HAL
open science

# Facteurs de risque des cancers de la cavité orale : analyse des données d'un étude cas-témoins en population, l'étude ICARE

Loredana Radoi Pervilhac

## To cite this version:

Loredana Radoi Pervilhac. Facteurs de risque des cancers de la cavité orale : analyse des données d'un étude cas-témoins en population, l'étude ICARE. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T005 . tel-00821931

**HAL Id: tel-00821931**

**https://theses.hal.science/tel-00821931**

Submitted on 13 May 2013

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

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

UNIVERSITE PARIS SUD 11
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS SUD - ECOLE DOCTORALE 420

Année 2013 N°

THÈSE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD 11

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement
Le 26 février 2013 par
Loredana RADOI

# Facteurs de risque des cancers de la cavité orale en France: Analyse des données d'une étude cas-témoins en population, l'étude ICARE

Directeur de thèse : Madame Danièle LUCE

JURY

| | |
|---|---|
| Madame Laurence Meyer, PU-PH | Président |
| Madame Simone Benhamou, Directeur de Recherche Inserm | Rapporteur |
| Monsieur Christian Vacher, PU-PH | Rapporteur |
| Monsieur Louis Maman, PU-PH | Examinateur |
| Monsieur Pascal Guénel, Directeur de Recherche Inserm | Examinateur |
| Madame Danièle Luce, Directeur de Recherche Inserm | Directeur de thèse |

UNIVERSITE PARIS SUD 11
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS SUD - ECOLE DOCTORALE 420

Année 2013 N°

THÈSE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD 11

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement
Le 26 février 2013 par
Loredana RADOI

# Facteurs de risque des cancers de la cavité orale en France: Analyse des données d'une étude cas-témoins en population, l'étude ICARE

Directeur de thèse : Madame Danièle LUCE

JURY

| | |
|---|---|
| Madame Laurence Meyer, PU-PH | Président |
| Madame Simone Benhamou, Directeur de Recherche Inserm | Rapporteur |
| Monsieur Christian Vacher, PU-PH | Rapporteur |
| Monsieur Louis Maman, PU-PH | Examinateur |
| Monsieur Pascal Guénel, Directeur de Recherche Inserm | Examinateur |
| Madame Danièle Luce, Directeur de Recherche Inserm | Directeur de thèse |

## Remerciements

Je remercie sincèrement Danièle Luce pour m'avoir donné la chance d'intégrer une équipe dynamique et motivée qui travaille sur les cancers des voies aérodigestives supérieures, pathologie grave à laquelle je suis souvent confrontée en tant que chirurgien-dentiste hospitalier. Je la remercie d'avoir assuré la direction de mon Master Recherche et de ma thèse, pour son soutien et sa disponibilité et, également de m'avoir transmis tant de connaissances pendant ces quatre années. Merci pour toutes ces longues heures passées au téléphone, malgré la distance et le décalage horaire, qui m'ont aidée à avancer et m'ont donné confiance en moi.

Je remercie sincèrement Madame Simone Benhamou et Monsieur le Professeur Christian Vacher qui ont accepté d'être rapporteurs de ma thèse, pour avoir lu et évalué ce travail et pour leurs remarques enrichissantes. Je remercie Monsieur le Professeur Vacher pour son accueil chaleureux dans le service de chirurgie maxillo-faciale de l'hôpital Beaujon et pour toutes les heures passées au bloc opératoire à ses côtés pendant les lourdes interventions chirurgicales chez les patients atteints de cancer de la cavité orale.

Je remercie également Madame le Professeur Laurence Meyer d'avoir accepté de présider ce jury et pour ses enseignements d'épidémiologie du Master Recherche qui rendent cette discipline passionnante compréhensible pour les cliniciens.

Mes remerciements vont également à Monsieur Pascal Guénel et à Monsieur le Professeur Louis Maman pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je remercie Monsieur le Professeur Maman pour la qualité des enseignements de chirurgie buccale dispensés durant mon cursus universitaire et pour son soutien dans mes projets d'avenir.

Je remercie également Monsieur Jean Bouyer et toute l'équipe d'enseignants de l'Ecole Doctorale 420 pour la qualité des enseignements dispensés dans le cadre du Master Recherche et des séminaires doctoraux. Un grand merci à Audrey Bourgeois pour son aide dans les démarches administratives du thésard.

Je remercie les membres de l'Equipe 11 et son directeur, Madame France Lert, pour leur accueil chaleureux et leur aide tout au long de ces quatre années. J'adresse un grand merci à Diane Cyr pour avoir été toujours présente lorsque j'avais des difficultés de statistiques et pour avoir relu et corrigé l'anglais de tous mes articles. Merci pour ta patience et ta bonne humeur (restées intactes même après avoir corrigé pour la 10ème fois la même faute

d'anglais…). Je remercie Gwenn Menvielle pour ses conseils pratiques concernant la thèse, pour ses encouragements et pour ses remarques qui m'ont permis d'améliorer mes articles. Je remercie également Sophie Paget-Bailly, ma collègue de bureau, avec laquelle j'ai partagé tant d'inquiétudes et de questions liées à la thèse. Un grand merci pour la relecture de mon manuscrit et pour les conseils avisés liés à la préparation de la soutenance.

Je remercie les autres membres du groupe GEXPLIC (Isabelle Stucker, Sylvie Cénée, Annie Schmaus, Matthieu Carton, Florence Guida, Alexandra Papadopoulos) pour les réunions intéressantes et enrichissantes sur l'étude ICARE auxquelles j'ai pu participer.

Je remercie l'Institut National du Cancer qui a financé ce travail de thèse.

Je te remercie, Pascal, pour ta patience et ton soutien indéfectible qui durent depuis tant d'années. Je te promets que c'est ma dernière thèse et que je ne recommencerai pas une autre…

## Résumé

Le cancer de la cavité orale représente un problème important de santé publique en France. Les taux d'incidence sont parmi les plus élevés au monde. Bien qu'une détection précoce soit possible et efficace, ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade avancé et sont ainsi responsables de plus de 1500 décès par an.

L'objectif général est de clarifier le rôle et l'impact des différents facteurs de risque dans la survenue des cancers de la cavité orale en France, notamment d'examiner de façon détaillée le rôle du tabac et de l'alcool par localisation anatomique précise, et d'étudier les associations avec d'autres facteurs de risque potentiels (indice de masse corporelle, antécédents médicaux, antécédents familiaux de cancer, consommations de café et de thé).

Ce travail s'appuie sur les données d'une large étude cas-témoins en population générale, l'étude ICARE. Il porte sur un sous-ensemble de ces sujets (772 cas de cancer de la cavité orale et 3555 témoins).

Les résultats montrent que le tabac augmente le risque de cancer de la cavité orale même pour des quantités et/ou durées faibles, alors que l'augmentation de risque liée à l'alcool n'est observée que pour de fortes consommations. L'effet conjoint du tabac et de l'alcool est plus que multiplicatif. Les associations avec les consommations d'alcool et de tabac varient selon la sous localisation : les associations les plus fortes sont observées pour le plancher buccal, les plus faibles pour les gencives.

L'étude des autres facteurs de risque a mis en évidence : une association inverse entre risque de cancer de la cavité orale et indice de masse corporelle, avec un risque plus faible chez les personnes en surpoids ou obèses ; un risque augmenté lorsqu'un parent du 1er degré a été atteint d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ; un risque élevé chez les personnes présentant des antécédents de candidose buccale ; un risque diminué chez les consommateurs de thé ou de café.

Environ 81 % des cas de cancer de la cavité orale sont attribuables au tabac et/ou à l'alcool (82 % chez les hommes et 71 % chez les femmes). La proportion de cas attribuables à l'ensemble des facteurs de risque identifiés est de 92 % chez les hommes et 80 % chez les femmes.

A partir de ces premiers résultats, il est envisagé de construire un score prédictif de cancer de la cavité orale permettant d'identifier les sujets à risque élevé sur lesquels cibler préférentiellement les actions de dépistage.

**Mots-clés :** cancer de la cavité orale, étude cas-témoins, tabac, alcool, indice de masse corporelle, antécédent familial de cancer, candidose orale, thé, café, France

## Abstract

Cancer of the oral cavity is a major public health problem in France. Incidence rates are among the highest in the world. Although early detection is possible and effective, these tumors are often diagnosed at an advanced stage and are thus responsible for over 1,500 deaths per year.

The objective of this work was to clarify the role and impact of several risk factors in the development of cancers of the oral cavity in France, particularly to examine the role of tobacco smoking and alcohol drinking by subsite, and to explore associations with other potential risk factors (body mass index, medical history, family history of cancer, tea and coffee consumption).

We analysed detailed data from 772 cases of cancer of the oral cavity and 3555 controls included in a large population-based case-control study, the ICARE study.

Tobacco smoking increased the risk of oral cavity cancer even for low quantities and / durations, while alcohol drinking increased this risk only in heavy drinkers. The combined effect of tobacco and alcohol was greater than multiplicative. Associations with alcohol and tobacco consumption varied depending on subsite: the strongest associations were observed for the floor of the mouth, the lowest for the gums.

The analysis of other risk factors showed: an inverse association between oral cancer risk and body mass index with a lowered risk among overweight or obese; an increased risk associated with an history of head and neck cancer in 1st degree relatives; an elevated risk in people with a history of oral candidiasis and a decreased risk among consumers of tea or coffee.

The population-attributable risk for tobacco and/or alcohol consumption was 81% (82% in men and 71% in women). The combination of all significant risk factors accounted for 92% of oral cancer cases among men and 80% among women.

From these first results, it is planned to develop an oral cancer risk score to identify high-risk individuals for screening.

**Keywords:** oral cavity cancer, case-control study, tobacco smoking, alcohol drinking, body mass index, family history of cancer, oral candidiasis, tea drinking, coffee drinking, France.

**Productions scientifiques issues du travail de thèse**

***Articles relatifs à la thèse***

A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. Radoï L, Luce D. Community Dent Oral Epidemiol. 2012 Aug 11. doi: 10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x. [Epub ahead of print]

Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study.
Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Schmaus A, Cénée S, Menvielle G, Carton M, Lapôtre-Ledoux B, Delafosse P, Stücker I, Luce D. Eur J Cancer Prev. 2012 Sep 12. [Epub ahead of print]

Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: Results of a large population-based case-control study, the ICARE study.
Radoï L, Paget-Bailly S, Menvielle G, Cyr D, Schmaus A, Carton M, Guida F, Cénée S, Sanchez M, Guizard AV, Velten M, Stücker I, Luce D. Cancer Epidemiol. En révision

Body mass index, body mass change and risk of oral cavity cancer: Results of a large population-based case-control study, the ICARE study.
Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Tarnaud C, Menvielle G, Schmaus A, Cénée S, Carton M, Lapôtre-Ledoux B, Delafosse P, Stücker I, Luce D. Soumis pour publication

Family history of cancer, personal medical history and risk of oral cavity cancer: Results of the ICARE study.
Radoï L, Paget-Bailly S, Guida F, Cyr D, Menvielle G, Schmaus A, Carton M, Cénée S, Sanchez M, Guizard AV, Trétarre B, Stücker I, Luce D. Soumis pour publication

***Autres articles relatifs à l'étude ICARE***

Cigarette smoking and lung cancer in women: results of the French ICARE case-control study. Papadopoulos A, Guida F, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, Carton M, Tarnaud C, Menvielle G, Delafosse P, Molinié F, Luce D, Stücker I. Lung Cancer. 2011; 74(3):369-77.

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

BMI and lung cancer risk: Results from the ICARE study, a large population-based case-control study.
Tarnaud C, Guida F, Papadopoulos A, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, Menvielle G, Buemi A, Woronoff AS, Luce D, Stücker I. Cancer Causes & Control 2012; 23(7):1113-26.

# TABLE DES MATIERES

**CHAPITRE I : INTRODUCTION GENERALE** ..... 16

**I.1 CONTEXTE SCIENTIFIQUE** ..... 16

***I.1.1 RAPPELS SUR LA CAVITE ORALE*** ..... 16
***I.1.2 RAPPELS SUR LES CANCERS DE LA CAVITE ORALE. CLASSIFICATIONS CIM ET TNM*** ..... 17
***I.1.3 RAPPELS SUR LES METHODES DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE*** ..... 20
***I.1.4 PROBLEMATIQUE LIEE AU MANQUE DE DEFINITION STANDARDISEE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE*** ..... 22
***I.1.5 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE AU NIVEAU MONDIAL*** ..... 22
***I.1.6 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE EN FRANCE*** ..... 25

**I.2 REVUE DE LA LITTERATURE DES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE** ..... 29

***I.2.1 INTRODUCTION*** ..... 29
***I.2.2 MATERIEL ET METHODES DE LA REVUE*** ..... 29
***I.2.3 RESULTATS*** ..... 30
***I.2.4 SYNTHESE ET DISCUSSION DES RESULTATS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE*** ..... 52

**I.3 OBJECTIFS DE LA THESE** ..... 55

**CHAPITRE II : ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE EN FRANCE A PARTIR DES DONNEES DE L'ETUDE ICARE** ..... 56

**II.1 MATERIEL ET METHODES** ..... 56

***II.1.1 POPULATION D'ETUDE*** ..... 56
*II.1.1.1 Description de l'étude Icare* ..... 56
*II.1.1.2 Sélection des cas* ..... 56
*II.1.1.3 Sélection des témoins* ..... 57
***II.1.2 RECUEIL DES DONNEES*** ..... 58
*II.1.2.1 Recueil des données épidémiologiques* ..... 58
*II.1.2.2 Recueil des données cliniques* ..... 62
*II.1.2.3 Recueil de matériel biologique* ..... 62
***II.1.3 CODAGE ET GENERATION DES VARIABLES UTILISEES DANS LES ANALYSES*** ..... 62
*II.1.3.1 Variables sociodémographiques* ..... 62
*II.1.3.2 Variables liées à la consommation de tabac* ..... 63
*II.1.3.3 Variables liées à la consommation d'alcool* ..... 64
*II.1.3.4 Variables liées à l'indice de masse corporelle (IMC)* ..... 65
*II.1.3.5 Variables liées aux antécédents médicaux personnels* ..... 66
*II.1.3.6 Variables liées aux antécédents familiaux de cancer* ..... 66
*II.1.3.7 Variables liées à la consommation de café et de thé* ..... 66
***II.1.4 ANALYSES STATISTIQUES*** ..... 67

**II.2 RESULTATS** ..... 70

***II.2.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE*** ..... 70
***II.2.2 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET CONSOMMATION DE TABAC*** ..... 72

*II. 2.2.1 Analyse des principales caractéristiques de la consommation de tabac fumé ..... 72*
*II.2.2.2 Modélisation de la consommation de tabac fumé ..... 77*
*II.2.2.3 Effet des consommations de tabac non fumé (chiqué et prisé) ..... 81*
*II.2.2.4 Exposition environnementale à la fumée de tabac (tabagisme passif) ..... 81*
***II.2.3 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET CONSOMMATION D'ALCOOL ..... 82***
*II. 2.3.1 Analyse des principales caractéristiques de la consommation d'alcool ..... 82*
*II. 2.3.2 Modélisation de la consommation d'alcool ..... 86*
*II. 2.3.3 Analyse du type de boisson alcoolisée ..... 86*
***II.2.4 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET EFFET CONJOINT DU TABAC FUME ET DE L'ALCOOL ..... 88***
***II.2.5 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET EFFET DU TABAC ET DE L'ALCOOL PAR LOCALISATION ANATOMIQUE DE LA CAVITE ORALE ..... 88***
***II.2.6 FACTEURS SOCIODEMOGRAPHIQUES ET RISQUE DE CANCER DE LA CAVITE ORALE ..... 91***
***II.2.7 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET INDICE DE MASSE CORPORELLE ..... 91***
*II.2.7.1 Analyses stratifiées sur le tabac ..... 96*
*II.2.7.2 Analyses stratifiées sur l'alcool ..... 97*
*II.2.7.3 Analyses par site anatomique de la cavité orale ..... 100*
***II.2.8 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET HISTOIRE FAMILIALE DE CANCER ..... 100***
*II.2.8.1 Antécédents de cancer chez le père ..... 100*
*II.2.8.2 Antécédents de cancer chez la mère ..... 100*
*II.2.8.3 Antécédents de cancer chez les frères et les sœurs ..... 100*
*II.2.8.4 Antécédents de cancer chez les parents de premier degré ..... 101*
***II.2.9 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET ANTECEDENTS MEDICAUX PERSONNELS ..... 104***
***II.2.10 CANCER DE LA CAVITE ORALE ET CONSOMMATIONS DE CAFE ET DE THE ..... 107***
*II.2.10.1 Analyse des variables caractérisant la consommation de café ..... 107*
*II.2.10.2 Analyse des variables caractérisant la consommation de thé ..... 108*
*II.2.10.3 Analyses par localisation anatomique de la cavité orale ..... 109*
***II.2.11 PROPORTION DES CAS DE CANCER DE LA CAVITE ORALE ATTRIBUABLES AUX DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE ..... 111***
*II.2.11.1 Consommations de tabac et d'alcool ..... 111*
*II.2.11.2 Autres facteurs de risque ..... 111*
*II.2.11.3 Ensemble des facteurs de risque ..... 112*
***II.2.12 MODELE FINAL INCLUANT LES VARIABLES ASSOCIEES AU RISQUE DE CANCER DE LA CAVITE ORALE ..... 116***

**CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE ..... 118**

***III.1 SYNTHESE ET DISCUSSION DES RESULTATS ..... 118***
***III.2 POINTS FORTS DE L'ETUDE ..... 128***
***III.3 LIMITES DE L'ETUDE ..... 129***
*III.3.1 Biais de sélection ..... 129*
*III.3.2 Données manquantes ..... 131*
*III.3.3 Biais d'information ..... 131*
*III.3.4 Causalité inverse ..... 133*
***III.4 PRISE EN COMPTE DES FACTEURS DE CONFUSION ..... 133***

**CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES ..... 135**

**ANNEXES ..... 155**

*Annexe 1a. Articles inclus dans la revue de littérature. .....156*
*Annexe 1b. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de tabac fumé.....164*
*Annexe 1c. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de tabac non fumé.....167*
*Annexe 1d. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation d'alcool.....168*
*Annexe 1e. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de bétel.....171*
*Annexe 1f. Résultats des études incluses dans la revue sur l'alimentation, les consommations de thé, café et maté et l'IMC.....172*
*Annexe 1g. Résultats des études incluses dans la revue sur les HPV. .....175*
*Annexe 1h. Résultats des études incluses dans la revue sur les antécédents familiaux de cancer. .....176*
*Annexe 1i. Résultats des études incluses dans la revue sur la santé orale et l'utilisation des bains de bouche.....177*
*Annexe 1j. Résultats des études incluses dans la revue sur les professions et les expositions professionnelles.....179*
*Annexe 2. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les consommations de tabac et d'alcool, après ajustement supplémentaire sur le niveau d'études, la situation familiale, l'IMC et l'histoire familiale de cancer des VADS.....181*
*Annexe 3. Tests de comparaison des odds ratios associés avec le tabac et l'alcool entre les localisations anatomiques de la cavité orale.....182*
*Annexe 4. Odds ratios associés avec l'IMC, l'histoire familiale de cancer des VADS, l'antécédent de candidose orale et les consommations de thé et café par localisation anatomique de la cavité orale. .....183*
*Annexe 5. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les antécédents médicaux déclarés comme étant diagnostiqués par un médecin.....185*

**ARTICLES ISSUS DU TRAVAIL DE THESE .....187**

# LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cavité orale (source : Université de Lyon, cours du PCEM2 disponible sur http://histoblog.viabloga.com/texts/la-cavité-buccale) ..... 17
Figure 2. Taux d'incidence mondiale du cancer de la cavité orale estimé chez l'homme et chez la femme (source GLOBOCAN 2008). ..... 24
Figure 3. Taux de mortalité mondiale par cancer de la cavité orale estimé chez l'homme et chez la femme (source GLOBOCAN 2008). ..... 25
Figure 4. Taux d'incidence standardisés des cancers de la "cavité buccale" en France par sexe (période 1980-2005) ..... 25
Figure 5. Taux d'incidence des cancers de la "cavité buccale" par classe d'âge et par sexe en France sur la période 2000-2005 ..... 26
Figure 6. Taux d'incidence du cancer de la cavité orale dans les pays développés chez l'homme et chez la femme ..... 27
Figure 7. Taux de mortalité standardisés des cancers de la "cavité buccale" en France par sexe (période 1980-2007) ..... 28
Figure 8. Fréquence relative des taux d'incidence observés par localisation de la cavité orale sur la période 2000-2005 ..... 29
Figure 9. Procédure de sélection des articles inclus dans la revue de la littérature. ..... 31
Figure 10. Départements couverts par un registre général de cancer, inclus dans l'étude ICARE. . 56
Figure 11. Cas de cancer de la cavité orale et témoins inclus dans les analyses des facteurs de risque. ..... 70
Figure 12. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité moyenne quotidienne de tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool. ..... 72
Figure 13. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la durée de consommation du tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool. ..... 73
Figure 14. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité cumulée de tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool. ..... 73
Figure 15. Risque de cancer de la cavité orale en fonction du délai depuis l'arrêt du tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommations d'alcool et de tabac. ..... 73
Figure 16. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité moyenne journalière d'alcool, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac. ..... 83
Figure 17. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité cumulée d'alcool (verres-années), ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac. ..... 83

Figure 18. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC à l'entretien, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool. ..... 92
Figure 19. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC deux ans avant l'entretien, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool. ..... 92
Figure 20. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC à l'âge de 30 ans ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool. ..... 93
Figure 21. Risque de cancer de la cavité orale associé avec le changement d'IMC ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool. ..... 93
Figure 22. Risque de cancer de la cavité orale associé avec la quantité journalière de café, ajusté sur âge, sexe, département et consommations de tabac, d'alcool et de thé. ..... 107
Figure 23. Risque de cancer de la cavité orale associé avec la quantité journalière de thé, ajusté sur âge, sexe, département et consommations de tabac, d'alcool et de café. ..... 108

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Survie relative (%) à un, trois et cinq ans sur la période 1989-2007 en fonction du sexe et selon la localisation du cancer (lèvre (C00), langue (C01-C02), "cavité orale" (C03-C06)) ..... 28
Tableau 2. Caractéristiques des cas de cancer de la cavité orale et des témoins et localisations tumorales. ..... 71
Tableau 3. Associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les principales caractéristiques de la consommation de tabac (statut, durée, quantité journalière, quantité cumulée, délai depuis arrêt et âge au début de la consommation). ..... 75
Tableau 4. Risque de cancer de la cavité orale pour une durée et une quantité données de tabac et nombre correspondant de paquets-années. ..... 77
Tableau 5. Risques de cancer de la cavité orale associés avec la consommation de tabac lorsque les trois caractéristiques de celle-ci (statut, durée et quantité journalière) sont prises en compte simultanément. ..... 78
Tableau 6. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les variables caractérisant l'utilisation de cigarettes. ..... 80
Tableau 7. Effet des consommations exclusives et mixtes de cigarette, pipe, cigare/cigarillo. ..... 81
Tableau 8. Associations entre le cancer de la cavité orale et les principales caractéristiques de la consommation d'alcool (statut, durée, quantité journalière, quantité cumulée, délai depuis arrêt et âge au début de la consommation). ..... 84
Tableau 9. Risque de cancer de la cavité orale pour une durée et une quantité données d'alcool et le nombre correspondant de verres-années. ..... 86
Tableau 10. Risque de cancer de la cavité orale associé avec le type de boisson alcoolisée. ..... 87
Tableau 11. Effet conjoint des consommations de tabac et d'alcool sur le risque de cancer de la cavité orale. ..... 88
Tableau 12. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les consommations de tabac et d'alcool par localisation anatomique de la cavité orale. ..... 90
Tableau 13. Niveau d'études, situation familiale et risque de cancer de la cavité orale. ..... 91
Tableau 14. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC (en classes selon la classification de l'OMS) et le changement d'IMC. ..... 95
Tableau 15. Odds ratios pour le cancer de la cavité orale associé avec l'IMC en quartiles différents chez les hommes et les femmes. ..... 96
Tableau 16. Odds ratios du cancer de la cavité orale associé à l'IMC aux trois moments de la vie et au changement ..... 98

Tableau 17. Odds ratios du cancer de la cavité orale associé avec l'IMC et le changement de l'IMC, stratifiés sur la consommation d'alcool. ..... 99
Tableau 18. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les antécédents familiaux de cancer, par type de parent. ..... 102
Tableau 19. Risque de cancer de la cavité orale associé avec une histoire familiale de cancer parmi les parents de premier degré, par localisation des cancers. ..... 103
Tableau 20. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'histoire familiale de cancer chez les parents de premier degré, stratifié par consommation de tabac et d'alcool. ..... 104
Tableau 21. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les antécédents médicaux personnels. ..... 106
Tableau 22. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les variables caractérisant les consommations de thé et de café. ..... 110
Tableau 23. Effet conjoint des consommations de thé et de café. ..... 111
Tableau 24. Proportions des cas de cancer de la cavité orale attribuables aux consommations de tabac et d'alcool. ..... 114
Tableau 25. Fractions de risque attribuable aux différents facteurs, par sexe. ..... 115
Tableau 26. Description de quelques modèles testés et AUC correspondantes. ..... 117
Tableau 27. Comparaison des distributions par localisation anatomique des cas de cancer de la cavité orale inclus dans l'étude Icare et des cas de cancer de la cavité orale de la France entière pour la période 2000-2004 ..... 129
Tableau 28. Comparaison entre l'IMC des témoins de l'étude ICARE et les sujets inclus dans l'enquête française OBEPI, par tranche d'âge. ..... 130

# LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AIC : Akaike information criterion

ADN : Acide désoxyribonucléique

AUC : area under curve ROC

CART : classification and regression tree

CIM-O, CIM-9, CIM-10 : classifications internationales des maladies (pour oncologie, 9ème, 10ème révision)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

ISH: hybridation in situ

IMC: indice de masse corporelle

HPV: papillomavirus humains

IC 95%: intervalle de confiance à 95%

INHANCE: International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: odds ratio

PCR: polymerase chain reaction

ROC: Receiver Operating Characteristic curve

SB: southern blot

TNM: tumour, node, metastasis

VADS : voies aérodigestives supérieures

# CHAPITRE I : INTRODUCTION GENERALE

## I.1 Contexte scientifique

### *I.1.1 Rappels sur la cavité orale*

Cavité ovoïde irrégulière qui occupe le tiers inférieur de la face, située entre les maxillaires et la mandibule, la cavité orale est ouverte en avant au niveau des lèvres par la fente orale et communique en arrière avec l'oropharynx par l'isthme du gosier (1). Elle fait partie avec le pharynx et le larynx des voies aérodigestives supérieures (VADS).

La cavité orale contient les lèvres muqueuses, réunies latéralement au niveau des commissures labiales, la langue, le plancher buccal, les gencives, l'intérieur des joues, les vestibules, les trigones rétromolaires et le palais (figure 1).
Elle possède six parois : une paroi antérieure constituée par les lèvres, deux parois latérales formées par les joues, une paroi inférieure composée essentiellement du plancher buccal dont la partie centrale est occupée par la langue, une paroi supérieure constituée par la voûte palatine (palais osseux ou dur) et le voile du palais (palais mou), et enfin, un orifice irrégulier postérieur, l'isthme du gosier. Il est limité par le « V » lingual en bas, les deux arcs palatoglosses latéralement et par une ligne unissant les extrémités supérieures de deux arcs palatoglosses en haut (1).

La cavité orale est divisée en deux parties inégales par les arcades dentaires :
- en dehors : le vestibule de la cavité orale
- en dedans : la cavité orale à proprement parler, occupée par la langue.

Toute la cavité orale est tapissée d'un épithélium pavimenteux stratifié de type épidermoïde. Cet épithélium repose sur un chorion dense dont l'importance varie d'une région à l'autre. Ce chorion contient des glandes salivaires accessoires, sauf au niveau des gencives.
Ensemble, l'épithélium et son chorion forment la muqueuse buccale (2).

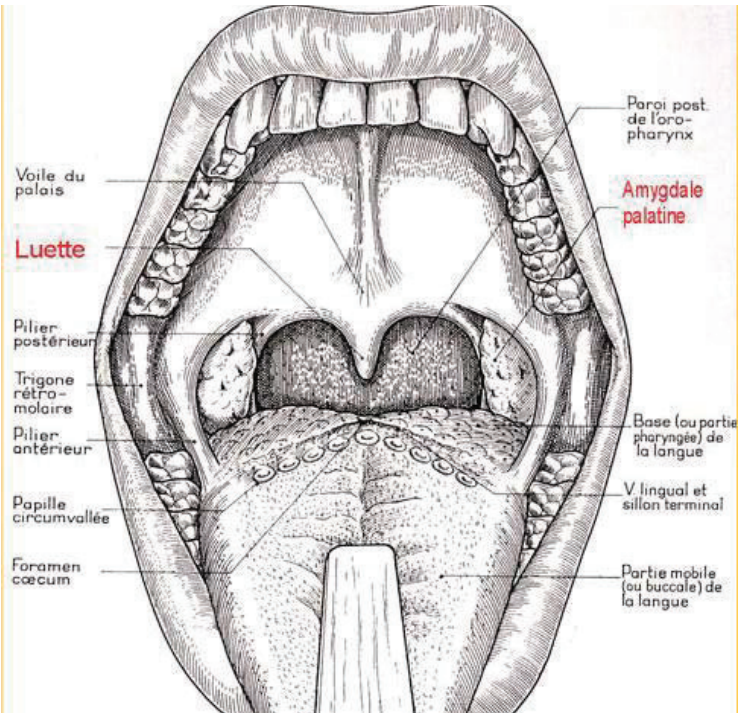



Figure 1. Cavité orale (source : Université de Lyon, cours du PCEM2 disponible sur http://histoblog.viabloga.com/texts/la-cavité-buccale)

### *I.1.2 Rappels sur les cancers de la cavité orale. Classifications CIM et TNM*

Les cancers de la cavité orale sont codifiés dans la **Classification Internationale des Maladies pour Oncologie,** 3ème révision (CIM-O-3) (3), ou dans la **Classification Internationale des Maladies,** 10ème révision (CIM-10) (4), par les codes C00-C06 qui incluent les localisations anatomiques suivantes :

C00 Tumeurs malignes des lèvres (lèvre cutanée exclue)

C00.0 Lèvre supérieure externe (vermillon, lèvre rouge)

C00.1 Lèvre inférieure externe (vermillon, lèvre rouge)

C00.2 Lèvre externe, non spécifié

C00.3 Lèvre supérieure interne

C00.4 Lèvre inférieure interne

C00.5 Lèvre interne, non spécifié

C00.6 Commissures buccales

C00.8 Lésions étendues de la lèvre

C00.9 Lèvre, non spécifié

C01 Tumeurs malignes de la base de la langue (face dorsale de la base de la langue, tiers postérieur de la langue, langue fixe)

C02 Tumeurs malignes des autres parts de la langue

- C02.0 Surface dorsale de la langue, deux-tiers antérieurs
- C02.1 Bords de la langue, pointe de la langue
- C02.2 Face ventrale de la langue, deux-tiers antérieurs
- C02.3 Deux-tiers antérieurs de la langue, localisation non spécifiée
- C02.4 Amygdales linguales
- C02.8 Lésions étendues de la langue
- C02.9 Langue, non spécifié

C03 Tumeurs malignes des gencives (muqueuse du rebord alvéolaire, gencive)

- C03.0 Gencive supérieure
- C03.1 Gencive inférieure
- C03.9 Gencive, non spécifié

C04 Tumeurs malignes du plancher buccal

- C04.0 Plancher buccal antérieur
- C04.1 Plancher buccal latéral
- C04.8 Lésions du plancher buccal étendues
- C04.9 Plancher buccal, non spécifié

C05 Tumeurs malignes du palais

- C05.0 Palais dur
- C05.1 Palais mou (surface nasopharyngienne du palais mou exclue)
- C05.2 Luette
- C05.8 Lésions étendues du palais
- C05.9 Palais, non spécifié

C06 Tumeurs malignes des autres parts de la cavité orale

- C6.0 Muqueuse des joues
- C06.1 Vestibule buccal (labial supérieur et inférieur, jugal supérieur et inférieur)
- C06.2 Aire (trigone) rétromolaire
- C06.8 Lésions étendues des autres parts de la cavité orale

C06.9 Bouche, non spécifié.

**La Classification T.N.M. des cancers des VADS de l'Union Internationale Contre le Cancer** (5) permet une évaluation de l'atteinte tumorale en fonction de 3 critères : T (Taille de la tumeur primaire), N (Adénopathie ou Nœud lymphatique) et M (Métastases).

**T : Taille de la Tumeur primaire**

- T0 : Tumeur non détectable
- Tis : Tumeur in situ
- T1 : Tumeur dont le plus grand axe est inférieur à 2 cm
- T2 : Tumeur dont le plus grand axe est compris entre 2 et 4 cm
- T3 : Tumeur dont le plus grand axe est supérieur à 4 cm
- T4 : Tumeur étendue à l'os sous-jacent, aux plans cutanés, aux muscles de la langue ; envahissement d'une structure anatomique voisine à la tumeur initiale
- Tx : Tumeur non déterminée

**N : Adénopathie ou atteinte des nœuds lymphatiques**

- N0 : Absence d'adénopathie
- N1 : Adénopathie unique, homolatérale, dont le plus grand axe est inférieur à 3 cm
- N2a : Adénopathie unique, homolatérale, dont le plus grand axe est supérieur à 3 cm et inférieur à 6 cm
- N2b : Adénopathies multiples, homolatérales, dont le plus grand axe est supérieur à 3 cm et inférieur à 6 cm
- N2c : Adénopathies bilatérales ou controlatérales dont le plus grand axe est inférieur à 6 cm
- N3 : Adénopathie(s) dont le plus grand axe est supérieur à 6 cm
- Nx : Adénopathie non déterminée

**M : Métastases** :

- M0 : Pas de métastase
- M1 : Métastases présentes
- Mx : Métastases non déterminées.

**Stades des cancers de la cavité orale**

Les critères T, N et M permettent de définir le stade du cancer en fonction duquel est choisi le traitement approprié et permettent d'estimer le pronostic de la maladie.

- Stade 0 : Tis, N0, M0
- Stade I : T1, N0, M0
- Stade II : T2, N0, M0
- Stade III : T1 ou T2, N1, M0
  T3, N0 ou N1, M0
- Stade IVa : T1, T2 ou T3, N2, M0
  T4, N0, N1 ou N2, M0
- Stade IVb : Tout T, N3, M0
  T4, tout N, M0
- Stade IVc: Tout T, Tout N, M1.

Avec un traitement approprié, les tumeurs de stade I ont un taux de survie d'environ 80% à 5 ans, alors que les carcinomes de stade IV ont un taux de survie inférieur à 20% à 5 ans (6).

**Formes histologiques**

Plus de 90 % des cancers de la cavité buccale sont des carcinomes épidermoïdes. Ils se développent aux dépens de l'épithélium de la muqueuse buccale. Les autres cancers sont représentés par des tumeurs des glandes salivaires accessoires, mélanomes, sarcomes des tissus mous et des os maxillaires, lymphomes et tumeurs malignes odontogènes (6).

### *I.1.3 Rappels sur les méthodes de dépistage et de diagnostic des cancers de la cavité orale*

Bien que la cavité orale soit facilement accessible à l'examen visuel direct, la plupart des cancers de la cavité orale sont diagnostiqués à un stade avancé (III ou IV) d'où le faible taux de survie à 5 ans de cette maladie (7).

Malgré les progrès thérapeutiques dans le domaine de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, le taux de survie s'est peu amélioré pendant les dernières décennies, même dans les pays développés (taux global de survie d'environ 60% aux Etats-Unis en 2005) (8).

Certains facteurs liés au patient comme le fait d'avoir un chirurgien-dentiste traitant, de le consulter durant les 12 mois qui précèdent le diagnostic, de présenter des symptômes buccaux, d'avoir un statut socio-économique et un niveau d'éducation élevé et d'être non-fumeur semblent

associés avec un diagnostic plus précoce des cancers de la cavité orale (9). Le délai moyen de diagnostic et de prise en charge est d'environ 3 mois, avec des variations liées « aux facteurs patient » entre moins d'une semaine et plus de 2 ans (10;11). Egalement, des facteurs liés « au praticien » (généraliste ou chirurgien-dentiste), notamment la méconnaissance des signes et des symptômes du cancer oral, auxquels se rajoutent les délais de programmation de la prise en charge spécialisée pluridisciplinaire, retardent le diagnostic et la prise en charge de plusieurs semaines (10;11).

C'est la raison pour laquelle la connaissance des facteurs de risque et la sensibilisation des patients et des médecins à ces cancers sont essentielles pour cibler les actions de prévention et de dépistage précoce chez les sujets à risque élevé.

Malgré le développement de nouvelles techniques de dépistage du cancer oral, **l'examen clinique** de la cavité orale correctement effectué demeure la méthode la plus efficace, indolore et nécessitant peu d'instruments. Le praticien ayant découvert une lésion suspecte peut avoir recours à plusieurs **tests diagnostiques** (2).

La biopsie est la seule méthode qui permet de poser un diagnostic de certitude de cancer de la cavité orale. Pour des petites lésions, une biopsie-exérèse permet d'enlever complètement les tissus atteints. Pour des lésions plus étendues, une biopsie-incision est généralement réalisée.

La cytologie exfoliative a l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie locale. Cependant, seules les couches superficielles de l'épithélium sont prélevées d'où la petite quantité de cellules obtenues et le nombre important de faux-négatifs. L'utilisation de cytobrosses améliore les résultats des prélèvements cytologiques puisqu'elles permettent de prélever des couches plus profondes de l'épithélium buccal. Ces techniques ne remplacent pas la biopsie.

Le bleu de toluidine est un colorant capté par des lésions précancéreuses et cancéreuses, mais également par des lésions inflammatoires chroniques bénignes de la cavité orale. La méthode permet de mieux délimiter la lésion avant de pratiquer une biopsie.

L'illumination par chimioluminescence permet d'identifier les lésions suspectes à l'aide d'une lampe spéciale après le rinçage de la cavité orale avec une solution d'acide acétique à 1%. Cependant, l'efficacité de cette méthode dans la détection du cancer oral n'est pas évaluée.

### *I.1.4 Problématique liée au manque de définition standardisée des cancers de la cavité orale*

La définition des cas de cancer de la cavité orale varie dans la littérature d'une étude à l'autre. Ainsi, des termes comme « oral cancer », « cancer of the oral cavity », « mouth cancer », « squamous cell carcinoma of the oral cavity », « oral neoplasm », sont rencontrés dans les articles épidémiologiques mais les sites inclus dans la définition des cas diffèrent d'un auteur à l'autre.

La lèvre externe, certaines structures anatomiques de l'oropharynx (comme les amygdales et les piliers amygdaliens), voire l'oropharynx en entier, les glandes salivaires principales (parotides, submandibulaires et sublinguales) sont souvent incluses dans la définition des cas de cancer de la cavité orale. Certaines études se limitent à une définition plus limitée des cancers de la cavité orale excluant les cancers des lèvres externes et des commissures buccales dus principalement à l'exposition au soleil, et les cancers de la base de langue, des amygdales linguales et du palais mou, considérés comme appartenant à l'oropharynx (12). Cependant, même les livres d'anatomie ne précisent pas clairement si certaines structures anatomiques, comme la base de la langue et le palais mou, sont rattachées à la cavité orale ou à l'oropharynx.

Ce manque d'uniformité dans la définition des sites inclus dans la définition des cancers de la cavité orale dans les études épidémiologiques a deux explications :

- la combinaison des sites permet d'éliminer le problème posé par la détermination de la localisation primaire de la tumeur, les cancers des voies aéro-digestives supérieures étant souvent diagnostiqués à des stades avancés, lorsque plusieurs sites anatomiques sont atteints.
- le regroupement des localisations permet d'augmenter le nombre de cas inclus et ainsi la puissance statistique de l'étude.

L'inconvénient majeur du regroupement des sites adjacents de la cavité orale et de l'oropharynx (ou du pharynx entier) est la combinaison des cancers ayant des caractéristiques biologiques et épidémiologiques différentes, ce qui pourrait empêcher de mettre en évidence des caractéristiques spécifiques à certaines sous-localisations.

Un autre inconvénient du manque d'uniformité dans la définition des cancers de la cavité orale est la difficulté de comparer les résultats de différentes études publiées dans la littérature (13).

### *I.1.5 Epidémiologie descriptive des cancers de la cavité orale au niveau mondial*

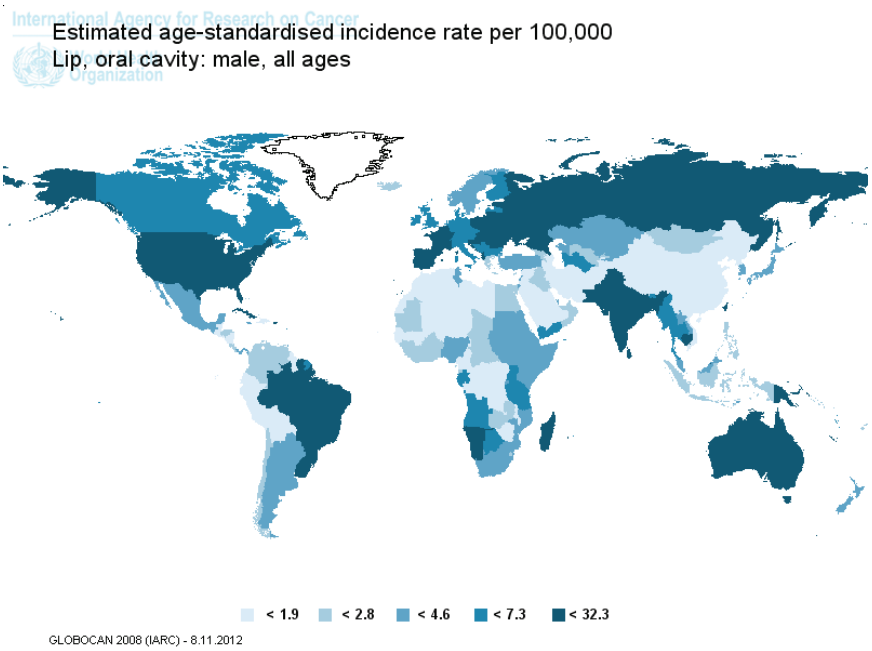
Même dans le cadre de l'épidémiologie descriptive, la définition de la cavité orale n'est pas uniforme. Comme nous pouvons le constater dans les sous-chapitres suivants, certaines

estimations des taux d'incidence et de mortalité utilisent des définitions larges de la cavité orale (codes CIM-10 C00-C08, incluant les glandes salivaires principales, ou C00-C06 et C09, incluant les amygdales), d'autres utilisent une définition plus restreinte de celle-ci qui exclut la lèvre externe, la base de la langue et le palais mou.

### *I.1.5.a Incidence mondiale*

Le cancer de la cavité orale (défini par les codes C00-C08 de la CIM-10) occupe au niveau mondial la huitième place parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme et la 14ème place chez la femme et représente environ 3% de tous les cas de cancer, soit environ 263000 cas annuellement (14).

De grandes variations géographiques de l'incidence de ce cancer sont observées (figure 2). Les zones où l'incidence du cancer de la cavité orale est la plus élevée sont le sud et le sud-est de l'Asie (Sri Lanka, Inde, Pakistan, Bangladesh, Taiwan), l'Europe de l'Ouest (France, Espagne) et Centrale (Hongrie, Slovaquie, Slovénie), l'Amérique Latine et Les Caraïbes (Brésil, Uruguay, Porto Rico) ainsi que certaines régions du Pacifique (Papouasie Nouvelle Guinée et Mélanésie) (14).



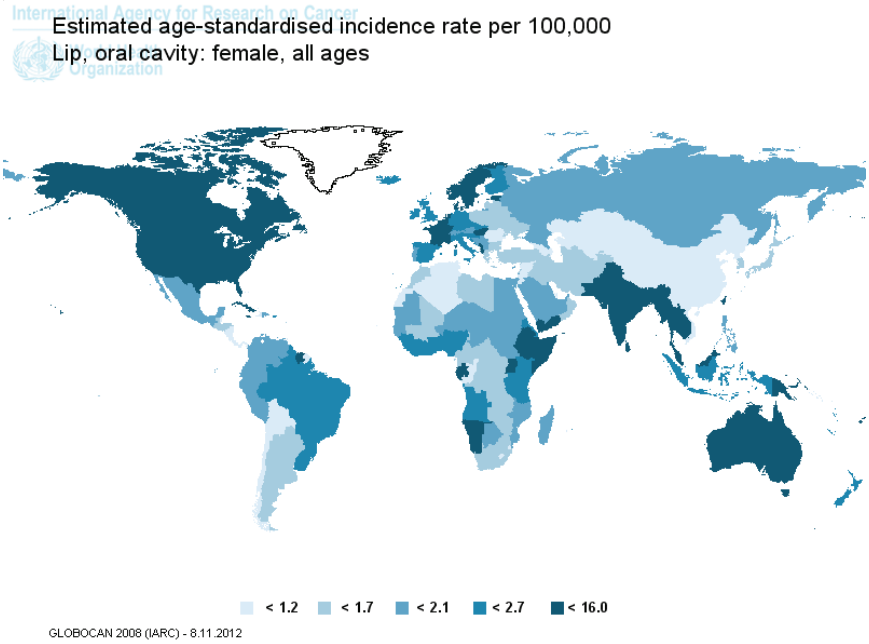
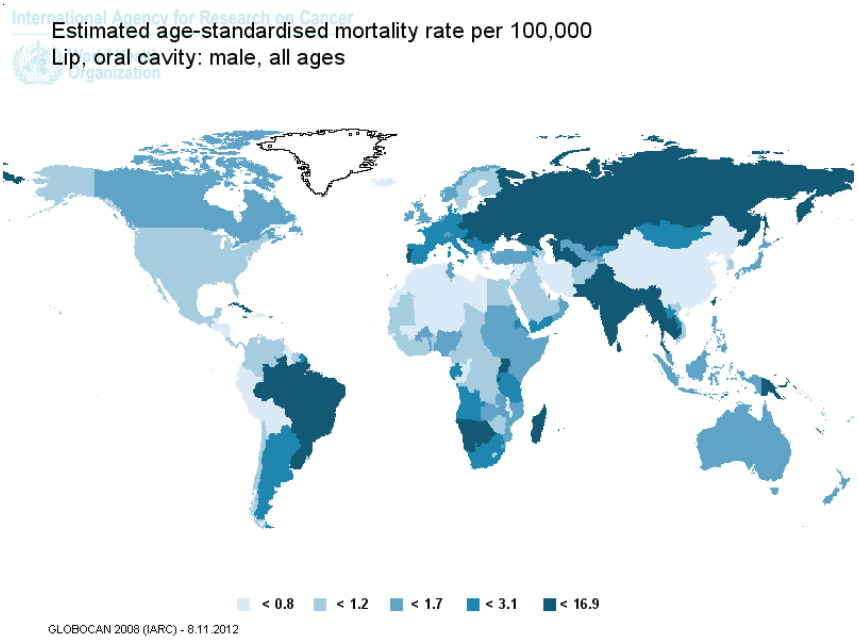



Figure 2. Taux d'incidence mondiale du cancer de la cavité orale estimé chez l'homme et chez la femme (source GLOBOCAN 2008).

### *I.1.5.b Mortalité mondiale*

La mortalité annuelle due au cancer de la cavité orale (C00-C08) au niveau mondial est estimée à environ 127000 décès (14). Les taux de mortalité varient entre les différentes régions du monde, deux tiers de ces décès étant enregistrés dans les pays en voie de développement. Malgré leurs taux d'incidence plus élevés, les pays développés ont des taux de mortalité plus bas (figure 3).



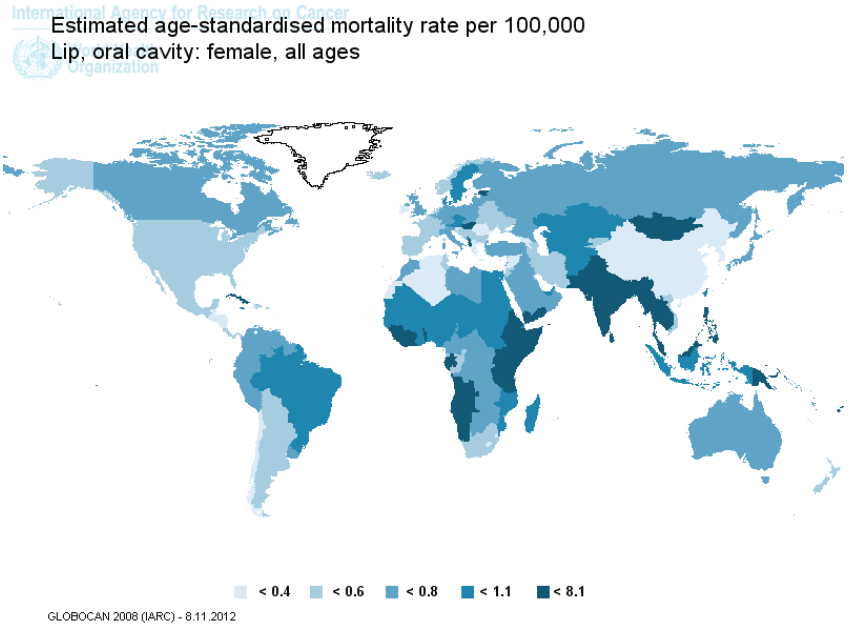



Figure 3. Taux de mortalité mondiale par cancer de la cavité orale estimé chez l'homme et chez la femme (source GLOBOCAN 2008).

### *I.1.6 Epidémiologie descriptive des cancers de la cavité orale en France*

#### *I.1.6.a Incidence*

Environ 7000 nouveaux cas de cancers de la « cavité buccale » (définie par les codes C00-C06 et C09 de la CIM-10) ont été diagnostiqués en 2005 en France (15).

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale étaient de 12,3 cas pour 100000 personnes-années chez l'homme et de 3,0 cas pour 100000 personnes-années chez la femme (sex-ratio homme/femme de 4,1). L'incidence standardisée de ces cancers a fortement diminué chez les hommes, de 43,2 % entre 1980 et 2005. Chez la femme, la tendance est inverse avec une augmentation de l'incidence de 51,7 % sur la même période (figure 4) (15).

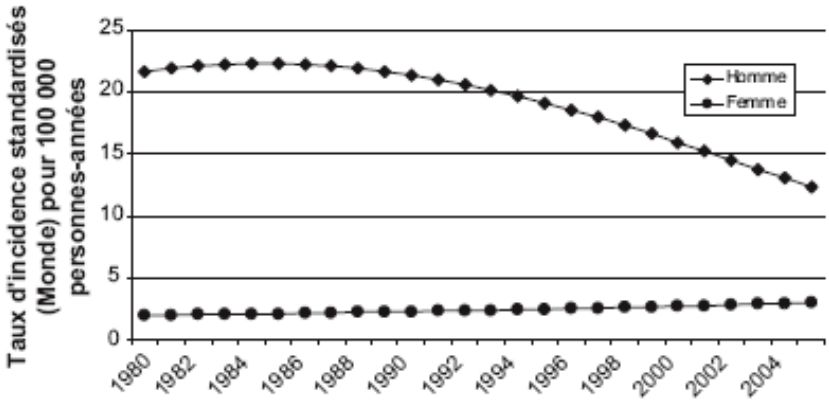



Figure 4. Taux d'incidence standardisés des cancers de la "cavité buccale" en France par sexe (période 1980-2005) (15).

