

# Impact du tabac sur la mortalité totale et sur la mortalité par cause dans l'étude européenne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*)

Idlir Licaj<sup>1</sup>, Isabelle Romieu (romieui@iarc.fr)<sup>1</sup>, Françoise Clavel-Chapelon<sup>2,3</sup>, Marie Christine Boutron-Ruault<sup>2,3</sup>, Pietro Ferrari<sup>1</sup>, au nom de tous les collaborateurs d'EPIC

1/ Centre international de recherche sur le cancer (Circ), Division Nutrition et métabolisme, Lyon, France

2/ Inserm U1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Équipe « Nutrition, hormones et santé des femmes », Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

3/ Université Paris Sud 11, UMRS 1018, Villejuif, France

## Résumé / Abstract

**Introduction** – La consommation de tabac est associée à différents types de cancers, ainsi qu'à d'autres pathologies non transmissibles. L'impact du tabac sur la mortalité globale et sur la mortalité par cause a été analysé dans l'étude européenne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*).

**Méthodes** – Les participants à l'étude EPIC, pour la plupart âgés de 40 à 65 ans à l'inclusion, ont été recrutés entre 1993 et 2000 parmi dix pays européens. Des modèles de Cox ont été utilisés pour quantifier l'association entre consommation de tabac et différents risques de décès : global, par cancers liés au tabac, par maladies cardiovasculaires (MCV) et par affections de l'appareil respiratoire, en ajustant sur les principaux facteurs de confusion, en particulier la consommation d'alcool.

**Résultats** – Parmi les 380 395 sujets retenus dans cette étude, 26 411 décès ont été dénombrés au total. Les fumeurs excessifs (>26 cigarettes/jour) avaient un risque de mortalité globale avec un hazard ratio (HR) = 2,44 [IC95%:2,12-2,82] pour les hommes et de HR=2,44 [2,06-2,88] pour les femmes, par rapport aux non-fumeurs. Les mortalités par cancers liés au tabac, par affections de l'appareil respiratoire ou par MCV étaient similaires. Les sujets ayant cessé de fumer présentaient des risques semblables à ceux n'ayant jamais fumé. Chez les femmes consommatrices excessives d'alcool, les risques de décès associés aux tabac étaient significativement plus élevés que chez celles qui consommaient pas ou peu d'alcool.

**Conclusion** – Le taux de mortalité des fumeurs actuels était supérieur de 1,5 à 3 fois à celui des non-fumeurs. Ces résultats confirment ceux d'études antérieures. Des bénéfices étaient observés chez les sujets ayant cessé de fumer depuis longtemps.

## *The role of tobacco consumption on total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study*

**Introduction** – Tobacco smoke has been causally associated with multiple cancer types, and other non-communicable conditions. The role of tobacco in relation to overall and cause-specific mortality was evaluated in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study.

**Methods** – In the EPIC study, participants, mostly aged 40-to-65 years at baseline, were recruited between 1993 and 2000 from ten European countries. Multivariable Cox regression models were used to quantify the association between tobacco use and risk of death due to tobacco-related cancers, cardiovascular disease (CVD), respiratory disease, controlling for relevant confounding factors, particularly alcohol intake.

**Results** – Out of 380,395 subjects retained in this study, a total of 26,411 fatal events were reported. Hazard ratios (HR) for total mortality comparing heavy (>26 cigarettes/day) to never smokers were 2.44 (95%CI:[2.12-2.82]) and 2.44 [2.06-2.88], in men and women respectively. Tobacco-related cancer mortality, respiratory disease and CVD deaths HRs were overall similar. Individuals who quit smoking displayed risk patterns similar to never smokers. Smoking related HRs were significantly stronger in heavy than never/light alcohol drinkers in women.

**Conclusion** – This study confirmed previous findings with mortality rates 1.5 to 3 fold larger for current smokers than never smokers. Benefits in long time quitters were observed.

## Mots-clés / Keywords

Mortalité par cause, tabagisme, étude multicentrique, risques compétitifs / *Cause-specific mortality, smoking habits, multi-centric studies, competing risks*

## Introduction

Chaque année, le tabac tue près de 6 millions de personnes dans le monde, qu'il s'agisse de tabagisme actif ou passif [1], et ceci représente 6% de la population mondiale féminine et 12% de la population masculine [2]. Le tabac reste l'un des plus répandus et évitables des facteurs de risque de cancers et de décès par cancer [3]. Il est associé de manière causale à différents types de cancers [4], incluant le cancer de la cavité buccale, de l'œsophage, du poumon, de l'estomac, du pancréas, du rein, de la vessie et du col de l'utérus [5]. Par ailleurs, les fumeurs ont un risque multiplié par six d'infarctus du myocarde par rapport aux non-fumeurs, et le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées [6].

L'association entre tabac et risque de cancer spécifique d'une part [7-13], et risque de cancer global d'autre part [14;15] a été analysée dans l'étude

européenne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*). Nous présentons ici une analyse systématique de l'impact du tabagisme sur la mortalité dans l'étude EPIC. Elle a porté tout particulièrement sur la mortalité due aux cancers liés au tabac, aux maladies cardiovasculaires (MCV), aux affections des voies respiratoires, et sur la mortalité globale. Dans ce contexte d'étude de risques compétitifs, des estimations de taux de mortalité cumulée ont été effectuées.

