

Université de Montréal

**Relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon: analyse de
données de deux études cas-témoin à Montréal**

Par

Khadidja Malloum Boukar

Département de médecine sociale et préventive

École de Santé Publique

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade

M.Sc. Santé Publique

Septembre 2016

© Khadidja Malloum Boukar, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon: analyse de
données de deux études cas-témoin à Montréal**

présenté par :

Khadija Malloum Boukar

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jennifer O'Loughlin.....président-rapporteur

Anita Koushik.....directrice de recherche

Marie-Claude Rousseau.....membre du jury

Septembre 2016

Résumé

Objectif: Examiner l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon.

Méthodes: Les données proviennent de deux études cas-témoins menées auprès des hommes et des femmes vivant dans la région métropolitaine de Montréal entre 1979-1986 et 1996-2002. Les cas de cancer du poumon éligibles furent confirmés histologiquement dans l'un des 18 hôpitaux de la région. Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement de la liste électorale du Québec et ont été appariés au cas par fréquence de groupes d'âge et par sexe. Un questionnaire auto-administré et une entrevue face-à-face ont permis de recueillir un ensemble de données, dont les données anthropométriques du participant. La régression logistique non conditionnelle a été utilisée pour estimer les rapports de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses sont réalisées séparément par sexe et une stratification selon l'intensité du tabagisme et selon le sous-type histologique a été menée. Une analyse de sensibilité selon le statut du répondant a également été effectuée.

Résultats: La population de ce projet comprend 1448 cas (1085 hommes et 363 femmes) et 1318 témoins (900 hommes et 418 femmes), âgés de 35 à 70 ans. Les participants inclus sont ceux pour qui les informations sur la taille à l'âge adulte et l'historique du tabagisme sont disponibles. Dans l'ensemble, nous n'avons pas observé d'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon mais une association inverse entre la taille et le carcinome à petites cellules semble exister chez les hommes.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que la taille à l'âge adulte, par le biais des conditions de vie durant l'enfance, n'est pas associée au cancer du poumon chez les hommes ou chez les femmes. Toutefois, avoir une certaine grandeur semble être associée à un plus grand risque de cancer de poumon pour les femmes appartenant au groupe des non-fumeurs et fumeurs légers; et les hommes, semblent être protégés contre le carcinome à petites cellules. Cette nouvelle observation qui contribue à l'étiologie du cancer du poumon, mérite d'autres investigations.

Mots-clés : épidémiologie, cas-témoin, taille à l'âge adulte, cancer du poumon, statut socioéconomique durant l'enfance

Abstract

Objective: To examine the association between adult-attained body height in relation to lung cancer risk.

Methods: Our research used data from two case-control studies conducted in Montreal from 1979-1986 and 1996-2002. Cases were diagnosed with histologically confirmed incident lung cancer at one of 18 Montreal-area hospitals. Controls were randomly selected from the Quebec electoral list and frequency matched to the distribution of cases by sex and 5 year age groups. A self-administered questionnaire and a face-to-face interview were used to collect a set of data, including anthropometric data of the participant. Unconditional logistic regression was used to estimate adjusted odds ratios and 95% confidence intervals. Analyses were performed separately by for men and women and stratification by smoking intensity and histological subtype of lung cancer were also conducted. A sensitivity analysis according to the status of the respondent has also been held.

Results: 1448 cases (1085 men and 363 women) and 1318 population controls (900 men and 418 women), between 35 and 70 years old for whom data on height and smoking are available were included in the analyses. Overall, there is no association between adult-attained height and lung cancer risk. However, an inverse association between height and small cell lung carcinoma has been observed among men.

Conclusion: Our results suggest that adult-attained body height is not associated with lung cancer risk among men or women. The association between height and lung cancer may be mediated by factors other than those related to childhood socioeconomic status. Nonetheless, our study shows that being tall may be associated with a higher risk of lung cancer in women never-light smokers and in men diagnosed with small cell lung carcinoma. The fact that height may play a protective role against small cell lung carcinoma for men requires further investigations.

Keywords: epidemiology, case-control, adult-attained height, lung cancer, childhood socioeconomic conditions

Table des matières

1.	Introduction.....	1
2.	Recension des écrits	3
2.1.	Le cancer du poumon: présentation et définition.....	3
2.2.	Facteurs de risque établis	4
2.2.1.	<i>Tabagisme</i>	4
2.2.2.	<i>Tabagisme passif.....</i>	5
2.2.3.	<i>Pollution de l'air et carcinogènes professionnels.....</i>	6
2.2.4.	<i>Age</i>	7
2.2.5.	<i>Sexe</i>	7
2.2.6.	<i>Origine ethnique et statut socioéconomique (SSE).....</i>	8
2.2.7.	<i>Prédisposition génétique.....</i>	8
2.2.8.	<i>Consommation de fruits et légumes</i>	9
2.3.	Facteur de risque potentiel : taille à l'âge adulte et facteur de croissance (IGF-1).....	9
2.3.1.	<i>Définition et mécanisme d'action du facteur de croissance IGF-1</i>	10
2.3.2.	<i>Taille adulte et rôle des conditions de vie dans l'enfance</i>	12
2.3.3.	<i>Dérégulation du facteur de croissance et santé à l'âge adulte.....</i>	13
2.4.	Taille à l'âge adulte et cancer du poumon	14
2.4.1.	<i>Les revues systématiques</i>	14
2.4.2.	<i>Les études cas-témoin</i>	18
2.4.3.	<i>Les études de cohorte.....</i>	20
2.5.	Sommaire des évidences	32
3.	Question de recherche et objectifs.....	35
4.	Méthodologie	36
4.1.	Présentation des bases d'étude.....	36
4.1.1.	<i>Considérations éthiques</i>	36
4.1.2.	<i>Bases d'étude</i>	36
4.1.3.	<i>Sélection des cas</i>	37
4.1.4.	<i>Sélection des témoins</i>	37
4.2.	Évaluation de l'exposition	38
4.2.1.	<i>Collecte des données.....</i>	38
4.2.2.	<i>Validité de la taille auto-rapportée.....</i>	39
4.3.	Cadre conceptuel et covariables considérées	41
4.3.1.	<i>Âge et sexe.....</i>	42

4.3.2.	<i>Ethnicité</i>	43
4.3.3.	<i>SSE et profession du père dans l'enfance</i>	43
4.3.4.	<i>Tabagisme</i>	44
4.3.5.	<i>Statut du répondant</i>	44
4.3.6.	<i>Autres variables du statut socioéconomique</i>	45
4.4.	Analyses statistiques	45
4.4.1.	<i>Participants retenus pour les analyses</i>	45
4.4.2.	<i>Issue sous étude : cancer du poumon</i>	47
4.4.3.	<i>Variable d'exposition : taille à l'âge adulte</i>	47
4.4.4.	<i>Autres variables</i>	48
4.5.	Analyses descriptives et modèles de régression logistique	49
4.6.	Analyses principales	50
4.7.	Autres analyses	51
4.7.1.	<i>Analyse stratifiée selon l'indice de masse corporelle</i>	51
4.7.2.	<i>Analyses séparées selon le sous-type histologiques</i>	51
4.7.3.	<i>Analyse stratifiée selon l'intensité du tabagisme</i>	52
4.7.4.	<i>Analyse restreinte selon le statut du répondant</i>	53
5.	Article	54
6.	Autres résultats	83
6.1.	Analyse principale : modèle avec le tabagisme durant l'adolescence	84
6.2.	Analyse restreinte selon le statut du répondant	86
6.3.	Analyse stratifiée selon les sous-types histologiques	88
6.4.	Analyse stratifiée selon l'intensité du tabagisme	91
7.	Discussion	93
7.1.	Retour sur les résultats	93
7.2.	Comparaison avec les études précédentes	93
7.3.	Forces et limites de l'étude	97
7.3.1.	<i>Précision</i>	98
7.3.2.	<i>Biais d'information</i>	99
7.3.3.	<i>Biais de sélection</i>	99
7.3.4.	<i>Biais de confusion</i>	100
8.	Conclusion et futures pistes de recherche	100
ANNEXES	102	

Liste des tableaux

Tableau 1 Characteristics of the study population, <i>n</i> (%)	73
Tableau 2 Anthropometric Characteristics of the study population by Gender	74
Tableau 3 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II.....	76
Tableau 4 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among women living in Montreal between 1996-2002	77
Tableau 5 Odds ratios (OR) for the associations between height and lung cancer by BMI, for men ^e and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II (# cases/controls; OR and 95% CI)	78
Tableau 6 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II	85
Tableau 7 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among self-respondents men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II	87
Tableau 8 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II pooled by histologic subtype.....	89
Tableau 9 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among women living in Montreal between 1996-2002 by histologic subtype.....	90
Tableau 10 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer by smoking, among men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II	92

Liste des figures

Figure 1 Graphe orienté acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion sur le risque d'occurrence du cancer de poumon associé à la taille	41
Figure 2 Distribution des sujets retenus pour l'analyse	46

Liste des sigles et abréviations

CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules

CPPC : Cancer du Poumon à Petites Cellules

CIRC/IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer/ International Agency for Research on Cancer

SSE : Statut Socio-économique

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

WCRF: World Cancer Research Fund

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor 1

IGFBPs: Insulin-Like Growth Factor Bindings Proteins

GH: Growth Hormone

HCFA: Health Care Financing Administration

PHS: Physician's Health Study

CaPS: Caerphilly Prospective Study

NHSCR: National Health Service Central Registry

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

KNHIS: Korea National Health Insurance System

KCCR: Korea Central Cancer Registry

IMC: Indice de Masse Corporelle

WHI: Women's Health Initiative

CNBSS: Canadian National Breast Screening Study

NIH-AARP: National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study

AARP: American Association of Retired Persons

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

VITAL: *VIT*amin D and *OmegA*-3 *Tri*aL

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

NCI: National Cancer Institute

MWS: Million Women Study

NHS-BSP: *National Health Service (NHS) Breast Screening Programme*

DAG : Directed Acyclic Graph

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ESCC : Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes

SOC 90': Standard Occupational Classification

CSI : Comprehensive Smoking index

Remerciements

J'adresse ma reconnaissance et mes remerciements particuliers à la professeure Anita Koushik pour sa supervision et sa présence continue à chaque étape de la réalisation de ce mémoire. Son désir de pousser ses étudiants à donner le meilleur d'eux-mêmes et sa porte toujours ouverte sont des atouts indéniables dans notre formation.

J'adresse également mes remerciements au Dr Jack Siemiatycki pour sa présence et ses commentaires hautement pertinents sur le plan analytique de ce mémoire et d'avoir réalisé et rendu disponible les bases de données grâce auxquelles ce travail de recherche fut réalisé. Un merci à Lesley Richardson, Julie Lacaille et Natasha Graham pour leur agréable soutien ainsi qu'à toute l'équipe du Groupe de recherche en épidémiologie environnementale et en santé des populations. Merci aussi à tous mes collègues et amis de L'ESPUM et du CRCHUM spécialement Maria, pour toutes les discussions sérieuses et critiques humoristiques qui ont alimenté mes réflexions.

Particulièrement, un grand merci à la professeure Lise Gauvin pour ses conseils salvateurs dans mon orientation. Merci également à nos encadreurs de l'ESPUM pour la qualité de leur enseignement.

Enfin, un merci révérencieux à ma famille pour leur confiance, leur soutien et leurs encouragements incessants. Vous avez été la source qui n'a cessé d'alimenter ma motivation. À Ali, Houda, Achou, Abdel et Malick, puissiez-vous grandir et réussir dans la meilleure voie possible.

1. Introduction

Le cancer du poumon est aujourd'hui le type de cancer le plus commun diagnostiqué dans le monde. Malgré la découverte depuis les années 1950 de son association avec le tabagisme comme principal facteur de risque, un décès sur cinq (1/5) dû au cancer observé dans le monde et un décès prématuré sur trois par cancer (1/3) observé au Canada est attribuable au cancer du poumon.^{1,2} On estime en effet que chaque année, plus de canadiens meurent du cancer du poumon seul que des cancers du sein, de la prostate ou du colorectal combinés.¹

Le cancer du poumon est aussi un des cancers qu'on peut prévenir du fait du tabagisme, qui est un comportement lié au style de vie. Ce dernier constitue la principale cible de prévention par la santé publique depuis des décennies puisqu'il est responsable de 80% à 90% des cas en Amérique du Nord. Toutefois, le tabagisme n'est pas le seul facteur de risque dans l'occurrence du cancer du poumon, puisque parmi les fumeurs, seuls 15-20% environ développent éventuellement la maladie au cours de leur vie.³

D'autres facteurs de risque furent ainsi identifiés parmi lesquels, un environnement polluant, une exposition professionnelle à certaines substances chimiques et une susceptibilité génétique et biologique.^{4,5} Tous ces facteurs, lorsque conjugués à un certain profil sociodémographique, mèneraient au développement d'un cancer du poumon.

La taille à l'âge adulte est soupçonnée depuis quelques décennies comme facteur de risque potentiel dans l'occurrence du cancer, incluant le cancer du poumon. Bien que la taille en soit n'est pas un facteur de risque environnemental pour cette maladie au même titre que les risques connus comme le tabagisme, la taille est un marqueur qui reflète les conditions environnementales durant l'enfance et l'adolescence.^{6,7}

Ainsi, la taille à l'âge adulte a été associée de façon homogène au cancer du sein,⁸⁻¹⁰ de la prostate¹¹ et des testicules¹²⁻¹⁵ et dans une moindre mesure au cancer des ovaires,⁹ du pancréas¹⁶ et du colon et rectum.¹⁷⁻¹⁹

Cependant, bien que les premières études sur la taille et le cancer du poumon datent du début des années 80' les preuves apportées à ce jour ne sont toujours pas concluantes et on questionne la méthodologie de certaines études. Pourtant, l'identification de la taille comme facteur de risque pour le cancer du poumon permettra de comprendre le rôle que jouent les facteurs environnementaux et contextuels tels que la diète durant l'enfance et l'adolescence qui ont une influence sur la taille et l'état de santé des individus à l'âge adulte. Elle permettra aussi de contribuer à la recherche sur l'étiologie du cancer du poumon et du point de vue de la santé publique, informera mieux les praticiens de la santé tels que médecins et pharmaciens sur l'utilisation des stimulants de la croissance comme la somatotrophine chez les jeunes et les adolescents.

En utilisant deux grandes études cas-témoin à base populationnelles réalisées à Montréal entre 1979-1986 et 1996-2002, ce mémoire examine premièrement l'existence d'une association potentielle entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon, séparément chez les hommes et chez les femmes. Il détermine ensuite, plus précisément, l'association avec des sous-types histologiques pour lesquels un changement dans l'épidémiologie descriptive a été observé au cours du temps et examine enfin s'il y a une modification d'effet par le tabagisme.

Après l'introduction au chapitre 1, un exposé des facteurs de risque connus du cancer de poumon et du facteur de risque potentiel qu'est la taille est fait dans le chapitre 2. Ce chapitre présente aussi les écrits publiés dans la littérature à ce jour sur l'association entre la taille à l'âge adulte et le cancer du poumon. Les troisième et quatrième chapitres présentent la question de recherche et les objectifs du mémoire, le cadre conceptuel proposé et la méthodologie de recherche associée. Dans le cinquième chapitre sera présenté un manuscrit qui décrit les résultats principaux et dans le sixième, les autres résultats qui ne sont pas inclus dans le manuscrit. Enfin, un retour sur les résultats et une discussion formeront le septième chapitre, suivi d'une conclusion.

2. Recension des écrits

2.1. Le cancer du poumon: présentation et définition

Le cancer du poumon se définit par une croissance anormale et incontrôlée des cellules du principal organe respiratoire qu'est le poumon. Il résulte d'un changement génétique et épigénétique complexe, causé par des facteurs de risque et caractérisé par la croissance progressive de cellules qui agissent différemment suite à une altération dans leur mécanisme de fonctionnement.²⁰

On sépare généralement la maladie en deux groupes : le cancer du poumon non-à-petites cellules (CPNPC) et le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) qui représentent respectivement environ 85% et 15% des cas répertoriés.²¹ Le CPNPC se subdivise lui-même en plusieurs sous-groupes histologiques dont les trois principaux types les plus diagnostiqués sont l'adénocarcinome, le carcinome squameux (ou carcinome épidermoïde) et le carcinome à grande cellules.

L'adénocarcinome est présentement le principal sous-type histologique rencontré dans plusieurs pays²¹ Il est observé chez près de 40% des cas et les personnes atteintes ont souvent moins de 45 ans.²¹ Bien que la plupart des diagnostics surviennent chez les fumeurs, ce sous-type de cancer du poumon se développe plus fréquemment que tout autre chez les personnes n'ayant jamais fumé, particulièrement les femmes.^{21,22}

Le carcinome squameux, présent chez plus de 30% des cas en Amérique du Nord et 45% des cas en Europe, était le type de CPNPC le plus commun autrefois et a cédé sa place à l'adénocarcinome.²¹ Il est observé à plus de 90% chez les fumeurs ainsi que les personnes exposées à l'arsenic et autres substances semblables comme le radon.²²

Le carcinome à grandes cellules est pour sa part rencontré chez environ 10% des cas de CPNPC. Ce sont souvent des hommes et des personnes âgées de 60 ans qui en reçoivent le diagnostic.

S'agissant du CPPC, c'est le type de cancer du poumon le plus agressif dû au fait que le plus souvent lorsque diagnostiqué, la tumeur s'est déjà propagée vers d'autres parties du corps.²³

Le changement dans l'épidémiologie descriptive du cancer du poumon selon les sous-types histologiques mérite en effet réflexion et soulève des questions. Pourquoi le carcinome squameux qui était alors le sous-type histologique le plus rencontré a aujourd'hui cédé la place à l'adénocarcinome ? Pourquoi ce dernier se développe désormais surtout chez les femmes ? Et pourquoi le carcinome à petite cellules survient surtout chez les hommes ? Y a-t-il des facteurs biologiques différents selon le sexe qui expliqueraient cette différence et si oui, la taille en fait-elle partie ? Ces questions encouragent une analyse plus poussée et justifient un examen de l'association potentielle entre la taille à l'âge adulte et les sous-types histologiques du cancer du poumon.

2.2. Facteurs de risque établis

Les causes entourant le cancer du poumon sont la plupart du temps associées à l'environnement. Celui-ci affecte directement ou indirectement les chances d'être exposé à un ou plusieurs conditions de risque qui interagissent avec le système humain intrinsèque et favorisent le développement de la maladie. Il existe cependant une variation liée à la susceptibilité génétique des différents individus et leur réponse aux carcinogènes auxquels ils sont exposés.⁴

2.2.1. Tabagisme

L'association entre tabac et cancer du poumon est celle ayant été la plus documentée dans la littérature. Le tabagisme constitue à lui seul, le principal et plus important facteur de risque pour l'occurrence du cancer du poumon. Il est responsable de 85% des décès par cancer du poumon chez les hommes et 47% chez les femmes principalement en Amérique du nord.^{4,5,21}

Un homme fumeur possède en effet 8 à 15 fois plus de risque qu'un non-fumeur.⁴ Pour une femme, ce risque varie entre 3 et 10 fois pour celles qui fument versus celles qui ne fument pas.⁴ De plus, le risque associé au tabagisme dépend du niveau et de la durée de consommation, de l'âge à l'initiation, du nombre d'arrêts, du type de la substance et surtout du nombre de cigarettes fumées.

Pour ces raisons et à cause de son extrême potentiel carcinogène, une majeure réduction du tabagisme permet la prévention de plusieurs types de cancers dont le cancer du poumon; puisqu'en effet, la probabilité de développer la maladie diminue sensiblement après un arrêt de 5 ans.²¹ Toutefois, même pour ceux ayant arrêté de fumer plus de 40 ans auparavant, le risque d'avoir la maladie demeure élevé comparativement aux personnes n'ayant jamais fumé.²⁴

2.2.2. Tabagisme passif

C'est en 1981 que le tabagisme passif fut considéré comme un éventuel facteur de risque pour le cancer du poumon chez les non-fumeurs. Parmi les premières évidences figurent les publications d'Hirayama et al.²⁵ et de Trichopoulos et al.²⁶ qui ont décrit que parmi les femmes non-fumeuses, celles mariées à des hommes fumeurs ont un risque plus élevé d'avoir le cancer du poumon comparativement à celles dont le conjoint n'est pas fumeur. Cardenas et al.²⁷ soutiennent cette évidence et rajoutent que les femmes mariées à des fumeurs ont 20% plus de risque par rapport à leurs consœurs mariées à des non-fumeurs. Plusieurs revues des évidences révéleront plus tard que le tabagisme passif engendre un risque entre 20 et 30% pour les non-fumeurs.^{21,28-31}

Tout comme pour le tabagisme actif, la relation entre tabagisme passif et cancer du poumon dépend de la dose et du degré d'exposition. Pour Janerich et al.³² par exemple, une exposition au tabac de 25 années et plus au cours de l'enfance et de l'adolescence pour un individu, double le risque d'avoir la maladie alors qu'une exposition de moins de 25 ans n'a pas d'effet significatif. Ces chercheurs estiment qu'approximativement, 17%

des cancers du poumon observés chez les non-fumeurs peuvent être attribués à une exposition élevée au tabagisme passif durant l'enfance et l'adolescence dans le ménage.

2.2.3. Pollution de l'air et carcinogènes professionnels

La pollution provenant de l'air ambiant intérieur ou extérieur peut également contribuer au risque de cancer du poumon. L'exposition à la fumée du tabac ou la présence des polluants industriels et ceux provenant de la combustion des fossiles contenant d'hydrocarbures aromatiques et des métaux est possible dans l'atmosphère. L'inhalation et l'accumulation à long terme d'éléments carcinogènes est possible et des auteurs suggèrent que des concentrations même minimales de ces substances, lorsqu'associées à la susceptibilité génétique et une exposition occupationnelle, peuvent provoquer l'occurrence du cancer du poumon.³³

Dans les pays développés, le rôle des carcinogènes professionnels dans l'étiologie du cancer du poumon est faible comparé à celui du tabagisme. La maladie est toutefois associée à plusieurs environnements professionnels soit chez les travailleurs exposés aux radiations ionisantes (ex. radon, radiation x et radiation gamma), aux agents chimiques et leurs dérivés (ex. éther de méthyle, échappement diesel, suie), aux agents liés à certaines professions (ex. production de coke, gazéification du charbon), à certains métaux (béryllium et dérivés, cadmium, chromium, dérivés du nickel) et à certaines poussières et fibres (amiante, silice cristalline).³⁴ Ces substances sont classées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC/IARC) comme agents cancérigènes.³⁵

Pour Cohen³⁶ ainsi que Pope et al.³⁷, il existe un gradient du risque relatif pour l'exposition aux combustibles cancérigènes associés au cancer du poumon. Ces risques vont jusqu'à 1.5 chez les non-fumeurs exposés au tabagisme passif, à 1.6 chez les personnes qui résident dans les zones hautement polluées, de 2.5 à 10 chez les travailleurs de fours à charbon (coke) et de 7 à 22 chez les personnes qui fument à cause de l'effet additif ou multiplicatif de ces substances.

2.2.4. Age

L'incidence du cancer du poumon est fortement liée à l'âge. Bien que la prévalence du tabagisme au sein des personnes âgées de 65 ans et plus est faible, si on considère le temps requis avant que n'apparaisse la maladie, le cancer du poumon apparaît souvent aux âges avancés.^{4,5} L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans et plus avec plus de 60% de cas âgés de plus de 65 ans.³⁸

Au Canada, plus de la moitié des nouveaux cas sont diagnostiqués chez les hommes et chez femmes âgés de 70 ans et plus.¹ Les groupes d'âges plus jeunes n'en sont pas pour autant épargnés. Entre 2006 et 2010, pour tous les décès par cancer considérés, ceux attribuables aux cancers de poumon représentent 18% chez les 30-49 ans, 31% chez les 50-69 ans et 25% chez les 70 ans et plus.¹

2.2.5. Sexe

Un homme sur douze (1/12) et une femme sur quinze (1/15) au Canada recevront un diagnostic du cancer de poumon au cours de leur vie.¹ Pourtant, même si l'incidence du cancer du poumon varie selon le sexe, l'effet carcinogène du tabac sur les poumons serait similaire tant chez les hommes que les femmes²¹ et la susceptibilité biologique selon le sexe face au tabagisme est controversée.

Les études antérieures suggèrent certes un risque différent entre les hommes et les femmes, mais cette différence serait due à l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les hommes en Amérique du Nord depuis la seconde guerre mondiale plutôt qu'à une différence biologique selon le sexe. Chez les femmes, une incidence croissante du tabagisme est observée dans les années 1940 et connaît son pic dans les années 60' et 70'.^{39,40} L'incidence du cancer du poumon demeure toutefois plus importante chez les hommes avec une tendance à la baisse depuis 1980 et une stagnation chez les femmes depuis 2006.¹

2.2.6. Origine ethnique et statut socioéconomique (SSE)

L'origine ethnique serait aussi associée au cancer du poumon et ce lien semble exister à travers le tabagisme et le SSE.⁴¹⁻⁴³ Des données américaines indiquent en effet que la prévalence du tabagisme est plus faible chez les personnes originaires d'Asie et d'Amérique latine que chez les Afro-américains ou chez les blancs.⁴⁴ Mais à ce jour, les raisons qui peuvent expliquer ces différences quant à l'origine ethnique ne sont toujours pas explicitement connues.

Les hypothèses avancées soutiennent que l'association entre SSE et cancer du poumon serait médiée par les conditions et modes de vie des individus notamment celles associées à la consommation du tabac, à la diète et la nutrition, ainsi qu'à la susceptibilité plus élevée pour certains groupes de vivre dans un environnement pollué et d'être exposés aux carcinogènes chimiques.^{5,35,41-43,45,46}

2.2.7. Prédisposition génétique

Les études portant sur l'étiologie du cancer du poumon supportent l'hypothèse selon laquelle il y a une part héréditaire relative au fait de développer un cancer du poumon. Une revue systématique suivie d'une méta-analyse a démontré qu'il y a 2 fois plus de risque d'avoir un cancer du poumon chez les personnes possédant un antécédent familial et ce risque est aussi présent chez les non-fumeurs.³³ On attribue ce risque à la susceptibilité de certains gènes connus pour être impliqués dans le processus d'absorption, de métabolisme, du potentiel de réparation de l'ADN et d'accumulation des carcinogènes dans les tissus pulmonaires.

Il est toutefois important de mentionner que la prédisposition génétique doit être interprétée aussi avec le partage d'un même environnement et l'assimilation des habitudes et comportements communs. C'est dans ce sens que Matakidou et al.³³ mentionnent que les études ayant ajusté pour les habitudes communes comme le tabagisme, ont montré des risques relatifs semblables à ceux trouvés par les études qui

n'ont pas fait d'ajustement. Cependant, lorsque l'impact des habitudes communes a été minimisé en analysant uniquement l'effet de la prédisposition génétique chez les non-fumeurs, il apparaît un risque plus élevé de cancer du poumon associé avec l'histoire familiale qui supporte l'hypothèse selon laquelle la génétique ou un autre facteur de risque environnemental partagé y joue un rôle.