La moyenne d'âge des cas au diagnostic était de 60,3 ans (± 11,8) chez les hommes et de 64,1 ans (± 14,9) chez les femmes sur la période 2000-2005. L'incidence est maximale entre 55 et 74 ans chez les hommes alors que l'incidence augmente de façon continue avec l'âge chez les femmes (figure 5) (15).

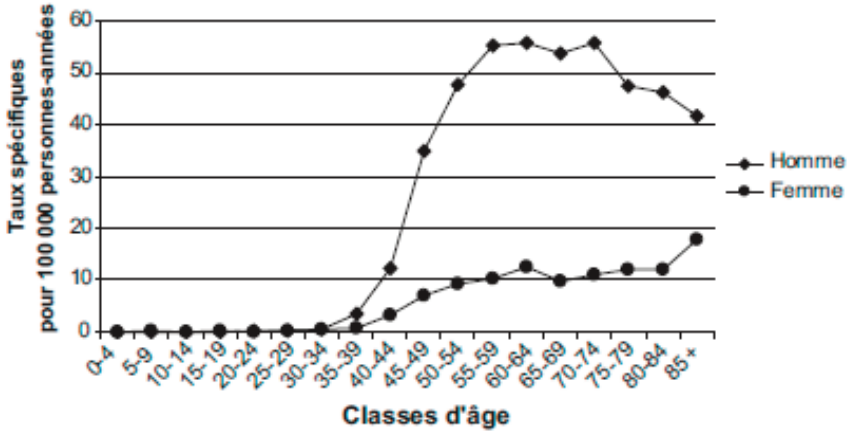



Figure 5. Taux d'incidence des cancers de la "cavité buccale" par classe d'âge et par sexe en France (période 2000-2005) (15).

Des disparités entre les départments français couverts par un registre de cancer ont été observées chez les hommes mais pas chez les femmes. Ainsi, les taux d'incidence les plus élevés chez les hommes ont été observés dans des départements de la moitie nord de la France (Somme, Loire Atlantique, Calvados et Manche) (15). Les estimations régionales d'incidence ne sont disponibles que pour l'ensemble des cancers de la la lèvre, de la bouche et du pharynx.

En utilisant une définition plus restreinte de la cavité orale, Cancela et al. (12) ont estimé le taux d'incidence annuelle standardisé sur l'âge du cancer de la cavité orale (incluant les codes CIM-10 C00.3-5, C00.8, C02, C03, C04, C05.0, C05.8, C05.9 et C06) pour la période 1998–2002 dans les pays développés et en voie de développement.

La France avait le taux d'incidence le plus élevé parmi les pays industrialisés chez l'homme (7,6 pour 100000 personnes-années) et un des taux les plus élevés chez la femme (1,5 pour 100000 personnes-années) (figure 6).

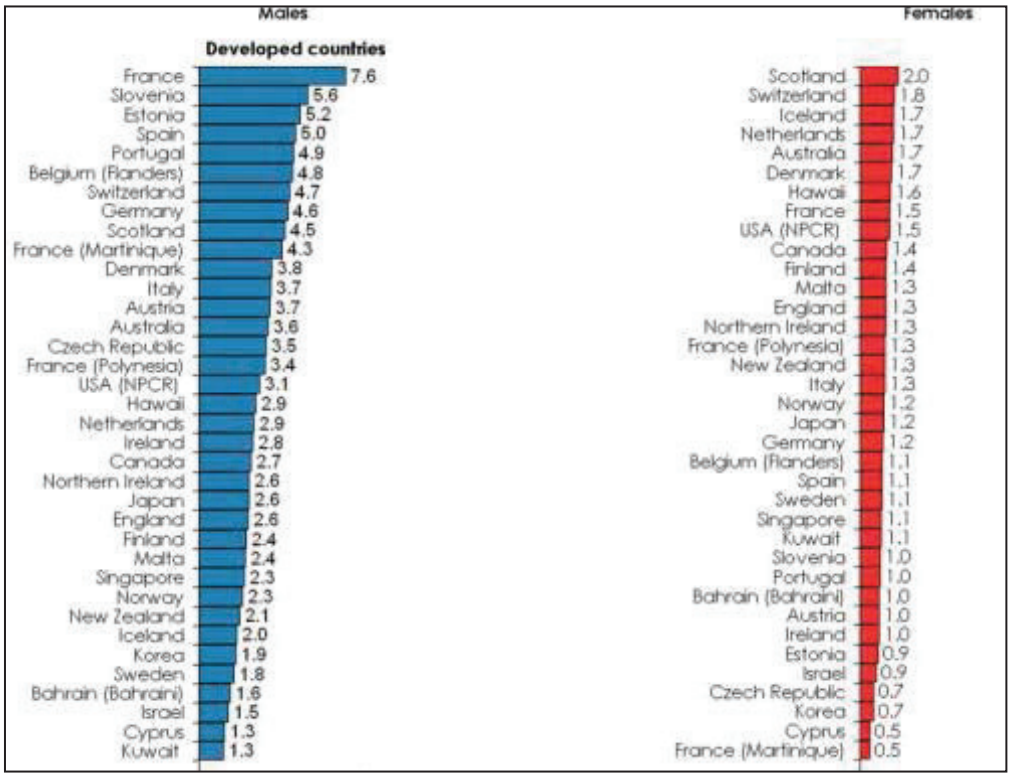



Figure 6. Taux d'incidence du cancer de la cavité orale dans les pays développés chez l'homme et chez la femme (12).

### *I.1.6.b Mortalité et survie*

Cancela et al. (12) ont estimé la mortalité annuelle par cancer de la cavité orale (définie par les codes CIM-10 C00.3-5, C00.8, C02, C03, C04, C05.0, C05.8, C05.9 et C06) pour la période 1998–2002 à 1500 décès.

En 2007, 1746 décès liés aux cancers de la « cavité buccale » (définie par les codes C00-C06 et C09 de la CIM-10) avaient été enregistrés en France (15).

Le taux standardisé de mortalité était de 2,9 pour 100000 personnes-années chez les hommes et de 0,6 pour 100000 personnes-années chez les femmes. Les taux standardisés de mortalité avaient diminué de 64% chez les hommes depuis 1980 tandis qu'ils étaient quasi constants chez les femmes (figure 7) (15).

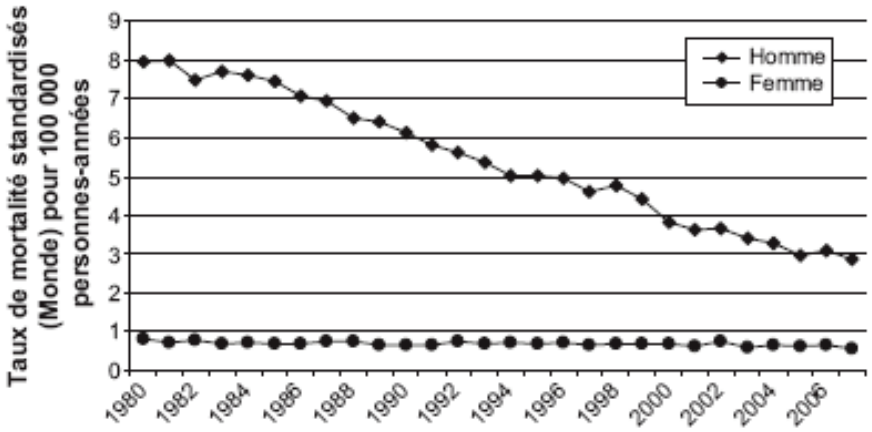



Figure 7. Taux de mortalité standardisés des cancers de la "cavité buccale" en France par sexe (période 1980-2007) (15).

La survie relative à cinq ans la plus péjorative concernait la langue chez l'homme (33%) et chez la femme (45%) (tableau 1). La meilleure survie relative à cinq ans était enregistrée pour les cancers de la lèvre avec une survie à 96 % chez l'homme et 88 % chez la femme (15).

Tableau 1. Survie relative (%) à un, trois et cinq ans sur la période 1989-2007 en fonction du sexe et selon la localisation du cancer (lèvre (C00), langue (C01-C02), "cavité orale" (C03-C06)) (15).

| | | 1 an | 3 ans | 5 ans |
|---|---|---|---|---|
| Lèvre | Homme | 99 (98–100) | 97 (94–99) | 96 (90–98) |
| | Femme | 97 (93–99) | 92 (81–97) | 88 (70–95) |
| Langue | Homme | 69 (67–71) | 43 (40–45) | 33 (31–35) |
| | Femme | 73 (67–77) | 50 (44–56) | 45 (39–51) |
| Cavité orale | Homme | 76 (74–77) | 50 (48–52) | 38 (36–40) |
| | Femme | 76 (72–80) | 59 (54–64) | 53 (48–58) |

### *I.1.6.c Localisations anatomiques des cancers de la cavité orale en France*

Sur la période 2000-2005, les localisations les plus fréquentes des cancers de la cavité orale étaient la langue mobile et le plancher buccal (18,5% et respectivement 18,2% chez l'homme, et 22,4% et respectivement 12,3% chez la femme) (figure 8) (15).

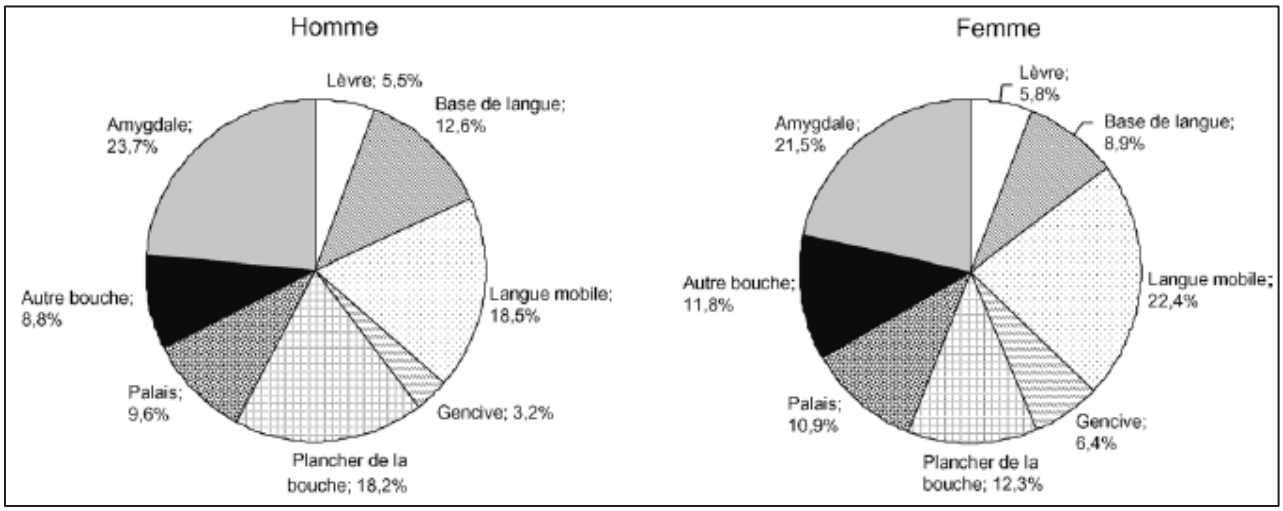



Figure 8. Fréquence relative des taux d'incidence observés par localisation de la cavité orale sur la période 2000-2005 (15).

## I.2 Revue de la littérature des facteurs de risque des cancers de la cavité orale

### *I.2.1 Introduction*

Bien que de nombreuses études aient examiné les facteurs de risque des cancers de la cavité orale, le manque d'uniformité dans la définition de celle-ci rend difficile la comparaison des leurs résultats et la mise en évidence des caractéristiques épidémiologiques spécifiques des cancers de la cavité orale. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une revue systématique de la littérature limitée aux cancers de la cavité orale définie par les codes C00-C06 de la CIM-10 ou les codes 140, 141, 143-145 de la CIM-9 (lèvre, langue, gencives, plancher buccal et autres parts de la cavité orale) dans le but de mettre en évidence, si possible, des caractéristiques épidémiologiques spécifiques de ces cancers ou de leurs localisations anatomiques, notamment des facteurs de risque sur lesquels des actions de prévention peuvent être entreprises.

### *I.2.2 Matériel et méthodes de la revue*

***Recherche des articles***

Une recherche bibliographique des articles publiés sur PubMed/MEDLINE entre janvier 1980 et décembre 2010 a été réalisée en utilisant les mots clés suivants : "(oral OR oral cavity OR mouth) AND (cancer OR squamous cell carcinoma OR tumour OR neoplasm) AND (risk factors)". Les titres et les abstracts des articles identifiés à partir de cette recherche ont été triés afin d'exclure les articles hors sujet. Les articles sélectionnés ont été lus intégralement afin de déterminer s'ils

remplissaient les critères d'inclusion. Les références bibliographiques des articles retenus ont été examinées afin d'identifier des articles supplémentaires.

***Critères d'exclusion***

Ont été exclus de cette revue:

(i) les articles sur la cavité orale portant sur des aspects cliniques, diagnostiques, pronostiques, sur la survie ou la mortalité de ces cancers, sur les traitements, sur les mécanismes de la cancérogenèse, sur les pratiques professionnelles et sur la connaissance des facteurs de risque par les patients

(ii) les articles sur les facteurs de susceptibilité génétique comme par exemple le polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme du tabac et de l'alcool ou dans la réparation des altérations de l'ADN

(iii) les rapports de cas cliniques

(iv) les articles portant exclusivement sur les facteurs de risque des cancers des glandes salivaires principales (C07-08) et des lèvres cutanées (C00.0-C00.2)

(v) les études regroupant des sites de la cavité orale (C00-C06) avec des sites du pharynx (C09-C14)

(vi) les études individuelles incluses dans les analyses groupées ou dans les méta-analyses, sauf si elles rapportaient des résultats additionnels.

***Critères d'inclusion***

Les articles ont été inclus s'ils remplissaient les critères suivants:

(i) les résultats rapportés portaient sur le cancer de la cavité orale (définie comme précédemment) ou le cancer d'un ou plusieurs sites anatomiques de la cavité orale (lèvres, langue, gencives, plancher buccal, palais, joues, vestibules, trigones retromolaires)

(ii) les résultats rapportés donnaient une estimation quantitative des associations entre les facteurs de risque étudiés et le cancer de la cavité orale ou des sites anatomiques de celle-ci

(iii) pour les études portant sur l'ensemble des cancers des VADS, des résultats séparés pour la cavité orale définie comme précédemment étaient présentés

(iv) les articles inclus étaient écrits en anglais.

### *I.2.3 Résultats*

La recherche bibliographique a abouti à 1043 articles. Après le tri des titres et des abstracts et après la recherche dans la liste bibliographique des articles sélectionnés, 279 articles ont été

retenus et lus entièrement. Parmi ceux-ci, 102 remplissaient les critères d'inclusion (figure 9). L'annexe 1.a résume les caractéristiques des 102 études incluses dans la revue et démontre bien la grande variabilité de la définition de la cavité orale entre les différentes études.

Parmi les 102 articles, il y a 6 méta-analyses, 15 analyses groupées dont 12 réalisées dans le cadre du consortium INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium) (16), 11 études de cohorte, 54 études cas-témoins, 3 études transversales et 13 séries de cas.

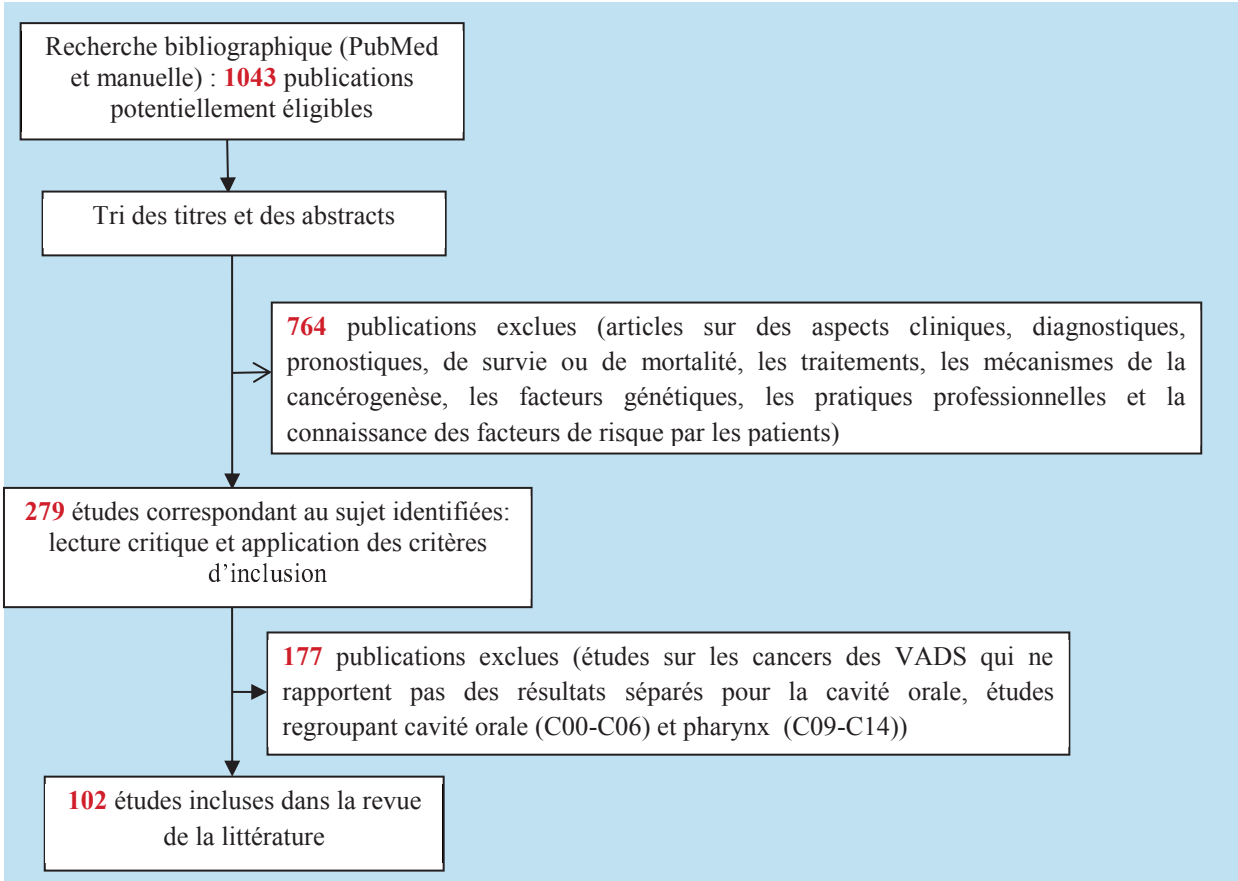



Figure 9. Procédure de sélection des articles inclus dans la revue de la littérature.

### *I.2.3. a Consommation de tabac*

***Tabac fumé***

La fumée de tabac contient 69 cancérogènes incluant des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des hydrocarbures hétérocycliques, des hydrocarbures volatiles, des nitro-hydrocarbures, des amines aromatiques, des N-amines hétérocycliques, des N-nitrosamines, des aldéhydes, des phénols et des composants non organiques. Parmi ceux-ci, onze composants (2-

naphthylamine, 4-aminobiphenyl, benzène, chlorure de vinyle, oxyde d'éthylène, arsenic, béryllium, nickel, chrome, cadmium et polonium-210), classés par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1), ont été identifiés dans la fumée de tabac (17).

Le tabac fumé est un facteur de risque majeur des cancers des VADS (17). Cependant, plusieurs études cas-témoins (18-27) et 5 larges analyses groupées (28-32) ont montré que la cavité orale est la sous-localisation des VADS la moins vulnérable à l'effet du tabac fumé tandis que le larynx semble le site le plus sensible.

Une de ces analyses groupées a estimé une fraction de risque attribuable au tabac fumé seul d'environ 25% pour le cancer de la cavité orale et de 52% pour le larynx (29). Pour les grandes consommations de tabac, les odds ratios pour le cancer du larynx sont, selon les études, de 1,6 à 5 fois plus élevés que pour le cancer de la cavité orale (30-32).

Une association avec le tabac est également observée chez les non buveurs d'alcool, avec un risque de cancer de la cavité orale de 1,4 à 1,7 fois plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Cependant, l'association est moins forte que pour le cancer du pharynx (OR 1,9 à 3,1) et du larynx (OR 6,8 à 11,0) (28;29).

***Résultats concernant différents paramètres de la consommation de tabac fumé (annexe 1.b):***

- ***quantité (intensité ou fréquence), durée, quantité cumulée (paquets-années)***

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la quantité (nombre de cigarettes, cigares ou pipes fumés par jour) (19;20;22-24;26-30;32-42), la durée (20;21;26-28;36;38-43) et la quantité de tabac fumé cumulée au long de la vie (18;21;31;35;39;41-46).

Une relation dose-effet entre les paramètres qui caractérisent la consommation (quantité, durée et quantité cumulée) et le risque de cancer de la cavité orale a été suggérée par la plupart des études citées ci-dessus. Cependant, seulement deux études ont analysé en détail cette relation dose-effet (30;32) :

- la première, une analyse groupée incluant 314 cas de cancer de la cavité orale et 1161 témoins, a montré une relation dose-réponse monotone, le risque étant augmenté même pour des petites consommations (2 cigarettes/jour). Aucun effet de seuil n'a été observé (32).
- la deuxième, une analyse groupée incluant 1990 cas de cancer de la cavité orale et 10114 témoins a mis en évidence, pour les fortes consommations (>15 cigarettes/jour) et pour le même nombre de paquets-années, un effet plus important de la durée que de la quantité.

Pour des petites consommations (≤ 15 cigarettes/jour), pour le même nombre de paquets-années, un effet inverse a été noté (30).

- ***délai depuis l'arrêt de la consommation***

Plusieurs études cas-témoins (20;26;27;36;42-44;47), une étude large de cohorte (48) et une analyse groupée (49) ont montré que l'arrêt du tabac réduit significativement le risque de cancer de la cavité orale. Le risque rejoint celui des non-fumeurs après 20 années d'arrêt, le risque diminuant progressivement au cours du temps et indépendamment de la quantité consommée précédemment (49).

- ***âge au début de la consommation***

Seulement sept études disponibles dans la littérature ont examiné ce paramètre (27;34;36;39-41;43). Parmi celles-ci, quatre études ont trouvé une association positive entre le début précoce de la consommation et le risque de cancer de la cavité orale (36;39-41).

- ***mode de consommation***

Certains modes de consommation du tabac semblent augmenter le risque de cancer des VADS comme par exemple l'inhalation de la fumée (24;33), l'absence d'utilisation de fitre (33), et l'utilisation de tabac brun (33). Ces paramètres ont été évalués pour le cancer de la cavité orale dans seulement deux études:

- une étude cas-témoins incluant 57 cas de cancer de la langue et 353 témoins a montré que l'utilisation exclusive de tabac brun augmente le risque de ce cancer par rapport à l'utilisation exclusive de tabac blond (OR= 4,0, IC 95% 1,7-9,6) (43)
- dans une étude cas-témoins incluant 232 cas de cancer de la cavité orale et 464 témoins, les odds ratios associés avec la consommation de cigarettes avec filtre (16,0, IC 95% 2,1-122,0 pour la langue, 6,3, IC 95% 2,4-20,0 pour la cavité orale globalement) sont similaires à ceux liés à l'utilisation de cigarettes sans filtre (16,3, IC 95% 2,0-134,0 pour la langue; 6,9, IC 95% 2,4-20,0 pour la cavité orale globalement) (45).

- ***type de produit fumé***

Le tabac est fumé seul ou mélange avec d'autres produits (chaux, condiments, épices), en fonction des coutumes du pays.

Plusieurs types de produits existent:

- fabriqués industriellement (cigarettes, cigares, cigarillo, tabac à rouler ou pour pipe)
- fabriqués artisanalement, notamment en Asie (*bidis, chuttas, kreteks, cherrots*) (17).

Les résultats sur l'association entre le risque de cancer de la cavité orale et le type de produit fumé varient dans la littérature d'une étude à l'autre :

- trois larges études cas-témoins menées en Asie ont montré que fumer des pipes ou des cigares augmente le risque de cancer de la cavité orale plus que fumer des cigarettes fabriquées industriellement ou artisanalement (OR entre 4,7 et 10,2 pour la consommation exclusive de pipes ou cigares et entre 0,9 et 1,9 pour la consommation exclusive de cigarettes) (26;34;42).
- quatre larges études cas-témoins menées aux Etats-Unis, au Brésil et en Italie ont examiné l'effet des consommations de pipe et/ou cigare sur les sites anatomiques de la cavité orale (19;36;45;50). La relation entre le risque de cancer et la consommation exclusive de pipe et /ou de cigare était plus forte pour les sites codés 143-145 (palais mou, plancher buccal, gencives et reste des muqueuses buccales) que pour la langue (site codé 141) (OR entre 1,8 et 21,9 pour les sites 143-145 ; entre 0,2 et 1,9 pour le site 141) (19;36;45;50).
- cinq larges études cas-témoins menées en Inde ont trouvé que fumer des cigarettes fabriquées traditionnellement (*bidi, chutta, cheroot)* augmente 2 fois plus le risque de cancer de la cavité orale que fumer des cigarettes industrielles (34;39-41;51). Une méta-analyse des études menées en Asie sur le risque de cancer de la cavité orale associé à la consommation de *bidi* a observé des odds ratios de 2,0 (IC 95% 1,5-2,9 en Kerala, IC 1,1-3,7 en Bangalore) ; l'OR lié à la consommation de cigarettes était de 1,1 (95% CI 0,7-1,8) (52). Inversement, une étude cas-témoins menée en Inde a trouvé des risques similaires pour les cigarettes traditionnelles et industrielles (38).
- contrairement aux études asiatiques, une étude brésilienne a montré des risques similaires pour la consommation de cigarettes roulées à la main (OR 16,9, IC 95% 2,2-131,0 pour la langue; 7,0, IC 95% 2,7-18,7 pour la cavité orale globalement) et industrielles (OR 16,3, IC 95% 2,1-125,0 pour la langue; 6,6, IC 95% 2,5-17,4 pour la cavité orale globalement) (45).

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait qu'en Europe ou en Amérique les cigarettes roulées à la main contiennent seulement du tabac, tandis qu'en Asie d'autres ingrédients sont rajoutés au tabac. Les produits artisanaux asiatiques sont plus alcalins et contiennent plus de cancérogènes que les produits industriels (53).

- ***effet différent du tabac fumé selon le site de la cavité orale***

Une analyse groupée de trois études cas-témoins (54), une étude cas-témoins (50) et trois séries de cas (55-57) ont suggéré que le risque de cancer de la cavité orale lié au tabac fumé diffère

selon le site anatomique, les risques pour le plancher buccal et le palais mou étant plus élevés que pour la langue, les gencives et la muqueuse buccale recouvrant les joues, les vestibules et lèvres.

***Tabac non fumé ("Smokeless tobacco")***

D'autres formes de consommation du tabac ("smokeless tobacco") semblent être cancérogènes pour les VADS : le tabac chiqué ou gardé dans la cavité orale (« snus », « moist snuff ») et le tabac prisé (annexe 1.c). Le tabac est utilisé seul ou mélangé avec d'autres produits, en fonction de la région géographique (feuilles de bétel, noix d'Arec, chaux vive, épices, condiments, édulcorants…) (58).

- ***Tabac prisé***

Les résultats des études sur le rôle du tabac prisé dans la survenue des cancers de la cavité orale sont contradictoires :

- quatre études cas-témoins, deux américaines (19;25) et deux indiennes (40;41) ont montré que le tabac prisé augmente le risque de cancer de la cavité orale, le risque augmentant avec la quantité cumulée (41), la durée (25) et l'âge jeune au début de la consommation (41). Après ajustement sur les autres facteurs de risque (consommation de alcool, de tabac fumé et de bétel), les associations deviennent non-significatives statistiquement, mais les OR sont d'environ 3 (40;41).
- inversement, trois études cas-témoins, une brésilienne (45) et deux indiennes (38;39), n'ont pas trouvé d'association entre le tabac prisé et le risque de cancer de la cavité orale.

- ***Tabac chiqué***

Une étude sur une cohorte de non-fumeurs et non-buveurs (59) et trois études cas-témoins (21;38;60), toutes menée en Asie, ont montré une association forte entre le tabac chiqué et le risque de cancer de la cavité orale (OR entre 3,6 et 9,5 pour utilisateurs versus non-utilisateurs).

Ce risque augmente avec la quantité et la durée de consommation (21;59) mais ne semble pas lié au délai depuis l'arrêt et à l'âge au début de la consommation.

Certains sites de la cavité orale (gencives, plancher buccal, joues, vestibules et trigones retromolaires, codes CIM-9 143-145) semblent plus sensibles à l'effet du tabac chiqué que la langue (code CIM-9 141) : OR 10,0, IC 95% 4,6-21,8 pour les sites 143-145; 3,9, IC 95% 1,9-8,0 pour le site 141 (59).

Certains auteurs suspectent le rôle du tabac chiqué dans l'augmentation de l'incidence et de la mortalité du cancer de la langue chez les jeunes (61;62) et du cancer des gencives, des autres muqueuses buccales et de la langue chez les femmes (59).

Une seule étude analyse l'effet conjoint du tabac fumé et chiqué sur le cancer de la cavité orale. Il est plus qu'additif mais moins que multiplicatif (OR 16,3 pour la consommation conjointe, 4,9 pour le tabac fumé seul et 10,6 pour le tabac chiqué seul) (21).

- ***Tabac gardé dans la cavité orale (« snus », « moist snuff »)***

Ce type de consommation, répandu en Scandinavie et aux Etats-Unis, se caractérise par le dépôt du tabac dans le fond du vestibule jugal ou labial.

Trois études suédoises, une de cohorte (48) et deux cas-témoins (24;63), n'ont pas observé d'association significative entre le risque de cancer oral et le snus (OR entre 0.8 et 1.4). Le snus suédois est un produit qui contient du tabac non-fermenté recevant un traitement thermique qui détruit les micro-organismes et diminue, ainsi, la formation de nitrates et nitrosamines. Ce fait pourrait expliquer l'effet moins nocif de ce type de tabac (63).

***Exposition environnementale à la fumée de tabac (tabagisme passif)***

Durant la consommation de tabac fumé, en plus de la fumée principale (« mainstream smoke ») que le fumeur tire et inhale, une fumée accessoire est libérée entre les bouffées par la combustion du mégot (« sidestream smoke »). Cette fumée accessoire se combine avec la fumée principale expirée dans l'air environnant pour former la fumée secondaire (« secondhand smoke »). La composition qualitative de ces fumées est pratiquement identique. Cependant, la composition quantitative de ces fumées diffère considérablement, la fumée secondaire étant la moins concentrée en cancérogènes (17).

Les études sur les effets de l'exposition environnementale à la fumée de tabac sur le risque de cancer de la cavité orale sont rares. Une analyse groupée de six études cas-témoins du consortium INHANCE limitée aux non-fumeurs a montré que le risque de cancer de la cavité orale lié au tabagisme passif au domicile ou au travail est plus faible que celui de cancer du pharynx et statistiquement non-significatif. Ainsi, les non-fumeurs exposés plus de 15 ans au tabagisme passif ont un OR de cancer de la cavité orale de 1,1, IC 95% 0,5-2,1 pour l'exposition au domicile, et de 1,3, IC 95% 0,6-3,0 pour l'exposition au travail. Les non-fumeurs non-buveurs ont des OR de 1,4 (IC 95% 0,6-3,4) pour une exposition au domicile de plus de 15 ans et de 2,1 (IC 95% 0,5-8,7) pour la même durée d'exposition au travail (64).

### *I.2.3.b Consommation d'alcool*

L'alcool est également un facteur de risque reconnu de cancer de la cavité orale. Plusieurs mécanismes ont été évoqués (65) :

- effet local :
  - par l'altération la barrière lipidique de l'épithélium squameux de la muqueuse buccale et par l'augmentation de sa perméabilité ; l'alcool facilite alors l'absorption des cancérogènes environnementaux, notamment ceux de la fumée de tabac
  - chez les sujets ayant un mauvais état bucco-dentaire, les bactéries de la flore buccale métabolisent l'alcool et produisent localement de l'acétaldéhyde
- effet systémique : l'acétaldéhyde, le métabolite de l'éthanol, joue un rôle dans la cancérogénèse orale.

Selon le CIRC, plusieurs cancérogènes peuvent être présents dans les boissons alcoolisées : acétaldéhyde, acrylamide, éthyle carbamate (uréthane), furane, N-nitroso-diméthyle-amine, nivalenol, ochratoxine A, patuline, éthanol, aflatoxines, arsenic, benzène et cadmium. Pour les cinq derniers, l'effet cancérogène est prouvé chez l'humain, pour les autres seulement chez l'animal. Le rôle des impuretés et des contaminants contenus dans les boissons alcoolisées a été évoqué mais n'est pas prouvé (66).

La fraction de risque de cancer de la cavité orale attribuable à la consommation d'alcool ne dépasse pas 18% (29;40).

***Résultats concernant différents paramètres de la consommation d'alcool (annexe 1.d):***

- ***quantité (intensité ou fréquence), durée, quantité cumulée (verres-années)***

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la quantité d'alcool consommée quotidiennement (18-20;22;23;27;30;33-37;39;41;43;50;51;63;67-69), la durée (34;37;39;42;51) et la quantité cumulée au long de la vie (verres-années) (31;35;40-42;44;51;67). Cependant, dans une large analyse groupée menée par INHANCE, l'augmentation du risque de cancer de la cavité orale avec la durée et la quantité d'alcool est faible et statistiquement non-significative chez les non-fumeurs (28).

Parmi les localisations anatomiques des VADS, le risque lié à la consommation d'alcool semble plus faible pour la cavité orale (OR pour les buveurs de ≥ 5 boissons/jour = 1,2, IC 95% 0,6-2,6) que pour le pharynx (OR 5,5, IC 95% 2,3-13,4) (28). Ces résultats ont été confirmés par deux autres analyses groupées d'INHANCE (29;31) et une méta-analyse (69). En revanche, dans une

autre analyse groupée de cinq études, l'OR associé à des consommations élevées (>150 grammes d'alcool par jour) est plus élevé pour le cancer de la cavité orale que pour le pharynx et le larynx. Un effet de seuil était observé pour le cancer du pharynx et du larynx, mais pas pour la cavité orale (68).

- ***délai depuis l'arrêt de la consommation***

Plusieurs études cas-témoins ont montré une réduction du risque de cancer de la cavité orale après l'arrêt de la consommation, le risque diminuant progressivement avec le délai depuis l'arrêt (20;42;44;47;50). Cet effet a été confirmé par une analyse groupée d'INHANCE qui a trouvé une réduction du risque de 57% après une période d'abstinence de 20 années ou plus, mais seulement chez les buveurs de 3 boissons ou plus par jour (OR 0,4, 95% IC 0,3-0,7). De plus, cette réduction du risque a été observée chez les fumeurs actifs mais pas chez les ex- ou non-fumeurs (49).

- ***âge au début de la consommation***

L'effet de l'âge au début de la consommation d'alcool sur le risque de cancer de la cavité orale a été peu étudié dans la littérature et les résultats des études, toutes menées en Inde, sont contradictoires :

- deux études cas-témoins n'ont pas trouvé d'association entre l'âge au début de la consommation et le risque de cancer de la cavité orale (34;39)
- deux études cas-témoins ont observé une augmentation du risque si la consommation débute à un âge jeune (40;41).

- ***type de boisson alcoolisée consommée***

En ce qui concerne l'effet du type de boisson alcoolisée, les résultats des études sont contrastés :

- plusieurs études cas-témoins ne trouvent pas d'association entre le type de boisson et le risque de cancer de la cavité orale (34;42;43;51)
- plusieurs études cas-témoins et de cohorte (19;20;26;33;35;36;45;63;70;71) trouvent un risque plus élevé pour certains types d'alcool.

Cependant, ces études n'analysent pas les consommations exclusives de chaque type de boisson alcoolisée, les patients buveurs consommant en général plusieurs types de boissons.

- une analyse groupée de 15 études cas-témoins menée par INHANCE, a cependant permis d'étudier l'association entre la consommation exclusive de vin, bière et alcools forts et le risque de cancer de la cavité orale. Une association significative est observée pour les consommations exclusives de vin ou d'alcools forts supérieures à 15 boissons par semaine mais aussi pour la consommation exclusive de bière, indépendamment de la quantité (72).

Dans une région donnée, on observe en général une association plus forte avec la boisson alcoolisée la plus consommée traditionnellement. Ainsi, Purdue et al. (72) observent des variations géographiques pour diverses boissons alcoolisées: les OR pour la bière sont plus élevés en Amérique du Nord qu'en Europe et en Amérique Latine. L'Amérique du Nord et l'Amérique Latine ont des OR plus élevés pour la consommation d'alcools forts que l'Europe. Pour le vin, les risques sont plus élevés en Europe qu'en Amérique du Nord et en Amérique Latine. Plusieurs auteurs s'accordent à affirmer que le contenu en alcool et la quantité consommée sont des facteurs plus importants que le type de boisson alcoolisée (43;72;73).

- ***effet différent de l'alcool selon le site de la cavité orale***

Comme pour le tabac, l'effet cancérogène de l'alcool semble être différent selon le site anatomique. Cependant, les études qui différencient entre les sous-localisations de la cavité orale sont rares.

Une étude cas-témoins (50) et deux séries de cas (56;57) ont montré que les sites de la cavité orale les plus sensibles à l'effet de l'alcool sont le plancher buccal et le trigone rétromolaire. Ainsi, les grands buveurs ont 1,3 à 3,3 fois plus de risque de développer un cancer du plancher buccal (50;56) et 2,2 fois plus de risque de cancer du trigone rétromolaire que de cancer de la langue (56).

D'autres études ont comparé les résultats pour la langue (code CIM-9 141) avec ceux pour les autres sites de la cavité orale regroupés (codes 143-145) (23;26;36;45) et n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les OR (1,9 à 9,7 pour la langue, 2,1 à 9,0 pour les autres sites regroupés).

- ***comparaison des effets cancérogènes de l'alcool et du tabac sur la cavité orale***

Les résultats des études comparant les effets délétères des deux cancérogènes sur la cavité orale ne sont pas parfaitement cohérents :

- plusieurs analyses groupées d'INHANCE (28;29;31) et études cas-témoins indiennes (38-41;74) ont montré que l'alcool est un facteur de risque plus faible que le tabac (fumé ou chiqué).

Ainsi, Hashibe et al. ont observé un risque lié à la consommation exclusive d'alcool de 0,8 (IC 95% 0,6-1,0), tandis que la consommation exclusive de tabac augmentait le risque de cancer de la cavité orale de 1,7 fois (IC 95% 1,1-2,8) (29). Des études menées en Asie (38-41;74) ont montré également que l'alcool est un facteur de risque de cancer de la cavité orale plus faible que le tabac fumé ou chiqué et statistiquement non-significatif ou à la limite de la significativité.

- inversement, quelques études (trois cas-témoins (18;22;63) et une série de cas (75)) ont observé que l'alcool est un facteur de risque plus fort que le tabac et avancent l'hypothèse de l'existence de niveaux différents de sensibilité des sites anatomiques aux deux cancérogènes.

#### *I.2.3.c Effet conjoint des consommations de tabac et de l'alcool*

Plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'effet conjoint du tabac et de l'alcool sur la cavité orale et ont mis en évidence le fait qu'il est multiplicatif ou plus que multiplicatif (20;26;33;35;40-44;63;76).

L'effet conjoint plus que multiplicatif a été confirmé par une analyse groupée d'INHANCE (29) : comparativement aux non-fumeurs non-buveurs, les buveurs non-fumeurs ont un risque de cancer de la cavité orale de 0,8 (IC 95% 0,6-1,0), les fumeurs non-buveurs un risque de 1,7 (IC 95% 1,1-2,8) et les buveurs fumeurs un risque de 4,8 (IC 95% 2,6-8,8) (29). Dans la même étude, la fraction de risque de cancer oral attribuable à l'effet conjoint du tabac et de l'alcool est estimée à environ 40%. La proportion de cas attribuables à la consommation de tabac et/ou d'alcool était de 63,7% pour la cavité orale, de 71,5% pour le pharynx et de 88,5% le larynx (29).

#### *I.2.3.d Consommation de marijuana*

La marijuana (*Cannabis sativa*) est principalement fumée. Sa combustion libère des cancérogènes, parmi lesquels des nitrosamines, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, de l'ammoniaque, des cyanures et des amines aromatiques, certaines à des concentrations plus élevées que celles produites par la combustion du tabac (77).

Les utilisateurs de marijuana sont la plupart du temps fumeurs et buveurs, d'où la difficulté d'analyser le rôle de ce facteur de risque dans la survenue des cancers de la cavité orale, indépendamment des effets des deux facteurs de risque principaux (tabac et alcool).

Une analyse groupée de cinq études du consortium INHANCE ne met pas en évidence une augmentation du risque de cancer de la cavité orale lié à la consommation de marijuana (OR 0,7, IC 95% 0,6-1,0). Le risque ne semble pas augmenter avec la fréquence et la durée de la consommation. Les résultats des analyses limitées aux non-fumeurs et non-buveurs sont similaires (78).

### *I.2.3.e Consommation de bétel*

La consommation de « bétel » (« *paan* » ou « *pan* »), traditionnelle en Asie, comprend principalement un mélange de feuilles de bétel, de noix d'Arec et de chaux vive (hydroxyde de calcium). Du tabac, des épices, des édulcorants et des essences peuvent être rajoutés à cette mixture, en fonction des habitudes locales (79).

Bien que les toxicités des ingrédients du *paan* puissent être différentes, aucune étude de la littérature ne permet de les évaluer séparément. Les études disponibles permettent seulement de comparer les effets du bétel seul et celles du bétel mélangé avec du tabac (annexe 1.e).

Plusieurs études cas-témoins menées en Asie évaluent la relation entre le bétel mâché et le risque de cancer de la cavité orale. La consommation de bétel avec ou sans tabac semble être un facteur de risque de cancer de la cavité orale plus important que le tabac fumé ou l'alcool (26;34;37-41;47;51;60;74). Ainsi, les OR pour la consommation de bétel sont 1,5-3 fois plus élevés que ceux pour le tabac fumé et 2-11 fois plus élevés que pour l'alcool. Plusieurs études ont montré que le bétel mélangé au tabac a un effet cancérogène plus élevé que le bétel seul, les OR pour le mélange bétel-tabac étant 1,5-2,5 fois plus élevés que ceux pour le bétel seul (26;34;38;51;60).

Deux études cas-témoins conduites en Inde ont calculé chez les hommes le risque attribuable à la consommation de bétel-tabac pour le cancer gingival (54%) (40) et le cancer des muqueuses labiale et buccale (73%) (41).

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la durée et la fréquence de la consommation (26;34;37-41;51), le début de l'utilisation à un âge jeune (34;39-41), le fait d'avaler le fluide généré par la mastication du bétel (47;51) et de garder la mixture en bouche pendant le sommeil (38;51). L'addition de fruits de bétel non mûrs à la mixture semble augmenter le risque mais une

seule étude a analysé cet ingrédient (47). L'arrêt de la consommation de bétel diminue le risque de cancer de la cavité orale (26;40;41;47).

La muqueuse buccale et les gencives sont les sites anatomiques de la cavité orale les plus vulnérables à l'effet cancérogène du bétel-tabac (OR 13,2 (6,3-27,9) pour les gencives, 29,0 (14,2-59,3) pour la muqueuse buccale, 6,9 (5,7-8,5) pour le plancher, les gencives et le palais regroupés) (26;40;41). Le risque semble plus faible pour la langue (OR 2,7 (2,2-3,4)) (26) et pour la langue mobile et le plancher buccal (OR 6,1 (2,9-13,2)) (39) que pour le reste de la cavité orale.

Le risque lié à la consommation de bétel avec (34;38;39;41;51) ou sans tabac (34;51) semble plus fort chez les femmes que chez les hommes.

L'effet conjoint des consommations de bétel-tabac, alcool et/ou tabac fumé a été analysé chez les hommes, dans plusieurs études menées en Inde. La consommation combinée de bétel-tabac et d'alcool a un effet multiplicatif ou plus que multiplicatif sur le risque de cancer de la cavité orale (26), tandis que la consommation conjointe de tabac fumé et de bétel-tabac a un effet plus qu'additif mais moins que multiplicatif (40;41). Lorsque les trois consommations sont associées, l'effet est plus qu'additif mais moins que multiplicatif (26;40;41).

#### *I.2.3.f Infection avec les papillomavirus humains et comportement sexuel*

Les papillomavirus humains (HPV) sont des facteurs de risque reconnus de cancer du col de l'utérus depuis plusieurs décennies. Le rôle de ces virus dans la survenue des cancers des VADS, notamment du pharynx et de la cavité orale, est discuté dans la littérature depuis seulement une vingtaine d'années (80) et confirmé par plusieurs revues systématiques et méta-analyses (81-84). Une transmission sexuelle de ces virus via des rapports oraux-génitaux est suspectée. Parmi les nombreux types de HPV, certains sont considérés à bas risque (types 1-15, 17, 19-30, 32, 34, 36-44, 46-51, 53-57 et 59) et d'autres à haut risque d'induire des lésions malignes (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 and 52) (85).

- ***Détection de l'ADN viral dans les tissus tumoraux (annexe 1.f)***

La prévalence de l'ADN des HPV dans les tumeurs des VADS varie entre les études épidémiologiques en fonction de la population d'étude, des sites anatomiques étudiés, du type de prélèvement (biopsie de tissu frais/congelé/inclus en paraffine, brossage des muqueuses…) et

de la méthode de détection utilisée (polymerase chain reaction (PCR), southern blot (SB), hybridation in situ (ISH)…) (81;82;84).

Ainsi, une méta-analyse incluant 62 études sur la prévalence des HPV dans les biopsies des tumeurs des VADS (tissus inclus en paraffine), a observé une prévalence de l'ADN des HPV de 34,5% globalement, de 38,1% dans les carcinomes de la cavité orale et de 24,1% dans le reste sites des VADS. Cependant, les sites inclus dans la définition de la cavité orale ne sont pas définis dans cet article et incluent probablement l'oropharynx. En ce qui concerne les méthodes de détection des HPV, les études basées sur des méthodes de grande sensibilité comme la PCR rapportent une prévalence plus élevée que les études basées sur l'ISH: 34,8 versus 32,9% globalement, 39,9 versus 20,8% dans les carcinomes de la cavité orale (84).

Une revue systématique, incluant 60 études sur la détection des HPV par PCR dans des biopsies fraiches, congelées ou fixées dans la paraffine, compare les diverses localisations anatomiques des VADS. La prévalence des HPV est plus faible dans les biopsies des cancers de cavité orale (23,5%) ou du larynx (24%) que dans celles de l'oropharynx (35,6%). Parmi les types d'HPV, le type 16 a été trouvé dans 16% des cancers de la cavité orale, dans 30,9% des cancers de l'oropharynx et dans 16,6% des cancers du larynx. Le type 18 a été retrouvé plus fréquemment dans les tumeurs de la cavité orale (8% de cas) que dans celles de l'oropharynx (1%) ou larynx (3,9%). Une variabilité géographique dans la prévalence de l'HPV a également été notée. Ainsi, la prévalence des HPV dans les carcinomes de la cavité orale est similaire en Europe et en Amérique du Nord (environ 16%), mais est beaucoup plus élevée en Asie (33%). En revanche, la prévalence des HPV dans les cancers de l'oropharynx est plus élevée en Amérique du Nord (47,0%) et en Asie (46,3%) qu'en Europe (28,2%) (83).

- ***HPV et risque de cancer oral***

Une méta-analyse incluant 17 études ayant testé la présence de l'HPV-16 chez les cas de cancer des VADS et chez les témoins (dans le sérum par la méthode ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou dans les biopsies par PCR, ISH ou SB) a mis en évidence que l'association entre la détection de HPV-16 et le risque de cancer était la plus forte pour les amygdales (OR 15,1, IC 95% 6,8-33,7), intermédiaire pour le reste de l'oropharynx (OR 4,3, IC 95% 2,1-8,9), et la plus faible pour la cavité orale (OR 2,0, IC 95% 1,2-3,4) et le larynx (OR 2,0, IC 95% 1,0-4,2) (86).

Une étude cas-témoins non incluse dans la méta-analyse précédente a observé le même type d'association entre la séropositivité pour l'HPV-16 et le risque de cancer : significative mais plus faible pour la cavité orale que pour l'oropharynx (18). Mork et al. (87) ont trouvé que la

sérologie positive pour l'HPV-16 était associée avec le cancer de la langue (OR 2,8, IC 95% 1,2-6,6), mais pas avec le cancer des lèvres (0,5, IC 95% 0,1-2,1) ; l'association avec le cancer du reste de la cavité orale n'était pas significative statistiquement, malgré un OR de 3,6 (IC 95% 0,5-26,3).

- ***Comparaison entre la détection des HPV dans les tissus normaux et pathologiques***

Les HPV peuvent être présents également dans les muqueuses normales et dans les lésions pré-néoplasiques de la cavité orale. Cependant, une méta-analyse incluant 94 études sur la détection de ces virus dans les biopsies de la cavité orale (fraiches, congelées ou fixées dans la paraffine) a noté une probabilité de détecter les HPV de 10% dans les muqueuses saines, de 22,2% dans les leucoplasies, de 26,2% dans les carcinomes in situ et de 46,5% dans les carcinomes épidermoïdes invasifs, c'est-à-dire, une probabilité de détection des HPV dans les carcinomes invasifs 4,7 fois plus élevée que dans les muqueuses saines. Le méta-OR des études comparant la prévalence des HPV dans les carcinomes épidermoïdes et dans les muqueuses buccales normales était égal à 5,4 (IC 95% 2,5-11,6). La probabilité de détecter les HPV à haut risque dans les lésions malignes était 2,8 fois plus élevée que celle de détecter les HPV à bas risque (85).

- ***Comportement sexuel***

L'association entre certains comportements sexuels et le cancer de la cavité orale observée dans certaines études peut être expliquée par la transmission des HPV lors des contacts sexuels.

Une large étude cas-témoins a détecté l'HPV-16 dans les biopsies des cancers de la cavité orale plus fréquemment chez les cas ayant eu plus d'un partenaire sexuel ou ayant eu des rapports oro-génitaux. Cependant, le risque de cancer de la cavité orale était associé seulement avec la fréquence des rapports oro-génitaux mais pas avec le nombre de partenaires sexuels (37).

Une étude cas-témoins de petite taille a observé des associations significatives entre la détection des HPV à haut risque dans les cancers de la cavité orale et le début de l'activité sexuelle à un âge jeune d'une part, et le nombre élevé de partenaires sexuels, d'autre part (44).

Une analyse groupée menée dans le consortium INHANCE, incluant huit études cas-témoins, a analysé les associations entre les comportements sexuels et le risque de cancer des VADS, par localisation anatomique. Le risque de cancer de la base de la langue a été lié aux relations homosexuelles chez les hommes (OR 8,9, IC 95% 2,1-36,8) et aux relations oro-génitales chez les femmes (OR 4,3, IC 95% 1,1-17,6). Pour la cavité orale globalement, aucune association entre les comportements sexuels et le risque de cancer n'a été observée (88).

### *I.232.g Alimentation*

Une alimentation déséquilibrée et des carences en certains nutriments peuvent être responsables de 11-15% des cancers de la cavité orale et du pharynx (89;90). Cependant, peu d'études ont analysé séparément les cancers de la cavité orale (annexe 1.g).