## Méthode

### Population étudiée

La cohorte EPIC compte 521 448 participants, dont la plupart avaient entre 40 et 65 ans à l'inclusion ; ils ont été recrutés entre 1992 et 2000 dans 23 centres de dix pays européens (Danemark, France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Norvège,

Espagne, Suède et Royaume-Uni) [16;17]. La plupart des participants ont été recrutés dans la population générale, sauf exceptions suivantes : la cohorte française a recruté des femmes du programme d'assurance santé de la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN) ; les cohortes italiennes (sauf Florence et Varèse) et les cohortes espagnoles ont surtout recruté des donneurs de sang ; les cohortes de Florence (Italie) et d'Utrecht (Pays-Bas) ont recruté des femmes dans un programme de dépistage mammographique du cancer du sein, et la cohorte d'Oxford (Royaume-Uni) a recruté des végétariens et des sujets soucieux de leur santé (« *health-conscious* »). Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit, et l'étude a été validée par les comités d'éthique compétents des pays concernés et par l'*Institutional Review Board* du Centre international de recherche sur le cancer (Circ).

## Suivi de l'incidence des cancers et du statut vital

Les données de mortalité ont, pour la plupart, été obtenues auprès des registres de décès au niveau national ou régional, et ont été codées selon la Classification internationale des maladies (CIM-10) [18]. En raison des procédures différentes utilisées par les centres pour vérifier le statut vital, les dates de suivi ont été ramenées à la date où plus de 80% des causes étaient connues. Pour les centres dont le suivi était actif, la fin du suivi coïncidait avec la date de la dernière vérification du statut vital (décembre 2006 pour la France, décembre 2009 pour la Grèce, juin 2010 pour Heidelberg, décembre 2008 pour Potsdam, et décembre 2006 pour Naples). Dans ce travail, hormis la mortalité globale, trois causes spécifiques de décès ont été retenues : (a) cancers liés au tabac, à savoir les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) (notamment le cancer de la cavité buccale [C01 à C10 sauf C08 = glande salivaire], du larynx [C21], du pharynx [C11 à C14], de l'œsophage [C15], du pancréas [C25], de la vessie [C67], du rein [C64, C65], du col de l'utérus [C53], de l'estomac [C16], de la trachée [C33], du poumon [C34], la leucémie myéloïde aiguë [C92], le cancer du côlon et du rectum [C18-C20] ; (b) affections des voies respiratoires [J00-J99] ; (c) maladies cardiovasculaires (MCV) [I00-I99].

## Évaluation de la consommation de tabac et d'alcool

Dans chacun des pays participants, les informations sur la consommation de tabac étaient recueillies au moyen d'un questionnaire. Les sujets devaient indiquer s'ils étaient fumeurs au moment de l'inclusion (fumeur actuel) et s'ils avaient été fumeurs antérieurement (ancien fumeur). Étaient relevés : la forme sous laquelle le tabac était consommé (cigarettes, cigares, pipes), le nombre de cigarettes fumées par jour, l'âge à l'initiation du tabagisme et, le cas échéant, son âge à l'arrêt. Toutes les variables concernant le tabac étaient recueillies à l'inclusion. Les informations sur la consommation d'alcool étaient recueillies, à l'inclusion, au moyen d'une enquête alimentaire sur la consommation habituelle de boissons alcoolisées dans les 12 mois précédents. La consommation d'alcool sur le long cours était également relevée par auto-évaluation des quantités hebdomadaires de vin, de bière et d'alcools forts consommés aux âges de 20, 30, 40 et 50 ans.

## Enquête alimentaire et mode de vie

Des questionnaires alimentaires étaient remplis par les participants au moment du recrutement, parallèlement à la réalisation de mesures anthropométriques [17]. Ils étaient validés par pays ou par centre et permettaient d'évaluer la quantité d'alcool habituelle consommée. De plus, des questionnaires sur le mode de vie étaient également proposés dans tous les centres pour recueillir des informations sur l'activité physique du sujet pendant son temps libre, les affections prévalentes à l'inclusion dans l'étude, le niveau d'instruction et l'histoire reproductive pour les femmes. Dans tous les centres, sauf ceux

d'Oxford et de Norvège, la taille, le poids, le tour de taille et le tour de hanches étaient mesurés chez les sujets selon des protocoles identiques (en France, cela a été le cas chez environ un tiers des participants) [19]. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé en divisant le poids par la taille portée au carré (kg/m<sup>2</sup>).

## Analyses statistiques

Dans ce travail, des participants du Danemark (centres d'Aarhus, Copenhague), de France, d'Allemagne (Heidelberg, Potsdam), de Grèce, d'Italie (Florence, Varèse, Raguse, Turin), des Pays-Bas (Utrecht), d'Espagne (Asturies, Grenade, Murcie, Navarre, Saint-Sébastien) et du Royaume-Uni (Cambridge, Oxford) ont été éligibles pour l'analyse. Nous avons exclu les cohortes entières des centres de Naples (Italie), Bilthoven (Pays-Bas), Suède et Norvège car la consommation d'alcool sur le long cours n'y était pas renseignée (n=118 082). Ont également été exclus de l'analyse les sujets pour lesquels les données concernant le statut vital étaient incomplètes (n=1 006), les sujets qui n'avaient pas rempli le questionnaire alimentaire ou le questionnaire sur le mode de vie (n=6 692), et les sujets dont le rapport consommation énergétique/besoins énergétiques estimés (n=10 133), calculé en fonction du sexe, du poids, de la taille et de l'âge, se situait dans la tranche des 1% supérieure ou inférieure, et ce afin de réduire partiellement l'incidence des valeurs aberrantes [20]. Notre analyse a donc finalement porté sur 380 395 participants de l'étude EPIC.

