compared the impact of smoking history on the major histological subtypes of lung cancer, and investigated the effects of smoking habits and cigarette addictive behaviours on risk.

Methods

Study population

The WELCA study (Women Epidemiology Lung Cancer) is a multicentre population-based case-control study conducted between 2014 and 2017 in the Ile-de-France region (great Paris area), subdivided in 8 ‘départements’ (administrative areas) [29].

Eligible cases were women aged 18 to 75 years newly diagnosed with primary cancer of the lung [ICD 10th revision [30] codes C34.0–C34.9] or trachea [ICD 10th revision code C33] in pneumology and oncology departments of public hospitals. All histological types were considered, except carcinoid tumours. From 849 eligible cases identified in the participating centres, 47 refused or were too ill to participate, 28 died before the interview, and 27 could not be contacted for an in-person interview. In addition, 31 cases responded a summary questionnaire and were excluded because details on tobacco smoking history and cigarette dependence were missing. In total, the present analysis included 716 cases (participation 84.3%).

Controls were women recruited from the general population in Ile-de-France and selected at random from the telephone book with the help of a polling institute. Controls were frequency-matched to the cases by age and ‘département’. In order to minimize selection bias that may arise from differential response rate across categories of socio-economic status (SES), quotas by SES were applied for the control group in order to reflect the distribution by SES of women of the same age in the

general population. From 1107 eligible controls contacted by phone, 256 refused to participate, 67 could not be reached for an in-person interview, and 22 were too ill to participate. In addition, 4 controls who responded to the summary questionnaire and 1 control who refused to answer questions on tobacco smoking were excluded. In total, 757 controls were available for the present study (participation 68.3%).

Each subject gave an informed consent. The WELCA study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research and by the French data Protection Authority (IRB-Inserm, no. 3888 and CNIL no. C13–52).

Data collection

In-person interviews were conducted by trained research nurses using a standardised questionnaire administered by means of a Computer-Assisted Personal Interview (CAPI). We elicited information on socio-demographic characteristics, reproductive and hormonal history, anthropometric characteristics, personal and family medical history, lifetime residential and occupational history, lifestyle-related factors (tobacco smoking, alcohol drinking, anthropometric data and recreational physical activity).

For each smoking period defined by years of start and end of tobacco smoking, study participants were asked to report the mean number of cigarettes, cigarillos, or cigars smoked per day, type of tobacco smoked, i.e. blond tobacco (flue-cured tobacco produced by washing the tobacco leaves to reduce the amount of nicotine) or dark tobacco (air-cured tobacco with distinct content of nicotine and tars that used to be commonly smoked in France), type of cigarettes (light and/or classic), use of a filter (yes and/or no), and depth of smoke inhalation (no inhalation, shallow and/or deep). To determine the cigarette dependence according to the score of Fagerström et al. [31], participants were asked to answer 6 questions about the time at first cigarette after awakening (within 5 min, 6–30 min, 31–60 min, after 60 min), difficulty to refrain for smoking in places where it is forbidden (yes/no), essential cigarette in the day (the first one in the morning, another one, all, none), mean smoking intensity during dependence periods (≤ 10 , 11–20, 21–30, ≥ 31 cigarettes/day), smoking intensity during the first hour after awakening compared to the rest of the day (higher/lower), and smoking while ill in bed most of the day (yes/no).

Data on tobacco smoking history were considered in the analysis up to a reference date defined as the date of diagnosis for the cases and the date of interview for the controls. The amount of tobacco smoked per day was converted into cigarette-equivalent using the following conversion factors: 1 cigarillo = 2 cigarettes and 1 cigar =

4 cigarettes based on the tobacco content in grams in one cigarette (1 g), one cigar (4 g) and one cigarillo (2 g) [32]. For simplicity, “cigarettes” will be used throughout the paper to refer to the amount of tobacco smoked. Smoking status was categorized as never smokers (women who smoked less than 100 cigarettes over the lifetime), former smokers (women who quit smoking for at least 2 years before reference date) and current smokers. Duration of smoking was computed as the sum of periods of tobacco smoking over the lifetime. Intensity of tobacco smoking was calculated as the mean number of cigarettes smoked per day, weighted on the duration of each period of tobacco smoking. Time since cessation was calculated as the number of years between the date of quitting smoking and the reference date. Pack-years was the number of packs of cigarettes or equivalent smoked per day (1 pack = 20 cigarettes) multiplied by the number of years of smoking.

We calculated the Comprehensive Smoking Index (CSI) that integrates intensity, duration, and time since smoking cessation into a single variable (see Supplementary material 1). This index was developed by Hoffmann et al. [33, 34] and adapted to lung cancer by Leffondré et al. [35]. The CSI was used in the present study to summarize the most relevant aspects of tobacco smoking history on lung cancer risk into a single score, with the advantage of avoiding multicollinearity between smoking variables in the statistical models. In particular, it was used as an adjustment covariate in the models that aimed to assess the effect of smoking behaviours and nicotine dependence on lung cancer risk.

Statistical analysis

All smoking variables were considered as categorical using the following categories: intensity (never smokers, < 10, 10–19, 20–29, ≥ 30 cigarettes/day); duration (never smokers, < 20, 20–29, 30–39, ≥ 40 years); time since cessation (never smokers, current smokers, 2–9, 10–19, ≥ 20 years); CSI (quartiles of the distribution among cases and controls); inhalation of tobacco smoke (no inhalation, shallow, deep, mixed); type of tobacco smoked (blond, dark, mixed); use of a filter (yes, no, mixed) and type of cigarettes (light, classic, mixed). The score for cigarette dependence was calculated by summing the scores attributed to each of the 6 items of the Fagerström test for cigarette dependence. It ranges from 0 to 10, with 10 representing the highest level of dependence. This score was categorized as follows: 0–3 = low dependence; 4–6 = moderate dependence; 7–10 = high dependence. Associations with each of the six Fagerström cigarette addiction variables were also assessed separately to search for a dominant factor driving the association with the total score. All quantitative variables for

tobacco smoking (intensity, duration, time since cessation and CSI) were also used as continuous variable in the models.

We calculated odds ratios (ORs) for lung cancer and their 95% confidence intervals (95% CI) associated with each smoking variable using unconditional logistic regression models, adjusted for the matching variables age (continuous) and 'département' (8 "départements" of the Ile-de-France region, see Table 1), as well as education (elementary school, middle school, high school, university) and body mass index (BMI) 2 years before the interview (< 18.5 kg/m²; 18.5–24.9 kg/m²; 25–29.9 kg/m²;

≥30 kg/m²). Additional adjustment for marital status, chronic respiratory diseases, and physical activity were also conducted but did not change the OR estimates and are not shown.

Trend tests between categorical variables for tobacco smoking and lung cancer risk were performed by introducing in the models the median values of each category as a quantitative variable. Interaction between intensity and duration of tobacco smoking was performed by adding and testing the significance of a multiplicative term in the logistic regression model using the maximum likelihood ratio test.