- ***Consommation de fruits et de légumes***

Une association inverse entre le risque de cancer de la cavité orale et la consommation de fruits et légumes a été observée dans plusieurs études cas-témoins (45;91-93) et une large étude de cohorte (94).

La force de l'association augmente avec la quantité consommée (36;45;91;94). Dans l'étude de cohorte, l'effet observé est plus fort pour les légumes que pour les fruits (OR pour une consommation importante de fruits/légumes versus une consommation faible: 0,6, IC 95% 0,4-0,9; pour la consommation de légumes: 0,6, IC 95% 0,4-0,8; pour la consommation de fruits: 0,8, IC 95% 0,6-1,3). Lorsque les localisations anatomiques des VADS ont été comparées, l'association avec la consommation totale de fruits/légumes était plus forte pour la cavité orale que pour l'oro/hypopharynx et le larynx (OR: 0,6, IC 95% 0,4-0,9 pour la cavité orale; 0,9, IC 95% 0,5-1,6 pour l'oro/hypopharynx; 0,7, IC 95% 0,4-1,1 pour le larynx) (94).

Une étude cas-témoins a montré une association inverse entre le risque de cancer de la langue chez les hommes et la consommation de fruits et légumes, avec une relation plus forte pour les légumes que pour les fruits (OR pour la consommation de légumes <1 versus ≥5 fois/semaine: 5,3, IC 95% 1,5-19,4; pour les fruits : 2,4, IC 95% 0,8-7,2) (43).

La consommation importante de fibres (liées probablement à la consommation importante de fruits et légumes) a été associée avec un risque diminué de cancer de la cavité orale dans une analyse groupée (54) et une large étude cas-témoins (93) (OR 0,4, $p<0,05$).

- ***Consommation d'autres aliments***

En ce qui concerne les autres aliments, les résultats de la littérature sont rares et doivent être interprétés avec précaution.

La consommation importante de pain a été inversement associée avec le cancer de la langue (36) et de la cavité orale (91;92), tandis que la consommation de certaines céréales (ragi, blé, millet) augmentait le risque de cancer de la cavité orale dans d'autres études (38;93).

La consommation importante de beurre augmentait le risque de cancer de la langue (36) et de la cavité orale (91), tandis que celle d'huile d'olive diminuait le risque de cancer de la langue (91).

La consommation importante de viande grillée, de produits transformés dérivés de porc, de poisson et de fruits de mer augmentait le risque de cancer de la cavité orale dans deux études (45;92), tandis que la consommation de viande fraiche et de poissons le diminuait dans une autre étude (93).

- ***Consommation de boissons non-alcoolisées: café, thé et maté***

Les résultats des études épidémiologiques sont contrastés en ce qui concerne la consommation de café. Une étude groupée d'INHANCE incluant 1191 cas de cancers de la cavité orale et 9028 témoins a mis en évidence une relation inverse entre le risque de cancer de la cavité orale et la consommation de café, le risque diminuant avec l'augmentation du nombre de tasses consommées par jour (OR 0,5, IC 95% 0,3-0,7 pour la consommation > 4 tasses/jour versus non consommation) (95). Inversement, une large étude de cohorte (96) et trois études cas-témoins (35;45;97) n'ont montré aucune association entre la consommation de café et le risque de cancer de la cavité orale. Les autres paramètres de la consommation de café (la durée, la quantité cumulée, la température) ne sont pas pris en compte dans les études épidémiologiques.

En ce qui concerne la consommation de thé, la majorité des études analysant ce facteur (analyse groupée (95), études de cohorte (96;98), études cas-témoins (35;45;93;97)) n'ont pas observé d'association avec le risque de cancer de la cavité orale, quels que soient le type de thé (noir, vert) et sa température (chaud, glacé). Une seule étude cas-témoins a mis en évidence un risque diminué de cancer de la « bouche » (incluant les gencives, le plancher buccal, les joues, les vestibules et les aires rétromolaires) associé avec la consommation de thé (36).

La consommation de maté, infusion d'une plante appelée *Ilex paraguariensis*, traditionnelle en Amérique du Sud, semble augmenter de 2,5 à 3,7 fois le risque de cancer de la langue (43;45) et de 1,6 à 2,8 fois le risque de cancer de la cavité orale entière (97) au Brésil et en Uruguay. Le risque semble augmenter avec la durée, la quantité consommée et la température de l'infusion (99).

#### *I.2.3.h Indice de masse corporelle (IMC)*

Pour la plupart des cancers, le surpoids est un facteur de risque. Ainsi, plusieurs revues de la littérature et méta-analyses concluent à l'existence d'une association entre le surpoids et le cancer du côlon, du sein (post-ménopause), de l'endomètre, du rein et de l'œsophage (adénocarcinome) (100-102). Contrairement à ce qui est observé pour de nombreux cancers,

plusieurs études mettent en évidence une association négative entre les variables anthropométriques, notamment poids et IMC, et le cancer des VADS (103-110).

Cependant, les études rapportant des résultats sur l'association entre le risque de cancer de la cavité orale et l'IMC sont rares dans la littérature (annexe 1.g).

Deux analyses groupées menées par INHANCE ont rapporté des résultats pour la cavité orale : par rapport aux sujets normo-pondéraux, le risque de cancer était environ 2 fois plus élevé chez les sujets maigres (IMC<18.5 kg/m$^2$) au moment du diagnostic ou 2 à 5 ans avant celui-ci et environ 2 fois plus faible chez les sujets en surpoids (IMC 25,1-29,9 kg/m2) ou obèses (IMC> 30 kg/m$^2$) (31;111). Lorsque ces associations avec l'IMC loin du diagnostic (entre l'âge de 20 et 30 ans) ont été analysées, la maigreur n'était plus associée avec le risque de cancer de la cavité orale. En revanche, le surpoids et l'obésité restaient liés inversement au risque de cancer de la cavité orale (111).

La relation entre l'IMC et le risque de cancer par site anatomique de la cavité orale a été évalué seulement dans une large étude cas-témoins qui a observé un risque élevé de cancer de la langue (OR 2,5, IC 95% 1,6-3,7), des gencives et du plancher buccal (OR 3,4, IC 95% 2,4-4,9) chez les hommes maigres 5 ans avant le diagnostic et des gencives et du plancher buccal chez les femmes maigres 5 ans avant le diagnostic (OR 2,3, IC 95% 1,2-4,6) (105).

#### *I.2.3.i Antécédents familiaux de cancer*

Peu d'études épidémiologiques analysent l'association entre le risque de cancer des VADS et les antécédents familiaux de cancer (112-118) et seulement trois présentent des résultats séparément pour la cavité orale (114;116;118). L'agrégation familiale des cancers des VADS pourrait être expliquée par le rôle des facteurs de susceptibilité génétique, notamment le polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme des cancérogènes du tabac et de l'alcool ou dans la réparation de l'ADN (119-126), mais également par des habitudes de vie similaires (alimentaires et de consommation de tabac et d'alcool).

Deux larges études cas-témoins (114;116) observent un risque de cancer de la cavité orale multiplié par 1,2 à 3,8 pour les sujets dont un parent de premier degré avait eu un cancer des VADS par rapport aux sujets sans antécédent familial (annexe 1.h).

Goldstein et al. (116) ont mis en évidence un risque de cancer de la cavité orale augmenté chez les sujets dont un parent de premier degré homme présentait un antécédent de cancer lié au tabac.

Ce risque n'était pas augmenté si un parent femme présentait ce type d'antécédent. En revanche, un risque augmenté était observé lorsqu'une sœur avait eu un cancer non lié au tabac (116).

Une analyse groupée menée par INHANCE incluant 2332 cas de cancer de la cavité orale et 13627 témoins a montré une augmentation du risque de cancer de la cavité orale chez les sujets avec un antécédent familial de cancer des VADS (OR 1,5, IC 95% 1,1-2,1), mais pas pour les antécédents familiaux d'autres types de cancer (OR 1,1, IC 95% 0,9-1,3) (118).

### *I.2.3. k Santé orale*

- ***Mauvais état bucco-dentaire***

Plusieurs indicateurs sont utilisés pour évaluer l'état bucco-dentaire : le nombre de brossages quotidiens, le type de matériel utilisé, le nombre de dents absentes, obturées ou endommagées, le port de prothèses dentaires amovibles, la fréquence de visites de contrôle, le saignement gingival et les mobilités dentaires.

Tous les résultats de la littérature concernant la relation entre ces indicateurs et le risque de cancer de la cavité orale proviennent des études cas-témoins et transversales (annexe 1.i).

Le mauvais état bucco-dentaire pourrait être lié à un niveau socio-économique et d'éducation faible mais aussi à des consommations importantes de tabac et d'alcool. Cependant, plusieurs des études montrent, après la prise en compte des facteurs de confusion potentiels (notamment alcool et tabac), que le mauvais état bucco-dentaire est un facteur de risque significatif et indépendant de cancer de la cavité orale.

Le mauvais état bucco-dentaire en général (34;127), le brossage dentaire rare ou inexistant, l'utilisation de matériel de brossage inapproprié (doigts, bâtonnets…) (34;45;127-129) et la perte de plusieurs dents (34;35;129) ont été significativement associés avec le risque de cancer de la cavité orale dans plusieurs études cas-témoins. Cependant, la présence de dents endommagées ou obturées n'a pas été associée avec ce risque dans les études analysant ces indicateurs (45;128;130;131).

Le recours aux traitements dentaires spécialisés (parodontaux, orthodontiques) (22) ainsi que les visites de contrôle régulières semblent diminuer le risque de cancer de la cavité orale 1,5 à 2,0 fois comparativement avec l'absence de suivi dentaire ou le suivi irrégulier (34;35;132;133).

Dans plusieurs études analysant cet indicateur, le risque de cancer de la cavité orale ne semble pas lié au port de prothèses amovibles en lui-même (45;127-129;134), mais à l'utilisation de prothèses mal adaptées et provoquant des blessures (71;128). Ainsi, une étude a mis en évidence

chez ces patients un risque relatif de cancer de la langue de 3,2 (IC 95% 1,4-7,6), plus élevé que pour le cancer du plancher buccal (0,7, IC 95% 0,2-2,5) et le cancer des autres parties de la cavité orale (1,3, IC 95% 0,6-2,9) (128).

La maladie parodontale, définie cliniquement par des saignements gingivaux et des mobilités dentaires et radiologiquement par la perte d'os alvéolaire, semble liée au risque de cancer de la cavité orale (127;130;131;134). Cette association est forte, les odds ratios ajustés correspondant à la perte d'os alvéolaire étant de l'ordre de 4,5 à 5,2. Cependant, le risque chez les fumeurs est plus important que celui noté chez les non-fumeurs (130;131).

- ***Pathologies de la muqueuse buccale***

Les lésions précancéreuses de la muqueuse buccale (leucoplasies, érythroplasies, fibrose sous-muqueuse, lichen plan…) ont un potentiel d'évolution maligne vers des carcinomes épidermoïdes (60;129;135;136). La plupart des études épidémiologiques sur les maladies de la muqueuse buccale ont été menées en Asie (annexe 1.i).

Une étude de cohorte menée à Taiwan a montré un taux de transformation de 7,6/100000 personnes-années pour les dysplasies épithéliales, de 5,2/100000 personnes-années pour les hyperplasies verruqueuses et 3,3/100000 personnes-années pour les hyperkératoses et les hyperplasies épithéliales. Le risque de transformation maligne était 2,4 (1.4-4.2) fois plus élevé lorsque les lésions étaient situées au niveau de la muqueuse linguale qu'au niveau de la muqueuse buccale (135).

Une étude transversale taiwanaise sur la leucoplasie orale a montré une prévalence de 12,9% des carcinomes épidermoïdes au sein de ces lésions prénéoplasiques. Le risque de transformation maligne des lésions leucoplasiques de la langue ou du plancher buccal était 2,7 (1,8-4,2) fois plus élevé que celui des lésions de la muqueuse buccale. Les lésions non-homogènes avaient un risque de transformation maligne plus élevé que les lésions homogènes (OR 28,1, IC 95% 10,3-77,2). Les leucoplasies non-homogènes de la langue et du plancher buccal présentaient un risque de transformation maligne plus élevé que celles de la muqueuse buccale (OR 43,1, IC 95% 15,2-122,4 et respectivement 13,9, IC 95% 4,9-38,6) (136).

Une étude cas-témoins menée en Chine a observé un risque plus élevé de cancer de la cavité orale chez les hommes ayant une leucoplasie orale (OR 17,2, IC 95% 2,2-140,5) ou un lichen plan oral (OR 31,2, IC 95% 4,0-247,2) que chez les hommes sans lésions muqueuses (129).

Dans une étude cas-témoins conduite au Pakistan, la fibrose sous-muqueuse multipliait par 19 le risque de cancer de la cavité orale (IC 95% 4,2-87,7), indépendamment de la consommation de bétel qui peut induire également ce type de lésion (60).

- ***Maladies systémiques ayant des manifestations orales à potentiel de transformation maligne***

Certaines maladies systémiques peuvent altérer la santé orale en induisant des lésions qui ont un potentiel de transformation maligne:

**Le diabète sucré** est responsable de lésions inflammatoires ou atrophiques qui peuvent subir une transformation maligne. Les diabétiques présentent des taux de radicaux libres et des altérations oxydatives de l'ADN plus importants que les non diabétiques. L'exposition à des taux élevés d'insuline et d'insulin-like growth factors (IGF) des diabétiques de type 2 favorise la prolifération cellulaire. L'IGF active également le récepteur pour l'epidermal growth factor (EGRF). De plus, l'IGF a une action anti-apoptotique (137).

Une étude cas-témoins menée en Hongrie a montré une prévalence plus importante des tumeurs bénignes et des lésions précancéreuses de la cavité orale chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques. Chez les diabétiques, les sites les plus touchés par ces lésions étaient les gencives et les lèvres, tandis que chez les non-diabétiques, les tumeurs linguales et sublinguales étaient prédominantes (138).

Une analyse groupée menée par INHANCE n'observe pas globalement d'association entre le diabète et le risque de cancer de la cavité orale. Chez les non-fumeurs, le risque semble plus élevé (OR 1,45) mais le résultat n'est pas statistiquement significatif (IC 95% 0,80-2,64) (137).

**L'immunodépression** congénitale ou acquise (notamment suite aux traitements immunosuppresseurs chez les patients transplantés ou atteints de cancers) semble associée avec un risque élevé de cancer de la cavité orale (139-141).

Dans une série de cas, chez des enfants et des jeunes adultes, ces cancers touchaient notamment la langue, les joues et le palais (139). Une revue de la littérature a montré la survenue des cancers de la cavité orale, notamment de la langue, chez des patients ayant reçu une greffe de moelle hématopoïétique, après une période de latence de 5 à 9 ans. Chez 77% de ces patients, une maladie de la greffe contre l'hôte (*graft versus host disease*) précédait la survenue du cancer oral. Des lésions inflammatoires et ulcéreuses de la muqueuse buccale et des lésions lichénoïdes ayant un potentiel de transformation maligne font partie du tableau clinique de cette maladie (140).

**Le rôle des infections** avec les virus herpétiques et *Candida albicans* a été peu étudié spécifiquement pour la cavité orale. Une étude cas-témoins multicentrique a mis en évidence une association inverse entre le risque de cancer de la cavité orale et l'antécédent d'infection

avec *Candida albicans* (OR 0,73, IC 95% 0,60-0,89) et pas d'association avec l'antécédent d'infection herpétique (142).

- ***Utilisation régulière des bains de bouche***

Les bains de bouche, du fait de la présence d'alcool et de certaines substances comme la chlorhexidine ou la sanguinarine, pourraient être à l'origine de stomatite de contact, d'ulcérations aphtoïdes et de lésions leucoplasiques de la muqueuse buccale (143).

L'association entre l'utilisation régulière des bains de bouche alcoolisés et le développement du cancer de la cavité orale a été retrouvée dans deux études cas-témoins (127;144), mais pas dans trois autres (71;132;145). L'interprétation des résultats de ces études est difficile, d'autant plus que les facteurs de confusion principaux (alcool, tabac) et la concentration en alcool du bain de bouche ne sont pas toujours pris en compte de façon adéquate (annexe 1.i).

Les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'affirmer l'existence d'un lien causal entre l'utilisation des bains de bouche et le risque de cancer de la cavité orale.

#### *I.2.3.l Inégalités sociales*

La position sociale a été associée au risque de cancer des VADS dans deux larges études cas-témoins (146;147) et une méta-analyse (148).

Seule la méta-analyse a étudié les inégalités sociales spécifiquement pour le cancer de la cavité orale. Parmi les études incluses dans cette méta-analyse, huit études cas-témoins ont analysé l'association entre la catégorie socio-professionnelle et le risque de cancer de la cavité orale, le risque étant augmenté pour les catégories socio-professionnelles désavantagées (méta-RR 2,3, IC 95% 1,6-3,3). Trente et une études incluses dans la méta-analyse analysant la relation entre le niveau d'études et le risque de cancer de la cavité orale ont mis en évidence un risque plus élevé pour le niveau d'études le plus bas (méta-RR 1,9, IC 95% 1,6-2,3) (148).

#### *I.2.3.m Professions et expositions professionnelles*

Peu d'études ont analysé l'association entre les expositions professionnelles et le risque de cancer de la cavité orale, séparément des autres localisations des VADS: trois larges études de cohorte (149-151) et six études cas-témoins (34;35;152-155) (annexe 1.j).

Bien que des risques élevés de cancer de la cavité orale aient été observés pour plusieurs professions et industries, la plupart des associations ne sont pas statistiquement significatives et les résultats sont globalement incohérents. De plus, les facteurs de confusion principaux (consommation de tabac et d'alcool) n'ont pas été pris en compte dans les études de cohorte.

Une association entre l'exposition au perchloroéthylène, solvant organique utilisé dans le nettoyage à sec, et le risque de cancer de la langue a été suggérée par deux études américaines (151;155) :

- une large étude de cohorte a montré un excès de mortalité parmi les travailleurs exposés au perchloroéthylène (standardized mortality ratio (SMR) 5,0, IC 95% 1,6-11,6), le SMR augmentant avec le temps écoulé depuis la première exposition (151).
- une large étude cas-témoins a observé une augmentation du risque de cancer de la langue chez les travailleurs du nettoyage à sec, probablement exposés au même solvant (OR 2,3, IC 95% 0,4-12,6) (155).

Dans une étude cas-témoins menée en Inde, un risque élevé de cancer de la cavité orale a été observé parmi les agriculteurs et les travailleurs dans l'industrie, sans précision (34). Une étude cas-témoins menée à Porto Rico a montré un risque de cancer de la cavité orale 3-4 fois plus élevé chez les hommes travaillant dans l'industrie de la canne à sucre (152).

Les associations entre le risque de cancer de la cavité orale par site anatomique et les professions ont été étudiées dans une cohorte (149) et une étude cas-témoins (154). Chez les hommes, les dentistes, les serveurs, les cuisiniers, les travailleurs dans la vente (149), les opérateurs de chaudières, les travailleurs dans l'industrie pétrolière (154) ont un risque élevé de cancer de la langue ; les peintres, les imprimeurs, les serveurs et les cuisiniers ont un risque élevé de cancer de la « bouche » (codes 143-145 de la CIM-9) (154).

### *I.2.4 Synthèse et discussion des résultats de la revue de la littérature*

Cette revue a montré

- qu'il n'existe pas de définition standard des cancers de la cavité orale dans la littérature, ce qui rend difficile la mise en évidence de caractéristiques particulières de ces cancers.
- que peu études ont étudié spécifiquement pour la cavité orale d'autres facteurs de risque que le tabac et l'alcool. De plus, les études qui donnent des résultats par site anatomique de la cavité orale sont rares et la plupart sont des séries de cas ou des études cas-témoins.

Nous n'avons donc pas pu réaliser de méta-analyses du fait de l'hétérogénéité dans la définition des cancers de la cavité orale et de la variabilité des facteurs de risque examinés dans les études incluses. Des biais de sélection dans l'inclusion des études ne peuvent pas être exclus, la recherche bibliographique étant réalisée à partir d'une seule base (PubMed) et limitée aux articles publiés en anglais. Cependant, toutes les références bibliographiques des articles inclus ont été examinées ce qui a permis d'inclure des articles supplémentaires.

Certaines caractéristiques des cancers de la cavité orale ressortent de ce travail:

- Il existe des variations géographiques importantes qui dépendent des facteurs de risque prévalents dans chaque région du globe.
- En Europe, Amérique du Nord et Amérique Latine, le tabac fumé et la consommation d'alcool sont les facteurs de risque majeurs de cancer de la cavité orale. Cependant, leur effet cancérogène semble moins important pour la cavité orale que pour le pharynx ou le larynx. L'effet du tabac semble plus délétère que celui de l'alcool. Le type de boisson alcoolisée ne semble pas lié au risque de cancer tandis que l'effet du type de tabac (blond, brun) et de produit fumé (cigarette, pipe, cigare, cigarillo) est controversé. Ces conclusions sont supportées par de nombreuses études, dont plusieurs analyses groupées de grande taille, la plupart conduites dans le cadre du consortium INHANCE.

  Certains sites anatomiques de la cavité orale, notamment le plancher buccal, semblent plus sensibles à l'effet cancérogène du tabac et de l'alcool. Néanmoins, ces conclusions résultent de peu d'études épidémiologiques (séries de cas et études cas-témoins).
- En Asie, une méta-analyse et plusieurs études cas-témoins ont montré que les produits dérivés de tabac fabriqués traditionnellement augmentent plus le risque de cancer de la cavité orale que les produits manufacturés industriellement. La consommation d'alcool semble avoir un rôle faible dans la survenue des cancers de la cavité orale en Asie. Cependant, une sous-déclaration de la consommation d'alcool ne peut pas être exclue dans ces études, cette habitude de vie étant mal perçue en Asie.

  Plusieurs études cas-témoins ont montré que l'utilisation de tabac et/ou bétel chiqué, largement répandue dans ces pays, est un facteur de risque de cancer de la cavité orale plus important que le tabac fumé et l'alcool. Certains sites anatomiques semblent plus sensibles, notamment les gencives et la langue pour le tabac chiqué, et les gencives, la muqueuse labiale et buccale pour le bétel chiqué avec ou sans adjonction de tabac. Au même niveau de consommation, les femmes semblent plus vulnérables à l'effet nocif du bétel que les hommes.

- Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont montré que l'infection avec les HPV est un facteur de risque moins important pour le cancer de la cavité orale que pour celui de l'oropharynx. Cependant, la prévalence des HPV dans la cavité orale varie entre les différentes études ce qui pourrait être expliqué par le type de prélèvement (biopsie, cellules de la muqueuse orale obtenues par brossage), le type de conservation de celui-ci (frais, congélation, fixation dans la paraffine), la méthode de détection (PCR, ISH, SB) et la région géographique.
- Une large méta-analyse a montré qu'un niveau d'études faible et une catégorie socio-professionnelle basse étaient associés avec une augmentation modérée du risque de cancer de la cavité orale. Certaines expositions professionnelles (notamment au perchloroéthylène) et certaines professions ont été associées avec un risque élevé de cancer de la cavité orale, mais les études disponibles sont rares et les facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte.
- Plusieurs études cas-témoins et une analyse groupée ont montré qu'une histoire familiale de cancer parmi les parents de premier degré, notamment de cancer des VADS, augmente le risque de cancer de la cavité orale mais l'association est faible et peu d'études sont disponibles.
- Plusieurs études cas-témoins et de cohorte ont montré qu'une alimentation riche en fruits et légumes diminue le risque de cancer de la cavité orale. Les résultats des études épidémiologiques concernant la consommation de café et le risque de cancer de la cavité orale sont contradictoires.
- L'IMC semble inversement lié au risque de cancer de la cavité orale: la maigreur proche du diagnostic est associée avec un risque élevé tandis que le surpoids proche du diagnostic et à l'âge d'adulte jeune est associé avec un risque diminué. Deux analyses groupées d'INHANCE avancent cette conclusion.
- D'autres facteurs de risque sont spécifiques des cancers de la cavité orale: les lésions précancéreuses de la muqueuse buccale, le mauvais état bucco-dentaire et les pathologies systémiques présentant des manifestations orales à potentiel de transformation maligne.

Des études limitées strictement à la cavité orale et différentiant entre ses localisations anatomiques sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie de ces cancers.

## I.3 Objectifs de la thèse

Bien que l'incidence du cancer de la cavité orale en France soit parmi les plus élevées au monde, les études épidémiologiques françaises concernant ce cancer sont rares, anciennes et limitées exclusivement aux consommations de tabac et d'alcool.

Comme le montre la revue de la littérature réalisée au début de ce travail de thèse, la plupart des facteurs de risque du cancer de la cavité orale connus ou suspectés sont accessibles à la prévention. De plus, ces cancers pourraient faire l'objet d'un dépistage précoce qui permettrait d'améliorer les taux de survie faibles de ces pathologies.

L'objectif général est de clarifier et de quantifier le rôle des différents facteurs de risque dans la survenue des cancers de la cavité orale en France à partir des données d'une étude cas-témoins en population générale, l'étude ICARE.

Plus précisément, les objectifs sont :

- d'examiner de façon détaillée le rôle des consommations de tabac et d'alcool dans la survenue de ces cancers
- d'étudier les associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les caractéristiques sociodémographiques et d'autres facteurs de risque : les antécédents médicaux personnels, l'histoire familiale de cancer, l'indice de masse corporelle et les consommations de café et de thé
- d'estimer la proportion de cas de cancer de la cavité orale attribuables aux différents facteurs de risque
- d'identifier un sous-ensemble de variables simples à recueillir, associées au risque de cancer de la cavité orale (que l'association soit causale ou non), qui permettraient de définir des groupes de patients à risque élevé sur lesquels cibler préférentiellement les actions de dépistage et de prévention.

Toutes les analyses ont été réalisées d'abord pour la cavité orale entière et ensuite par localisation anatomique précise.

# CHAPITRE II : ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA CAVITE ORALE EN FRANCE A PARTIR DES DONNEES DE L'ETUDE ICARE

## II.1 MATERIEL ET METHODES

### *II.1.1 Population d'étude*

#### *II.1.1.1 Description de l'étude Icare*

Le protocole de l'étude ICARE est décrit en détail dans un article (156).

ICARE est une étude cas-témoins en population générale, française, multicentrique, conduite entre 2002 et 2007 dans 10 départements français couverts par un registre général de cancer. L'étude ICARE comprend un groupe de cas de cancer du poumon, un groupe de cas de cancer des VADS et groupe de témoins commun aux deux groupes de cas. Les 10 registres couvrent environ 13% de la population française (environ 7,6 millions d'habitants) (figure 10).

Figure 10. Départements couverts par un registre général de cancer, inclus dans l'étude ICARE.

#### *II.1.1.2 Sélection des cas*

**Les cas de l'étude ICARE** sont atteints de tumeurs primitives malignes de la cavité buccale, du pharynx, des cavités nasales et sinusiennes, du larynx, des bronches et du poumon (Classification internationale des maladies 10$^{ème}$ révision (CIM-10), codes C00-C14, C30-C34). Ils ont été diagnostiqués entre 2002 et 2007 dans les 10 départements. Seuls les cas confirmés histologiquement et âgés de 75 ans ou moins au moment du diagnostic ont été inclus. Tous les

types histologiques ont été pris en compte. Les cas ont été identifiés à l'aide des services hospitaliers et des laboratoires d'anatomie pathologique ayant diagnostiqué et traité ces cancers. Les enquêteurs contactaient régulièrement ces services et laboratoires afin de collecter les noms et les adresses des cas éligibles et identifier le médecin traitant. Après avoir recueilli l'accord du médecin pour contacter le patient, une lettre informant les patients de l'étude et sollicitant leur participation était alors envoyée au domicile des cas ou remise directement aux patients au moment de leur visite à l'hôpital. Après le recueil de leur consentement écrit, l'entretien avec un enquêteur avait lieu à l'hôpital ou à leur domicile.

**Les cas inclus dans ce travail de thèse** sont les cas de l'étude ICARE atteints de cancer de la cavité orale (codes C01-C06 de la CIM-10, incluant les sites suivants : base de la langue, langue mobile, gencives, plancher buccal, palais dur et mou, joues, trigones rétromolaires et vestibules). Nous avons exclu des analyses les cancers de la lèvre du fait de leur nombre faible (seulement 5 cas), ce qui nous a amenés à penser que cette localisation avait été mal identifiée par les enquêteurs.

Parmi les 1316 cas de cancer de la cavité orale identifiés comme éligibles, 196 n'ont pas pu être retrouvés, 81 sont décédés avant l'entretien et 71 étaient trop malades pour être interrogés. Parmi les 968 cas qui ont pu être contactés, 176 (18,2%) ont refusé de participer et 792 (81,8%) ont été interrogés par les enquêteurs.

Parmi ces 792 cas de cancer de la cavité orale répondants, 772 sujets atteints de carcinomes épidermoïdes (97,5% de tous les cas de cancer de la cavité orale répondants) ont été retenus pour ce travail de thèse.

#### *II.1.1.3 Sélection des témoins*

Les témoins ont été sélectionnés par une procédure de tirage au sort à partir des listes téléphoniques des mêmes départements que les cas. Le recrutement a été réalisé par téléphone par un institut de sondage expérimenté dans ce type de procédure et possédants les outils et le personnel nécessaires à ce type de recrutement. Afin d'atteindre les numéros en liste rouge, le chiffre 1 a été rajouté aux numéros tirés au sort dans l'annuaire téléphonique. Les appels ont été générés automatiquement par un système prévu spécifiquement à cet effet, système qui permet de définir le nombre d'appels à un numéro donné et de moduler le jour et l'heure des appels suivants en fonction des résultats des appels précédents. Chaque numéro était appelé 10 fois avant d'être abandonné. Les appels étaient effectués le soir en semaine et le samedi, de telle sorte que chaque foyer avait la même probabilité d'être contacté. Le recrutement par téléphone a été réalisé par des enquêteurs entrainés de l'institut de sondage qui ont reçu préalablement une demi-journée de

formation afin de mieux comprendre les objectifs de l'étude ICARE et mieux répondre aux questions éventuelles des personnes contactées.

Lorsqu'un témoin éligible était contacté, les objectifs de l'étude ainsi que les modalités de participation (durée de l'entretien, prélèvement de cellules buccales) étaient expliqués au sujet et son accord de participation était demandé. En cas de réponse positive, la personne était informée qu'un enquêteur allait la contacter et une lettre d'information était envoyée. L'entretien était ensuite réalisé par l'enquêteur de l'étude ICARE.

Le recrutement des témoins a été stratifié de façon à avoir une distribution par sexe, âge et département comparable à celle de l'ensemble des cas de l'étude ICARE. Une stratification supplémentaire a été effectuée afin de s'assurer que la distribution par catégorie socioprofessionnelle des témoins était comparable avec celle de la population générale fournie par les enquêtes annuelles de l'INSEE. Sept catégories ont été utilisées selon la classification standard française (157): agriculteurs, indépendants, cadres, professions intermédiaires, employés de bureau, ouvriers et inactifs. Les chômeurs et les retraités étaient classés selon leur dernier emploi.

Parmi 4673 témoins éligibles identifiés, 4411 ont pu être contactés et 3555 (80,6%) ont accepté de participer à l'étude.

### *II.1.2 Recueil des données*

#### *II.1.2.1 Recueil des données épidémiologiques*

Les sujets ont été interrogés en face à face par les enquêteurs à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Lorsque les sujets étaient trop malades pour répondre au questionnaire complet, un questionnaire résumé a été utilisé pour interroger le sujet lui-même ou un proche. Ce questionnaire résumé a concerné 83 cas (10,8%) et 74 témoins (2,1%).

##### *II.1.2.1.a Description du questionnaire complet*

Le questionnaire complet comportait les informations suivantes :

- les caractéristiques sociodémographiques,
- l'histoire résidentielle,
- les antécédents médicaux personnels,
- les antécédents de cancer chez les parents de premier degré,
- les caractéristiques anthropométriques,
- la consommation de tabac vie entière,

- l'exposition environnementale à la fumée de tabac,
- la consommation de boissons alcoolisées vie entière
- la consommation de boissons non-alcoolisées vie entière,
- l'historique professionnel.

Les parties du questionnaire utilisées dans cette thèse sont détaillées ci-dessous.

a) Caractéristiques sociodémographiques

Les variables recueillies ont été les suivantes : le sexe, l'âge à l'entretien, le statut marital (célibataire, marié(e) ou vivant maritalement, divorcé(e) ou séparé(e), veuf/veuve), le diplôme le plus élevé (certificat d'études, CAP, BEP, Brevet de collèges, Baccalauréat, Etudes supérieures), la profession des parents et du conjoint, le pays de naissance du sujet et de ses parents et le département de résidence.

b) Caractéristiques anthropométriques

Chaque sujet a été interrogé sur les variables suivantes : taille, poids à l'entretien, poids deux ans avant l'entretien et poids à l'âge de 30 ans.

c) Antécédents médicaux personnels

Les antécédents de chaque sujet et, le cas échéant, l'âge au début de la maladie, si le diagnostic avait été posé par un médecin ou non et le traitement suivi, ont été recueillis. Une question fermée (oui/non/ne sait pas) proposait les maladies suivantes : asbestose, silicose, tuberculose, bronchite chronique, asthme, cancer (avec une demande de précision sur la localisation), rhinites, sinusites, saignements du nez, polypes nasaux, reflux gastro-œsophagien, herpès (avec une demande de localisation : labial, génital), candidose (avec une demande de localisation : buccale, génitale) et verrues (avec une demande de localisation : tête et cou, mains, pieds).

d) Antécédents familiaux de cancer

Les antécédents familiaux de cancer des parents biologiques ainsi que des frères et des sœurs (de même père et de même mère) de chaque sujet ont été recueillis avec des informations sur l'âge de début de la maladie, la date de naissance de l'apparenté et la localisation du cancer.

e) Consommation de tabac vie entière

Chaque sujet a été interrogé sur son éventuelle consommation de cigarettes, de pipes, de cigares et de cigarillos.

L'âge de début de la consommation, le statut tabagique au moment de l'entretien, le cas échéant, l'âge à l'arrêt de la consommation, ainsi que les périodes d'arrêt d'au moins un an ont été recueillis.

La description détaillée de la consommation de cigarettes comprenait la quantité de cigarettes consommées (par jour ou semaine) avec l'âge de début et de fin de chaque période, le type de tabac (blond, brun), la marque de cigarettes, la présence de filtre ou non, si les cigarettes étaient roulées à la main ou non et l'inhalation de la fumée (pas du tout, un peu, profondément). Dès qu'une de ces caractéristiques de la consommation changeait, une autre période était enregistrée.

La consommation de pipe, cigare et cigarillo d'au moins un an a été également recueillie (pour chaque période de consommation : quantité par jour ou semaine, âge de début et de fin de consommation).

Des informations sur la consommation de tabac non fumé (chiqué ou prisé) ont été également recueillies avec, le cas échéant, l'âge de début et de fin de consommation.

f) Exposition environnementale à la fumée de tabac

Le recueil d'informations liées à une exposition passive au tabac a concerné uniquement les sujets non-fumeurs. Il leur était demandé s'ils avaient vécu en couple avec un(e) fumeur(se) et, si tel était le cas, si leur conjoint fumait en leur présence et combien d'heures par jour ou si d'autres personnes de la maison fumaient en leur présence. L'exposition passive au travail a été également renseignée.

g) Consommation de boissons alcoolisées vie entière

Pour chaque type de boisson (vin, bière, cidre, apéritifs à 20°, alcools forts à 40°), il était demandé au sujet si la boisson était consommée :

- jamais ou exceptionnellement (moins d'une fois par mois)
- occasionnellement (au moins une fois par mois et moins d'une fois par semaine)
- au moins une fois par semaine et moins d'une fois par jour
- tous les jours.

L'âge de début et de fin de consommation était demandé pour chaque période de consommation et pour chaque type de boisson alcoolisée.

Pour les consommations régulières, le nombre de verres « standard » était noté :

- un verre de vin = 12-15 cl
- un verre de bière = 25-30 cl

- un verre de cidre = 25-30 cl
- un verre d'apéritif à 20° = 10 cl
- un verre d'alcool fort = 3-5 cl

Un verre « standard » de boisson alcoolisée contient approximativement la même quantité d'alcool pur (10g).

Si la personne indiquait sa consommation en litres ou en bouteilles, les conversions suivantes étaient utilisées:

- une bouteille de vin (0,75 l) = 6 verres
- un litre de vin = 8 verres
- une canette de bière = 1 verre
- un litre de bière ou un litre de cidre = 4 verres
- une bouteille d'alcool fort = 25 verres

h) Consommation de café et de thé vie entière

Pour chaque type de boisson non alcoolisée (café, thé), il était demandé au sujet si la boisson était consommée :

- jamais ou exceptionnellement (moins d'une fois par mois)
- occasionnellement (au moins une fois par mois et moins d'une fois par semaine)
- au moins une fois par semaine et moins d'une fois par jour
- tous les jours.

L'âge de début et de fin de consommation était demandé pour chaque période de consommation et pour chaque type de boisson non alcoolisée.

Pour les consommations régulières, le nombre de tasses « standard » était noté :

- une tasse à café = 7-10 cl ; un bol de café = 4 tasses
- une tasse à thé = 20-25 cl ; un bol de thé = 2 tasses

#### *II.1.2.2 Description du questionnaire résumé*

Le questionnaire résumé comprenait les items suivants:

- sexe, âge à l'entretien
- statut tabagique
- pour les fumeurs : quantité, âge de début et de fin pour chaque période de consommation et pour chaque type de produit (cigarette, pipe, cigare, cigarillo)

- pour les buveurs : quantité, âge de début et de fin pour chaque période de consommation et pour chaque type de boisson (vin, bière, apéritifs, alcools forts). La consommation de cidre n'était pas renseignée dans le questionnaire résumé.

#### *II.1.2.2 Recueil des données cliniques*

Tous les cas ont été validés par les registres. Les diagnostics ont été vérifiés, et la topographie et la morphologie des tumeurs ont été codées selon la CIM-O-3, avec des procédures standardisées qui suivent les recommandations internationales.

#### *II.1.2.3 Recueil de matériel biologique*

Un prélèvement de cellules buccales pour la constitution d'une banque d'ADN a également été effectué lors de l'entretien. Les prélèvements ont été réalisés par les sujets eux-mêmes sous le contrôle de l'enquêteur, à l'aide de brossettes (quatre par sujet, deux par joue). La gestion des prélèvements est assurée par le Centre de Ressources Biologiques Epigenetec des Saints-Pères.

### *II.1.3 Codage et génération des variables utilisées dans les analyses*

La date d'entretien a été utilisée comme date de référence pour les cas et les témoins, la durée moyenne écoulée entre le diagnostic de cancer et l'entretien étant de 3 mois.

#### *II.1.3.1 Variables sociodémographiques*

Les variables suivantes ont été utilisées pour caractériser les sujets de point de vue sociodémographique :

- Age à l'entretien : <50, 50-59, 60-69 et ≥70 ans
- Sexe
- Département de résidence: Calvados, Doubs et Territoire de Belfort, Hérault, Isère, Loire Atlantique, Manche, Bas Rhin, Haut Rhin, Somme, Vendée
- Niveau d'études : élémentaire (certificat d'études ou moins), secondaire professionnel (CAP, BEP, brevet de collèges), secondaire général (baccalauréat), universitaire (diplôme d'études supérieures)
- Statut marital : célibataire, marié(e) ou vivant maritalement, divorcé(e) ou séparé(e), veuf/veuve.

### *II.1.3.2 Variables liées à la consommation de tabac*

Différentes variables ont été créées pour caractériser les consommations de tabac des sujets :

- Fumeur (non/oui)

Un sujet est considéré comme fumeur s'il a déjà fumé au moins 100 cigarettes au cours de sa vie ou s'il a fumé au moins un cigare, un cigarillo ou une pipe par semaine pendant au moins un an.

- Statut tabagique (fumeur/ex-fumeur/non-fumeur)

Les sujets ont été considérés comme ex-fumeurs à partir du moment où le délai depuis l'arrêt était au moins égal à 2 ans. Les sujets fumant au moment de l'entretien ou ayant arrêté depuis moins de 2 ans ont été considérés comme étant des fumeurs actifs.

- Durée du tabagisme (années)

La variable durée totale du tabagisme, en considérant les consommations de cigarettes, de cigares, de cigarillos et de pipes, a été créée avec les classes: 0 (référence), 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, >40 ans.

- Quantité de tabac consommée quotidiennement (grammes/jour)

La quantité de cigarettes, de cigares, de cigarillos et de pipes fumée quotidiennement a été calculée comme la moyenne des quantités de tabac fumées pour chaque période de consommation, pondérée par la durée des périodes de consommation. Des équivalences ont été utilisées pour convertir les quantités de cigarettes, cigares, cigarillos et pipes (1 cigarette = 1g de tabac, 1 pipe = 1 cigarillo = 2g de tabac, 1 cigare = 4g de tabac, 1 paquet de tabac pour cigarettes à rouler = 40g de tabac, 1 paquet de tabac pour pipe = 50g de tabac). Les classes suivantes ont été utilisées: 0 (référence), 1-9, 10-19, 20-39, ≥40 g/jour.

- Quantité cumulée de tabac (paquets-années)

Elle a été calculée comme étant le produit de la durée de tabagisme et de la moyenne de la quantité de tabac fumée quotidiennement (en paquets de 20 cigarettes ou équivalent) avec les classes: 0 (référence), 1-9, 10-19, 20-39, ≥40 paquets-années.

- Délai depuis l'arrêt du tabagisme (années)

Cette variable comprend les classes suivantes : non-fumeur (référence), fumeur n'ayant pas arrêté la consommation ou ex-fumeur ayant arrêté moins de 2 ans, ex-fumeur ayant arrêté 2-9 ans, ex-fumeur ayant arrêté 10-19 ans, ex-fumeur ayant arrêté 20-29 ans, ex-fumeur ayant arrêté ≥30 ans.

- Age au début de la consommation (années)

La variable a été utilisée en classes : non-fumeur (référence), <14, 15-16, 17-18, 19-20, >20 ans.

- Caractéristiques de la consommation de cigarettes :

Les variables utilisées pour décrire cette consommation ont été :

  - le type de tabac contenu dans les cigarettes : brun ou mixte/blond (référence)
  - l'utilisation de filtre : non/oui (référence)
  - l'inhalation de la fumée : profonde, superficielle, absence d'inhalation (référence)
  - le mode de fabrication des cigarettes : fabrication industrielle (référence)/roulées à la main.

- Variable liées à la consommation exclusive de cigarettes, pipes, cigares ou cigarillos
- Variables liées au tabac non fumé : chiqué (non/oui) et prisé (non/oui)
- Variable liées à l'exposition environnementale à la fumée de tabac (non/oui).

#### *II.1.3.3 Variables liées à la consommation d'alcool*

Les variables suivantes ont été créées pour caractériser les consommations d'alcool des sujets :

- Buveur (non/oui)

Un sujet est considéré comme buveur s'il rapporte avoir consommé de l'alcool au moins une fois par mois pendant au moins un an, quel que soit le type d'alcool.

- Statut vis-à-vis de la consommation d'alcool (buveur/ex-buveur/non-buveur)

Les sujets ont été considérés comme ex-buveurs à partir du moment où le délai depuis l'arrêt était au moins égal à 2 ans. S'ils buvaient au moment de l'entretien ou s'ils avaient arrêté depuis moins de 2 ans, les sujets étaient considérés comme buveurs actifs.

- Durée de consommation d'alcool (années)

La durée totale de consommation d'alcool a été calculée en prenant en considération toutes les périodes de consommation des cinq types d'alcool. Les classes suivantes ont été utilisées : 0 (référence), 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, ≥40 ans.

- Quantité d'alcool consommée quotidiennement (en verres « standard »/jour)

La quantité d'alcool consommée quotidiennement a été calculée comme la moyenne des quantités d'alcool consommées pour les cinq types d'alcool, pondérée par la durée des périodes de consommation. La variable a été utilisée en quartiles : 0 (non-buveur, référence), <0,6, 0,6-2,0, 2,1-4,5, >4,5 verres/jour.

- Quantité cumulée d'alcool (verres-années)

Elle a été calculée comme étant le produit de la durée de consommation d'alcool et de la moyenne de la quantité d'alcool bue quotidiennement avec les classes: 0 (référence), <12,9, 13-60, 61-150, >150 verres-années.

- Délai depuis l'arrêt de la consommation d'alcool (années)

Cette variable comprend les classes suivantes : non-buveur (référence), buveur actif n'ayant pas arrêté la consommation ou ex-buveur avec arrêt inférieur à 2 ans, ex-buveur ayant arrêté 2-9 ans, ex-buveur ayant arrêté 10-19 ans, ex-buveur ayant arrêté 20-29 ans, ex-buveur ayant arrêté ≥30 ans.

- Age au début de la consommation (années)

La variable a été utilisée en classes : non-buveur (référence), <14, 15-16, 17-18, 19-20, >20 ans.

- Type de boisson alcoolisée consommée

Les variables créées pour caractériser le type de boisson alcoolisée consommée ont été : vin (non buveur de vin, ≤1, 2-3, 4-5, >5 verres/jour), bière (non buveur de bière, ≤1, 2-3, 4-5, >5 verres/jour), cidre (non buveur de cidre, ≤1, 2-3, 4-5, >5 verres/jour), alcools forts (non buveur d'alcools forts, ≤1, 2-3, 4-5, >5 verres/jour) et apéritifs (non buveur d'apéritifs, ≤1, 2-3, ≥4 verres/jour).

#### *II.1.3.4 Variables liées à l'indice de masse corporelle (IMC)*

L'IMC a été calculé aux trois moments de la vie (à l'entretien, deux ans avant l'entretien et à l'âge de 30 ans) en divisant le poids correspondant (kg) par le carré de la taille ($m^2$).

- Les trois variables IMC ont été utilisées en catégories définies selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (158): sujets en sous-poids (BMI<18,5 kg/$m^2$), sujets normo-pondéraux (18,5 kg/$m^2$ ≥ BMI < 24,9 kg/$m^2$), sujets en surpoids (25,0 kg/$m^2$ ≥ BMI < 29,9 kg/$m^2$) et sujets obèses (BMI ≥ 30 kg/$m^2$).
- Etant donné que la distribution de l'IMC aux trois moments de la vie était différente entre les hommes et les femmes, nous avons également utilisé les variables IMC en quartiles obtenus à partir de la distribution des IMC chez les témoins hommes et femmes, à l'entretien, deux ans avant et à 30 ans.

Nous avons également créé la variable « changement de l'IMC » (en pourcentage) définie comme la différence entre l'IMC deux ans avant l'entretien et l'IMC à l'âge de 30 ans divisée par l'IMC à 30 ans et multipliée par 100. La variable a été utilisée en 3 catégories : perte d'IMC (diminution de l'IMC entre deux ans avant l'entretien et l'âge de 30 ans supérieure à 5%), stabilité d'IMC (changement d'IMC entre -5% et +5%) et gain d'IMC (augmentation d'IMC supérieure à 5%).

#### *II.1.3.5 Variables liées aux antécédents médicaux personnels*

- Nous avons utilisé les variables suivantes (en non/oui/ne sait pas) pour analyser les antécédents médicaux personnels auto-déclarés des sujets : tuberculose, bronchite chronique, asthme, rhinites récurrentes, polypes nasaux, saignements nasaux récurrents, sinusites récurrentes, reflux gastro-œsophagien, herpès (toutes localisations confondues, labial, génital), candidose (toutes localisations confondues, buccale, génitale) et verrues (toutes localisations confondues, tête et cou, mains, pieds). Les réponses « ne sait pas » ont été considérées comme des valeurs manquantes.

- Un deuxième ensemble de variables a été créé en prenant en compte seulement les antécédents déclarés par le sujet comme étant diagnostiqués par un médecin.

#### *II.1.3.6 Variables liées aux antécédents familiaux de cancer*

Les variables antécédents familiaux de cancer ont été créées pour chaque type de parent de premier degré : mère, père, sœurs, frères, puis pour tous les parents ensemble.

Nous nous sommes intéressés aux antécédents familiaux de cancer en général, aux antécédents de cancer des VADS et aux antécédents de cancer des autres localisations (poumons, œsophage, estomac, intestins, foie, pancréas, thyroïde, os et cartilages, peau, prostate, autre appareil génital masculin, sein, corps et col de l'utérus, autre appareil génital féminin, vessie, autre appareil urinaire, cerveau et système nerveux, cancer hématologique, autres sites non-spécifiés).

#### *II.1.3.7 Variables liées à la consommation de café et de thé*

Plusieurs variables ont été créées pour analyser les consommations de café et de thé :

- Statut (non-buveur/buveur)

Un sujet est considéré comme buveur s'il rapporte avoir consommé du café/thé au moins une fois par mois pendant au moins un an.

- Quantité (en tasses/jour), calculée comme la moyenne des quantités pour chaque période de consommation, pondérée par la durée des périodes de consommation, avec les classes :
    - 0 (non-buveur, référence), <2, 2-3,9, ≥4 tasses/jour pour le café
    - 0 (non-buveur, référence), <1, 1-2, >2 tasses/jour pour le thé

- Durée totale de consommation (années), calculée en prenant en considération toutes les périodes de consommation, avec les classes :
    - 0 (non-buveur, référence), 1-20, 21-40, >40 ans pour le café
    - 0 (non-buveur, référence), 1-10, 11-20, >20 ans pour le thé
- Quantité cumulée (tasses-années), calculée comme le produit de la durée de consommation et de la moyenne de la quantité bue quotidiennement, en quartiles:
    - 0 (non-buveur, référence), 1-62, 62-114, 115-186, >186 tasses-années pour le café
    - 0 (non-buveur, référence), 1-2, 2-14, 15-42, >42 tasses-années pour le thé.

### *II.1.4 Analyses statistiques*

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA® version 10.0 (StataCorp, Texas, USA).

Nous avons utilisé des modèles de régression logistique non conditionnelle pour estimer les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) associés avec les différents facteurs de risque. L'ensemble des tests statistiques utilisés sont bilatéraux et le seuil de significativité est de 5%.

Le modèle polytomique est la généralisation du modèle logistique pour une variable d'intérêt de plus de deux classes. Dans ce travail sur le risque de cancer de la cavité orale associé à différents facteurs de risque, nous avons utilisé des régressions polytomiques permettant de comparer les OR des diverses localisations de la cavité orale (langue mobile, base de la langue, gencive, plancher buccal, palais dur, palais mou et autres localisations incluant joues, trigones rétromolaires et vestibules).

Des tests de tendance linéaire ont été réalisés pour caractériser d'éventuelles relations dose-effet entre le risque de cancer de la cavité orale et l'exposition à un facteur de risque avec plusieurs variables en classes (durée d'exposition, intensité d'exposition, exposition cumulée…).

Des tests d'interaction entre différents facteurs de risque ont été réalisés par des tests du rapport des maximums de vraisemblance comparant le modèle qui incluait les variables dont l'interaction était testée avec le modèle qui incluait en plus les termes d'interaction entre ces variables.

Des fractions de risque attribuables ont été calculées pour différents facteurs de risque. La fraction de risque attribuable (ou la proportion des cas attribuables) à un facteur de risque correspond à la proportion des cas dans la population d'étude qui peut être imputée à l'exposition à ce facteur de

risque. Elle permet de quantifier le nombre de cas évitables en supprimant l'exposition à ce facteur et se définit de la manière suivante :

$\boxed{FRA = P_E \frac{OR-1}{OR}}$ où $P_E$ est la probabilité d'exposition au facteur de risque chez les cas.

Les fractions de risque attribuable et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour la cavité orale et ses localisations anatomiques en utilisant la méthode de Greenland and Drescher (159) pour le modèle logistique, adaptée aux études cas-témoins, à l'aide de la procédure *aflogit* de STATA (160).