Un modèle de Cox a été utilisé pour calculer le rapport des risques instantanés (hazard ratio, HR) concernant les habitudes tabagiques, et les intervalles de confiance à 95% [IC95%] associés, pour la mortalité globale et la mortalité par cause, après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents. L'âge du sujet à l'inclusion déterminait le moment initial de l'étude, et l'âge du sujet à son décès, au moment de l'abandon ou de la fin du suivi déterminait le moment final de l'étude [21]. Les modèles ont été stratifiés par centre de manière à contrôler les différences en matière de conception des questionnaires, de procédures de suivi et autres effets spécifiques à chaque centre. Une stratification par âge au moment du recrutement (par tranche de 1 an) a également été effectuée. La consommation de tabac a été modélisée en fonction de variables de catégorie (sujet n'ayant jamais fumé, ex-fumeur, fumeur actuel consommant jusqu'à 15 cigarettes/jour, fumeur actuel consommant entre 16 et 26 cigarettes/jour, fumeur occasionnel de cigare/pipe, consommation inconnue). Un ajustement a été effectué sur l'âge du sujet à l'initiation au tabac et sur la durée de consommation, la consommation d'alcool au cours de la vie et jusqu'à l'inclusion dans la cohorte (sujet n'ayant jamais consommé d'alcool, ancien buveur, sujet consommant entre 1 et 4,9 g d'alcool/jour, entre 5 et 14,9 g d'alcool/jour, entre 15 et 29,9 g d'alcool/jour, >30 g d'alcool/jour chez les femmes, et entre 30 et 59,9 g d'alcool/jour, >60 g d'alcool/jour chez les hommes), l'IMC et la taille (données continues), le niveau d'instruction (cinq catégories) comme variable de remplacement pour le statut socio-économique, l'activité physique (inac-

tivité, inactivité modérée, activité modérée, activité). Un ajustement sur les apports énergétiques a été effectué en incluant dans le modèle l'énergie provenant d'autres sources que l'alcool, essentiellement pour réduire la possibilité de colinéarité éventuelle entre les variables diététiques et le contrôle des erreurs de mesure dans l'estimation de la consommation d'alcool [22].

Le statut ménopausique a également été relevé à l'inclusion. Dans le modèle établi pour les femmes, un ajustement a été effectué sur le statut ménopausique (dichotomie entre ménopause naturelle ou chirurgicale et pré-ménopause/péri-ménopause), l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif et le nombre de grossesses menées à terme (nullipare, 1 ou 2 enfants, plus de 3 enfants, donnée inconnue). Par souci de cohérence, des variables-indicateurs ont été utilisées pour modéliser les valeurs manquantes, après avoir vérifié que les paramètres associés à ces valeurs n'étaient pas statistiquement significatifs. Enfin, le modèle a été ajusté par une variable-indicateur exprimant l'existence d'une affection prévalente à l'inclusion (n=91 989), les affections les plus fréquentes étant l'hypertension artérielle (n=71 886), les cancers (n=13 283), le diabète (n=11 240), l'infarctus du myocarde (n=5 266) et l'accident vasculaire cérébral (n=3 246). Des modèles différents ont été établis pour les hommes et les femmes. L'hypothèse des risques proportionnels dans le modèle Cox a été évaluée par inclusion, dans chaque modèle, de termes d'interaction entre l'exposition et l'âge atteint.

Pour examiner les effets de confusion résiduelle de l'alcool, le lien entre tabac et mortalité globale a été évalué séparément chez les sujets n'ayant jamais bu ou consommant peu (au maximum 5 g/jour), et chez les consommateurs excessifs (plus de 30 g/jour pour les femmes et plus de 60 g/jour pour les hommes). La valeur p pour l'interaction entre les catégories de quantité de tabac consommé et la variable-indicateur consommation habituelle d'alcool (<5 g/jour=0, >30 g/jour=1) a été calculée en comparant les log-vraisemblances des modèles avec et sans termes d'interaction.

## Risques compétitifs

Une extension du modèle des risques proportionnels de Cox, désignée ci-après par le terme « analyse de survie pour les risques compétitifs », a été utilisée pour modéliser chaque risque de décès spécifique, tout en tenant compte des autres causes de mortalité. Dans ce contexte, les estimations des trois courbes de taux cumulés de mortalité par cause ont été obtenues simultanément [23;24]. Ensuite, le taux cumulé de mortalité globale a été ajouté. Précisément, une augmentation des données a été utilisée par le biais d'une stratification par cause de mortalité. Ceci a permis d'obtenir des associations distinctes entre la consommation de tabac d'un côté et chaque cause de mortalité de l'autre, tout en conservant une relation homogène entre chaque variable confondante et chaque cause de décès. Les tests statistiques étaient bilatéraux et les valeurs de p<0,05 jugées statistiquement significatives. Les analyses ont été effectuées avec le système SAS® 9.2 (SAS Institute Inc. 2002).