2.2.8. Consommation de fruits et légumes

Le *World Cancer Research Fund* (WCRF) a mené en 2007 une mise en commun des écrits portant sur l'association entre la nutrition, les activités physiques et le cancer du poumon. Les 561 publications réunies sur le cancer du poumon, indiquent qu'il est probable que la consommation des fruits et d'aliments contenant des caroténoïdes réduisent le risque de cancer du poumon et qu'une consommation alimentaire riche en antioxydants aurait un rôle protecteur.⁴⁷ Le terme « probable » signifie pour le WCRF que les preuves actuelles sont assez fortes pour soutenir une relation causale probable. Ce qui justifie la mise en place de recommandations destinées à réduire l'incidence du cancer. En guise d'explication, il est suggéré que ces nutriments agissent contre le processus oxydatif qui endommage l'ADN et ainsi protègent contre l'occurrence du cancer du poumon.⁴⁸ La recherche a porté une emphase particulière sur les fruits et légumes et certains antioxydants spécifiques dont les vitamines (A, C et E), certains flavonoïdes et caroténoïdes.⁴⁹⁻⁵¹ Plusieurs études couplées à des méta-analyses suggèrent qu'une consommation élevée fournit une protection conséquente contre la maladie⁵²⁻⁵⁵ et qu'une faible consommation de flavonoïdes en augmente le risque.⁵⁶

2.3. Facteur de risque potentiel : taille à l'âge adulte et facteur de croissance (IGF-1)

La taille à l'âge adulte est depuis quelques décennies soupçonnée comme facteur de risque potentiel pour le cancer du poumon. Les études épidémiologiques ont en effet montré que la taille à l'âge adulte est associée avec une augmentation du risque pour

plusieurs cancers dont celui du sein⁸⁻¹⁰ de la prostate^{11,17} du pancréas¹⁶ du colorectal¹⁷⁻¹⁹ et des testicules.¹³⁻¹⁵ Toutefois, son association avec le cancer du poumon n'est toujours pas claire et la conclusion n'est pas établie. Plusieurs hypothèses sont suggérées pour le mécanisme qui explique la relation entre taille et cancer. Une première hypothèse indique que les personnes de grande taille ont simplement beaucoup de cellules dans leur corps et cela augmente leur chance à la tumorigénicité. L'explication soutient que le dommage génétique lié à la prolifération des cellules s'accumule au fil du temps, et dépendamment des expositions et de la réponse intrinsèque des individus, favorise le clonage des cellules tumorales.

Cette hypothèse est appuyée par une seconde, proposée par Zi-Wei⁵⁷ selon qui, la masse de l'organe peut expliquer le lien entre taille et cancer. Considérant la différence en terme de sexe pour le risque des cancers du pancréas et des poumons, Zi-Wei indique que la voie de signalisation « Hippo » (« Hippo signaling pathway ») qui contrôle la taille des organes chez les mammifères et qui a été démontrée responsable du développement du cancer chez ces derniers est certainement une avenue à explorer. Cette hypothèse fut examinée et établie dans le cas du mélanome cutané chez les humains dans une thèse doctorale réalisée par Nallet-Staub.⁵⁸ Les recherches sont toujours en cours à ce propos.

La troisième hypothèse suppose plutôt que c'est la dérégulation du mécanisme d'action du facteur de croissance IGF-1 qui expliquerait l'association entre taille et cancers. Les prochaines sections vont présenter les mécanismes et les évidences associées particulièrement à cette hypothèse.

2.3.1. Définition et mécanisme d'action du facteur de croissance IGF-1

L'hormone de croissance communément appelée Growth Hormone (GH) et le facteur de croissance *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) promeuvent la croissance tissulaire et possèdent des actions anaboliques relatives à la disponibilité des nutriments

dans le corps. Ils sont impliqués dans la division, la différenciation, et la prolifération de cellules osseuses, ceux du muscle cardiaque et du poumon.⁵⁹⁻⁶²

L'hormone de croissance est présente dans l'organisme humain dès la huitième semaine de gestation.⁶³ Sa sécrétion diminue ensuite progressivement après la période néonatale et atteint son niveau le plus bas dans la période pré-pubère après quoi, elle augmente significativement et atteint son sommet à la fin de la puberté. La concentration revient ensuite au niveau pré-pubère avec l'âge adulte. Sa libération est déterminée par certains facteurs comme la nutrition, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'exercice physique et le sommeil.⁶³

Le facteur de croissance (IGF-1) quant à lui, est sécrété principalement par le foie sous stimulation de l'hormone de croissance. Il joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique, la taille physique et la fonction des plusieurs organes spécifiques.^{64,65} La synthèse de l'IGF-1 est reliée à la consommation nutritionnelle et l'hormone possède des fonctions semblables à celles de l'insuline notamment la stimulation du transport de glucose vers les cellules des muscles squelettiques. L'IGF-1 est le signal commun qui initie et régule la croissance des os et la puberté.⁶⁶ Son pic est justement observé durant l'adolescence, moment où l'individu atteint sa taille physique optimale.^{66,67} Elle est ainsi très liée à la croissance des os notamment la taille physique d'un individu de son adolescence à l'âge adulte.

Bien que l'IGF-1 soit le déterminant le plus important pour la croissance,⁶⁸ son niveau de concentration semble différer selon le sexe et les origines ethniques. Plusieurs recherches ont en effet démontré qu'il existe une différence dans le parcours de maturation sexuelle et le niveau de concentration des récepteurs d'IGF-1 chez les adolescents selon leur origine ethnique à cause de l'influence de la nutrition sur le métabolisme et le mécanisme régulateur d'IGF-1 associé à l'hormone GH.^{69,70}

La concentration du facteur de croissance dans le sang est en effet différente chez les hommes et chez les femmes puisque les garçons ont un niveau de concentration d'IGF-1 plus élevé que celui des filles durant l'adolescence; mais la période de croissance chez ces dernières survient relativement plus tôt et dure un peu moins longtemps.⁷¹ Avec l'âge, ce niveau de concentration augmente chez les garçons, mais celui des filles demeure constant. Une fois adulte, la concentration d'IGF-1 est significativement associée à la taille physique chez les hommes⁶¹ mais pas chez les femmes.^{7,72}

2.3.2. Taille adulte et rôle des conditions de vie dans l'enfance

Il fut estimé qu'approximativement 50% de la variation intrinsèque du niveau d'IGF-1 et environ 60% de celui de ses protéines de liaison appelés *Insulin-like growth factor-binding proteins* (IGFBPs) sont attribuables à l'hérédité.⁶ L'autre moitié est affectée par le statut socioéconomique et les conditions de vie durant l'enfance et l'adolescence.^{6,73}

L'atteinte d'une taille en particulier durant le développement humain est déterminée par des déterminants intrinsèques mais aussi par le système régulateur des cellules qui réagissent et modifient leurs actions en réponse aux perturbations externes de l'environnement.^{68,74} L'organisme humain répond aux stimulations du système endocrinien, et l'influence du contexte environnemental sur ce système, tels que la nutrition, les affections chroniques répétées et le stress psychosocial jouent un grand rôle dans la variation de la taille. Ils peuvent effectivement modifier le fonctionnement du système endocrinien et affecter l'équilibre hormonal en retardant le processus de croissance à travers le mécanisme de l'IGF-1.^{74,75}

En effet, dès la période de vie intra-utérine, les conditions de vie et de l'environnement associées à la diète déterminent le poids et la santé des individus à la naissance.⁶ En tant que régulateur principal de l'IGF-1, un déséquilibre en termes

d'apport calorique et de vitamines essentielles à la croissance affecte la taille à l'âge adulte des individus selon leur exposition durant l'enfance.^{73,76-78} C'est pour cette raison qu'en plus de la génétique, on attribue les différences de taille dans les sociétés et les groupes ethniques au rôle des conditions de vie liées au revenu du ménage comme la santé, le stress chronique, la diète et l'alimentation durant l'enfance.^{79,73,80,81}

2.3.3. Dérégulation du facteur de croissance et santé à l'âge adulte

La présence et la concentration de l'IGF-1 dans l'organisme est assurée par ses protéines de liaison soit les IGFBPs. Cette concentration d'IGF-1 dépend également de l'expression de certains gènes et d'une douzaine de protéines impliquées dans le système physiologique qui régule sa circulation dans le sang. La mutation de certains de ces gènes est associée à des niveaux anormaux d'IGF-1.⁸²

Une étude publiée par Nam et al.⁸³ sur des hommes âgés de 20-49 ans soutient que la suralimentation et l'hyper-insulinémie chronique altèrent le mécanisme de régulation de l'IGF-1. Selon cette étude, une hyper-insulinémie, qu'elle soit endogène ou exogène, provoque une surproduction du facteur de croissance et la suppression des IGFBPs par le foie. Ce qui résulte en une biodisponibilité élevée de l'hormone dans l'organisme. Cette biodisponibilité tel que démontré par plusieurs études,^{59-62,84,85} favorise le développement et la survie de certaines cellules tumorales et fait de l'IGF-1, un médiateur majeur dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Par des études cliniques et expérimentales, la littérature a formellement établi que le gène de l'IGF-1 s'exprime spécifiquement dans les tissus tumoraux des cancers de la prostate,^{86,87} du sein⁸⁸ et du colon et rectum.^{17,18,89} Plus important encore, la taille adulte est elle-même associée de façon homogène au cancer du sein,⁸⁻¹⁰ de la prostate¹¹ et des testicules¹²⁻¹⁵ et dans une moindre mesure au cancer des ovaires,⁹ du pancréas¹⁶ et du colon et rectum.¹⁷⁻¹⁹ D'un site à un autre, ces évidences suggèrent qu'il est possible comme pour les autres cancers, que la taille à l'âge adulte influence le risque de cancer au site du poumon.

2.4. Taille à l'âge adulte et cancer du poumon

Les études portant sur la relation entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon remontent aux années 1980 avec les publications de Lee et Kolonel,⁹⁰ sous forme de lettre, dans la revue *The Lancet*. Plusieurs autres études ont ensuite été publiées dans la littérature et à l'état actuel des connaissances, plus de trois décennies plus tard, une conclusion formelle n'a toujours pas été établie sur le risque que constitue la taille à l'âge adulte dans l'occurrence de la maladie. La présente revue de littérature résume les études épidémiologiques effectuées sur cette association. La stratégie de recherche et les critères de sélection de ces écrits sont disponibles en Annexe (A1). En bref, la littérature contient trois revues systématiques⁹¹⁻⁹³ de la première étude en 1983⁹⁰ jusqu'en 2016^{91,93} qui traitent de l'association entre la taille et le cancer du poumon pour les hommes et les femmes. Une référence croisée a confirmé que ces trois revues rassemblent toutes les études effectuées à ce jour. Parmi l'ensemble des études recensées dans les revues systématiques, cinq⁹⁴⁻⁹⁸ ont rapporté uniquement l'indice de masse corporelle associé au cancer du poumon ou seulement la taille moyenne des participants sans que les risques relatifs puissent être calculés; cinq⁹⁸⁻¹⁰² ont examiné la relation entre taille et *décès* par cancers dont le cancer du poumon; et une¹⁰³ a présenté les résultats pour le cancer du poumon combiné aux cancers du larynx, de la trachée et des bronches. Ces études ne seront pas ici détaillées. Pour ces raisons, cette recension des écrits présentera uniquement les trois revues en détaillant particulièrement toutes les études (au total 11 études, 10 de cohorte et 1 cas-témoin recensées dans les revues ou non) qui portent sur l'association entre la taille à l'âge adulte et *l'incidence* du cancer du poumon.

2.4.1. Les revues systématiques

Gunnell et al.⁹² ont analysé 10 études de cohorte et 3 études cas-témoin qui traitent soit de l'association entre taille et *incidence* de cancer du poumon ou de l'association entre taille et *décès* par cancer du poumon. Plusieurs de ces études portent

particulièrement sur l'indice de masse corporelle et moins sur la taille à l'âge adulte. Parmi les études de cohorte, les auteurs indiquent que seules 6 études ont rapporté leurs résultats sous-forme de risques relatifs. Ces risques sont tous positifs mais une seule a atteint un niveau de preuve statistiquement suffisant.⁹⁰ Parmi les études cas-témoin, une étude¹⁰⁴ a suggéré une association inverse chez les femmes et les hommes fumeurs mais on manque de détail sur leur contrôle du tabagisme. A cet effet, trois autres études^{97,102,105} de celles recensées dans la revue n'ont pas contrôlé pour le potentiel effet confondant du tabagisme.

Cette revue systématique est la première ayant rassemblé toutes les études qui mentionnent de près ou de loin une association sur la taille et le cancer du poumon. Les auteurs n'ont pas été sévères sur les critères d'inclusion. Beaucoup d'études portent sur l'IMC⁹⁴⁻⁹⁸ et le cancer du poumon et les études présentées ont indiqué leurs résultats sous différentes formes. Ainsi, certaines ont présenté la taille moyenne des participants cas et témoins, la taille moyenne des cas incidents ou encore le ratio de mortalité alors que d'autres ont montré les risques relatifs. Aussi, dans leur analyse de ces articles, Gunnell et al. n'ont pas élaboré sur les potentielles variables de confusion autres que le tabagisme qui auraient pu être incluses ni sur la qualité de contrôle concernant le tabagisme. Aucune mention des différentes hypothèses utilisées par ces études n'a été faite. Cependant, une observation ressort particulièrement : les auteurs soutiennent que les associations entre taille à l'âge adulte et cancer du poumon rapportées dans les études cas-témoin seraient de faible grandeur.

Dans une récente revue, Kabat et al.⁹³ ont rassemblé tous les écrits qui relatent sur l'incidence du cancer associé à la taille pour plusieurs sites anatomiques dont le poumon. Dans cette revue, ils ont recensé dans un seul article, les études épidémiologiques, les études génomiques, les études utilisant la randomisation mendélienne, celles ayant examiné les expositions aux facteurs diététiques et hormonaux qui pourraient agir comme

médiateurs et celles portant sur l'hypothèse de l'implication potentielle de la taille des organes.

Relativement aux études épidémiologiques les auteurs se sont concentrés d'abord sur les résultats des larges études de cohorte ayant analysé plusieurs sites de cancer. Ces études informent sur la tendance des résultats observés pour chaque site de cancer, la significativité et la grandeur relative de l'association mais aussi sur les études ayant porté sur des sites spécifiques en particulier. Les études cas-témoin et les méta-analyses réunies y ont également été incluses. Les auteurs soutiennent qu'à ce jour, les évidences concernant le cancer du poumon demeurent toujours non concluantes et les résultats sont conflictuels.

Dans leur analyse effectuée sur la relation entre la taille et le cancer du poumon, Kabat et al. ont montré particulièrement les études de cohorte qui ont analysé soit l'incidence de la maladie soit la mortalité, en association avec la taille pour les hommes et les femmes. Parmi les études ayant porté sur l'incidence, sept études ont été rapportées^{9,103,106-110} dont deux^{106,108} avec des résultats significatifs. La première est celle de Sung et al.¹⁰⁶ qui a montré des résultats significatifs pour les hommes et une significativité limite pour les femmes et la seconde est celle de Kabat et al.¹⁰⁸ pour qui les résultats étaient significatifs chez les femmes ayant fumé dans leur vie.

Cette revue est la plus complète en termes de synthèse d'information sur la relation taille/cancer du poumon. Les auteurs ont examiné toutes les différentes dimensions relatives aux études recensées. Les variables potentielles de confusion telles que le SES et celles susceptibles de causer une modification de la mesure d'effet. Ils concluent que souvent, les études épidémiologiques ont ajusté ou stratifié pour le SES sans que les risques relatifs estimés ne soient modifiés. Cependant, la plus intéressante suggestion concerne le SES durant l'enfance qui serait le facteur le plus important pour capter cet aspect associé à la taille. Kabat et al. soutiennent également que malgré la corrélation possible entre le SES à l'âge adulte et celui dans l'enfance, considérer

uniquement le SES à l'âge adulte est une opportunité pour la confusion résiduelle. Ils concluent en questionnant jusqu'à quel point les risques relatifs estimés sont affectés par les études qui ont fait un meilleur travail, soit en incluant le SES durant l'enfance dans leurs analyses.

Une autre récente revue suivie d'une brève méta-analyse fut publiée par Dos-Santos-Silva et Denholm.⁹¹ L'objectif de la revue est de synthétiser les preuves des publications épidémiologiques actuelles sur la relation entre taille/cancer, de discuter des mécanismes biologiques qui appuient les associations observées et de considérer des nouvelles avenues pour la recherche.

Les auteurs mentionnent les erreurs potentielles qui auraient pu influencer les résultats des études. Ils soutiennent que les erreurs non-différentielles, le biais de sélection et de rappel sont moins susceptibles d'avoir affecté les résultats observés mais les erreurs systématiques dans la sélection des participants et la collecte auraient pu mener à des fausses associations et une sous-estimation des estimés réels. Aussi, il y a très peu d'évidences que les estimés obtenus furent affectés par des variables associées à la démographie, au statut socio-économique ou au mode de vie même s'il demeure possible qu'une confusion résiduelle par des facteurs non considérés soit présente.

Dans la méta-analyse des résultats d'études prospectives ayant examiné l'association entre la taille et le cancer du poumon, sept études ont été incluses dont 4 chez les hommes et 3 chez les femmes en séparant les résultats selon le statut de fumeur. Pour les hommes, 5800 cas sont analysés pour un risque relatif à chaque 10 cm de 1.04 (1.01-1.08) chez ceux qui fument ou ceux ayant déjà fumé; 230 cas avec un RR de 1.18 (0.99-1.41) chez ceux n'ayant jamais fumé et 7455 cas avec un RR de 1.05 (1.01-1.09) pour tout statut combiné. Pour les femmes, 4767 cas sont analysés pour un risque relatif à chaque 10 cm de 0.99 (0.95-1.04) chez celles qui fument ou celles ayant déjà fumé; 1120

cas avec un RR de 1.12 (1.00-1.27) chez celles n'ayant jamais fumé et 10 042 cas avec un RR de 1.04 (0.99-1.08) pour tout statut combiné. Ainsi, certains résultats bien que significatifs, demeurent toujours limites.

Les mécanismes biologiques potentiels furent ensuite discutés. On trouve entre autres le nombre des cellules dans l'organisme et la prolifération qui est associée, l'excès de consommation calorifique dans l'enfance, les facteurs hormonaux relatifs à la croissance et les variantes génétiques des individus.

Bien que toutes ces avenues d'explication sont des hypothèses très pertinentes, il est clair que les auteurs les ont présenté comme des mécanismes séparés alors que l'excès de la consommation calorifique dans l'enfance par exemple, pourrait agir de concert avec les facteurs hormonaux de la croissance et ce, selon la susceptibilité génétique des individus, favoriser la carcinogenèse. Toutefois, l'effort pour offrir une synthèse sur les différentes hypothèses et mécanismes biologiques à ce jour est remarquable. Les auteurs concluent en suggérant fortement que vu la tendance séculaire d'augmentation de la taille observée dans plusieurs pays à revenu élevé; tendance qui est influencée par les facteurs environnementaux (eg. changements nutritionnels dans l'enfance), les études subséquentes doivent changer leur focus des facteurs associés à l'âge adulte vers les facteurs associés à la période durant l'enfance.

2.4.2. Les études cas-témoin

L'étude de Goodman et al.¹¹¹ est basée sur deux études cas-témoin menées à Hawaii entre 1979 et 1985. Ces deux études à design et questionnaires similaires ont été jumelées pour effectuer l'analyse de la relation entre taille et cancer du poumon.

Les patients atteints de la maladie sont identifiés à travers les rapports de pathologie et d'admission de chacun des sept (7) hôpitaux majeurs à Oahu par une surveillance constante du registre des tumeurs. Les cas sont des individus âgés de 30-84 ans, résidents d'Oahu d'au moins 6 mois consécutifs à l'entrevue, et qui appartiennent à l'un des cinq

(5) groupes ethniques majeurs suivants : Japonais, Chinois, Hawaïien, Blanc ou Philippin. Les questionnaires furent complétés pour 65% des cas (n=872).

Deux (2) témoins ont été appariés à chaque cas selon le groupe d'âge et le sexe selon une des trois méthodes d'identification pour combler l'effectif voulu : la liste de témoins éligibles créée par numéro de téléphone aléatoire; une sélection parmi les 2% des résidents d'Oahu ayant participé à l'enquête annuelle des ménages menée par le département de la santé; et une sélection aléatoire parmi le supplément de personnes de 65 ans à l'intérieur des 10% de résidents enregistrés avec le *Health Care Financing Administration* (HCFA). Le taux de réponse pour les témoins est de 66% (n=1647). En tout, 748 cas et 1626 témoins furent inclus dans les analyses.

Les données récoltées incluent le tabagisme, le poids au début de l'âge adulte (20-29 ans), le poids cinq (5) ans avant le diagnostic et la taille. L'analyse est effectuée pour la taille en quartiles et en continue à chaque variation de 2 écarts-types, ajustés pour l'âge, l'ethnicité, le statut de tabagisme, le nombre de paquets de cigarettes et stratifiés plus tard pour le temps de cessation du tabagisme.

Les résultats obtenus sont de 1.00 (RR: 95% IC: 0.8-1.4) et de 1.4 (RR: 95% IC: 0.9-2.1) respectivement chez les hommes et chez les femmes pour le quartile le plus élevé versus le quartile plus bas. Les résultats stratifiés pour les hommes selon le poids et le nombre de paquet-années de tabagisme indiquent que les hommes ayant un poids au début de l'âge adulte (20-29 ans) en deçà de la médiane, qui fument plus de 70 paquet-années ont un risque de 4.00 (RR: 95% IC: 1.3-12.6) et ceux ayant un poids élevé ont un risque de 4.2 (RR: 95% IC: 1.5-11.8) après ajustement pour l'âge et l'ethnicité.

Tout d'abord, la principale force de cette étude est son ajustement pour le tabagisme en tenant compte de l'intensité et la durée de consommation des répondants qui offrent un bon contrôle pour cette variable. Cependant, la sélection des témoins qui est faite selon 3 méthodes différentes l'une après l'autre afin de combler l'effectif,

introduit un peu un doute sur un potentiel biais de sélection. Tous les résidents avaient-ils une ligne téléphonique à cette période? Les auteurs ont en effet choisi deux autres méthodes suite à la première qui était selon eux inefficace à cause des coûts. Ensuite, aucun effort pour observer les effets de la taille auto-rapportée sur les estimés n'a été non plus effectué. Les auteurs soulignent très brièvement que ce biais d'information s'il existe ne serait pas d'une ampleur importante.

2.4.3. Les études de cohorte

Lee et Kolonel⁹⁰ ont mené une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte de 50 000 résidents Hawaïens âgés de 18 ans et plus. La cohorte mise en place entre 1975 et 1980 avait pour objectif d'étudier l'étiologie du cancer liée aux facteurs associés au style de vie. Au milieu de l'année 1982, 80 cas de cancer de poumon furent répertoriés. Ces cas ont été appariés à un échantillon aléatoire de témoins exempt de cancer. Entre 1 et 19 témoins ont été appareillés à chacun des cas selon le sexe, la race, le statut de tabagisme et l'âge exact à l'entrevue. Les informations anthropométriques sur la taille et le poids de chaque individu sont auto-rapportées à l'entrée dans la cohorte.

La taille fut subdivisée en tertiles et analysée séparément pour les fumeurs et les non-fumeurs. Elle fut aussi stratifiée selon le sexe pour juger de l'homogénéité des estimations au sein des différents groupes. Les résultats obtenus indiquent des risques relatifs ajustés de 3.2 (RR: 95% IC: 1.1-9.1) et de 3.7 (RR: 95% IC: 1.2-11.5) respectivement pour les hommes fumeurs situés sur le deuxième et troisième tertiles versus ceux situés dans le premier tertile. Ces résultats correspondent à 1.8 (RR: 95% IC: 0.6-5.2) pour les femmes fumeuses situées au-delà du 50^e percentile versus celles situées en deçà. L'association est aussi significative chez les hommes et les femmes non-fumeurs (résultats non publiés). Les variables d'ajustement sont celles d'appariement en plus de l'éducation et le revenu familial.

Cette étude a l'avantage d'être imbriquée dans une cohorte; ce qui limite grandement le potentiel de biais de sélection puisque les cas et les témoins proviennent de la même population. L'étude a aussi l'avantage d'avoir utilisé un appariement basé sur plusieurs facteurs de confusion potentiels. Les auteurs ont aussi abordé le problème de la perte de puissance associée aux études cas-témoin imbriquées en effectuant l'appariement des cas à plus d'un témoin et ce, jusqu'à 19 témoins potentiels. Cependant, bien qu'ils aient indiqué avoir ajusté pour la race et par ceci on comprend l'origine ethnique, aucun détail sur la distribution en termes d'effectif des groupes n'a été donné ni comment la variable a été opérationnalisée. En ce qui concerne la variable du tabagisme, seul le statut du répondant (fumeur, non-fumeur) fut considéré. Les auteurs n'ont pas inclus l'intensité et la durée du tabagisme dans les modèles et on ne sait pas si la taille moyenne des participants selon l'origine ethnique est similaire ou différente. Il est ainsi difficile de savoir si l'ajustement pour l'ethnicité et le tabagisme dans les modèles est suffisant pour le contrôle de la confusion potentielle par ces variables.

Pour Hebert et al.¹¹², la relation taille et cancers, y compris le cancer du poumon, est examinée chez les hommes américains de profession médicale. Les 22 071 participants de la *Physician's Health Study*, un essai randomisé pour le β -carotène et l'aspirine, sont âgés de 40-84 ans au moment du recrutement et exempts d'antécédents de cancers ou de maladie cardiovasculaire. Chaque six (6) mois, un questionnaire leur est envoyé. Celui-ci récolte des informations détaillées sur l'âge, le poids, le tabagisme, la consommation d'alcool et les activités physiques.

La taille fut auto-rapportée au début de l'étude. Les cas incidents sont détectés à travers les questionnaires qui demandent si la condition du participant a changé depuis le dernier questionnaire. Lorsque c'est le cas, un rapport de pathologie est obtenu pour confirmation histologique. Après un suivi de 11 ans, 99.99% des informations sur la survie et la morbidité des participants sont connues. Cent soixante-dix (170) cas incidents

de cancer de poumon sont survenus. La taille est utilisée autant en catégories (5) qu'en continue mais seuls les estimés selon les catégories de la taille sont présentés. L'association trouvée est de 1.07 (RR: 95% IC: 0.63-1.83) pour le plus haut quintile versus le plus bas, après ajustement des variables ci-haut citées en plus de la variable traitement (β -carotène ou l'aspirine).

Il est à noter premièrement que vu l'effectif des cas de cancer de poumon analysé (n=170), la catégorisation de la taille en cinq (5) classes entraîne une perte de puissance et rend les effectifs dans les strates très peu nombreux. Ceci s'observe dans les intervalles de confiance et la précision des risques relatifs estimés. Ensuite, l'ajustement pour la variable du tabagisme n'est pas idéal si on pense à la possibilité que le tabagisme soit un facteur de confusion dans cette relation. L'étude manque d'informations sur la durée et les potentiels temps d'arrêt des participants. Seuls le statut de fumeur et le nombre de cigarettes par jour pour les fumeurs actuels y sont considérés. Toutefois pour l'ethnicité, les auteurs mentionnent que la composition ethnique des participants à l'étude est majoritairement blanche.