La stratégie d'analyse a été la suivante:

- Les variables utilisées pour la stratification du recrutement des témoins (âge, sexe et département de résidence) ont été incluses dans tous les modèles logistiques.
- Nous avons réalisé d'abord des analyses univariées des associations entre le risque de cancer de la cavité orale et tous les paramètres caractérisant la consommation de tabac et d'alcool (quantité journalière, durée, quantité cumulée, délai depuis arrêt, âge au début de la consommation).
- En utilisant les variables significatives lors des analyses univariées, nous avons cherché la modélisation des consommations de tabac et d'alcool la plus adéquate. Différents modèles ont été testés, incluant tour à tour les différentes variables afin d'obtenir un modèle relativement simple et ayant une bonne vraisemblance. Les vraisemblances des différents modèles ont été testées par le test du rapport des maximums de vraisemblance et les critères d'Akaike (AIC) ont été comparés.
- Le risque de cancer de la cavité orale associé avec la consommation de tabac a été estimé à partir d'un modèle logistique qui prenait en compte, en plus des variables âge, sexe et département, la consommation d'alcool.
- De même, le risque de cancer de la cavité orale associé avec la consommation d'alcool a été estimé à partir d'un modèle qui prenait en compte, en plus des variables âge, sexe et département, la consommation de tabac.
- Ensuite, nous avons étudié le risque de cancer de la cavité orale associé avec les autres facteurs de risque à l'aide des modèles logistiques qui incluaient les variables âge, sexe, département et les variables modélisant les consommations de tabac et d'alcool.

- Nous avons ensuite vérifié, pour chaque facteur de risque, que l'ajustement sur les autres facteurs mis en évidence ne modifiait pas les associations observées, et inclus si nécessaire des variables supplémentaires dans les modèles logistiques.
- Nous avons également vérifié *a posteriori* que l'ajustement sur les facteurs de risque mis en évidence ne modifiait pas les associations avec les consommations de tabac et d'alcool.
- La fraction de risque attribuable a été ensuite estimée pour chaque facteur de risque associé significativement avec le cancer de la cavité orale.

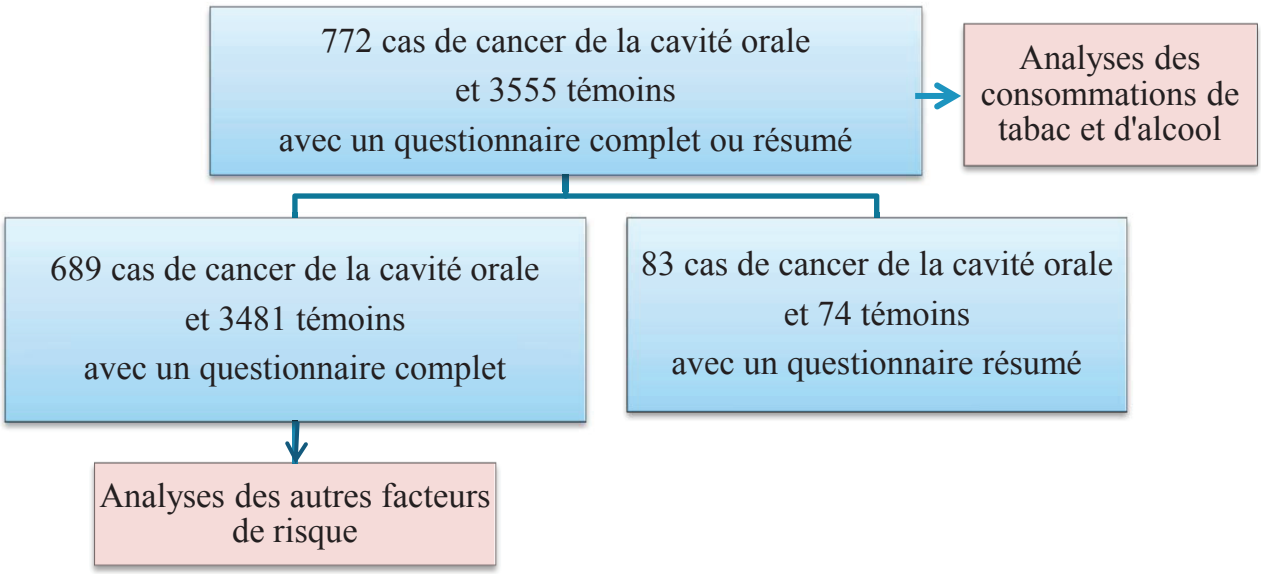
- Finalement, nous avons cherché à déterminer le modèle logistique multivarié qui permettait de prédire au mieux le risque de cancer de la cavité orale. Nous avons testé différents modèles et évalué leur capacité de discrimination en calculant pour chacun l'aire sous la courbe ROC (Area Under Curve, AUC). Pour chaque modèle, les AUC ont été calculées par validation croisée 10x10%. L'échantillon total a été divisé en 10 sous-échantillons de taille égale, le modèle a été estimé après exclusion successive de chaque échantillon et l'AUC calculée sur l'échantillon exclu. L'estimation finale de l'AUC est la moyenne des 10 valeurs obtenues.

## II.2 RESULTATS

### *II.2.1 Description de la population d'étude*

Au total, 772 cas de cancer de la cavité orale et 3555 témoins, ayant rempli un questionnaire complet ou résumé, ont été inclus dans les analyses concernant les consommations de tabac et d'alcool (figure 11). Le questionnaire résumé (rempli pour 83 cas et 74 témoins) ne contenant pas les informations relatives aux autres facteurs de risque étudiés (IMC, antécédents médicaux personnels et familiaux, consommation de thé et de café), 689 cas et 3481 témoins ont été inclus dans les analyses concernant ces facteurs.

Figure 11. Cas de cancer de la cavité orale et témoins inclus dans les analyses des facteurs de risque.




Les caractéristiques des sujets inclus dans les analyses sont présentées dans le tableau 2.

Les hommes représentent plus de deux tiers des cas et des témoins. Les cas sont légèrement plus jeunes (âge moyen=56,8 ans) que les témoins (âge moyen=58,5).

Les cas ont un niveau d'études inférieur à celui des témoins (75,6% ont un diplôme inférieur au baccalauréat versus 60,7% des témoins ; 12,3% ont fait des études supérieures versus 25,9% des témoins).

La situation familiale des cas et des témoins est également différente : 76,4% des témoins vivent en couple versus 60,8% des cas, tandis que 39,2% des cas vivent seuls (célibataires, divorcés/séparés ou veufs) versus 23,6% des témoins.

La localisation tumorale la plus fréquente est le plancher buccal (27,7%), suivi par la langue mobile (23,2%) et la base de la langue (18,8%). Les tumeurs des gencives et du palais dur représentent les localisations les plus rares (5,7% et respectivement 2,3%).

Tableau 2. Caractéristiques des cas de cancer de la cavité orale et des témoins et localisations tumorales.

| | **Cas** N *(%)* | **Témoins** N *(%)* | **p** [1] |
|---|---|---|---|
| **Sexe** | | | p=0,12 |
| Hommes | 622 *(80,6)* | 2780 *(78,2)* | |
| Femmes | 150 *(19,4)* | 775 *(21,8)* | |
| **Département de résidence** | | | p<0,001 |
| Calvados | 74 *(9,6)* | 462 *(13,0)* | |
| Doubs/Territoire de Belfort | 9 *(1,2)* | 143 *(4,0)* | |
| Hérault | 85 *(11,0)* | 450 *(12,6)* | |
| Isère | 97 *(12,6)* | 501 *(14,1)* | |
| Loire Atlantique | 135 *(17,5)* | 404 *(11,4)* | |
| Manche | 75 *(9,7)* | 312 *(8,8)* | |
| Bas Rhin | 79 *(10,2)* | 469 *(13,2)* | |
| Haut Rhin | 17 *(2,2)* | 118 *(3,3)* | |
| Somme | 151 *(19,5)* | 499 *(14,0)* | |
| Vendée | 50 *(6,5)* | 197 *(5,6)* | |
| **Age à l'entretien** | | | p<0,001 |
| Moyenne (SD) [2] | 56.8 (8,8) | 58.5 (10,2) | |
| < 50 | 175 *(22,7)* | 829 *(22,4)* | |
| 50-59 | 321 *(41,5)* | 1016 *(27,6)* | |
| 60-69 | 203 *(26,3)* | 1186 *(33,3)* | |
| ≥ 70 | 73 *(9,5)* | 524 *(16,7)* | |
| **Niveau d'études** | | | p<0,001 |
| Certificat d'études ou moins | 227 *(32,9)* | 763 *(21,9)* | |
| BEPC, CAP, BEP | 294 *(42,7)* | 1351 *(38,8)* | |
| Baccalauréat général et technologique | 60 *(8,7)* | 400 *(11,5)* | |
| Etudes supérieures | 85 *(12,3)* | 901 *(25,9)* | |
| **Situation familiale** | | | p<0,001 |
| Célibataire | 83 *(12,0)* | 258 *(7,4)* | |
| Marié(e) ou vivant maritalement | 419 *(60,8)* | 2661 *(76,4)* | |
| Divorcé(e) ou séparé(e) | 145 *(21,0)* | 327 *(9,4)* | |
| Veuf(ve) | 41 *(6,0)* | 232 *(6,7)* | |
| **Localisation tumorale** | | | |
| Base de la langue (C01[3]) | 145 *(18,8)* | | |
| Langue mobile (C02) | 179 *(23,2)* | | |
| Gencives (C03) | 44 *(5,7)* | | |
| Plancher buccal (C04) | 214 *(27,7)* | | |
| Palais mou (C05.1, 05.2) | 83 *(10,8)* | | |
| Palais dur/Tumeurs palatines, site non spécifiée (C05.0, 05.8, 05.9) | 18 *(2,3)* | | |
| Autres sites de la cavité orale (C06) | 89 *(11,5)* | | |

[1] les p dérivent du test de chi-deux de Pearson pour les variables catégorielles et du test de Student pour les variables continues. [2]SD: Déviation standard. [3]codes CIM-10

### *II.2.2 Cancer de la cavité orale et consommation de tabac*

II. 2.2.1 Analyse des principales caractéristiques de la consommation de tabac fumé

Les associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les variables caractérisant la consommation de tabac fumé sont présentées dans le tableau 3.

- *statut tabagique, quantité journalière, durée, quantité cumulée (paquets-années)*

Environ 70% des cas étaient fumeurs actifs tandis que seulement 23% des témoins fumaient au moment de l'entretien ou avaient arrêté depuis moins de 2 ans. La proportion de non-fumeurs est de 8% chez les cas et de 35,5% chez les témoins. Comparativement aux sujets non-fumeurs, les fumeurs actifs ont un OR de cancer de la cavité orale de 11,8 (IC 95% 8,6-16,3), 5,4 fois plus élevé que celui des ex-fumeurs (OR 2,2, IC à 95% 1,6-3,1).

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la quantité journalière, la durée et la quantité cumulée de tabac fumé (p du test de tendance linéaire <0,0001) (figures 12, 13, 14).

Figure 12. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité moyenne quotidienne de tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool.

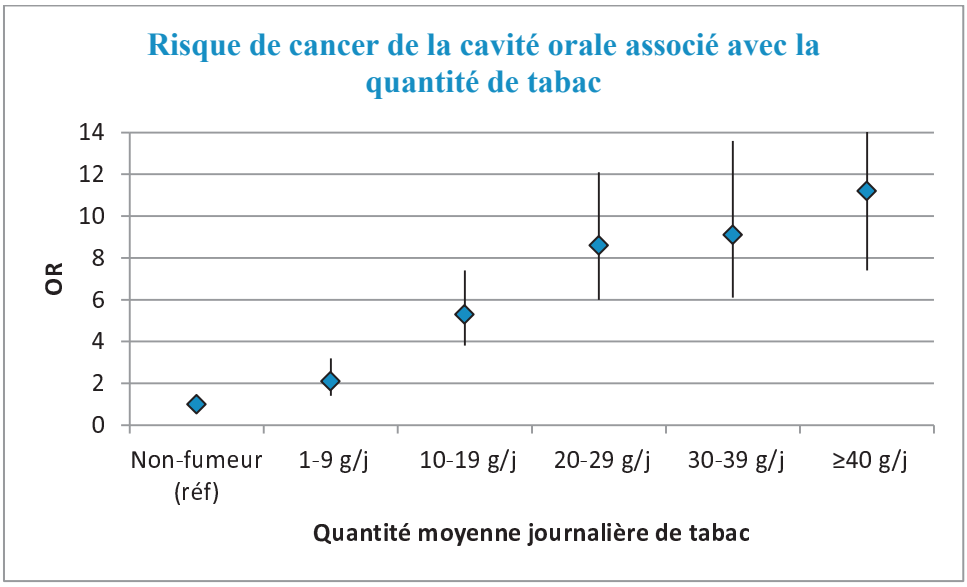


Figure 13. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la durée de consommation du tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool.

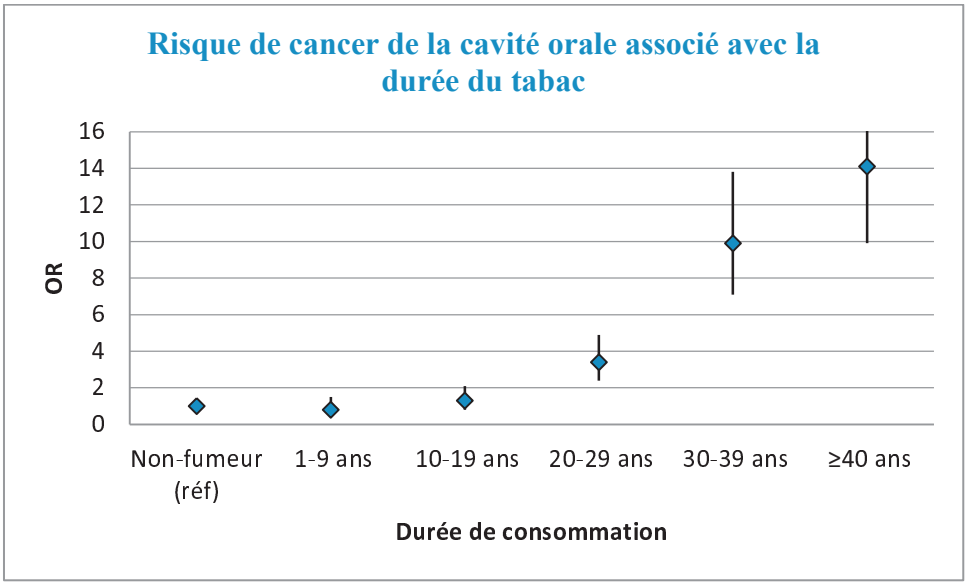
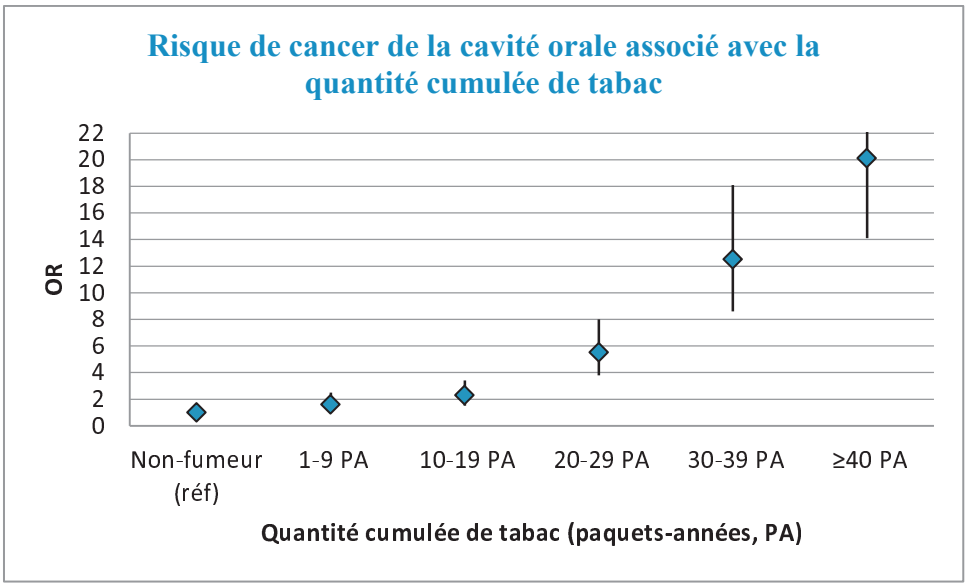



Figure 14. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité cumulée de tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool.

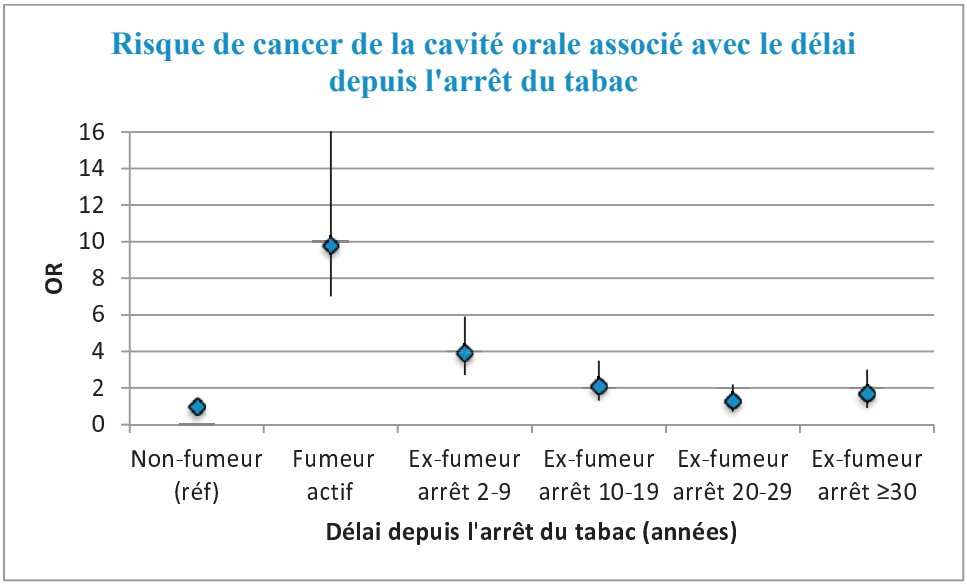



- *délai depuis l'arrêt de la consommation*

Le risque de cancer de la cavité orale diminue avec le délai depuis l'arrêt de la consommation de tabac fumé (p du test de tendance linéaire <0,001) (figure 15).

Le risque décline rapidement après l'arrêt du tabac. Cependant, il reste (non significativement) plus élevé que le risque chez les non-fumeurs, même après 30 ans d'abstinence (OR 1,6, IC 95% 0,9-3,0).

Figure 15. Risque de cancer de la cavité orale en fonction du délai depuis l'arrêt du tabac, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommations d'alcool et de tabac.




Pour les quatre variables (durée, quantité journalière, quantité cumulée et délai depuis l'arrêt), les odds ratios observés pour les hommes sont plus élevés que ceux des femmes, mais l'interaction entre le sexe et les variables caractérisant la consommation de tabac n'est pas significative (p des tests d'interaction >0,05).

- *âge au début de la consommation*

Le risque de cancer de la cavité orale associé au tabac ne varie pas selon l'âge au début de la consommation (OR 1,6, IC 95% 1,1-2,5 si âge au début ≤ 14 ans ; 2,1, IC 95% 1,4-3,2 si âge au début > 20 ans) (tableau 3).

Tableau 3. Associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les principales caractéristiques de la consommation de tabac (statut, durée, quantité journalière, quantité cumulée, délai depuis arrêt et âge au début de la consommation).

| | **Tous les sujets** | | | **Hommes** | | | **Femmes** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** |
| **Statut tabagique** | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| Ex-fumeurs[†] | 171 *(22,2)* | 1464 *(41,2)* | **2,2 (1,6-3,1)** | 149 *(23,9)* | 1323 *(47,6)* | **2,9 (1,8-4,7)** | 22 *(14,7)* | 141 *(19,2)* | 1,7 (0,9-3,2) |
| Fumeurs actifs | 537 *(69,6)* | 820 *(23,3)* | **11,8 (8,6-16,3)** | 448 *(72,4)* | 699 *(25,3)* | **16,3 (10,3-26,0)** | 89 *(59,3)* | 121 *(15,1)* | **8,4 (4,9-14,3)** |
| **Durée** (années) | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| <10 | 13 *(1,7)* | 332 *(9,3)* | 0,8 (0,4-1,5) | 8 *(1,3)* | 274 *(9,9)* | 0,9 (0,4-2,2) | 5 *(3,3)* | 58 *(7,5)* | 0,9 (0,3-2,6) |
| 10-19 | 29 *(3,8)* | 479 *(13,5)* | 1,3 (0,8-2,1) | 25 *(4,2)* | 433 *(15,6)* | 1,7 (0,9-3,1) | 4 *(2,7)* | 46 *(5,9)* | 1,2 (0,4-3,9) |
| 20-29 | 129 *(16,7)* | 595 *(16,8)* | **3,4 (2,4-4,9)** | 108 *(17,5)* | 517 *(18,6)* | **4,6 (2,8-7,6)** | 21 *(14,1)* | 78 *(10,1)* | **2,5 (1,2-5,2)** |
| 30-39 | 302 *(39,2)* | 502 *(14,1)* | **9,9 (7,1-13,8)** | 252 *(40,6)* | 456 *(16,4)* | **13,2 (8,2-21,3)** | 50 *(33,3)* | 46 *(5,9)* | **8,6 (4,7-15,9)** |
| ≥40 | 233 *(30,4)* | 372 *(10,6)* | **14,1 (9,9-20,2)** | 202 *(32,5)* | 339 *(12,3)* | **20,4 (12,4-33,7)** | 31 *(20,6)* | 33 *(4,3)* | **9,8 (4,8-19,7)** |
| **Quantité** (g/j) | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| <10 | 61 *(7,9)* | 634 *(17,8)* | **2,1 (1,4-3,2)** | 46 *(7,4)* | 524 *(18,8)* | **2,6 (1,5-4,5)** | 15 *(10,1)* | 110 *(14,2)* | 1,9 (0,9-3,9) |
| 10-19 | 239 *(30,9)* | 882 *(24,8)* | **5,3 (3,8-7,4)** | 203 *(32,6)* | 777 *(27,9)* | **6,7 (4,2-10,8)** | 36 *(24,0)* | 105 *(13,5)* | **3,7 (2,0-6,7)** |
| 20-29 | 207 *(26,8)* | 431 *(12,1)* | **8,6 (6,0-12,1)** | 167 *(26,8)* | 399 *(14,4)* | **10,0 (6,2-16,3)** | 40 *(26,8)* | 32 *(4,1)* | **10,3 (5,3-19,9)** |
| 30-39 | 98 *(12,7)* | 179 *(5,0)* | **9,1 (6,1-13,6)** | 89 *(14,3)* | 171 *(6,2)* | **11,3 (6,7-19,1)** | 9 *(6,1)* | 8 *(1,2)* | **10,9 (3,3-36,4)** |
| ≥40 | 100 *(12,9)* | 151 *(4,3)* | **11,2 (7,4-17,0)** | 90 *(14,7)* | 145 *(5,2)* | **14,1 (8,3-23,9)** | 10 *(6,8)* | 6 *(0,8)* | **6,9 (1,8-24,1)** |
| **Paquets-années** | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| <10 | 52 *(6,7)* | 752 *(21,2)* | **1,6 (1,1-2,5)** | 40 *(6,4)* | 627 *(22,6)* | **2,1 (1,2-3,6)** | 12 *(8,1)* | 125 *(16,1)* | 1,4 (0,7-2,8) |
| 10-19 | 65 *(8,4)* | 572 *(16,1)* | **2,3 (1,5-3,4)** | 54 *(8,7)* | 510 *(18,4)* | **2,7 (1,6-4,6)** | 11 *(7,3)* | 62 *(8,0)* | 2,2 (0,9-5,1) |
| 20-29 | 115 *(14,9)* | 421 *(11,8)* | **5,5 (3,8-8,0)** | 98 *(15,8)* | 384 *(13,8)* | **6,7 (4,0-11,0)** | 17 *(11,3)* | 37 *(4,8)* | **5,5 (2,5-11,8)** |
| 30-39 | 165 *(21,4)* | 240 *(6,8)* | **12,5 (8,6-18,1)** | 132 *(22,2)* | 222 *(7,9)* | **14,9 (8,9-24,7)** | 33 *(22,2)* | 18 *(2,3)* | **14,8 (6,9-32,1)** |

| | Tous les sujets | | | Hommes | | | Femmes | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** | **Cas N (%)** | **Témoins N (%)** | **OR[1] (IC 95%)** |
| ≥40 | 306 *(39,6)* | 290 *(8,2)* | **20,1 (14,1-28,7)** | 269 *(43,2)* | 272 *(9,8)* | **25,6 (15,7-41,7)** | 37 *(24,7)* | 18 *(2,3)* | **13,8 (6,4-29,6)** |
| **Délai depuis arrêt** [§] | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| Fumeurs actifs | 537 *(69,6)* | 820 *(23,1)* | **9,8 (7,0-16,6)** | 448 *(72,0)* | 699 *(25,1)* | **10,2 (8,3-19,3)** | 89 *(59,3)* | 121 *(15,6)* | **5,1 (1,7-25,2)** |
| Ex-fumeurs arrêt 2-9 | 90 *(11,6)* | 318 *(8,9)* | **3,9 (2,7-5,9)** | 79 *(12,8)* | 281 *(10,1)* | **4,5 (3,4-6,3)** | 11 *(7,3)* | 37 *(4,8)* | 1,9 (0,5-12,0) |
| Ex-fumeurs arrêt 10-19 | 42 *(5,4)* | 384 *(10,8)* | **2,1 (1,3-3,5)** | 36 *(5,8)* | 350 *(12,6)* | 3,0 (1,8-4,3) | 6 *(4,0)* | 34 *(4,4)* | 1,7 (0,4-9,7) |
| Ex-fumeurs arrêt 20-29 | 22 *(2,8)* | 413 *(11,6)* | 1,3 (0,7-2,2) | 19 *(3,1)* | 377 *(13,6)* | 1,6 (0,9-3,1) | 3 *(2,0)* | 36 *(4,6)* | 1,0 (0,5-5,9) |
| Ex-fumeurs arrêt ≥30 | 15 *(1,9)* | 346 *(9,7)* | 1,6 (0,9-3,0) | 13 *(2,1)* | 313 *(11,3)* | 2,0 (0,8-3,9) | 2 *(1,3)* | 33 *(4,3)* | 0,7 (0,2-5,1) |
| **Age au début** [§] | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) | 23 *(3,7)* | 753 *(27,1)* | 1 (référence) | 39 *(26,0)* | 509 *(65,7)* | 1 (référence) |
| ≤14 | 168 *(21,7)* | 385 *(10,8)* | **1,6 (1,1-2,5)** | 160 *(25,7)* | 361 *(12,9)* | **2,2 (1,3-3,7)** | 8 *(5,3)* | 24 *(3,1)* | 0,8 (0,3-2,8) |
| 15-16 | 176 *(22,8)* | 479 *(13,5)* | **1,9 (1,3-2,9)** | 149 *(23,9)* | 429 *(15,4)* | **2,4 (1,4-4,1)** | 27 *(18,0)* | 50 *(6,5)* | 2,5 (1,0-2,8) |
| 17-18 | 152 *(19,7)* | 608 *(17,1)* | **1,7 (1,2-2,5)** | 128 *20,6)* | 521 *(18,8)* | **2,3 (1,4-3,8)** | 24 *(16,0)* | 87 *(11,2)* | 1,1 (0,5-2,5) |
| 19-20 | 130 *(16,8)* | 482 *(13,6)* | **2,1 (1,4-3,1)** | 109 *(17,6)* | 443 *(15,9)* | **2,7 (1,6-4,6)** | 21 *(14,0)* | 39 *(5,0)* | 1,4 (0,6-3,6) |
| >20 | 82 *(10,6)* | 328 *(9,2)* | **2,1 (1,4-3,2)** | 51 *(8,2)* | 266 *(9,6)* | **2,4 (1,4-4,3)** | 31 *(20,7)* | 62 *(8,0)* | 1,9 (0,9-4,1) |

[1] ORs ajustés sur âge, département de résidence, sexe (quand approprié) et consommation d'alcool (verres/j).

[†] Les ex-fumeurs sont les sujets ayant arrêté de fumer depuis au moins 2 ans avant l'entretien.

[§] ORs ajustés sur âge, département de résidence, sexe (quand approprié) et consommation de tabac (paquets-années) et d'alcool (verres/j).

II.2.2.2 Modélisation de la consommation de tabac fumé

La variable paquets-années ne modélise pas bien la consommation. En effet, pour le même nombre de paquets-années, l'augmentation de risque de cancer de la cavité orale est plus importante pour une durée longue et une quantité faible que pour une durée courte et une quantité importante (tableau 4). Par exemple, pour une consommation cumulée d'environ 36 paquets-années, l'OR est 6,0 pour les fumeurs de 30-39 g de tabac/jour durant moins de 30 ans et 15,8 pour les fumeurs de 10-19 g de tabac/jour durant 30 ans ou plus. D'autre part, pour des risques de cancer de la cavité orale proches, le nombre de paquets-années correspondant est très différent.

Le modèle choisi pour modéliser la consommation de tabac a été celui où celle-ci était définie par la quantité fumée quotidiennement, la durée de la consommation et le statut tabagique. Ces variables ont été utilisées comme variables d'ajustement dans toutes les analyses ultérieures. La variable statut tabagique améliorait de façon significative la vraisemblance du modèle alors que la variable délai depuis l'arrêt de la consommation ne l'améliorait pas.

Tableau 4. Risque de cancer de la cavité orale pour une durée et une quantité données de tabac et nombre correspondant de paquets-années.

| Durée tabac | Quantité tabac (g/j) | OR (IC 95%) | Paquets-années |
|---|---|---|---|
| Non-fumeur | 0 | 1 (référence) | 0 |
| Fumeur < 30 ans | 1-9 | 1,4 (0,9-2,2) | 3,9 |
| | 10-19 | 2,2 (1,5-3,3) | 15,4 |
| | 20-29 | 4,8 (2,9-7,7) | 24,4 |
| | 30-39 | 6,0 (3,2-11,2) | 35,9 |
| | ≥ 40 | 13,1 (6,6-25,8) | 44,8 |
| Fumeur ≥ 30 ans | 1-9 | 5,8 (3,7-8,3) | 12,1 |
| | 10-19 | 15,8 (11,4-21,8) | 35,7 |
| | 20-29 | 27,7 (18,9-40,4) | 48,5 |
| | 30-39 | 34,2 (21,7-53,7) | 66,3 |
| | ≥ 40 | 45,9 (26,9-78,2) | 94,9 |

Le tableau 5 présente les risques de cancer de la cavité orale associés avec ces trois variables prises en compte simultanément. Pour une durée et une quantité de tabac données, les fumeurs actifs ont un risque de cancer de la cavité orale environ 3 fois plus élevé que les ex-fumeurs. Pour une quantité de tabac donnée, les OR associés avec une durée de consommation supérieure à 40 ans sont similaires à ceux observés pour une durée de tabagisme de 31-40 ans ce qui indique un plafonnement du risque après une durée d'exposition de 40 ans.

Tableau 5. Risques de cancer de la cavité orale associés avec la consommation de tabac lorsque les trois caractéristiques de celle-ci (statut, durée et quantité journalière) sont prises en compte simultanément.

| | | | Tous les sujets | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **N cas** | **N témoins** | **OR (IC 95%)[1]** |
| **Statut tabagique** | **Durée** (ans) | **Quantité** (g/j) | | | |
| Non-fumeurs | | | 62 | 1262 | 1 (référence) |
| Fumeurs actifs | 1-30 | 1-9 | 6 | 83 | **2,2 (1,1-4,5)** |
| | | 10-19 | 44 | 185 | **4,4 (2,4-8,6)** |
| | | 20-29 | 40 | 44 | **7,9 (4,2-15,2)** |
| | | 30-39 | 13 | 16 | **8,0 (4,0-16,4)** |
| | | ≥40 | 14 | 11 | **9,2 (4,7-19,3)** |
| | 31-40 | 1-9 | 11 | 55 | **7,0 (3,4-13,9)** |
| | | 10-19 | 94 | 102 | **13,3 (6,9-26,2)** |
| | | 20-29 | 70 | 52 | **23,2 (11,9-45,9)** |
| | | 30-39 | 42 | 27 | **23,9 (11,6-48,8)** |
| | | ≥40 | 38 | 23 | **27,7 (13,3-57,8)** |
| | >40 | 1-9 | 15 | 54 | **7,0 (3,2-14,8)** |
| | | 10-19 | 46 | 95 | **13,7 (6,7-27,5)** |
| | | 20-29 | 54 | 36 | **23,5 (11,4-48,4)** |
| | | 30-39 | 21 | 15 | **23,8 (11,0-51,7)** |
| | | ≥40 | 27 | 20 | **27,9 (13,0-60,7)** |
| Ex-fumeurs[†] | 1-30 | 1-9 | 17 | 368 | 0,7 (0,2-1,8) |
| | | 10-19 | 25 | 398 | 1,3 (0,5-3,4) |
| | | 20-29 | 15 | 228 | 2,4 (0,8-6,1) |
| | | 30-39 | 8 | 85 | 2,4 (0,8-6,6) |
| | | ≥40 | 11 | 61 | 2,8 (0,9-7,7) |
| | 31-40 | 1-9 | 7 | 52 | 2,1 (0,7-5,6) |
| | | 10-19 | 18 | 71 | **3,9 (1,4-10,5)** |
| | | 20-29 | 20 | 46 | **6,9 (2,4-18,4)** |
| | | 30-39 | 11 | 27 | **7,2 (2,3-19,5)** |
| | | ≥40 | 6 | 25 | **8,3 (2,7-23,1)** |
| | >40 | 1-9 | 5 | 21 | **2,1 (0,6-5,9)** |
| | | 10-19 | 11 | 31 | **4,1 (1,3-11,0)** |
| | | 20-29 | 7 | 24 | **7,1 (2,3-19,4)** |
| | | 30-39 | 3 | 9 | **7,1 (2,2-20,7)** |
| | | ≥40 | 4 | 11 | **8,4 (2,6-24,3)** |

[1] ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence et consommation d'alcool (verres/j).
[†] Les ex-fumeurs sont les sujets ayant arrêté de fumer depuis au moins 2 ans avant l'entretien.

L'ajustement supplémentaire des odds ratios associés avec les variables présentées dans le tableau 5 sur le niveau d'études, la situation familiale, l'indice de masse corporelle et l'antécédent familial de cancer des VADS ne modifie les résultats que de manière marginale (Annexe 2).

- *caractéristiques des cigarettes*

Le tableau 6 présente les associations entre le cancer de la cavité orale et les variables caractérisant l'utilisation de cigarettes chez les fumeurs.

Les sujets utilisant des cigarettes sans filtre ou mixtes ont un risque de cancer de la cavité orale légèrement plus élevé que celui des fumeurs de cigarettes avec filtre (OR=1,2, IC 95% 0,9-1,5). Comparativement avec les fumeurs de tabac blond, les fumeurs de tabac brun ou mixte ont un risque de cancer de la cavité orale légèrement plus élevé (OR 1,3, IC 95% 0,9-1,7).

Nous n'avons pas observé d'association entre l'inhalation de la fumée ou le mode de fabrication des cigarettes et le risque de cancer de la cavité orale.

Tableau 6. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les variables caractérisant l'utilisation de cigarettes.

| | **Tous les fumeurs**[†] | | | **Hommes**[†] | | | **Femmes**[†] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $N_{cas}$ (%) | $N_{témoins}$ (%) | OR[1] (IC 95%) | $N_{cas}$ (%) | $N_{témoins}$ (%) | OR[1] (IC 95%) | $N_{cas}$ (%) | $N_{témoins}$ (%) | OR[1] (IC 95%) |
| **Utilisation de filtre** | | | | | | | | | |
| Cigarettes avec filtre | 218 *(36,6)* | 942 *(45,6)* | 1 (référence) | 146 *(29,3)* | 739 *(40,6)* | 1 (référence) | 72 *(75,0)* | 203 *(73,8)* | 1 (référence) |
| Cigarettes sans filtre/mixte | 377 *(63,4)* | 1126 *(54,5)* | 1,2 (0,9-1,5) | 353 *(70,7)* | 1083 *(59,4)* | 1,2 (0,9-1,6) | 24 *(25,0)* | 72 *(26,2)* | 1,0 (0,4-2,3) |
| **Type de tabac** | | | | | | | | | |
| Blond | 143 *(23,7)* | 735 *(32,2)* | 1 (référence) | 92 *(18,2)* | 569 *(30,5)* | 1 (référence) | 51 *(52,6)* | 166 *(66,7)* | 1 (référence) |
| Brun ou mixte | 460 *(76,3)* | 1351 *(59,2)* | 1,3 (0,9-1,7) | 414 *(81,8)* | 1268 *(69,5)* | 1,3 (0,9-1,7) | 46 *(47,4)* | 83 *(33,3)* | 1,1 (0,5-2,2) |
| **Inhalation de la fumée** | | | | | | | | | |
| Jamais | 142 *(22,9)* | 602 *(28,0)* | 1 (référence) | 112 *(21,5)* | 519 *(27,4)* | 1 (référence) | 30 *(30,0)* | 83 *(32,7)* | 1 (référence) |
| Superficiellement | 210 *(33,8)* | 744 *(34,6)* | 1,0 (0,8-1,4) | 175 *(33,6)* | 654 *(34,5)* | 1,1 (0,9-1,7) | 35 *(35,0)* | 90 *(35,4)* | 0,6 (0,3-1,4) |
| Profondément | 269 *(43,3)* | 805 *(37,4)* | 1,0 (0,7-1,2) | 234 *(44,9)* | 724 *(38,1)* | 1,0 (0,7-1,3) | 35 *(35,0)* | 81 *(31,9)* | 0,5 (0,2-1,2) |
| **Type de cigarettes** | | | | | | | | | |
| Manufacturées | 493 *(94,6)* | 1687 *(96,1)* | 1 (référence) | 409 *(93,6)* | 1478 *(78,5)* | 1 (référence) | 84 *(100,0)* | 209 *(97,7)* | 1 (référence) |
| Roulées à la main/mixte | 28 *(5,4)* | 68 *(3,9)* | 0,9 (0,5-1,7) | 28 *(6,4)* | 63 *(3,5)* | 1,1 (0,6-1,9) | 0 *(0)* | 5 *(2,3)* | - |

[†] Statistiques calculées parmi les fumeurs (ex- et actifs) de cigarettes.

[1] ORs ajustés sur âge, sexe, département d'habitation, consommation d'alcool (quantité) et de tabac (durée et quantité).

• *type de produit fumé (cigarette, pipe, cigare/cigarillo)*

Le tableau 7 présente le risque de cancer de la cavité orale associé avec le type de produit fumé. Les cas et les témoins fumeurs étaient majoritairement des consommateurs exclusifs de cigarettes (78,3% des cas et 49,0% des témoins). Environ 12% des cas et des témoins fumaient deux produits ou plus. Après ajustement sur la durée et la quantité journalière de tabac, nous n'avons pas observé d'effet prépondérant d'un type de produit par rapport aux autres. Cependant, peu de cas et de témoins fumaient exclusivement des pipes (33 sujets) ou des cigares/cigarillos (12 sujets), ce qui a rendu l'évaluation de ces paramètres difficile.

Tableau 7. Effet des consommations exclusives et mixtes de cigarette, pipe, cigare/cigarillo.

| **Type de produit fumé** | **Cas** | **Témoins** | |
|---|---|---|---|
| | N (%) | N (%) | **OR[1] (IC 95%)** |
| Non-fumeur d'aucun produit | 62 *(8,0)* | 1262 *(35,5)* | 1 (référence) |
| Cigare/cigarillo exclusivement | 2 *(0,3)* | 10 *(0,3)* | 5,8 (0,4-74,5) |
| Pipe exclusivement | 2 *(0,3)* | 31 *(0,9)* | 6,2 (0,7-25,4) |
| Cigarette exclusivement | 607 *(78,3)* | 1742 *(49,0)* | 3,2 (0,7-15,8) |
| Fumeur de tous les produits | 10 *(1,3)* | 86 *(2,4)* | 1,4 (0,2-4,7) |
| Fumeur de deux produits ou plus | 89 *(11,5)* | 415 *(11,7)* | 1,5 (0,3-7,4) |

[1] ORs ajusté sur âge, sexe, département, consommation de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité).

II.2.2.3 Effet des consommations de tabac non fumé (chiqué et prisé)

Parmi les cas et les témoins, seulement 6 sujets chiquaient et 16 prisaient du tabac. Après ajustement sur les consommations de tabac fumé et d'alcool, l'utilisation de tabac chiqué est associée à une augmentation non significative du risque de cancer de la cavité orale (OR 4,4, IC 95% 0,6-31,3), tandis qu'aucune association avec le tabac prisé n'est retrouvée (OR 0,8, IC 95% 0,2-4,2).

II.2.2.4 Exposition environnementale à la fumée de tabac (tabagisme passif)

Parmi les cas et les témoins non-fumeurs, seulement 41 (1 cas et 40 témoins) ont déclaré n'avoir jamais été exposés passivement à la fumée de tabac. Le tabagisme passif augmente non-significativement le risque de cancer de la cavité orale (OR 1,8, IC 95% 0,2-13,4).

### *II.2.3 Cancer de la cavité orale et consommation d'alcool*

II. 2.3.1 Analyse des principales caractéristiques de la consommation d'alcool

Les associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les variables caractérisant la consommation d'alcool sont présentées dans le tableau 8.

- *statut vis-à-vis de l'alcool, quantité journalière, durée, quantité cumulée (verres-années)*

Environ 78% des cas et 86% des témoins étaient des buveurs actifs (buveurs au moment de l'entretien ou buveurs ayant arrêté depuis moins de 2 ans). La proportion de non-buveurs est de 6,1% chez les cas et de 8,6% chez les témoins. Comparativement aux sujets non-buveurs, les buveurs actifs ont un OR de cancer de la cavité orale de 0,8 (IC 95% 0,6-1,2), tandis que les ex-buveurs ont un risque plus élevé (OR 2,6, IC 95% 1,6-4,1). Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que les anciens buveurs ont été des grands buveurs qui ont arrêté pour des raisons de santé.

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la quantité journalière et la quantité cumulée d'alcool (p du test de tendance linéaire <0,001) (figures 16, 17).

Les cas (51,4%) étaient plus fréquemment que les témoins (16,4%) des grands buveurs (>4,5 verres/jour) tandis que les témoins (52,1%) étaient plus fréquemment que les cas (19,0%) des petits et moyens buveurs (≤2 verres/jour). Le risque de cancer de la cavité orale augmente significativement seulement chez les sujets buveurs de plus de 4,5 verres d'alcool par jour. En revanche, pour les consommateurs de 2 verres par jour ou moins, l'association avec le risque de cancer oral est négative.

La durée de consommation d'alcool n'est pas associée avec le risque de cancer de la cavité orale. L'augmentation du risque avec la quantité cumulée d'alcool est ainsi due à l'effet de la quantité mais pas à celui de la durée.

- *délai depuis l'arrêt de la consommation*

Par rapport aux buveurs actifs, le risque de cancer de la cavité orale ne diminue pas avec le délai depuis l'arrêt de la consommation d'alcool.

- *âge au début de la consommation*

L'âge au début de la consommation d'alcool n'est pas associé avec le risque de cancer de la cavité orale dans notre étude.

Figure 16. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité moyenne journalière d'alcool, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac.

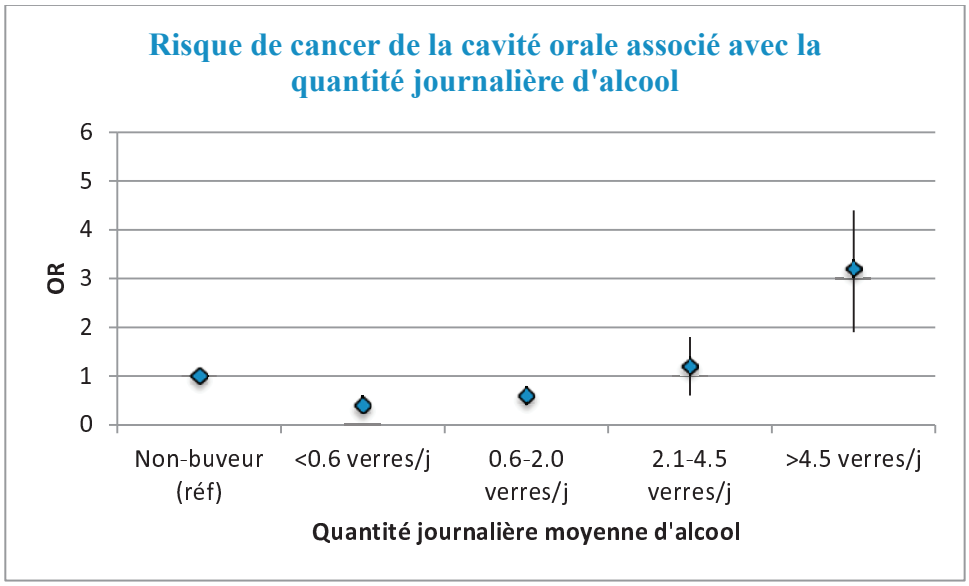
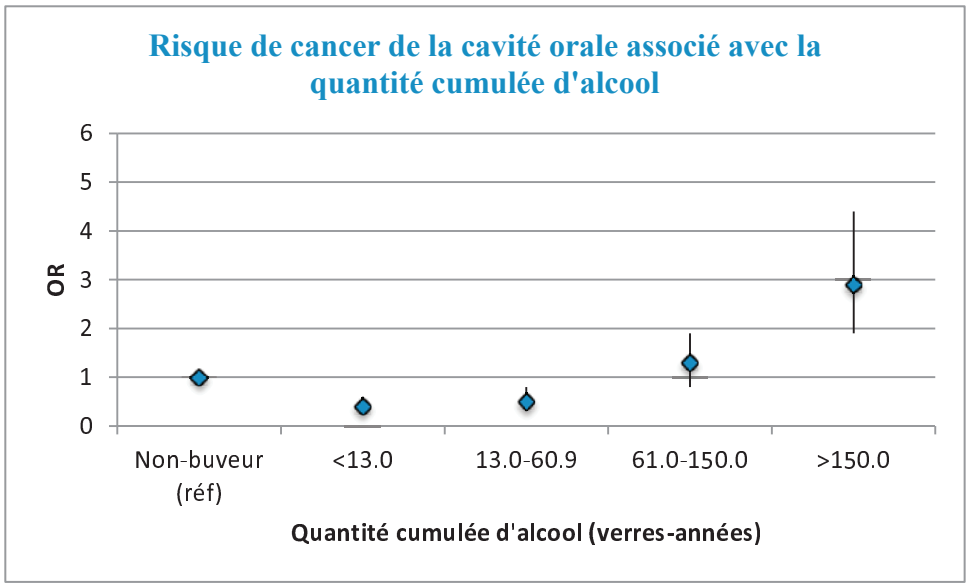



Figure 17. Risque de cancer de la cavité orale en fonction de la quantité cumulée d'alcool (verres-années), ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac.




Il n'y a pas de différences entre les hommes et les femmes quant au risque de cancer de la cavité orale associé avec les différentes caractéristiques de la consommation d'alcool (tests d'interaction entre le sexe et les variables caractérisant la consommation d'alcool non significatifs, p>0,05).

L'ajustement supplémentaire de la consommation d'alcool sur le niveau d'études, la situation familiale, l'indice de masse corporelle et l'antécédent familial de cancer des VADS ne modifie les résultats que de manière marginale (annexe 2).