Table 1 Main characteristics of study population

	Cases <i>N</i> = 716 (%)	Controls <i>N</i> = 757 (%)	<i>p</i>
AGE			
< 50	95 (13.3)	86 (11.4)	
[50–60[196 (27.4)	175 (23.1)	
[60–70[309 (43.2)	353 (46.6)	
≥ 70	116 (16.2)	143 (18.9)	0.10
<i>mean (SD)</i>	60.9 (9.4)	61.9 (9.5)	0.79
AREA OF RESIDENCE ('Département')			
75 Paris	289 (40.4)	315 (41.6)	
77 Seine-et-Marne	27 (3.8)	22 (2.9)	
78 Yvelines	32 (4.5)	30 (4.0)	
91 Essonne	24 (3.4)	24 (3.2)	
92 Hauts-de-Seine	116 (16.2)	124 (16.4)	
93 Seine-Saint-Denis	84 (11.7)	73 (9.6)	
94 Val-de-Marne	130 (18.2)	156 (20.6)	
95 Val-d'Oise	14 (2.0)	13 (1.7)	0.78
EDUCATION			
University	336 (47.1)	372 (49.1)	
High school	117 (16.4)	141 (18.6)	
Middle school	199 (27.9)	211 (27.9)	
Elementary school or less	62 (8.7)	33 (4.4)	0.01
BMI 2 years BEFORE THE INTERVIEW (kg/m²)			
< 18.5	62 (8.7)	37 (4.9)	
[18.5–25.0[402 (56.2)	350 (46.3)	
[25.0–30.0[161 (22.5)	207 (27.4)	
≥ 30.0	90 (12.6)	162 (21.4)	< 0.001
<i>mean (SD)</i>	24.2 (5.3)	25.8 (5.7)	0.03
HISTOLOGIC TYPES			
	Cases <i>N</i> (%)		
Adenocarcinoma	514 (71.8)	–	
Squamous cell carcinoma	67 (9.4)	–	
Large cell carcinoma	28 (3.9)	–	
Small cell carcinoma	88 (12.3)	–	
Others	19 (2.6)	–	

Abbreviations: *BMI* body mass index; *SD* standard deviation

Descriptive analysis were drawn using the Student test for continuous variables and the X² Pearson test for categorical variables

We also studied the association between all tobacco variables and the risk of the main histological types of lung cancer (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and small cell carcinoma) using polytomous (multinomial) logistic regression models. The ORs for the different histological types were compared using the OR homogeneity test.

Statistical analyses were conducted using SAS (Statistical Analysis Software 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Results

Selected characteristics of the study population

The main characteristics of the study population are shown in Table 1. As expected, the age distribution of the cases and the controls was similar with a mean age at 60.9 and 61.9 years, respectively. More than 40% of the women in both groups were residing in Paris. Cases were slightly less educated than the controls ($p = 0.01$) and had lower BMI two years before the interview ($p = 0.03$). Among cases, adenocarcinoma was the most frequent histological type (71.9%), followed by small cell carcinoma (12.3%) and squamous cell carcinoma (9.4%).

Lung cancer risk related to smoking variables

Table 2 presents the ORs for lung cancer associated with tobacco smoking. When compared to never smokers, the OR for lung cancer was 2.15 for former smokers and 5.22 for current smokers. A linear trend was observed between the OR for lung cancer and the number of cigarettes per day, years of tobacco smoking, and pack-years. Lung cancer risk decreased with time since cessation of tobacco smoking and was close to unity (OR = 0.97; 95%CI 0.66; 1.42) in women who quit smoking for 20 or more years. When looking at the CSI accounting for the combined effects on lung cancer risk of intensity, duration and time since cessation, the OR increased more than 12-fold in the highest as compared to the lowest exposure quartile (p trend < 0.001).

Table 3 shows the odds ratios associated with the variable combining duration and intensity among ever-smokers, using the group of “light” smokers (< 10 cigarettes/day) for “short” duration (< 20 years) as the reference category. In this table, the odds ratio in heavy smokers (≥ 20 cig/d) for a long duration (≥ 40 years) was as high as 19.02 (95%CI 9.66–37.46). The p -value for interaction between intensity and duration was 0.012, indicating that the combined effect of intensity and duration was greater than multiplicative. The odds ratios associated with the combined variable are also shown in supplementary Table S2 using each combination of duration and intensity in turn as a reference category. It can be seen that the odds ratios at any level of smoking intensity increased with smoking duration, regardless of

the reference category. Similarly, the odds ratios for 20–39 years or ≥ 40 years of smoking duration increased with smoking intensity, regardless of the reference category. However, among short-duration smokers (< 20 years), the odds ratio for smoking intensity ≥ 20 cig/day did not increase noticeably when compared to smokers of 10–19 cig/day (OR ≥ 20 cig/d and < 20 years vs 10–19 cig/d and < 20 years = 0.84 (95% CI, 0.36; 1.96)), suggesting that smoking intensity beyond 10 cig/day had no or only weak additional impact on lung cancer risk among short-duration smokers.

Histologic subtypes

Table 4 shows ORs associated with smoking variables on a continuous scale for the main histologic subtypes. Small cell carcinoma was the histologic subtype most strongly associated with smoking status, intensity, duration, pack-years, time since cessation, and CSI, followed by squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Paired comparisons between histologic subtypes were statistically significant regardless of the smoking variable.

Lung cancer risk related to smoking patterns and cigarette dependence

The great majority of cases and controls smoked cigarettes (99%); only 3 cases (0.6%) and 2 controls (0.5%) smoked mixed cigarettes and cigarillos or cigarettes and cigars; 2 cases (0.3%) and 2 controls (0.5%) smoked cigarillos exclusively; no women smoked pipes. Therefore, we were not able to conduct analyses by type of product smoked.

Results on inhalation, type of tobacco, use of filter, and type of cigarettes are shown in Table 5. Before adjustment for CSI, the ORs for lung cancer were increased in inhalers, particularly in deep and mixed shallow and deep inhalers vs non-inhalers; in non-users and mixed users of filtered cigarettes vs users; in dark tobacco and mixed dark/blond tobacco smokers vs blond tobacco smokers; and in classic cigarette or mixed light/classic cigarette smokers vs light cigarette smokers. Odds ratios associated with inhalation, use of filter, type of tobacco, and type of cigarettes decreased after adjustment for CSI but remained elevated suggesting an independent effect of the smoking patterns on lung cancer risk.

Table 6 shows that lung cancer risk was strongly associated with time to first cigarette after awakening. Women who smoked their first cigarette within 5 min after awakening were 5 times as likely to develop lung cancer as those who smoked their first cigarette after 60 min. Difficulty to refrain from smoking in places where it is forbidden, having essential cigarette in the day, and smoking while ill in bed showed a positive association