Dans l'étude de Gunnell et al.¹¹³, l'analyse porte sur une cohorte composée d'hommes anglais âgés de 45-59 ans provenant de la ville de Caerphilly et de cinq (5) villages adjacents dans les Galles du Sud. La *Caerphilly Heart Disease Study* ou aussi connue sous le nom *Caerphilly Prospective Study* (CaPS) investiguait originalement l'épidémiologie des maladies coronariennes. Le choix particulier de la ville de Caerphilly est selon les auteurs, basé sur son incidence élevée des maladies coronariennes probablement à cause de l'importance de l'industrie liée au charbon minier.

Entre 1979 et 1983, 2512 hommes furent recrutés et leur taille mesurée par protocole standard est obtenue en plus des informations sur la longueur de leur tronc, leur taille assise et la longueur de leurs jambes. Les cas incidents de cancer du poumon sont tous signalés dans le *National Health Service Central Registry* (NHSCR, Southport, U.K)

et codés en accord avec les principes du ICD. Un ensemble de 78 cas de cancers de poumon est identifié et la taille est analysée en continue pour chaque augmentation d'un écart type.

Remarquablement, des données relatives à la profession du père des répondants durant l'enfance sont aussi rapportées ainsi que la classe sociale et la taille du ménage avec les indicateurs SSE du répondant au moment du recrutement par le biais d'un questionnaire. Une importance particulière est accordée à la profession du père du répondant (manuel ou non-manuel), son statut au chômage et le nombre de frères et sœurs du participants comme variables dichotomées.

Les résultats à chaque augmentation de la taille de 6 cm ou un écart-type, suggèrent des risques relatifs de 1.21 (RR: 95% IC: 0.96-1.51) pour la taille, 1.17 (RR: 95% IC: 0.93-1.48) pour la longueur de la jambe et 1.17 (RR: 95% IC: 0.94-1.47) pour la longueur du tronc. Ces estimés sont ajustés pour la profession du père durant l'enfance, le statut de chômage du père dans l'enfance, la taille de la fratrie du répondant, le tabagisme du répondant et son IMC.

Cette étude est la première et la seule dans la littérature qui examine les variables associées aux conditions de vie durant l'enfance et leur influence potentielle dans l'association entre taille et cancers. Elle a un avantage d'avoir mesuré la taille et d'avoir récolté les variables associées à la longueur du tronc et des jambes qui seraient des meilleurs biomarqueurs pour l'exposition au facteur de croissance IGF-1 que la taille simplement avant qu'après la puberté.¹¹⁴ L'effectif de 78 cas analysé aurait pu constituer une limite, mais l'analyse effectuée de la taille uniquement sous forme continue a permis d'éviter une perte de puissance pour les estimés obtenus. Aussi, c'est l'une des cinq études^{9,108,110,111,113} qui ont tenu compte autant de l'intensité que de la durée de consommation concernant le tabagisme dans leurs modèles.

L'étude de Sung et al.¹⁰⁶ examine l'association taille et cancers dont le cancer du poumon en s'intéressant à la population de l'Asie de l'Est de revenu moyen, hommes et femmes âgés de 40-64 ans au début de l'étude. Leur cohorte comprend 788 789 Coréens ayant passé l'examen médical fourni aux fonctionnaires et leurs personnes à charge par l'une des principales institutions de la Corée, équivalente au système national d'assurance maladie qu'est le *Korea National Health Insurance System* (KNHIS) entre 1993 et 1994. En tout, 4 453 hommes et 943 femmes atteints de cancer de poumon ont été inclus dans les analyses. L'identification des cas incidents est faite à travers le *Korea Central Cancer Registry* (KCCR) qui contient 80% d'hôpitaux participants et codé selon le ICD. Ces cas furent additionnés aux données provenant du *Korean National Statistical Office and Serious Disease Registry* du KNHIS.

La taille fut mesurée par des infirmières à l'aide des échelles standardisées. Les variables considérées sont celles usuelles du SSE incluant l'IMC, le revenu et le secteur de résidence. La taille est analysée sous forme catégorielle et continue et les modèles sont construits de façon graduelle sous examen des variables de confusion potentielles. Les résultats montrent un risque de 1.07 (RR: 95% IC: 1.04-1.10) pour chaque augmentation de 5 cm pour les hommes et de 1.05 (RR: 95% IC: 0.99-1.13) pour les femmes.

L'avantage de cette étude est l'effort effectué par les auteurs dans leur discussion et leur identification de l'ensemble des limites associées à leur étude. Ils ont montré un effort conséquent pour l'identification des cas dans leur étude, mais malgré cela, il est soulevé que la couverture n'est pas complète puisqu'un 20% des cas n'est possiblement pas couvert ; ce qui introduit un biais de sélection. Les auteurs suggèrent aussi le potentiel du biais d'information et de classification non-différentielle relative à la taille puisque les mesures effectuées sont faites dans un cadre routinier et non rigoureux demandé par un protocole de recherche. De plus, le contrôle pour le tabagisme n'est pas non plus suffisant. Seul le statut de fumeur et l'intensité ont été pris en compte et pas la durée. Par ailleurs, contrairement à l'étude de Goodman et al.¹¹¹ les auteurs font référence à

l'influence possible des conditions de vie durant l'enfance à travers le facteur de croissance IGF-1.

Kabat et al.^{9,108,109} ont publié trois (3) études qui traitent de l'association entre taille et cancers, incluant le cancer du poumon. La première¹⁰⁸ étudie l'association exclusivement chez les femmes post-ménopausées. Cette étude porte sur les 144 701 femmes participantes de la cohorte américaine *Women's Health Initiative* dont l'une des composantes est un essai clinique randomisé pour la thérapie hormonale, la diète et un supplément de calcium/vitamine D.

Un suivi de 12 ans a permis d'observer 1735 cas de cancer de poumon dont 269 chez les femmes non fumeuses et 1466 chez celles qui ont déjà fumé. La taille est mesurée au début de l'étude et les mesures sont répétées dans le temps. Elle est ensuite analysée sous forme catégorielle et continue. Compte tenu de la relation taille et IMC, les auteurs ont également examiné d'autres mesures de la masse corporelle sous la formule poids/taille^X (P/T^X) avec X qui varie de 0 à 3 et ils ont choisi la valeur la moins corrélée à la taille possible. Après avoir contrôlé pour les variables SSE, l'alcool, la thérapie hormonale et le statut de randomisation, leurs résultats indiquent un risque de 1.12 (RR: 95% IC: 0.98-1.38) pour les femmes n'ayant jamais fumé et de 1.09 (RR: 95% IC: 1.00-1.19) pour celles qui ont déjà fumé à chaque augmentation de 10 cm.

Ce qui différencie fortement cette étude des autres études de cohorte, c'est son analyse de la mesure répétée de la taille des participants en plus de la taille au début du recrutement. Ceci permet d'observer les effets potentiels de certaines maladies qui causent une réduction de la taille à l'exemple des maladies obstructives du poumon qui provoqueraient une cyphose.¹⁰⁰ Les résultats demeurent semblables à ceux utilisant la taille des participants au début de l'étude.

Une autre force de cette étude en plus de son bon contrôle pour le tabagisme (intensité et durée), est l'utilisation de la mesure de la masse corporelle construite selon une échelle particulière adaptée aux analyses. Utiliser une telle variable au lieu de l'IMC est très avantageuse puisqu'elle moins corrélée à la taille et permet de réduire l'effet de inverse de l'IMC sur le cancer du poumon.¹¹⁵

La seconde étude de Kabat et al.⁹ est cette fois constituée d'une cohorte prospective de femmes canadiennes soit la *Canadian National Breast Screening Study* (CNBSS) qui est composée de presque 90 000 femmes âgées de 40-59 ans entre 1980 et 1985. Les cas incidents de cancer ont été répertoriés au moyen des informations enregistrées dans la base de données canadienne des cancers jumelée à la base de données nationale sur la mortalité. Après un suivi de 16.2 ans, 757 cas de cancer de poumon sont identifiés dont 657 sont chez les femmes ayant déjà fumé. Le même principe analytique sur le contrôle des variables de confusion et des mesures adaptées à la masse corporelle est encore ici utilisé à l'exception de la mesure répétée de la taille.

Des risques de 1.07 (RR: 95% IC: 0.78-1.47) pour les femmes n'ayant jamais fumé et de 0.93 (RR: 95% IC: 0.82-1.06) pour celles qui ont déjà fumé à chaque augmentation de 10 cm furent rapportés.

L'étude a bien ajusté pour le tabagisme mais une des limites soulevée par les auteurs est l'absence d'ajustement concernant les conditions de vie durant l'enfance et leur lien avec le facteur de croissance. Par ailleurs, il fut également soulevé, l'absence des variables liées à la taille des parents pour tenir compte de la composante génétique.

La troisième étude de Kabat et al.¹⁰⁹ vient en réponse aux limites soulevées dans les deux précédentes concernant la relation taille et cancers. L'analyse porte cette fois sur 288 683 hommes et 192 514 femmes enrôlés dans la *National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study* (NIH-AARP), une étude prospective initiée en 1995-1996. Les

participants sont les 3.5 millions personnes membres du *American Association of Retired Persons* (AARP) âgés de 50 à 71 ans et répartis dans six (6) États américains qui possèdent un registre de cancer de type populationnel. Un questionnaire dans lequel la taille fut auto-rapportée avait été envoyé aux participants au début de l'étude.

Après un suivi médian de 10.5 ans, respectivement 5800 et 3201 cas de cancer de poumon sont répertoriés chez les hommes et les femmes ayant déjà fumé. Ces nombres sont respectivement de 230 et 284 chez ceux n'ayant jamais fumé. Les résultats pour les hommes sont de 1.18 (RR: 95% IC: 0.99-1.42) pour ceux n'ayant jamais fumé et de 1.04 (RR: 95% IC: 1.00-1.07) pour ceux ayant déjà fumé. Chez les femmes, les risques sont de 0.97 (RR: 95% IC: 0.92-1.02) pour celles n'ayant jamais fumé et de 1.14 (RR: 95% IC: 0.97-1.35) pour celles ayant déjà fumé.

En plus des variables usuelles observées dans la littérature, on remarque ici particulièrement l'ajustement pour l'origine ethnique. De plus, les auteurs offrent une réflexion sur le biais d'information et de classification non-différentielle compte tenu de l'utilisation de la taille auto-rapportée. Selon les eux, malgré la tendance des répondants à surestimer leur taille, la corrélation entre la taille auto-rapportée et celle mesurée est supérieure à 0.9. D'ailleurs selon eux, les études ayant comparé les analyses portant sur la taille mesurée et celle auto-rapportée donnent des résultats similaires. En outre, Kabat et al.¹⁰⁹ indiquent aussi la limite associée à la variable du tabagisme pour laquelle il manque l'intensité et l'âge d'initiation des participants.

Dans Albanes et al.¹⁰⁵, l'association entre taille et cancer du poumon est examinée en utilisant les données de la première enquête *U.S. National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) ayant eu lieu entre 1971 et 1975. Une étude épidémiologique dérivée du NHANES I de 1982-1984 a permis de retracer 12 554 participants âgés de 25-74 ans qui ont ensuite été suivis pendant 10 ans. Le poids, la stature complète et la taille assise furent mesurés de façon standard au plus près

millimètre au moment d'entrée dans l'étude et la longueur de la jambe est obtenue en soustrayant la taille assise de la stature.

Le revenu familial et la diète sont obtenus via un questionnaire de rappel alors que le tabagisme et l'histoire gynécologique proviennent des informations obtenues lors de l'entrée dans l'étude et les questionnaires de suivi subséquents.

Pour le cancer du poumon, 114 incidences sont survenues chez les hommes. Ces cas furent confirmés par les rapports des hôpitaux et confirmés en pathologie. Des quartiles spécifiques par sexe sont calculés pour la stature complète, la taille assise et la longueur des jambes pour l'ensemble de la cohorte. Le modèle multivarié indique une association de 1.1 (RR: 95% IC: 0.6-2.0) entre la stature et le risque de cancer du poumon pour les hommes situés sur le plus haut quartile versus celui le plus bas. À cause de la faible incidence dans la cohorte, l'analyse n'a pas été effectuée chez les femmes pour le cancer du poumon.

Cette étude a l'avantage d'avoir plusieurs mesures de la taille incluant la longueur des jambes; qui sont comme mentionné plus haut, des mesures plus appropriées pour l'analyse entre taille et cancers. De plus, Albanes et al.¹⁰⁵ suggèrent également pour leur part qu'en général, leurs résultats montrent l'existence d'une relation dose-réponse entre taille et cancers qui impliquent le rôle des expositions nutritionnelles durant l'enfance. Cette avenue serait selon eux plus informative et mériterait de plus amples investigations. Toutefois, bien qu'ils aient indiqué avoir ajusté pour le statut tabagique, aucun autre détail sur le contrôle de cette variable ne fut donné.

L'étude de Walter et al.¹¹⁰ est effectuée avec les données de l'étude the *VITamin D and Omega-3 Trial* (VITAL). Elle examine l'apport de la taille comme facteur explicatif des différences selon le sexe dans la survenue des cancers. De 2000 à 2002, un questionnaire fut envoyé à 364 418 hommes et femmes âgés de 50-76 ans résidents dans

les alentours de l'État de Washington couverts par le registre de cancer *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) du *National Cancer Institute* (NCI). Ce questionnaire auto-administré de 24 pages couvrait les informations démographiques, la taille et le poids, l'utilisation des médicaments, la diète, les antécédents de santé personnels et familiaux, les activités physiques et les facteurs de risque connus du cancer. La taille est auto-rapportée en utilisant la taille maximale du répondant. Soixante-dix-neuf mille trois cent questionnaires furent retournés (79 300) et 743 cas de cancer du poumon sont retenus pour les analyses après exclusion des participants ayant un antécédent de cancer autre que le cancer de peau non-mélanome et ceux pour qui les informations sur leurs antécédents de cancer sont absents. Les personnes ayant déménagé de la zone d'étude furent retracées par jumelage du fichier de changement d'adresse avec les lettres de suivi et du téléphone.

Les cas incidents sont identifiés tout au long de Décembre 2009 par le Washington SEER cancer registry et incluent tous les cancers dont les sites sont présents autant chez les hommes que chez les femmes. Sept cent quarante-trois cas de cancer de poumon sont identifiés chez les hommes et chez les femmes.

Les modèles sont construits de façon graduelle avec le premier modèle qui ajuste seulement pour l'âge et la race en plus du sexe et dans le second les auteurs y ont rajouté la taille. Ensuite, les autres covariables sont rajoutées dans le modèle trois puis la taille au carré est incluse dans le quatrième modèle. Une analyse d'une possible médiation par la taille est effectuée dans les modèles 3 & 4.

Les résultats obtenus sont de l'ordre de 1.04 (RR: 95% IC: 0.90-1.19) pour les hommes et les femmes à chaque augmentation de 5 pouces après avoir ajusté pour l'âge, le sexe, la race et d'une trentaine d'autres variables liées au mode de vie, à la santé ou au groupe social du participant.

Cette étude contient une variété et un nombre important de variables d'ajustement. Les chercheurs ont examiné le pourcentage de réduction des betas estimés pour les hommes versus les femmes dans le modèle 3 contenant la taille et un autre qui n'inclut pas la taille, sous hypothèse que les deux β dans les modèles avec et sans la taille sont égaux. Ils trouvent un pourcentage de réduction de 1.03 pour un intervalle de confiance qui varie de 0.81 à 1.31 et un $P=0.81$. Cette perspective est unique et intéressante parmi les études qui examinent la relation entre taille et cancers et apporte une plus-value dans l'examen de la différence liée au sexe. Les différentes dimensions du tabagisme des participants y ont aussi été considérées.

Bien qu'il soit intéressant de connaître cette différence selon le sexe pour chaque type de cancer en fonction de la taille, il aurait été intéressant d'obtenir les risques relatifs séparément pour les hommes et pour les femmes également. Ce choix de méthodologie de Walter et al. leur est fortement reproché par certains chercheurs comme Kabat et al.¹⁰⁹ qui soutiennent que l'interaction taille et sexe étant observée pour plusieurs cancers, toutes les analyses à ce propos doivent en tenir compte afin d'éviter des résultats biaisés. Cette critique serait en effet tout à fait justifiée si l'interaction entre taille et sexe était significative. Ceci n'est pas mentionné clairement dans l'étude de Walter et al. hormis le fait qu'ils ont effectué le pourcentage de réduction des β des hommes en fonction de celui des femmes.

L'article de Green et al.¹⁰⁷ porte sur la *Million Women Study*. Dans cette étude suivie d'une méta-analyse, les auteurs ont examiné la relation taille et cancers pour 1 297 124 femmes d'âge moyen suivies pendant 9.4 ans. Entre 1996 et 2001, ce groupe de 1.3 million de femmes anglaises fut invité à participer au *UK's National Health Service Breast Screening Programme* (NHS-BSP) durant lequel elles ont répondu à un questionnaire rapportant des informations sur les variables sociodémographiques, celles du style de vie et les données anthropométriques. Plus tard en 2006-2007, parmi les

femmes ayant répondu au questionnaire, on a demandé à un échantillon d'entre elles de fournir leur taille mesurée par leur médecin de famille. Ceci a permis d'observer une corrélation de 0.88 entre la taille mesurée et celle auto-rapportée. Toutes les participantes ont un identifiant unique dans le registre du NHS. Ce registre a fourni aux auteurs une information très détaillée sur les pertes au suivi liées au décès, à l'émigration, assurant ainsi l'identification des cas incidents grâce aux codes associés à chaque décès et cancer selon la classification du ICD.

La taille fut catégorisée en six (6) classes et une multitude de variables furent considérées. Dans l'analyse de l'étude prospective, 667 cas incidents sont survenus chez les femmes non fumeuses comparativement à 5425 cas chez les femmes ayant déjà fumé. Les résultats indiquent que le risque est respectivement de 1.15 (RR: 99% IC: 0.96-1.38) et de 1.04 (RR: 99% IC: 0.97-1.10) pour les non-fumeuses et les fumeuses actuelles.

Pour la méta-analyse, 8074 cas de cancers de poumons ont été identifiés en tout dans 12 études prospectives portant sur la relation taille et cancers. La méta-analyse montre un risque de 1.03 (RR: 99% IC: 0.98-1.08) à chaque augmentation de 10 cm pour le cancer du poumon.

Brièvement, une particularité de cette étude réside dans leur analyse stratifiée. Les auteurs ont en effet examiné l'association entre la taille et les différents sites de cancers étudiés en examinant 12 variables potentiellement confondantes. Ceci leur a permis d'effectuer des analyses stratifiées selon le SSE et d'observer que les estimés sont similaires pour les femmes quel que soit le SSE.

Contrairement à Kabat et al.¹⁰⁸ selon qui les associations sont plus fortes chez les femmes n'ayant jamais fumé, l'étude de Green et al.¹⁰⁷ trouve que sur une échelle multiplicative, il n'y a qu'une petite différence entre les deux groupes selon le tabagisme. La durée du tabagisme manque toutefois dans leurs modèles. Enfin, les auteurs proposent

ici encore la piste envisageable du mécanisme IGF-1/taille et facteurs environnementaux durant l'enfance.

2.5. Sommaire des évidences

La relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon a été examinée dans une revue systématique de 13 études et neuf études subséquentes. Parmi toutes ces études incluant celles de la revue systématique, 10 études n'ont pas été revues ici en détail puisqu'elles portaient sur l'IMC au lieu de la taille, indiquaient dans leurs résultats la taille moyenne uniquement sans le taux d'incidence associé ou examinaient l'association entre taille et *décès* par cancer du poumon. Par conséquent, seules la revue systématique et les 11 autres études (dont 1 cas-témoin¹¹¹ et dix 10 de type cohorte^{9,90,105-110,112,113}) ont fait l'objet de la recension.

Dans la première revue systématique faite par Gunnell et al.⁹² les critères d'inclusion semblent moins sévères. Plusieurs études qui traitent de l'IMC au lieu de la taille s'y sont retrouvées et d'autres qui comparent uniquement la taille moyenne y sont incluses par les auteurs. Lorsque les taux d'incidence sont disponibles, les risques relatifs peuvent être calculés. Mais la taille moyenne des participants n'informe pas sur les risques relatifs d'un groupe par rapport à un autre. De plus, les auteurs n'ont pas analysé les types d'hypothèses utilisées par ces études ni élaboré sur les variables de confusion potentielles comme l'ethnicité au-delà du tabagisme. Certes, presque toutes les études rapportées dans la revue, hormis trois,^{97,102,105} ont contrôlé pour la confusion par le tabagisme et ajusté pour les effets de l'âge, l'origine ethnique, le SSE, l'indice de masse corporel (IMC) et l'activité physique. Mais dans la relation taille/cancer du poumon, on remarque des différences entre ces études, dans leur méthode quant au type de variables, la qualité de ces variables et le contrôle des variables de confusion potentielles comme l'ethnicité et le tabagisme. Le manque de critiques relatif à ces observations dans la revue de Gunnell et al.⁹², est comblé dans les revues publiées par Kabat et al.⁹³ et Dos-Santos-

Silva et Denholm.⁹¹ Ces auteurs ont porté attention autant aux erreurs potentielles qui auraient pu influencer les associations qu'aux différentes hypothèses et mécanismes éventuels qui expliqueraient le lien entre taille et les cancers. Toutes les deux revues récentes concluent en suggérant fortement le focus vers les facteurs associés à l'environnement durant l'enfance comme le SES.

En effet, la qualité des variables d'ajustement notamment du tabagisme n'est pas optimale dans plusieurs études^{90,105-107,112,116} dans lesquelles l'intensité, la durée ou parfois les deux ne sont pas pris en compte dans les analyses. Un mauvais ajustement pour une variable aussi importante qu'est le tabagisme dans une étude portant sur l'occurrence du cancer du poumon est susceptible d'engendrer une confusion résiduelle. Aussi, les auteurs comme Lee et Kolonel⁹⁰ et Goddman et al.,¹¹¹ bien qu'ils aient utilisé la taille auto-rapportée, n'ont effectué aucune analyse de sensibilité ou fourni une discussion qui tienne en compte l'effet du biais de classification potentiel. De plus dans l'étude de Lee et Kolonel, malgré qu'ils aient indiqué ayant contrôlé pour l'ethnicité, on manque de détail sur le contrôle de cette variable en termes de la distribution et l'effectif des groupes. Par ailleurs, on remarque dans toutes les études effectuées à ce jour, que les chercheurs parlent de l'importance des conditions de vie durant l'enfance sur la taille à l'âge adulte mais ils considèrent tous les variables et caractéristiques de vie actuelles des individus dans leurs modèles. Aucune hormis l'étude de Gunnell al.,¹¹³ n'a ajusté pour le statut socioéconomique du ménage durant l'enfance qui à lui seul est un facteur important pour capter l'effet de la diète et de la nutrition ainsi que des états de santé chroniques sur la croissance durant l'enfance et la taille à l'âge adulte.^{76-78,117,118} L'absence de ces variables dans leurs bases de données est hautement probable.

On note ainsi qu'à l'état actuel des connaissances, la littérature ne s'accorde toujours pas sur la relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon. Le contrôle pour les variables de confusion potentielles n'est pas optimal et la presque totalité des études suggère l'exploration des pistes associées aux conditions de vie durant

l'enfance. Pour ces raisons, il est important d'effectuer d'autres recherches afin de contribuer à l'étude de la relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon en utilisant un ajustement rigoureux et en tenant compte des modèles basés sur un cadre conceptuel qui inclut les conditions de vie durant l'enfance.

3. Question de recherche et objectifs

Cette étude a pour but de répondre à la question suivante: existe-t-il une association entre la taille à l'âge adulte et le cancer du poumon?

Son objectif était de déterminer le risque de développer un cancer du poumon selon la taille à l'âge adulte, séparément chez les hommes et chez les femmes. Elle avait aussi pour objectif d'examiner ce risque selon le sous-type histologique de la tumeur et de regarder si les associations estimées sont modifiées par l'intensité du tabagisme des participants.

4. Méthodologie

4.1. Présentation des bases d'étude

4.1.1. Considérations éthiques

Ce projet se rajoute à des projets de recherche déjà existants pour lesquels les approbations éthiques furent obtenues des 18 hôpitaux de Montréal au sein desquels les cas incidents de cancer de poumon furent recrutés. Des consentements éclairés ont été obtenus de tous les participants et les informations recueillies sont sauvegardées dans un serveur sécuritaire protégé par mot de passe au Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). Une approbation éthique pour la présente étude a également été obtenue du Comité d'éthique à la recherche (CÉR) du CRCHUM.

4.1.2. Bases d'étude

Les données de cette étude proviennent de deux importantes études cas-témoin à base populationnelles réalisées à Montréal et ses alentours (Montréal, Laval et rive-sud) entre 1979-1986 et 1996-2002 respectivement pour l'étude I et II. La première étude inclut seulement les hommes de 35-70 ans et la seconde comprend les hommes et les femmes de 35-75 ans. Les participants sont tous des citoyens canadiens, résidents dans la zone d'étude qui comptait 2.7 millions et 3.1 millions d'habitants en 1979 et en 1996. L'étude I (1979-1986) portait sur 19 sites de cancer répertoriés et l'étude II (1996-2002) portait sur le cancer de poumon exclusivement. Les deux études avaient toutes pour but de recueillir une variété de données sur le risque lié aux habitudes de vie et aux expositions environnementales notamment les expositions chimiques professionnelles connues ou soupçonnées. Elles contiennent aussi des informations significatives sur les indicateurs sociodémographiques, les données anthropométriques et une de meilleures mesures du principal facteur de risque qu'est le tabagisme. De plus, on y trouve un

nombre suffisamment important de cas et de témoins qui permettent une précision satisfaisante pour effectuer des analyses.

4.1.3. Sélection des cas

Dans les deux études, les cas sont des citoyens canadiens, identifiés grâce au registre de cancer des hôpitaux et par une surveillance active des rapports provenant des archives du département de pathologies des 18 grands hôpitaux de Montréal, couvrant plus de 98% de tous les cas de cancer de poumons diagnostiqués dans la région métropolitaine.¹¹⁹ Dans l'étude I, les cas sont des personnes diagnostiquées et histologiquement confirmées pour l'un des 19 types de cancers parmi les sites de cancer suivants : œsophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum, foie, vésicule biliaire, pancréas, poumon, péritoine et plèvre (mésothéliome), peau, prostate, pénis, testicules, vessie, rein, œil, tissu lymphoïde et myélome multiple. Dans l'étude II, les cas sont des patients ayant reçu un diagnostic au niveau du poumon ou de mésothéliome (environ 1%). Tous les nouveaux cas sont histologiquement confirmés par les pathologistes des hôpitaux selon les classifications du Centre International de recherche sur le Cancer (CIRC)¹²⁰ Dans l'étude I, 1082 patients atteints de cancer du poumon ont été invités et soixante-dix-neuf pour cent d'entre eux (79%) ont participé à l'étude. Dans l'étude II, parmi les 1434 cas éligibles et invités, 1204 sujets diagnostiqués ont complété l'entrevue. Ce qui correspond à un taux de réponse de 83.9%.