Tableau 8. Associations entre le cancer de la cavité orale et les principales caractéristiques de la consommation d'alcool (statut, durée, quantité journalière, quantité cumulée, délai depuis arrêt et âge au début de la consommation).

| | **Tous les sujets** | | | **Hommes** | | | **Femmes** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) |
| **Statut alcool** | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| Ex-buveurs [†] | 103 *(13,3)* | 165 *(4,6)* | **2,6 (1,6-4,1)** | 87 *(13,9)* | 127 *(4,6)* | **2,8 (1,5-5,2)** | 16 *(10,7)* | 38 *(4,9)* | 2,1 (0,8-4,9) |
| Buveurs actifs | 607 *(78,1)* | 3062 *(86,1)* | 0,8 (0,6-1,2) | 504 *(80,4)* | 2504 *(90,1)* | 0,9 (0,5-1,5) | 103 *(68,7)* | 558 *(72,0)* | 0,9 (0,5-1,7) |
| **Durée** (années) | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| <10 | 11 *(1,4)* | 54 *(1,5)* | 0,9 (0,4-2,2) | 5 *(0,8)* | 34 *(1,2)* | 0,6 (0,2-2,1) | 6 *(4,0)* | 20 *(2,6)* | 2,1 (0,6-7,6) |
| 10-19 | 31 *(4,0)* | 198 *(5,6)* | 1,0 (0,6-1,8) | 26 *(4,1)* | 141 *(5,1)* | 1,3 (0,6-2,6) | 5 *(3,3)* | 57 *(7,4)* | 0,6 (0,2-1,9) |
| 20-29 | 152 *(19,6)* | 612 *(17,2)* | 1,1 (0,7-1,7) | 121 *(19,3)* | 495 *(17,8)* | 1,1 (0,7-2,0) | 31 *(20,7)* | 117 *(15,1)* | 1,2 (0,5-2,5) |
| 30-39 | 284 *(36,6)* | 885 *(24,9)* | 1,1 (0,7-1,7) | 246 *(39,2)* | 746 *(26,8)* | 1,2 (0,7-2,1) | 38 *(25,3)* | 139 *(17,9)* | 1,0 (0,5-2,0) |
| ≥40 | 226 *(29,1)* | 1469 *(41,3)* | 0,6 (0,4-1,0) | 190 *(30,3)* | 1207 *(43,4)* | 0,6 (0,4-1,0) | 36 *(24,0)* | 262 *(33,8)* | 0,8 (0,4-1,7) |
| **Quantité journalière** (verres/j) | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| <0.6 | 65 *(8,4)* | 921 *(25,9)* | **0,4 (0,3-0,6)** | 37 *(5,9)* | 595 *(21,4)* | **0,3 (0,2-0,6)** | 28 *(18,7)* | 326 *(42,1)* | 0,6 (0,3-1,1) |
| 0.6-2.0 | 82 *(10,6)* | 932 *(26,2)* | **0,6 (0,4-0,8)** | 58 *(9,3)* | 750 *(27,0)* | **0,4 (0,2-0,7)** | 24 *(16,0)* | 182 *(23,5)* | 0,7 (0,3-1,4) |
| 2.1-4.5 | 161 *(20,7)* | 787 *(22,1)* | 1,2 (0,8-1,6) | 129 *(20,6)* | 714 *(25,7)* | 0,8 (0,5-1,4) | 32 *(21,3)* | 73 *(9,4)* | 1,7 (0,8-3,6) |
| >4.5 | 399 *(51,4)* | 583 *(16,4)* | **3,2 (1,9-4,4)** | 365 *(58,2)* | 569 *(20,5)* | **2,2 (1,3-3,7)** | 34 *(22,7)* | 14 *(1,8)* | **7,4 (2,9-18,7)** |
| **Quantité cumulée** (verres-années) | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| <13.0 | 63 *(8,1)* | 917 *(25,8)* | **0,4 (0,2-0,6)** | 36 *(5,7)* | 590 *(21,2)* | **0,3 (0,2-0,6)** | 27 *(18,0)* | 327 *(42,2)* | **0,5 (0,3-0,9)** |
| 13.0-60.9 | 76 *(9,8)* | 903 *(25,4)* | **0,5 (0,3-0,8)** | 53 *(8,5)* | 740 *(26,6)* | **0,4 (0,3-0,8)** | 23 *(15,3)* | 163 *(21,0)* | 0,8 (0,4-1,6) |
| 61.0-150.0 | 187 *(24,1)* | 793 *(22,3)* | 1,3 (0,9-1,9) | 152 *(24,2)* | 706 *(25,4)* | 1,0 (0,6-1,7) | 35 *(22,3)* | 87 *(11,2)* | 1,6 (0,8-3,3) |
| >150.0 | 377 *(48,5)* | 602 *(16,9)* | **2,9 (1,9-4,4)** | 346 *(55,2)* | 585 *(21,0)* | **2,3 (1,4-3,9)** | 31 *(20,7)* | 17 *(2,2)* | **6,1 (2,4-15,3)** |
| **Délai depuis arrêt** (années) [§] | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| Buveurs actifs | 607 *(78,1)* | 3062 *(86,1)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 504 *(80,4)* | 2504 *(90,1)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 103 *(68,7)* | 558 *(72,0)* | **0,2 (0,1-0,5)** |
| 2-9 | 72 *(9,3)* | 76 *(2,1)* | **0,5 (0,3-0,9)** | 61 *(9,7)* | 61 *(2,2)* | **0,4 (0,2-0,9)** | 11 *(7,3)* | 15 *(1,9)* | **0,4 (0,1-0,5)** |
| 10-19 | 17 *(2,2)* | 38 *(1,1)* | **0,3 (0,1-0,8)** | 16 *(2,6)* | 31 *(1,1)* | **0,3 (0,1-0,8)** | 1 *(0,7)* | 7 *(0,9)* | 0,2 (0,1-2,1) |
| ≥20 | 7 *(0,9)* | 42 *(1,2)* | **0,2 (0,1-0,6)** | 6 *(1,0)* | 27 *(1,0)* | **0,2 (0,1-0,6)** | 1 *(0,7)* | 15 *(1,9)* | 0,2 (0,1-1,5) |

| | Tous les sujets | | | Hommes | | | Femmes | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) | N cas (%) | N témoins (%) | OR[1] (IC 95%) |
| **Age au début** (années) [§] | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | 47 *(6,1)* | 306 *(8,6)* | 1 (référence) | 24 *(3,8)* | 137 *(4,9)* | 1 (référence) | 23 *(15,3)* | 169 *(21,8)* | 1 (référence) |
| ≤14 | 68 (8,8) | 353 *(9,9)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 59 *(9,4)* | 302 *(10,9)* | **0,1 (0,0-0,2)** | 9 *(6,0)* | 51 *(6,6)* | **0,2 (0,1-0,8)** |
| 15-16 | 63 *(8,1)* | 322 *(9,1)* | **0,2 (0,1-0,2)** | 58 *(9,3)* | 288 *(10,4)* | **0,1 (0,0-0,2)** | 5 *(3,3)* | 34 *(4,4)* | **0,3 (0,1-0,9)** |
| 17-18 | 176 *(22,7)* | 703 *(19,8)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 158 *(25,2)* | 640 *(23,0)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 18 *(12,0)* | 63 *(8,1)* | **0,3 (0,1-0,9)** |
| 19-20 | 240 *(30,9)* | 1111 *(31,3)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 207 *(33,0)* | 915 *(32,9)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 33 *(22,0)* | 196 *(25,3)* | **0,2 (0,1-0,4)** |
| >20 | 156 *(20,1)* | 730 *(20,5)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 105 *(16,7)* | 479 *(17,2)* | **0,2 (0,1-0,3)** | 51 *(34,0)* | 251 *(32,4)* | **0,2 (0,1-0,5)** |

[1] ORs ajustés sur sexe (quand approprié), âge, département de résidence, consommation de tabac (statut, durée et quantité).
[†] Les ex-buveurs sont les sujets qui ont arrêté de boire depuis au moins 2 ans avant l'entretien.
[§] ORs ajustés sur sexe, âge, département de résidence, consommation de tabac (statut, durée et quantité) et d'alcool (quantité).

II. 2.3.2 Modélisation de la consommation d'alcool

La variable verres-années ne modélise pas de façon adéquate la consommation d'alcool (tableau 9). Par exemple, pour une même consommation cumulée d'environ 60 verres-années, on observe des OR très différents, alors que les OR associés à la quantité par jour varient peu en fonction de la durée. Le modèle choisi pour modéliser la consommation d'alcool a été celui où celle-ci était définie par la quantité bue quotidiennement. Cette variable a été utilisée comme variable d'ajustement dans toutes les analyses. Le statut vis-à-vis de l'alcool n'améliorait pas la vraisemblance du modèle.

Tableau 9. Risque de cancer de la cavité orale pour une durée et une quantité données d'alcool et le nombre correspondant de verres-années.

| Durée alcool | Quantité alcool (verres/j) | OR (95% CI) | Verres-années |
|---|---|---|---|
| Non-buveur | 0 | 1 (référence) | 0 |
| Buveur < 30 ans | < 0,6 | 0,3 (0,2-0,6) | 3,7 |
| | 0,6-2 | 0,6 (0,3-0,9) | 24,8 |
| | 2,1-4,5 | 1,7 (1,0-2,8) | 60,3 |
| | >4,5 | 8,4 (5,4-13,0) | 226,1 |
| Buveur ≥ 30 ans | < 0,6 | 0,5 (0,3-0,8) | 6,5 |
| | 0,6-2 | 0,7 (0,4-1,0) | 59,5 |
| | 2,1-4,5 | 1,7 (1,1-2,4) | 123,0 |
| | >4,5 | 5,2 (3,5-7,7) | 312,0 |

II. 2.3.3 Analyse du type de boisson alcoolisée

La majorité des cas et les témoins buveurs de l'étude ICARE consommaient 2 ou plusieurs boissons alcoolisées (81,3% des cas et 72,2% des témoins). Parmi les cas et les témoins, les consommations exclusives de vin, bière, cidre, alcools forts et apéritifs étaient peu fréquentes (4,3% des cas versus 7,3% des témoins pour le vin, 1,2% versus 0,7% pour la bière, 0,1% versus 1,3% pour le cidre, 0,4% versus 0,9% pour les alcools forts et 0,4% versus 0,8% pour les apéritifs). C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas pu évaluer l'effet de la consommation exclusive de chaque boisson alcoolisée sur le risque de cancer de la cavité orale.

Les associations entre le type de boisson alcoolisée (en verres/jour) et le risque de cancer de la cavité orale ont été analysées seulement chez les sujets ayant rempli un questionnaire complet, la version courte du questionnaire ne comportant pas d'informations sur la consommation de cidre. Les résultats montrent un risque significativement élevé de cancer de la cavité orale chez les buveurs de

bière ayant une consommation supérieure ou égale à 2 verres/jour, et chez les buveurs de vin et d'alcools forts consommant 4 verres/jour ou plus (tableau 10). La consommation de cidre n'est pas associée avec le risque de cancer de la cavité orale. Des risques élevés sont également observés pour les buveurs d'apéritifs consommant 2 verres/jour ou plus mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Tableau 10. Risque de cancer de la cavité orale associé avec le type de boisson alcoolisée.

| **Type de boisson alcoolisée** (verres/jour) | **Sujets avec questionnaire complet** | | |
|---|---|---|---|
| | **N $_{cas}$ (%)** | **N $_{témoins}$ (%)** | **OR (IC 95%) [1]** |
| **Vin** | | | |
| Non-buveur de vin | 66 *(9,6)* | 543 *(15,6)* | 1 (référence) |
| ≤1 | 131 *(19,0)* | 1600 *(46,0)* | 0,8 (0,6-1,3) |
| 2-3 | 159 *(23,0)* | 811 *(23,3)* | 1,4 (0,9-2,1) |
| 4-5 | 118 *(17,1)* | 294 *(8,4)* | **2,4 (1,5-3,8)** |
| >5 | 179 *(26,0)* | 187 *(5,4)* | **4,6 (2,9-7,4)** |
| **Bière** | | | |
| Non-buveur de bière | 195 *(28,3)* | 1495 *(42,9)* | 1 (référence) |
| ≤1 | 202 *(29,3)* | 1565 *(45,0)* | 1,1 (0,8-1,5) |
| 2-3 | 105 *(15,2)* | 227 *(6,5)* | **2,4 (1,6-3,6)** |
| 4-5 | 50 *(7,3)* | 60 *(1,7)* | **3,2 (1,8-5,6)** |
| >5 | 80 *(11,6)* | 44 *(1,3)* | **5,7 (3,2-10,1)** |
| **Cidre** | | | |
| Non-buveur de cidre | 461 *(66,9)* | 2362 *(67,9)* | 1 (référence) |
| ≤1 | 80 *(11,6)* | 733 *(21,1)* | **0,6 (0,4-0,9)** |
| 2-3 | 20 *(2,9)* | 130 *(3,7)* | 0,9 (0,5-1,7) |
| 4-5 | 16 *(2,3)* | 85 *(2,4)* | 0,6 (0,2-1,4) |
| >5 | 6 *(0,9)* | 24 *(0,7)* | 0,7 (0,2-2,1) |
| **Alcools forts** | | | |
| Non-buveur d'alcools forts | 200 *(29,0)* | 1450 *(41,7)* | 1 (référence) |
| ≤1 | 282 *(40,9)* | 1755 *(50,4)* | 0,8 (0,6-1,1) |
| 2-3 | 64 *(9,3)* | 125 *(3,6)* | 0,9 (0,5-1,4) |
| 4-5 | 34 *(4,9)* | 26 *(0,8)* | **2,3 (1,2-4,9)** |
| >5 | 46 *(6,7)* | 24 *(0,7)* | 1,8 (0,8-3,0) |
| **Apéritifs** | | | |
| Non-buveur d'apéritifs | 391 *(56,7)* | 1898 *(54,5)* | 1 (référence) |
| ≤1 | 159 *(23,0)* | 1288 *(37,0)* | 0,8 (0,6-1,0) |
| 2-3 | 15 *(2,2)* | 17 *(0,5)* | 2,5 (0,9-6,4) |
| ≥4 | 3 *(0,4)* | 6 *(0,2)* | 2,1 (0,2-26,6) |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, consommation de tabac (statut, durée et quantité) et toutes les variables du tableau.

### *II.2.4 Cancer de la cavité orale et effet conjoint du tabac fumé et de l'alcool*

Le tableau 11 présente l'effet conjoint des consommations de tabac fumé et d'alcool sur le risque de cancer de la cavité orale.

Comparativement aux non-fumeurs non-buveurs, le risque de cancer de la cavité orale chez les non-fumeurs buveurs n'augmente pas significativement avec la quantité d'alcool. Par rapport aux non-fumeurs non-buveurs, le risque de cancer de la cavité orale chez les fumeurs non-buveurs augmente rapidement avec la quantité et la durée de consommation de tabac. Chez les fumeurs buveurs, le risque augmente rapidement avec la quantité d'alcool et avec la durée et la quantité de tabac fumé.

Le risque de cancer de la cavité orale le plus élevé est observé pour les grands consommateurs de tabac et d'alcool (20 g de tabac par jour ou plus pendant plus de 30 ans et plus de 2 verres d'alcool par jour) : OR=30,8, IC 95% 16,4-57,8.

Le test d'interaction entre le tabac et l'alcool est significatif (p<0,0001), indiquant que l'effet conjoint des deux cancérogènes est plus que multiplicatif.

Tableau 11. Effet conjoint des consommations de tabac et d'alcool sur le risque de cancer de la cavité orale.

| | | **Alcool** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Non-buveurs | | Buveurs ≤2.0 verres/j | | Buveurs >2.0 verres/j | |
| | | $N_{cas}/_{témoins}$ | OR (IC 95%)[1] | $N_{cas}/_{témoins}$ | OR (IC 95%)[1] | $N_{cas}/_{témoins}$ | OR (IC 95%)[1] |
| **Tabac** | Non-fumeurs | 14/167 | 1 (reference) | 29/775 | **0,5 (0,2-0,9)** | 14/306 | 0,9 (0,4-2,0) |
| | Fumeurs 1-30 ans 1-19 g/j | 6/68 | 0,9 (0,3-2,6) | 24/561 | 0,6 (0,3-1,1) | 50/344 | **2,6 (1,4-5,0)** |
| | Fumeurs 1-30 ans ≥20 g/j | 5/24 | 2,7 (0,8-8,4) | 12/181 | 1,0 (0,4-2,4) | 70/216 | **6,7 (3,5-12,9)** |
| | Fumeurs >30 ans 1-19 g/j | 8/23 | **6,6 (2,4-18,2)** | 40/213 | **3,3 (1,7-6,5)** | 167/298 | **13,9 (7,4-26,1)** |
| | Fumeurs >30 ans ≥20 g/j | 13/21 | **12,8 (5,1-32,1)** | 41/116 | **7,6 (3,8-15,3)** | 255/198 | **30,8 (16,4-57,8)** |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe et département de résidence.

### *II.2.5 Cancer de la cavité orale et effet du tabac et de l'alcool par localisation anatomique de la cavité orale*

Les effets des variables caractérisant les consommations de tabac (statut, durée et quantité) et d'alcool (quantité) sur les localisations anatomiques de la cavité orale ont été évalués à l'aide d'une régression polytomique (tableau 12).

Pour tous les sites, le risque de cancer augmente avec la durée et la quantité de tabac fumé et diminue chez les ex-fumeurs. Cependant, des différences entre les odds ratios existent. Ainsi, les odds ratios associés au tabac sont plus élevés pour le cancer du plancher buccal et moins élevés pour le cancer des gencives. L'association entre la consommation de tabac et le cancer des gencives est significative seulement chez les sujets fumeurs depuis 30 ans ou plus.

Les buveurs de 2 verres d'alcool par jour ou plus ont un risque de cancer multiplié par environ 2 pour la base de la langue et la langue mobile et par environ 3 pour le plancher buccal. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le cancer des gencives et la consommation d'alcool.

Les odds ratios associés avec les consommations de tabac et d'alcool sont similaires pour la base de la langue et la langue mobile, tandis que les odds ratios pour le palais mou sont intermédiaires entre ceux pour la langue et le plancher buccal.

Les odds ratios pour les localisations anatomiques qui sont parfois rattachées à l'oropharynx (palais mou et base de la langue) ne sont pas significativement différents des odds ratios des sites inclus dans la définition restreinte de la cavité orale (langue mobile, plancher buccal, gencives, palais dur et autres sites de la cavité orale) (p des tests de comparaison des odds ratios > 0,05) (annexe 3).

Tableau 12. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les consommations de tabac et d'alcool par localisation anatomique de la cavité orale.

| | | | **Base de la langue** (N cas=145) | | **Langue mobile** (N cas=179) | | **Gencives** (N cas=44) | | **Plancher buccal** (N cas=214) | | **Palais mou** (N cas=83) | | **Autres sites** (N cas=89) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] |
| **Statut tabac** | **Durée** | **Quantité** | | | | | | | | | | | | |
| Non-fumeurs | | | 11 | 1 (référence) | 23 | 1 (référence) | 10 | 1 (référence) | 5 | 1 (référence) | 4 | 1 (référence) | 8 | 1 (référence) |
| Fumeurs actifs | 1-30 ans | 1-19 g/j | 7 | **3,8 (1,7-8,4)** | 10 | **3,6 (1,9-6,8)** | 2 | 2,0 (0,7-5,9) | 17 | **11,5 (4,3-30,8)** | 2 | **4,8 (1,4-16,5)** | 4 | 2,7 (0,9-7,8) |
| | | ≥20 g/j | 8 | **7,9 (3,5-18,1)** | 17 | **10,7 (5,4-20,9)** | 3 | 2,9 (0,9-9,2) | 20 | **29,2 (10,7-79,5)** | 6 | **15,7 (4,5-55,1)** | 4 | **6,9 (2,3-20,5)** |
| | >30 ans | 1-19 g/j | 31 | **10,6 (5,3-21,5)** | 31 | **7,8 (4,4-13,7)** | 11 | **3,8 (1,5-9,4)** | 59 | **33,5 (13,2-84,9)** | 20 | **16,8 (5,5-50,7)** | 16 | **11,2 (4,6-27,1)** |
| | | ≥20 g/j | 37 | **21,9 (10,7-44,9)** | 62 | **23,3 (13,2-41,3)** | 7 | **5,5 (2,1-14,2)** | 79 | **85,3 (33,4-217,6)** | 31 | **55,5 (17,9-165,9)** | 38 | **28,5 (11,7-69,5)** |
| Ex-fumeurs [2] | 1-30 ans | 1-19 g/j | 10 | 1,8 (0,5-6,4) | 12 | 0,7 (0,2-2,3) | 5 | 0,7 (0,3-1,7) | 4 | 1,9 (0,7-5,2) | 3 | 1,3 (0,4-4,4) | 4 | 0,9 (0,3-2,3) |
| | | ≥20 g/j | 12 | **3,8 (1,1-13,5)** | 4 | 2,3 (0,7-7,1) | 2 | 0,9 (0,4-2,7) | 4 | **4,9 (1,8-13,5)** | 5 | **4,4 (1,3-12,6)** | 2 | 2,2 (0,8-6,1) |
| | >30 ans | 1-19 g/j | 13 | **5,1 (1,6-16,1)** | 8 | **1,6 (1,0-4,7)** | 1 | 1,3 (0,6-2,8) | 9 | **5,7 (2,3-14,5)** | 5 | **4,7 (1,6-13,4)** | 8 | **3,5 (1,5-5,1)** |
| | | ≥20 g/j | 15 | **10,5 (3,3-33,7)** | 11 | **4,9 (1,8-14,0)** | 3 | 1,8 (0,8-4,2) | 15 | **14,6 (5,7-37,1)** | 5 | **14,5 (5,3-43,9)** | 5 | **9,0 (3,9-20,8)** |
| **Statut alcool** | **Quantité** | | | | | | | | | | | | | |
| Non-buveurs | | | 8 | 1 (référence) | 13 | 1 (référence) | 6 | 1 (référence) | 9 | 1 (référence) | 6 | 1 (référence) | 4 | 1 (référence) |
| Buveurs | ≤2 verres/j | | 27 | 0,5 (0,2-1,2) | 46 | 0,7 (0,4-1,4) | 14 | 0,4 (0,1-1,1) | 33 | 0,6 (0,3-1,4) | 12 | 0,3 (0,1-0,8) | 13 | 0,5 (0,2-1,6) |
| | >2 verres/j | | 107 | **2,4 (1,1-5,4)** | 115 | **2,3 (1,2-4,6)** | 23 | 0,7 (0,3-2,1) | 166 | **3,4 (1,6-7,4)** | 63 | 1,7 (0,6-4,3) | 69 | **3,1 (1,0-9,4)** |

[1] Odds ratios ajustés sur âge, sexe, département de résidence et toutes les variables du tableau.

[2] Les ex-fumeurs sont les sujets ayant arrêté de fumer depuis au moins 2 ans avant l'entretien.

Les sujets atteints de cancer du palais dur ont été exclus des analyses du fait de leur nombre réduit (18 cas).

### *II.2.6 Facteurs sociodémographiques et risque de cancer de la cavité orale*

Le risque de cancer de la cavité orale augmente quand le niveau d'études diminue (tableau 13). Par rapport aux sujets avec un diplôme d'études supérieures, les sujets avec un certificat d'études ou moins ont un OR ajusté de cancer de la cavité orale d'environ 3 (IC 95% 2,3-4,4).

Les sujets célibataires et divorcés ont un risque de cancer de la cavité orale augmenté (OR ajusté 1,7, IC 95% 1,2-2,4 et 1,5, IC 95% 1,1-2,0, respectivement).

Tableau 13. Niveau d'études, situation familiale et risque de cancer de la cavité orale.

| | **Cas** N *(%)* | **Témoins** N *(%)* | **OR (IC 95%)** [1] |
|---|---|---|---|
| **Niveau d'études** | | | |
| Certificat d'études ou moins | 227 *(32,9)* | 763 *(21,9)* | **3,2 (2,3-4,4)** |
| BEPC, CAP, BEP | 294 *(42,7)* | 1351 *(38,8)* | **2,1 (1,5-2,8)** |
| Baccalauréat général et technologique | 60 *(8,7)* | 400 *(11,5)* | **1.5 (1,0-2,3)** |
| Etudes supérieures | 85 *(12,3)* | 901 *(25,9)* | 1 (référence) |
| **Situation familiale** | | | |
| Célibataire | 83 *(12,0)* | 258 *(7,4)* | **1,7 (1,2-2,4)** |
| Marié(e) ou vivant maritalement | 419 *(60,8)* | 2661 *(76,4)* | 1 (référence) |
| Divorcé(e) ou séparé(e) | 145 *(21,0)* | 327 *(9,4)* | **1,5 (1,1-2,0)** |
| Veuf(ve) | 41 *(6,0)* | 232 *(6,7)* | 1,3 (0,9-2,0) |

[1]ORs ajustés sur âge, département de résidence, sexe, consommations de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité) et les variables du tableau.

### *II.2.7 Cancer de la cavité orale et indice de masse corporelle*

Les cas étaient plus maigres que les témoins à l'entretien (IMC moyen 22,6 ± 3,9 kg/m$^2$ versus 26,3 ± 4,1 kg/m$^2$), deux ans avant (IMC moyen 24,4 ± 4,1 kg/m$^2$ versus 26,3 ± 4,2 kg/m$^2$) et à l'âge de 30 ans (IMC moyen 22,8 ± 2,8 kg/m$^2$ versus 23,4 ± 3,2 kg/m$^2$) ($p<0,001$). En ce qui concerne le changement de l'IMC entre l'âge de 30 ans et 2 ans avant l'entretien, les cas avaient plus souvent maigri (11,0% des cas versus 5,1% des témoins) alors que les témoins avaient plus souvent grossi (61,4% des témoins versus 37,9% des cas) ($p<0,001$).

Le risque de cancer de la cavité orale diminue lorsque l'IMC augmente, que l'on considère l'IMC à l'entretien, 2 ans avant, à 30 ans ou le changement entre 30 ans et 2 ans avant l'entretien (p des tests de tendance linéaire <0,001) (figures 18, 19, 20, 21).

Figure 18. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC à l'entretien, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool.

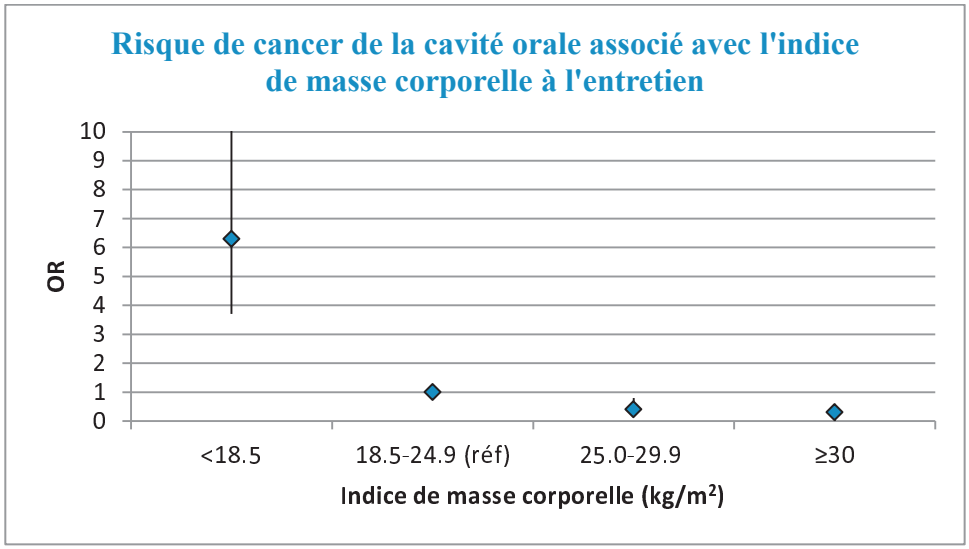



Figure 19. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC deux ans avant l'entretien, ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool.

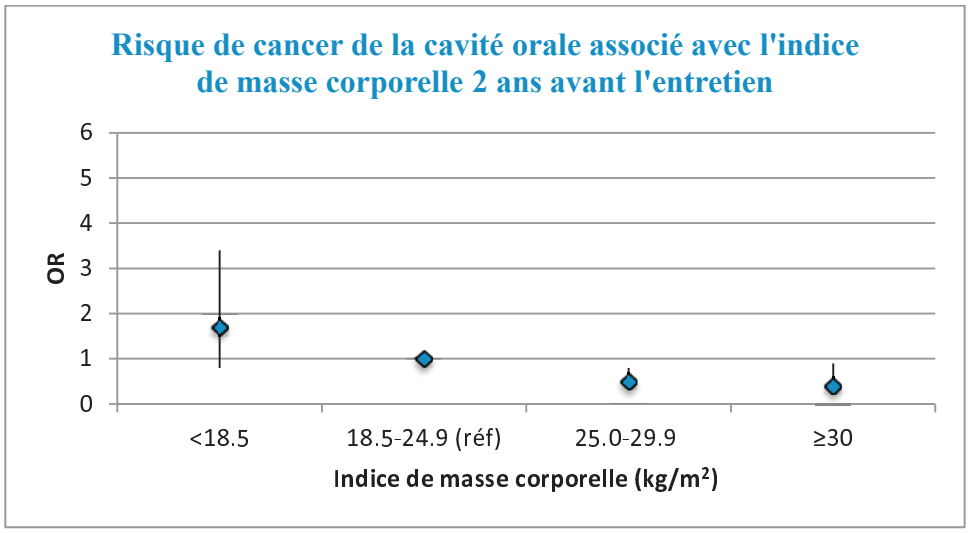


Figure 20. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC à l'âge de 30 ans ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool.

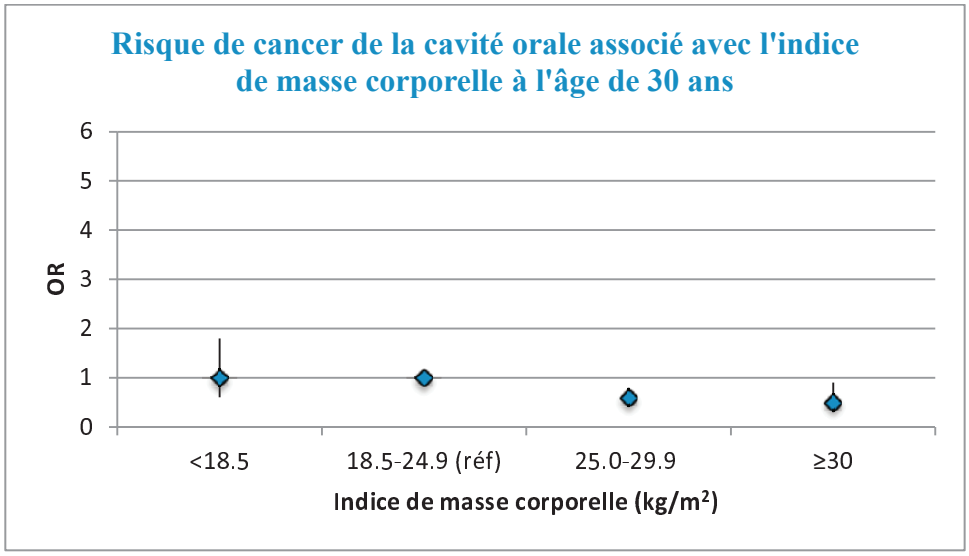
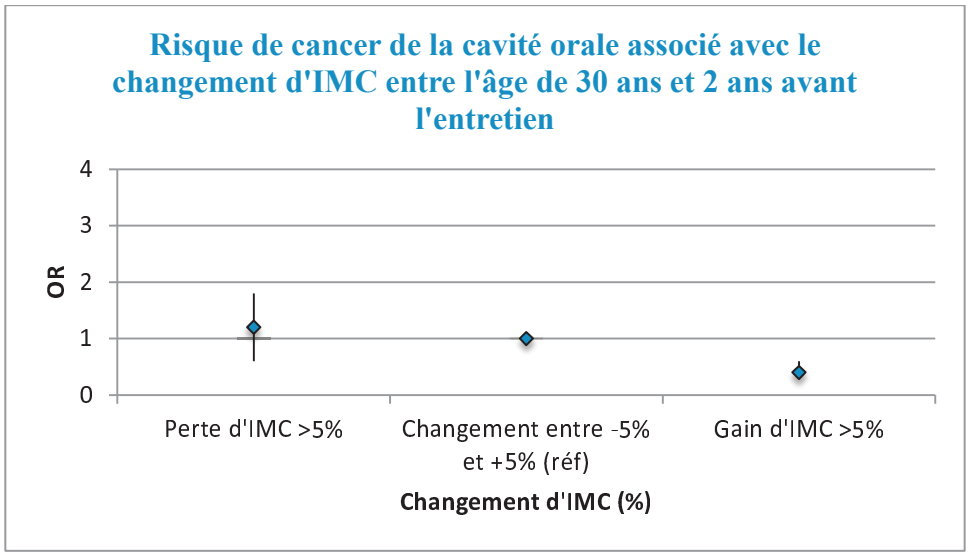



Figure 21. Risque de cancer de la cavité orale associé avec le changement d'IMC ajusté sur âge, sexe, département de résidence et consommation de tabac et d'alcool.




Le tableau 14 présente les associations entre l'IMC (en classes selon la classification de l'OMS), le changement de l'IMC, et le risque de cancer de la cavité orale. Les interactions entre le sexe et l'IMC aux trois moments de la vie sont significatives (p des tests d'interaction <0,001), mais pas entre le sexe et le changement d'IMC (p=0,10).

- A l'entretien, un IMC bas est associé significativement avec un risque augmenté de cancer de la cavité orale (OR 6,3, IC 95% 3,7-10,5). Inversement, un IMC élevé est associé significativement avec un risque diminué de cancer de la cavité orale (OR 0,3, IC 95% 0,2-

0,4 pour les sujets en surpoids, et 0,1, IC 95% 0,0-0,2 pour les sujets obèses). Les odds ratios sont significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

- Deux ans avant l'entretien, les associations sont similaires, mais moins fortes qu'à l'entretien et statistiquement significatives seulement pour les sujets en surpoids ou obèses (OR 0,5, IC 95% 0,4-0,7 pour surpoids, et 0,4, IC 95% 0,3-0,5 pour obésité). Un IMC bas est associé avec un OR de 1,7 (IC 95% 0,8-3,4) dans toute la population de l'étude et de 2,8 (IC 95% 1,1-7,4) chez les hommes ; chez les femmes, aucune association entre l'IMC deux ans avant l'entretien et le cancer de la cavité orale n'est observée.

- A l'âge de 30 ans, le surpoids et l'obésité sont inversement associés avec le cancer de la cavité orale (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,8 et, respectivement, 0,5, IC 95% 0,2-0,9) dans la population entière de l'étude. Des résultats similaires sont observés chez les hommes, mais pas chez les femmes. La maigreur à 30 ans n'est pas associée avec le cancer de la cavité orale.

- En ce qui concerne le changement d'IMC entre l'âge de 30 ans et 2 ans avant l'entretien, le gain d'IMC est associé avec un risque diminué de cancer oral dans la population entière de l'étude (OR 0,4, IC 95% 0,3-0,5), mais également chez les hommes et les femmes considérés séparément (OR 0,4, IC 95% 0,3-0,5 et, respectivement 0,5, IC 95% 0,3-0,9). La diminution d'IMC n'est pas associée avec le risque de cancer de la cavité orale.

Tableau 14. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'IMC (en classes selon la classification de l'OMS) et le changement d'IMC.

| | **Tous les sujets** | | | **Hommes** | | | **Femmes** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cas N (%) | Témoins N (%) | OR (IC 95%)[1] | Cas N (%) | Témoins N (%) | OR (IC 95%)[1] | Cas N (%) | Témoins N (%) | OR (IC 95%)[1] |
| **IMC (kg/m$^2$) à l'entretien** | | | | | | | | | |
| < 18,5 | 99 *(14,4)* | 37 *(1,1)* | **6,3 (3,7-10,5)** | 75 *(13,5)* | 11 *(0,4)* | **14,5 (6,3-33,1)** | 24 *(18,0)* | 26 *(3,4)* | **3,0 (1,2-7,3)** |
| 18,5-24,9 | 399 *(57,9)* | 1328 *(38,1)* | 1 (réf) | 327 *(58,8)* | 977 *(35,9)* | 1 (réf) | 72 *(54,1)* | 351 *(46,1)* | 1 (réf) |
| 25-29,9 | 150 *(21,8)* | 1441 *(41,4)* | **0,3 (0,2-0,4)** | 120 *(21,6)* | 1210 *(44,5)* | **0,3 (0,2-0,4)** | 30 *(22,6)* | 231 *(30,4)* | 0,6 (0,3-1,1) |
| ≥ 30 | 28 *(4,1)* | 573 *(16,5)* | **0,1 (0,0-0,2)** | 25 *(4,5)* | 443 *(16,3)* | **0,1 (0,0-0,2)** | 3 *(2,3)* | 130 *(17,1)* | **0,1 (0,0-0,4)** |
| **IMC (kg/m$^2$) 2 ans avant** | | | | | | | | | |
| < 18,5 | 28 *(4,1)* | 38 *(1,1)* | 1,7 (0,8-3,4) | 18 *(3,2)* | 16 *(0,6)* | **2,8 (1,1-7,4)** | 10 *(7,5)* | 22 *(2,9)* | 0,9 (0,3-3,3) |
| 18,5-24,9 | 380 *(55,2)* | 1367 *(39,3)* | 1 (réf) | 314 *(56,5)* | 1006 *(37,0)* | 1 (réf) | 66 *(49,6)* | 361 *(47,4)* | 1 (réf) |
| 25-29,9 | 188 *(27,3)* | 1367 *(39,3)* | **0,5 (0,4-0,7)** | 153 *(27,5)* | 1160 *(42,6)* | **0,5 (0,4-0,6)** | 35 *(26,3)* | 207 *(27,2)* | 0,9 (0,5-1,6) |
| ≥ 30 | 65 *(9,4)* | 577 *(16,6)* | **0,4 (0,3-0,5)** | 50 *(9,0)* | 440 *(16,2)* | **0,3 (0,2-0,5)** | 15 *(11,3)* | 137 *(18,0)* | 0,9 (0,4-2,0) |
| **IMC (kg/m$^2$) à l'âge de 30 ans** | | | | | | | | | |
| < 18,5 | 29 *(4,2)* | 97 *(2,8)* | 1,0 (0,6-1,8) | 14 *(2,5)* | 34 *(1,3)* | 0,9 (0,4-2,2) | 15 *(11,3)* | 63 *(8,3)* | 1,3 (0,6-3,3) |
| 18,5-24,9 | 495 *(71,8)* | 2347 *(67,4)* | 1 (réf) | 410 *(73,7)* | 1812 *(66,6)* | 1 (réf) | 85 *(63,9)* | 535 *(70,3)* | 1 (réf) |
| 25-29,9 | 90 *(13,1)* | 674 *(19,4)* | **0,6 (0,4-0,8)** | 73 *(13,1)* | 594 *(21,8)* | **0,5 (0,4-0,7)** | 17 *(12,8)* | 80 *(10,5)* | 2,1 (0,9-4,7) |
| ≥ 30 | 13 *(1,9)* | 123 *(3,5)* | **0,5 (0,2-0,9)** | 11 *(2,0)* | 98 *(3,6)* | **0,4 (0,2-0,9)** | 2 *(1,5)* | 25 *(3,3)* | 0,7 (0,1-3,6) |
| **Changement d'IMC (%)** | | | | | | | | | |
| Perte supérieure à 5% | 76 *(11,0)* | 177 *(5,1)* | 1,2 (0,8-1,8) | 63 *(11,3)* | 133 *(4,9)* | 1,3 (0,8-1,9) | 13 *(9,8)* | 44 *(5,8)* | 0,9 (0,4-2,5) |
| Changement entre -5 et +5% | 282 *(40,9)* | 908 *(26,1)* | 1 (réf) | 239 *(43,0)* | 755 *(27,8)* | 1 (réf) | 43 *(32,3)* | 153 *(20,1)* | 1 (réf) |
| Gain supérieur à 5% | 261 *(37,9)* | 2139 *(61,4)* | **0,4 (0,3-0,5)** | 254 *(45,7)* | 1832 *(67,4)* | **0,4 (0,3-0,5)** | 77 *(57,9)* | 564 *(74,1)* | **0,5 (0,3-0,9)** |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe (quand approprié), département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, quantité, durée) et d'alcool (quantité).

Les analyses réalisées avec l'IMC en quartiles différents chez les hommes et les femmes (tableau 15) ont montré des résultats similaires à ceux obtenus avec l'IMC en classes selon la classification de l'OMS.

Tableau 15. Odds ratios pour le cancer de la cavité orale associé avec l'IMC en quartiles différents chez les hommes et les femmes.

| | **Hommes** | | | | **Femmes** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cas N | Témoins N | OR (IC 95%)[1] | | Cas N | Témoins N | OR (IC 95%)[1] |
| **IMC (kg/m$^2$) à l'entretien[2]** | | | | **IMC (kg/m$^2$) à l'entretien[3]** | | | |
| < 23,9 | 357 | 658 | **3,5 (2,5-4,8)** | < 22,0 | 64 | 181 | **2,6 (1,3-5,8)** |
| 23,9-25,9 | 83 | 659 | 1 (réf) | 22,0-24,8 | 26 | 185 | 1 (réf) |
| 26,0-28,7 | 67 | 660 | 0,7 (0,5-1,1) | 24,9-28,7 | 31 | 187 | 1,5 (0,7-3,3) |
| > 28,7 | 40 | 664 | **0,3 (0,2-0,5)** | > 28,7 | 8 | 185 | **0,3 (0,1-0,9)** |
| **IMC (kg/m$^2$) 2 ans avant[2]** | | | | **IMC (kg/m$^2$) 2 ans avant[3]** | | | |
| < 23,9 | 260 | 652 | **1,8 (1,3-2,4)** | < 21,9 | 42 | 177 | 1,2 (0,6-2,5) |
| 23,9-25,9 | 115 | 654 | 1 (réf) | 22,0-24,7 | 32 | 186 | 1 (réf) |
| 26,0-28,7 | 91 | 660 | 0,7 (0,5-1,1) | 24,8-28,6 | 28 | 182 | 0,8 (0,4-1,8) |
| > 28,7 | 69 | 656 | **0,4 (0,3-0,7)** | > 28,6 | 24 | 182 | 1,1 (0,5-2,5) |
| **IMC (kg/m$^2$) à l'âge de 30 ans[2]** | | | | **IMC (kg/m$^2$) à l'âge de 30 ans[3]** | | | |
| < 22,0 | 170 | 631 | 1,2 (0,9-1,7) | < 19,8 | 38 | 175 | 1,3 (0,6-2,7) |
| 22,0-23,7 | 124 | 628 | 1 (réf) | 19,9-21,5 | 26 | 174 | 1 (réf) |
| 23,8-25,2 | 143 | 644 | 1,3 (0,9-1,8) | 21,5-23,4 | 24 | 171 | 1,0 (0,4-2,3) |
| > 25,2 | 71 | 635 | **0,5 (0,4-0,8)** | > 23,4 | 31 | 183 | 1,4 (0,6-2,9) |

[1] ORs ajustés sur âge, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, quantité, durée) et d'alcool (quantité).
[2] Quartiles d'IMC chez les homes témoins. [3] Quartiles d'IMC chez les femmes témoins.

Etant donné qu'une confusion résiduelle liée aux consommations de tabac et d'alcool pourrait persister même après l'ajustement sur ces facteurs de risque, nous avons analysé les associations entre le risque de cancer de la cavité orale et l'IMC en stratifiant sur les consommations de tabac (tableau 16) et d'alcool (tableau 17).

### II.2.7.1 Analyses stratifiées sur le tabac

**Chez les non-fumeurs**, nous n'avons pas observé d'association significative entre l'IMC (à l'entretien, deux ans avant et à l'âge de 30 ans) ou le changement d'IMC et le risque de cancer de la cavité orale (tableau 16). Cependant, par rapport aux sujets normo-pondéraux, le risque est plus faible pour les sujets obèses à l'entretien (OR 0,3, IC 95% 0,1-1,1) et pour ceux ayant un gain d'IMC entre l'âge de 30 ans et 2 ans avant l'entretien (OR 0,6, IC 95% 0,3-1,0).

**Chez les ex-fumeurs**, le risque de cancer de la cavité orale est significativement diminué chez les sujets en surpoids ou obèses à l'entretien (OR 0,3, IC 95% 0,2-0,4 et, respectivement, 0,1, IC 95% 0,0-0,3), chez les sujets obèses deux ans avant l'entretien (OR 0,5, IC 95% 0,3-0,8) et chez les sujets ayant augmenté leur IMC entre l'âge de 30 ans et 2 ans avant l'entretien (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,9). Les sujets ex-fumeurs maigres à l'entretien ont un risque de cancer de la cavité orale non significativement augmenté (OR 2,7, IC 95% 0,9-7,7).

**Chez les fumeurs actifs,** le risque est augmenté pour les sujets maigres à l'entretien (OR 16,3, IC 95% 6,9-38,9), deux ans avant (OR 2,5, IC 95% 1,0-6,1) et à l'âge de 30 ans (OR 1,5, IC 95% 0,7-3,3). Le surpoids et l'obésité sont significativement associés avec un risque de cancer de la cavité orale diminué aux trois moments de la vie (odds ratios entre 0,1 et 0,5). De même, l'augmentation de l'IMC est inversement associée avec le risque de cancer oral (OR 0,3, IC 95% 0,2-0,5).

#### II.2.7.2 Analyses stratifiées sur l'alcool

**Chez les non-buveurs,** nous n'avons pas observé d'association significative entre l'IMC (à l'entretien, deux ans avant et à l'âge de 30 ans) ou le changement d'IMC et le risque de cancer de la cavité orale (tableau 17).

**Chez les buveurs de 2 verres par jour ou moins,** par rapport aux sujets normo-pondéraux, les sujets maigres à l'entretien ont un risque de cancer de la cavité orale augmenté (OR 5,2, IC 95% 1,3-21,2). Le risque est diminué pour les sujets en surpoids et obèses à l'entretien (OR 0,4, IC 95% 0,2-0,8, et, respectivement, 0,1, IC 95% 0,0-0,4) et pour les sujets en surpoids deux ans avant l'entretien et à l'âge de 30 ans (OR 0,4, IC 95% 0,2-0,9, et, respectivement, 0,3, IC 95% 0,1-0,9). L'augmentation de l'IMC entre l'âge de 30 ans et deux ans avant l'entretien est inversement associée avec le cancer de la cavité orale, mais le résultat n'est pas statistiquement significatif (OR 0,5, IC 95% 0,2-1,2).

**Chez les buveurs de plus de 2 verres par jour,** par rapport aux sujets normo-pondéraux, la maigreur est associée avec un risque de cancer de la cavité orale augmenté à l'entretien (OR 11,6, IC 95% 9,7-36,6), deux ans avant (OR 4,7, IC 95% 1,0-20,9) et à l'âge de 30 ans (OR 1,9, IC 95% 0,6-6,2). Un risque diminué est observé chez les sujets en surpoids ou obèses à l'entretien (OR 0,3, IC 95% 0,1-0,6, et, respectivement, 0,2, 95% CI 0,0-0,6), chez les sujets obèses deux ans avant l'entretien (OR 0,3, IC 95% CI 0,1-0,9), chez les sujets qui ont augmenté leur IMC de plus de 5% entre l'âge de 30 ans et deux ans avant l'entretien (OR 0,5, IC 95% 0,3-0,6).

Tableau 16. Odds ratios du cancer de la cavité orale associé à l'IMC aux trois moments de la vie et au changement d'IMC, stratifiés sur le statut tabagique.

| Statut tabac | IMC (kg/m²) | Cas | Témoins | OR (IC 95%) [1] |
|---|---|---|---|---|
| | | N | N | |
| Non-fumeurs | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 2 | 18 | 2,6 (0,5-14,1) |
| | 18,5-24,9 | 26 | 531 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 23 | 479 | 1,0 (0,6-1,9) |
| | ≥ 30 | 1 | 178 | 0,3 (0,1-1,1) |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18,5 | 1 | 16 | 1,8 (0,2-15,5) |
| | 18,5-24,9 | 21 | 550 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 16 | 449 | 1,1 (0,5-2,2) |
| | ≥ 30 | 13 | 181 | 1,6 (0,8-3,5) |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 3 | 52 | 1,5 (0,4-5,1) |
| | 18,5-24,9 | 32 | 871 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 9 | 198 | 1,3 (0,6-2,9) |
| | ≥ 30 | 4 | 38 | 2,2 (0,7-7,0) |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 4 | 71 | 1,0 (0,3-1,9) |
| | Changement entre -5 et +5% | 16 | 326 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 26 | 758 | 0,6 (0,3-1,0) |
| Ex-fumeurs[2] | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 10 | 12 | 2,7 (0,9-7,7) |
| | 18,5-24,9 | 84 | 461 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 46 | 643 | **0,3 (0,2-0,4)** |
| | ≥ 30 | 11 | 282 | **0,1 (0,0-0,3)** |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18,5 | 2 | 11 | 0,4 (0,1-2,7) |
| | 18,5-24,9 | 56 | 475 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 66 | 625 | 0,7 (0,5-1,1) |
| | ≥ 30 | 23 | 277 | **0,5 (0,3-0,8)** |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 1 | 23 | 0,2 (0,1-1,6) |
| | 18,5-24,9 | 112 | 957 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 28 | 307 | 0,7 (0,4-1,1) |
| | ≥ 30 | 4 | 57 | 0,5 (0,2-1,4) |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 15 | 66 | 1,2 (0,5-2,6) |
| | Changement entre -5 et +5% | 39 | 329 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 89 | 942 | **0,6 (0,4-0,9)** |
| Fumeurs actifs | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 87 | 7 | **16,3 (6,9-38,9)** |
| | 18,5-24,9 | 289 | 334 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 81 | 315 | **0,3 (0,2-0,4)** |
| | ≥ 30 | 15 | 113 | **0,1 (0,0-0,3)** |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18,5 | 25 | 11 | **2,5 (1,1-6,1)** |
| | 18,5-24,9 | 303 | 340 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 106 | 290 | **0,4 (0,3-0,6)** |
| | ≥ 30 | 28 | 119 | **0,2 (0,1-0,4)** |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 25 | 22 | 1,5 (0,7-3,3) |
| | 18,5-24,9 | 351 | 515 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 53 | 168 | **0,5 (0,3-0,7)** |
| | ≥ 30 | 5 | 28 | **0,2 (0,1-0,7)** |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 57 | 40 | 1,4 (0,8-2,4) |
| | Changement entre -5 et +5% | 227 | 252 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 146 | 436 | **0,3 (0,2-0,5)** |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'éducation, situation familiale, consommation de tabac (durée et quantité) pour les fumeurs et ex-fumeurs et d'alcool (quantité).
[2]Les ex-fumeurs sont les sujets ayant arrêté de fumer depuis au moins 2 ans avant l'entretien.

Tableau 17. Odds ratios du cancer de la cavité orale associé avec l'IMC et le changement de l'IMC, stratifiés sur la consommation d'alcool.

| Statut alcool | IMC (kg/m²) | Cas N | Témoins N | OR (IC 95%) [1] |
|---|---|---|---|---|
| Non-buveurs | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 4 | 9 | 3,8 (0,7-21,3) |
| | 18,5-24,9 | 24 | 124 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 8 | 95 | 0,3 (0,1-1,0) |
| | ≥ 30 | 1 | 54 | - |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18.5 | 2 | 7 | 2,8 (0,2-51,7) |
| | 18.5-24.9 | 16 | 122 | 1 (réf) |
| | 25-29.9 | 13 | 88 | 1,2 (0,4-3,5) |
| | ≥ 30 | 4 | 57 | 0,6 (0,2-2,4) |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 0 | 19 | - |
| | 18,5-24,9 | 25 | 187 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 9 | 38 | 1,9 (0,6-6,4) |
| | ≥ 30 | 0 | 19 | - |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 3 | 17 | 1,2 (0,2-8,4) |
| | Changement entre -5 et +5% | 12 | 82 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 17 | 159 | 0,7 (0,3-1,8) |
| Buveurs ≤2 verres/j | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 7 | 9 | **5,2 (1,3-21,2)** |
| | 18,5-24,9 | 38 | 386 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 14 | 334 | **0,4 (0,2-0,8)** |
| | ≥ 30 | 1 | 151 | **0,1 (0,0-0,4)** |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18,5 | 1 | 11 | 1,4 (0,1-14,5) |
| | 18,5-24,9 | 36 | 385 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 15 | 333 | **0,4 (0,2-0,9)** |
| | ≥ 30 | 7 | 146 | 0,4 (0,2-1,1) |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 4 | 29 | 2,1 (0,5-8,4) |
| | 18,5-24,9 | 44 | 625 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 3 | 159 | **0,3 (0,1-0,9)** |
| | ≥ 30 | 4 | 27 | 1,5 (0,4-5,3) |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 9 | 17 | 1,1 (0,3-4,5) |
| | Changement entre -5 et +5% | 30 | 33 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 40 | 98 | 0,5 (0,2-1,2) |
| Buveurs > 2 verres/j | **IMC à l'entretien** | | | |
| | < 18,5 | 14 | 11 | **11,6 (3,7-36,6)** |
| | 18,5-24,9 | 41 | 388 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 13 | 371 | **0,3 (0,1-0,6)** |
| | ≥ 30 | 3 | 118 | **0,2 (0,0-0,6)** |
| | **IMC 2 ans avant** | | | |
| | < 18,5 | 5 | 9 | **4,7 (1,0-20,9)** |
| | 18,5-24,9 | 39 | 406 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 20 | 354 | 0,7 (0,3-1,2) |
| | ≥ 30 | 5 | 115 | **0,3 (0,1-0,9)** |
| | **IMC à 30 ans** | | | |
| | < 18,5 | 5 | 29 | 1,9 (0,6-6,2) |
| | 18,5-24,9 | 53 | 639 | 1 (réf) |
| | 25-29,9 | 8 | 167 | 0,6 (0,3-1,5) |
| | ≥ 30 | 0 | 26 | - |
| | **Changement d'IMC** | | | |
| | Perte > 5% | 63 | 143 | 1,2 (0,8-1,9) |
| | Changement entre -5 et +5% | 235 | 791 | 1 (réf) |
| | Gain > 5% | 200 | 1865 | **0,5 (0,3-0,6)** |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'éducation, situation familiale et consommation de tabac (statut, durée et quantité).

II.2.7.3 Analyses par site anatomique de la cavité orale

Le risque de cancer par site anatomique de la cavité orale associé avec l'IMC et le changement d'IMC a été évalué à l'aide d'une régression polytomique. Aucune différence entre les sites de la cavité orale n'a été observée (annexe 4).

### *II.2.8 Cancer de la cavité orale et histoire familiale de cancer*

Les cas présentaient plus souvent des antécédents familiaux de cancer (tous les sites confondus : 26,9% chez le père, 24,2% chez les frères, 26,7% chez les sœurs, 48,3% chez au moins un parent de premier degré) que les témoins (22,9% chez le père, 18,9% chez les frères, 19,8% chez les sœurs, 45,5% chez au moins un parent de premier degré). En ce qui concerne les antécédents familiaux de cancer des VADS, 5,7% des cas versus 2,8% des témoins présentaient un tel antécédent chez le père, 1,1% des cas versus 0,2% des témoins chez la mère, 6,3% des cas versus 2,6% des témoins chez les frères, 4,0% des cas versus 1,8% des témoins chez les sœurs, 9,9% des cas versus 4,5% des témoins chez les parents de premier degré) (tableau 18).