Table 2 Associations between smoking variables and lung cancer

	Cases N = 716 (%)	Controls N = 757 (%)	OR (95%CI) ^a	p trend
SMOKING STATUS ^b				
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
Former smokers	201 (28.1)	246 (32.5)	2.15 (1.62; 2.84)	
Current smokers	373 (52.1)	170 (22.5)	5.22 (3.96; 6.89)	
INTENSITY, cigarettes/day				
<i>mean (SD)*</i>	18.5 (8.9)	12.5 (9.2)		
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
< 10	80 (11.2)	175 (23.2)	1.11 (0.79; 1.56)	
10–19	286 (39.9)	150 (19.8)	4.69 (3.52; 6.26)	
20–29	148 (20.7)	72 (9.5)	5.40 (3.78; 7.70)	
≥ 30	60 (8.4)	18 (2.4)	9.63 (5.37; 17.24)	< 0.001
<i>Per 10 cigarettes/day</i>			2.27 (2.02; 2.56)	
DURATION OF TOBACCO SMOKING, years				
<i>mean (SD)*</i>	36.5 (11.6)	26.4 (14.8)		
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
< 20	62 (8.7)	150 (19.8)	1.07 (0.74; 1.55)	
20–29	74 (10.3)	76 (10.1)	2.19 (1.49; 3.23)	
30–39	184 (25.7)	94 (12.4)	4.80 (3.46; 6.65)	
≥ 40	254 (35.5)	95 (12.6)	7.43 (5.36; 10.30)	< 0.001
<i>Per 10 years</i>			1.59 (1.49; 1.70)	
PACK-YEARS				
<i>mean (SD)*</i>	35.4 (21.0)	18.5 (17.5)		
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
< 10	57 (8)	173 (22.9)	0.81 (0.56; 1.17)	
10–19	83 (11.6)	86 (11.4)	2.40 (1.66; 3.48)	
20–29	106 (14.8)	58 (7.7)	4.37 (2.97; 6.44)	
≥ 30	328 (45.8)	98 (13.0)	9.16 (6.68; 12.54)	< 0.001
<i>Per 10 pack-years</i>			1.65 (1.54; 1.76)	
TIME SINCE TOBACCO SMOKING CESSATION, years				
<i>mean (SD)*</i>	11.7 (10.7)	24.0 (14.6)		
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
Current smokers	373 (52.1)	170 (22.5)	5.30 (4.02; 7.00)	
2–9	84 (11.7)	45 (5.9)	4.78 (3.14; 7.27)	
10–19	65 (9.1)	58 (7.7)	2.78 (1.84; 4.20)	
≥ 20	52 (7.3)	143 (18.9)	0.97 (0.66; 1.42)	< 0.001
<i>Per 1 year (among ever smokers)</i>			0.94 (0.93; 0.96)	
CSI ^c				
<i>mean (SD)*</i>	1.6 (0.6)	1.0 (0.7)		
Never smokers	142 (19.8)	341 (45.1)	Ref	
< 0.69	67 (9.4)	181 (23.9)	0.98 (0.69; 1.39)	
0.69–1.45	130 (18.2)	116 (15.3)	2.71 (1.95; 3.75)	
1.46–1.95	173 (24.2)	74 (9.8)	5.69 (4.02; 8.04)	
≥ 1.96	204 (28.5)	44 (5.8)	12.64 (8.50; 18.80)	< 0.001
<i>Per 1 CSI unit</i>			3.13 (2.71; 3.61)	

Abbreviations: CI confidence interval; CSI comprehensive smoking index; OR odds ratio; SD standard deviation

* Mean and SD were calculated among ever smokers using the Student test

^a ORs were adjusted for age (continuous), area of residence, education, and BMI 2 years before the interview (continuous)

^b Ever smoker correspond to a person who have smoked at least 100 cigarettes throughout life; former smoker correspond to a person who have stopped smoking for at least 2 years before the interview (or before the diagnosis for cases)

^c Quartiles among controls and cases

Table 3 Combined effects of smoking intensity and smoking duration on lung cancer among ever smokers

EVER SMOKERS ^b	INTENSITY (cigarettes/day)					
	< 10		10–19		≥20	
DURATION (years)	Cases/Controls	OR (95%CI) ^a	Cases/Controls	OR (95%CI) ^a	Cases/Controls	OR (95%CI) ^a
< 20	23/81	1.00 (Ref)	26/41	2.08 (1.03; 4.19)	13/28	1.74 (0.76; 3.99)
20–39	36/65	1.62 (0.86; 3.07)	134/65	6.17 (3.50; 10.89)	88/40	7.50 (4.06; 13.87)
≥ 40	21/29	2.47 (1.16; 5.26)	126/44	10.26 (5.61; 18.75)	107/22	19.02 (9.66; 37.46)
p _{interaction} intensity*duration 0.012						

Abbreviations: CI confidence interval, OR odds ratio

^a Odds ratios adjusted for age (continuous), area of residence, education, and BMI 2 years before the interview (continuous)

^b Ever smoker correspond to a person who have smoked at least 100 cigarettes throughout life

with lung cancer that persisted after adjustment for the CSI. Odds ratios for lung cancer increased dramatically with the overall Fagerström dependence score and remained elevated after adjustment for the CSI, suggesting an independent effect of cigarette addiction on lung cancer risk.

Results on inhalation, type of tobacco, use of filter, type of cigarettes and overall cigarette dependence score by histologic subtype are shown in Supplementary Table S1. With the exception of an increased OR for dark vs blond tobacco in squamous cell carcinoma (OR = 3.72; 95%CI 1.58; 8.77), no clear difference between lung cancer subtypes was observed in relation to smoking behaviours and cigarette dependence score, but these findings are based on small numbers.

Discussion

This study provides new insights on the relationship between tobacco smoking history and lung cancer in women. As expected, a clear dose-response relationship was observed between lung cancer risk and smoking intensity, smoking duration and number of pack-years. The risk declined gradually with time since quitting smoking and reached the risk of never smokers after 20 years. The exposure-risk relationship was particularly pronounced with the CSI score, which models the intricate effects of intensity, duration, and time since quitting. In addition, an interaction on the multiplicative scale between intensity and duration of tobacco smoking was observed. Adenocarcinoma was the histologic type least affected by tobacco smoking, and small cell lung cancer the one most affected. Deep smoke inhalation, use of dark rather than blond tobacco, conventional rather than light cigarettes, unfiltered rather than filtered cigarettes, or having mixed smoking habits as well as high cigarette addiction behaviours, may further increase the risk of lung cancer in women.

Duration, intensity and time since cessation of smoking

Most previous studies have exclusively relied on pack-years of tobacco smoking as the main exposure metric to describe the relation between tobacco smoking over lifetime and lung cancer risk. However, this exposure metric is insufficient to characterise lifetime tobacco smoking history because it does not account for possible interaction between intensity and duration, and does not consider time since quitting smoking. We found that intensity and duration of smoking were distinct predictors of lung cancer risk in women, i.e., that lung cancer risk increased with the number of cigarettes smoked per day in women who smoked less than 20 years (“short-term” smokers), and similarly that it increased with the number of years of smoking in women who smoked less than 10 cigarettes per day (“light smokers”). In addition, we found that lung cancer risk associated with exposure to both high intensity and long duration of tobacco smoking was stronger than the multiplication of the effects of each parameter separately, i.e. that there was an interaction on the multiplicative scale. It was also suggested that smoking intensity beyond 10 cig/day had no further impact on lung cancer risk among short-duration smokers (Table S2).

In addition, to account for the intricate effects of duration, intensity, and time since quitting tobacco smoking, we calculated the CSI that provides a relevant measure of tobacco smoking over lifetime. By integrating the most important characteristics of smoking history into a single score, the CSI avoids problems of multicollinearity between duration, intensity and time since quitting smoking [35]. We found a clear dose-response trend between the CSI and the lung cancer risk indicating that this score is strongly predictive of lung cancer risk.