4.1.4. Sélection des témoins

Les témoins des deux études proviennent de la même base populationnelle que les cas. Ce sont des citoyens canadiens résidants sur le territoire de l'étude et exempts de cancer. Ils ont été échantillonnés de façon aléatoire à partir de la liste électorale du Québec. Cette liste représente une liste quasi complète qui contient les informations de base (nom, âge et adresse) de tous les citoyens canadiens en âge de voter. Les témoins furent appariés aux cas selon le groupe d'âge et le sexe en fonction de leur district

électoral de résidence. Trois témoins possibles ont été sélectionnés pour chaque cas et seuls ceux qui étaient éligibles furent contactés. Sept-cent quarante (740) personnes furent invitées comme témoins appariés par groupe d'âge quinquennal et par sexe aux cas atteints de cancers de poumon dans l'étude I et 533 (72%) ont accepté. Des 2179 témoins éligibles et invités à participer dans l'étude II, 1513 (69.5%) témoins ont répondu à l'entrevue. Parmi ceux-ci, on compte 899 hommes et 614 femmes.

4.2. Évaluation de l'exposition

4.2.1. Collecte des données

Après l'obtention d'un consentement éclairé de la part des participants, un premier questionnaire auto-administré fut envoyé par la poste. Des entrevues en face-à-face ont ensuite été menées avec tous les cas et les témoins par des intervieweurs bilingues et expérimentés formés dans le cadre des deux études. Les participants ont répondu directement ou par procuration d'un proche. L'entrevue face à face comportait deux parties: une première composée d'un questionnaire structuré, recueillait les données sur les caractéristiques sociodémographiques (l'âge, l'origine ethnique, le revenu, le niveau d'éducation et données anthropométriques telles que taille et poids), les antécédents médicaux, l'histoire résidentielle, la consommation de tabac et les caractéristiques liées au mode de vie dont les activités physiques et la consommation des breuvages (alcoolisés ou non) et celle des fruits et légumes. La deuxième partie était un questionnaire semi-structuré qui récolte en détail lorsque pertinent, l'historique des différents emplois de l'individu au cours de sa vie et sert à recueillir des informations sur l'exposition aux agents chimiques, formels ou potentiels cancérigènes posant un risque pour la santé auxquels l'individu a été exposé. Ainsi, la variable d'exposition principale dans notre étude qui est la taille à l'âge adulte, était auto-rapportée au moment de l'entrevue.

4.2.2. Validité de la taille auto-rapportée

Pour des raisons de simplicité lors de la collecte de données et des coûts qu'impliquent l'utilisation des outils de mesures et du personnel formé, plusieurs chercheurs utilisent des mesures anthropométriques auto-rapportées. Bien que l'observation des moyennes entre ces deux méthodes suggère que la taille est souvent surestimée lorsqu'elle est rapportée par le participant,¹²¹⁻¹²³ des études montrent qu'une forte corrélation existe entre la taille mesurée et celle auto-rapportée.^{124,125}

Une collaboration internationale¹²⁶ basée sur les données provenant du CESAR Project, qui contient des informations anthropométriques des populations de l'Europe et de l'Amérique du Nord soit l'Italie, le Pays-Bas et les États-Unis, affirme en effet que la taille est surestimée lorsque non-mesurée et que cette surestimation varie selon le sexe et les pays. Elle équivaut à 1.1 ± 2.2 cm chez les femmes et de 1.7 ± 2.1 chez les hommes. Dans cette étude comprenant 4 459 participants, les répondants ont d'abord fourni eux-mêmes leurs informations anthropométriques dans un questionnaire puis ont été mesurés par des spécialistes formés. Les mêmes procédures ont été appliquées dans tous les sites autant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Au Canada, trois études¹²¹⁻¹²³ ont été effectuées en utilisant plusieurs cycles de l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC). Elles concluent également que les données de la taille auto-rapportée sont surestimées. Une de ces études¹²² indique qu'en moyenne, une surestimation de 0.7 cm est observée lorsqu'on compare la taille mesurée à celle auto-rapportée. Les hommes surestiment leur taille de 1 cm et les femmes de 0.5 cm. La tendance à la surestimation est surtout importante chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Autant les hommes que les femmes de 65-79 ans, rapportent respectivement 2.3 cm et 1.6 cm de plus que leur taille réelle et ceux âgés de 80 ans et plus indiquent 2.6 cm et 3.3 cm au-delà de leur taille réelle. Des équations de correction sont toutefois applicables et l'utilisation des données demeure acceptable. Cette acceptabilité est soutenue par une étude chinoise¹²⁷ qui, en examinant la validité de

la taille auto-rapportée chez les infirmières de Hong Kong rapporte que les données auto-rapportées sont généralement valides comparativement à celles mesurées et par conséquent la précision de la classification est acceptable. Cette conclusion est appuyée également par une autre étude¹²⁸ qui porte sur la population australienne. Les différences entre la taille mesurée et auto-rapportée seraient en moyenne relativement faibles et n'empêchent pas l'utilisation de l'une ou l'autre dans les analyses.

Ainsi d'un point de vu global, les données auto-rapportées sur les mesures anthropométriques sont acceptables; bien qu'on ne peut exclure totalement la possibilité d'un biais. Cependant, la surestimation, si elle existe serait comme rapportée dans la littérature, en moyenne de faible grandeur. La correction par des modèles de régression est certes possible mais certains auteurs¹²⁹ soutiennent qu'une correction appliquée sur des données auto-rapportées pourrait introduire une seconde forme de biais et mener à des estimations erronées.

Pour toutes ces raisons, notre analyse de l'association entre taille à l'âge adulte et risque de cancer de poumon est effectuée en utilisant la taille auto-rapportée sans que des corrections supplémentaires ne soient nécessaires. De plus, la distribution observée selon l'âge pour les hommes et les femmes de notre étude est similaire à celle de la population du Québec telle que publiée dans un rapport de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) à la période du déroulement de l'étude.¹³⁰ Dans ce rapport basé sur les données tirées de l'Enquête Santé Québec 1987 (ESQ), l'Enquête sociale et de santé 1998 (ESS 1998) et L'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes 2005 (ESCC 2005), la taille était également auto-rapportée par les participants. De plus, compte tenu de la présence des répondants par procuration (proxy), une analyse de sensibilité portant uniquement sur les participants non-substitués est menée pour tenir compte de l'existence d'un potentiel biais lié aux réponses obtenues par les répondants substitués.

4.3. Cadre conceptuel et covariables considérées

Le diagramme causal connu sous le nom de graphe orienté acyclique ou « Directed Acyclic Graph » (DAG) est ici utilisé afin de clarifier les hypothèses et les suppositions relatives aux relations entre les variables et surtout d'identifier les facteurs de confusion pour lesquels on doit contrôler.¹³¹⁻¹³³ En identifiant ainsi les variables de confusion, définies comme facteurs communs associés à la fois à l'exposition et à l'issue sous étude, et qui ne sont pas des 'collider', on évite d'inclure des variables non nécessaires dans le modèle.¹³³ Le diagramme présenté ci-après facilite la compréhension logique et l'analyse de la taille comme facteur de risque pour le cancer du poumon.

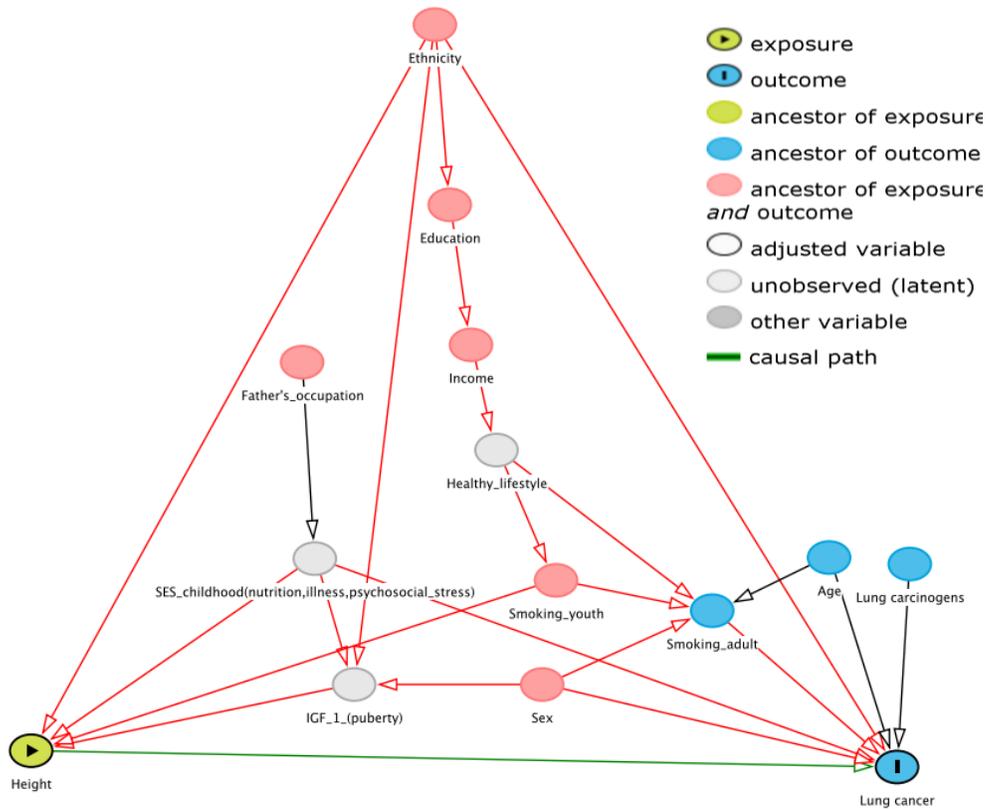


Figure 1 Graphe orienté acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion sur le risque d'occurrence du cancer de poumon associé à la taille

Ajustement minimal nécessaire pour estimer l'effet total de la taille sur le cancer du poumon :

- Age, ethnicité, SSE (enfance), tabagisme
- Ethnicité, SSE (enfance), tabagisme durant l'adolescence
- Ethnicité, SSE (enfance), tabagisme durant l'adolescence, sexe

Étant donné que la taille est déterminée à l'adolescence et au moment de la puberté, les principaux facteurs à considérer sont ceux liés à l'enfance ou à l'adolescence. Le sexe de l'individu, son origine ethnique et les conditions environnementales durant l'enfance associés au statut socioéconomique du ménage sont des variables à considérer dans la relation entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon.

4.3.1. Âge et sexe

Compte tenu du mécanisme lié à l'IGF-1, le sexe est une variable importante à prendre en compte. Dès l'adolescence, les niveaux d'IGF-1 sont en effet différents chez les garçons et chez les filles. Les garçons ont un niveau de concentration d'IGF-1 plus élevé que celui des filles; mais la période de croissance chez ces dernières survient relativement plus tôt et dure moins comparé à celui des garçons qui survient plus tard et dure plus longtemps.⁷¹ L'âge a aussi un effet positif sur le niveau d'IGF-1 chez les garçons et un effet constant sur celui des filles après l'adolescence. Une fois adulte, le niveau d'IGF-1 est significativement associé à la taille physique chez les hommes⁶¹ mais pas chez les femmes.^{7,72} Cette différence fondamentale dans le niveau d'IGF-1 selon le sexe, explique une partie de la différence biologique en termes de taille observée entre les hommes et les femmes; ce qui justifie de mener des analyses séparées pour les deux sexes. De plus, un appariement de fréquence par âge et sexe a été effectué lors de la conception des deux études pour lier les cas aux témoins.

4.3.2. Ethnicité

Plusieurs recherches ont démontré qu'il existe une différence dans le parcours de maturation sexuelle et le niveau de concentration des protéines de liaison d'IGF-1 chez les adolescents selon leur origine ethnique à cause des différences liées aux modes et aux conditions de vie sur la croissance et le mécanisme régulateur de l'hormone de croissance IGF-1.^{69,70} Ceci explique le lien entre taille et ethnicité ainsi que les différences de taille observées selon les pays et les sociétés.^{72,117,134-136} Or l'ethnicité est aussi associée au cancer du poumon.^{42,137} Les hypothèses suggèrent que les différences entre les groupes ethniques associées à la consommation du tabac, à l'alimentation, au niveau d'éducation, au revenu ainsi qu'à la susceptibilité plus élevée pour certains groupes de vivre dans un environnement pollué et d'être exposés aux carcinogènes chimiques, favorise la maladie pour certains groupes plutôt que d'autres.^{5,35,45,46} Dans le modèle conceptuel proposé, l'ethnicité apparaît comme variable potentielle de confusion liée, à la fois à l'exposition et à l'issue pour laquelle on doit contrôler. La méthode de contrôle pour cette variable sera expliquée plus loin dans la section 4.4.1.

4.3.3. SSE et profession du père dans l'enfance

Le SSE détermine le bien-être des membres du ménage à travers l'accès à la nutrition et à la santé.¹³⁸ Cette affirmation soutient que le type d'alimentation, la chronicité des maladies et le stress psychosocial durant l'enfance sont fortement associés avec le statut socioéconomique du ménage qui de ce fait, affecte la croissance et la taille à l'âge adulte.^{73,76-78,80,81} Or, le SSE durant l'enfance est aussi associé au niveau de santé et au risque de cancers dont le cancer du poumon à l'âge adulte^{118,139} et devient de ce fait, une variable de confusion. La profession du père durant l'enfance,⁷³ variable qui existe dans nos deux bases de données, est une variable qui se trouve fortement corrélée avec le SSE. La profession du père dans l'enfance sera donc incluse dans nos analyses en tant que variable visant à représenter les conditions de vie et le SSE durant l'enfance.

4.3.4. Tabagisme

Aussi, il est de connaissance notoire que le tabagisme est le facteur de risque principal pour l'occurrence du cancer du poumon. Mais en plus, une étude semble associer le tabagisme à une taille plus courte chez les garçons particulièrement si ces derniers ont fumé 10 cigarettes par jour durant leur adolescence (12-17 ans).¹⁴⁰ Notons toutefois que hormis cette étude, il n'y a pas des preuves suffisantes dans la littérature qui soutiennent l'association entre le tabagisme et un déficit de croissance chez les jeunes. Le tabagisme n'est donc pas par définition, un facteur de confusion à considérer. Malgré ces arguments, à cause de son indéniable importance dans l'occurrence de la maladie, un contrôle pour l'intensité du tabagisme durant l'adolescence et le tabagisme total au cours de la vie du répondant sera effectué dans les modèles pour voir s'il modifie de façon importante les risques relatifs estimés.

4.3.5. Statut du répondant

L'utilisation des répondants substitués implique aussi que les informations obtenues peuvent être sujettes à un biais d'information. Ainsi, il est probable que les informations rapportées pour la taille comportent une erreur de classification non différentielle. Le statut du répondant sera donc contrôlé dans les analyses.

Le statut du répondant est une variable binaire qui permet d'identifier le répondant lors de l'entrevue. Il peut s'agir du 1- répondant lui-même ou 2- un proche parent substitut lorsque le cas ou le témoin choisi n'était pas disponible pour passer l'entrevue. L'importance de cette variable dans le modèle concerne la précision quant à l'information reçue, surtout concernant les données anthropométriques, les informations sociodémographiques ainsi que celles liées au diagnostic du cancer du poumon.

4.3.6. Autres variables du statut socioéconomique

D'autres variables telles que le niveau d'éducation, le revenu du répondant ainsi que son exposition professionnelle aux carcinogènes chimiques, sont dans la littérature, des variables associées au risque de cancer du poumon. Ces variables reflètent en somme, des conditions au cours de la vie de l'individu, susceptibles d'influencer son niveau de santé à l'âge adulte dont l'occurrence du cancer du poumon.¹⁴¹ Ces variables seront forcées dans un des modèles.

4.4. Analyses statistiques

4.4.1. Participants retenus pour les analyses

La base de données de l'étude I contient au départ 857 cas de cancer de poumon et 533 témoins qui leur sont appariés. Cent vingt-six (126) individus (n=102 cas et n=24 témoins) ont été éliminés à cause des informations manquantes concernant leur taille. La base d'étude de l'étude II comprenait quant à elle 2744 observations. Parmi celles-ci, 28 cas de mésothéliome ont été exclus à cause de la rareté de ce type de cancer qui affecte le revêtement des poumons (la plèvre) et porte le nom de mésothéliome pleural. Furent aussi exclus de l'analyse les répondants pour lesquels on manque d'informations sur leur tabagisme (n=10), et ceux pour qui on n'a pas leur taille à l'âge adulte (n=15). Ceci nous laisse avec 1194 cas et 1497 témoins au sein desquels on compte au total 1069 femmes (39.7%) et 1622 hommes (60.3%) éligibles pour l'analyse.

Par ailleurs concernant l'ethnicité, les deux bases sont respectivement composées de 66.9% dans l'étude I et de 71.% (73% femmes et 70% hommes) dans l'étude II, de répondants d'origine ethnique canadienne française ou québécoise. Le groupe « autre » est formé d'une variété d'origines ethniques de faible proportion dont les anglais, les européens (italiens, grecs, portugais etc.) ainsi que des africains, arabes et asiatiques. À cet effet, la littérature est unanime sur le fait que la taille des individus diffère

significativement selon les sociétés, les pays et l'origine ethnique à cause des différences génétiques, des conditions environnementales durant l'enfance ou des deux.^{117,134,136} De plus, une distribution de la taille effectuée sur les deux études montre que la taille moyenne diffère entre les différents groupes ethniques qui forment cette catégorie « autre ». Le groupe n'étant donc pas homogène, un risque de confusion résiduelle par l'ethnicité dans les analyses ne peut être écarté. Afin de contrôler pour ce biais potentiel et compte tenu de l'importante composition de canadiens français dans nos bases de données, nous avons décidé de restreindre les analyses aux personnes d'origine canadienne française exclusivement afin de contrôler pour l'ethnicité. Nos bases d'analyse comportent au final 846 participants (n=520 cas et n=326 témoins) dans l'étude I et 1920 participants (n=920 cas pour 363 femmes/565 hommes et 992 témoins pour 418 femmes/574 hommes) dans l'étude II. La distribution des cas et des témoins selon le sexe se trouve dans la figure 2 ci-après.

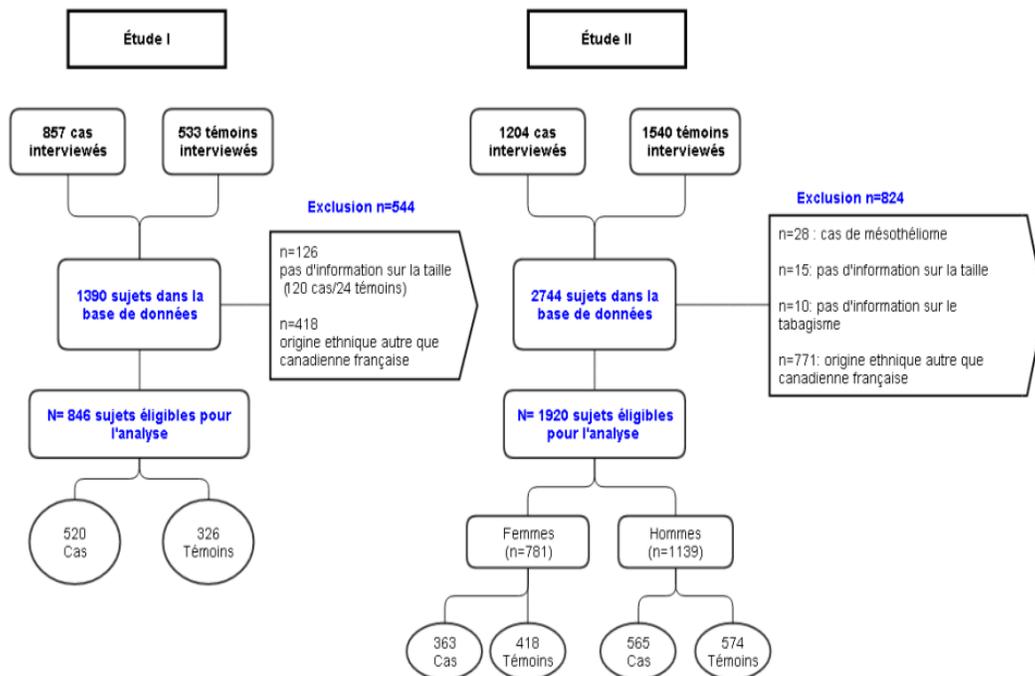


Figure 2 Distribution des sujets retenus pour l'analyse

4.4.2. Issue sous étude : cancer du poumon

L'issue d'intérêt sous étude est ici le cancer du poumon. C'est une variable binaire codée 0 pour les témoins et 1 pour les cas incidents, histologiquement confirmés d'un cancer de poumon.

Par ailleurs, on observe dans l'épidémiologie descriptive du cancer du poumon selon les sous-types histologiques, un changement au sein duquel le carcinome squameux autrefois le plus rencontré, a cédé désormais la place à l'adénocarcinome. On remarque également que ce dernier survient surtout chez les femmes et que le carcinome à petites cellules se rencontre souvent chez les hommes. Une étude¹⁴² a aussi montré que le niveau de concentration d'IGF-1, qui est lié avec le mécanisme le plus important pour l'association entre la taille et le cancer, est plus élevé chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) comparé à ceux atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Ces observations impliquent qu'il peut exister une variation selon le sous-type histologique chez les cas mais probablement aussi entre les sexes. Dans le but de vérifier cette possibilité, une analyse secondaire est menée en redéfinissant les cas selon le sous-type histologique de leur tumeur soit l'adénocarcinome, le carcinome squameux et le carcinome à petites cellules.

4.4.3. Variable d'exposition : taille à l'âge adulte

La variable d'exposition est la taille à l'âge adulte. Elle est auto-rapportée par les cas et les témoins (ou leur substitut) au moment de l'entrevue. La taille moyenne \pm l'écart-type est de 171.5 ± 6.8 cm pour les cas et 171.5 ± 5.8 cm pour les témoins dans l'étude I. Dans l'étude II, elle est de 160.5 ± 6.4 cm et 160.8 ± 6.9 cm chez les femmes cas et témoins respectivement; ainsi que de 173.2 ± 7 cm et 173.1 ± 6.8 cm chez les hommes. La variable est distribuée selon les catégories spécifiques des témoins, basée sur la distribution des participants à l'étude et selon le sexe avec pour groupe de référence la

catégorie de taille la plus basse. Les catégories analysées sont < 170 cm, 170-177 cm et > 177 cm pour les hommes et < 157 cm, 157-165 cm et > 165 cm pour les femmes.

4.4.4. *Autres variables*

L'âge au recrutement de chaque participant à l'étude est inclus dans les analyses comme une variable continue. Pour des fins de description uniquement, cette variable a été catégorisée (<45 ans, 45-<55 ans, 55-<65 ans et \geq 65 ans) afin d'identifier le profil en fonction de statut cas ou témoin.

La profession du père est une variable catégorielle à 3 niveaux, qui correspond lors de la collecte des données, aux titres d'emplois du père rapporté par le répondant. Ces titres d'emplois furent ensuite codés selon le UK Registrar General's social class (SOC 90) qui comporte 6 catégories qui représentent le gradient des classes sociales. On y trouve les emplois de type 1- Professionnel, 2-Gestion et technique, 3-Qualifié non-manuel, 4-Qualifié manuel, 5-Partiellement qualifié et 6-Non qualifié. Pour les besoins de l'étude, nous avons regroupé les catégories en 3 classes qui forment les emplois de type 1-Professionnel & managérial, 2-Qualifié non-manuel et 3-Emplois manuel qualifiés ou non.

Dans la description de profils des cas et des témoins, la variable qui informe sur la consommation tabagique des cas et des témoins est exprimée sous forme catégorielle et indique le statut du participant soit les personnes n'ayant jamais fumé, les fumeurs récents (qui ont cessé entre 2 et 10 ans), les anciens fumeurs (ayant cessé il y a plus de 10 ans) et les fumeurs actuels (qui fument toujours ou ayant cessé il y a 2 ans ou moins). Dans les modèles de régression, la variable utilisée est la comprehensive smoking index (CSI) développée en 2006 par Leffondré et al.¹⁴³ incluse sous forme continue. Cet index, originalement proposé par Dietrich et Hoffman¹⁴⁴ représente une mesure agrégée qui incorpore dans une seule variable, le statut (jamais fumeur ou fumeur actuel ou non-fumeur), le logarithme naturel de l'intensité moyenne des cigarettes fumées par jour par le

participant, la durée et pour les anciens fumeurs, le temps depuis la cessation. C'est une variable validée qui maximise l'ajustement des modèles mieux que l'utilisation de toutes les variables du tabagisme séparées. Elle a de plus, été adaptée avec succès à la modélisation optimale du tabagisme pour nos deux études.¹⁴³ En outre, bien qu'une seule étude semble soutenir une association entre le tabagisme et une taille plus petite chez les garçons de 12-17 ans,¹⁴⁰ l'intensité du tabagisme durant l'adolescence sous forme continue sera également utilisée. Cette variable représente le nombre de cigarettes fumées quotidiennement par année jusqu'à l'âge 17 ans.

Le niveau d'éducation est exprimé en nombre d'années de scolarité correspondant au plus haut niveau atteint subdivisé en 3 catégories: le premier identifie les personnes sans scolarité ou ayant terminé leur scolarité primaire (< 7 ans), le deuxième, celles ayant effectué une scolarité secondaire (7-12 ans) et le troisième regroupe les personnes ayant effectué une scolarité post-secondaire (> 12 ans).

Le revenu moyen du ménage est aussi une variable catégorielle à 3 niveaux, qui correspond, lors de la collecte des données, aux catégories de revenu de ménages du recensement, jumelé aux adresses des participants lors de l'entrevue. C'est donc une mesure agrégée au niveau écologique. Pour cette étude, la variable correspond aux tertiles des revenus spécifiques selon le sexe et prend les valeurs du revenu faible, moyen ou élevé. L'exposition aux carcinogènes professionnels est utilisée sous forme catégorielle soit jamais exposé ou exposé à au moins une des substances suivantes dont l'amiante, l'arsenic et composantes, le béryllium, la silice cristalline, le chrome et/ou le nickel et ses composantes.

4.5. Analyses descriptives et modèles de régression logistique

Des analyses descriptives selon le sexe sont d'abord effectuées. Elles servent à décrire et comparer les profils des cas aux témoins et permet d'identifier les facteurs et caractéristiques sur lesquelles les cas et les témoins se ressemblent ou sont différents. Les

principales caractéristiques sélectionnées sont l'âge, le revenu, l'éducation, le statut tabagique, l'exposition aux cancérigènes chimiques, la profession du père dans l'enfance, le sous-type histologique de la tumeur et la taille à l'âge adulte. Ensuite, des modèles de régression logistique inconditionnelle sont utilisés pour estimer des rapports des cotes et intervalles de confiance à 95% pour l'association entre taille et cancer du poumon. La probabilité de développer un cancer de poumon, représentée par la variable binaire est modélisée comme une fonction logistique dépendante de la principale variable d'exposition et des autres covariables considérées dans l'étude. Le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute, Cary NC) pour Windows été utilisé pour les analyses.

4.6. Analyses principales

L'analyse principale estime le risque du cancer du poumon selon chaque catégorie de la taille. Elle compare les 2 catégories les plus élevés à la catégorie la plus basse séparément chez les hommes et chez les femmes. Le modèle conceptuel proposé à la section 4.3 suggère qu'un ajustement minimal nécessaire pour estimer l'effet total de la taille sur le cancer du poumon devrait comporter les variables suivantes :

- Age, ethnicité, SSE (enfance), tabagisme total au cours de la vie du répondant
- Ethnicité, IGF-1 (puberté), SSE (enfance), tabagisme durant l'adolescence
- Ethnicité, SSE (enfance), tabagisme durant l'adolescence, sexe

Rappelons que la variable IGF-1 est une variable non-observée qui selon l'hypothèse de notre étude, reflète les conditions socioéconomiques durant l'enfance qui sont à leur tour, fortement liées à la profession du père.