II.2.8.1 Antécédents de cancer chez le père

L'existence d'un antécédent de cancer (tous les sites confondus) chez le père n'est pas significativement associée avec le risque de cancer de la cavité orale (OR 1,3, IC 95% 0,9-1,6). De même, l'antécédent de cancer des VADS chez le père est associé avec un risque de cancer de la cavité orale augmenté, mais le résultat n'est pas statistiquement significatif (OR 1,5, IC 95% 0,9-2,4).

II.2.8.2 Antécédents de cancer chez la mère

L'histoire de cancer (tous les sites confondus) chez la mère n'est pas associée avec le risque de cancer de la cavité orale (OR 0,9, IC 95% 0,6-1,2). Cependant, un antécédent de cancer des VADS chez la mère est associé avec un risque de cancer de la cavité orale augmenté significativement (OR 5,2, IC 95% 1,2-23,9).

II.2.8.3 Antécédents de cancer chez les frères et les sœurs

- Frères et sœurs ensemble

Les antécédents de cancer (tous sites confondus et VADS) ont été étudiés chez les frères et les sœurs ensemble, après ajustement sur leur nombre. Nous avons observé des associations significatives

entre le risque de cancer de la cavité orale et un antécédent de cancer (tous sites) (OR 1,4, IC 95% 1,1-1,9), et un antécédent de cancer des VADS (OR 2,3, IC 95% 1,2-4,2).

- Frères seulement

Un antécédent de cancer (tous sites confondus) chez les frères n'est pas associé significativement avec le risque de cancer oral (OR 1,4, IC 95% 0,9-2,1). Cependant, lorsque le sujet a un frère avec un antécédent de cancer des VADS, son risque de cancer de la cavité orale est augmenté (OR 2,6, IC 95% 1,2-5,8).

- Sœurs seulement

Un antécédent de cancer (tous sites confondus et VADS) chez les sœurs n'est pas associé significativement avec le risque de cancer oral (OR 1,4, IC 95% 0,9-2,1 et respectivement 1,7, IC 95% 0,6-4,2).

#### II.2.8.4 Antécédents de cancer chez les parents de premier degré

Une histoire familiale de cancer (tous sites confondus) chez les parents de premier degré du sujet n'augmente pas significativement son risque de cancer de la cavité orale (OR 1,2, IC 95% 0,9-1,5).
Cependant, lorsque le sujet a un parent de premier degré avec un antécédent de cancer des VADS, son risque de cancer de la cavité orale est élevé (OR 1,9, IC 95% 1,2-2,8).
Pour les deux variables, le risque augmente avec le nombre de parents atteints de cancer.

Tableau 18. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les antécédents familiaux de cancer, par type de parent.

| | Cas<br>N (%) | Témoins<br>N (%) | OR (IC 95%) [†, ‡] |
|---|---|---|---|
| **Antécédent de cancer chez le père** | | | |
| **Tout type de cancer** | | | |
| Non | 430 *(62,4)* | 2503 *(71,9)* | 1 (référence) |
| Oui | 185 *(26,9)* | 796 *(22,9)* | [†]1,3 (0,9-1,6) |
| **Cancer des VADS** | | | |
| Non | 576 *(83,6)* | 3200 *(91,9)* | 1 (référence) |
| Oui | 39 *(5,7)* | 99 *(2,8)* | [†]1,5 (0,9-2,4) |
| **Antécédent de cancer chez la mère** | | | |
| **Tout type de cancer** | | | |
| Non | 543 *(78,8)* | 2784 *(79,9)* | 1 (référence) |
| Oui | 97 *(14,4)* | 603 *(17,3)* | [†] 0,9 (0,6-1,2) |
| **Cancer des VADS** | | | |
| Non | 633 *(9,9)* | 3378 *(97,0)* | 1 (référence) |
| Oui | 7 *(1,1)* | 9 *(0,2)* | **[†]5,2 (1,2-23,9)** |
| **Antécédent de cancer chez les frères** | | | |
| **Tout type de cancer** | | | |
| Non | 229 *(72,0)* | 1218 *(79,8)* | 1 (référence) |
| Oui | 77 *(24,2)* | 288 *(18,9)* | [‡]1,4 (0,9-2,1) |
| **Cancer des VADS** | | | |
| Non | 286 *(89,9)* | 1467 *(96,1)* | 1 (référence) |
| Oui | 20 *(6,3)* | 39 *(2,6)* | **[‡]2,6 (1,2-5,8)** |
| **Antécédent de cancer chez les sœurs** | | | |
| **Tout type de cancer** | | | |
| Non | 190 *(70,4)* | 1236 *(79,1)* | 1 (référence) |
| Oui | 72 *(26,7)* | 309 *(19,8)* | [‡]1,4 (0,9-2,1) |
| **Cancer des VADS** | | | |
| Non | 251 *(92,9)* | 1517 *(97.0)* | 1 (référence) |
| Oui | 11 *(4,0)* | 28 *(1.8)* | [‡]1,7 (0,6-4,2) |
| **Antécédent de cancer chez au moins un premier degré** | | | |
| **Tout type de cancer** | | | |
| Non | 250 *(36,3)* | 1567 *(45,0)* | 1 (référence) |
| Oui | 333 *(48,3)* | 1595 *(45,8)* | [†]1,2 (0,9-1,5) |
| 1-2 parents | 329 | 1552 | 1,0 (0,8-1,3) |
| ≥3 parents | 4 | 43 | **1,5 (1,0-2,1)** |
| **Cancer des VADS** | | | |
| Non | 462 *(77.1)* | 2784 *(79.9)* | 1 (référence) |
| Oui | 68 *(9.9)* | 157 *(4.5)* | **[†]1,9 (1,2-2,8)** |
| 1-2 parents | 64 | 150 | **1,7 (1,1-2,6)** |
| ≥3 parents | 4 | 7 | **7,2 (1,3-40,1)** |

[†]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité) et IMC 2 ans avant l'entretien.

[‡]ORs ajustés, en plus des variables du premier modèle, sur le nombre de frères, et, respectivement, de sœurs.

Les analyses stratifiées par sexe des parents de premier degré ont montré que l'histoire de cancer des VADS parmi les femmes (mères et sœurs) n'est pas associée significativement avec le risque de cancer de la cavité orale (OR 2,3, IC 95% CI 0,9-5,4). Lorsque le sujet a un parent de premier degré homme avec un cancer des VADS (père ou frères), son risque de cancer oral est significativement augmenté (OR 1,9, IC 95% 1,2-3,3). Cependant, ces odds ratios ne sont pas significativement différents (test de comparaison des odds ratios non significatif, p=0,9).

Les analyses par localisation des cancers (autres que ceux des VADS) chez les parents de premier degré (tableau 19) ont montré que les sujets ayant un antécédent familial de cancer de poumon, œsophage, col et corps de l'utérus, cerveau et système nerveux ont un risque de cancer de la cavité orale plus élevé que les sujets sans antécédent, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Tableau 19. Risque de cancer de la cavité orale associé avec une histoire familiale de cancer parmi les parents de premier degré, par localisation des cancers.

| | **Sujets avec histoire familiale (au moins un premier degré)** | | |
|---|---|---|---|
| **Localisation du cancer** | **Cas** | **Témoins** | **OR (IC 95%)** † |
| Poumon | 71 | 248 | 1,4 (0,9-1,9) |
| Œsophage | 12 | 51 | 1,5 (0,7-3,3) |
| Estomac | 14 | 89 | 0,9 (0,5-1,8) |
| Intestins | 37 | 274 | 0,8 (0,5-1,3) |
| Foie | 18 | 95 | 1,1 (0,6-2,1) |
| Pancréas | 8 | 55 | 0,7 (0,3-1,8) |
| Thyroïde | 3 | 15 | 0,8 (0,2-3,2) |
| Os et cartilages | 10 | 43 | 1,1 (0,4-2,6) |
| Peau | 5 | 65 | 0,3 (0,1-1,1) |
| Prostate | 27 | 172 | 1,2 (0,7-1,9) |
| Autre tract genital masculin | 2 | 11 | 1,2 (0,2-7,4) |
| Sein | 56 | 312 | 1,0 (0,7-1,5) |
| Col et corps de l'utérus | 21 | 108 | 1,7 (0,9-3,1) |
| Autre tract genital féminin | 3 | 28 | 0,4 (0,2-2,2) |
| Vessie | 4 | 39 | 0,7 (0,3-2,2) |
| Autre tract urinaire | 8 | 55 | 0,6 (0,2-1,7) |
| Cerveau et système nerveux | 16 | 49 | 2,0 (0,9-4,8) |
| Lymphomes, leucémies | 18 | 122 | 1,1 (0,6-2,1) |
| Autres sites ou non spécifiés | 9 | 40 | 1,0 (0,3-2,8) |

†ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'éducation, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée et quantité) et d'alcool (quantité) et IMC 2 ans avant l'entretien. Classe de référence : sujets sans histoire familiale.

Les analyses stratifiées par consommation de tabac et d'alcool (tableau 20) ont montré que l'association entre le risque de cancer de la cavité orale et l'histoire familiale de cancer est limitée aux fumeurs ou buveurs de plus de 2 verres/jour. En revanche, un antécédent de cancer des VADS chez un parent du 1er degré est associé avec une augmentation du risque de cancer de la cavité orale, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool.

Tableau 20. Risque de cancer de la cavité orale associé avec l'histoire familiale de cancer chez les parents de premier degré, stratifié par consommation de tabac et d'alcool.

| | Au moins un parent de premier degré atteint | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cancer (toutes localisations) | | | Cancer des VADS | | |
| | Non Cas/Témoins | Oui Cas/Témoins | OR (IC 95%)† | Non Cas/Témoins | Oui Cas/Témoins | OR (IC 95%)† |
| **Tabac** | | | | | | |
| Non-fumeurs | 19/563 | 27/559 | 1,1 (0,6-2,1) | 35/994 | 6/51 | **2,4 (1,0-7,0)** |
| Fumeurs | 231/1002 | 306/1030 | **1,3 (1,1-1,5)** | 427/1785 | 58/104 | **2,7 (1,8-3,4)** |
| **Alcool** | | | | | | |
| ≤2 verres/j | 75/961 | 75/954 | 0,9 (0,6-1,4) | 123/1704 | 11/88 | **1,9 (1,0-3,5)** |
| >2 verres/j | 167/597 | 254/631 | **1,4 (1,0-1,8)** | 329/1066 | 52/67 | **2,6 (1,2-3,3)** |
| **Tabac et alcool** | | | | | | |
| Non-fumeurs & Buveurs ≤2 verres/j | 16/412 | 17/425 | 0,9 (0,4-1,9) | 30/740 | 1/39 | 1,2 (0,3-4,7) |
| Fumeurs & Buveurs ≤2 verres/j | 59/548 | 58/526 | 0,9 (0,6-1,4) | 93/962 | 10/47 | **1,6 (1,0-3,9)** |
| Non-fumeurs & Buveurs >2 verres/j | 3/147 | 8/129 | 2,7 (0,6-11,6) | 5/248 | 4/10 | **18,8 (2,9-91,1)** |
| Fumeurs & Buveurs >2 verres/j | 164/449 | 246/499 | **1,4 (1,0-1,8)** | 324/815 | 48/57 | **2,1 (1,3-2,9)** |

†ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée et quantité) et d'alcool (quantité) et IMC 2 ans avant l'entretien. Classe de référence : sujets sans histoire familiale.

Les analyses par site anatomique de la cavité orale (base de la langue, langue mobile, gencives, palais, plancher buccal et autres sites de la cavité orale) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les odds ratios associés avec les antécédents familiaux de cancer (annexe 4).

### *II.2.9 Cancer de la cavité orale et antécédents médicaux personnels*

Les témoins ont déclaré avoir eu plus souvent que les cas certaines pathologies : asthme (8,2% versus 7,0%), rhinites récurrentes (14,9% versus 7,8%), saignement nasal (9,4% versus 6,6%), polype nasal (3,2% versus 0,7%), sinusites récurrentes (16,6% versus 12,8%), reflux gastro-œsophagien (21,6% versus 12,3%), herpès (11,5% versus 7,1%) et verrues (41,9% versus 31,3%).

Les cas ont eu plus souvent que les témoins des bronchites chroniques (15,2% versus 9,9%) (tableau 21).

Après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, mais pas sur les autres antécédents médicaux, les analyses ont montré :

- un risque élevé de cancer de la cavité orale chez les sujets ayant des antécédents personnels de bronchite chronique (OR 1,7, IC 95% 1,2-2,4) ; les antécédents de tuberculose et de candidose (toutes les localisations confondues) sont associés avec un risque élevé (OR=1,6) mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. La candidose buccale est cependant associée avec un risque augmenté de cancer de la cavité orale (OR 5,0, IC 95% 2,1-12,1).
- un risque diminué de cancer de la cavité orale pour rhinites récurrentes (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,9), pour polypes nasaux (OR 0,3, IC 95% 0,1-0,9) et pour reflux gastro-œsophagien (OR 0,5, IC 95% 0,4-0,7).

Après ajustement supplémentaire sur tous les antécédents médicaux, seulement trois pathologies restent associées significativement avec le risque de cancer de la cavité orale :

- antécédent de candidose orale associé avec un risque élevé (OR 6,7, IC 95% 2,0-21,5),
- antécédents de rhinite et de reflux gastro-œsophagien associés avec un risque diminué (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,9, et, respectivement, OR 0,5, 95% CI 0,3-0,8).

D'autres pathologies, notamment l'herpès labial et les verrues de la tête et du cou, ne sont pas associées avec le cancer de la cavité orale.

Etant donné que la prévalence de la candidose orale et pharyngienne est élevée chez les sujets atteints de cancer (des VADS ou autre) et traités par radio et/ou chimiothérapie (161;162), nous avons réalisé des analyses supplémentaires après exclusion des sujets déclarant un antécédent de candidose en même temps que le cancer actuel ou un autre cancer dans le passé (4 cas et 5 témoins). L'association entre le cancer de la cavité orale et la candidose buccale reste pratiquement inchangée (OR 6,0, IC 95% 2,2-16,4).

Les analyses par site anatomique de la cavité orale (base de la langue, langue mobile, gencives, palais, plancher buccal et autres sites de la cavité orale) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les OR associés avec un antécédent personnel de candidose (annexe 4).

Tableau 21. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les antécédents médicaux personnels.

| Antécédents personnels | Cas N *(%)* | Témoins N *(%)* | OR (IC 95%)* | OR (IC 95%)† |
|---|---|---|---|---|
| **Tuberculose** | | | | |
| Non | 650 *(94,3)* | 3228 *(92,7)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 29 *(4,2)* | 136 *(3,9)* | 1,6 (0,9-2,5) | 1,4 (0,7-2,6) |
| **Bronchite chronique** | | | | |
| Non | 571 *(82,9)* | 3032 *(87,1)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 105 *(15,2)* | 343 *(9,9)* | **1,7 (1,2-2,4)** | 1,4 (0,9-2,7) |
| **Asthme** | | | | |
| Non | 632 *(91,7)* | 3090 *(88,8)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 48 *(7,0)* | 284 *(8,2)* | 1,1 (0,7-1,7) | 1,1 (0,7-1,8) |
| **Rhinite récurrente** | | | | |
| Non | 623 *(91,5)* | 2843 *(81,7)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 53 *(7,8)* | 519 *(14,9)* | **0,6 (0,4-0,9)** | **0,6 (0,4-0,9)** |
| **Saignement nasal récurrent** | | | | |
| Non | 632 *(91,7)* | 3043 *(87,4)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 45 *(6,6)* | 327 *(9,4)* | 0,9 (0,6-1,4) | 0,9 (0,6-1,5) |
| **Polypes nasaux** | | | | |
| Non | 672 *(97,5)* | 3251 *(93,4)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 5 *(0,7)* | 113 *(3,2)* | **0,3 (0,1-0,9)** | 0,5 (0,2-1,0) |
| **Sinusite récurrente** | | | | |
| Non | 590 *(85,6)* | 2796 *(80,3)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 88 *(12,8)* | 578 *(16,6)* | 0,7 (0,5-1,0) | 0,9 (0,6-1,3) |
| **Reflux gastro-œsophagien** | | | | |
| Non | 591 *(85,8)* | 2612 *(75,0)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 85 *(12,3)* | 753 *(21,6)* | **0,5 (0,4-0,7)** | **0,5 (0,3-0,8)** |
| **Herpès** | | | | |
| Non | 625 *(90,7)* | 2964 *(85,1)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui ‡ | 49 *(7,1)* | 400 *(11,5)* | 0,9 (0,6-1,4) | 0,9 (0,6-1,5) |
| Labial | 41 | 347 | 0,8 (0,5-1,2) | 0,9 (0,5-1,4) |
| Génital | 4 | 34 | 1,2 (0,4-3,9) | 0,9 (0,2-4,3) |
| **Candidose** | | | | |
| Non | 645 *(93,6)* | 3224 *(92,6)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui ‡ | 28 *(4,1)* | 136 *(3,9)* | 1,6 (0,9-2,8) | 1,8 (0,9-3,2) |
| Buccale | 14 | 80 | **5,0 (2,1-12,1)** | **6,7 (2,0-21,5)** |
| Génitale | 6 | 47 | 1,0 (0,3-2,7) | 0,7 (0,2-2,5) |
| **Verrues** | | | | |
| Non | 461 *(66,9)* | 1909 *(54,8)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui § | 215 *(31,3)* | 1458 *(41,9)* | 0,8 (0,6-1,0) | 0,8 (0,6-1,1) |
| Mains | 170 | 1101 | 0,8 (0,6-1,0) | 0,8 (0,6-1,1) |
| Pieds | 39 | 327 | 0,7 (0,5-1,2) | 0,6 (0,4-1,0) |
| Tête et cou | 8 | 111 | 0,5 (0,2-1,3) | 0,5 (0,2-1,4) |

*ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité) et IMC 2 ans avant l'entretien.
†ORs ajustés, en plus des variables du premier modèle, sur tous les antécédents médicaux.
‡Localisations de l'herpès et de la candidose non rapportées par 24 et, respectivement, 17 sujets.
§Localisations multiples des verrues rapportées par 83 sujets.

Nous avons réalisé des analyses restreintes aux antécédents médicaux déclarés comme étant diagnostiqués par un médecin (annexe 5). Une diminution des effectifs des sujets atteints a été notée pour toutes les pathologies, mais elle concerne en égale mesure les cas et les témoins. Les odds ratios de cancer de la cavité orale associés avec ces antécédents diffèrent peu de ceux présentés dans le tableau 21.

### *II.2.10 Cancer de la cavité orale et consommations de café et de thé*

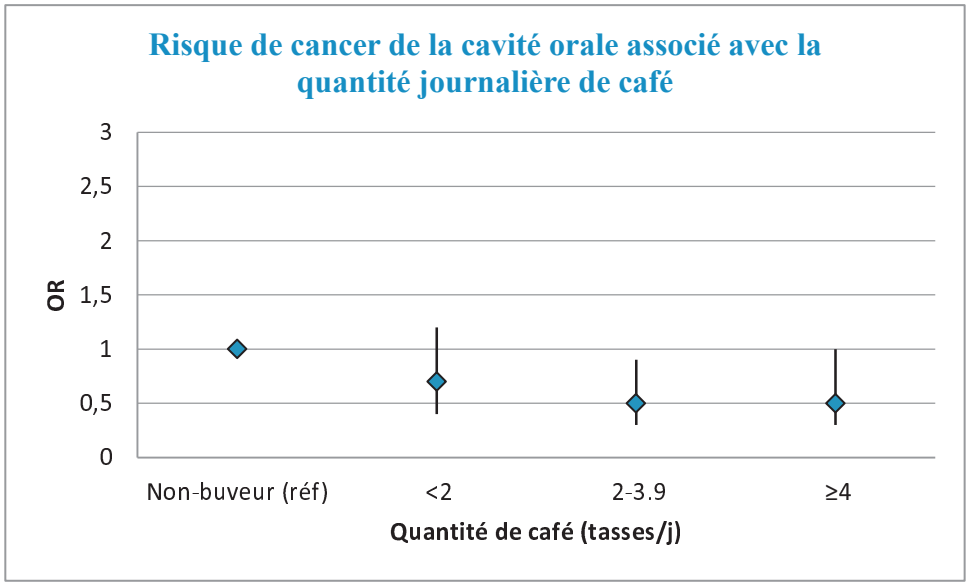
Environ 94% des cas et des témoins étaient des consommateurs de café, les cas en buvant plus que les témoins. En ce qui concerne la consommation de thé, environ 22% des cas consommaient du thé versus 38% des témoins, les témoins en buvant plus et depuis plus longtemps.

Le tableau 22 présente les associations entre le risque de cancer de la cavité orale et les variables caractérisant les consommations de café et de thé.

II.2.10.1 Analyse des variables caractérisant la consommation de café

Bien que tous les odds ratios soient inférieurs à 1, des associations significatives entre le cancer de la cavité orale et le café sont observées seulement pour les consommateurs de 2-3,9 tasses/jour (OR 0,5, IC 95% 0,3-0,9) (figure 21), pour une durée de 21-40 ans (OR 0,6, IC 95% 0,3-0,9) et pour une quantité cumulée entre 62 et 186 tasses-années (OR 0,5, 95% CI 0,3-0,9).
Les tests de tendance linéaire sont significatifs pour la quantité journalière et la quantité cumulée de café.

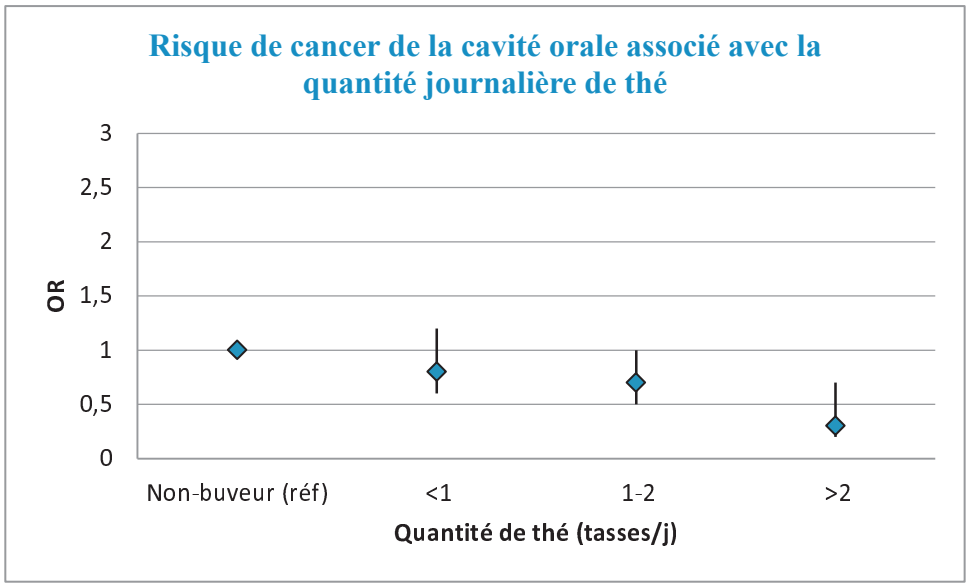
Figure 22. Risque de cancer de la cavité orale associé avec la quantité journalière de café, ajusté sur âge, sexe, département et consommations de tabac, d'alcool et de thé.



II.2.10.2 Analyse des variables caractérisant la consommation de thé

Des associations inverses significatives entre le cancer de la cavité orale et la consommation de thé sont observées pour le statut de buveur de thé (OR 0,7, IC 95% 0,5-0,9), pour une consommation journalière de plus de 2 tasses/jour (OR 0,3, IC 95% 0,2-0,7) (figure 22), pour une durée de plus de 20 ans (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,8) et pour une quantité cumulée de plus de 42 tasses-années (OR 0,4, IC 95% 0,2-0,7). Les tests de tendance sont significatifs pour toutes les variables caractérisant la consommation de thé.

Figure 23. Risque de cancer de la cavité orale associé avec la quantité journalière de thé, ajusté sur âge, sexe, département et consommations de tabac, d'alcool et de café.




Il n'y a pas de différences entre les hommes et les femmes quant au risque de cancer de la cavité orale associé avec les différentes caractéristiques de la consommation de thé et de café (tests d'interaction entre sexe et thé/café non significatifs, p>0,5).

De même, les associations avec les consommations de café/thé ne sont pas modifiées par l'alcool et le tabac (tests d'interaction entre les consommations de café/thé et les consommations de tabac/alcool non-significatifs, p>0,05).

Le tableau 23 présente les effets indépendants et conjoints des consommations de café et de thé. Les buveurs exclusifs de thé étaient peu nombreux (6 cas et 89 témoins) et ont un risque de cancer de la cavité orale diminué par 5 par rapport aux non-buveurs des deux boissons (OR 0,2, IC 95% CI 0,1-0,5). Les buveurs exclusifs de café ont un risque divisé par 2,5 par rapport aux non-buveurs des deux boissons (OR 0,4, IC 95% 0,2-0,8).

Le test d'interaction entre la consommation de café et celle de thé n'est pas significatif (p=0,79), indiquant que leur effet conjoint n'est pas différent de celui prédit par un modèle multiplicatif.

II.2.10.3 Analyses par localisation anatomique de la cavité orale

Les résultats de la régression polytomique n'ont pas mis en évidence des risques différents de cancer associés aux consommations de café et de thé en fonction des sites de la cavité orale (p des tests de comparaison des odds ratios >0,05) (annexe 4).

Tableau 22. Risques de cancer de la cavité orale associés avec les variables caractérisant les consommations de thé et de café.

| | Cas N *(%)* | Témoins N *(%)* | OR (IC 95%) [1,2] |
|---|---|---|---|
| **Statut café** | | | |
| Non-buveurs | 35 *(5,1)* | 195 *(5,6)* | [1] 1 (référence) |
| Buveurs | 646 *(93,8)* | 3282 *(94,3)* | 0,6 (0,4-1,1) |
| **Quantité de café (tasses/j)** | | | |
| Non-buveurs | 35 *(5,1)* | 195 *(5,6)* | [1] 1 (référence) |
| < 2 | 123 *(17,9)* | 696 *(20,0)* | 0,7 (0,4-1,2) |
| 2-3.9 | 215 *(31,2)* | 1283 *(36,9)* | **0,5 (0,3-0,9)** |
| ≥ 4 | 302 *(43,8)* | 1297 *(37,3)* | 0,6 (0,4-1,0) |
| P tendance | 0,01 | | |
| **Durée de consommation de café (années)** | | | |
| Non-buveurs | 35 *(5,1)* | 195 *(5,6)* | [1] 1 (référence) |
| ≤ 20 | 43 *(6,2)* | 266 *(7,6)* | 0,8 (0,4-1,6) |
| 21-40 | 314 *(45,6)* | 1383 *(39,7)* | **0,6 (0,3-0,9)** |
| > 40 | 275 *(39,9)* | 1563 *(44,9)* | 0,7 (0,4-1,1) |
| P tendance | 0,51 | | |
| **Quantité cumulée de café (tasses-années)** | | | |
| Non-buveurs | 35 *(5,1)* | 195 *(5,6)* | [1] 1 (référence) |
| <62 | 151 *(21,9)* | 812 *(23,3)* | 0,8 (0,5-1,4) |
| 62-114 | 139 *(20,2)* | 838 *(24,1)* | **0,5 (0,3-0,9)** |
| 115-186 | 150 *(21,8)* | 787 *(22,6)* | **0,5 (0,3-0,9)** |
| >186 | 187 *(27,1)* | 769 *(22,1)* | 0,6 (0,3-1,0) |
| P tendance | 0,02 | | |
| **Statut thé** | | | |
| Non-buveurs | 443 *(64,3)* | 2025 *(58,2)* | [2] 1 (référence) |
| Buveurs | 150 *(21,8)* | 1334 *(38,3)* | **0,7 (0,5-0,9)** |
| **Quantité de thé (tasses/j)** | | | |
| Non-buveurs | 443 *(64,3)* | 2025 *(58,2)* | [2] 1 (référence) |
| < 1 | 62 *(9,0)* | 422 *(12,1)* | 0,8 (0,6-1,2) |
| 1-2 | 76 *(11,0)* | 725 *(20,8)* | 0,7 (0,5-1,0) |
| > 2 | 12 *(1,7)* | 185 *(5,3)* | **0,3 (0,2-0,7)** |
| P tendance | <0,001 | | |
| **Durée de consommation de thé (années)** | | | |
| Non-buveurs | 443 *(64,3)* | 2025 *(58,2)* | [2] 1 (référence) |
| ≤ 10 | 35 *(5,1)* | 324 *(9,3)* | 0,7 (0,4-1,1) |
| 11-20 | 26 *(3,8)* | 178 *(5,1)* | 0,9 (0,6-1,7) |
| > 20 | 59 *(8,6)* | 599 *(17,2)* | **0,6 (0,4-0,8)** |
| P tendance | <0,001 | | |
| **Quantité cumulée de thé (tasses-années)** | | | |
| Non-buveurs | 443 *(64,3)* | 2025 *(58,2)* | [2] 1 (référence) |
| < 2 | 44 *(6,4)* | 283 *(8,1)* | 0,8 (0,5-1,3) |
| 2-14 | 21 *(3,1)* | 269 *(7,7)* | 0,6 (0,3-1,0) |
| 15-42 | 32 *(4,6)* | 268 *(7,7)* | 0,9 (0,6-1,5) |
| >42 | 23 *(3,3)* | 278 *(8,0)* | **0,4 (0,2-0,7)** |
| P tendance | <0,001 | | |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, IMC 2 ans avant l'entretien, consommation de tabac (statut, quantité, durée) et d'alcool (quantité) et quantité cumulée de thé.
[2]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, IMC 2 ans avant l'entretien, consommation de tabac (statut, quantité, durée) et d'alcool (quantité) et quantité cumulée de café.

Tableau 23. Effet conjoint des consommations de thé et de café.

| | | Consommation de café | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Non-buveurs | | Buveurs | |
| | | $N_{cas/témoins}$ | OR (IC 95%) [1] | $N_{cas/témoins}$ | OR (IC 95%) [1] |
| **Consommation de thé** | **Non-buveurs** | 29/106 | 1 (reference) | 414/1919 | **0,4 (0,2-0,8)** |
| | **Buveurs** | 6/89 | **0,2 (0,1-0,5)** | 143/1244 | **0,3 (0,2-0,6)** |

[1] ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, IMC 2 ans avant l'entretien et consommations de tabac et d'alcool.

### *II.2.11 Proportion des cas de cancer de la cavité orale attribuables aux différents facteurs de risque*

Nous avons calculé la fraction de risque de cancer de la cavité orale attribuable (FRA) aux différents facteurs de risque par la méthode indiquée au chapitre II.1.4.

#### II.2.11.1 Consommations de tabac et d'alcool

Les fractions de risque attribuable aux consommations de tabac et d'alcool ont été dans un premier temps calculées sur l'ensemble des sujets de l'étude (avec un questionnaire complet ou résumé). Le nombre de sujets plus élevé permettait d'avoir des estimations plus précises pour le calcul de FRA par localisation, des différences entre sites concernant ces facteurs ayant été observées. Le modèle logistique utilisé comprend les variables âge, département de résidence, sexe, statut tabagique, durée et quantité journalière de tabac et quantité journalière d'alcool.

Au total, 7,3% des cas de cancer de la cavité orale sont attribuables à l'alcool, 78,6% au tabac et 80,7% au tabac et/ou à l'alcool (tableau 24). Des différences entre les sites de la cavité orale sont observées : 95,1% des cas de cancer du plancher buccal sont attribuables au tabac et à l'alcool tandis que seulement 46,0% des cas de cancer des gencives sont attribuables à ces facteurs de risque.

#### II.2.11.2 Autres facteurs de risque

Les fractions de risque attribuable aux autres facteurs de risque (IMC deux ans avant l'entretien, antécédent familial de cancer des VADS, antécédent personnel de candidose orale, consommations de café et de thé) ont été calculées à partir du modèle incluant, en plus de ces facteurs, les variables âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité) (tableau 25). Seuls les sujets avec un questionnaire

complet ont été inclus dans cette analyse. Les FRA ont également été calculées séparément chez les hommes et chez les femmes.

- IMC deux ans avant l'entretien

La variable IMC a été utilisée en 2 classes : >25 (référence) et ≤25 kg/m$^2$.
Par rapport au surpoids ou à l'obésité, 29,8% des cas de cancer de la cavité orale (IC 95% 18,4-39,6) sont attribuables à un IMC ≤25 kg/m$^2$, 34,5% chez les hommes et seulement 2,6% chez les femmes.

- Antécédents familiaux de cancer des VADS

La proportion de cas de cancer de la cavité orale attribuables à une histoire familiale de cancer des VADS chez les parents de premier degré est de 6,3% (IC 95% 0,7-11,7).

- Candidose buccale

Dans l'ensemble, 1,9% des cas de cancer de la cavité orale (IC 95% -2,5-6,2%) sont attribuables à un antécédent personnel de candidose buccale.

- Consommation de thé

La variable utilisée a été le statut : buveur (référence) et non-buveur.
La non-consommation de thé est associée à une FRA de 25,9% (IC 95% 7,1-40,9).

- Consommation de café

La variable utilisée a été le statut : buveur (référence) et non-buveur.
La non-consommation de café est associée à une FRA de 0,2% (IC 95% -4,9-5,2).

Par ailleurs, on peut constater que les fractions de risque attribuables au tabac et à l'alcool sont très proches de celles calculées précédemment : 14,8% (IC 95% -24,2-54,4) pour l'alcool, 78,8% (IC 95% 69,4-85,3) pour le tabac et 80,8% (65,9-89,2) pour le tabac et/ou l'alcool.

### II.2.11.3 Ensemble des facteurs de risque

Lorsque toute la population de l'étude est prise en compte, les résultats du modèle de régression logistique indiqués dans le tableau 25 montrent que 80,8% (IC 95% 65,9-89,2) des cas de cancer de la cavité orale sont attribuables aux consommations de tabac et/ou d'alcool. La proportion de cas attribuables aux autres facteurs de risque (IMC, antécédent familial de cancer des VADS, antécédent de candidose orale, consommations de thé et de café), considérés ensemble, est de 52,3% (IC 95% 37,3-63,8).
Les FRA diffèrent selon le sexe : 83,4% (IC 95% 71,9-90,2) des cas de cancer de la cavité orale chez les hommes et 71,4% (IC 95% 29,6-88,4) de ces cancers chez les femmes sont attribuables aux

consommations de tabac et/ou d'alcool ; les FRA pour les autres facteurs de risque sont de 59,3% (IC 95% 43,7-70,5) des cancers oraux chez les hommes et 25,1% (IC 95% -33,6-58,0) chez les femmes, en raison notamment des risques associés à l'IMC différents entre les deux sexes.

Au total, la proportion de cas de cancer de la cavité orale attribuable à l'ensemble des facteurs de risque analysés est de 90,7% (IC 95% 82,2-95,1), 92,5% (IC 95% 81,5-96,9) chez les hommes et 79,9% (IC 95% 42,5-92,9) chez les femmes.

Tableau 24. Proportions des cas de cancer de la cavité orale attribuables aux consommations de tabac et d'alcool.

| | Cavité orale (globale) | Base langue | Langue mobile | Gencives | Plancher buccal | Palais mou | Autre bouche |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fraction de risque attribuable (IC 95%)** | | | | | | | |
| Non-buveur non-fumeur | réf | réf | réf | réf | réf | réf | réf |
| Alcool | 7,3% (-23,8-32,2) | 10,7% (-28,8-56,4) | 14,5% (-25,6-51,5) | -0,9% (-27,1-44,1) | 32,5% (-33,0-65,8) | 2,9% (-27,1-44,1) | 21,5% (-11,7-71,2) |
| Tabac | 78,6% (73,6-84,2) | 80,2% (64,6-88,9) | 71,1% (56,2-80,9) | 40,9% (-8,4-67,8) | 92,8% (82,9-97,0) | 83,8% (66,1-95,1) | 79,5% (57,6-90,1) |
| Alcool et/ou tabac | 80,7% (71,2-87,1) | 82,3% (56,5-92,8) | 75,1% (51,0-87,4) | 46,0% (-19,1-72,9) | 95,1% (85,5-98,4) | 87,4% (44,1-95,3) | 83,8% (46,0-95,1) |

Le modèle logistique contient les variables âge, sexe, département de résidence, statut, durée et quantité de tabac, quantité d'alcool.

Tableau 25. Fractions de risque attribuable aux différents facteurs, par sexe.

| Fraction de risque attribuable (IC 95%) | Tous les sujets | Hommes | Femmes |
|---|---|---|---|
| **Consommations tabac et alcool** | | | |
| Non-fumeur non-buveur | réf | réf | réf |
| Alcool | 14,8% (-24,2-54,4) | 4,7% (-82,5-50,2) | 34,8% (-49,9-71,6) |
| Tabac | 78,8% (69,4-85,3) | 83,4% (71,9-90,2) | 62,5% (40,6-76,3) |
| Tabac et/ou alcool | 80,8% (65,9-89,2) | 82,2% (59,4-92,2) | 71.4% (29,6-88,4) |
| **IMC (kg/m$^2$)** | | | |
| <25.0 | 29,8% (18,4-39,6) | 34,5% (22,8-44,4) | 2,6% (-47,5-35,7) |
| ≥25 | réf | réf | réf |
| **Antécédents familiaux de cancer des VADS** | | | |
| Non | réf | réf | réf |
| Oui | 6,3% (0,7-11,7) | 7,1% (0,9-12,9) | 4,9% (-9,6-17,4) |
| **Antécédent personnel de candidose buccale** | | | |
| Non | réf | réf | réf |
| Oui | 2,0% (-2,5-6,2) | 1,2% (-3,7-5,9) | 5,2% (-6,6-15,7) |
| **Consommation de café** | | | |
| Non buveur | 0,2% (-4,9-5,2) | -* | 1,9% (-13,9-15,5) |
| Buveur | réf | réf | réf |
| **Consommation de thé** | | | |
| Non buveur | 25,9% (7,1-40,9) | 32,6% (11,1-48,9) | 12,9% (-28,5-40,9) |
| Buveur | réf | réf | réf |
| FRA totale pour les facteurs autres qu'alcool et tabac | 52,3% (37,3-63,8) | 59,3% (43,7-70,5) | 25,1% (-33,6-58,0) |
| **FRA totale pour tous les facteurs étudiés** | **90,7% (82,2-95,1)** | **92,5% (81,5-96,9)** | **79,9% (42,5-92,9)** |

Le modèle logistique contient les variables âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, statut, durée et quantité de tabac, quantité d'alcool et toutes les variables du tableau.

*FRA non calculée (OR<1, non significatif)

### *II.2.12 Modèle final incluant les variables associées au risque de cancer de la cavité orale*

Les analyses par facteur de risque ont montré que plusieurs variables étaient associées significativement avec le risque de cancer de la cavité orale :

- la consommation de tabac caractérisée par le statut, la quantité journalière et la durée
- la consommation d'alcool caractérisée par la quantité journalière
- l'indice de masse corporelle deux ans avant l'entretien
- antécédent familial de cancer des VADS chez les parents de premier degré
- antécédent personnel de candidose orale
- consommations de thé et de café caractérisées par la quantité cumulée
- niveau d'études
- situation familiale.

A partir de ces variables, nous avons recherché le modèle qui permettait de prédire au mieux le risque de cancer de la cavité orale (tableau 26).

Nous avons d'abord construit un modèle incluant toutes les variables. L'aire sous la courbe (AUC) ROC correspondant à ce modèle, estimée par validation croisée, est de 0,858, ce qui correspond à une excellente capacité de discrimination.

Nous avons ensuite retiré une à une les variables, afin de déterminer l'influence de leur exclusion sur la capacité de discrimination. Les résultats montrent que l'exclusion de la consommation de café ne modifie pas l'AUC (0,858), et que l'exclusion de l'IMC entraîne la diminution de l'AUC la plus importante, bien que cette diminution reste très modeste (AUC=0,854). Le modèle ne comprenant que les consommations d'alcool et de tabac est associé à une AUC de 0,847. L'introduction des termes d'interaction entre alcool et tabac ou entre sexe et IMC n'améliore pas l'AUC.

Finalement, l'AUC correspondant à un modèle comprenant uniquement la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le niveau d'études et l'IMC est très proche de celle du premier modèle comprenant toutes les variables (AUC=0,855).

Tableau 26. Description de quelques modèles testés et AUC correspondantes.

| **Modèle** | **Variables** [1] | **AUC (aire sous la courbe ROC)** |
|---|---|---|
| 1 | Consommation de tabac (statut, quantité, durée), consommation d'alcool (quantité), IMC 2 ans avant l'entretien, antécédent familial de cancer VADS, candidose, thé, café, niveau d'études, situation familiale | 0,858 |
| 2 | Modèle 1 – IMC | 0,854 |
| 3 | Modèle 1 – antécédent familial | 0,858 |
| 4 | Modèle 1 – candidose | 0,856 |
| 5 | Modèle 1 – thé | 0,857 |
| 6 | Modèle 1 – café | 0,858 |
| 7 | Modèle 1 – niveau d'études | 0,857 |
| 8 | Modèle 1 – situation familiale | 0,858 |
| 9 | Modèle 1 + interaction alcool*tabac | 0,852 |
| 10 | Modèle 1 + interaction alcool*tabac + interaction IMC*sexe | 0,846 |
| 11 | Consommation de tabac (statut, quantité, durée), consommation d'alcool (quantité) | 0,847 |
| 12 | IMC 2 ans avant l'entretien, antécédent familial, candidose, thé, café, niveau d'études, situation familiale | 0,732 |
| 13 | Modèle 11 + interaction alcool*tabac | 0,837 |
| 14 | Modèle 11 + IMC + niveau d'études | 0,855 |
| 15 | Modèle 14 + interaction IMC*sexe | 0,855 |

[1] En plus des variables indiquées, tous les modèles comprennent l'âge, le sexe et le département.

# CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE

Nous développerons dans une première partie de la discussion nos résultats, resitués dans le contexte de la littérature, et dans une deuxième partie les points forts, les limites et les contributions de cette étude à la connaissance des cancers de la cavité orale en France.

## III.1 Synthèse et discussion des résultats

Plusieurs facteurs de risque associés aux carcinomes épidermoïdes de la cavité orale ont été étudiés à partir des données de l'étude cas-témoins ICARE.

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

1. Tabac

Le risque de cancer de la cavité orale augmente avec la quantité journalière et la durée et diminue après l'arrêt de la consommation. Comme dans plusieurs études épidémiologiques (19-24;26;28;29;31;33-36;38;42;43;71), le tabac fumé apparaît dans notre étude comme un facteur de risque majeur de cancer de la cavité orale. La durée de la consommation semble avoir un effet plus important sur le risque de cancer que la quantité journalière.

Après un délai depuis l'arrêt de 20 ans ou plus, le risque de cancer de la cavité orale devient non significatif statistiquement par rapport à celui des sujets qui continuent de fumer ou ont arrêté de fumer depuis moins de 20 ans. Cependant, il reste (non-significativement) plus élevé que celui des non-fumeurs, même après 30 ans d'arrêt, contrairement aux résultats d'une analyse groupée récente qui a montré que l'excès de risque de cancer de la cavité orale disparait après 20 ans d'arrêt du tabac (49).

L'utilisation de cigarettes brunes et le fait de fumer des cigarettes sans filtre sont associés à une augmentation faible et non-significative du risque par rapport au fait de fumer du tabac blond et d'utiliser un filtre. Deux études cas-témoins ont étudié ces caractéristiques de la consommation de cigarettes, la première mettant en évidence un risque de cancer de la langue 4 fois plus important chez les fumeurs de tabac brun par rapport aux fumeurs de tabac blond (43), la deuxième montrant des risques similaires de cancer de la cavité orale chez les fumeurs de cigarettes sans filtre et avec filtre (45). Comme une autre étude cas-témoins (45), nous n'avons pas observé des risques différents entre les sujets utilisateurs de cigarettes roulées à la main et fabriquées industriellement.

Le fait de chiquer du tabac est associé avec un risque non significativement augmenté de cancer de la cavité orale, mais la puissance statistique est faible en raison du nombre réduit des sujets ayant cette habitude. D'autre part, les études épidémiologiques ayant trouvé une

association significative entre le tabac chiqué et le risque de cancer de la cavité orale ont été conduites en Asie, région où cette habitude est très répandue et où le tabac à chiquer est mélangé avec d'autres produits cancérogènes ou irritants pour la muqueuse buccale (bétel, noix d'Arec, condiments, épices…) (21;38;59;60).

2. Alcool

Nous avons observé une augmentation du risque de cancer de la cavité orale avec la quantité d'alcool mais pas avec la durée de consommation. Les études ayant observé une association entre la durée de consommation d'alcool et le risque de cancer oral ne prennent pas en compte simultanément la quantité et la durée de consommation (26;39-41;51;67).

Comme deux autres études, nous avons observé une augmentation du risque de cancer de la cavité orale seulement chez les grands buveurs (36;70). De plus, la consommation d'alcool n'est pas associée avec le risque de cancer de la cavité orale chez les non-fumeurs, comme dans une analyse groupée menée par INHANCE (28).

L'association négative entre le cancer de la cavité orale et les consommations faibles ou modérées d'alcool observée dans notre étude est difficile à expliquer. D'une part, un biais de déclaration différentiel entre les cas et les témoins ne peut pas être exclu. D'autre part, ces consommations réduites peuvent être un indicateur d'un mode de vie sain, incluant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière. La consommation modérée de vin, principalement pendant les repas, est habituelle en France et fait partie du « régime méditerranéen » qui a été associé avec un risque réduit de plusieurs cancers (163). Malheureusement, des informations sur l'alimentation ne sont pas disponibles dans l'étude ICARE et, en raison de la possible existence d'un biais de confusion, nos résultats ne doivent pas être interprétés comme indiquant un rôle préventif des consommations faibles et modérées d'alcool dans la survenue des cancers de la cavité orale.

Les analyses par type de boisson alcoolisée ont montré une augmentation du risque de cancer oral pour les consommations modérées et élevées de bière, vin et alcools forts. En France, le vin, la bière et les alcools forts sont les boissons alcoolisées les plus consommées (77,2% des buveurs consomment du vin, 56,2% des alcools forts et 53,2% de la bière) (164). Similairement, dans notre étude 84,4% des témoins consommaient du vin, 58,4% des spiritueux et 57,2% de la bière. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans d'autres études : les boissons les plus consommées dans le pays/la région où l'étude est menée ont l'effet le plus fort sur le risque (42;43;70;72;73).

Le faible nombre de consommateurs exclusifs de vin, bière ou alcools forts ne nous a pas permis d'étudier l'effet propre de chaque type de boisson alcoolisée sur le risque de cancer de la cavité orale.

3. Effet conjoint des consommations de tabac et de l'alcool

Comme dans plusieurs études épidémiologiques (20;29;63;165;166), nous avons mis en évidence un effet conjoint plus que multiplicatif.

Les sites anatomiques de la cavité orale semblent avoir une susceptibilité différente à l'effet nocif des deux cancérogènes: dans notre étude, le plancher buccal était le site le plus sensible au tabac fumé et à l'alcool et les gencives le site le moins sensible, comme observé dans plusieurs études de la littérature (50;54-56;167).

Quand nous avons comparé les risques de cancer de la cavité orale associés avec les consommations de tabac et d'alcool pour les sites qui peuvent être rattachés à l'oropharynx (base de la langue et palais mou) avec ceux des sites inclus dans une définition stricte de la cavité orale, nous n'avons observé aucune différence. De même, les odds ratios de la langue mobile et de la base de la langue sont similaires. Certaines études de la littérature ont montré une susceptibilité plus importante à l'effet cancérogène du tabac (19-22;24-26;28;29;71) et de l'alcool (28;29;69) de l'oropharynx ou du pharynx entier par rapport à la cavité orale, mais aucune n'a comparé la base de la langue et le palais mou aux autres sites de la cavité orale.

4. Indice de masse corporelle (IMC)

- A l'entretien (3 mois environ après le diagnostic de cancer pour les cas)

Comparativement avec les sujets ayant un IMC normal, le risque de cancer de la cavité orale est augmenté chez les sujets maigres à l'entretien et diminué chez les sujets en surpoids ou obèses. Deux analyses groupées menées par INHANCE ont montré des résultats similaires (31;111). Un phénomène de causalité inverse peut expliquer l'association entre la maigreur à l'entretien et le cancer de la cavité orale, la perte pondérale étant un des signes précoces du cancer.

- Loin du diagnostic de cancer

Afin d'éliminer la causalité inverse, nous avons analysé cette association loin du diagnostic de cancer, deux ans avant celui-ci, lorsque la perte pondérale ne peut pas être expliquée par la maladie, et à l'âge de 30 ans, âge d'adulte jeune, caractérisé, en dehors de la présence des pathologies, par un IMC stable. Nous n'avons plus retrouvé d'association significative entre la maigreur à ces deux moments de la vie et le risque de cancer oral. Cependant, le surpoids et

l'obésité restent associés avec un risque de cancer de la cavité orale diminué. Gaudet et al. ont observé des résultats similaires (111). Récemment, une étude de cohorte prospective n'a pas mis en évidence d'association entre l'IMC et l'incidence des cancers des VADS, mais seulement une association avec la mortalité (168). Cependant, des résultats séparés pour la cavité orale ne sont pas disponibles dans cette étude.

D'autres études ont observé des risques diminués chez les sujets en surpoids ou obèses et des risques élevés chez les sujets maigres pour d'autres cancers associés au tabac comme celui des poumons (169-176) et de l'œsophage (carcinome épidermoïde) (177;178).

Une confusion résiduelle due à l'alcool et au tabac pouvant persister malgré l'ajustement sur ces deux facteurs de risque, nous avons analysé la relation entre l'IMC et le cancer de la cavité orale chez les non-fumeurs et chez les fumeurs ainsi que chez les non-buveurs et chez les buveurs.

- Tabac

Un IMC bas à l'entretien, deux ans avant et à l'âge de 30 ans chez les fumeurs actifs est associé avec un risque élevé de cancer de la cavité orale (résultat non-significatif pour l'IMC à 30 ans). Un IMC élevé aux trois moments de la vie chez les fumeurs actifs est associé significativement avec un risque diminué de cancer. Chez les non-fumeurs, aucune association entre l'IMC et le cancer de la cavité orale n'est retrouvée.

Les fumeurs sont généralement plus minces que les non-fumeurs, bien que les grands fumeurs puissent avoir un IMC plus élevé que les non-fumeurs du fait d'un style de vie particulier (peu d'activité physique, alimentation non-équilibrée) (179). Si une confusion résiduelle due au tabac était responsable de ces résultats chez les sujets fumeurs maigres, elle ne pourrait pas expliquer les résultats observés chez les sujets fumeurs en surpoids et obèses. Une autre hypothèse peut être évoquée pour expliquer les résultats observés. Le tabac est responsable de l'augmentation des niveaux urinaires de 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), marqueur des altérations de l'ADN par des radicaux libres. Or, une association inverse entre l'IMC et le niveau de 8-OHdG a été trouvée chez les fumeurs mais pas chez les non-fumeurs, d'où l'hypothèse que la maigreur accroit les altérations oxydatives de l'ADN et peut servir d'indicateur de susceptibilité aux cancers liés au tabac (180;181). L'augmentation de la masse graisseuse a un effet inverse, de « dilution » des cancérogènes dérivés de la combustion du tabac dont certains, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, sont lipophiles et s'accumulent dans le tissu adipeux. Ainsi, l'IMC pourrait moduler les altérations de l'ADN chez les fumeurs (182).