Histological subtypes

Similar to previous studies among women [14–17], we found that tobacco smoking was more weakly associated with adenocarcinomas than with squamous cell or small

Table 4 Association between smoking variables and histologic subtypes of lung cancer

	CONTROLS N = 757	ADENOCARCINOMA (1) N = 514		SQUAMOUS CELL CARCINOMA (2) N = 67		SMALL CELL CARCINOMA (3) N = 88		p-value for Homogeneity Test		
		OR (95%CI)		OR (95%CI)		OR (95%CI)		(1)/(2)	(1)/(3)	(2)/(3)
SMOKING STATUS										
Never smokers	341	129	Ref	7	Ref	3	Ref			
Former smokers	246	149	1.76 (1.31; 2.37)	24	5.23 (2.17; 12.59)	15	7.66 (2.17; 27.10)	0.15	0.89	0.43
Current smokers	170	236	3.50 (2.61; 4.70)	36	12.56 (5.33; 29.58)	70	59.43 (18.11; 194.97)	0.01	< 0.001	0.01
INTENSITY										
Per 10 cigarettes/day			2.04 (1.79; 2.31)		2.82 (2.23; 3.56)		3.45 (2.79; 4.28)	0.01	< 0.001	0.14
DURATION										
Per 10 years			1.44 (1.35; 1.54)		2.04 (1.71; 2.43)		2.83 (2.26; 3.55)	< 0.001	< 0.001	0.02
PACK-YEARS										
Per 10 pack-years			1.55 (1.45; 1.66)		1.86 (1.66; 2.09)		2.13 (1.90; 2.38)	< 0.001	< 0.001	0.04
TIME SINCE CESSATION (among ever smokers)										
Per 1 year			0.96 (0.94; 0.97)		0.92 (0.89; 0.95)		0.87 (0.82; 0.91)	0.03	< 0.001	0.05
CSI										
Per 1 CSI unit			2.54 (2.18; 2.96)		5.12 (3.61; 7.26)		9.98 (6.60; 15.09)	< 0.001	< 0.001	0.01

Abbreviations: CI confidence interval, CSI comprehensive smoking index, OR odds ratio
 Odds ratio were adjusted for age (continuous), area of residence, education, and BMI 2 years before the interview (continuous)

Table 5 Associations between smoking patterns and lung cancer among ever smokers

	CASES N = 574 (%)	CONTROLS N = 416 (%)	OR (95%CI) ^a	OR (95%CI) ^b
SMOKE INHALATION				
No inhalation	46 (8.1)	73 (17.8)	Ref	Ref
Shallow	130 (22.8)	129 (31.4)	1.57 (0.98; 2.50)	1.02 (0.61; 1.73)
Deep	274 (48.0)	159 (38.7)	2.57 (1.65; 4.00)	1.22 (0.73; 2.03)
Mixed	121 (21.2)	50 (12.2)	3.70 (2.20; 6.21)	1.60 (0.90; 2.85)
FILTER USE				
Yes	435 (75.9)	348 (84.3)	Ref	Ref
No	33 (5.8)	26 (6.3)	1.02 (0.58; 1.80)	1.41 (0.74; 2.69)
Mixed	105 (18.3)	39 (9.4)	2.33 (1.54; 3.51)	1.57 (1.00; 2.44)
TYPE OF TOBACCO				
Blond	289 (50.5)	247 (60.1)	Ref	Ref
Dark	69 (12.1)	50 (12.2)	1.36 (0.88; 2.09)	1.47 (0.89; 2.40)
Mixed	214 (37.4)	114 (27.7)	1.74 (1.28; 2.37)	1.11 (0.79; 1.57)
TYPE OF CIGARETTE				
Light	38 (6.6)	50 (12.2)	Ref	Ref
Classic	373 (65.0)	278 (67.8)	1.89 (1.18; 3.02)	1.44 (0.87; 2.38)
Mixed	163 (28.4)	82 (20.0)	2.85 (1.70; 4.77)	1.70 (0.98; 2.96)

Abbreviations: CI confidence interval, OR odds ratio
^a Odds ratio adjusted for age (continuous), area of residence, education, and BMI 2 years before interview (continuous)
^b Odds ratio adjusted for age (continuous), area of residence, education, BMI 2 years before interview (continuous), and the comprehensive smoking index (continuous)

Table 6 Associations between the Fagerström score for nicotine dependence (by item and overall) and lung cancer among ever smokers

	Cases N (%)	Controls N (%)	OR (95% CI) ^a	OR (95% CI) ^b
Time at first cigarette after awakening				
After 60 min	111 (19.5)	205 (50.0)	Ref	Ref
31 to 60 min	70 (12.3)	43 (10.5)	2.94 (1.86; 4.64)	1.61 (0.98; 2.64)
6 to 30 min	219 (38.4)	99 (24.2)	4.00 (2.83; 5.64)	1.72 (1.16; 2.57)
Within 5 min	170 (29.8)	63 (15.4)	5.21 (3.54; 7.66)	1.96 (1.25; 3.06)
Difficulty to refrain for smoking in places where it is forbidden				
No	389 (68.7)	346 (85.2)	Ref	Ref
Yes	177 (31.3)	60 (14.8)	2.68 (1.91; 3.75)	1.73 (1.21; 2.48)
Essential cigarette in the day				
None	56 (10.0)	118 (29.4)	Ref	Ref
Other than the first one	124 (22.1)	122 (30.4)	2.08 (1.37; 3.16)	1.23 (0.77; 1.94)
The first one in the morning	307 (54.8)	128 (31.9)	4.85 (3.28; 7.17)	1.79 (1.13; 2.83)
All	73 (13.0)	33 (8.2)	4.67 (2.74; 7.97)	1.93 (1.07; 3.48)
Mean smoking intensity during dependence periods (cigarettes/day)				
≤ 10	53 (9.3)	138 (33.6)	Ref	Ref
11–20	192 (33.5)	144 (35)	3.36 (2.26; 5.00)	1.42 (0.90; 2.24)
21–30	135 (23.6)	65 (15.8)	5.49 (3.51; 8.59)	1.93 (1.15; 3.24)
≥ 31	193 (33.7)	64 (15.6)	8.39 (5.4; 13.06)	2.30 (1.34; 3.93)
Smoking intensity during the first hour after awakening compared to the rest of the day				
Not different	358 (65.2)	343 (84.1)	Ref	Ref
More intense	191 (34.8)	65 (15.9)	2.60 (1.88; 3.61)	1.11 (0.76; 1.61)
Smoking while ill in bed most of the day				
No	256 (46.4)	293 (72.4)	Ref	Ref
Yes	296 (53.6)	112 (27.7)	2.96 (2.23; 3.94)	1.44 (1.04; 1.99)
Overall total Fagerström score				
0–3 (low dependence)	138 (27.0)	224 (59.6)	Ref	Ref
4–6 (moderate dependence)	173 (33.9)	90 (23.9)	3.15 (2.24; 4.44)	1.56 (1.06; 2.31)
7–10 (high dependence)	200 (39.1)	62 (16.5)	5.08 (3.52; 7.34)	1.93 (1.25; 2.99)

Abbreviations: CI confidence interval, OR odds ratio

^a Odds ratio adjusted for age (continuous), area of residence, education, and BMI 2 years before interview (continuous)

^b Odds ratio adjusted for age (continuous), area of residence, education, BMI 2 years before interview (continuous), and the comprehensive smoking index (continuous)

cell carcinomas. Indeed, in our study the odds ratio per one-point increment of the CSI was 2.0 and 3.9 higher for squamous cell and small cell carcinoma than for adenocarcinomas, respectively. This gradient was also reflected by the high proportion of never smokers among adenocarcinoma cases (25.1%), in comparison to squamous cell (10.5%) or small cell carcinomas (3.4%).

Adenocarcinoma has been the predominant lung cancer subtype among female patients (e.g. 72% in our study). In addition, the predominance of adenocarcinoma in female lung cancer patients has become more pronounced over time, since adenocarcinoma incidence rates in women increased during the last decades (e.g. +7.7% per year on average between 1990 and 2018 in France [2] and in the USA [36]), while incidence rates of other histological types decreased [2]. However, the relatively moderate tobacco consumption and the recent decrease of smoking prevalence among women in France [32] may not be sufficient to explain the large and increasing predominance of adenocarcinomas in female lung cancer patients. Changes in cigarette design and composition may also explain part of the elevated prevalence of adenocarcinomas among women [16]. The introduction of filter cigarettes could be responsible for deeper inhalation of small carcinogenic particles into the distal airways, resulting in changes in the histological type and anatomic location of lung cancer, i.e., promoting adenocarcinomas with a more peripheral distribution. Changes in the composition of cigarettes, with lowered tar and nicotine content but increased nitrosamine concentrations, could also contribute to this evolution [16, 37, 38].