**Tableau 1** Caractéristiques de la population dans l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), par sexe / **Table 1** Population characteristics in the EPIC study (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), by sex

Sexe	Pays	N	PA <sup>1</sup>	Décès par cancers liés au tabac <sup>2</sup>	Décès par maladies cardiovasculaires <sup>3</sup>	Décès par maladies de l'appareil respiratoire <sup>4</sup>	Décès toutes causes	Personnes n'ayant jamais fumé (%)	Anciens fumeurs (%)	Nombre de cigarettes/jour <sup>5</sup>
Femmes	France	71 941	1 066 857	182	322	96	3 847	37	18	13 (2-30)
	Italie	26 238	321 464	212	141	13	799	41	20	12 (2-26)
	Espagne	25 165	343 254	186	117	12	752	71	10	13 (2-30)
	Royaume-Uni	54 227	698 594	511	943	204	4 035	60	27	12 (2-25)
	Pays-Bas	16 496	213 311	351	328	82	1 387	43	34	13 (1-25)
	Grèce	15 669	155 173	96	353	45	810	73	5	16 (2-40)
	Allemagne	29 636	334 946	228	173	33	966	56	25	13 (2-25)
	Danemark	29 070	343 025	551	282	125	2 077	44	23	14 (3-25)
	<b>Total</b>	<b>268 442</b>	<b>3 476 624</b>	<b>2 317</b>	<b>2 659</b>	<b>610</b>	<b>14 673</b>	<b>51</b>	<b>21</b>	<b>13 (2-30)</b>
	Hommes	France	-	-	-	-	-	-	-	-
Italie		14 166	176 909	228	137	16	674	18	41	16 (2-40)
Espagne		15 203	204 015	355	291	54	1 145	29	30	17 (2-40)
Royaume-Uni		22 763	287 750	465	1 038	220	3 636	43	38	14 (2-30)
Pays-Bas		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grèce		10 961	101 840	283	548	70	1 261	24	30	25 (4-50)
Allemagne		22 372	248 842	532	479	52	1 793	32	42	18 (3-40)
Danemark		26 488	304 001	793	777	107	3 229	26	34	16 (2-30)
<b>Total</b>		<b>111 953</b>	<b>1 323 357</b>	<b>2 656</b>	<b>3 270</b>	<b>519</b>	<b>11 738</b>	<b>30</b>	<b>37</b>	<b>18 (2-40)</b>

<sup>1</sup> PA=Personnes-années ; <sup>2</sup> Cancers liés au tabac = décès par cancers des voies aéro-digestives supérieures (incluant le cancer de la bouche [C01 to C10 sauf C08=glande salivaire], larynx [C21], pharynx [C11-C14], œsophage [C15]), pancréas [C25], vessie [C67], rein [C64, C65], col utérin [C53], estomac [C16], trachée [C33], poumon [C34], leucémie myéloïde aiguë [C92], cancer colorectal [C18-C20] ; <sup>3</sup> Maladies cardiovasculaires [I00-I99] ; <sup>4</sup> Maladies de l'appareil respiratoire [J00-J99] ; <sup>5</sup> Moyenne (5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles) du nombre de cigarettes (incluant cigares et pipe) fumées par jour parmi les fumeurs actuels.

## Résultats

Sur les 4 799 981 sujets-années cumulés sur une moyenne de 12,6 ans de suivi, 26 411 décès ont été enregistrés. Parmi eux, 4 973 étaient des cancers liés au tabac, 5 929 des décès par MCV et 1 129 des décès dus aux maladies de l'appareil respiratoire (tableau 1). La composante française de l'étude EPIC ne comportait que des femmes, représentant plus d'un million de femmes-années. Le pourcentage des femmes n'ayant jamais fumé variait de 37% en France à 71% en Espagne et 73% en Grèce. Le pourcentage des hommes n'ayant jamais fumé était inférieur à celui des femmes, et s'étendait de 18% en Italie à 43% au Royaume-Uni (sujets « *health-conscious* »). Le pourcentage des ex-fumeurs était de 21% chez les femmes et de 37% chez les hommes. Chez les fumeurs actuels à l'inclusion, le nombre moyen de cigarettes fumées allait de 12/jour en Italie et au Royaume-Uni à 16 en Grèce, chez les femmes, et de 14 à 25 chez les hommes au Royaume-Uni et en Grèce, respectivement.

Dans tous les groupes de fumeurs, l'IMC, la taille et les apports énergétiques étaient similaires. Chez les hommes, ceux qui fumaient plus de 16 cigarettes par jour étaient plus susceptibles d'être des buveurs excessifs, et chez les femmes, celles qui fumaient plus de 16 cigarettes par jour étaient moins susceptibles de présenter une affection prévalente à l'inclusion, de pratiquer une activité physique et d'avoir un niveau d'instruction élevé (données non présentées). Les HR bruts et ajustés sont présentés dans le tableau 2, les risques ajustés étaient inférieurs aux bruts. Le tabac était associé à la mortalité globale et à la mortalité par cause. Un schéma de risques similaires de mortalité globale était observé entre les deux sexes : les HR des fumeurs de 16 à 26 cigarettes par jour et ceux des fumeurs de plus de 26 cigarettes par jour, par rapport au HR des sujets n'ayant jamais fumé, étaient respectivement de 1,86 [IC95%:1,63-2,13] et 2,44 [2,12-2,82] chez les hommes, et de 2,04 [1,79-2,31] et 2,44 [2,06-2,88] chez les femmes. Pour les décès par cancers liés au