Ainsi, le premier modèle ajuste pour l'âge et estime l'effet brut. Ensuite, tel que suggéré par le modèle conceptuel, le second modèle ajuste pour la profession du père, variable visant à représenter le SSE dans l'enfance, le tabagisme total au cours de la vie du répondant représenté par la variable CSI, le revenu, l'éducation, l'exposition aux cancérigènes professionnels et le statut du répondant dans l'étude en considérant qu'on

ajuste déjà pour l'ethnicité et le sexe par restriction aux canadiens français uniquement et en stratifiant selon le sexe. Un troisième modèle qui ajuste pour le tabagisme durant l'enfance est également estimé. L'ajout du statut du répondant dans le modèle, bien qu'il ne soit pas un facteur de confusion est expliqué plus haut dans la section 4.3.5. L'analyse est effectuée pour les hommes de l'étude I et l'étude II séparément et les femmes mais aussi pour les hommes de l'étude I et II réunis; auquel cas, un ajustement pour l'étude (étude I ou étude II) est aussi effectué.

4.7. Autres analyses

4.7.1. Analyse stratifiée selon l'indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle de par sa formule est associé à la taille et la variable est inversement associée au risque de cancer du poumon.^{115,145,146} Afin d'évaluer les effets joints de la taille et de l'IMC, l'association entre taille et cancer du poumon est analysée dans chacune des strates de l'IMC (faible/normal; surpoids/obèse). Les participants de taille « moyenne » i.e situés sur la deuxième catégorie (170-177 cm pour les hommes et 157-165 cm pour les femmes) et qui ont un IMC « normal » i.e (faible/normal) sont pris comme groupe de référence.

4.7.2. Analyses séparées selon le sous-type histologiques

Pour répondre à la seconde partie de l'objectif de ce mémoire, des analyses portant sur les sous-types histologiques sont aussi menées. Elles ont pour but de vérifier si le risque entre la taille à l'âge adulte et le cancer du poumon est associé à l'occurrence d'un sous-type histologique de la tumeur précis comme l'adénocarcinome, le carcinome squameux ou le carcinome à petites cellules. Pour chaque sous-type, les risques relatifs sont estimés en considérant uniquement les cas ayant été diagnostiqués pour ce sous-type en fonction de tous les témoins de l'étude.

4.7.3. *Analyse stratifiée selon l'intensité du tabagisme*

Le tabagisme joue un rôle prédominant dans l'occurrence du cancer du poumon. Une étude par Kaklamani et al.¹⁴⁷ soutient que le tabagisme (nombre de paquets-années) au cours de la vie d'un individu est positivement associé au niveau de concentration du facteur de croissance IGF-1 dans le sang. Or selon Clayton et al.,⁶¹ la concentration d'IGF-1 à l'âge adulte est associée à la concentration d'IGF-1 durant l'adolescence mais elle est aussi liée à la taille à l'âge adulte particulièrement chez les hommes. Ainsi sur la base de notre hypothèse, on peut supposer que principalement chez les hommes, le tabagisme au cours de la vie du répondant a pu avoir un effet sur l'IGF-1 et par ce fait affecté la taille à l'âge adulte. Dans ce sens, il est important de regarder en profondeur le rôle du tabagisme dans la relation entre la taille à l'âge adulte et le cancer du poumon pour regarder si les risques relatifs diffèrent selon les catégories de fumeurs. Pour ce faire, un examen de la modification de la mesure d'effet selon le tabagisme total au cours de la vie du répondant est effectué en stratifiant le modèle selon les différents niveaux d'intensité de la variable. Cette intensité est définie en utilisant la distribution du « comprehensive smoking index (CSI) » défini plus haut dans la section 4.3.4.3. La variable contient deux catégories soit *jamais fumé et fumeurs légers et fumeurs modérés et grands fumeurs*. Elle correspond aux quintiles du CSI basé sur les participants qui ont déjà fumé ou qui sont des actuels fumeurs. Ainsi, les personnes qui n'ont jamais fumé (n= 8 et n= 31 parmi les cas, et n=51 et n= 264 parmi les témoins respectivement dans l'étude I et l'étude II) sont combinées avec les fumeurs légers, composés des personnes situées dans le premier quintile du CSI de ceux ayant déjà fumé. Les fumeurs modérés et grands fumeurs sont composés des 4 quintiles les plus hauts du CSI. Effectuer ces analyses et examiner l'association entre taille et cancer du poumon dans le groupe des personnes n'ayant *jamais fumé et fumeurs légers*, permettrait aussi d'isoler le groupe dans lequel il y a moins de potentiel pour une confusion résiduelle par le tabagisme.

4.7.4. Analyse restreinte selon le statut du répondant

Dans l'étude I, 76.9% des cas et 84.7% des témoins ont répondu par eux-mêmes. Ils sont respectivement 60% et 90.8% chez les hommes et 64.5% versus 98.8% chez les femmes dans l'étude II. Ceci implique que pour les autres participants, c'est un proche parent substitut qui a répondu à l'entrevue et fourni les informations à leur place. Il y a ainsi un potentiel que les informations obtenues ne soient pas obtenues avec précision et une erreur de classification associée particulièrement à la taille est possible. Pour cette raison, l'analyse principale est répétée en restreignant uniquement l'exercice aux personnes ayant répondu par elles-mêmes. Les résultats sont ensuite comparés à ceux obtenus pour tous les participants (substituts inclus). Ceci permet de vérifier si les risques relatifs estimés sont sensiblement modifiés par les données des répondants substitut.

5. Article

Adult-attained height and lung cancer risk in two Canadian population-based case-control studies

Malloum Boukar, K.^{1,2}, Siemiatycki, J.^{1,2} and Koushik, A.^{1,2}

¹Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

²Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal, Montréal, Canada

Corresponding author :

Anita Koushik

Centre de recherche du CHUM

Tour Saint-Antoine

850 rue Saint-Denis

2e étage, bureau S02.434

Montréal, Québec H2X 0A9

Email : anita.koushik@umontreal.ca

Article in preparation for submission to *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention (CEBP)*

Keywords: body height; lung cancer; childhood socioeconomic status; case-control study; sex

Length of abstract: 312 words

Length of article: 3,844 words

Number of tables: 5

Abstract

Background: Epidemiological studies have indicated positive associations between adult-attained body height and several cancers, possibly via mechanisms linked to insulin/insulin-like growth factor-1 which is related to childhood socioeconomic status and nutrition. However, the association with lung cancer remains inconclusive.

Methods: Height was assessed via virtually identical self-administered questionnaires in two large population-based case-control studies in Montreal, Canada (in 1979-1986 for Study I, men; 1996-2002 for Study II, men/women). Cases had incident histologically-confirmed lung cancer; controls were randomly selected and frequency-matched by age, sex, and electoral district of residence. Multivariable logistic regression was performed for men and women separately. Risk was assessed for individual histologic types and by smoking intensity.

Results: There was no evidence of an association between adult-attained height and lung cancer risk in men (1085 cases, 900 controls) or women (363 cases, 418 controls). After adjustment for age, father's occupation, respondent status, smoking, education, income, and professional chemical exposure, the odds ratios (95% confidence intervals) for men >177 cm tall vs. men <170 cm were 0.96 (0.72-1.28) Study I and Study II pooled, and 1.04 (0.62-1.73) for women >165 cm tall vs women <157 cm. When stratified by smoking intensity, a positive risk of 4.08 (1.11-15.0) for the highest versus lowest height was found among women never-light smokers. Also, an inverse association OR 0.62

(0.40-0.96) between height and small cell lung carcinoma was found among men 170-177 cm tall vs 170 cm.

Conclusion: Overall, adult-attained body height is not associated with lung cancer risk among men or women. The association between height and lung cancer may be mediated by factors other than those related to childhood socioeconomic status. Nonetheless, our study shows that being tall may be associated with a higher risk of lung cancer in women never-light smokers and in men diagnosed with small cell lung carcinoma.

Impact: This study provides population-based evidence for a lack of association between adult-attained height and lung cancer risk among men and women French Quebecers. However, the positive association between height and lung cancer risk among women never-light smokers, and the inverse association between height and small cell lung carcinoma among men in this study requires explanation.

Introduction

Epidemiological studies have revealed positive associations between adult-attained height and the risk of several types of cancer, including breast, ovaries, pancreas, and testicular cancers.^{8,10,11,13-19,148} Association between height and cancer is hypothesized to be linked to insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) mechanism.^{59,61,149-152} IGF-1, a hormone produced by the liver in response to stimulation by growth hormone (GH), plays a key role in physical growth as it initiates and regulates growth at puberty.^{66,153,154} IGF-1 promotes cell division, differentiation, and proliferation in various organs including bone, heart, and lung,^{59,61,64} and it is therefore one of the most significant determinants of height.¹⁵⁵ In vitro studies have shown that endogenously- or exogenously-induced hyperinsulinemia disrupts the insulin/IGF-1 axis, which in turn can promote tumorigenicity and increase tumor cell proliferation and survival.^{59-62,65}

The relation between height and lung cancer has been examined in 11 previous studies, and the findings have been inconsistent. Some studies reported a positive and significant association between adult height and increased risk of lung cancer in men,^{90,106} while other studies observed no significant associations.^{105,107-113} For women, of the seven studies^{10,90,106-109,111} that looked at the association between height and lung cancer, increasing relative risks were often reported but were only found significant in one study.⁹⁰ While height is largely determined by genetic factors, factors related to childhood environment and socioeconomic conditions such as nutrition and health,¹⁵⁶

may also influence levels of GH, IGFs and thus height. Hence a limitation in all but one past study¹¹³ is that factors related to childhood environment were not controlled for.

Also, some evidence suggests that lung cancer etiology may differ according to histological type but no study has examined height in relation to different histologic types of lung cancer. To further explore these associations, we examined the association between adult-attained height and lung cancer risk in two population-based case-control studies carried out in Montreal, Canada, that collected data on self-reported height, as well as information on childhood socioeconomic status. Given the sex differences in the mechanisms underlying the function of IGF-1 during puberty and adulthood,^{59,61,149} men and women were investigated separately.

Materials and Methods

Study population

The two case-control studies, referred to as Study I and Study II, used similar methodology, the details of which have previously been reported^{120,157,158} Briefly, cases were Canadian citizens residing in the Montreal metropolitan area during the study periods (Study I, 1979-1986 and Study II, 1996-2002) and diagnosed with an incident, histologically-confirmed cancer at one of 18 hospitals in the Montreal area. Study I included men between the ages of 35-70 diagnosed with one of 20 types of cancer,

including lung cancer, while Study II included both men and women between the ages of 35–75 diagnosed with lung cancer.

Population controls were identified using the Quebec Electoral List as a sampling frame, and randomly sampled and frequency matched to the cases by age (using 5-year categories), electoral district of residence, and sex (in Study II). In all, 1,082 lung cancer cases and 740 eligible population controls were identified in Study I, among which 857 (79%) cases and 533 (72%) controls completed the interview. In Study II, a total of 1,424 lung cancer cases, both men and women, were eligible and approached for interview, among which the participation rate was 84% (738 men, 465 women). Additionally, 2,179 potential control individuals were approached, with a participation rate of 69% (899 men, 614 women). Written consent was obtained from each participant before their interviews. This study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee (REC) of the University of Montreal Hospital Centre (CHUM) and each of the 18 participating hospitals. After excluding participants for whom data on height ($n = 102$ cases and $n = 24$ controls in Study I, $n = 6$ cases and $n = 9$ controls in Study II) and smoking history ($n = 3$ cases and $n = 7$ controls in Study II) were missing, a total of 520 cases, 326 controls in Study I, and 363 cases, 418 controls among women and 565 cases, 574 controls among men from Study II remained.

Research has shown that ethnic origin is strongly related to adult height.^{72,117,135} Such variation may be due to genetic differences, cultural lifestyle, or both.^{6,69,134,159} The

population included in these studies were composed of 66.9% French Canadians in Study I and 71.3% in Study II (73% of women and 70% of men). The individuals that were not of French Canadian origin included people of various other ethnic origins, with small numbers of people in any given ethnic group. Given the potential for confounding by ethnicity and the inability to control for fine strata of some ethnic groups, we controlled for ethnicity by restricting the study population to French Canadians. Thus, the final study population included 520 cases and 326 controls in Study I and 928 cases (n=363 women and 565 men) and 992 controls (n=418 women and 574 men) in Study II.

Data collection

In-person interviews were conducted with study participants or their proxies. Proxy respondents provided information for 29.4% of cases and 12.6% of controls in Study I and 37.7% of cases and 7.8% of controls in Study II. Virtually identical questionnaires were used for both studies. Interviews were divided into two sections: a structured part and a semi-structured part. The structured part assessed a wide range of information on sociodemographic characteristics (e.g. age, ethnicity, years of education, income), lifestyle habits (e.g. smoking history, alcohol, nutrition), medical history, self-reported information on height and weight, as well as information related to childhood such as father and mothers' occupations, and places of residence, while the semi-structured part was used to obtain a complete occupational history.

Study variables

Height was divided into sex-specific pre-defined absolute cut point based on the distribution of height among controls in our study population and analyzed as a categorical variable with the lowest height group as the reference category. Absolute cutpoints of height were < 170 cm, 170-177 cm and > 177 cm for men and < 157 cm, 157-165 cm and > 165 cm for women.

Literature suggests that the father's occupation variable is strongly associated with childhood socioeconomic status⁷³ and was therefore used in our models as a proxy for childhood socioeconomic status. Father's occupation is a categorical variable that corresponds to the type of employment reported by the respondent. The job titles were coded based on the *UK Registrar General's social class* (SOC 90), which includes six categories: I, Professional occupations; II, Managerial and technical occupations; IIIN, Skilled non-manual occupations; IIIM, Skilled manual occupations; IV, Partly-skilled occupations; and V, Unskilled occupations. To avoid small group numbers for the first two categories of occupations, we grouped the categories as follows: professional and managerial occupations (I & II); skilled non-manual occupations (IIIN); and skilled, partly skilled and unskilled manual occupations (IIIM, IV and V).

The comprehensive smoking index (CSI) is a parameter that accounts for smoking status (ever or never), the intensity of smoking as measured by pack-years and number of years since quitting smoking for former smokers. The CSI has successfully been used to

parameterize smoking in both study populations.¹⁴³ CSI was used as a continuous variable in the models. And, as previously mentioned, we controlled for ethnicity by restriction to French Canadians only. All statistical tests used two-sided *P*-values; statistical significance was set at $P < 0.05$.

Other variables were age at recruitment (continuous), father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & unskilled manual occupations), number of years of education (< 7, 7-12, > 12), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), mean census tract family income (low, medium, high), and professional exposure to major occupational lung carcinogens (asbestos, arsenic and arsenic compounds, beryllium, silica, cadmium, chromium, nickel compounds; ever or never). These variables have been reported to be associated with either height or lung cancer through socioeconomic status during childhood and/or later in adulthood.^{7,42,73,81,118,141}

Statistical analysis

All analyses were performed using SAS statistical software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using unconditional logistic regression models. The main analysis focused on the relationship between adult height and lung cancer risk considering all cases. First, models for height were adjusted for age at recruitment only. Then, we adjusted for the

following variables in the multivariate model: father's occupation, number of years of education, respondent status, comprehensive smoking index, mean census tract family income, and professional exposure to major occupational lung carcinogens. When men of both studies were pooled, analyses were adjusted for the study variable (Study I, Study II).

The use of a proxy respondent or a substitute during the interviews implied the potential that the information obtained from some participants regarding height may be inaccurate due to their inability to provide the exact required information, hence making misclassification errors possible. Thus, to be sure the estimated ORs were not affected by information provided by substitute respondents; the main analysis was repeated by restricting the data to that provided by self-respondents only. Additionally, we examined the associations between height and lung cancer for specific histologic types, i.e. adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and small cell lung carcinoma. Finally, we also considered possible effect modification by smoking level. Smoking level was defined using the distribution of the CSI among ever smokers. Never smokers ($n = 8$ and $n = 31$ cases and $n = 51$ and $n = 264$ controls in Study I and Study II, respectively) were combined with light smokers (individuals in the first quintile of the CSI distribution among ever smokers), while moderate to heavy smokers were defined as individuals in the upper four quintiles of the CSI distribution.

Results

Table 1 summarizes selected characteristics of the study population. Due to the different age cut-offs in both study designs, participants in Study II were relatively older than those in Study I. Over 50% of cases diagnosed with lung cancer were over 55 years old in Study I. For both sexes, lung cancer cases were more likely to be in a lower family income than controls and completed fewer years of schooling. As expected, a greater proportion of cases were former or current smokers. Also, the vast majority of the respondents' fathers had manual occupations, both skilled and unskilled. Furthermore, for both men and women, the interviews were more likely to be completed by a next-of-kin proxy for cases compared to controls. Regarding histological subtype of lung cancer, squamous cell carcinoma were the most common subtype among men in both studies (41.9% Study I; 36.5% Study II), followed by adenocarcinoma (19.8% Study I; 32.2% Study II). More than 40% of the women with lung cancer had adenocarcinoma; the remaining cases had other histological subtypes.

Table 2 shows the anthropometrics characteristics of the study population by sex. In Study I, mean height \pm standard deviation (SD) was 171.5 ± 6.8 cm for men cases and 171.5 ± 5.8 cm for men controls. In Study II, mean height \pm SD was 173.2 ± 6.8 cm for men cases, 173.1 ± 6.8 cm for men controls and 160.5 ± 6.4 cm for women cases and 160.8 ± 6.9 cm for women controls. Also in study II, cases and controls were similar in

height among both men and women. However, in Study I, there were a slightly higher proportion of controls than cases in the second category of height (47.2% versus 39.6%).

Table 3 show the risk of lung cancer associated with adult-attained height for men and **Table 4** for women. No significantly marked increases in lung cancer risk related to height were observed for either sex. The inclusion of participants' father's occupation, education, income, professional exposure to chemical, smoking, or respondent status did not significantly affect the association between height and lung cancer risk. The multivariable adjusted OR (95% CI) comparing the highest versus lowest height was 0.98 (0.63-1.54) for men in Study I, 0.98 (0.66-1.44) for men in Study II, and 1.04 (0.62-1.73) for women. When the men in Study I and II were pooled, the OR (95% CI) was 0.96 (0.72-1.28).

When examining associations by histological type, the adjusted ORs for the highest versus lowest height were 0.81 (0.53-1.23) for men (Study I and II pooled) and 0.88 (0.47-1.66) for women for adenocarcinoma; 1.19 (0.82-1.71) for men and 1.10 (0.46-2.66) for women for squamous cell carcinoma, and 0.80 (0.50-1.29) for men and 1.26 (0.54-2.98) for women for small cell lung carcinoma.

When we examined associations by smoking level, the adjusted ORs for the highest versus lowest height were 0.94 (0.49-1.82) *P for trend*=0.77 for men (Study I and II pooled) and 4.08 (1.11-15.0) *P for trend*=0.06 for women among never-light smokers, 0.94 (0.68-1.30) *P for trend*=0.67 for men and 0.73 (0.40-1.33) *P for trend*=0.45 for women among moderate-heavy smokers. Interaction tests between height and smoking

showed $P=0.49$ for men Study I and II pooled and $P=0.05$ for women. The positive association between height and lung cancer in women never-light smokers remain even after adjustment for BMI (underweight/normal, overweight, obese) (data not shown).

We then repeated the main analysis (Table 3 & 4) with a restriction to self-respondent only in order to examine the potential for information bias by respondent status (self-versus, proxy). We observed very similar results to those obtained in the entire study population (data not shown).

Finally, given the relationship between body mass index (BMI) and height and the inverse association between BMI and lung cancer,^{115,145,146} the joint categories of height and BMI were examined to evaluate the effects of height within each strata of BMI in **Table 5**. An inverse association between height and lung cancer 0.64 (0.42-0.98) P for trend=0.04 was found among women obese/overweight vs normal. There were no differences in the association between height and lung cancer risk for men.

Discussion

In our study of men and women from two population-based case-control studies in Montreal, we observed that increasing height was not associated with lung cancer risk. These results were consistent for both men and women when examined by histology for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. However, an inverse association between height and small cell carcinoma was found among men. When stratified by smoking

level, a positive and statistically significant association between height and lung cancer risk, was found for the highest versus lowest height among women never-light smokers.

Height is thought to be related to cancer risk by mainly two mechanisms. In one, the number of cells in the body implies that larger bodies contain more cells than smaller bodies and therefore taller people have more growing and dividing cells in their body, which increases the chance of mutations leading to malignant transformation.^{105,160,161} Literature suggests that taller people appear to be at 20-60% increased risk of several cancers because of genetic, prenatal, or childhood exposures.⁹² In the other, circulating levels of hormones, particularly growth hormones such IGF-1, are thought to be responsible. IGF is one of the most significant determinants of height.¹⁵⁵ Deregulation of insulin signaling and the IGF-1 pathway are known to promote carcinogenesis.^{59-62,65} Evidence suggests that a high plasma IGF-1 level is associated with an increased risk of cancer including lung cancer,^{142,150,162,163} which may explain associations between height and lung cancer risk.

Between 1987 and 2005, Quebecers 20 years and older mean height went up by at least 1.3 cm for men and 1.8 cm for women.¹³⁰ Secular trends to increasing adult height are associated with the socioeconomic condition of societies and advance in childhood maturation.^{72,136} This may explain the height difference observed between men in study I and men in study II.

The relation between height and lung cancer risk has been reported in three systematic review,⁹¹⁻⁹³ which include all studies related to height and lung cancer

association published to date. Eleven of the studies published in the literature and included in those reviews have examined the association between adult height and lung cancer incidence. In Gunnell et al.,⁹² 10 cohorts and 3 case-control studies have reported on risk or death from cancers including lung, associated with height and/or body mass index. Only six of the ten cohort studies reported their relative risk. Risks assessed were all greater than 1 and statistically significant in one study.⁹⁰ Another study reported an inverse association between height and lung cancer in men and women smokers¹⁰⁴ without any detail on how exactly they adjusted for smoking. In the other studies reviewed by Gunnell et al, several reported participants' mean height without incidence rate,^{94,98} mortality rate ratio¹⁰¹ or risk related to BMI⁹⁴⁻⁹⁸ instead of height. Often, potential confounding by important factors associated with height and lung cancer such as ethnicity and smoking was not considered.^{94,97,98,102} Gunnell et al. concluded that relative risks for the association between height and lung cancer were weaker in case-control studies. In the other studies reviewed later by Kabat et al.⁹³ and Dos-Santos-Silva et Denholm,⁹¹ two studies have reported positive associations,^{106,113} of which one was statistically significant,¹⁰⁶ while five studies reported null associations.^{9,107-110} A meta-analysis in Dos-Santos-Silva et Denholm,⁹¹ showed no associations or borderline significant associations between height and lung cancer for men and women ever smokers and never smokers. Smoking intensity or duration were missing in some studies^{106,107,116} reviewed by Kabat et al. and Dos-Santos-Silva et Denholm suggesting that control for smoking was not optimal in those studies.

Our results are similar to most previous studies indicating no association. Kabat and al. carried out three cohort studies, two among women^{9,108} and one among men and women.¹⁰⁹ Using respectively, the Canadian National Breast Screening Study, the Women Health initiative and the NIH-AARP Diet and Health Study databases, no association between height and lung cancer risk were found among men and women. However, in accordance with our findings, a previous cohort study by Kabat et al¹⁶⁴ found that positive risk estimates of height with lung cancer are stronger for women never smokers than in current or past smokers.⁹ This height-lung cancer association among women never-light smokers was also reported in Green et al.¹⁰⁷ and Rausher et al.¹⁶⁵ Yet, once cases diagnosed within the first 5 years of follow-up were excluded in Kabat et al.¹⁶⁴, the association was attenuated. This led the authors¹⁶⁴ to speculate that weight gain close to the time of diagnosis in never-smokers may be responsible for the observed positive association. Additionally, the inverse association between height and lung cancer observed among overweight/obese women may be explained by excess body fat, insulin, and IGF-1 link. In fact, Duan et al.¹¹⁵ argued that elevated production of insulin which is associated with excess body fat, promotes IGF-1 and sex steroids secretion and subsequently promotes proliferation, suppresses apoptosis, and thus improve immune function and inhibit carcinogenesis.

In contrast, positive and significant associations between height and lung cancer were found in two studies cited earlier.^{90,106} A case-control study nested in a population-based cohort of Hawaiian residents (80 men and women lung cancer cases) was one of

the first analyses of the association between height and lung cancer.⁹⁰ In this study, a threefold risk increase was found among smokers and non-smokers in both men and women for the highest versus lowest category of height. Although authors controlled for ethnicity, there is no detail on ethnic group's distribution nor how they controlled for this variable particularly when their cases number is very small. In a Japanese cohort analysis²⁶ by Sung et al., 7% risks per 5 cm increase in height for men have also been reported. However, similar to Lee et Kolonel study, their adjustment for smoking (never, past, current) was not optimal.

Even though height is associated with other cancers such as breast and prostate cancers,^{2,11} there is evidence³⁴ suggesting that height-related relative risks were lower for smoking-related cancers such as lung and mouth and pharynx.⁶⁷ Some authors⁶⁸ suggest that the strong influence of smoking particularly in lung cancer, may overshadow the risk related to growth factors and thus, those related to IGF-1 and height. Thus, the potential that Sung et al.¹⁰⁶ and Lee et Kolonel⁹⁰ results are due to chance or residual confounding by smoking is possible.

With 1 448 cases (1085 men and 363 women), our study is one of the largest to date that has analyzed the relation of height to lung cancer risk. It is also the first study to examine association between height and histologic type of lung cancer and report an inverse association between height and small cell lung carcinoma for men. A strength of our study, in comparison to previous studies, is that we were able to adjust for a measure of childhood SES, namely father's occupation. Adjusting for this variable is important

because although genes are major determinants of height, modifiable early-life and pre-pubertal factors such as childhood nutrition, diseases, psychosocial stress, and socioeconomic status might affect risks of adulthood diseases, including cancer. To date, only one previous study¹¹³ using the Caerphilly Cohort evaluated risk factors related to childhood environment. After adjustment for individual factors, social class, and father's employment, Gunnell et al. reported a 21% risk per 6 cm increase in height for men. This estimated risk was not significant.

We also adjusted for ethnicity, through restriction to French Canadians, which is important given the diverse ethnicity in our Canadian population, and the variation of height by ethnic group, which is associated with lung cancer risk in our population. We also used the comprehensive smoking index (CSI) variable to adjust for smoking, the most important confounder for lung cancer. CSI accounts for multiple aspects of smoking history, based on smoking status (ever, never), intensity of smoking measured by pack-years, and the number of years since quitting smoking for former smokers, and therefore represents a good control for confounding by smoking.¹⁴³ Known and potential occupational carcinogens have been accounted for. Nonetheless, we did not observe evidence of confounding by any of the other factors. Furthermore, the high participation rate among both cases and controls, as well as high cases coverage in both Study I and II, greatly minimized selection bias.