In addition to smoking behaviors, other lung cancer risk factors could play a role and promote the development of adenocarcinomas. An association between exposure to environmental tobacco smoke and lung adenocarcinoma with dose-response relationship has been demonstrated among female non-smokers [39]. Air pollution and particulate matter (PM10, PM2.5) have been recognized as carcinogenic to humans by IARC [40] and the association with lung cancer was found to be stronger for adenocarcinoma [41]. Hormonal and reproductive factors in women have also been associated with lung cancer risk with stronger relationships for adenocarcinoma [42]. To investigate further risk factors for lung cancer other than smoking, epidemiological studies should be conducted for specific histological subtypes. In these studies, fine-grained information on the role of smoking habits by histology, as provided here, will be needed to be used as adjustment or modification factors in the analyses.

Smoking habits, type of tobacco and dependence

We found that deep inhalation increased risk of lung cancer although the odds ratios were no longer significant after adjusting for the CSI. This result should be seen with caution, since self-reporting of inhalation patterns may not adequately reflect cotinine levels [43].

Similarly, we found that using non-filtered (or both filtered and non-filtered) vs filtered cigarettes, smoking dark tobacco (or both dark and blond tobacco) vs blond tobacco only, and smoking classic (or both light and classic cigarettes) vs light cigarettes only, were associated with increased odds ratios for lung cancer, although the associations were weaker and sometimes non-significant after adjusting for the CSI.

With regard to type of tobacco smoked, a greater impact of dark tobacco is plausible because the levels of carcinogenic DNA-adducts were found to be 1.5 times greater and excretion of urinary mutagens 1.8 times higher in smokers of dark tobacco than in smokers of blond tobacco [44]. Similar to the study of Papadopoulos et al. [17], we found no difference in relation to tobacco smoking patterns between histological types of lung cancer, except for the use of dark tobacco which was significantly associated with the risk of squamous cell carcinoma. However, the findings by histological subtypes are based on small numbers, preventing firm conclusions.

Cigarette dependence was associated with an increased risk of lung cancer for each addiction item of the Fagerström test and for the total score. The associations were still apparent after adjusting for CSI, thus controlling for intensity, duration and time since quitting smoking, indicating that cigarette addiction may be an independent risk factor for lung cancer. Similar findings were observed in two case-control studies [45, 46]. Gu et al. mainly focused on time to first cigarette [46] and reported an increased risk of lung cancer with shorter time to first cigarette. Thomas et al. [45] found that lung cancer risk increased with overall Fagerström dependence score as well as with each of its components, except for addiction variable related to smoking while ill in bed. In both studies, the associations between cigarette dependence and lung cancer were strongest in patients with squamous cell carcinomas.

Nicotine, the active ingredient in tobacco, is the primary contributing factor for dependence [44]. Although nicotine is not considered carcinogenic, *in vitro* studies have shown that it may contribute to cancer development by several mechanisms: disruption of cell signalling pathways, promotion of cellular proliferation and endothelial cell migration, increase of angiogenic growth factors and decrease of tumour suppression [44]. However, the role of cigarette dependence as an independent risk factor for lung cancer still requires confirmation.

Study strengths and limitations

The main strengths of this study include the large female sample size and the availability of detailed information about different smoking exposure metrics, smoking patterns, and cigarette dependence to characterize the tobacco smoking throughout life for each subject, overall and by histological subtype. Potential recall and observer bias were minimized using a standardized questionnaire administered by trained research nurses who conducted interview for both cases and controls under identical conditions. The detailed and varied parameters on life-long tobacco smoking has made it possible to carry out fine analyses on this lifestyle habit, especially to construct an interesting and useful tool, the CSI.

Cases were recruited in Paris pneumology and oncology departments of public hospitals. Implementing the study in a densely populated area enabled to include the major clinical wards that treat lung cancer patients, and to optimize the number of eligible female lung cancer patients. The treating physicians solicited their patients to participate, and face to face interviews with trained interviewers were conducted shortly after diagnosis in order to reduce the potential survival bias. For recruiting the controls, we applied quotas by socioeconomic status (SES) to minimize selection bias that may arise from differential participation rates by SES category. Although selection bias of cases and controls cannot be excluded, high participation rates were obtained for both cases and controls.

This study was retrospective in design making it prone to recall bias. Moreover, as tobacco use is a well-known risk factor for lung cancer, it is possible that female patients voluntarily minimized their consumption, resulting in a differential recall bias and underestimates of risk. In a national survey on tobacco smoking in France conducted in 2017, it was shown that 28.7% of French women were current smokers with an average daily consumption of 12.2 cigarettes, 27.7% were former smokers and 43.6% were never smokers [32]. These percentages were similar to those reported by controls in our study and were reassuring on the representativeness of the control group (22.5% current smokers with an average daily consumption of 12.5 cigarettes, 32.5% former smokers and 45% never smokers). Finally, we did not consider possible confounders in the analysis such as occupational exposures [47–49], diet [50, 51], or exposure to domestic fuel or cooking oil fumes [52], but a strong confounding effect is very unlikely.

Conclusion

This study provides new highlights on lung cancer risk and smoking habits in women. Intensity, duration and time since quitting are the main predictors, but the type of tobacco smoked, the use of filtered cigarettes and

nicotine addiction appear to be independently associated with risk. The smoking patterns affect lung cancer risk to very different extent depending on the histology. Further studies on lifetime smoking patterns are needed to better understand the time trends of lung cancer incidence among women and the variations by histological subtype.

Abbreviations

BMI: Body mass index; CAPI: Computer assisted personal interview; CI: Confidence interval; CSI: Comprehensive Smoking Index; ICD 10th: International Classification of Diseases-10th revision; OR: Odds ratio; SES: Socio-economic status; SD: Standard deviation

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08433-z>.

Additional file 1 Supplementary material 1: Calculation of the Comprehensive Smoking Index.

Additional file 2 Supplementary Table S1: Associations between smoking patterns, cigarette dependence and histologic types of lung cancer among ever smokers. **Supplementary Table S2:** Odds ratios and 95% confidence intervals for lung cancer among ever smokers associated with a variable combining intensity and duration of smoking, calculated using each category in turn as the reference (the WELCA study).

Acknowledgements

We wish to thank the clinicians and health professionals who participated in the inclusion of study subjects: Angelergues A, Arame A, Arrondeau J, Bada A, Baud MH, Benhadria M, Bernard C, Boffa C, Boudabous H, Bousquet G, Brosseau S, Burgel PR, Bylicki O, Cadranet J, Camuset J, Canellas A, Carlire N, Chaabane N, Chapron J, Chinnet T, Chohra A, Chouahnia K, Chouaid C, Combe P, Crequit P, De Jacquolot H, De Torcy M, Doubre H, Doucet L, Duchemann B, Dumenil C, Dumoulin J, Dusser D, Epaud C, Fabre E, Fallet V, Febvre M, Fraboulet S, François T, Frémont N, Friard S, Gazaniol C, Giraud F, Giraud P, Giol M, Giraud V, Giroux-Leprieur E, Gounant V, Guiochon-Mantel A, Hajouji-Idrissi L, Hamard C, Honoré I, Issoufaly T, Jabot L, Jagot JL, Jouan A, Jouinot A, Jouveshomme S, Khalife Hocquemiller T, Labrune S, Lafay M, Lavole A, Le Floch H, Le Maignan C, Le Pimpec-Barthes F, Legras A, Lenfant A, Licois M, Lurie A, Margery J, Massiani MA, Métivier AC, Meyer G, Monnet CM, Monnet I, Mourtada L, Naccache JM, Naltet C, Pailler MC, Parent F, Pastre J, Pécuchet N, Pedrero C, Pouessel D, Pricopi C, Prosper M, Rivaud E, Rivière F, Rosencher L, Rousseau-Bussac G, Rozensztajn N, Ruppert AM, Sahut d'Izarn M, Salles Y, Salmeron S, Thibault C, Trédaniel J, Vaylet F, Vieira T, Vinas F, Wislez M, Zalcmann G.