tabac, les HR comparant les fumeurs actuels aux sujets n'ayant jamais fumé étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Pour les décès par MCV, les risques étaient semblables entre hommes et femmes : le HR comparant les fumeurs de plus de 26 cigarettes par jour aux sujets à ceux n'ayant jamais fumé était de 2,61 [1,98-3,45] chez les hommes et de 2,62 [1,64-4,17] chez les femmes. Le risque de décès dus aux affections de l'appareil respiratoire était similaire entre les fumeurs excessifs et personnes n'ayant jamais fumé. Enfin, par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé, les hommes qui avaient cessé de fumer moins de 10 ans avant l'inclusion présentaient des HR significativement plus élevés pour les décès par MCV (1,31 [1,04-1,65]) et pour la mortalité globale (1,23 [1,00-1,27]). Les sujets ayant cessé de fumer plus de 10 ans avant l'inclusion présentaient des risques similaires à ceux n'ayant jamais fumé.

Si l'association au tabac était homogène, pour la mortalité globale, chez les hommes consommant peu/pas d'alcool et les buveurs excessifs, les femmes fumant un nombre excessif de cigarettes par jour présentaient plus de risque de décès si elles consommaient aussi une quantité excessive d'alcool (HR=3,88 [1,86-8,09]) que si elles consommaient peu/pas d'alcool (1,79 [1,4-2,40]) (tableau 3) ; la valeur p de l'interaction entre l'intensité du tabagisme et la consommation d'alcool est de 0,05.

Comme illustré sur la figure (analyse des risques compétitifs), à l'âge de 60 ans et après 10 ans de suivi, les femmes qui fumaient plus de 26 cigarettes/jour présentaient des risques de mourir d'un cancer lié au tabac, d'une MCV ou d'une affection de l'appareil respiratoire d'environ 4%, 1,5% et 1%, respectivement. Les chiffres correspondants chez les hommes étaient de 7%, 5% et 1%.

## Discussion

À l'aide de cette grande étude multicentrique, l'association entre consommation de tabac et mortalité par cause ou mortalité globale a été explorée

dans huit pays européens. En tenant compte de la durée du tabagisme, de l'âge du sujet à l'initiation au tabac et des principaux facteurs de confusion éventuels, l'intensité de consommation de tabac était fortement associée à la mortalité globale et à la mortalité par cancers liés au tabac, par MCV et par affections de l'appareil respiratoire.

Dans l'étude EPIC, l'impact du tabagisme sur le risque de développer des cancers liés au tabac a été récemment analysé [14], estimant que le tabac est responsable de près d'un cancer sur cinq.

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse de l'association entre tabagisme et mortalité toutes causes confondues a récemment été réalisée [25]. La consommation de tabac était associée à une augmentation de la mortalité toutes causes dans 17 études identifiées. La mortalité relative (MR) par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé s'étendait de 1,2 à 3,4 selon les études, et était globalement de 1,83 [1,65-2,03]. Les ex-fumeurs présentaient également une augmentation de mortalité (méta-analyse : MR=1,34 [1,28-1,40]), mais l'excès de mortalité, par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé, diminuait avec l'ancienneté de l'arrêt du tabac [25]. Ces résultats sont cohérents avec ceux de notre étude.

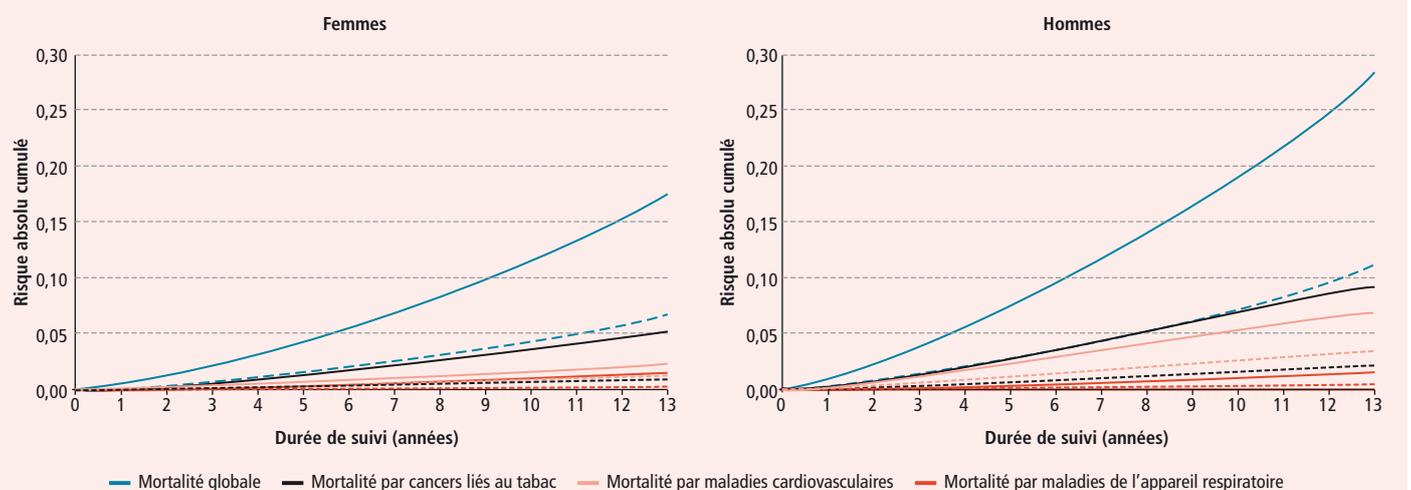
Dans notre analyse, les données disponibles sur les habitudes tabagiques ont été limitées par manque d'informations sur la consommation de tabac au cours du suivi, et par l'impossibilité d'identifier des périodes pendant lesquelles les sujets pouvaient avoir cessé de fumer. Comme la plupart des facteurs liés au mode de vie, la consommation de tabac est sujette à des déclarations inexactes, du fait de la tendance des sujets à se conformer à la norme sociale (biais de désirabilité sociale). Cette étude ne disposait d'informations que sur les habitudes tabagiques au recrutement. Or, des changements de mode de vie et d'état de santé ont pu se produire chez une proportion variable de participants au cours du suivi, ce qui a pu conduire ces participants à modifier leur exposition vis-à-vis de la consommation de tabac. Les sujets présentant une patho-