Limitations of this study should be considered. One limitation is about information bias and misclassification error as there were more proxy respondents among cases than controls in both sexes. There are two possible types of misclassification of height in this study. Shorter people misclassified as taller or taller people misclassified as shorter due to memory, complacency or the inaccuracy of information obtained from proxy respondents. Shorter people misclassified taller, would result in an odds ratio larger than the true value for the highest categories of height (> 177 cm for men and > 165 cm for women) by producing a positive bias whereas taller people misclassified shorter would result in an odds ratio smaller than the true value for these categories. Either way, we compared profiles of cases and controls with and without proxy respondents, and also conducted analysis on self-respondents only. Risk estimates for the association between height and lung cancer remained similar.

In summary, this study does not support the hypothesis that height, as a marker of diet and/or environmental exposures related to childhood socioeconomic status, is associated with lung cancer risk. However, it provides a new insight in lung cancer etiology and suggest an inverse association between height and small cell lung carcinoma among men which requires further investigation.

Table 1 Characteristics of the study population, *n* (%)

	Study I		Study II			
	Men		Men		Women	
	Cases <i>n</i> = 520	Controls <i>n</i> = 326	Cases <i>n</i> = 565	Controls <i>n</i> = 574	Cases <i>n</i> = 363	Controls <i>n</i> = 418
Age						
< 45 years	16 (3.1)	15 (4.6)	12 (2.1)	13 (2.3)	20 (5.5)	22 (5.3)
45 to < 55 years	105 (20.2)	64 (19.6)	70 (12.4)	55 (9.6)	67 (18.5)	88 (21.1)
55 to < 65 years	268 (51.5)	135 (41.4)	193 (34.2)	155 (27.0)	130 (35.8)	135 (32.3)
> 65 years	131 (25.2)	112 (34.4)	290 (51.3)	351 (61.2)	146 (40.2)	173 (41.4)
Mean census tract family income¹						
Low	299 (57.5)	116 (35.6)	244 (43.2)	201 (35.0)	194 (53.5)	145 (34.7)
Middle	132 (25.4)	110 (33.7)	171 (30.3)	189 (32.9)	105 (28.9)	137 (32.8)
High	89 (17.1)	100 (30.7)	150 (26.6)	184 (32.1)	64 (17.6)	136 (32.5)
Years of schooling						
< 7	167 (32.1)	73 (22.4)	152 (26.9)	112 (19.5)	85 (23.4)	54 (12.9)
7-12	301 (57.9)	189 (58.0)	328 (58.1)	311 (54.2)	223 (61.4)	214 (51.2)
> 12	52 (10.0)	64 (19.6)	85 (15.0)	151 (26.3)	55 (15.2)	150 (35.9)
Cigarette Smoking						
Never	8 (1.5)	51 (15.6)	14 (2.5)	85 (14.8)	17 (4.7)	179 (42.8)
Former (quit < 10 years ago)	26 (5.0)	59 (18.1)	79 (14.0)	237 (41.3)	28 (7.7)	79 (18.9)
Former (quit 2 to ≤ 10 years ago)	69 (13.3)	52 (16.0)	71 (12.6)	71 (12.4)	26 (7.1)	36 (8.6)
Current ²	417 (80.2)	164 (50.3)	401 (71.0)	181 (31.5)	292 (80.4)	124 (29.7)
Professional chemical exposure						
Never exposed	246 (47.3)	170 (52.2)	281 (49.7)	310 (54.0)	322 (88.7)	370 (88.5)
Ever exposed ³	274 (52.7)	156 (47.9)	284 (50.3)	264 (46.0)	41 (11.3)	48 (11.5)
Father's occupation						
Professional & managerial	23 (4.4)	20 (6.1)	64 (11.3)	89 (15.5)	36 (9.9)	79 (18.9)
Skilled non-manual	78 (15.0)	66 (20.3)	37 (6.6)	56 (9.8)	35 (9.6)	42 (10.0)
Skilled manual	264 (50.8)	162 (49.7)	206 (36.5)	198 (34.5)	141 (38.8)	150 (35.9)
Unskilled manual	155 (29.8)	78 (23.9)	187 (33.0)	209 (36.4)	121 (33.3)	128 (30.6)
Unknown/Imprecise	--	--	71 (12.6)	22 (3.8)	30 (8.3)	19 (4.6)
Respondent status						
Self	400 (76.9)	276 (84.7)	339 (60.0)	521 (90.8)	234 (64.5)	413 (98.8)
Proxy	120 (23.1)	50 (15.3)	226 (40.0)	53 (9.2)	129 (35.5)	5 (1.2)
Histological type						
Adenocarcinoma	103 (19.8)	--	182 (32.2)	--	159 (43.8)	--
Squamous cell carcinoma	218 (42.0)	--	206 (36.5)	--	73 (20.1)	--
Small cell carcinoma	99 (19.0)	--	104 (18.4)	--	67 (18.5)	--
Large cell carcinoma	--	--	45 (8.0)	--	35 (9.6)	--
Other or unspecified	100 (19.2)	--	28 (5.0)	--	29 (8.0)	--

1. Low, medium and high correspond to sex-specific tertiles based on the distribution among controls

2. Current smokers included individuals that quit smoking < 2 years before recruitment

3. Exposed to at least one of the following: asbestos, arsenic and arsenic compounds, beryllium, silica, cadmium, chromium, or nickel compound

Table 2 Anthropometric Characteristics of the study population by Gender

	Study I		Study II			
	Men		Men		Women	
	Cases <i>n</i> = 520	Controls <i>n</i> = 326	Cases <i>n</i> = 565	Controls <i>n</i> = 574	Cases <i>n</i> = 363	Controls <i>n</i> = 418
Height, cm						
Mean (\pm SD)	171.5 (6.8)	171.5 (5.8)	173.2 (6.8)	173.1 (6.8)	160.5 (6.4)	160.8 (6.9)
Height categories, cm						
Low	187 (36.0)	103 (31.6)	132 (23.4)	146 (25.4)	90 (24.8)	92 (22.0)
Medium	206 (39.6)	154 (47.2)	263 (46.6)	244 (42.5)	163 (44.9)	191 (45.7)
High	127 (24.4)	69 (21.2)	170 (30.0)	184 (32.1)	110 (30.3)	135 (32.3)
BMI, categories, n(%)						
Normal (<25 kg/m ²)	299 (57.5)	146 (44.8)	297 (52.6)	251 (43.7)	218 (60.0)	228 (54.6)
Overweight (25.0-29.9 kg/m ²)	175 (33.6)	140 (42.9)	196 (34.7)	256 (44.6)	103 (28.4)	131 (31.3)
Obese (\geq 30 kg/m ²)	46 (8.9)	40 (12.3)	72 (12.7)	67 (11.7)	42 (11.6)	59 (14.1)

1. Categories of height correspond to low: < 170 cm; medium: 170-177 cm; High: > 177 cm for males & low: < 157 cm; medium: 157-165 cm; High: > 165 cm for females

2. BMI normal, includes n=18 (14/4 cases/controls), n=45 (35/10 cases/controls) & n=56 (37/19 cases/controls) underweight respectively for males Study I, males Study II and females

Table 3 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Height categories	Study I			Study II			Men pooled		
	#Cases/ Controls	Age- adjusted	Multivariate	#Cases/ Controls	Age- adjusted	Multivariate	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate [£]
< 170	187/103	1.00	1.00	132/146	1.00	1.00	319/249	1.00	1.00
170-177	206/154	0.72 (0.53-1.00)	0.74 (0.51-1.07)	263/244	1.17 (0.87-1.57)	1.16 (0.81-1.65)	469/398	0.94 (0.76-1.17)	0.93 (0.73-1.20)
> 177	127/69	0.97 (0.66-1.43)	0.98 (0.63-1.54)	170/184	0.97 (0.70-1.33)	0.98 (0.66-1.44)	297/253	0.94 (0.74-1.19)	0.96 (0.72-1.28)
P for Trend		0.09	0.21		0.33	0.54		0.84	0.86

Multivariate models[‡] Adjusted for age (continuous), father’s occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

£ Also adjusted for Study (Study I; Study II)

Table 4 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among women living in Montreal between 1996-2002

Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate ¹
<157	90/92	1.00	1.00
157-165	163/191	0.87 (0.61-1.25)	0.84 (0.52-1.35)
> 165	110/135	0.83 (0.56-1.22)	1.04 (0.62-1.73)
P for Trend		0.62	0.56

¹**Multivariate model:** Adjusted for age (continuous), father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

¹ Given the small number of proxy (n=5) among females controls, multivariate model is not adjusted for respondent status (self/proxy)

Table 5 Odds ratios (OR) for the associations between height and lung cancer by BMI, for men[€] and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II (# cases/controls; OR and 95% CI)

Men pooled			Women		
Height categories	Normal	Obese Overweight	Height categories	Normal	Obese Overweight
< 170	169/111 0.98 (0.72-1.33)	150/138 0.70 (0.52-0.95)	< 157	45/44 0.99 (0.60-1.63)	45/48 0.91 (0.56-1.49)
170-177	274/184 1.00 (Ref)	195/214 0.61 (0.47-0.81)	157-165	103/100 1.00 (Ref)	60/91 0.64 (0.42-0.98)
> 177	153/102 1.02 (0.74-1.39)	144/151 0.67 (0.50-0.90)	> 165	70/84 0.81 (0.53-1.23)	40/51 0.76 (0.46-1.25)

€ Adjusted for Study (Study I; Study II)

1. Aune D, Vieira AR, Chan DS, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Height and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control : CCC* 2012;23:1213-22.
2. Baer HJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Michels KB. Adult height, age at attained height, and incidence of breast cancer in premenopausal women. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006;119:2231-5.
3. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjorge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer causes & control : CCC* 2005;16:987-96.
4. Lawlor DA, Okasha M, Gunnell D, Smith GD, Ebrahim S. Associations of adult measures of childhood growth with breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Br J Cancer* 2003;89:81-7.
5. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1467-74.
6. Otani T, Iwasaki M, Inoue M. Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study. *Cancer causes & control : CCC* 2005;16:839-50.
7. Rasmussen F, Gunnell D, Ekblom A, Hallqvist J, Tynelius P. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. *Cancer causes & control : CCC* 2003;14:595-8.
8. Richiardi L, Vizzini L, Pastore G, Segnan N, Gillio-Tos A, Fiano V, et al. Lifetime growth and risk of testicular cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2014;135:695-701.
9. Sequoia JS, Wright ME, McCarron P, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective investigation of height and prostate cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15:2174-8.
10. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003;88:1038-43.
11. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17:2325-36.
12. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature reviews Endocrinology* 2011;7:11-24.
13. LeRoith D, Roberts Jr CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003;195:127-37.
14. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature reviews Cancer* 2004;4:505-18.
15. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet* 2004;363:1346-53.
16. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer. *The Lancet* 2004;363:1336-7.
17. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:1472-89.
18. Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2005;230:292-306.
19. Courtland HW, Sun H, Beth-On M, Wu Y, Elis S, Rosen CJ, et al. Growth hormone mediates pubertal skeletal development independent of hepatic IGF-1 production. *Journal of bone*

- and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2011;26:761-8.
20. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. The relationships between pubertal development, IGF-1 axis, and bone formation in healthy adolescents. *Journal of bone and mineral metabolism* 2005;23:76-83.
 21. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews* 1995;16:3-34.
 22. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Gronbaek H, et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Annals of human biology* 2011;38:194-202.
 23. Djiogue S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldebasi Y, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocrine-related cancer* 2013;20:R1-r17.
 24. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002;63:317-32.
 25. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocrine reviews* 2001;22:818-35.
 26. Sung J, Song YM, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a korean adult population. *American journal of epidemiology* 2009;170:53-64.
 27. Lee J, Kolonel LN. Body height and lung cancer risk. *Lancet* 1983;1:877.
 28. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult stature and risk of cancer. *Cancer research* 1988;48:1658-62.
 29. Goodman MT, Wilkens LR. Relation of body size and the risk of lung cancer. *Nutrition and cancer* 1993;20:179-86.
 30. Gunnell D, May M, Ben-Shlomo Y, Yarnell J, Smith GD. Height, leg length, and cancer: the Caerphilly Study. *Nutrition and cancer* 2003;47:34-9.
 31. Hebert PR, Ajani U, Cook NR, Lee IM, Chan KS, Hennekens CH. Adult height and incidence of cancer in male physicians (United States). *Cancer causes & control : CCC* 1997;8:591-7.
 32. Kabat GC, Kim MY, Hollenbeck AR, Rohan TE. Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer causes & control : CCC* 2014;25:1697-706.
 33. Walter RB, Brasky TM, Buckley SA, Potter JD, White E. Height as an explanatory factor for sex differences in human cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105:860-8.
 34. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet Oncology* 2011;12:785-94.
 35. Kabat GC, Anderson ML, Heo M, Hosgood HD, Kamensky V, Bea JW, et al. Adult Stature and Risk of Cancer at Different Anatomic Sites in a Cohort of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2013.
 36. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;18:S39-S47.
 37. Gerin M, Siemiatycki J, Kemper H, Begin D. Obtaining occupational exposure histories in epidemiologic case-control studies. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association* 1985;27:420-6.
 38. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2006;53:5-12.
 39. J S. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. Boca Raton: CRC Press; 1991.

40. Cole TJ. Secular trends in growth. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2000;59:317-24.
41. Sunder M. The making of giants in a welfare state: the Norwegian experience in the 20th century. *Economics & Human Biology* 2003;1:267-76.
42. Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Crialesi R, Grotvedt L, Helmert U, et al. Persistent variations in average height between countries and between socio-economic groups: an overview of 10 European countries. *Annals of human biology* 2000;27:407-21.
43. Casazza K, Hanks LJ, Thalacker-Mercer A. Insulin-Like Growth Factor System in Different Ethnic Groups and Relationship with Growth and Health. In: Preedy RV, ed. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York, NY: Springer New York; 2012:1471-90.
44. Yap WS, Chan CC, Chan SP, Wang YT. Ethnic differences in anthropometry among adult Singaporean Chinese, Malays and Indians, and their effects on lung volumes. *Respiratory Medicine* 2001;95:297-304.
45. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Ogden CL, Dietz WH. Racial and Ethnic Differences in Secular Trends for Childhood BMI, Weight, and Height. *Obesity* 2006;14:301-8.
46. Wong WW, Copeland KC, Hergenroeder AC, Hill RB, Stuff JE, Ellis KJ. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins are different between white and African American girls. *The Journal of pediatrics* 1999;135:296-300.
47. De Onis M. Commentary: Socioeconomic inequalities and child growth. *International journal of epidemiology* 2003;32:503-5.
48. Silventoinen K. Determinants of variation in adult body height. *Journal of Biosocial Science* 2003;35:263-85.
49. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2006;17:1017-24.
50. Peck MN, Lundberg O. Short stature as an effect of economic and social conditions in childhood. *Social science & medicine (1982)* 1995;41:733-8.
51. Galobardes B, Smith GD, Jeffreys M, McCarron P. Childhood socioeconomic circumstances predict specific causes of death in adulthood: the Glasgow student cohort study. *Journal of epidemiology and community health* 2006;60:527-9.
52. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, Semenciw R, Fincham S. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *International journal of epidemiology* 2001;30:809-17.
53. Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Statistics in medicine* 2006;25:4132-46.
54. Benn RT. Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. *British journal of preventive & social medicine* 1971;25:42-50.
55. Kabat GC, Heo M, Miller AB, Rohan TE. Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women. *American journal of epidemiology* 2013;177:93-101.
56. Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, et al. Body mass index and risk of lung cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports* 2015;5:16938.
57. Trichopoulos D, Lipworth L. Is cancer causation simpler than we thought, but more intractable? *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1995;6:347-9.
58. Albanes D, Winck M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? . *Journal of the National Cancer Institute* 1988;80:3.
59. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiologic reviews* 2001;23:313-42.

60. Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, Ando M, et al. Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Japanese journal of cancer research : Gann* 2002;93:1279-86.
61. Zhang M, Li X, Zhang X, Yang Y, Feng Z, Liu X. Association of serum hemoglobin A1c, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels with the occurrence and development of lung cancer. *Molecular and clinical oncology* 2014;2:506-8.
62. Cao H, Wang G, Meng L, Shen H, Feng Z, Liu Q, et al. Association between circulating levels of IGF-1 and IGFBP-3 and lung cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e49884.
63. Laprise P, Beauvais B. *Les Québécois de plus en plus grands?: Institut de la Statistique du Quebec*; 2007.
64. Tanner JM. Growth as a mirror of the condition of society: secular trends and class distinctions. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition* 1987;29:96-103.
65. dos-Santos-Silva I, Denholm R. Height and Risk of Adult Cancers: a Review. *Current Epidemiology Reports* 2016;3:191-200.
66. Kabat GC, Hosgood HD, Rohan TE. Adult Height in Relation to the Incidence of Cancer at Different Anatomic Sites: the Epidemiology of a Challenging Association. *Current Nutrition Reports* 2016;5:18-28.
67. Wynder EL, Goodman MT. Body height and lung cancer risk. *Lancet* 1983;letter 1162-3.
68. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of weight, body mass index and other anthropometric measurements in relation to site-specific cancers. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1994;57:313-7.
69. Cochrane AL, Moore F, Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, Wynder E, et al. BODY HEIGHT AND LUNG CANCER RISK. *The Lancet* 1983;321:1162-3.
70. Tulinius H, Sigfusson N, Sigvaldason H, Bjarnadottir K, Tryggvadottir L. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1997;6:863-73.
71. Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN. Body mass index as a predictor of cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute* 1985;74:319-23.
72. Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr., Anderson K, Halpern J. Early precursors of pancreatic cancer in college men. *J Chronic Dis* 1983;36:251-6.
73. Drinkard CR, Sellers TA, Potter JD, Zheng W, Bostick RM, Nelson CL, et al. Association of body mass index and body fat distribution with risk of lung cancer in older women. *American journal of epidemiology* 1995;142:600-7.
74. Leon DA, Smith GD, Shipley M, Strachan D. Adult height and mortality in London: early life, socioeconomic confounding, or shrinkage? *Journal of epidemiology and community health* 1995;49:5-9.
75. Kabat GC, Heo M, Kamensky V, Miller AB, Rohan TE. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2012;132:1125-32.
76. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body Mass Index and Waist Circumference in Relation to Lung Cancer Risk in the Women's Health Initiative. *American journal of epidemiology* 2008;168:158-69.
77. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *American journal of epidemiology* 2000;152:506-13.

6. Autres résultats

L'objectif de ce mémoire était d'examiner l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes, selon l'intensité du tabagisme et pour les sous-types histologiques de la tumeur. Le chapitre 5 ci-haut, présentait les résultats des analyses portant sur cette association.

Le présent chapitre 6, montre les autres résultats qui n'étaient pas présentés en détail dans le chapitre 5; soit ceux de l'analyse principale avec le modèle qui ajuste pour le tabagisme durant l'adolescence, ceux portant exclusivement sur les participants ayant répondu par eux-mêmes, ceux effectués selon les sous-types histologiques de la tumeur et ceux portant sur la stratification selon l'intensité du tabagisme.

6.1. Analyse principale : modèle avec le tabagisme durant l'adolescence

Dans la section 4.3 qui présente le cadre conceptuel, le DAG suggérait qu'un ajustement pour le tabagisme durant l'adolescence devrait être considéré. Un modèle avec une variable qui représente le nombre de cigarettes fumées quotidiennement par années jusqu'à 17 ans par le répondant est ainsi construit. Les résultats de ce modèle sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous. Le premier modèle ajuste seulement pour l'âge. Le deuxième modèle (multivarié 1) inclut le tabagisme au cours de la vie du répondant et le troisième modèle (multivarié 2) inclut le tabagisme jusqu'à l'âge de 17 ans. Tel qu'observé dans le tableau 6, aucune des deux variables ne représente un facteur de confusion dans la relation entre la taille à l'âge adulte et le cancer du poumon autant chez les hommes que chez les femmes. Selon le modèle multivarié 1, les hommes mesurant > 177 cm versus < 170 cm ont un risque relatif de 0.96 (0.72-1.28) et les femmes mesurant > 165 cm versus < 157 ont un risque relatif de 1.04 (0.62-1.73). Selon le modèle multivarié 2, pour les mêmes catégories de la taille, les hommes présentent un risque relatif de 1.06 (0.81-1.38) et les femmes, 0.97 (0.64-1.48). L'ajustement pour le tabagisme durant l'adolescence ne semble pas modifier de façon importante les risques relatifs estimés grâce au modèle qui inclut le tabagisme total au cours de la vie du répondant. De plus la comparaison des deux modèles selon le critère d'information d'Akaike qui renseigne sur la qualité du modèle, indique que le meilleur modèle autant pour les hommes que pour les femmes, est celui qui ajuste pour le tabagisme total au cours de la vie du répondant (2169 vs 2465 et 752 vs 986 pour les modèles multivariés 1 et 2 respectivement chez les hommes et chez les femmes).

Tableau 6 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Men pooled					Women				
Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate 1	Multivariate 2	Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate 1	Multivariate 2
< 170	319/249	1.00	1.00	1.00	<157	90/92	1.00	1.00	1.00
170-177	469/398	0.94 (0.76-1.17)	0.93 (0.73-1.20)	1.00 (0.79-1.25)	157-165	163/191	0.87 (0.61-1.25)	0.84 (0.52-1.35)	0.89 (0.61-1.31)
> 177	297/253	0.94 (0.74-1.19)	0.96 (0.72-1.28)	1.06 (0.81-1.38)	> 165	110/135	0.83 (0.56-1.22)	1.04 (0.62-1.73)	0.97 (0.64-1.48)
P for Trend		0.84	0.86	0.87			0.62	0.56	0.81

Multivariate1: Adjusted for age (continuous), father’s occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high), respondent status (self, proxy for men only)

Multivariate2: Adjusted for all variables above and youth smoking (cigarettes-years before 17, continuous) instead of comprehensive smoking index

6.2. Analyse restreinte selon le statut du répondant

Cette analyse a été faite pour vérifier si l'inclusion des répondants substitués (proxy) dans l'étude influence les risques relatifs estimés. Elle examine particulièrement si l'information obtenue des répondants n'affecte pas les risques relatifs estimés dans l'analyse principale qui examine l'association entre taille et cancer du poumon.

Tel qu'observé avec les données du tableau 7 ci-dessous, l'inclusion des répondants substitués dans les analyses n'affecte pas de façon importante les risques relatifs estimés. Comparativement aux tableaux 3 et 4 de l'analyse principale présentés dans le chapitre 5 qui indiquaient un risque relatif de 0.96 (0.72-1.28) pour les hommes mesurant >177 cm versus < 170 cm de l'étude I et II réunis et 1.04 (0.62-1.73) pour les femmes de >165 cm versus <157 cm, l'exclusion des répondants substitués, indique respectivement des risques relatifs de 0.91 (0.66-1.25) pour les hommes de l'étude I et II réunis et de 0.84 (0.48-1.48) pour les femmes pour la catégorie de taille la plus haute versus celle de référence. Ainsi, les estimations entre les deux tables demeurent semblables puisque les intervalles de confiance se chevauchent. Ceci indique que les informations obtenues des répondants substitués ne modifient pas de façon importante les risques relatifs estimés dans l'analyse principale.

Tableau 7 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among self-respondents men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Men pooled				Women			
Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate	Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate
< 170	223/220	1.00	1.00	<157	61/91	1.00	1.00
170-177	331/346	0.98 (0.76-1.25)	0.96 (0.73-1.27)	157-165	110/189	0.85 (0.57-1.28)	0.84 (0.50-1.41)
> 177	185/231	0.83 (0.63-1.09)	0.91 (0.66-1.25)	> 165	63/133	0.69 (0.44-1.08)	0.84 (0.48-1.48)
P for Trend	-	0.34	0.002	-	-	0.26	0.78

Multivariate model: Adjusted for age (continuous), father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

6.3. Analyse stratifiée selon les sous-types histologiques

Suite aux résultats de l'analyse principale, l'analyse selon les sous-types histologiques donne les mêmes résultats autant pour l'adénocarcinome que pour le carcinome squameux. Un risque relatif inverse pour les hommes est observé pour le carcinome à petites cellules. Comme dans l'analyse principale, les deux (2) modèles effectués sont d'abord ajustés le premier pour l'âge puis le second pour les variables suivantes : profession du père dans l'enfance, statut de répondant, tabagisme, éducation, revenu et exposition aux cancérigènes professionnels.

Pour les hommes mesurant >177 cm versus <170 cm de l'étude I et II réunis, les risques relatifs des modèles multivariés sont de 0.81 (0.53-1.23) pour l'adénocarcinome, 1.19 (0.82-1.71) pour le carcinome squameux et 0.80 (0.50-1.29) pour le carcinome à petites cellules (tableau 8). Cependant, une association inverse et significative de 0.62 (0.40-0.96) pour le carcinome à petites cellules est observée chez les hommes mesurant 170-177 cm versus ceux <170 cm dans le modèle multivarié et celui ajusté pour l'âge pour l'étude I et II réunis.

Pour les femmes, celles mesurant > 165 cm versus <157 cm ont un risque relatif 0.88 (0.47-1.66) pour l'adénocarcinome, 1.10 (0.46-2.66) pour le carcinome squameux et 1.26 (0.54-2.98) pour le carcinome à petites cellules.

Ainsi les résultats selon les sous-types histologiques informent qu'il n'existe pas d'association entre taille à l'âge adulte et risque de cancer de poumon pour l'adénocarcinome et le carcinome squameux chez les hommes et les femmes. Toutefois, une association inverse semble exister pour le carcinome à petites cellules chez les hommes qui mesurent 170-177 cm versus ceux <170 cm.

Tableau 8 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among men living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II pooled by histologic subtype

Height categories	Men pooled			
	All histologic subtype	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell lung carcinoma
# Cases and controls < 170	319/249 1.00 (Ref)	80/249 1.00 (Ref)	116/249 1.00 (Ref)	73/249 1.00 (Ref)
170-177	469/398 0.93 (0.73-1.20)	130/398 0.89 (0.62-1.27)	190/398 1.07 (0.78-1.48)	130/398 0.62 (0.40-0.96)
> 177	297/253 0.96 (0.72-1.28)	75/253 0.81 (0.53-1.23)	118/253 1.19 (0.82-1.71)	75/253 0.80 (0.50-1.29)
P for Trend	0.32	0.59	0.65	0.09

Multivariate models were adjusted for father’s occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

Tableau 9 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among women living in Montreal between 1996-2002 by histologic subtype

Women				
Height categories	All histologic subtype	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell lung carcinoma
# Cases and controls <157	90/92 1.00 (Ref)	39/92 1.00 (Ref)	16/92 1.00 (Ref)	16/92 1.00 (Ref)
157-165	163/191 0.84 (0.52-1.35)	74/191 0.81 (0.46-1.46)	39/191 1.16 (0.53-2.53)	24/191 0.58 (0.25-1.36)
> 165	110/135 1.04 (0.62-1.73)	46/135 0.88 (0.47-1.66)	18/135 1.10 (0.46-2.66)	27/135 1.26 (0.54-2.98)
P for Trend	0.30	0.78	0.93	0.11

Multivariate models were adjusted for father’s occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

6.4. Analyse stratifiée selon l'intensité du tabagisme

En ce qui concerne les analyses stratifiées selon l'intensité du tabagisme, les répondants ont été subdivisés en deux groupes. Le premier groupe, celui des non-fumeurs et des fumeurs légers est composé des personnes n'ayant jamais fumé (n=22 cas et n=136 témoins parmi les hommes, n=17 cas, n=179 témoins parmi les femmes), ainsi que celles qui se trouvent sur le premier quintile du *Comprehensive smoking index* (CSI) qui est construit parmi les personnes fumeuses (n=78 cas et n=235 témoins parmi les hommes, n=14 cas, n=93 témoins parmi les femmes). Le second groupe, celui des fumeurs modérés et gros-fumeurs, comprend les quatre (4) quintiles du CSI (n= 985 et n=529 témoins parmi les hommes, n=332 cas, n=146 témoins parmi les femmes).