- Alcool

Un IMC bas à l'entretien chez les buveurs en général et deux ans avant l'entretien chez les buveurs de 2 verres ou plus par jour est associé avec un risque élevé de cancer de la cavité orale. Un IMC élevé aux trois moments de la vie chez les buveurs est associé avec un risque diminué de cancer. Chez les non-buveurs, aucune association significative entre l'IMC et le cancer de la cavité orale n'est retrouvée. Cependant, seulement 47 cas et 306 témoins étaient non-buveurs. Pour cette raison, les résultats chez ces sujets doivent être interprétés avec précaution.

Les buveurs modérés sont généralement plus minces que les non-buveurs (183-185), bien qu'une petite augmentation du poids chez les hommes buveurs et une absence de modification chez les femmes aient été rapportées dans une étude (186). Comme pour le tabac, une confusion résiduelle due à l'alcool pourrait être évoquée pour expliquer les résultats chez les sujets maigres, mais elle ne pourrait pas expliquer les résultats observés chez les buveurs en surpoids et obèses. L'hypothèse du rôle de la masse graisseuse dans la distribution des cancérogènes dérivés du métabolisme de l'alcool pourrait être évoquée ici aussi, mais il n'existe pas d'étude à ce sujet dans la littérature.

Nous avons observé une association inverse entre l'augmentation d'IMC entre l'âge de 30 ans et deux ans avant l'entretien et le risque de cancer de la cavité orale. Deux études cas-témoins ont obtenu des résultats similaires pour le cancer des VADS associé avec le gain d'IMC mais seulement chez les consommateurs de tabac et d'alcool (187;188). Dans notre étude, cette association inverse est statistiquement significative seulement chez les fumeurs (actifs et ex-fumeurs) et chez les buveurs de plus de 2 verres/jour. Cependant, l'OR associé avec le gain d'IMC chez les non-fumeurs est proche de celui des ex-fumeurs et à la limite de la significativité statistique. L'association entre le cancer de la cavité orale et le gain d'IMC chez les non-buveurs, bien que l'OR soit aussi inférieur à 1, est non significative. Il est peu probable que cette association inverse entre le cancer de la cavité orale et le changement d'IMC soit due à une confusion résiduelle par le tabac et l'alcool.

L'association entre l'IMC aux trois moments de la vie et le risque de cancer de la cavité orale diffère significativement entre les hommes et les femmes, notamment deux ans avant le diagnostic et à l'âge de 30 ans. Cette différence existe indépendamment du découpage en classes des variables IMC (quartiles différents chez les hommes et chez les femmes ou catégories prédéfinies selon la classification de l'OMS). Des différences entre les deux sexes dans la distribution de la masse graisseuse liée aux facteurs hormonaux pourraient expliquer

ces résultats pour l'IMC mais il n'existe pas d'études à ce sujet dans la littérature. En revanche, l'association inverse entre le gain d'IMC et le cancer de la cavité orale ne diffère pas entre les hommes et les femmes.

5. Antécédents familiaux de cancer

Après ajustement sur les principaux facteurs de risque, ce travail a mis en évidence un risque élevé de cancer de la cavité orale chez les sujets dont au moins un parent de premier degré avait eu un cancer des VADS en comparaison avec les sujets sans histoire familiale. Le risque augmente avec le nombre de parents atteints de cancer des VADS. L'histoire familiale des autres cancers n'est pas associée significativement avec le cancer de la cavité orale. Plusieurs études ont rapporté des résultats similaires (112;114;115;118).

Cette agrégation familiale des cancers des VADS pourrait être expliquée par deux hypothèses. La première est l'héritage d'un patrimoine génétique qui inclut des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des substances cancérogènes dérivées de l'alcool et du tabac ou des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (119-126;189). La deuxième est le partage familial d'habitudes de vie similaires comme des consommations de tabac et d'alcool élevées.

Chez les sujets ayant un antécédent familial de cancer des VADS, le risque de cancer de la cavité orale est élevé, indépendamment du statut tabagique ou de la quantité d'alcool, mais le risque augmente avec l'exposition. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans d'autres études (112;115;118).

La capacité diminuée des sujets exposés au tabac et à l'alcool de métaboliser ces cancérogènes pourrait expliquer l'association plus forte avec un antécédent familial de cancer des VADS observée chez les fumeurs et/ou buveurs. Nous n'avons pas observé d'augmentation du risque de cancer oral chez les sujets ayant une histoire familiale d'autres cancers liés au tabac et/ou à l'alcool (poumon, œsophage, foie, pancréas), ce qui suggère que des facteurs génétiques spécifiques pourraient intervenir.

6. Antécédents médicaux personnels

Ce travail a montré que le risque de cancer de la cavité orale est augmenté chez les sujets ayant un antécédent personnel de candidose orale. Une autre étude cas-témoins a rapporté un résultat similaire (190). L'augmentation du risque de cancer oral chez les sujets atteints de candidose pourrait être expliquée par la production endogène de nitrosamines par *Candida albicans* (191), levure saprophyte qui colonise les muqueuses buccales. L'infection candidosique chronique, notamment les formes hyperplasiques, peuvent exacerber la

prolifération cellulaire, inhiber l'apoptose, interférer avec les mécanismes de signalisation cellulaire et de régulation des promoteurs tumoraux (192;193). Une autre étude cas-témoins a montré une association inverse entre la candidose orale aigue (muguet) et le risque de cancer de la cavité orale. Des informations sur le type de candidose (aigue ou chronique) ne sont pas disponibles dans l'étude ICARE.

Comme d'autres études (142;190;194), nous n'avons pas observé d'association entre le cancer de la cavité orale et l'antécédent d'infection herpétique.

Nous avons observé une association inverse entre le cancer de la cavité orale et l'antécédent de rhinite ou de reflux gastro-œsophagien mais nous ne pouvons avancer aucune hypothèse pour expliquer ce résultat. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une association due au hasard. Une étude cas-témoin récente n'a pas mis en évidence d'association entre le cancer de la cavité orale et le reflux gastro-œsophagien (142).

7. Consommation de café et de thé

A notre connaissance, ce travail est le premier dans la littérature qui met en évidence une association inverse entre les trois paramètres de la consommation de thé et de café (quantité journalière, durée et quantité cumulée) et le cancer de la cavité orale. L'effet conjoint du thé et du café est multiplicatif.

Les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires quant à l'association entre la consommation de café et le risque de cancer de la cavité orale. Ainsi, une analyse groupée réalisée dans le consortium INHANCE a observé une association inverse entre la quantité de café non décaféiné et le cancer de la cavité orale et du pharynx (95) alors que d'autres études n'ont pas observé d'association (35;45;96;97). Cependant, aucune de ces études n'a analysé d'autres paramètres de la consommation de café comme la durée ou la quantité cumulée. L'information sur le type de café (caféiné, décaféiné) n'est pas disponible dans l'étude ICARE.

Les études expérimentales effectuées sur des animaux ou des cultures cellulaires ont montré que certains composants du café (cafestol, kahweol) ont un effet antioxydant et antimutagène (195-197). Chez les humains, d'autres études épidémiologiques ont montré des associations inverses entre la consommation de café et le cancer de l'endomètre (198) et du foie (199).

En ce qui concerne le thé, des études de laboratoire ont montré que le thé vert ou noir a un effet protecteur contre le cancer (200-202). Cependant, la plupart des études épidémiologiques sur l'effet du thé sur le risque de cancer de la cavité orale chez les humains n'ont pas montré d'association significative (35;45;93;95-98). Une seule étude cas-témoins a mis en évidence

un risque diminué de cancer « de la bouche » (incluant les gencives, le plancher buccal, les joues, les vestibules et les aires rétromolaires) chez les consommateurs de thé (36). Cependant, aucune étude de la littérature ne prend en compte la durée ou la quantité cumulée de thé.

L'effet protecteur du thé (notamment vert) contre le cancer oral pourrait être dû à certains composants de celui-ci (epigallocathechine-3-gallate et autres polyphénols) qui induisent sélectivement l'apoptose des cellules cancéreuses et inhibent la croissance et l'invasion de ces cellules (200;201;203;204). La consommation de thé vert a été associée avec un risque diminué de cancer de l'œsophage et du poumon (205), de la prostate (206), des voies digestives supérieures, du foie et du sein (207), du colon et du rectum chez les non-fumeurs (208), et du système digestif globalement chez les non-fumeurs et non-buveurs (209). L'information sur le type de thé (vert, noir) n'est pas disponible dans l'étude ICARE.

8. Fractions de risque attribuable

Nous avons calculé des fractions de risque attribuables pour l'ensemble des facteurs de risque identifiés. Les FRA ne doivent en principe être estimées que pour des facteurs de risque ayant un lien de causalité prouvé avec le risque de cancer de la cavité orale (tabac, alcool). Nous les avons calculées pour les autres facteurs, suspectés d'être impliqués dans la survenue de ces cancers (IMC, antécédents familiaux et personnels, consommations de thé et de café). De plus, certains de ces facteurs ne sont pas modifiables (antécédents familiaux) ou peuvent difficilement faire l'objet de mesures de prévention. En particulier, il n'est bien entendu pas envisageable de recommander une prise de poids, en raison des conséquences négatives pour de nombreuses autres pathologies. L'objectif était ici d'évaluer l'impact de chaque facteur de risque et de les hiérarchiser, ainsi que de déterminer la part de ces cancers qui reste à expliquer, éventuellement, par d'autres facteurs.

Les résultats montrent que la fraction de risque attribuable à la consommation de tabac est plus importante que la fraction de risque attribuable à la consommation d'alcool, et mettent en évidence l'impact faible voire négligeable de la consommation de café et de la candidose buccale. La proportion de cas attribuables au tabac et/ou à l'alcool est d'environ 81%, et aux autres facteurs d'environ 52%. Lorsque tous les facteurs sont pris en compte, environ 91% des cas de cancer de la cavité orale leur sont attribuables. Il ne reste donc plus qu'environ 9% des cas à expliquer par d'autres facteurs de risque que nous n'avons pas pu prendre en compte. Lorsque nous avons analysé les risques attribuables par sexe, des différences ont été observées entre les hommes et les femmes, notamment en ce qui concerne les FRA associées aux facteurs de risque autres que l'alcool et le tabac (FRA 59,3% chez les hommes et 25,1%

chez les femmes). Environ 93% des cas de cancer oral chez les hommes et seulement 80% des cas chez les femmes sont attribuables à tous les facteurs étudiés dans le cadre de ce travail de thèse.

La proportion de cas de cancer de la cavité orale attribuables à la consommation de tabac et/ou d'alcool est similaire dans notre étude à celle rapportée par une étude menée en Amérique Latine (166), mais plus élevée que celles observées dans une analysée groupée internationale menée par INHANCE (29) et une étude cas-témoins européenne (165). Cependant, ces deux dernières études n'incluent pas des données françaises. Aucun résultat sur les FRA de cancer de la cavité orale associé aux autres facteurs que nous avons analysés n'est disponible dans la littérature.

9. Modèle final incluant les variables associées au risque de cancer de la cavité orale

Les analyses préliminaires réalisées au cours de ce travail de thèse ont permis de déterminer un modèle qui permet de bien discriminer les cas et les témoins (AUC>0,85). Le meilleur modèle comprend le statut tabagique, la durée du tabagisme, la quantité de tabac par jour, la quantité d'alcool par jour, le niveau d'études, la situation familiale, l'IMC, la consommation de thé, l'existence d'un antécédent de candidose, et d'un antécédent familial de cancer des VADS. Un modèle beaucoup plus simple, ne comprenant que les variables de consommation d'alcool et de tabac, l'IMC et le niveau d'études, aboutit cependant à des résultats comparables en termes de capacité prédictive (AUC=0,855). L'introduction dans le modèle des termes d'interactions entre tabac et alcool et entre IMC et sexe n'augmente pas l'AUC. Cependant, nous n'avons pas examiné toutes les interactions possibles.

Ce travail dont l'objectif est d'obtenir un modèle avec peu de variables, simples à recueillir et avec une bonne capacité de discrimination, va être poursuivi après la thèse. Les variables seront simplifiées (diminution du nombre de classes) autant que possible. Il est envisagé d'utiliser d'autres méthodes statistiques, comme l'analyse CART (Classification And Regression Tree) qui permet d'explorer les interactions y compris celles d'ordre supérieur à 1, et le bootstrap pour la validation interne.

Le modèle final combiné à des données d'incidence du cancer de la cavité orale par âge et sexe permettra de calculer des risques absolus, c'est-à-dire d'estimer la probabilité pour un individu présentant une combinaison spécifique de facteurs de risque de développer un cancer de la cavité orale dans une période donnée. Ces données d'incidence peuvent être obtenues auprès des registres des cancers. Un score prédictif simple à calculer sera également construit à partir de ce modèle.

Des modèles de prédictions de risque et/ou des scores prédictifs ont été construits pour d'autres cancers (par exemple poumon (210-212), col de l'utérus (213), mélanome cutané (214)) mais, à l'heure actuelle, il n'en existe aucun pour le cancer de la cavité orale. Les applications potentielles de ces modèles sont nombreuses. Ils peuvent notamment aider à planifier des essais cliniques, à élaborer des stratégies de prévention et à estimer leur impact, à identifier des individus à risque élevé pouvant bénéficier d'un dépistage ciblé ou d'autres interventions. Une application particulièrement intéressante pour le cancer de la cavité orale serait d'identifier des sujets à risque élevé sur lesquels cibler le dépistage. Plusieurs éléments suggèrent qu'un dépistage serait utile. La cavité orale est facilement accessible à un examen visuel, les lésions cancéreuses sont précédées d'un stade préclinique identifiable, les lésions dépistées à un stade précoce ont un meilleur pronostic et leur traitement est moins invalidant. Cependant, les données permettant d'évaluer formellement l'intérêt du dépistage sont extrêmement limitées. L'histoire naturelle de la maladie n'est pas totalement élucidée, le taux de transformation maligne des lésions précancéreuses varie considérablement d'une étude à l'autre (215), et l'efficacité de leur traitement reste à démontrer (216). Les études permettant de juger de l'efficacité du dépistage des cancers de la cavité orale en termes de réduction de la mortalité spécifique par ces cancers sont par ailleurs peu nombreuses. Une revue Cochrane de 2010 (217) n'a identifié qu'un seul essai randomisé, réalisé en Inde. Sur la base des résultats à 9 ans de cet essai, les conclusions de la revue sont que s'il n'est pas démontré qu'un dépistage systématique diminue la mortalité par cancer de la cavité orale dans l'ensemble de la population, un dépistage par examen visuel réduit la mortalité par cancer de la cavité orale chez les sujets à haut risque, et entraîne un diagnostic à un stade plus précoce et une amélioration des taux de survie dans l'ensemble de la population (un biais d'avance au diagnostic ne peut cependant pas être exclu). Un panel d'experts de l'Association Dentaire Américaine aboutit aux mêmes conclusions, et souligne l'importance de l'examen visuel et tactile de la cavité orale dans la détection précoce des lésions précancéreuses et cancéreuses, notamment chez les fumeurs et gros buveurs (218). Les résultats récemment publiés de l'essai randomisé indien après 15 ans de suivi confirment une réduction de la mortalité de 24% chez les consommateurs de tabac et/ou alcool du groupe intervention (ayant reçu entre 1 et 4 examens visuels de dépistage en 15 ans) par rapport à ceux du groupe contrôle. Lorsque ces sujets à haut risque adhéraient aux 4 examens de dépistage, la réduction de l'incidence du cancer était de 38% et celle de la mortalité de 81% par rapport au groupe contrôle (219). Le seul essai randomisé actuellement publié montre donc l'efficacité du dépistage chez les sujets à risque élevé, mais demanderait à être confirmé dans les pays occidentaux où les caractéristiques épidémiologiques de ces cancers sont très différentes. Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent néanmoins qu'un dépistage ciblé sur les sujets à haut risque

peut diminuer la mortalité par cancer de la cavité orale. Une étude coût-efficacité par simulation évaluant plusieurs stratégies de dépistage au Royaume-Uni a également conclu qu'un dépistage opportuniste par les dentistes ciblé sur les sujets à haut risque était la stratégie la plus rentable (220). Une meilleure définition des groupes à risque élevé sur lesquels cibler le dépistage permettrait probablement d'améliorer son efficacité.

### III.2 Points forts de l'étude

Notre étude est à l'heure actuelle la plus large étude cas-témoins qui permet d'examiner le rôle des facteurs de risque de cancer de la cavité orale en France, pays avec une forte incidence annuelle de cette maladie.

Certains facteurs de risque comme les consommations de tabac et d'alcool ont été déjà examinés en France mais les études disponibles sont rares et datent d'une vingtaine d'années (33;73;75). Les autres facteurs de risque (comme l'IMC, les antécédents familiaux de cancer, les antécédents médicaux personnels et les consommations de thé et de café) n'ont jamais été examinés en France.

Le questionnaire complet de l'étude ICARE étant très détaillé, nous avons pu examiner de multiples aspects de ces facteurs de risque :

- pour le tabac et l'alcool, la quantité journalière, la durée, la quantité cumulée au long de la vie, le délai depuis l'arrêt, l'âge au début de la consommation, le type de produit
- pour l'IMC, l'association de celui-ci avec le cancer oral à trois moments de la vie dont deux éloignés du diagnostic
- pour les antécédents familiaux, leur association avec le cancer oral par type de parent de premier degré et par localisation de cancer
- pour le thé et le café, la quantité journalière, la durée, la quantité cumulée au long de la vie, le délai depuis l'arrêt, l'âge au début de la consommation.

La grande taille de l'étude nous a permis d'analyser ces facteurs de risque par localisation anatomique de la cavité orale. En effet, les études différentiant entre les sites de la cavité orale sont rares dans la littérature et la plupart sont des séries de cas. Le nombre important de sujets nous a également permis d'effectuer des analyses stratifiées par sexe et consommations de tabac et d'alcool.

### III.3 Limites de l'étude

Nous allons décrire les types de biais qui auraient pu être présents dans notre étude et leurs conséquences potentielles sur les résultats observés.

#### III.3.1 Biais de sélection

- *Sélection des cas*

L'étude ICARE a été réalisée dans 10 départements français sur les 11 qui disposaient d'un registre général de cancer à l'époque de la mise en place de l'étude. La collaboration avec les registres a permis d'identifier les cas incidents de cancer dans la grande majorité des établissements de santé, publics ou privés, traitant ces malades dans les départements concernés.

Tous les cas n'ont cependant pas pu être inclus dans l'étude. Nous n'avons pas la possibilité d'évaluer si les cas inclus dans notre travail sont différents de ceux qui n'ont pas pu être inclus en ce qui concerne les consommations de tabac, d'alcool, de thé et café, l'IMC et les antécédents personnels et familiaux. Cependant, la distribution des cas de cancer des VADS inclus dans l'étude ICARE par âge, sexe et localisation anatomique est similaire à celle de l'ensemble des cas de cancer des VADS en France (221). Egalement, la distribution par site anatomique des cas de cancer de la cavité orale dans notre étude est similaire à celle rapportée en France (221) ce qui suggère qu'un biais de sélection majeur est peu probable (tableau 27).

Tableau 27. Comparaison des distributions par localisation anatomique des cas de cancer de la cavité orale inclus dans l'étude Icare et des cas de cancer de la cavité orale de la France entière pour la période 2000-2004 (221).

| Localisation | Code CIM-10 | ICARE | France |
|---|---|---|---|
| Cavité orale (globalement) | C00-C06 | 33,0% des cancers VADS | 34,6% des cancers VADS |
| Langue | C01-C02 | 42,0% des cancers oraux | 43,5% des cancers oraux |
| Gencives | C03 | 5,7% des cancers oraux | 5,8% des cancers oraux |
| Plancher buccal | C04 | 27,7% des cancers oraux | 23,5% des cancers oraux |
| Palais | C05 | 13,1% des cancers oraux | 13,5% des cancers oraux |
| Autres parties de la cavité orale | C06 | 11,5% des cancers oraux | 13,7% des cancers oraux |

- *Sélection des témoins*

Le groupe témoin est un échantillon de la population générale des départements dont sont issus les cas et son recrutement a été stratifié de façon à avoir une distribution selon l'âge, le sexe et le département similaire à celle des cas et une distribution selon la catégorie

socioprofessionnelle similaire à celle de la population générale du département. Ils ont été sélectionnés par une procédure d'appels téléphoniques aléatoires qui a permis de contacter tous les témoins avec une probabilité égale et de joindre les personnes sur la liste rouge.

Le groupe témoin est dans l'ensemble comparable à la population générale. Les pourcentages (standardisés sur l'âge) de chaque catégorie socioprofessionnelle chez les témoins et dans la population générale des dix départements ont été comparés, en utilisant les données du recensement 2006 de l'INSEE. Globalement, les répartitions sont similaires. Pour les dix départements regroupés, 2,8% des témoins sont des agriculteurs contre 1,7% dans la population générale, 2,7% sont des artisans contre 4,9%, 10,7% sont des cadres contre 9,5%, 10,0% exercent des professions intermédiaires contre 10,3%, 4,4% sont des employés contre 4,4%, et 15,7% sont des ouvriers contre 15,6%.
Les témoins de l'étude ICARE sont également proches de la population générale en termes de consommation de tabac et d'alcool et d'IMC. Ainsi, dans la population générale, 35,6% des 45-54 ans, 23,8% des 55-64 ans et 12,6% des 65-75 ans fument régulièrement (222) contre 34,2%, 25,6% et 12,9% dans notre étude. Dans la population générale, environ 85% des sujets déclarent consommer de l'alcool contre 86% des témoins d'ICARE et la consommation moyenne est de 2,6 verres par jour en population générale contre 2,4 verres par jour chez les témoins d'ICARE (164). La distribution de l'IMC chez les témoins de l'étude ICARE est proche de celle rapportée par l'enquête nationale OBEPI (223) (tableau 28).

Tableau 28. Comparaison entre l'IMC des témoins de l'étude ICARE et les sujets inclus dans l'enquête française OBEPI, par tranche d'âge.

| | | Femmes | | Hommes | |
|---|---|---|---|---|---|
| Age | | ICARE | OBEPI (2006) | ICARE | OBEPI (2006) |
| 50-59 | Surpoids | 29,3% | 29,2% | 43,7% | 45,1% |
| | Obésité | 17,2% | 16,6% | 18,5% | 15,6% |
| 60-69 | Surpoids | 33,9% | 33,6% | 47,5% | 47,5% |
| | Obésité | 19,8% | 17,7% | 17,8% | 20,9% |

Au total, pour les témoins comme pour les cas, l'existence d'un biais de sélection majeur peut raisonnablement être exclue.

III.3.2 Données manquantes

Pour certains facteurs de risque, la proportion de données manquantes était plus élevée chez les cas que chez les témoins :

- l'IMC à l'âge de 30 ans n'était pas renseigné chez 8,5% des cas et 6,9% des témoins
- pour la consommation de thé, l'information était manquante chez 14,0% des cas et 3,6% témoins pour la quantité, chez 18,2% des cas et 10,2% des témoins pour la durée
- pour les antécédents familiaux de cancer, l'information était manquante pour 15,4% des cas et 9,2% des témoins.

Cependant, la comparaison des caractéristiques principales (âge, sexe, consommation de tabac et d'alcool) des sujets n'ayant pas renseigné ces variables avec les autres n'a pas montré de différence significative entre eux.

Pour les autres facteurs étudiés, les données manquantes concernent moins de 5% des cas et des témoins.

Nous avons exclus des analyses les sujets ayant rempli un questionnaire résumé (83 cas et 74 témoins) parce que ce questionnaire ne contient pas de renseignements concernant l'IMC, les antécédents personnels et familiaux et les consommations de thé et de café. Cependant, ces sujets ne diffèrent pas en ce qui concerne l'âge, le sexe et les consommations de tabac et d'alcool de ceux avec un questionnaire complet.

III.3.3 Biais d'information

Des enquêteurs spécialement formés ont administré les questionnaires standardisés qui comportaient un grand nombre de questions ciblées, permettant de minimiser le biais de mémorisation. De plus, l'étude Icare était présentée comme une enquête sur l'environnement et la santé et certains des facteurs de risque (IMC, thé, café) ne sont pas, dans la population générale, connus comme étant liés au cancer de la cavité orale. Des biais de mémorisation ou de déclaration, différentiels ou non différentiels, sont cependant possibles.

- *Tabac et alcool*

Un biais de mémorisation peut avoir existé pour le tabac et l'alcool. Egalement, les cas qui connaissaient leur diagnostic au moment de l'entretien, ont pu sous-déclarer plus leurs consommations de tabac et d'alcool que les témoins. C'est la raison pour laquelle nous ne pouvons pas exclure un biais de déclaration différentiel entre les cas et les témoins. Les résultats sont cependant peu modifiés après l'exclusion des questionnaires résumés. De plus, nous ne pensons pas que les résultats observés par localisation anatomique de la cavité orale

pour l'alcool et le tabac pourraient être expliqués par un tel biais. D'autre part, la consommation d'alcool est bien acceptée socialement en France où seulement 8,4% de sujets rapportent ne jamais boire d'alcool, proportion proche de la proportion de témoins non-buveurs dans l'étude ICARE (8,6%).

- *IMC*

Les sujets auto-déclarant leur poids et leur taille, des biais de mémorisation ne peuvent pas être exclus, notamment pour l'IMC à l'âge de 30 ans. Les études qui ont comparé les variables anthropométriques auto-déclarées et celles mesurées ont montré une légère sous-estimation du poids et une surestimation de la taille (224;225) ce qui entraine une sous-estimation de l'IMC. Cependant, nous pensons que ce biais, s'il existe, a été non-différentiel entre les cas et les témoins, l'IMC n'étant pas connu en population générale comme facteur de risque de cancer des VADS, et qu'il a conduit à la diminution de la force de l'association avec le cancer de la cavité orale.

- *Antécédents familiaux*

Les sujets ont auto-déclaré leurs antécédents familiaux. En conséquence, des biais de mémorisation ne peuvent pas être exclus. Il est possible que les cas soient plus motivés pour déclarer leur histoire médicale familiale et personnelle que les témoins. Cependant, deux études ont montré que les sujets inclus dans les enquêtes cas-témoins sont capables de rapporter les antécédents familiaux de cancer des parents de premier degré de façon adéquate avec peu de biais de mémorisation (226;227). De plus, le fait qu'une association ne soit observée que pour les antécédents de cancer des VADS, et qu'aucune association ne soit observée pour les autres cancers, nous amène à penser que nos résultats ne peuvent pas être entièrement expliqués par un biais de mémorisation ou de déclaration.

- *Antécédents médicaux personnels*

Les antécédents médicaux personnels étaient également auto-déclarés. Le résultat observé pour la candidose orale pourrait être lié à un biais de déclaration différentiel, les cas étant plus susceptibles de se souvenir des maladies précédentes de la cavité orale que les témoins. Cependant, l'absence d'association entre le cancer oral et l'herpès labial, autre pathologie qui touche la cavité orale, n'est pas en faveur d'un tel biais. De plus, lorsque les analyses ont été limitées aux antécédents déclarés comme diagnostiqués par un médecin, les résultats n'ont pas changé.

- *Thé et café*

Plusieurs études ont montré que les informations sur les consommations de café (228-230) et de thé (228) recueillies par questionnaire sont fiables et reproductibles. Même si un biais de déclaration est possible, il est probablement non-différentiel, le café et le thé n'étant pas connus dans la population comme étant associés au cancer de la cavité orale, et conduirait à la diminution de la force de l'association entre la consommation des deux boissons et le risque de cancer.

III.3.4 Causalité inverse

L'association entre deux facteurs de risque et le cancer de la cavité orale pourrait résulter d'une causalité inverse :

- IMC au diagnostic

Le risque élevé de cancer de la cavité orale chez les sujets avec un IMC bas (maigres) à l'entretien est probablement une conséquence plutôt qu'une cause de cancer oral, la perte pondérale étant un signe de la maladie cancéreuse. En effet, cette association inverse n'est plus significative loin du diagnostic de la maladie (2 ans avant et à l'âge de 30 ans).

- Consommations de thé et de café

Le risque diminué de cancer de la cavité orale associé avec le thé et le café pourrait être dû à la diminution de l'ingestion de ces boissons chez les sujets ayant des lésions néoplasiques et paranéoplasiques. En effet, la température élevée de ces boissons pourrait aggraver les douleurs des patients qui évitent ainsi d'en boire. Cependant, les consommations ont été recueillies sur l'ensemble de la vie et des associations inverses ont été observées non seulement pour la quantité quotidienne mais également pour la durée et la quantité cumulée, ce qui ne peut pas être expliqué par la réduction de la consommation près de la maladie.

## III.4 Prise en compte des facteurs de confusion

Les analyses sur la consommation de tabac ont été réalisées avec ajustement sur la consommation d'alcool et celles sur l'alcool avec ajustement sur le tabac. L'ajustement supplémentaire sur les autres facteurs de risque (annexe 2) n'a modifié les résultats que de manière marginale ce qui montre la robustesse des résultats.

Les analyses sur les autres facteurs de risque ont été réalisées également avec la prise en compte des principaux facteurs de confusion, notamment des consommations de tabac et d'alcool.

Cependant, d'autres facteurs de confusion comme l'alimentation, l'activité physique, l'infection avec les HPV, n'ont pas pu être pris en compte car ils ne sont pas renseignés dans l'étude ICARE.

- L'infection avec les HPV est un facteur de risque reconnu de cancer des VADS, notamment des amygdales et de la base de la langue (86;231). Il n'est pas clair si l'association entre le cancer des VADS et les consommations de tabac et d'alcool diffère en fonction du statut vis-à-vis de l'infection avec les HPV, les résultats des études disponibles étant contradictoires (18;232-234). De plus, la consommation de tabac semble associée avec l'infection orale avec les HPV, mais pas la consommation d'alcool, et on pourrait s'interroger si la relation entre le cancer de la cavité orale et le tabac ne serait pas modifiée après la prise en compte de l'infection avec les HPV. Cependant, même dans les études ayant montré une association forte entre le cancer des VADS et les HPV, l'ajustement sur ce facteur de risque a eu un effet marginal sur les odds ratios du tabac et de l'alcool (18;231;235). Dans notre étude, nous avons observé un risque de cancer plus élevé pour le plancher buccal et plus faible pour les gencives, or, seulement la base de la langue semble fortement liée à l'infection avec les HPV. Pour cette raison, nous pensons que l'infection avec les HPV n'est pas un facteur de confusion important dans notre étude et qu'elle ne peut pas expliquer les résultats par site anatomique de la cavité orale.
- Aucune association entre les HPV et les autres facteurs de risque investigués dans notre étude (IMC, antécédents familiaux et personnels, consommations de thé et de café) n'a été décrite dans la littérature. Nous ne pensons pas que le manque d'information sur ce facteur ait pu expliquer les résultats observés.
- L'alimentation riche en fruits et en légumes et l'activité physique régulière, associées plutôt avec un poids normal ou diminué, ont un effet protecteur contre le cancer des VADS (94;236-239). C'est la raison pour laquelle nous ne pensons pas que ces facteurs auraient pu modifier les résultats de notre étude dans laquelle seulement le surpoids et l'obésité (liés plutôt à une alimentation déséquilibrée et au manque d'activité physique) sont associés à un risque diminué de cancer de la cavité orale.

# CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse qui s'appuie sur les données de l'étude ICARE confirme les résultats de la revue de la littérature quant au rôle majeur du tabac et dans une moindre mesure de l'alcool dans la survenue des cancers de la cavité orale. La proportion de cas attribuables à ces deux facteurs de risque est supérieure à 80%.

Le risque de cancer de la cavité orale lié au tabac augmente même pour les petites consommations alors que celui lié à l'alcool augmente seulement chez les grands buveurs. L'effet conjoint des deux consommations est plus que multiplicatif.

Ce travail renforce l'hypothèse d'une vulnérabilité différente des sites de la cavité orale à l'effet cancérogène du tabac et de l'alcool, peu étudiée dans la littérature. Parmi les localisations anatomiques de la cavité orale, le plancher buccal est le site le plus vulnérable tandis que les gencives sont les moins vulnérables. En revanche, aucune différence n'est observée entre les localisations souvent incluses dans l'oropharynx (base de langue et palais mou) et les autres sites de la cavité orale.

Certaines caractéristiques des cigarettes comme l'utilisation de tabac brun et le manque de filtre sont associées avec un risque légèrement augmenté de cancer de la cavité orale mais les résultats issus de l'étude ICARE ne sont pas significatifs. Le nombre faible de consommateurs exclusifs de pipe, cigare, cigarillo ne nous a pas permis de mettre en évidence un effet propre du type de produit fumé sur le risque de cancer de la cavité orale. De même, le nombre faible de consommateurs exclusifs de vin, bière, alcools forts, cidre et apéritifs ne nous a pas permis d'analyser l'effet propre du type d'alcool.

Ce travail concerne également d'autres facteurs de risque de cancer de la cavité orale, peu étudiés dans la littérature et jamais en France.

Un risque diminué de cancer de la cavité orale est observé chez les sujets en surpoids et obèses à différents moments de la vie, tandis que les sujets maigres ont un risque augmenté seulement à l'entretien. Lorsque le statut vis-à-vis des consommations de tabac et d'alcool est pris en compte, les sujets fumeurs et buveurs avec un IMC élevé à différents moments de la vie ont un risque diminué de cancer de la cavité orale. Ces associations ne sont pas observées chez les non consommateurs de tabac et d'alcool. Ces résultats, concordants avec ceux de la littérature, sont difficiles à expliquer et des études prospectives seraient nécessaires.

Cette étude est la première à rapporter une association inverse entre le gain d'IMC et le risque de cancer de la cavité orale, relation mise en évidence précédemment dans deux études pour les VADS considérées globalement.

Comme d'autres études, nous avons mis en évidence un risque augmenté de cancer oral chez les sujets ayant un parent de premier degré atteint de cancer des VADS. Aucune association entre le cancer oral et un antécédent familial d'autre cancer n'est observée.

Parmi les antécédents personnels, la candidose orale est associée avec un risque élevé de cancer de la cavité orale dans notre étude, alors que les résultats de la littérature, peu nombreux, sont contradictoires. Cette association demande à être confirmée et des études utilisant les antécédents médicaux validés par des médecins seraient utiles.

Les résultats de la littérature sont contradictoires quant au rôle protecteur du thé et du café contre le cancer de la cavité orale, mais les études disponibles ne prennent en compte que le statut buveur/non buveur et la quantité. Nous avons mis en évidence des risques diminués chez les consommateurs de thé et de café associés à des quantités élevées et de périodes longues de consommation. La relation avec la consommation de thé semble cependant plus solide que celle avec la consommation de café, et est associée à une fraction de risque attribuable plus élevée.

Nous avons mis en évidence qu'environ 91% des cas de cancer de la cavité orale chez les hommes étaient attribuables aux facteurs de risque étudiés dans cette thèse. Cette proportion n'est que d'environ 80% chez les femmes, ce qui ouvre la question de l'implication d'autres facteurs de risque dans la survenue des cancers de la cavité orale chez les femmes.

Une étude de faisabilité de la détection de l'ADN des HPV à partir des prélèvements de cellules buccales est en cours. Si les résultats sont positifs, il sera possible d'étudier l'association entre cette infection et le cancer de la cavité orale, globalement et par localisation anatomique.

Les analyses préliminaires réalisées montrent qu'il est possible de déterminer un modèle relativement simple permettant de prédire correctement le risque de cancer de la cavité orale. Le cancer de la cavité orale est accessible au dépistage précoce, l'examen clinique des muqueuses correctement effectué étant la méthode de diagnostic des lésions suspectes la plus efficace, indolore et peu couteuse.

Le chirurgien-dentiste est le praticien qui est le plus concerné par l'examen de la cavité orale et qui devrait se situer en première ligne du dépistage précoce des cancers buccaux mais, malheureusement, l'examen des muqueuses est souvent négligé.

Dans le prolongement de ce travail de thèse, nous nous proposons de construire un score prédictif de risque de cancer de la cavité orale à partir des variables simples à recueillir par le chirurgien-dentiste lors de l'entretien clinique. Ce score pourrait permettre de définir des groupes de patients à risque élevé de cancer de la cavité orale sur lesquels le praticien devrait cibler le dépistage précoce du cancer oral par des examens cliniques rigoureux et réguliers, complétés, en cas de lésions suspectes, par des biopsies muqueuses.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES


(1) Bonfils P, Chevallier JM (2005) L'appareil manducateur. In: Anatomie ORL. 2ème édition. Editions Flammarion, Paris 2005, pp. 120-155.

(2) Ramadas K., Lucas E, Thomas G, et al. (2012) A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia. International Agency for Research on Cancer (IARC) in collaboration with Regional Cancer Centre (RCC),Thiruvananthapuram, India. http://screening.iarc.fr/atlasoral.php.

(3) World Health Organization International Classification of Diseases for Oncology 3rd Revision.

(4) World Health Organization International Classification of Diseases 10th Revision.

(5) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2012) TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Revised Edition. International Union Against Cancer. In: Wiley-Blackwell, ed.

(6) van dW, I, de BR, Brakenhoff R, Coebergh JW (2011) Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? Med Oral Patol Oral Cir Bucal 16(3): e300-e305.

(7) Warnakulasuriya S (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 45(4-5): 309-316.

(8) National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) (2011) Oral Cancer 5-Year Survival Rates by Race, Gender, and Stage of Diagnosis. http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/OralCancer/OralCancer5YearSurvivalRates.htm.

(9) Watson JM, Logan HL, Tomar SL, Sandow P (2009) Factors associated with early-stage diagnosis of oral and pharyngeal cancer. Community Dent Oral Epidemiol 37(4): 333-341.

(10) Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EA, Snow GB, van dW, I (1992) Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from The Netherlands. Eur J Cancer B Oral Oncol 28B(1): 37-38.

(11) Peacock ZS, Pogrel MA, Schmidt BL (2008) Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. J Am Dent Assoc 139(10): 1346-1352.

(12) de Camargo CM, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP (2010) Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. Head Neck 32(3): 357-367.

(13) Moore SR, Pierce AM, Wilson DF (2000) 'Oral cancer'--the terminology dilemma. Oral Dis 6(3): 191-193.

(14) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 127(12):2893-2917.

(15) Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Delafosse P, Guizard AV (2011) [Epidemiology of oral cavity cancers in France]. Rev Stomatol Chir Maxillofac 112(3): 164-171.

(16) Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, et al. (2009) Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The international head and neck cancer epidemiology consortium. Oral Oncol 45(9): 743-746.

(17) International Agency for Research on Cancer.IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, IARC Press 2004.

(18) Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. (2007) Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 99(23): 1801-1810.

(19) Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 48(11): 3282-3287.

(20) Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, et al. (2004) The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer 108(5): 741-749.

(21) Dikshit RP, Kanhere S (2000) Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. Int J Epidemiol 29(4): 609-614.

(22) Elwood JM, Pearson JC, Skippen DH, Jackson SM (1984) Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. Int J Cancer 34(5): 603-612.

(23) Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, et al. (1999) Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 10(1): 27-33.

(24) Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. (1998) Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. Cancer 82(7): 1367-1375.

(25) Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF, Jr. (1981) Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. N Engl J Med 304(13): 745-749.

(26) Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, et al. (2003) Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. Int J Cancer 105(5): 681-686.

(27) Choi SY, Kahyo H (1991) Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. Int J Epidemiol 20(4): 878-885.

(28) Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. (2007) Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst 99(10): 777-789.

(29) Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. (2009) Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18(2): 541-550.

(30) Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. (2009) Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 170(8): 937-947.

(31) Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, et al. (2010) Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. Am J Epidemiol 171(12): 1250-1261.

(32) Polesel J, Talamini R, La VC, et al. (2008) Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. Int J Cancer 122(10): 2398-2402.

(33) Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P (1995) Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 31B(5): 301-309.

(34) Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, et al. (2002) Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. Int J Cancer 98(3): 440-445.

(35) Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE (1995) Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. Cancer Causes Control 6(1): 57-67.

(36) Franceschi S, Barra S, La VC, Bidoli E, Negri E, Talamini R (1992) Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. Cancer 70(9): 2227-2233.

(37) Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. (2003) Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 95(23): 1772-1783.

(38) Nandakumar A, Thimmasetty KT, Sreeramareddy NM, et al. (1990) A population-based case-control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. Br J Cancer 62(5): 847-851.

(39) Sankaranarayanan R, Duffy SW, Day NE, Nair MK, Padmakumary G (1989) A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. Int J Cancer 44(4): 617-621.

(40) Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Padmanabhan TK (1989) Tobacco chewing, alcohol and nasal snuff in cancer of the gingiva in Kerala, India. Br J Cancer 60(4): 638-643.

(41) Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Krishan NM (1990) Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. J Epidemiol Community Health 44(4): 286-292.

(42) Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, et al. (1990) Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1(2): 173-179.

(43) Oreggia F, De SE, Correa P, Fierro L (1991) Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. Cancer 67(1): 180-183.

(44) Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, et al. (2008) High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. Arch Med Res 39(2): 189-197.

(45) Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. (1989) Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. Int J Cancer 43(6): 992-1000.

(46) Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Hong WK, Newell GR (1988) Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. Cancer 61(1): 203-208.

(47) Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC (1995) Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. J Oral Pathol Med 24(10): 450-453.

(48) Luo J, Ye W, Zendehdel K, et al. (2007) Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. Lancet 369(9578): 2015-2020.

(49) Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, et al. (2010) Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. Int J Epidemiol 39(1): 182-196.

(50) Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L (1992) Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. Int J Cancer 52(4): 530-533.

(51) Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, et al. (2008) Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. Oral Oncol 44(5): 446-454.

(52) Rahman M, Sakamoto J, Fukui T (2003) Bidi smoking and oral cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 106(4): 600-604.

(53) Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB (1996) Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. Crit Rev Toxicol 26(2): 183-198.

(54) Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, et al. (1995) Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. Eur J Cancer B Oral Oncol 31B(3): 181-187.

(55) Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E (1994) Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. Cancer 73(3): 509-513.

(56) Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van dW, I (1993) Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 22(10): 459-462.

(57) Llewelyn J, Mitchell R (1994) Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. Br J Oral Maxillofac Surg 32(3): 146-152.

(58) International Agency for Research on Cancer.Iarc Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. (1985) Tobacco habits other than smoking, betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines. Lyon, IARC Press 1985 ed.

(59) Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RR, Tsuji M, Rajan B (2009) Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India. Br J Cancer 100(5): 848-852.

(60) Merchant A, Husain SS, Hosain M, et al. (2000) Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. Int J Cancer 86(1): 128-131.

(61) Davis S, Severson RK (1987) Increasing incidence of cancer of the tongue in the United States among young adults. Lancet 2(8564): 910-911.

(62) Depue RH (1986) Rising mortality from cancer of the tongue in young white males. N Engl J Med 315(10): 647.

(63) Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A (1998) Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. Int J Cancer 77(3): 341-346.

(64) Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, et al. (2008) Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17(8): 1974-1981.

(65) Brennan P, Boffetta P (2004) Mechanistic considerations in the molecular epidemiology of head and neck cancer. IARC Sci Publ(157): 393-414.

(66) International Agency for Research on Cancer (2012) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. 96 ed.

(67) Cancela MC, Ramadas K, Fayette JM, et al. (2009) Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. Community Dent Oral Epidemiol 37(4): 342-349.

(68) Polesel J, Dal ML, Bagnardi V, et al. (2005) Estimating dose-response relationship between ethanol and risk of cancer using regression spline models. Int J Cancer 114(5): 836-841.

(69) Turati F, Garavello W, Tramacere I, et al. (2010) A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: Results by subsites. Oral Oncol 46(10): 720-726.

(70) Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC (2007) Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. Br J Cancer 96(9): 1469-1474.

(71) Young TB, Ford CN, Brandenburg JH (1986) An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. Am J Otolaryngol 7(3): 200-208.

(72) Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, et al. (2009) Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. Am J Epidemiol 169(2): 132-142.

(73) Leclerc A, Brugere J, Luce D, Point D, Guenel P (1987) Type of alcoholic beverage and cancer of the upper respiratory and digestive tract. Eur J Cancer Clin Oncol 23(5): 529-534.

(74) Yen TT, Lin WD, Wang CP, Wang CC, Liu SA (2008) The association of smoking, alcoholic consumption, betel quid chewing and oral cavity cancer: a cohort study. Eur Arch Otorhinolaryngol 265(11): 1403-1407.

(75) Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J (1986) Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. Cancer 57(2): 391-395.

(76) Franceschi S, Levi F, La VC, et al. (1999) Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer 83(1): 1-4.

(77) Moir D, Rickert WS, Levasseur G, et al. (2008) A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. Chem Res Toxicol 21(2): 494-502.

(78) Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, et al. (2009) Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18(5): 1544-1551.

(79) International Agency for Research on Cancer.Iarc Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. (2004) Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. Lyon, IARC Press 2004 ed.

(80) Scully C, Prime S, Maitland N (1985) Papillomaviruses: their possible role in oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60(2): 166-174.

(81) Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM (1996) Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5(7): 567-575.

(82) Gillison ML, Shah KV (2001) Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 13(3): 183-188.

(83) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S (2005) Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14(2): 467-475.

(84) Termine N, Panzarella V, Falaschini S, et al. (2008) HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). Ann Oncol 19(10): 1681-1690.

(85) Miller CS, Johnstone BM (2001) Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 91(6): 622-635.

(86) Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ (2006) Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol 31(4): 259-266.

(87) Mork J, Lie AK, Glattre E, et al. (2001) Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 344(15): 1125-1131.

(88) Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. (2010) Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol 39(1): 166-181.

(89) Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, et al. (2001) Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer 85(1): 46-54.

(90) Stewart B (2003) International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report. Diet and nutrition. Lyon, IARC Press.

(91) Franceschi S, Favero A, Conti E, et al. (1999) Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. Br J Cancer 80(3-4): 614-620.

(92) Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, Gridley G, Blot WJ, Hoover RN (1984) Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. Cancer Res 44(3): 1216-1222.

(93) Zheng T, Boyle P, Willett WC, et al. (1993) A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. Eur J Cancer B Oral Oncol 29B(1): 45-55.

(94) Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. (2008) Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. Int J Cancer 122(10): 2330-2336.

(95) Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, et al. (2010) Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(7): 1723-1736.

(96) Ren JS, Freedman ND, Kamangar F, et al. (2010) Tea, coffee, carbonated soft drinks and upper gastrointestinal tract cancer risk in a large United States prospective cohort study. Eur J Cancer 46(10): 1873-1881.

(97) Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R (1994) Mate, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. Epidemiology 5(6): 583-590.

(98) Ide R, Fujino Y, Hoshiyama Y, et al. (2007) A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. Ann Epidemiol 17(10): 821-826.

(99) Loria D, Barrios E, Zanetti R (2009) Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. Rev Panam Salud Publica 25(6): 530-539.

(100) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 371(9612): 569-578.

(101) Vainio H, Kaaks R, Bianchini F (2002) Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. Eur J Cancer Prev 11 Suppl 2: S94-100.

(102) WCRF.World Cancer Research Fund. (2007) Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2end edition. ed. Washington,USA.American Institute for Cancer Research.

(103) D'Avanzo B, La VC, Talamini R, Franceschi S (1996) Anthropometric measures and risk of cancers of the upper digestive and respiratory tract. Nutr Cancer 26(2): 219-227.

(104) Garavello W, Randi G, Bosetti C, et al. (2006) Body size and laryngeal cancer risk. Ann Oncol 17(9): 1459-1463.

(105) Kabat GC, Chang CJ, Wynder EL (1994) The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. Int J Epidemiol 23(6): 1137-1144.

(106) Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsague X, La VC, Franceschi S (2006) Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. Int J Cancer 118(9): 2293-2297.

(107) Ng SK, Kabat GC, Wynder EL (1993) Oral cavity cancer in non-users of tobacco. J Natl Cancer Inst 85(9): 743-745.

(108) Nieto A, Sanchez MJ, Quintana MJ, et al. (2002) BMI throughout life, intake of vitamin supplements and oral cancer in Spain. IARC Sci Publ 156: 259-261.

(109) Nieto A, Sanchez MJ, Martinez C, et al. (2003) Lifetime body mass index and risk of oral cavity and oropharyngeal cancer by smoking and drinking habits. Br J Cancer 89(9): 1667-1671.

(110) Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, et al. (2003) Oral cancer in Southern India: the influence of body size, diet, infections and sexual practices. Eur J Cancer Prev 12(2): 135-143.

(111) Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, et al. (2010) Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. Int J Epidemiol 39(4): 1091-1102.

(112) Brown LM, Gridley G, Diehl SR, et al. (2001) Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. Cancer 92(8): 2102-2108.

(113) Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL (1995) Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. Int J Cancer 63(6): 769-773.

(114) Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA (1996) Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. BMJ 313(7059): 716-721.

(115) Garavello W, Foschi R, Talamini R, et al. (2008) Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer 122(8): 1827-1831.

(116) Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, et al. (1994) Familial risk in oral and pharyngeal cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 30B(5): 319-322.

(117) Mork J, Moller B, Glattre E (1999) Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population-based study. Oral Oncol 35(4): 360-367.

(118) Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. (2009) Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer 124(2): 394-401.

(119) Benhamou S, Tuimala J, Bouchardy C, Dayer P, Sarasin A, Hirvonen A (2004) DNA repair gene XRCC2 and XRCC3 polymorphisms and susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. Int J Cancer 112(5): 901-904.

(120) Danoy P, Michiels S, Dessen P, et al. (2008) Variants in DNA double-strand break repair and DNA damage-response genes and susceptibility to lung and head and neck cancers. Int J Cancer 123(2): 457-463.

(121) Hashibe M, Brennan P, Strange RC, et al. (2003) Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12(12): 1509-1517.

(122) Lacko M, Oude Ophuis MB, Peters WH, Manni JJ (2009) Genetic polymorphisms of smoking-related carcinogen detoxifying enzymes and head and neck cancer susceptibility. Anticancer Res 29(2): 753-761.

(123) McKay JD, Truong T, Gaborieau V, et al. (2011) A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. PLoS Genet 7(3): e1001333.

(124) Michiels S, Danoy P, Dessen P, et al. (2007) Polymorphism discovery in 62 DNA repair genes and haplotype associations with risks for lung and head and neck cancers. Carcinogenesis 28(8): 1731-1739.

(125) Oude Ophuis MB, Roelofs HM, van den Brandt PA, Peters WH, Manni JJ (2003) Polymorphisms of the glutathione S-transferase P1 gene and head and neck cancer susceptibility. Head Neck 25(1): 37-43.

(126) Peters ES, McClean MD, Marsit CJ, Luckett B, Kelsey KT (2006) Glutathione S-transferase polymorphisms and the synergy of alcohol and tobacco in oral, pharyngeal, and laryngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(11): 2196-2202.

(127) Guha N, Boffetta P, Wunsch F, V, et al. (2007) Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. Am J Epidemiol 166(10): 1159-1173.

(128) Velly AM, Franco EL, Schlecht N, et al. (1998) Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol 34(4): 284-291.

(129) Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, et al. (1990) Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1(3): 235-241.

(130) Tezal M, Grossi SG, Genco RJ (2005) Is periodontitis associated with oral neoplasms? J Periodontol 76(3): 406-410.

(131) Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, et al. (2007) Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133(5): 450-454.

(132) Divaris K, Olshan AF, Smith J, et al. (2010) Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. Cancer Causes Control 21(4): 567-575.

(133) Holmes L, Jr., desVignes-Kendrick M, Slomka J, Mahabir S, Beeravolu S, Emani SR (2009) Is dental care utilization associated with oral cavity cancer in a large sample of community-based United States residents? Community Dent Oral Epidemiol 37(2): 134-142.