**Tableau 2** Nombre de décès toutes causes et par cause, hazard ratios (HR) bruts et ajustés et leur intervalles de confiance à 95% [IC95%] correspondants et p valeur du test de Wald pour la significativité globale du tabac séparément chez hommes et femmes / **Table 2** Cause-specific and overall number of deaths, mortality hazard ratios (HR) and associated 95% confidence intervals (95% CI), p-value ( $p_{Wald}$ ) associated to the Wald-test statistics for overall significance of tobacco use, separately in men and women

	Hommes			Femmes		
	Décès	HR <sup>1</sup> [IC95%] bruts	HR <sup>1</sup> [IC95%] ajustés	Décès	HR <sup>1</sup> [IC95%] bruts	HR <sup>1</sup> [IC95%] ajustés <sup>2</sup>
<b>Cancers liés au tabac</b>						
Jamais fumé	392	1,00 (ref)	1,00 (ref)	912	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	514	0,82 [0,68-0,99]	0,80 [0,66-0,96]	312	0,99 [0,83-1,19]	0,97 [0,80-1,19]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	373	0,96 [0,74-1,25]	0,93 [0,71-1,23]	179	1,16 [0,89-1,52]	1,11 [0,82-1,49]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	336	1,15 [0,87-1,54]	1,12 [0,83-1,51]	398	1,57 [1,20-2,05]	1,51 [1,11-2,04]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	428	1,88 [1,41-2,50]	1,77 [1,32-2,37]	311	3,13 [2,38-4,11]	2,92 [2,14-3,97]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	226	2,54 [1,88-3,43]	2,28 [1,67-3,12]	66	3,87 [2,74-5,49]	3,48 [2,39-5,07]
Cigares/pipe <sup>5</sup>	306	1,04 [0,78-1,38]	1,00 [0,74-1,35]	80	1,18 [0,91-1,53]	1,06 [0,66-1,72]
$P_{Wald}$		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
<b>Maladies cardiovasculaires</b>						
Jamais fumé	631	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1 370	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	915	1,09 [0,94-1,26]	1,04 [0,89-1,22]	434	1,12 [0,96-1,31]	1,06 [0,87-1,28]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	465	1,41 [1,13-1,77]	1,31 [1,04-1,65]	167	1,50 [1,17-1,92]	1,29 [0,96-1,73]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	352	1,56 [1,22-2,00]	1,64 [1,27-2,11]	298	2,07 [1,62-2,64]	1,91 [1,42-2,57]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	316	1,93 [1,50-2,47]	1,99 [1,54-2,57]	187	3,91 [3,01-5,09]	3,42 [2,51-4,65]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	172	2,63 [2,01-3,46]	2,61 [1,98-3,45]	28	6,33 [3,24-12,4]	2,62 [1,32-5,98]
Cigares/pipe <sup>5</sup>	298	1,36 [1,06-1,74]	1,45 [1,12-1,88]	104	1,02 [0,82-1,28]	0,82 [0,55-1,21]
$P_{Wald}$		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
<b>Maladies de l'appareil respiratoire</b>						
Jamais fumé	78	1,00 (ref)	1,00 (ref)	237	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	155	1,11 [0,75-1,63]	1,24 [0,83-1,85]	94	0,93 [0,65-1,31]	0,68 [0,44-1,04]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	82	1,44 [0,84-2,48]	1,69 [0,96-2,96]	56	1,41 [0,85-2,35]	0,85 [0,46-1,55]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	55	1,46 [0,80-2,67]	1,54 [0,83-2,86]	98	1,66 [0,98-2,81]	0,89 [0,47-1,67]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	50	1,96 [1,06-3,61]	1,88 [1,00-3,52]	56	2,63 [1,51-4,59]	1,33 [0,69-2,55]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	35	4,05 [2,13-7,71]	3,69 [1,89-7,18]	19	6,33 [3,24-12,4]	2,81 [1,32-5,98]
Cigares/pipe <sup>5</sup>	38	0,85 [0,46-1,58]	0,96 [0,51-1,83]	39	1,82 [1,20-2,74]	0,62 [0,29-1,34]
$P_{Wald}$		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
<b>Mortalité globale</b>						
Jamais fumé	2 263	1,00 (ref)	1,00 (ref)	6 758	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	3 057	1,01 [0,93-1,09]	0,97 [0,89, 1,05]	2 159	0,97 [0,91-1,04]	0,93 [0,86-1,01]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	1 571	1,18 [1,05-1,33]	1,23 [1,00, 1,27]	1 078	1,24 [1,12-1,37]	1,12 [0,99-1,25]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	1 253	1,38 [1,21-1,57]	1,38 [1,21-1,58]	1 669	1,42 [1,28-1,58]	1,32 [1,17-1,49]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	1 317	1,93 [1,69-2,20]	1,86 [1,63-2,13]	1 044	2,31 [2,06-2,58]	2,04 [1,79-2,31]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	683	2,71 [2,35-3,13]	2,44 [2,12-2,82]	245	2,92 [2,49-3,42]	2,44 [2,06-2,88]
Cigares/pipe <sup>5</sup>	1 126	1,15 [1,01-1,32]	1,16 [1,01-1,32]	1 265	1,09 [1,02-1,17]	0,89 [0,76-1,04]
$P_{Wald}$		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001