We also thank the research nurses who conducted the in-person interviews and collected medical information.

Authors' contributions

Conceptualization: IS, MA, HB, PLP, JT, MW. Methodology: LR, PG. Software: NT, JR. Validation: LR, PG. Formal analysis: JR, NT, SC, LR, PG. Investigation: MA, HB, PLP, JT, MW. Data Curation: DM, RB, NT, SC. Writing –Original Draft: JR, LR, PG. Writing –Review & Editing: All authors. Supervision: LR, PG. Project administration: DM, RB. Funding acquisition: IS, DM, LR, PG. All authors have read and approved the manuscript

Funding

This study was funded by the Institut National du Cancer, the Fondation de France, and the Ligue Nationale Contre le Cancer. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent for participate

The WELCA study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research and by the French data Protection Authority (IRB-Inserm, no. 3888 and CNIL no. C13–52). Each study participant gave written informed consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Dr. Wislez reports personal fees and non-financial support from Roche, non-financial support from Pfizer, personal fees and non-financial support from Astra Zeneca, personal fees and non-financial support from MSD, grants, personal fees and non-financial support from BMS, personal fees and non-financial support from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work. The other authors declare no conflict of interest.

Author details

¹Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm U1018, CESP, Team Exposome and Heredity, Villejuif, France. ²AP-HP, Tenon Hospital, Pathology, 4 rue de la Chine, Paris, France. ³UPMC Univ Paris 06, GRC No.04, Theranoscan, Paris, France. ⁴Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Cancer Institute CARP EM, AP-HP.Centre - Université de Paris, Department of Biology Physiology and Genetics, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. ⁵Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, CNRS SNC 5096, Sorbonne Université, Université de Paris, Paris, France. ⁶Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Université de Paris, Unité INSERM UMR-S 1124, Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire, Paris, France. ⁷AP-HP.Centre - Université de Paris, Hôpital Cochin, Unité d'Oncologie Thoracique, Service de Pneumologie, Paris, France. ⁸Centre de Recherche des Cordeliers, Université de Paris, UMRS 1138 « Complément, Inflammation and Cancer », Paris, France. ⁹AP-HP Nord - Université de Paris, Hôpital Louis Mourier, UFR d'odontologie, Paris, France.

Received: 25 December 2020 Accepted: 3 June 2021

Published online: 16 June 2021

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Delafosse P, Defossez G, Molinié F, Marrer E, D'Almeida T. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim; 2019. p. 150–74.
- Guignard R, Beck F, Wilquin JL, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, et al. La consommation de tabac en France et son évolution: résultats du Baromètre santé 2014. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(17–18):281–8.
- Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1999–2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715907>.
- Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol*. 1990;19(Suppl 1):S14–23. https://doi.org/10.1093/ije/19/Supplement_1.S14.
- Kubik AK, Zatloukal P, Tomásek 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. <https://doi.org/10.1097/00008469-200412000-00002>.
- Lee C, Kang KH, Koh Y, Chang J, Chung HS, Park SK, et al. Characteristics of lung cancer in Korea, 1997. *Lung Cancer*. 2000;30(1):15–22. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00126-4](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00126-4).
- Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer*. 2002;35(2):129–36. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00330-0).
- Brownson RC, Alavanja MC, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev*. 1998;20(2):218–36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017982>.
- Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(19):1440–50. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.19.1440>.
- Yu IT, Chiu YL, Au JS, Wong TW, Tang JL. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res*. 2006;66(9):4961–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2932>.
- Eggleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol*. 2009;36(6):506–15. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.09.003>.
- Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest*. 1997;112(6):1474–9. <https://doi.org/10.1378/chest.112.6.1474>.
- Seki T, Nishino Y, Tanji F, Maemondo M, Takahashi S, Sato I, et al. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci*. 2013;104(11):1515–22. <https://doi.org/10.1111/cas.12273>.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control*. 2008;17(3):198–204. <https://doi.org/10.1136/tc.2007.022582>.
- Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001;31(2–3):139–48. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00181-1).
- Papadopoulos A, Guida F, Cenee S, Cyr D, Schmaus A, Radoi L, et al. Cigarette smoking and lung cancer in women: results of the French ICARE case-control study. *Lung Cancer*. 2011;74(3):369–77. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.04.013>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.21.1580>.
- 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. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970801\)80:3<382::AID-CNCR5>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970801)80:3<382::AID-CNCR5>3.0.CO;2-U).
- 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. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116857>.
- Ernster VL. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health*. 1996;17(1):97–114. <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.17.050196.000525>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.09.008>.
- Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;54(12):1119–38. <https://doi.org/10.1136/thx.54.12.1119>.
- De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, Bergen AW, Bertazzi PA, Caporaso NE, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol*. 2013;177(7):601–12. <https://doi.org/10.1093/aje/kws445>.
- 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. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.0904>.
- 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. *JNCI*. 2004;96(11):826–34. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh143>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70154-2).
- O'Keefe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021611. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021611>.
- Stucker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al. Women epidemiology lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health*. 2017;17(1):324. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4191-1>.
- World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva: WHO; 1992.
- Fagerstrom K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom test for cigarette dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(1):75–8. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137>.

32. Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard JB, Arwidson P, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2018(14–15):265–73.
33. Hoffmann K, Bergmann MM. Re: "Modeling smoking history: a comparison of different approaches". *Am J Epidemiol*. 2003;158(4):393 author reply –4.
34. Dietrich T, Hoffmann K. A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *J Dent Res*. 2004;83(11):859–63. <https://doi.org/10.1177/154405910408301107>.
35. 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. <https://doi.org/10.1002/sim.2680>.
36. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121323>.
37. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1211128>.
38. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011;22(1):13–22. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9660-0>.
39. Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer*. 2008;122(3):653–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.23116>.
40. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1262–3. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70487-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X).
41. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):813–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70279-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1).
42. Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: a meta-analysis of cohort studies: hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e17532. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017532>.
43. Tsutsumi A, Kagawa J, Yamano Y, Nakadate T, Shimizu S. Relation between cotinine in the urine and indices based on self-declared smoking habits. *Environ Health Prev Med*. 2002;6(4):240–7. <https://doi.org/10.1007/BF02897976>.
44. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. a review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2013.
45. Thomas S, Carroll JC, Brown MC, Chen Z, Mirshams M, Patel D, et al. Nicotine dependence as a risk factor for upper aerodigestive tract (UADT) cancers: a mediation analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237723>.
46. Gu F, Wacholder S, Kovalchik S, Panagiotou OA, Reyes-Guzman C, Freedman ND, et al. Time to smoke first morning cigarette and lung cancer in a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju118.
47. Paris C, Do P, Mastroianni B, Dixmier A, Dumont P, Pichon E, et al. Association between lung cancer somatic mutations and occupational exposure in never-smokers. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700716.
48. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer—a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191–206. <https://doi.org/10.1080/19338244.2013.863752>.
49. Lévêque E, Lacourt A, Luce D, Sylvestre MP, Guénel P, Stücker I, et al. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: results from the ICARE case-control study. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):586–92. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104953>.
50. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A, Carzoglio JC. Dietary sugar and lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 1998;31(2):132–7. <https://doi.org/10.1080/01635589809514692>.
51. Fakhri G, Al Assaad M, Tfayli A. Association of various dietary habits and risk of lung cancer: an updated comprehensive literature review. *Tumori*. 2020;106(6):445–56.
52. Lee T, Gany F. Cooking oil fumes and lung cancer: a review of the literature in the context of the U.S. population. *J Immigr Minor Health*. 2013;15(3):646–52. <https://doi.org/10.1007/s10903-012-9651-1>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Supplementary material: Calculation of the Comprehensive Smoking Index - CSI - (according to Leffondré et al.)