Il est important de remarquer premièrement, que les effectifs des cas non-fumeurs et fumeurs légers dans les deux études sont très faibles. Ceci se répercute sur les intervalles de confiance très étendus des risques relatifs estimés pour le premier groupe des non-fumeurs et fumeurs légers chez les deux sexes. Les tests d'interaction effectués entre taille et tabagisme indiquent un $P=0.49$ pour les hommes (étude I et II réunis) et $P=0.05$ pour les femmes. Ainsi, chez les hommes non-fumeurs et fumeurs légers de l'étude I et II réunis, le OR de ceux situés sur la catégorie de taille la plus élevée est de 0.94 (0.49-1.82) versus ceux situés sur la catégorie la plus basse. Cependant, les résultats observés chez les femmes indiquent que le tabagisme est un modificateur de la mesure d'effet dans la relation entre taille à l'âge adulte et risque de cancer de poumon chez celles-ci. En effet, les femmes qui appartiennent au groupe des non-fumeurs et fumeurs légers, présentent un risque relatif positif et significatif de 4.08 (1.11-15.0) pour celles situées dans la catégorie de taille la plus élevée versus celle la plus basse.

Tableau 10 Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer by smoking, among men and women living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Men pooled			Women		
Height categories	Never/light	Moderate/high	Height categories	Never/light	Moderate/high
#Cases/controls			#Cases/controls		
< 170	33/12 1.00 (ref)	286/137 1.00 (ref)	<157	03/66 1.00 (ref)	87/26 1.00 (ref)
170-177	43/152 1.16 (0.66-2.04)	426/246 0.88 (0.67-1.17)	157-165	11/120 2.02 (0.53-7.6)	152/71 0.71 (0.41-1.24)
> 177	24/107 0.94 (0.49-1.82)	273/146 0.94 (0.68-1.30)	> 165	17/86 4.08 (1.11-15.0)	93/49 0.73 (0.40-1.33)
P for Trend	0.77	0.67		0.06	0.45

Multivariate model: Adjusted for age (continuous), father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family (low, medium, high)

7. Discussion

7.1. Retour sur les résultats

Nous avons estimé le risque de cancer du poumon associé à la taille chez les hommes et chez les femmes au sein de la population québécoise à deux périodes données soit 1979-1986 et 1996-2002. Notre analyse ne soutient pas l'existence d'une association chez aucun des deux sexes. Ce résultat demeure semblable lorsque l'analyse fut restreinte aux participants ayant répondu par eux-mêmes. Lorsque l'analyse fut effectuée selon les sous-types histologiques de la tumeur, une association inverse et significative pour le carcinome à petites cellules est observée chez les hommes de 170-177 cm versus <170 cm dans l'étude I et II réunis. Aussi, lorsqu'une analyse stratifiée selon l'intensité du tabagisme fut menée, une augmentation du risque pour les femmes mesurant >165 cm versus <157 cm fut observée chez celles appartenant au groupe des non-fumeurs et fumeurs-légers.

7.2. Comparaison avec les études précédentes

La littérature portant sur l'association entre taille à l'âge adulte et cancer du poumon n'est pas concluante et les résultats sont inconsistants. Tel que mentionné précédemment dans le chapitre 2, on compte trois revues systématiques⁹¹⁻⁹³ de la première étude en 1983 jusqu'en 2016 qui ont traité de l'association entre taille et cancer du poumon pour les hommes et les femmes. Deux^{91,93} de ces revues sont très récentes et les trois revues combinées comportent l'ensemble des études publiées dans la littérature à ce jour. Suivant les objectifs et les intérêts du mémoire, seules onze études ont fait l'objet d'une recension détaillée dans le chapitre 2. Les raisons spécifiques pour l'exclusion des autres études y étaient aussi présentées.

Parmi les 11 études présentées, quatre ont indiqué des associations positives^{90,106,111,113} parmi lesquelles deux^{90,106} étaient statistiquement significatives et pour les sept autres,^{9,105,107-110,112} les associations rapportées étaient nulles. La méta-analyse d'une des revues⁹¹ a montré des résultats de faible magnitude selon le statut de fumeur. Ces résultats indiquaient une non-association entre taille et cancer du poumon ou une association à la limite de la significativité autant chez les hommes que chez les

femmes. En général, quelques différences existent sur le plan méthodologique dans les études recensées. Une des études qui a rapporté un risque relatif positif et significatif a mentionné avoir contrôlé pour l'ethnicité dans l'étude;⁹⁰ mais aucun détail sur la distribution ethnique des groupes n'est fourni et on a pas d'information sur comment la variable fut opérationnalisée. Aussi, dans plusieurs de ces études^{90,106,112,116} le contrôle du tabagisme ne semble pas adéquat puisque la durée et l'intensité ne sont pas toujours présentes au-delà du statut de fumeur du participant (jamais fumé; ancien fumeur; fumeur actuel). L'ethnicité et le tabagisme représentent d'importantes variables de confusion potentielles dans la relation taille-cancer. Un ajustement insuffisant pour ces variables peut être à l'origine d'une confusion résiduelle pouvant mener à des faux résultats. De plus, une seule étude¹¹³ à ce jour a examiné l'importance des conditions socioéconomiques durant l'enfance à travers leur lien intrinsèque avec la taille et l'état de santé à l'âge adulte,^{78,118,139,166,167} Pourtant, la relation entre la taille à l'âge adulte et les conditions socioéconomiques durant l'enfance est beaucoup rapportée dans la littérature^{76-78,117,118} et les études portant sur la taille et le cancer du poumon encouragent les investigations basées sur cette relation.

L'absence d'association entre taille et cancer de poumon que nous avons observé concorde largement avec les résultats rapportées par la plupart des études^{9,105,107-113} effectuées jusqu'à nos jours ainsi qu'avec la seule autre étude ayant investigué les conditions socioéconomique durant l'enfance.¹¹³

Dans les autres études^{90,106} où contrairement l'association entre taille et risque de cancer du poumon était positive et significative, on trouve d'abord l'étude de Lee et Kolonel.⁹⁰ Ceux-ci en utilisant un devis cas-témoin imbriqué, ont appareillé chacun des 80 cas à 19 témoins selon le sexe, la race, le statut de tabagisme et l'âge exact à l'entrevue. Les informations anthropométriques sur la taille ont été auto-rapportées à l'entrée dans la cohorte. Après ajustement des variables d'appareillement, de l'éducation et du revenu familial, leurs résultats indiquent 3.7 fois plus de risque pour les hommes fumeurs situés sur le plus haut tertile versus le plus bas et 1.8 fois pour les femmes situées au au-delà du 50^e percentile versus celles situées en deçà. L'association est aussi significative chez les hommes et les femmes non-fumeurs (résultats non publiés). Malgré que les auteurs ont mentionné la présence de différents groupes ethniques dans l'étude, ils

n'ont pas fourni de détail sur la distribution en termes d'origine ethnique de leur population ni comment ils ont opérationnalisé leur variable ethnicité. De plus, avec n=80 cas, leur effectif est relativement faible. Ainsi, sachant la variation importante de la taille selon l'origine ethnique,^{42,134,159} il est possible de spéculer qu'une potentielle confusion résiduelle par l'ethnicité qui aurait pu mener aux résultats rapportées n'est pas à écarter. Comparativement, nos résultats apparaissent plus solides dans le sens où nous avons eu l'avantage de contrôler par l'ethnicité par restriction à un seul groupe ethnique qui représente près de 70% de notre population étudiée. Dans la seconde étude, aussi de cohorte effectuée par Sung et al.,¹⁰⁶ 44 214 hommes et 339 575 femmes ont été inclus dans les analyses. La taille fut mesurée par des échelles standardisées. Les variables considérées sont celles usuelles du SSE, l'IMC, le revenu et le lieu secteur de résidence. La taille est analysée sous forme catégorielle et continue et les modèles sont construits de façon graduelle sous examen des variables de confusion potentielles. Les résultats montrent un risque significatif de 1.07 pour chaque augmentation de 5 cm pour les hommes et de 1.05 pour les femmes. Toutefois, leur contrôle du tabagisme dans les modèles est peu optimal. En utilisant simplement le statut de tabagisme des participants (jamais fumé, fumeur actuel et ancien fumeur), plusieurs autres dimensions ne sont pris en compte tels que la durée de consommation et l'intensité qui sont importantes considérant la relation tabagisme et cancer du poumon. Aussi, aucune stratification selon cette variable ne fut effectuée. De ce fait, il n'est pas impossible d'envisager que les résultats observés par Sung et al. auraient probablement été atténués avec une mesure du tabagisme plus adéquate. Par ailleurs, la similarité de nos résultats qui se comparent à la plupart des études et notre méthode rigoureuse quant au contrôle des principales variables de confusion favorisent la solidité de nos résultats versus celles des études qui indiquent des résultats contraires.

Nos résultats concordent aussi plus particulièrement avec les études^{107,164,165} ayant suggéré que l'association entre taille et cancer du poumon est plus forte chez les femmes n'ayant jamais fumé.^{107,164,165} Bien qu'ils n'aient pas montré leurs résultats, Lee et Kolonel⁹⁰ ont aussi indiqué qu'une association significative entre taille et cancer du poumon était observée chez les femmes non fumeuses. Dans notre étude, le test d'interaction effectué entre la taille à l'âge adulte et l'index de consommation tabagique

(CSI) des participants était significatif chez les femmes mais pas chez les hommes. Nous avons en effet observé une association positive et significative entre taille et cancer du poumon chez les femmes appartenant au groupe des non-fumeurs et fumeurs légers. La tendance monotone est sur le bord de la significativité. L'association positive, fut atténuée mais demeurerait toujours significative lorsque l'indice de masse corporelle fut introduit dans notre modèle. Bien que notre nombre de cas pour le groupe non-fumeurs et fumeurs légers n'est pas optimal, nos observations sont similaires à celles précédemment rapportées par d'autres études dont Kabat et al.,¹⁶⁴ Green et al.,¹⁰⁷ ainsi que Rauscher et al.¹⁶⁵ Effectivement pour Kabat et al, l'exclusion des cas ayant été diagnostiqué durant les 5 premières années de suivi a atténué les résultats observés. Ceci a mené les auteurs à suggérer que c'est probablement la prise de poids près du moment du diagnostic qui serait à l'origine de l'association positive observée chez ces femmes non fumeuses ou qui fument peu. Par ailleurs, nous avons également observé une relation inverse et significative entre taille et cancer du poumon chez les femmes en surpoids ou obèses. Ce résultat s'explique par le fait que l'excès des tissus adipeux favorise la production de l'insuline qui à son tour, favorise celui de l'IGF- 1 et la sécrétion des stéroïdes sexuels ainsi que la prolifération cellulaire. Ce mécanisme supprime aussi l'apoptose et ainsi, favoriserait l'amélioration de la fonction immunitaire en plus d'inhiber la carcinogenèse.¹¹⁵

En bref, le nombre croissant des études montrant une absence d'association entre taille et cancer du poumon est plus important que le nombre de celles ayant présenté des associations positives et significatives et de celles ayant montré des résultats positifs et non significatifs. Il fut en effet suggéré dans la littérature que malgré la forte association observée entre la taille et d'autres cancers tels que ceux du sein et de la prostate,^{8,10,11,148,168-171} l'association avec les cancers causés par le tabagisme tels que cancer de la bouche, du pharynx et du poumon si elle existe, serait de faible grandeur.^{107,172} Le risque que comporte le tabagisme est tellement fort qu'il masque probablement, celui de la taille. De ce fait, les résultats des études qui ont montré des résultats positifs et significatifs, puisqu'ils n'ont pas ajusté correctement pour toutes les dimensions du tabagisme, souffrent possiblement d'une confusion résiduelle.

Par ailleurs, à l'état actuel des connaissances, notre étude est la première ayant analysé la relation entre taille et sous-types histologiques de cancer du poumon. Plus encore, elle rapporte une association inverse et significative pour les hommes pour le carcinome à petites cellules. Toutefois, cette association n'affiche pas une tendance monotone, l'effectif de nos cas selon la taille est relativement faible et une explication à cet effet dans la littérature n'est pas encore fournie. De ce fait, la possibilité que ce résultat est dû à la chance n'est pas à écarter et d'investigations futures sont nécessaires.

7.3. Forces et limites de l'étude

Comparativement aux autres études, les deux bases de données utilisées comprenaient un important nombre de participants autant hommes que femmes et représentent une opportunité exceptionnelle qui nous a permis d'étudier la relation entre taille et cancer du poumon exclusivement dans un seul groupe ethnique. Nous avons également l'avantage indéniable de considérer l'existence de ce risque pour des différentes cohortes de générations différentes chez les hommes québécois soit pour ceux âgés de 35-70 ans entre 1979-1986 et 35-75 ans entre 1996-2002. Ce qui nous permet de valider nos propres résultats au sein de la même population.

Aussi dans ces populations, nous avons pu observer la tendance d'augmentation de la taille entre les générations. Les hommes participants de l'étude I étaient moins grands comparés à ceux de l'étude II. Ceci serait dû aux modifications des conditions socioéconomiques, particulièrement la nutrition et à la maturation avancée des jeunes dans la société.^{72,136} Par ailleurs, il nous faut aussi noter qu'en plus de l'important nombre de cas et témoins dans les deux études, la couverture de la presque quasi-totalité des cas (98%) survenus dans les 18 grands hôpitaux sur le territoire montréalais est très appréciable. Des analyses stratifiées selon l'intensité du tabagisme ont permis de confirmer les résultats des études antérieures qui montraient que les femmes non-fumeuses et fumeuses légères ont un risque plus élevé de cancer et les analyses selon le sous-type histologique de la tumeur semblent suggérer une association inverse chez les hommes de 170-177 cm versus < 170 cm pour le carcinome à petites cellules. Ce dernier résultat est un nouvel élément apporté par notre étude dans la littérature sur l'étiologie du cancer de poumon. Notre étude est en effet la première à examiner l'association entre

taille à l'âge adulte et sous-types histologiques. Le fait qu'elle suggère une association inverse pour les hommes pour un sous-type en particulier informe sur une nouvelle dimension qui appelle à d'autres investigations plus poussées pour valider ce résultat et élucider les mécanismes qui seraient impliqués.

Par ailleurs les analyses de sensibilité qu'on a effectuées, ont aussi permis de confirmer que l'utilisation de la taille auto-rapportée en incluant les répondants substitués dans les analyses n'affecte pas de façon importante les risques relatifs estimés.

Lorsqu'il s'agit des informations manquantes sur des variables aussi importantes dans cette étude comme la taille ou le tabagisme, les observations ont simplement été exclues des analyses. Pour d'autres variables comme le poids, nécessaire pour la construction de la variable IMC, le pourcentage des données manquantes étant inférieur à 6%, une imputation basée sur la valeur moyenne associée au sexe, au groupe d'âge et au statut de cas ou de témoin du répondant leur a été assignée.

7.3.1. Précision

S'agissant de la précision des analyses, malgré la restriction des données uniquement aux répondants d'origine ethnique canadienne française, les risques relatifs estimés sont demeurés précis pour les analyses principales. Par contre, dans la stratification selon l'intensité du tabagisme, nous avons dû catégoriser les non-fumeurs avec les fumeurs légers (situés sur le premier quintile de l'index de tabac CSI) d'une part et les fumeurs modérés avec les grands fumeurs (situés sur les 4 quintiles les plus élevés de l'index de tabac) d'autre part. Or, la proportion des non-fumeurs, particulièrement chez les cas dans les deux bases de données est au départ très faible. Lorsque le risque du cancer de poumon est estimé selon les catégories de la taille, la précision des risques relatifs pour le groupe des non-fumeurs/fumeurs légers a été affectée. Ceci est également observable dans la stratification selon les sous-types histologiques. Malgré le nombre important des cas et témoins dans l'étude, la restriction selon l'ethnicité aux canadiens français a réduit les effectifs des cas de façon importante dans les analyses plus fines. Ceci s'observe au niveau des effectifs des cas et témoins et à l'étendue des intervalles de confiance.

7.3.2. Biais d'information

Dans cette étude, les données relatives à la taille sont rapportées par le répondant lui-même (dans la plupart des cas) ou par son répondant substitut. Même si plusieurs études ont observé une forte corrélation entre la taille mesurée et celle auto-rapportée, ces études soutiennent que l'auto-rapport mène à une surestimation de la taille moyenne des participants.^{121-123,126} Ceci plus particulièrement lorsque le répondant substitut ne connaît pas avec exactitude la taille du cas ou du témoin qu'il représente. Toutefois, lors de la collecte des données, aucune emphase n'a été mise sur la taille et les participants n'avaient pas nécessairement un souci de complaisance sociale qui les aurait menés à surestimer leur taille. Ainsi, la littérature soutient que les données anthropométriques auto-rapportées demeurent valides et utilisables.^{125,126,128} D'ailleurs, l'analyse de sensibilité portant exclusivement sur les personnes ayant répondu par elles-mêmes a indiqué que les données des répondants substitut n'affectent pas les estimés obtenus entre taille à l'âge adulte et risque de cancer de poumon.

7.3.3. Biais de sélection

Le souci de limiter le biais de sélection a été pris en compte dès la conception des deux études. Il est en effet important de rappeler que la sélection des cas s'est fait avec les registres des hôpitaux en assurant la couverture de la quasi-totalité des diagnostics survenus dans les 18 grands hôpitaux situés sur l'île de Montréal. Ceci a permis de couvrir plus de 98% de la zone d'étude. Plus important, les témoins sélectionnés et appariés aux cas, proviennent également de la même base populationnelle. Ce type de sélection minimise le biais de sélection.¹⁷³

Cependant, l'observation des taux de réponse différents chez les cas et les témoins dans les deux études peut mener à penser que les cas et témoins éligibles mais qui ont refusé de participer sont peut-être différents des participants. Même si c'est le cas, la variable d'exposition étudiée qui est la taille, comporte une prévalence quasi globale et on ne peut avancer que les non-participants sont forcément des personnes susceptibles d'avoir une taille physique plus grande ou plus petite. De plus, la distribution de la taille basée sur les témoins de l'étude est similaire à la distribution de la taille de la population

québécoise publiée dans la littérature pour les mêmes générations.¹³⁰ Ceci suggère que les échantillons des témoins ayant participé dans cette étude ne sont pas biaisés.

7.3.4. *Biais de confusion*

La possibilité de pouvoir contrôler pour le tabagisme en utilisant un index validé (CSI) dans la littérature et prouvé comme meilleure variable à utiliser dans nos études est une plus-value pour le contrôle la principale variable de confusion qu'est le tabagisme pour le cancer du poumon. D'ailleurs, considérant le fait que notre hypothèse explore le rôle de la taille physique dans l'occurrence du cancer du poumon à travers les conditions de vie durant l'enfance, on a aussi été capable d'inclure spécifiquement l'intensité du tabagisme durant l'adolescence dans un des modèles au lieu du CSI qui représente le tabagisme total au cours de la vie du répondant. Dans nos analyses, la variable CSI offrait le meilleur ajustement selon le critère d'Akaike comparativement au tabagisme durant l'adolescence et à l'inclusion des variables individuelles du tabagisme telles que le statut de fumeur, le nombre de paquets fumés, la durée et le temps passé depuis la cessation. Aussi, l'utilisation d'un cadre conceptuel qui considère tous les facteurs de confusion potentiels qu'on retrouve dans la littérature notamment ceux liés à la taille comme les conditions de vie dans l'enfance et l'ethnicité ou ceux liés au cancer du poumon comme le tabagisme et l'exposition aux carcinogènes chimiques professionnels, constitue une force pour cette étude. D'ailleurs notre capacité de pouvoir restreindre nos analyses aux québécois d'origine canadienne française, éliminant de ce fait un potentiel biais de confusion résiduelle est à mentionner; particulièrement dans un contexte nord-américain où le multiculturalisme prévaut grandement. En effet, près de 70% des participants hommes et femmes dans les deux bases d'études sont d'origine ethnique canadienne française. La subdivision de la variable en deux ou trois catégories n'est pas réaliste puisqu'on ne peut fondamentalement pas combiner les autres groupes ethniques dans une seule catégorie à cause de la variation de leur taille moyenne.⁶

8. Conclusion et futures pistes de recherche

Dans cette étude portant exclusivement sur les personnes d'origine ethnique québécoise, nous avons examiné l'existence d'une association entre la taille à l'âge adulte

et le risque de cancer du poumon séparément chez les hommes et chez les femmes. Nous avons également vérifié si cette association a tendance de s'exprimer pour un sous-type histologique précis comme l'adénocarcinome, le carcinome squameux ou le carcinome à petites cellules et avons envisagé une potentielle modification d'effet par le tabagisme.

Les résultats indiquent que la taille comme marqueur pour les expositions environnementales durant l'enfance n'est pas un facteur de risque pour le cancer de poumon ni pour les hommes, ni pour les femmes en général mais que les femmes appartenant au groupe des non-fumeurs et fumeurs légers présentent un risque positif. Aussi, une association inverse et statistiquement significative fut observée particulièrement chez les hommes pour le carcinome à petites cellules.

Une piste d'analyse future prometteuse serait d'investiguer plus en profondeur avec des effectifs plus vastes, l'association entre la taille et les sous-types histologiques de cancer de poumon pour comparer les résultats avec nos observations et suggérer des hypothèses explicatives plausibles. Il serait aussi intéressant de répliquer les analyses au sein d'autres groupes ethniques homogènes ou une base de données qui contient une distribution relativement équivalente en termes d'ethnicité qui permettra une comparaison entre groupes ethniques. Ceci devrait aussi permettre d'identifier avec plus de précision l'importance de la nutrition, des maladies et de toute autre caractéristique environnementale qui pourrait influencer la croissance des individus durant l'enfance et par ce fait, leur état de santé à l'âge adulte.

ANNEXES

A.1. Méthode et synthèse du matériel recueilli pour la recension des écrits entre taille et cancer du poumon

1. Critères de sélection pour la recension des écrits

Une surveillance active et continue de la littérature fut effectuée pour la sélection des écrits. Pour être choisis, les articles devaient répondre aux critères d'inclusion suivants: avoir été publiés jusqu'en 2016, porter sur les humains, écrit en français ou en anglais et avoir un devis de type cohorte, cas-témoin ou cas-témoin niché. L'exposition doit être la taille physique et l'issue, le cancer de poumon (parmi les types identifiés s'il s'agit d'une analyse sur plusieurs sites). Un taux d'incidence selon les groupes ou un risque relatif (odds ratio ou hazard rate) doit être disponible. Enfin, l'analyse doit être faite pour les hommes et les femmes, séparément ou non.

2. Recherche bibliographique

Les principaux articles décrits dans la recension ont été recensés par une méta recherche effectuée grâce à l'outil de repérage Maestro disponible via les bibliothèques de l'Université de Montréal. Cette base indexe plusieurs banques bibliographiques dont PubMed, CINAHL et EMBASE. Certains articles nous ont menés vers Science Direct qui à son tour offre d'intéressantes suggestions dans le même thème selon l'article consulté. Web of Science a également été utilisé comme outil d'analyse de citations et indique tout un réseau d'articles qui traitent du même thème de recherche. Trois revues systématiques jusqu'en 2016 ont été repérées et une référence croisée dans tous les articles à ce jour a permis de sélectionner tous les articles qui auraient pu être manqués. La réduction fut faite sur la base de certains critères d'exclusion dont le titre et/ou l'abstract, la langue, l'apparition double, le rapport de l'IMC comme donnée anthropométrique mais pas de la taille, le non rapport de la taille à l'âge adulte et l'absence de la mesure d'effet sous forme de taux d'incidence ou de risque relatif. Des études publiées par le même auteur portant sur des bases d'études différentes ont été incluses.

Une combinaison des mots clés suivants dérivés des MeSH a été utilisée : "*body size*" OR "*height*" OR "*adult height*" OR "*anthropometr**" AND "*cancer*" OR "*lung cancer*" OR "*neoplasia*". Un total de 20 articles portant sur la taille et cancers/cancer du poumon fut répertorié puis réduit à 12 après exclusion portant sur les critères mentionnés ci haut.