<sup>1</sup> Tous les modèles statistiques ont été stratifiés par centre et âge à l'inclusion (par catégories d'un an). Les modèles bruts ont été ajustés sur l'âge à l'initiation au tabac et la durée du tabagisme (continu). L'ajustement a été effectué sur l'IMC et la taille (continu), la consommation d'alcool (jamais bu, ancien buveur, 0-5, 5-15, 15-30, 30-60, >60 g/jour chez les hommes, et >30 g/jour chez les femmes), le niveau scolaire (en 5 catégories), l'activité physique (inactif, modérément inactif, modérément actif, actif), la présence d'une pathologie à l'inclusion, la consommation énergétique de sources non-alcooliques, l'âge à l'initiation au tabac et la durée du tabagisme en années ; <sup>2</sup> chez les femmes, les modèles ont aussi été ajustés sur le statut ménopausique (postménopause naturelle ou chirurgicale vs. pré- ou péri-ménopause), utilisation d'un traitement hormonal substitutif, et nombre de grossesses à terme (nullipare, 1 ou 2 enfants, plus de 3, inconnu) ; <sup>3</sup> nombre d'années passées depuis l'arrêt du tabac ; <sup>4</sup> nombre de cigarettes fumées par jour ; <sup>5</sup> fumeurs de cigares, pipe, et fumeurs occasionnels.

**Figure** Courbes de mortalité globale et cause spécifique cumulée pour les fumeurs excessifs (plus de 26 cigarettes/jour, lignes continues) et les non-fumeurs (lignes en pointillés), mortalité globale et par cause à 60 ans / **Figure** Cumulative mortality curves for individuals smoking more than 26 cig/day (continuous line) and never smokers (dotted line) for overall and cause-specific mortality at age 60 years



logie prévalente ont également été inclus dans ce travail, ce qui rend probablement notre échantillon plus représentatif de la population générale, mais

peut aussi conduire à une fausse augmentation de la proportion de sujets n'ayant jamais fumé et d'ex-fumeurs. Enfin, cette étude ne prend pas en compte

le tabagisme passif, ce qui a tendance à atténuer les HR, à cause de la non-prise en compte du tabagisme passif chez les sujets n'ayant jamais fumé.

**Tableau 3** Nombre de décès toutes cause, hazard ratios (HR) ajustés et leur intervalles de confiance à 95% correspondants, et p valeur du test de Wald pour la significativité globale du tabac chez les faibles consommateurs d'alcool et ceux qui consomment plus de 30 g/jour, séparément chez hommes et femmes / *Table 3 Overall number of deaths, mortality hazard ratios (HR) and associated 95% confidence intervals (95% CI), p-value (p<sub>Wald</sub>) associated to the Wald-test statistics for overall significance of tobacco use, in subjects reporting an amount of lifetime alcohol intake up to 5 g/day and exceeding 30 g/day, separately in men and women*

	Jusqu'à 5 g/jour		Plus de 30 g/jour	
	Décès	HR <sup>1</sup> [IC95%]	Décès	HR <sup>1</sup> [IC95%]
<b>Hommes</b>				
Jamais fumeur	561	1,00 (ref)	439	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	550	0,96 [0,80-1,16]	749	0,96 [0,81-1,14]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	214	1,33 [1,00-1,77]	564	1,17 [0,92-1,49]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	172	1,54 [1,13-2,10]	425	1,38 [1,06-1,80]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	127	1,85 [1,34-2,56]	545	1,79 [1,37-2,33]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	61	2,61 [1,78-3,82]	405	2,38 [1,81-3,12]
Cigares/pipe, occ. <sup>5</sup>	125	1,24 [0,89-1,72]	459	1,22 [0,94-1,59]
P <sub>Wald</sub>		<0,001		<0,001
<b>Femmes</b>				
Jamais fumeur	4 252	1,00 (ref)	106	1,00 (ref)
Ancien fumeur, ≥10 ans <sup>3</sup>	984	0,86 [0,76-0,97]	76	1,02 [0,63-1,66]
Ancien fumeur, <10 ans <sup>3</sup>	438	0,95 [0,80-1,13]	60	1,54 [0,81-2,92]
Fumeur actuel, 1-15 <sup>4</sup>	747	1,18 [0,98-1,41]	66	1,34 [0,65-2,74]
Fumeur actuel, 16-26 <sup>4</sup>	360	1,60 [1,32-1,95]	82	2,51 [1,25-5,04]
Fumeur actuel, >26 <sup>4</sup>	68	1,79 [1,34-2,40]	46	3,88 [1,86-8,09]
Cigares/pipe, occ. <sup>5</sup>	572	0,76 [0,60-0,95]	55	1,26 [0,55-2,90]
P <sub>Wald</sub>		<0,001		<0,001