The formula to calculate the Comprehensive Smoking Index (CSI) from Leffondré et al. (1) is:

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

where

tsc = time since smoking cessation

dur = duration of smoking

int = intensity of tobacco smoking

$\text{tsc}^* = \max(\text{tsc} - \delta, 0)$

$\text{dur}^* = \max(\text{dur} + \text{tsc} - \delta, 0) - \text{tsc}^*$

The parameter δ describes the lag-time between 'causal action' and disease detection. This parameter accounts for the increase in lung cancer risk that has been observed in the first years after cessation.

The parameter τ can be interpreted as the duration of the health impact of smoking. It gives information on the form of the dose–response curve between duration (or time since cessation) and the risk of lung cancer.

To estimate the two parameters, we performed a series of logistic regression models, including the CSI as a continuous covariate. Each model contains a CSI calculated using a (τ, δ) pair selected from a dense two-dimensional grid. The τ parameter had a range of 13.1-52.2 years in 1-year increments, and the δ parameter had a range of 0.3-1.7 years in 0.1-year increments as found by Leffondré et al. in a female sample. The selected pair ($\tau=26$ years, $\delta=0.7$ years) corresponded to the model with the best goodness of fit, i.e. the model yielding the minimum Akaike's Information Criterion (AIC).

Reference

- (1) Leffondré K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Stat Med.* 2006;25(24):4132-4146.

Table S1. Odds ratios* of lung cancer by histologic subtype and smoking patterns or cigarette dependence among ever smokers (the WELCA study)

	CONTROLS		ADENOCARCINOMA (1)		SQUAMOUS CELL CARCINOMA (2)		SMALL CELL CARCINOMA (3)		p-value of OR Homogeneity Test		
	N=416 (%)	N=385	OR (95%CI)	N=60	OR (95%CI)	N=85	OR (95%CI)	(1)/(2)	(1)/(3)	(2)/(3)	
SMOKE INHALATION											
No inhalation	73	28	Ref	4	Ref	12	Ref				
Shallow	129	88	1.12 (0.63; 2.00)	9	0.97 (0.27; 3.54)	22	0.56 (0.23; 1.40)	0.32	0.73	0.27	
Deep	159	183	1.35 (0.77; 2.36)	33	2.23 (0.69; 7.22)	37	0.48 (0.20; 1.13)	0.17	0.18	0.03	
Mixed	50	85	1.86 (0.99; 3.50)	14	2.58 (0.73; 9.10)	12	0.48 (0.18; 1.32)	0.59	0.03	0.04	
FILTER USE											
Yes	348	302	Ref	41	Ref	58	Ref				
No	26	16	0.96 (0.45; 2.02)	6	2.75 (0.95; 7.94)	7	2.57 (0.92; 7.21)	0.06	0.08	0.87	
Mixed	39	66	1.53 (0.96; 2.45)	13	1.66 (0.76; 3.62)	20	1.78 (0.90; 3.54)	0.29	0.37	0.83	
TYPE OF TOBACCO											
Blond	247	212	Ref	17	Ref	35	Ref				
Dark	50	35	1.09 (0.63; 1.89)	14	3.72 (1.58; 8.77)	12	1.77 (0.77; 4.07)	0.01	0.24	0.25	
Mixed	114	136	1.08 (0.75; 1.55)	29	1.84 (0.91; 3.70)	38	1.15 (0.64; 2.08)	0.79	0.54	0.79	
TYPE OF CIGARETTE											
Light	50	27	Ref	2	Ref	7	Ref				
Classic	278	248	1.56 (0.91; 2.70)	44	2.02 (0.45; 9.07)	51	0.60 (0.24; 1.55)	0.36	0.12	0.07	
Mixed	82	110	1.94 (1.07; 3.54)	14	1.47 (0.30; 7.19)	27	0.75 (0.27; 2.05)	0.41	0.15	0.89	
FAGERSTRÖM test for cigarette dependence											
0-2	196	74	Ref	5	Ref	7	Ref				
3-6	118	151	1.84 (1.21; 2.82)	24	3.67 (1.23; 10.97)	30	2.35 (0.91; 6.03)	0.31	0.93	0.45	
7-10	62	121	2.12 (1.27; 3.52)	21	4.07 (1.22; 13.53)	39	3.24 (1.19; 8.83)	0.45	0.37	0.99	

Abbreviations: CI: confidence interval, OR: odds ratio.

* All odds ratios are adjusted for age (continuous), area of residence, education, BMI 2 years before interview (continuous), and the comprehensive smoking index (continuous).

Table S2: Odds ratios* and 95% confidence intervals for lung cancer among ever smokers associated with a variable combining intensity and duration of smoking, calculated using each category in turn as the reference (the WELCA study)

DURATION (years)	INTENSITY (cig/day)		
	<10 cig/day	10-19 cig/day	≥20 cig/day
<20 years	1.00 (ref)	2.08 (1.03 ; 4.19)	1.74 (0.76 ; 3.99)
20-39 years	1.62 (0.86; 3.07)	6.17 (3.50; 10.89)	7.50 (4.06; 13.87)
≥40 years	2.47 (1.16; 5.26)	10.26 (5.61; 18.75)	19.02 (9.66; 37.46)
<20 years	0.48 (0.24; 0.97)	1.00 (ref)	0.84 (0.36; 1.96)
20-39 years	0.78 (0.40; 1.52)	2.97 (1.63; 5.44)	3.61 (1.89; 6.91)
≥40 years	1.19 (0.54; 2.64)	4.94 (2.58; 9.47)	9.16 (4.47; 18.79)
<20 years	0.57 (0.25; 1.31)	1.19 (0.51; 2.79)	1.00 (ref)
20-39 years	0.93 (0.42; 2.07)	3.54 (1.69; 7.45)	4.30 (1.98; 9.37)
≥40 years	1.42 (0.58; 3.47)	5.89 (2.73; 12.71)	10.92 (4.77; 24.98)
<20 years	0.62 (0.33; 1.17)	1.28 (0.66; 2.50)	1.08 (0.48; 2.39)
20-39 years	1.00 (ref)	3.81 (2.26 ; 6.42)	4.63 (2.60 ; 8.22)
≥40 years	1.52 (0.74; 3.14)	6.33 (3.59; 11.15)	11.74 (6.15; 22.38)
<20 years	0.16 (0.09; 0.29)	0.34 (0.18; 0.62)	0.28 (0.13; 0.59)
20-39 years	0.26 (0.16; 0.44)	1.00 (ref)	1.22 (0.74; 1.99)
≥40 years	0.40 (0.21; 0.78)	1.66 (1.03; 2.69)	3.08 (1.74; 5.46)
<20 years	0.13 (0.07; 0.25)	0.28 (0.15; 0.53)	0.23 (0.11; 0.51)
20-39 years	0.22 (0.12; 0.38)	0.82 (0.50; 1.35)	1.00 (ref)
≥40 years	0.33 (0.16; 0.67)	1.37 (0.80; 2.34)	2.54 (1.37; 4.69)
<20 years	0.41 (0.19; 0.87)	0.84 (0.38; 1.87)	0.71 (0.29; 1.73)
20-39 years	0.66 (0.32; 1.36)	2.50 (1.29; 4.87)	3.04 (1.50; 6.17)
≥40 years	1.00 (ref)	4.16 (2.12 ; 8.17)	7.71 (3.66 ; 16.24)
<20 years	0.10 (0.05; 0.18)	0.20 (0.11; 0.39)	0.17 (0.08; 0.37)
20-39 years	0.16 (0.09; 0.28)	0.60 (0.37; 0.98)	0.73 (0.43; 1.25)
≥40 years	0.24 (0.12; 0.47)	1.00 (ref)	1.85 (1.03; 3.33)
<20 years	0.05 (0.03; 0.10)	0.11 (0.05; 0.22)	0.09 (0.04; 0.21)
20-39 years	0.09 (0.05; 0.16)	0.32 (0.18; 0.58)	0.39 (0.21; 0.73)
≥40 years	0.13 (0.06; 0.27)	0.54 (0.30; 0.97)	1.00 (ref)