Études portant sur l'association entre taille à l'âge adulte et risque de cancer du poumon

Leading author, publication year	Design/study name	Cancer site	Number of cases	Gender	Assessment of height	Height cut-points	RR (95% CI)	Adjusted for smoking	Adjustment for confounders
Green, 2011	Cohort/Million women study, 1996-2008. 9.4 yrs	Lung and 16 cancers sites	8074	F	measured	Per 10 cm increase	1.03 (0.98-1.08) 99% CI	Y (never, past, current 1-14 cigarettes per day, current ≥15 cigarettes per day)	Age, region, SES, smoking, alcohol intake, BMI, strenuous exercise, age at menarche, parity, age at first birth
Kabat, 2012	Cohort/Canadian National Breast Screening	Lung and 18 cancer sites	757	F	measured	Per 10cm increase	0.93 (0.82-1.06) ever smok.	Y (ever vs. never)	Age, education years, smoking, BMI, parity, age at first live birth, oral contraceptive use, menopausal status, hormone replacement therapy
Gunnell, 2003	Cohort/The Caerphilly study	Lung & (4 cancer sites)	2512	M	measured	Per 1 SD (6 cm)	1.21 (0.96-1.51)	Y never smoked, ex-smoker (>10 yr, 5-9 yr, 1-4 yr, <1 yr), cigar or pipe smoker, and current cigarette smoker (1-14, 15-24, 25+ per day)	Age, BMI, trunk length, birth weight, social class, smoking, father employment
Hebert, 1997	Cohort/The Physicians' Health Study	Lung, Prostate, Colorectal	170	M	measured	H vs L	1.07 (0.63-1.83)	Y (never, past, current: < 20, 20+ cigarettes per day)	Age, BMI, smoking, alcohol, exercise frequency and treatment assignments
Kabat, 2014	Cohort/NIH-AARP Diet and Health Study	Lung and others anatomic sites	9515	M/F	measured	Per SD, 10 cm increase	1.04(1.00-1.07) M 0.97 (0.92-1.02) F ever smok	Y smoking (never smoked, quit ≥5 years ago, quit 1-4 years ago, quit <1 year ago or current smoker, missing)	Age at entry, education, race, smoking status, and BMI. In women, age at first menstruation was also included.
Sung, 2009	Cohort/Cohort Study of a Korean Adult Population	Lung and others cancer sites	5396	M/F	measured	per 5cm increase	1.07 (1.04-1.10) M 1.05 (0.99-1.13) F	Y (never smoker, former smoker, currently smoking fewer than 20 cigarettes per day, currently smoking at least 20 cigarettes per day)	Age, body mass index, smoking, alcohol, exercise, occupation, monthly salary and area of residence
Albanes, 1988	Cohort/NHANES I	Lung and others cancer sites	114	M	measured or self-reported	H vs L	1.1(0.6-2.0) M not shown for F	Y Smoking status No detail	Age, race, smoking, income, BMI

Goodman, 1993	Case-control/Population based	Lung only	748/1626	M/F	self-reported	Per increment of 2SD	1.0 (0.8-1.4) M 1.4 (0.9-2.1) F	Y smoking status (ever vs. never smoked tobacco), and pack-years of cigarette use	Age, ethnicity, smoking
Lee, 1983	Case-control/Hnested/Hawai residents	Lung	80	M/F	self-reported	H vs L tertile	3.2 (1.1-9.1) M 3.7 (1.2-11.5) F	Y non-smokers, smokers,	Age at interv, socioeconomic, education, family income, smoking
Kabat, 2013	Cohort/Women's health initiative	Lung and other sites	1735863	F	self-reported	per 10 cm	1.09 (1.00 -1.19)	Y smoking status (never, <20 pack-years, 20 pack-years)	age, alcohol, pack-years, hormone therapy, education, ethnicity, and randomization status
Walter, 2013	Cohort/Vital	Lung and other sites	743	M/F	self-reported	per 5 cm increase	1,04 (0.90- 1.19)	Y Non-smoker, smokers... pack-years	age, race, education, marital status, BMI , physical activity, smoking, alcohol, fruit and vegetable consumption), red meat consumption, energy intake aspirin, and other health related

A.2. Présentation détaillée de certaines tables pour lesquelles seules les données réunies (étude I et étude II) concernant les hommes furent montrés

Table 7. Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among self-respondents males and females living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Height categories	Men						Men pooled		
	Study I			Study II			#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate
	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate			
< 170	142/88	1.00	1.00	81/132	1.00	1.00	223/220	1.00	1.00
170-177	170/127	0.81 (0.57-1.15)	0.74 (0.49-1.12)	161/219	1.16 (0.82-1.64)	1.20 (0.81-1.77)	331/346	0.98 (0.76-1.25)	0.96 (0.73-1.27)
> 177	88/61	0.85 (0.56-1.31)	0.93 (0.57-1.54)	97/170	0.84 (0.58-1.23)	0.92 (0.59-1.41)	185/231	0.83 (0.63-1.09)	0.91 (0.66-1.25)
P for Trend	-	0.4995	0.3218	-	0.1550	0.3336	-	0.3382	0.0019

Multivariate model: Adjusted for age (continuous), father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

Table 8. Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer among males and females living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II by histologic subtype

Adenocarcinoma									
Men									
	Study I			Study II			Men Pooled		
Height categories	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate	#Cases/ Controls	Age-adjusted	Multivariate²
< 170	36/103	1.00	1.00	44/146	1.00	1.00	80/249	1.00	1.00
170-177	41/154	0.75 (0.45-1.25)	0.75 (0.42-1.34)	89/244	1.17 (0.77-1.78)	0.99 (0.61-1.59)	130/398	0.99 (0.71-1.36)	0.89 (0.62-1.27)
> 177	26/69	1.05 (0.58-1.90)	0.86 (0.43-1.73)	49/184	0.81 (0.51-1.30)	0.73 (0.43-1.27)	75/253	0.87 (0.60-1.26)	0.81 (0.53-1.23)
P for Trend	-	0.3874	0.6244	-	0.2072	0.4109	-	0.7037	0.5945
Squamous cell carcinoma									
< 170	72/103	1.00	1.00	44/146	1.00	1.00	116/249	1.00	1.00
170-177	90/154	0.83 (0.56-1.25)	0.88 (0.55-1.41)	100/244	1.36 (0.90-2.05)	1.28 (0.80-2.04)	190/398	1.07 (0.81-1.42)	1.07 (0.78-1.48)
> 177	56/69	1.16 (0.73-1.85)	1.24 (0.71-2.16)	62/184	1.12 (0.72-1.75)	1.15 (0.68-1.93)	118/253	1.10 (0.80-1.51)	1.19 (0.82-1.71)

² Given the small number of proxy (n=5) among females controls, multivariate models are not adjusted for respondent status (self/proxy)

Per 5 cm increment	-	0.3209	0.4153	-	0.2917	0.5878	424/900	0.8315	0.6511
Small cell lung carcinoma									
< 170	45/103	1.00	1.00	28/146	1.00	1.00	73/249	1.00	1.00
170-177	29/154	0.41 (0.24-0.70)	0.42 (0.23-0.77)	43/244	0.89 (0.53-1.50)	1.02 (0.52-1.98)	72/398	0.61 (0.42-0.88)	0.62 (0.40-0.96)
> 177	25/69	0.77 (0.43-1.39)	0.89 (0.44-1.78)	33/184	0.82 (0.47-1.44)	0.91 (0.45-1.85)	58/253	0.77 (0.51-1.14)	0.80 (0.50-1.29)
Per 5 cm increment	-	0.0039	0.0129	-	0.7924	0.9321	203/900	0.0313	0.0938

Multivariate : Additionally adjusted for father's occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family income (low, medium, high)

Table 10. Multivariate odds ratios (95% confidence intervals) for the association between adult-attained height and the risk of lung cancer by smoking, among males and females living in Montreal between 1979–1986 for Study I and 1996-2002 for Study II

Height categories	Men				Men Pooled	
	Study I		Study II		Never/light	Moderate/high ³
	Never/light	Moderate/high	Never/light	Moderate/high		
#Cases/controls < 170	24/47 1.00 (ref)	163/56 1.00 (ref)	09/65 1.00 (ref)	123/81 1.00 (ref)	33/12 1.00 (ref)	286/137 1.00 (ref)
170-177	22/59 0.85 (0.39-1.87)	184/95 0.70 (0.46-1.07)	21/93 1.94 (0.79-4.78)	242/151 1.06 (0.72-1.56)	43/152 1.16 (0.66-2.04)	426/246 0.88 (0.67-1.17)
> 177	15/28 1.10 (0.44-2.76)	112/41 0.94 (0.55-1.60)	09/79 0.86 (0.29-2.50)	161/105 0.99 (0.64-1.51)	24/107 0.94 (0.49-1.82)	273/146 0.94 (0.68-1.30)
P for Trend	0.8440	0.2072	0.1332	0.9236	0.7720	0.6740

Multivariate model: Adjusted for age (continuous), father’s occupation (professional & managerial, skilled non-manual, skilled & partly skilled manual), respondent status (self, proxy), comprehensive smoking indicator (continuous), number of years of education (< 7, 7-12, ≥ 12), mean census tract family (low, medium, high)

³ Given the small number of proxy (n=5) among females controls, multivariate models are not adjusted for respondent status (self/proxy)

1. SCD. Sujet particulier : Prévisions concernant le fardeau futur du cancer au Canada. . In: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf>, ed.: Société canadienne du cancer; 2015.
2. WHO. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Cancer fact sheets 2012.
3. Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. Bethesda handbook of clinical oncology. Philadelphia 2005.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123:21S-49S.
5. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine 2011;32:605-44.
6. Casazza K, Hanks LJ, Thalacker-Mercer A. Insulin-Like Growth Factor System in Different Ethnic Groups and Relationship with Growth and Health. In: Preedy RV, ed. Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. New York, NY: Springer New York; 2012:1471-90.
7. Silventoinen K. Determinants of variation in adult body height. Journal of Biosocial Science 2003;35:263-85.
8. Baer HJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Michels KB. Adult height, age at attained height, and incidence of breast cancer in premenopausal women. International journal of cancer Journal international du cancer 2006;119:2231-5.
9. Kabat GC, Heo M, Kamensky V, Miller AB, Rohan TE. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. International journal of cancer Journal international du cancer 2012;132:1125-32.
10. Lawlor DA, Okasha M, Gunnell D, Smith GD, Ebrahim S. Associations of adult measures of childhood growth with breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. Br J Cancer 2003;89:81-7.
11. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2008;17:2325-36.
12. Bjorge T, Tretli S, Lie AK, Engeland A. The impact of height and body mass index on the risk of testicular cancer in 600,000 Norwegian men. Cancer causes & control : CCC 2006;17:983-7.
13. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. Br J Cancer 2010;103:1467-74.
14. Rasmussen F, Gunnell D, Ekblom A, Hallqvist J, Tynelius P. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. Cancer causes & control : CCC 2003;14:595-8.
15. Richiardi L, Vizzini L, Pastore G, Segnan N, Gillio-Tos A, Fiano V, et al. Lifetime growth and risk of testicular cancer. International journal of cancer Journal international du cancer 2014;135:695-701.
16. Aune D, Vieira AR, Chan DS, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Height and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer causes & control : CCC 2012;23:1213-22.
17. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjorge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. Cancer causes & control : CCC 2005;16:987-96.

18. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003;88:1038-43.
19. Otani T, Iwasaki M, Inoue M. Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study. *Cancer causes & control : CCC* 2005;16:839-50.
20. Kashyap A, Bujamma D, M NB. *Bioinformatics of Non Small Cell Lung Cancer and the Ras Proto-Oncogene*: Springer; 2014.
21. IARC. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. (chap. 1)2004.
22. Aage H, Steen M. Etiology of lung cancer. In: Hansen H, ed. *Textbook of Lung Cancer*: CRC Press; 2008:1-9.
23. SCD. *Cancer du poumon à petites cellules*. . In: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf>, ed. <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf> ed: Société canadienne du cancer; 2015.
24. Hrubec Z, McLaughlin J. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year followup, 1954–1980. . In: Burns D, Garfinkel L, J S, eds. *Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control*: Bethesda, Md: U.S. Government Printing Office; 1997:501-30.
25. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *British medical journal (Clinical research ed)* 1981;282:183-5.
26. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1981;27:1-4.
27. Cardenas VM, Thun MJ, Austin H, Lally CA, Clark WS, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study. II. *Cancer causes & control : CCC* 1997;8:57-64.
28. 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. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:1440-50.
29. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *Jama* 1994;271:1752-9.
30. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;315:980-8.
31. Smoking NRCUCoP. *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1986.
32. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, et al. Lung Cancer and Exposure to Tobacco Smoke in the Household. *New England Journal of Medicine* 1990;323:632-6.
33. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-33.

34. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clinics in chest medicine* 2012;33:10.1016/j.ccm.2012.07.001.
35. IARC. *Social Inequalities and Cancer*. LYON1997.
36. Cohen BL. How dangerous is low level radiation? *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis* 1995;15:645-53.
37. Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002;287:1132-41.
38. Institute. NC. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. Bethesda, MD: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.; 2014.
39. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:1276-99.
40. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005;128:370-81.
41. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *The New England journal of medicine* 2006;354:333-42.
42. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2006;17:1017-24.
43. Scarinci IC, Watson JM, Slawson DL, Klesges RC, Murray DM, Eck-Clemens LH. Socioeconomic status, ethnicity, and environmental tobacco exposure among non-smoking females. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2000;2:355-61.
44. Dube S, McClave A, James C, Caraballo R, Kauffmann R, Pechacek T. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years—United States, 2009-2010.
45. Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Nilsson JA, Pehrsson K, Lofdahl CG. Socio-economic status and lung cancer risk including histologic subtyping--a longitudinal study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2006;51:21-9.
46. IARC. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. In: Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, P B, eds. 1997:65-176.
47. WCRF/AICR. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR (American Institute for Cancer Research); 2007.
48. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-8.
49. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *Journal of cellular biochemistry Supplement* 1995;22:226-30.
50. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio JC, Ronco A, et al. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutrition and cancer* 1999;34:100-10.
51. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study.

- First National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology* 1997;146:231-43.
52. Byers TE, Graham S, Haughey BP, Marshall JR, Swanson MK. Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *American journal of epidemiology* 1987;125:351-63.
53. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *The New England journal of medicine* 1996;334:1150-5.
54. Wang M, Qin S, Zhang T, Song X, Zhang S. The effect of fruit and vegetable intake on the development of lung cancer: a meta-analysis of 32 publications and 20[thinsp]414 cases. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1184-92.
55. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016;27:81-96.
56. Christensen KY, Naidu A, Parent ME, Pintos J, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, et al. The risk of lung cancer related to dietary intake of flavonoids. *Nutrition and cancer* 2012;64:964-74.
57. Lin Z-W. Analysis of the height dependence of site-specific cancer risk in relation to organ mass. *Annals of Translational Medicine* 2016;4.
58. Nallet-staub F. Caractérisation de la voie hippo et de ses effecteurs YAP et TAZ dans la pathologie du mélanome cutané 2012.
59. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature reviews Cancer* 2004;4:505-18.
60. Djiogue S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldebasi Y, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocrine-related cancer* 2013;20:R1-r17.
61. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature reviews Endocrinology* 2011;7:11-24.
62. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002;63:317-32.
63. Coutant R, Bouhours-Nouet N. Endocrine Control and Regulation of Growth Hormone: An Overview. In: Preedy RV, ed. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York, NY: Springer New York; 2012:73-92.
64. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews* 1995;16:3-34.
65. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocrine reviews* 2001;22:818-35.
66. Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2005;230:292-306.
67. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990;71:932-6.
68. Stanger BZ. The Concept of the "Size Set Point" and Implications for Organ Size During Growth. In: Preedy RV, ed. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York, NY: Springer New York; 2012:3-12.

69. Wong WW, Copeland KC, Hergenroeder AC, Hill RB, Stuff JE, Ellis KJ. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins are different between white and African American girls. *The Journal of pediatrics* 1999;135:296-300.
70. Casazza K, Higgins PB, Fernandez JR, Goran MI, Gower BA. Longitudinal analysis of the insulin-like growth factor system in African-American and European American children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:4917-23.
71. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, Whitehead K, Hughes IA, Acerini CL, et al. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study. *The American journal of clinical nutrition* 2009;90:156-61.
72. Cole TJ. Secular trends in growth. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2000;59:317-24.
73. Peck MN, Lundberg O. Short stature as an effect of economic and social conditions in childhood. *Social science & medicine (1982)* 1995;41:733-8.
74. Silventoinen K, Yokoyama Y, Rasmussen F. Twin Studies on Anthropometrics: Exploring the Role of Genetic and Environmental Factors. In: Preedy RV, ed. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York, NY: Springer New York; 2012:59-72.
75. Meredith HV. Body size of infants and children around the world in relation to socioeconomic status. *Advances in child development and behavior* 1984;18:81-145.
76. Bradley RH, Corwyn RF. Socioeconomic status and child development. *Annual review of psychology* 2002;53:371-99.
77. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Smith GD, Gunnell D, Lawlor DA. Socioeconomic differences in childhood growth trajectories: at what age do height inequalities emerge? *Journal of epidemiology and community health* 2012;66:143-8.
78. Webb E, Kuh D, Peasey A, Pajak A, Malyutina S, Kubinova R, et al. Childhood socioeconomic circumstances and adult height and leg length in central and eastern Europe. *Journal of epidemiology and community health* 2008;62:351-7.
79. Hill DJ, Hogg J. Growth factors and the regulation of pre- and postnatal growth. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1989;3:579-625.
80. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *The American journal of clinical nutrition* 2008;87:1107-17.
81. De Onis M. Commentary: Socioeconomic inequalities and child growth. *International journal of epidemiology* 2003;32:503-5.
82. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:4065-74.
83. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1997;21:355-9.

84. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives of physiology and biochemistry* 2008;114:23-37.
85. Jernberg-Wiklund H, Nilsson K. Targeting the IGF-1R signaling and mechanisms for epigenetic gene silencing in human multiple myeloma. *Upsala journal of medical sciences* 2012;117:166-77.
86. Rabiau N, Dechelotte P, Adjakly M, Kemeny JL, Guy L, Boiteux JP, et al. BRCA1, BRCA2, AR and IGF-I expression in prostate cancer: correlation between RT-qPCR and immunohistochemical detection. *Oncology reports* 2011;26:695-702.
87. Cardillo MR, Monti S, Di Silverio F, Gentile V, Sciarra F, Toscano V. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF type I receptor (IGFR-I) expression in prostatic cancer. *Anticancer research* 2003;23:3825-35.
88. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The Lancet Oncology* 2010;11:530-42.
89. Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Height as an independent anthropomorphic risk factor for colorectal cancer. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014;26:1422-7.
90. Lee J, Kolonel LN. Body height and lung cancer risk. *Lancet* 1983;1:877.
91. dos-Santos-Silva I, Denholm R. Height and Risk of Adult Cancers: a Review. *Current Epidemiology Reports* 2016;3:191-200.
92. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiologic reviews* 2001;23:313-42.
93. Kabat GC, Hosgood HD, Rohan TE. Adult Height in Relation to the Incidence of Cancer at Different Anatomic Sites: the Epidemiology of a Challenging Association. *Current Nutrition Reports* 2016;5:18-28.
94. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of weight, body mass index and other anthropometric measurements in relation to site-specific cancers. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1994;57:313-7.
95. Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN. Body mass index as a predictor of cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute* 1985;74:319-23.
96. Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr., Anderson K, Halpern J. Early precursors of pancreatic cancer in college men. *J Chronic Dis* 1983;36:251-6.
97. Drinkard CR, Sellers TA, Potter JD, Zheng W, Bostick RM, Nelson CL, et al. Association of body mass index and body fat distribution with risk of lung cancer in older women. *American journal of epidemiology* 1995;142:600-7.
98. Cochrane AL, Moore F, Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, Wynder E, et al. BODY HEIGHT AND LUNG CANCER RISK. *The Lancet* 1983;321:1162-3.
99. risk E. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2012;41:1419-33.
100. Batty GD, Shipley MJ, Langenberg C, Marmot MG, Davey Smith G. Adult height in relation to mortality from 14 cancer sites in men in London (UK): evidence from the original Whitehall study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2006;17:157-66.

101. Tulinius H, Sigfusson N, Sigvaldason H, Bjarnadottir K, Tryggvadottir L. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 1997;6:863-73.
102. Leon DA, Smith GD, Shipley M, Strachan D. Adult height and mortality in London: early life, socioeconomic confounding, or shrinkage? *Journal of epidemiology and community health* 1995;49:5-9.
103. Wiren S, Haggstrom C, Ulmer H, Manjer J, Bjorge T, Nagel G, et al. Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer causes & control* : CCC 2014;25:151-9.
104. Wynder EL, Goodman MT. Body height and lung cancer risk. *Lancet* 1983;letter 1162-3.
105. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult stature and risk of cancer. *Cancer research* 1988;48:1658-62.
106. Sung J, Song YM, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a Korean adult population. *American journal of epidemiology* 2009;170:53-64.
107. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet Oncology* 2011;12:785-94.
108. Kabat GC, Anderson ML, Heo M, Hosgood HD, Kamensky V, Bea JW, et al. Adult Stature and Risk of Cancer at Different Anatomic Sites in a Cohort of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2013.
109. Kabat GC, Kim MY, Hollenbeck AR, Rohan TE. Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer causes & control* : CCC 2014;25:1697-706.
110. Walter RB, Brasky TM, Buckley SA, Potter JD, White E. Height as an explanatory factor for sex differences in human cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105:860-8.
111. Goodman MT, Wilkens LR. Relation of body size and the risk of lung cancer. *Nutrition and cancer* 1993;20:179-86.
112. Hebert PR, Ajani U, Cook NR, Lee IM, Chan KS, Hennekens CH. Adult height and incidence of cancer in male physicians (United States). *Cancer causes & control* : CCC 1997;8:591-7.
113. Gunnell D, May M, Ben-Shlomo Y, Yarnell J, Smith GD. Height, leg length, and cancer: the Caerphilly Study. *Nutrition and cancer* 2003;47:34-9.
114. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Mesrine S. Height, sitting height, and leg length in relation with breast cancer risk in the E3N cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2012;21:1171-5.
115. Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, et al. Body mass index and risk of lung cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports* 2015;5:16938.
116. Geoffrey C. Kabat, Mimi Y. Kim, Albert R. Hollenbeck, Rohan TE. Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes & Control* 2014;25:1697-706.
117. Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Crialesi R, Grotvedt L, Helmer U, et al. Persistent variations in average height between countries and between socio-economic groups: an overview of 10 European countries. *Annals of human biology* 2000;27:407-21.

118. Galobardes B, Smith GD, Jeffreys M, McCarron P. Childhood socioeconomic circumstances predict specific causes of death in adulthood: the Glasgow student cohort study. *Journal of epidemiology and community health* 2006;60:527-9.
119. Ramanakumar AV, Parent ME, Siemiatycki J. Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada. *American journal of epidemiology* 2007;165:634-42.
120. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2006;53:5-12.
121. Shields M, Connor Gorber S, Tremblay MS. Estimates of obesity based on self-report versus direct measures. *Health reports* 2008;19:61-76.
122. Connor Gorber S, Shields M, M. T. Methodological issues in anthropometry: Self-reported versus measured height and weight. *Proceedings of Statistics* 2008.
123. Shields M, Connor Gorber S, Janssen I, Tremblay MS. Bias in self-reported estimates of obesity in Canadian health surveys: an update on correction equations for adults 2011.
124. Roth LW, Allshouse AA, Lesh J, Polotsky AJ, Santoro N. The correlation between self-reported and measured height, weight, and BMI in reproductive age women. *Maturitas* 2013;76:185-8.
125. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public health nutrition* 2002;5:561-5.
126. Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *European journal of public health* 2011;21:414-9.
127. Xie YJ, Ho SC, Liu ZM, Hui SS-C. Comparisons of Measured and Self-Reported Anthropometric Variables and Blood Pressure in a Sample of Hong Kong Female Nurses. *PLoS ONE* 2014;9:e107233.
128. Pasalich M, Lee AH, Burke L, Jancey J, Howat P. Accuracy of self-reported anthropometric measures in older Australian adults. *Australasian journal on ageing* 2014;33:E27-32.
129. Murray CL, Walsh GW, Connor Gorber S. Using Correction Equations Based on Measured Height and Weight Weakens Associations between Obesity Based on Self-Reports and Chronic Diseases. *Epidemiology Research International* 2013;2013:7.
130. Laprise P, Beauvais B. *Les Québécois de plus en plus grands?: Institut de la Statistique du Quebec*; 2007.
131. VanderWeele TJ, Staudt N. Causal diagrams for empirical legal research: a methodology for identifying causation, avoiding bias and interpreting results. *Law, probability & risk : a journal of reasoning under uncertainty* 2011;10:329-54.
132. Vanderweele TJ, Robins JM. Directed Acyclic Graphs, Sufficient Causes, and the Properties of Conditioning on a Common Effect. *Am J Epid* 2007;166.
133. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Medical Research Methodology* 2008;8:1-15.
134. Yap WS, Chan CC, Chan SP, Wang YT. Ethnic differences in anthropometry among adult Singaporean Chinese, Malays and Indians, and their effects on lung volumes. *Respiratory Medicine* 2001;95:297-304.

135. Sunder M. The making of giants in a welfare state: the Norwegian experience in the 20th century. *Economics & Human Biology* 2003;1:267-76.
136. Tanner JM. Growth as a mirror of the condition of society: secular trends and class distinctions. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition* 1987;29:96-103.
137. Gadgeel SM, Kalemkerian GP. Racial differences in lung cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 2003;22:39-46.
138. Rizwanul I. Poverty and its Effect on Nutrition: Some Questions Based on the Asian Experience. *Nutrition and Poverty - Nutrition policy discussion paper No 16 Kathmandu: UNSSCN; 1997:112.*
139. Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)* 1998;316:1631-5.
140. O'Loughlin J, Karp I, Henderson M, Gray-Donald K. Does Cigarette Use Influence Adiposity or Height in Adolescence? *Annals of epidemiology*;18:395-402.
141. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, Semenciw R, Fincham S. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *International journal of epidemiology* 2001;30:809-17.
142. Zhang M, Li X, Zhang X, Yang Y, Feng Z, Liu X. Association of serum hemoglobin A1c, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels with the occurrence and development of lung cancer. *Molecular and clinical oncology* 2014;2:506-8.
143. Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Statistics in medicine* 2006;25:4132-46.
144. Dietrich T, Hoffmann K. A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *Journal of dental research* 2004;83:859-63.
145. Benn RT. Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. *British journal of preventive & social medicine* 1971;25:42-50.
146. Kabat GC, Heo M, Miller AB, Rohan TE. Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women. *American journal of epidemiology* 2013;177:93-101.
147. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17:813-7.
148. Sequoia JS, Wright ME, McCarron P, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective investigation of height and prostate cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15:2174-8.
149. LeRoith D, Roberts Jr CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003;195:127-37.
150. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet* 2004;363:1346-53.
151. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer. *The Lancet* 2004;363:1336-7.

152. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:1472-89.
153. Courtland HW, Sun H, Beth-On M, Wu Y, Elis S, Rosen CJ, et al. Growth hormone mediates pubertal skeletal development independent of hepatic IGF-1 production. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26:761-8.
154. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. The relationships between pubertal development, IGF-1 axis, and bone formation in healthy adolescents. *Journal of bone and mineral metabolism* 2005;23:76-83.
155. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Gronbaek H, et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Annals of human biology* 2011;38:194-202.
156. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;18:S39-S47.
157. Gerin M, Siemiatycki J, Kemper H, Begin D. Obtaining occupational exposure histories in epidemiologic case-control studies. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association* 1985;27:420-6.
158. J S. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. Boca Raton: CRC Press; 1991.
159. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Ogden CL, Dietz WH. Racial and Ethnic Differences in Secular Trends for Childhood BMI, Weight, and Height. *Obesity* 2006;14:301-8.
160. Trichopoulos D, Lipworth L. Is cancer causation simpler than we thought, but more intractable? *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1995;6:347-9.
161. Albanes D, Winck M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? . *Journal of the National Cancer Institute* 1988;80:3.
162. Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, Ando M, et al. Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Japanese journal of cancer research : Gann* 2002;93:1279-86.
163. Cao H, Wang G, Meng L, Shen H, Feng Z, Liu Q, et al. Association between circulating levels of IGF-1 and IGFBP-3 and lung cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e49884.
164. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body Mass Index and Waist Circumference in Relation to Lung Cancer Risk in the Women's Health Initiative. *American journal of epidemiology* 2008;168:158-69.
165. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *American journal of epidemiology* 2000;152:506-13.
166. Kim J, Son M, Kawachi I, Oh J. The extent and distribution of inequalities in childhood mortality by cause of death according to parental socioeconomic positions: a birth cohort study in South Korea. *Social science & medicine (1982)* 2009;69:1116-26.
167. Okasha M, Gunnell D, Holly J, Davey Smith G. Childhood growth and adult cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2002;16:225-41.
168. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Mesrine S. Height, Sitting Height, and Leg Length in Relation with Breast Cancer Risk in the E3N Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2012;21:1171-5.

169. Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC cancer* 2008;8:278.
170. Ahn J, Moore SC, Albanes D, Huang WY, Leitzmann MF, Hayes RB. Height and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Br J Cancer* 2009;101:522-5.
171. Farwell WR, Lourenco C, Holmberg E, Hall RB, D'Avolio L, Lawler EV, et al. The association between height and prostate cancer grade in the Early Stage Prostate Cancer Cohort Study. *Cancer causes & control : CCC* 2011;22:1453-9.
172. Ahn J, Weinstein SJ, Snyder K, Pollak MN, Virtamo J, Albanes D. No association between serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein-3, and lung cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15:2010-2.
173. Gail MH. Case–Control Study, Population-Based. *Encyclopedia of Biostatistics*: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.