<sup>1</sup> Tous les modèles statistiques ont été stratifiés par centre et âge à l'inclusion (par catégories d'un an). Les modèles bruts ont été ajustés sur l'âge à l'initiation au tabac et la durée du tabagisme (continu). L'ajustement a été effectué sur l'IMC et la taille (continu), le niveau d'instruction (en 5 catégories), l'activité physique (inactif, modérément inactif, modérément actif, actif), la présence d'une pathologie à l'inclusion, la consommation énergétique de sources non-alcooliques, l'âge à l'initiation au tabac et la durée du tabagisme en années ; <sup>2</sup> chez les femmes, les modèles ont aussi été ajustés sur le statut ménopausique (post-ménopause naturelle ou chirurgicale vs. pré- ou péri-ménopause), utilisation d'un traitement hormonal substitutif, et nombre de grossesses à terme (nullipare, 1 ou 2 enfants, plus de 3, inconnu) ; <sup>3</sup> nombre d'années passées depuis l'arrêt du tabac ; <sup>4</sup> nombre de cigarettes fumées par jour ; <sup>5</sup> fumeurs de cigares, pipe, et fumeurs occasionnels.

Enfin, des problèmes méthodologiques peuvent être intervenus, liés à des pratiques de codage des causes de décès en CIM-10 variables d'un pays à l'autre [26].

## Conclusion

Dans cette étude, le risque global de décès est associé positivement au nombre de cigarettes fumées par jour, tant dans l'ensemble de la population d'étude que chez les sujets consommant peu/pas d'alcool ou chez les buveurs excessifs. Chez les femmes, l'intensité du tabagisme est plus fortement associée au risque de décès chez celles consommant une quantité excessive d'alcool que celles en consommant peu ou pas. Par ailleurs, des bénéfices sont observés chez les sujets ayant cessé de fumer depuis longtemps, ce qui corrobore les résultats d'études récentes [14;15] ; les schémas de risques sont identiques chez les fumeurs dont l'arrêt du tabac remonte à plus de 10 ans avant l'inclusion et chez ceux n'ayant jamais fumé.

## Financement

Ce travail a été financé par la Direction générale de la santé (ministère chargé de la Santé, France), contrat DGS (GR-IARC-2003-09-12-01).

## Références

- [1] WHO. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva: World Health Organization, 2010. [http://www.who.int/tobacco/publications/second-hand/global\\_estimate\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/tobacco/publications/second-hand/global_estimate_burden_disease/en/)
- [2] WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html)
- [3] Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer*. 2001;37(Suppl 8): S118-27.
- [4] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*. 2005;92(3):426-9.
- [5] Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. 2004;45(Suppl 2):S3-9.
- [6] Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883-95.
- [7] González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107(4):629-34.
- [8] Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2412-6.

[9] Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Tjønneland A, Rohrmann S, et al. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2006;17(10): 1305-9.

[10] Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, Clavel-Chapelon F, Tjønneland A, Olsen A, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer*. 2007;121(12):2741-7.

[11] Nieters A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Ruediger T, Overvad K, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1081-9.

[12] Leufkens AM, Van Duynhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):137-44.

[13] McCormack VA, Agudo A, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, et al. Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2010;127(10): 2402-11.

[14] Agudo A, Bonet C, Travier N, González CA, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol*. 2012;30(36): 4550-7.

[15] Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21<sup>st</sup> century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381:133-41.

[16] Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Ann Oncol*. 1992;3(10):783-91.

[17] Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1113-24.

[18] WHO. International statistical classification of disease and related health problems, 10<sup>th</sup> revision. Geneva: World Health Organization;1992.

[19] Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, Gonzalez CA, Seidell JC, Boeing H, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1147-62.

[20] Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, Roddam A, Hoffmann K, Thiébaud A, et al. The evaluation of the diet/disease relation in the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):368-78.

[21] Thiébaud AC, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803-20.

[22] Day NE, Ferrari P. Some methodological issues in nutritional epidemiology. *IARC Sci Publ*. 2002;156:5-10.

[23] Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-430.

[24] Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-70.

[25] Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):837-44.

[26] Percy C, Muir C. The international comparability of cancer mortality data. Results of an international death certificate study. *Am J Epidemiol*. 1989;129(5):934-46.

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'œuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

**Directrice de la publication** : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS  
**Rédactrice en chef** : Judith Benrekassa, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)  
**Rédactrice en chef adjointe** : Jocelyne Rajnchapel-Messai  
**Secrétaires de rédaction** : Laëtizia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

**Comité de rédaction** : Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Cécile Brouard, InVS ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothée Grange, ORS Île-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Hélène Therre, InVS ; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.