* Odds ratios adjusted for age, département, education, and BMI 2 years before the interview.

Reading examples

- The odds ratios associated with smoking intensity increase with duration. For example: ORs ≥ 20 vs < 10 cig/d = 1.74, 4.63, 7.71 for duration < 20 yrs, 20-39 yrs, and ≥ 40 yrs, respectively
- The odds ratios associated with smoking duration increase with intensity. For example: ORs ≥ 40 yrs vs < 20 yrs = 2.47, 4.94, 10.92 for intensity < 10 cig/d, 10-19 cig/d, and ≥ 20 cig/d, respectively
- Among short duration smokers (< 20 years), the OR associated with < 10 cig/d is divided by 2 when compared to smokers of 10-19 cig/d (reference): OR < 10 cig/d vs 10-19 cig/d = 0.48 (95% CI, 0.24; 0.97)
- Among short duration smokers (< 20 years), the OR associated with ≥ 20 cig/d does not differ from 1 when compared to smokers of 10-19 cig/d (reference): OR ≥ 20 cig/d vs 10-19 cig/d = 0.84 (95% CI, 0.36; 1.96)

Titre : Cancer du poumon chez la femme : Rôle du tabagisme actif et des facteurs hormonaux endogènes et exogènes

Mots-clés : cancer, poumon, femme, tabagisme, hormones endogènes, hormones exogènes

Résumé

Contexte : Chez la femme, le cancer du poumon représente la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du sein. Le tabac est le principal facteur de risque de cancer du poumon, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Cependant, des différences cliniques, histologiques et de survie entre les hommes et les femmes laissent supposer que d'autres facteurs de risque, insuffisamment étudiés, pourraient intervenir spécifiquement dans la cancérogenèse pulmonaire chez la femme.

Objectifs : Nous avons étudié le rôle des diverses caractéristiques de la consommation de tabac et des facteurs hormonaux endogènes et exogènes dans la survenue du cancer du poumon chez la femme.

Matériel et méthodes : L'étude WELCA (Women Epidemiology Lung Cancer) une étude cas-témoins sur 747 femmes atteintes d'un cancer primitif du poumon et 762 femmes témoins recrutées en population générale. Des informations détaillées sur les habitudes de consommation tabagique et les comportements de dépendance à la nicotine, les facteurs menstruels et reproductifs et les traitements hormonaux contraceptifs et de la ménopause (THM) ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé. Des modèles de régression logistique multivariés ont été utilisés pour calculer des odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95%.

Résultats : L'intensité, la durée, le délai depuis l'arrêt du tabac ainsi que le CSI (Comprehensive Smoking Index), un score combinant les effets des 3 premiers indicateurs, étaient associés

au risque de cancer du poumon dans des proportions différentes selon le type histologique. Les habitudes tabagiques délétères et les comportements de forte dépendance à la nicotine étaient associés de manière indépendante au risque de cancer du poumon. Concernant les facteurs menstruels, une longue durée de vie reproductive et un âge tardif à la ménopause étaient associés inversement au risque de cancer du poumon, chez les femmes n'ayant jamais fumé et chez les femmes ex-fumeuses après ajustement sur le CSI. Une gestité et une parité élevées étaient inversement associées avec le risque de cancer du poumon, mais ces associations étaient fortement atténuées par l'ajustement sur le CSI, et n'étaient pas confirmées chez les non-fumeuses. Des associations inverses ont été observées avec l'allaitement chez les fumeuses actuelles et chez les femmes non-ménopausées. Concernant les THM, leur utilisation à une période quelconque de la vie, ou la consommation actuelle chez les femmes fumeuses étaient associées positivement au risque de cancer du poumon.

Conclusion : Nos résultats confirment le rôle du tabac, des habitudes tabagiques et de la dépendance à la nicotine dans la survenue du cancer du poumon chez la femme. Les résultats sur les facteurs hormonaux endogènes et exogènes doivent être confirmés par des études complémentaires.

Title: Lung cancer among women: The role of active smoking, and endogenous and exogenous hormonal factors

Keywords: lung cancer, women, tobacco smoking, endogenous hormones, exogenous hormones, epidemiology

Abstract

Background: In women, lung cancer is the second leading cause of cancer mortality after breast cancer. Smoking is the main risk factor for lung cancer, both in men and in women. Gender differences suggest that other, unknown risk factors may be specifically involved in lung carcinogenesis in women.

Objectives: We aimed to investigate the role of various characteristics of tobacco consumption and endogenous and exogenous hormonal factors in the occurrence of lung cancer in women.

Methods: This work was based on data from the WELCA (Women Epidemiology Lung Cancer) study, a case-control study including 747 women with primary lung cancer and 762 control women recruited from the general population. Detailed information on smoking characteristics, smoking habits and nicotine dependence behaviours, menstrual and reproductive factors, and contraceptive and menopausal hormonal treatments (HRT) were collected using a standardized questionnaire. Multivariate logistic regression models were used to calculate odds ratios and their 95% confidence intervals.

Main results: Intensity, duration, and time since quitting smoking, as well as the Comprehensive Smoking Index (CSI), a

smoking exposure score combining the effects of the first 3 indicators, were associated with lung cancer risk in different proportions by histologic type. Harmful smoking habits and highly addictive nicotine behaviours were independently associated with lung cancer risk in women. Regarding the menstrual factors, long reproductive life and late age at menopause were associated with a decreased risk of lung cancer. This association was observed in never smokers and in former smokers after adjustment for CSI. High number of pregnancies and full-term pregnancies were inversely associated with lung cancer risk, but these associations were strongly attenuated by adjustment for CSI, and were not confirmed in nonsmokers. Inverse associations were observed with breastfeeding in current smokers and in non-menopausal women. Regarding HRT, we observed that use at any time in life, or current use in smoking women, were positively associated with lung cancer risk.

Conclusion: Our results confirm the role of smoking, smoking habits and nicotine dependence in the occurrence of lung cancer in women. The results on endogenous and exogenous hormonal factors must be confirmed by further studies.