(134) Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, et al. (2009) Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18(9): 2406-2412.

(135) Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY (2009) Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. BMC Cancer 9: 260.

(136) Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, et al. (2006) Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101(4): 472-480.

(137) Stott-Miller M, Chen C, Chuang SC, et al. (2011) History of Diabetes and risk of head and neck cancer: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21(2): 294-304.

(138) Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z (2004) Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. Diabetes Care 27(3): 770-774.

(139) Chow CW, Tabrizi SN, Tiedemann K, Waters KD (2007) Squamous cell carcinomas in children and young adults: a new wave of a very rare tumor? J Pediatr Surg 42(12): 2035-2039.

(140) Kruse AL, Gratz KW (2009) Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation--a new classification based on a literature review over 30 years. Head Neck Oncol 1: 29.

(141) Wey PD, Lotz MJ, Triedman LJ (1987) Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. Cancer 60(7): 1644-1650.

(142) Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Thakker NS, et al. (2011) Role of medical history and medication use in the aetiology of upper aerodigestive tract cancers in Europe: the ARCAGE study. Ann Oncol 23(4):1053-1060.

(143) Scully C, Bagan JV (2004) Adverse drug reactions in the orofacial region. Crit Rev Oral Biol Med 15(4): 221-239.

(144) Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. (1991) Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 51(11): 3044-3047.

(145) Winn DM, Diehl SR, Brown LM, et al. (2001) Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 12(5): 419-429.

(146) Conway DI, McKinney PA, McMahon AD, et al. (2010) Socioeconomic factors associated with risk of upper aerodigestive tract cancer in Europe. Eur J Cancer 46(3): 588-598.

(147) Schmeisser N, Conway DI, McKinney PA, et al. (2010) Life course social mobility and risk of upper aerodigestive tract cancer in men. Eur J Epidemiol 25(3): 173-182.

(148) Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM (2008) Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Int J Cancer 122(12): 2811-2819.

(149) Ji J, Hemminki K (2005) Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. J Occup Environ Med 47(8): 785-795.

(150) Purdue MP, Jarvholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D (2006) Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. Scand J Work Environ Health 32(4): 270-275.

(151) Ruder AM, Ward EM, Brown DP (2001) Mortality in dry-cleaning workers: an update. Am J Ind Med 39(2): 121-132.

(152) Coble JB, Brown LM, Hayes RB, et al. (2003) Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. J Occup Environ Med 45(8): 869-874.

(153) Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE (1998) Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. Occup Environ Med 55(6): 393-400.

(154) Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, et al. (1992) Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. Epidemiology 3(4): 300-309.

(155) Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB (1997) Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. Occup Environ Med 54(9): 692-695.

(156) Luce D, Stucker I, Icare Study Group (2011) Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. BMC Public Health 11(1): 928.

(157) INSEE (1994) Nomenclature des professions et catégories socio-professionnelles PCS. Paris, 1994 ed.

(158) World Health Organization (2000) Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894 Geneva: World Health Organization, 2000.

(159) Greenland S, Drescher K (1993) Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. Biometrics 49(3): 865-872.

(160) Brady A (1998) sbe21 - Adjusted population attributable fractions from logistic regression. Stata Technical Bulletin 42: 8-12.

(161) Manas A, Cerezo L, de la Torre A, et al. (2012) Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. Clin Transl Oncol 14(10): 740-746.

(162) Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun RJ (2012) [Oropharyngeal candidiasis and radiotherapy]. Cancer Radiother 16(3): 222-229.

(163) Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, et al. (2012) Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. Eur J Cancer Prev 22(1): 90-95.

(164) Legleye S, Rosilio T, Nahon T Alcoolisation, un phénomène complexe. In: Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Editions INPES, 2005.

(165) Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, et al. (2011) Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol 47(8): 725-731.

(166) Szymanska K, Hung RJ, Wunsch-Filho V, et al. (2011) Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. Cancer Causes Control 22(7): 1037-1046.

(167) Pentenero M, Giaretti W, Navone R, et al. (2011) Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma. J Oral Pathol Med 40(3): 214-217.

(168) Gaudet MM, Patel AV, Sun J, et al. (2012) Prospective studies of body mass index with head and neck cancer incidence and mortality. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21(3): 497-503.

(169) Kabat GC, Miller AB, Rohan TE (2007) Body mass index and lung cancer risk in women. Epidemiology 18(5): 607-612.

(170) Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE (2008) Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. Am J Epidemiol 168(2): 158-169.

(171) Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, Ishikawa H, Satoh H, Sekizawa K (2005) Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. Chest 128(3): 1490-1496.

(172) Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee HP, Yu MC (2010) Body mass index and smoking-related lung cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. Br J Cancer 102(3): 610-614.

(173) Olson JE, Yang P, Schmitz K, Vierkant RA, Cerhan JR, Sellers TA (2002) Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. Am J Epidemiol 156(7): 606-615.

(174) Smith L, Brinton LA, Spitz MR, et al. (2012) Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers. J Natl Cancer Inst 104(10): 778-789.

(175) Tarnaud C, Guida F, Papadopoulos A, et al. (2012) Body mass index and lung cancer risk: results from the ICARE study, a large, population-based case-control study. Cancer Causes Control 23(7): 1113-1126.

(176) Yang Y, Dong J, Sun K, et al. (2012) Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. Int J Cancer [Epub ahead of print].

(177) Gallus S, La VC, Levi F, Simonato L, Dal ML, Franceschi S (2001) Leanness and squamous cell oesophageal cancer. Ann Oncol 12(7): 975-979.

(178) Smith M, Zhou M, Whitlock G, et al. (2008) Esophageal cancer and body mass index: results from a prospective study of 220,000 men in China and a meta-analysis of published studies. Int J Cancer 122(7): 1604-1610.

(179) Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J (2008) Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. Am J Clin Nutr 87(4): 801-809.

(180) Mizoue T, Kasai H, Kubo T, Tokunaga S (2006) Leanness, smoking, and enhanced oxidative DNA damage. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(3): 582-585.

(181) Mizoue T, Tokunaga S, Kasai H, Kawai K, Sato M, Kubo T (2007) Body mass index and oxidative DNA damage: a longitudinal study. Cancer Sci 98(8): 1254-1258.

(182) Godschalk RW, Feldker DE, Borm PJ, Wouters EF, van Schooten FJ (2002) Body mass index modulates aromatic DNA adduct levels and their persistence in smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11(8): 790-793.

(183) Liu S, Serdula MK, Williamson DF, Mokdad AH, Byers T (1994) A prospective study of alcohol intake and change in body weight among US adults. Am J Epidemiol 140(10): 912-920.

(184) Wannamethee SG, Field AE, Colditz GA, Rimm EB (2004) Alcohol intake and 8-year weight gain in women: a prospective study. Obes Res 12(9): 1386-1396.

(185) Williamson DF, Forman MR, Binkin NJ, Gentry EM, Remington PL, Trowbridge FL (1987) Alcohol and body weight in United States adults. Am J Public Health 77(10): 1324-1330.

(186) French MT, Norton EC, Fang H, Maclean JC (2010) Alcohol consumption and body weight. Health Econ 19(7): 814-832.

(187) Park SL, Lee YC, Marron M, et al. (2010) The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: Multicenter case-control study. Int J Cancer 128(6): 1449-1461.

(188) Tarleton HP, Park SL, Zhu WM, et al. (2012) Body mass index change in adulthood and lung and upper aerodigestive tract cancers. Int J Cancer 131(6): 1407-1416.

(189) Hashibe M, McKay JD, Curado MP, et al. (2008) Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. Nat Genet 40(6): 707-709.

(190) Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, et al. (2000) Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. Br J Cancer 83(9): 1238-1242.

(191) Krogh P (1990) The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. Acta Odontol Scand 48(1): 85-88.

(192) Meurman JH (2010) Infectious and dietary risk factors of oral cancer. Oral Oncol 46(6): 411-413.

(193) Mohd BM, Mohd HH, Rachel HA, David CR, Mary RA (2010) Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. J Oral Microbiol 2: 5780.

(194) Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, et al. (1992) Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. Am J Epidemiol 135(10): 1093-1102.

(195) Cavin C, Holzhauser D, Constable A, Huggett AC, Schilter B (1998) The coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol protect against aflatoxin B1-induced genotoxicity through a dual mechanism. Carcinogenesis 19(8): 1369-1375.

(196) Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B (2002) Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. Food Chem Toxicol 40(8): 1155-1163.

(197) Majer BJ, Hofer E, Cavin C, et al. (2005) Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2). Food Chem Toxicol 43(3): 433-441.

(198) Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. (2009) Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. Am J Obstet Gynecol 200(2): 130-135.

(199) Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. (2007) Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. Hepatology 46(2): 430-435.

(200) Babich H, Krupka ME, Nissim HA, Zuckerbraun HL (2005) Differential in vitro cytotoxicity of (-)-epicatechin gallate (ECG) to cancer and normal cells from the human oral cavity. Toxicol In Vitro 19(2): 231-242.

(201) Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM (2006) Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. Anticancer Agents Med Chem 6(5): 389-406.

(202) Khafif A, Schantz SP, al-Rawi M, Edelstein D, Sacks PG (1998) Green tea regulates cell cycle progression in oral leukoplakia. Head Neck 20(6): 528-534.

(203) Hsu SD, Singh BB, Lewis JB, et al. (2002) Chemoprevention of oral cancer by green tea. Gen Dent 50(2): 140-146.

(204) Schwartz JL, Baker V, Larios E, Chung FL (2005) Molecular and cellular effects of green tea on oral cells of smokers: a pilot study. Mol Nutr Food Res 49(1): 43-51.

(205) Yuan JM (2011) Green tea and prevention of esophageal and lung cancers. Mol Nutr Food Res 55(6): 886-904.

(206) Zheng J, Yang B, Huang T, Yu Y, Yang J, Li D (2011) Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. Nutr Cancer 63(5): 663-672.

(207) Yuan JM, Sun C, Butler LM (2011) Tea and cancer prevention: epidemiological studies. Pharmacol Res 64(2): 123-135.

(208) Yang G, Zheng W, Xiang YB, et al. (2011) Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. Carcinogenesis 32(11): 1684-1688.

(209) Nechuta S, Shu XO, Li HL, et al. (2012) Prospective cohort study of tea consumption and risk of digestive system cancers: results from the Shanghai Women's Health Study. Am J Clin Nutr 96(5): 1056-1063.

(210) Etzel CJ, Kachroo S, Liu M, et al. (2008) Development and validation of a lung cancer risk prediction model for African-Americans. Cancer Prev Res (Phila) 1(4): 255-265.

(211) Spitz MR, Hong WK, Amos CI, et al. (2007) A risk model for prediction of lung cancer. J Natl Cancer Inst 99(9): 715-726.

(212) Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, et al. (2008) An expanded risk prediction model for lung cancer. Cancer Prev Res (Phila) 1(4): 250-254.

(213) Patil V, Wahab SN, Zodpey S, Vasudeo ND (2006) Development and validation of risk scoring system for prediction of cancer cervix. Indian J Public Health 50(1): 38-42.

(214) Williams LH, Shors AR, Barlow WE, Solomon C, White E (2011) Identifying Persons at Highest Risk of Melanoma Using Self-Assessed Risk Factors. J Clin Exp Dermatol Res 2(6).

(215) Napier SS, Speight PM (2008) Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med 37(1): 1-10.

(216) Lodi G, Porter S (2008) Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. J Oral Pathol Med 37(2): 63-69.

(217) Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, et al. (2010) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst Rev(11): CD004150.

(218) Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, et al. (2012) Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. Tex Dent J 129(5): 491-507.

(219) Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, et al. (2012) Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. Oral Oncol [Epub ahead of print].

(220) Speight PM, Palmer S, Moles DR, et al. (2006) The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. Health Technol Assess 10(14): 1-iv.

(221) Ligier K, Belot A, Launoy G, et al. (2011) Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010. Oral Oncol 47(4): 302-307.

(222) Wilquin JL Tabagisme: le recul se confirme. In: Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Editions INPES.

(223) Charles MA, Eschwege E, Basdevant A (2008) Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. Obesity (Silver Spring) 16(9): 2182-2186.

(224) Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A (2000) Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. Int J Obes Relat Metab Disord 24(9): 1111-1118.

(225) Stommel M, Schoenborn CA (2009) Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. BMC Public Health 9: 421.

(226) Kerber RA, Slattery ML (1997) Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. Am J Epidemiol 146(3): 244-248.

(227) Love RR, Evans AM, Josten DM (1985) The accuracy of patient reports of a family history of cancer. J Chronic Dis 38(4): 289-293.

(228) Ferraroni M, Tavani A, Decarli A, et al. (2004) Reproducibility and validity of coffee and tea consumption in Italy. Eur J Clin Nutr 58(4): 674-680.

(229) Johansson L, Solvoll K, Opdahl S, Bjorneboe GE, Drevon CA (1997) Response rates with different distribution methods and reward, and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire. Eur J Clin Nutr 51(6): 346-353.

(230) Munger RG, Folsom AR, Kushi LH, Kaye SA, Sellers TA (1992) Dietary assessment of older Iowa women with a food frequency questionnaire: nutrient intake, reproducibility, and comparison with 24-hour dietary recall interviews. Am J Epidemiol 136(2): 192-200.

(231) Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. (2005) Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 125(12): 1337-1344.

(232) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. (2008) Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 100(6): 407-420.

(233) Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP (2010) Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. Cancer Causes Control 21(9): 1369-1378.

(234) Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Pawlita M, Turek LP (2012) Complex etiology underlies risk and survival in head and neck cancer human papillomavirus, tobacco, and alcohol: a case for multifactor disease. J Oncol 2012: 571862.

(235) Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Hansson BG, Andersson G (2005) Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 125(9): 991-998.

(236) Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, et al. (2006) Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. Cancer Causes Control 17(7): 957-969.

(237) Lagiou P, Talamini R, Samoli E, et al. (2009) Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. Int J Cancer 124(11): 2671-2676.

(238) Nicolotti N, Chuang SC, Cadoni G, et al. (2011) Recreational physical activity and risk of head and neck cancer: a pooled analysis within the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) Consortium. Eur J Epidemiol 26(8): 619-628.

(239) Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF (2006) Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr 83(5): 1126-1134.

# ANNEXES

# Annexe 1a. Articles inclus dans la revue de littérature.

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Anaya-Saavedra et al. 2008 | base of tongue, oral tongue, gingiva, floor of mouth, palate, buccal mucosa, retromolar area (ICD-10: C01-06) | Mexico | hospital-based case-control study | 62 cases of oral squamous cell carcinoma/248 controls | human papillomavirus, sexual behaviours, family history of cancer, alcohol drinking, tobacco smoking, alcohol-tobacco interaction |
| Andre et al. 1995 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (IDC-O: 141, 143-145) | France | population-based case-control study | 62 cases of oral cavity epidermoid carcinoma/645 controls | tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of alcohol and tobacco |
| Applebaum et al. 2007 | oral tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | United States | population-based case-control study | 187 incident cases of oral cavity cancer/549 controls | human papillomavirus-16, tobacco smoking, alcohol drinking |
| Balaram et al. 2002 | cancer of oral cavity undefined, oropharynx excluded | India | hospital-based case-control study | 591 incident cases of oral cavity cancer/582 controls | tobacco smoking, alcohol drinking, pan-chewing, oral hygiene and dentition, occupation |
| Barasch et al. 1994 | buccal mucosa, gingiva, palate, retromolar trigone, tongue, floor of mouth and anterior tonsillar pillars; comparison floor of mouth vs. gingiva, tongue vs. gingiva and floor of mouth vs. tongue for smoking | United States | case series | 150 incident cases of oral squamous cell carcinoma (40 floor of mouth, 40 tongue, 30 gingiva) | tobacco smoking |
| Berthiller et al. 2009 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | United States, Latin America | pooled analysis of 5 case-control studies | 981 cases of oral cavity cancer/5015 controls | marijuana smoking |
| Blot et al. 1988 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth ( ICD-9: 141, 143-145) | United States | population-based case-control study | incident cases (320 tongue and 423 other oral cavity cancers)/1268 controls | tobacco smoking, alcohol drinking |
| Boffetta et al. 1992 | buccal mucosa, alveolar ridge, floor of mouth, oral tongue, hard palate and soft palate complex (soft palate, anterior tonsillar pillar, lingual aspect of retromolar trigone); separate results for floor of mouth and oral tongue | United States | hospital-based case-control study | cancer cases: 153 floor of mouth, 50 oral tongue, 49 anterior tonsillar pillar, 44 soft palate, 11 retromolar trigone, 5 alveolar ridge, 4 buccal mucosa, 2 hard palate, 41 multiple sites/ 2280 controls | effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx |
| Brugère et al. 1986 | lip, tongue, gum, floor of mouth, buccal mucosa (ICD-8: 140, 141, 143-145) | France | case series in men | cancer cases: 97 lip, 186 mobile tongue, 211 other parts of tongue, 48 gum, 206 floor of mouth, 108 buccal mucosa | tobacco smoking, alcohol drinking |
| Bundgaard et al. 1995 | buccal mucosa including mucosal surfaces of lips, upper and lower alveolus and gingiva, hard palate, tongue, retromolar area, floor of mouth | Denmark | population-based case-control study | 161 incident oral squamous cell carcinoma/400 controls | tobacco smoking, alcohol, joint effect of tobacco and alcohol, dental status, occupation, coffee and tea consumption |
| Cancela et al. 2009 | oral tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-10: C02-C06) | India | prospective cohort study in men | 32 347 subjects followed up, 134 cases of oral cavity cancer | alcohol drinking |
| Castellsague et al. 2004 | oral cavity and oropharynx (ICD-O: C01-C10); separate results for "mouth"(mobile tongue and base of tongue, gum, floor of mouth, palate and other parts of the mouth) | Spain | hospital-based case-control study | 306 incident cases of oral cavity cancer/375 controls | tobacco smoking, alcohol drinking |
| Chitapanarux et al. 2006 | oral cavity undefined in methods but, in results, sites: tongue, gum, floor of mouth, hard palate (ICD-10: | Thailand | case series | 20 cases of oral cavity cancer younger than 45 | cases characteristics related to alcohol drinking, |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | C01-C04, C05.0) | | | years old | tobacco smoking, and family history of cancer |
| Choi et Kahyo 1991 | oral cavity (ICD-9: 140, 141, 143-145) | Korea | hospital-based case-control study | 157 cases of oral cavity cancer/471 controls | cigarettes smoking, alcohol drinking, and joint effect of smoking and drinking |
| Coble et al. 2003 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | Puerto Rico | population-based case-control study in men | 174 cases of oral cavity cancer/413 controls | occupation and solvent exposures |
| Conway et al. 2008 | oral cavity and pharynx; oral cavity undefined but separate results from pharynx | Europe, North America, Latin/Central America, Asia, Africa, Australia | meta-analysis of 41 case-control studies | 15 344 oral and/or pharyngeal cancer cases/33 852 controls | socioeconomic inequalities |
| Dikshit & Kanhere 2000 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, cheek mucosa, hard palate and retromolar area (ICD-O: 140.0-140.9, 141.1-141.5, 143.0-143.9, 144.0-144.9, 145.0-145.2, 145.5-145.9) | India | population-based case-control study in men | 148 cases of oral cavity cancer/260 controls | tobacco smoking and chewing |
| Divaris et al. 2010 | oral cavity and pharyngeal squamous cell carcinoma (ICD-O-3: C0.00-C14.8); separate results for oral cavity | United States | population-based case-control study | 692 incident oral squamous cell carcinomas/1361 controls | oral health indicators |
| Elwood et al. 1984 | tongue and “oral cavity” (ICD-O: 141, 143-145) | Canada | hospital-based case-control study | 133 cases (56 tongue, 17 gum, 26 floor of mouth, 34 other parts of mouth)/374 controls | alcohol drinking, tobacco smoking and dental care |
| Foulkes et al. 1996 | "mouth" (tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth, ICD-9: 141, 143-145) | Brazil | historical cohort study | 1429 first degree relatives of 242 index cases of head and neck carcinoma/934 first degree relatives of the spouses of 156 index cases | familial risk of head and neck carcinoma |
| Franceschi et al. 1992 | tongue, floor of mouth, gum, palate, other and unspecified parts of mouth, other and ill-defined sites within the lip, oral cavity and pharynx (ICD-9: 141, 143-145, 149); separate results for tongue and "mouth" | Italy | hospital-based case-control study in men | 102 tongue cancers, 104 other mouth cancers/726 controls | tobacco smoking, alcohol drinking, diet |
| Franceschi et al. 1999 | oral cavity (ICD-O: C01-C06) and pharynx (C10, C13) | Italy, Switzerland | hospital-based case-control study in men | 274 oral cavity cancers, 364 pharyngeal cancers/1254 controls | comparison between oral and pharyngeal cancers for the effects of smoking and alcohol drinking |
| Franceschi et al. 1999 | tongue and "oral cavity" ( (ICD-9: 141.0-141.9, 143.0-145.8) | Italy | hospital-based case-control study | 271 cases of oral cavity cancer: 163 tongue, 101 “oral cavity” | diet |
| Franco et al. 1989 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | Brazil | hospital-based case-control study | 232 cases of oral cavity cancer (106 tongue, 23 gum, 42 floor of mouth, 61 other parts of mouth)/464 controls | occupational and environmental exposures, diet, coffee, tea and maté consumption, oral health, tobacco smoking, chewing and snuff, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Freedman et al. 2007 | lip, tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.1-C06.9) | United States | prospective cohort study | 492 960 persons; 322 oral cavity cancers | alcohol drinking |
| Freedman et al. 2008 | lip, tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.1-C06.9) | United States | prospective cohort study | 490 802 persons; 319 oral cavity cancers | fruit and vegetables intake |
| Galeone et al. 2010 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-3: | Europe, North America, | pooled analysis of 9 case-control studies | 1191 cases of oral cavity cancer/9028 controls | coffee and tea intake |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Central America | | | |
| Gaudet et al. 2010 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-3: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South America | pooled analysis of 17 case-control studies | 3740 cases of oral cavity cancer/17 438 controls | body mass index |
| Goldstein et al. 1994 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | United States | population-based case-control study | 1065 oral and pharyngeal cancers/1182 controls; number of oral cavity cancer cases unspecified | familial risk in oral and pharyngeal cancer |
| Guha et al. 2007 | lip, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C03.0-C03.1, C03.9, C04.0-C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-C06.2, C06.8, C06.9) | Central Europe, Latin America | 2 hospital-based case-control studies in Central Europe and Latin America | 136 oral cavity cancers/566 controls in Central Europe; 309 oral cavity cancers/1208 controls in Latin America | oral health indicators |
| Gustavsson et al. 1998 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | Sweden | population-based case-control study in men | 545 squamous cell carcinoma of oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus/ 641 controls; separate results for oral cavity (number of cases unspecified) | occupational exposures |
| Hashibe et al. 2007 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | pooled analysis of 15 case-control studies | 717 oral cavity cancers/4015 controls never drinkers; 383 oral cavity cancers/5775 controls never users of tobacco | tobacco in never drinkers; alcohol in never users of tobacco |
| Hashibe et al. 2009 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | pooled analysis of 17 case-control studies | 2993 oral cavity cancers/16 168 controls | tobacco smoking, alcohol drinking and interaction tobacco-alcohol |
| Hayes et al. 1999 | tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | Puerto Rico | population-based case-control study | 342 incident oral cavity (93 tongue, 121 other mouth) and pharyngeal cancers/521 controls | tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Heck et al. 2010 | lip, oral tongue, gum, floor of the mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South/Central America, Australia, India | pooled analysis of 8 case-control studies | 5642 head and neck cancer cases/6069 controls; number of oral cavity cancers unspecified | sexual behaviours |
| Herrero et al. 2003 | lip (excluding external lip), base of tongue, other parts of tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (C00.3-C00.9, C01-C06) | Italy, Spain, Northern Ireland, Poland, Canada, Australia, Cuba, India, | case-control study (hospital and population-based) | 1415 cases of oral cavity cancer/1732 controls | human papillomavirus, sexual behaviours, cigarettes smoking, alcohol drinking, paan chewing |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Sudan | | | |
| Ho et al. 2009 | oral cavity undefined | Taiwan | retrospective cohort study in men | 148 patients with oral potentially malignant disorders | factors related to malignant transformation of oral potentially malignant lesions |
| Hobbs et al. 2006 | oral cavity (ICD-O: C00.3,4 C02.0,1,2,8 C03.0,1 C04.0,1,8 C05.0 C06.0,1,2) | Asia, Europe, United States | meta-analysis including 17 studies | 1656 oral cavity cancers/ number of controls unspecified | human papilloma virus-16 |
| Holmes et al. 2009 | lip, tongue, "mouth" (ICD-O: C00-C06) | United States | cross-sectional study | 30 475 persons | dental care |
| Huebner et al. 1992 | oral cavity and pharynx (ICD-9: 141, 143-146, 148, 149); separate results for tongue (141) and mouth (143-145) | United States | population-based case-control study | 1114 incident cases of oral and pharyngeal cancers/1268 controls; number of oral cavity cancers unspecified | occupation |
| Ide et al. 2007 | tongue, gum, floor, palate, and other parts of mouth (ICD-10: C01-C06) | Japan | prospective cohort study of 20 550 men and 29 671 women | 37 oral cavity cancer cases during a mean follow-up period of 10.3 years | green tea consumption |
| Iype et al. 2001 | lip, buccal mucosa, upper and lower alveolus, hard palate, anterior 2/3 of tongue, floor of mouth, other intraoral unspecified sites (C00, C02-C04, C05.0, C06) | India | case series | 264 cases of oral cavity cancer under the age of 35 years | tobacco chewing and smoking, alcohol drinking, family history of cancer, precancerous lesions |
| Iype et al. 2004 | buccal mucosa: cheeks, retromolar area and vestibule of mouth (C06.0, C06.1, C06.2) | India | case series | 46 cases of cancer of the buccal mucosa under the age of 35 years | tobacco chewing, smoking, alcohol consumption, family history of cancer, precancerous lesions |
| Jayalekshmi et al. 2009 | lip, tongue, "mouth" ( ICD-9: 140, 141, 143-145) | India | retrospective cohort study including 78 140 nonusers of tobacco and alcohol (92 1051 person-years) in women | 92 nonusers of smoked tobacco and alcohol with oral cavity cancer | tobacco chewing |
| Ji & Hemminki 2005 | lip, tongue, "mouth" (ICD-7: 140, 141, 143-144) | Sweden | cohort study | 3,3 million Swedish men and 2,8 million Swedish women | occupation |
| Jovanovic et al. 1993 | lip, floor of mouth, retromolar area, upper and lower alveolar ridge, tongue, cheek mucosa, hard palate (ICD-10: C00, C01-C04, C05.0, C06) | Netherlands | case-case study | 690 oral cavity cancers (tongue excepted)/230 tongue cancers as reference group | comparison between subsites according to alcohol drinking and tobacco smoking |
| Kabat et al. 1994 | tongue, floor of mouth, gums, gingiva, buccal mucosa, palate, retromolar area (ICD: 141, 143-145) | United States | hospital-based case-control study | 1560 oral and pharyngeal cancers/2948 controls; number of oral cavity cancer cases unspecified | body mass index |
| Ko et al. 1995 | lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD: 140, 141, 143-145) | Taiwan | hospital-based case-control study | 107 cases of oral cavity cancer/200 controls | betel chewing, cigarette smoking, alcohol drinking, interaction between these factors |
| Kreimer et al. 2005 | tongue, gum, floor of mouth, palate (ICD: C01-C05) | Europe, North America, South/Central America, Asia, Australia | systematic review of 35 studies on oral cavity cancer | 2642 oral cavity cancers (squamous carcinoma) | human papillomavirus |
| Leclerc et al. 1987 | tongue and "buccal cavity" (ICD-8: 141, 143-145) | France | case series in men | 397 tongue cancers, 363 "buccal cavity" cancers | type of alcoholic beverage |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Lee et al. 2006 | buccal mucosa, tongue, upper and lower gingiva, floor of mouth, hard and soft palate, upper and lower labial mucosa (C00.3-C00.5, C01-C06) | Taiwan | cross-sectional study on 1 046 oral leukoplakias | 477 cases of epithelial dysplasia, 135 carcinomas | prevalence of carcinoma et dysplasia within oral leukoplakia at diagnosis and associated risk factors |
| Lee et al. 2008 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Central Europe, Latin America, United States | pooled analysis of 6 case-control studies | 146 oral cavity cancer cases/2197 controls among never tobacco users; 92 oral cavity cancer cases /1013 controls among never tobacco and alcohol users | involuntary smoking |
| Lewin et al. 1998 | oral cavity undefined | Sweden | population-based case-control study in men | 128 incident cases of oral cavity cancer (squamous cell cancer)/756 controls | tobacco smoking, snus, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Llewelyn & Mitchell 1994 | tongue, buccal mucosa, gingiva, upper and lower alveolus, hard and soft palate, retromolar area, floor of mouth, other parts of oral cavity (C01-C06) | Scotland | case series | 454 oral cavity cancers | tobacco smoking, alcohol drinking |
| Lubin et al. 2009 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South/Central America | pooled analysis of 15 case-control studies | 1990 oral cavity cancers/10 114 controls for smoking analysis/3116 oral cavity cancers/15 589 controls for alcohol analysis | tobacco smoking, alcohol drinking |
| Lubin et al. 2010 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | pooled analysis of 15 case-control studies | 1872 oral cavity cancers/9502 controls for analyses on smoking and BMI; 2563 oral cavity cancers/14 794 controls for analyses on alcohol drinking | body mass index, cigarette smoking, alcohol drinking |
| Luo al. 2007 | “oral cancer” ( ICD-7: 140, 141, 143, 144) | Sweden | retrospective cohort study of 279 897 male construction workers, which 125 576 never-smokers | 258 incident cases of oral cavity cancer/279 897 persons; 60 incident cases in 125 576 never-smokers | tobacco use (smoking and snus) in entire cohort; snus using in cohort of never-smokers |
| Macfarlane et al. 1995 | different definitions of oral cavity across the 3 studies but separate results for: tongue (141), gum (143), floor of mouth (144), other and unspecified parts of mouth (145) | United States, Italy, China | pooled analysis of 3 case-control studies | 590 oral cavity cancers/1300 controls | tobacco smoking, alcohol drinking and diet |
| Machado et al. 2010 | mobile tongue, floor of mouth, palate, buccal mucosa, gingiva (ICD-9: 141, 143-145) | Canada | case series | 53 oral cavity samples | human papillomavirus |
| Marron et al. 2010 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | pooled analysis of 13 studies on drinking cessation and 17 studies on smoking cessation | 3390 oral cavity cancers/12 593 controls for drinking cessation/16 884 controls for smoking cessation | tobacco smoking and alcohol drinking cessation |
| Martin-Granizo et al. 1997 | "anterior oral cavity": mobile tongue, floor of mouth, alveolar mucosa, buccal mucosa, hard palate (C02-C04, C05.0, C06) | Spain | case series | 20 cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity younger than 40 years | tobacco chewing and smoking, alcohol drinking, familial history of cancer |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Merchant et al. 2000 | oral cavity undefined but, in results, tumour location: buccal mucosa, gingiva, floor of mouth, tongue, palate, others parts of the oral cavity (C01-C06) | Pakistan | hospital-based case-control study | 79 cases of oral cavity cancer/149 controls | tobacco smoking, paan with or without tobacco chewing, alcohol drinking, oral submucous fibrosis |
| Miller & Johnstone 2001 | "sites anterior to the anterior tonsillar pillars" | Europe, North America, Australia, Asia, Africa | meta-analysis of 94 studies (11 case reports and 83 case series) | 4680 samples of squamous cell carcinoma | human papillomavirus |
| Mork et al. 2001 | vermilion border of the lips, tongue, floor of mouth, oral cavity not otherwise specified (ICD-7: 140, 141, 143, 144) | Norway, Finland, Sweden | nested case-control study within a cohort of 900 000 persons | cancer location: 57 lip, 57 tongue, 23 floor of mouth, 19 oral cavity not otherwise specified/1568 controls | human papillomavirus |
| Muwonge et al. 2008 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, palate, and buccal mucosa ( ICD-10: C00.1-00.9 C02.0-C02.3 C02.8 C02.9 C03.0 C03.1 C03.9 C04.0 C04.1 C04.8 C04.9 C05.0 C05.9 C06.0-C06.2 C06.8 C06.9) | India | nested case-control study on data from a screening trial study | 282 incident cases of oral cavity cancer/1410 controls | tobacco smoking (bidi, cigarette), paan chewing with or without tobacco, alcohol drinking and interactions between these factors |
| Nandakumar et al. 1990 | lip, tongue excluding base of tongue, alveolus and "mouth" (ICD: 140, 141, 143-145) | India | population-based case-control study | 348 cases of oral cavity cancer/348 controls | paan chewing with or without tobacco, tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), cereal consumption, joint effect of these factors |
| Negri et al. 2009 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-10: C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03, C04, C05.0, C06) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | pooled analysis of 12 case-control studies | 2332 cases of oral cavity cancer/13 627 controls | family history of cancer in first-degree relatives |
| Oreggia et al. 1991 | tongue (ICD-9: 141) | Uruguay | hospital-based case-control study in men | 57 incident cases of tongue cancer/353 controls | tobacco smoking, alcohol drinking, maté consumption, diet, joint effect of these factors |
| Pintos et al. 1994 | lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 140, 141, 143-145) | Brazil | hospital-based case-control study | 169 cases of oral cavity cancer/338 controls | maté, coffee and tea consumption |
| Polesel et al. 2005 | oral cavity undefined but separate results from pharynx | Italy, Switzerland | pooled analysis of 5 case-control studies (3 included data on oral cavity) | 418 cases of oral cavity cancer/1952 controls | alcohol drinking |
| Polesel et al. 2008 | oral cavity undefined but separate results from pharynx | Italy, Switzerland | pooled analysis of 6 case-control studies in male (4 included data on oral cavity) | 314 cases of oral cavity cancer/1161 controls | tobacco smoking |
| Purdue et al. 2006 | "oral cavity" (ICD-7: 141-144) | Sweden | retrospective cohort of Swedish male construction workers | 30 7799 male construction workers; 171 oral squamous cell carcinomas | occupational exposures |
| Purdue et al. 2009 | lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3-00.9, C02.0-02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0-06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, | pooled analysis of 15 case-control studies | oral cavity: 344 cases/3487 controls in never drinkers, 133 cases/527 controls in drinkers of liquor only, 216 cases/2459 controls in drinkers of wine only, 228 cases/986 controls in drinkers of beer only | type of alcoholic beverage |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | | India, Sudan | | | |
| Rahman et al. 2003 | "oral cancer" (ICD-10: C00-C14); studies from Kerala (n=3) and Bangalore (n=2) were limited to subsites C00-C06 | Asia (India, Sri Lanka, Pakistan) | meta-analysis of 12 case-control studies | Kerala: 829 cases, Bangalore: 580 cases of oral cavity cancer/number of controls unspecified | bidi smoking |
| Ren et al. 2010 | oral cavity (ICD-O: C00.1-C06.9) | United States | prospective cohort study of 481 563 subjects (2 584 953 person-years) | 392 oral cavity cancers | consumption of tea, coffee and carbonated soft drinks |
| Ruder et al. 2001 | tongue cancer (141) | United States | cohort study of 1708 dry-cleaning workers | 625 workers exposed at perchloroethylene only; 1083 exposed at perchloroethylene or another solvent | exposure at solvents of dry-cleaning workers |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | gingiva (ICD-O: 143.0-143.1) | India | hospital-based case-control study | 187 cases/895 controls | pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking, pan-tobacco chewing and alcohol drinking |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | oral tongue and floor of mouth (ICD-O: 141.1 -141.4, 144) | India | hospital-based case-control study | 228 cases of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma (188 tongue, 40 floor of mouth)/453 controls | pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking and pan-tobacco chewing |
| Sankaranarayanan et al. 1990 | buccal and labial mucosa (ICD-O: 145.0, 145.1, 145.6, 140.3,140.4) | India | hospital-based case-control study | 414 cases/895 controls | pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking, pan-tobacco chewing and alcohol drinking |
| Schildt et al. 1998 | lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-7: 140, 141, 143-145) | Sweden | population-based case-control study | 410 cases of squamous cell carcinoma/410 controls | moist snuff, tobacco smoking, alcohol drinking and interactions between these factors |
| Spitz et al. 1988 | tongue, floor of mouth and other oral cavity (gingiva, buccal mucosa, retromolar trigone, palate, oral cavity or pharynx not otherwise specified); separate results for tongue and floor of mouth | United States | hospital-based case-control study | cases of squamous cell carcinoma: 37 tongue, 17 floor of mouth, and 43 "other oral cavity" cancers/ 185 controls | tobacco smoking |
| Tezal et al. 2005 | tumour (non-specific), precancerous lesions and any oral soft tissue lesion | United States | cross-sectional study | 13 798 persons | periodontitis, presence of prosthesis, filled/decayed teeth |
| Tezal et al. 2007 | tongue (ICD-O: C01.0-C02.9) | United States | hospital-based case-control study in non-Hispanic white men | 51 cases of tongue cancer/54 controls | chronic periodontitis |
| Tezal et al. 2009 | oral cavity (oral tongue, gum, floor of the mouth, hard palate, buccal mucosa, vestibule, retromolar area, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C02.0-C02.9, C03.0-C03.9, C04.0-C04.9, C05.0, C06.0-C06.2, C06.8, C06.9) | United States | hospital-based case-control study | 100 cases of oral cavity cancer/207 controls | chronic periodontitis |
| Turati et al. 2010 | oral cavity undefined, but separate results from pharynx | Europe, North America, South America, Asia | meta-analysis including 22 studies on oral cavity cancer, 6 studies on tongue cancer | oral cavity (7419 cases), tongue (558 cases) | alcohol drinking |

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Ujpal et al. 2004 | oral cavity undefined | Hungary | hospital-based case-control study | part 1: 200 diabetic patients/280 controls; part 2: 610 oral cavity cancer cases/574 controls | diabetes |
| Vaughan et al. 1997 | oral cavity or pharyngeal cancers; separate results for tongue | United States | 2 population-based case-control studies | 491 oral/pharyngeal cancer cases/724 controls | exposure to perchloroethylene of dry-cleaning workers |
| Velly et al. 1998 | tongue, gum, floor of mouth, other parts of the oral cavity (ICD-9: 141, 143-145) | Brazil | hospital-based case-control study | 306 cases of oral cavity cancer (141 tongue, 32 gum, 56 floor of mouth, 77 other parts of the mouth)/1434 controls | dental health factors |
| Wey et al. 1987 | oral cavity undefined in methods; in results, sites: gingiva, tongue, buccal mucosa, retromolar area, floor of mouth, adjacent sites | United States | case series in women | 45 cases of oral cavity cancer, 14 nonusers of both tobacco or alcohol, 20 users of both substances | comparison between women nonusers of tobacco and alcohol and women users of both |
| Winn et al. 1981 | oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-8: 141, 143-146, 148, 149); separate results for gum and buccal mucosa (143, 145.0, 145.1) | United States | hospital-based case-control study in women | in nonsmokers: 30 cases of gum and buccal mucosa cancer/52 controls; in nonusers of snuff: 74 cases of oral cavity cancer/180 controls | snuff in nonsmokers and cigarettes smoking in nonusers of snuff |
| Winn et al. 1984 | oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-8: 141, 143-146, 148, 149); separate results for tongue, gum, buccal mucosa, floor of mouth and palate | United States | hospital-based case-control study in women | 157 incident and prevalent cases of oral cavity cancer/294 controls | diet |
| Winn et al. 1991 | oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-9: 141, 143-146, 148, 149); separate results for tongue and “other mouth" | United States | population-based case-control study | 866 incident cases of oral and pharyngeal cancer/ 1249 controls; number of oral cavity cancers unspecified | oral conditions, mouthwash use |
| Winn et al. 2001 | oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-O: C01-C14); separate results for oral cavity (palate, base of tongue, other parts of the tongue, floor of mouth, other mouth sites) | Puerto Rico | population-based case-control study | 205 cases of oral cavity cancer/521 controls | mouthwash use |
| Young et al. 1986 | oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cancer; separate results for oral cavity (undefined) | United States | case-control study (controls were non-tobacco or tobacco related cancers) | 202 cases of oral cavity cancer/306 controls (cancers of salivary gland, nasopharynx, paranasal sinus and larynx) | oral health, dentition and mouthwash use; tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol, occupation |
| Yen et al. 2008 | oral cavity undefined | Taiwan | hospital-based case-control study | 191 cases/8080 controls | tobacco smoking, betel quid chewing, alcohol drinking, associations between these factors |
| Zheng et al. 1990 | tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | China | hospital-based case-control study | 404 cases/404 controls | dentition, oral hygiene |
| Zheng et al. 1990 | tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | China | hospital-based case-control study | 404 cases/404 controls | tobacco smoking, alcohol consumption, joint effect of alcohol and tobacco |
| Zheng et al. 1993 | tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143-145) | China | hospital-based case-control study | 404 cases/404 controls | nutrients intake and food groups |
| Znaor et al. 2003 | lip, tongue and "mouth" (ICD-9: 140, 141, 143-145) | India | hospital-based case-control study in men | 1563 patients with oral cavity cancer/1711 controls with non-tobacco related cancers + 1927 healthy hospital visitors | tobacco smoking, pan chewing with or without tobacco, alcohol drinking and interaction between these factors |

# Annexe 1b. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de tabac fumé.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Anaya-Saavedra et al. 2008 | Current smoker/Former smoker vs. never<br>Tobacco smoking ≥25 pack-years vs. never | 7.8 (3.6-16.7)/2.2 (0.9-5.8) (crude OR)<br>27.1 (7.7-95.6) (crude OR) |
| Andre et al. 1995 | Tobacco smoking >20 g/day vs. 0-7 g/day | 8.2 (2.4-28.4) |
| Applebaum et al. 2007 | Tobacco smoking ≥45 pack-years vs. never | 1.8 (1.0-3.2) |
| Balaram et al. 2002 | Tobacco smoking ever vs. never<br>Current cigarette smoking only vs. never smoking<br>Current cigars smoking only vs. never smoking<br>Smoking ≥ 20 bidis/day vs. never smoking | 1.8 (1.2-2.7) in men/ 3.2 (0.6-17.5) in women<br>1.1 (0.6-2.1) in men<br>10.2 (1.1-92.2) in men<br>2.50 (1.4-4.4) in men |
| Blot et al. 1988 | Tobacco smoking >40 g/day for >20 years vs. never<br>Pipe or cigar smoking only vs. never | in men: 3.2 for tongue; 5.2 for other oral cavity sites/ in women: 8.1 for tongue; 9.7 for other oral cavity sites<br>in men: 1.9 for tongue/2.7 for other oral cavity sites |
| Boffetta et al. 1992 | Smoking >35/day vs. ≤15 cigarettes/day<br>Cigar and pipe smoking vs. minimal and light cigarette smoking | 2.3 (1.3-4.0) for floor of mouth; 2.1 (0.9-5.1) for oral tongue; 2.1 (0.7-6.5) for soft palate<br>1.8 (0.9-3.5) for floor of mouth; 0.2 (0.0-2.0) for oral tongue; 2.3 (0.7-7.6) for soft palate |
| Bundgaard et al. 1995 | Tobacco smoking >21 g/day vs. non-smoker<br>Lifetime consumption >236 kg vs. non-smoker | 5.8 (3.1-10.9)<br>6.3 (3.1-12.9) |
| Choi et al 1991 | Current/Former cigarette smoker vs. non-smoker<br>Smoking ≥41 cigarettes/day vs. non-smoker<br>Smoking ≥40 years vs. non-smoker | 2.5 (1.3-4.5)/0.9 (0.4-2.2)<br>6.1 (1.0-36.9)<br>3.0 (1.6-5.8) |
| Dikshit & Kanhere 2000 | Ever tobacco smoking vs. never<br>Bidi /cigarette smoking >30 years vs. never<br>Cumulative years of smoking >500 vs. never | 1.5 (0.9-2.4)<br>4.3 (2.0-9.1)<br>6.0 (2.6-13.7) |
| Elwood et al. 1984 | Smoking >30 cigarettes/day vs. never | 1.6 (NA) |
| Franceschi et al. 1992 | Current cigarette smoker/Former smoker<br>Cigar/pipe smoker only vs. never smoker<br>Smoking ≥25 cigarettes/day vs. never<br>Smoking ≥40 years vs. never | 10.5 (3.2-34.1) for tongue; 11.8 (3.6-38.4) for "mouth"/2.1 (0.6-7.7) for tongue; 3.6 (1.0-12.6) for "mouth"<br>3.4 (0.3-39.1) for tongue; 21.9 (3.8-125.6) for "mouth"<br>9.8 (2.8-33.6) for tongue; 9.6 (2.8-33.1) for "mouth"<br>12.4 (3.6-43.3) for tongue; 14.3 (4.1-49.9) for "mouth" |
| Franceschi et al. 1999 | Current smoker ≥25 cigarettes/day vs. never | 10.7 (5.0-22.8) for oral cavity; 19.3 (8.8-42.4) for pharynx |
| Franco et al. 1989 | Smoking cigarettes only vs. never smoked<br>Cigars ever vs. never smoker<br>Pipe ever vs. never smoker<br>Lifetime consumption >100 pack-years vs. <1 pack-year | 16.4 (2.1-126.0) for tongue; 3.8 (1.2-12.0) for gingiva, floor and other mouth; 6.3 (2.4-16.7) for oral cavity globally<br>19.4 (1.5-249.0) for tongue; 2.1 (0.3-17.0) for gingiva, floor and other mouth; 5.5 (1.2-24.8) for oral cavity globally<br>27.5 (3.0-256.0) for tongue; 11.2 (2.6-48.3) for gingiva, floor and other mouth; 13.9 (4.4-44.2) for oral cavity globally<br>28.0 (3.3-239.0) for tongue; 9.4 (2.2-39.5) for gingiva, floor and other mouth; 14.8 (4.7-47.3) for oral cavity globally |
| Hayes et al. 1999 | Cigarette smoking ever vs. never | 2.3 (0.9-5.9) for tongue cancer in men; 3.7 (1.1-12.4) in women/ 5.4 (1.8-15.9) for "other mouth" in men; 4.2 (1.2-14.8) in women |
| Herrero et al. 2003 | Smoking >30 cigarettes/day vs. never | 4.7 (3.4-6.6) |
| Jovanovic et al. 1993 | Smoking > 20 cigarettes/day | retromolar area vs. tongue: OR=7.5 (3.0-18.5); floor of mouth vs. tongue: OR=6.2 (3.1-12.2) |
| Ko et al. 1995 | Cigarette smoking Current/Former vs. never | 4.6 (1.5-14.0)/3.6 (0.9-14.6) |
| Lewin et al. 1998 | Current smoker vs. never<br>Smoking ≥45 years vs. never | 4.9 (2.6-9.2)<br>6.3 (3.2-12.4) |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| Muwonge et al. 2008 | Ever/ Current/Former smoker vs. never | in men: 1.2 (0.8-1.8)/1.2 (0.8-1.8)/1.0 (0.5-2.1) |
| | Bidi/Cigarette/Cigarette+Bidi smoking vs. never | in men: 1.9 (1.1-3.2)/1.0 (0.6-1.9)/1.0 (0.6-1.7) |
| | Smoking >20 times/day vs. never | in men: 1.6 (0.9-2.9) |
| | Smoking ≥40 years vs. never | in men: 1.4 (0.8-2.5) |
| | Smoking ≥40 pack-years vs. never | in men: 1.3 (0.6-3.0) |
| Nandakumar et al. 1990 | Cigarette/bidi/cigarette+bidi smoking vs. never | in men: 2.1 (1.1-4.2)/1.4 (0.6-3.0)/2.3 (0.6-8.8) |
| | Smoking >25 years vs. never | in men: 2.2 (1.1-4.3) |
| | Smoking >20 cigarettes or bidis/day vs. never | in men: 2.1 (1.0-4.4) |
| Oreggia et al. 1991 | Current/Former vs. never smoker | 29.4 (3.7-234.2)/11.8 (1.4-100.4) |
| | Black vs. Blond tobacco | 4.0 (1.7-9.6) |
| | Smoking ≥31 vs. ≤10 cigarettes/day | 5.2 (2.0-13.3) |
| | Smoking ≥50 vs. ≤29 years | 3.6 (1.0-12.5) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Smoking ≥21 bidi/day vs. never | in men: 3.2 (1.3-7.7) (age adjusted) |
| | Cigarette smoking ever vs. never | in men: 0.5 (0.2-1.5) (age adjusted) |
| | Bidi smoking ≥20 years vs. never | in men: 2.1 (1.2-27.9) (adjusted for paan-tobacco, alcohol and snuff consumption) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Smoking ≥21 bidi/day vs. never | in men: 4.6 (1.9-10.8) (crude); 7.5 (2.6-21.7) (adjusted for paan-tobacco and bidi-cigarette smoking) |
| | Cigarette smoking ever vs. never | in men: 0.5 (0.2-1.1) (crude) |
| | Bidi and cigarette smoking ≥21/day vs. never | 8.9 (3.6-22.2) (adjusted for paan-tobacco and bidi smoking) |
| Sankaranarayanan et al. 1990 | Smoking ≥21 bidi/day vs. never | in men: 2.8 (1.4-5.6) (age and religion adjusted) |
| | Cigarette smoking ever vs. never | in men: 0.6 (0.3-1.2) (age and religion adjusted) |
| | Bidi smoking ≥21 years vs. never | in men: 1.7 (1.1-2.6) (adjusted for paan-tobacco, alcohol and snuff consumption) |
| Schildt et al. 1998 | Ever smoking vs. never | 1.1 (0.7-1.6) |
| Spitz et al. 1988 | Cigarette smoking ≥50 pack-years vs. nonsmokers | in men: 14.5 (4.0-52.5) for tongue; 9.0 (1.4-58.9) for floor of mouth; 2.1 (0.7-6.8) for other oral cavity sites |
| Winn et al. 1981 | Smoking ≥40 cigarettes/day vs. non-smoker in nonusers of snuff | 4.6 (1.6-13.4) |
| Yen et al. 2008 | Tobacco smoking only vs. never | 4.7 (2.7-7.9) |
| | Tobacco smoking and alcohol drinking vs. never | 9.0 (5.4-15.2) |
| | Tobacco smoking, alcohol drinking and betel chewing vs. never | 39.7 (26.0-60.4) |
| Zheng et al. 1990 | Ever/Current/Former smoker vs. never | 2.1 (1.3-3.3)/2.4 (1.5-3.9)/1.1 (0.6-2.1) in men; 2.8 (1.5-5.4)/-/- in women |
| | Smoking pipe only vs. never | 5.7 (2.4-13.5) in men; 4.9 (1.5-15.9) in women |
| | Smoking cigarettes only vs. never | 1.6 (0.9-2.6) in men; 1.9 (0.9-4.4) in women |
| | Smoking >20 cigarette-equivalent/day vs. never | 3.7 (1.8-7.9) in men; 5.9 (1.1-31.7) in women |
| | Smoking >41 years vs. never | 4.5 (2.1-9.6) in men |
| | Smoking >34 pack-years vs. never | 3.7 (1.8-7.4) in men |
| Znaor et al. 2003 | Current/Former smoker vs. never | globally: 1.9 (1.6-2.3)/0.8 (0.7-1.1); tongue: 1.9 (1.5-2.4)/0.9 (0.7-1.3); mouth: 1.8 (1.5-2.2)/0.7 (0.5-0.9) |
| | Tobacco smoking ≥40 years vs. never | 1.6 (1.3-2.1) |
| | Tobacco smoking ≥20g/day | 1.9 (1.5-2.7) |
| | Bidi only/ Cigar or cheroot only/ Cigarette only smoking vs. never | 2.2 (1.8-2.6)/ 4.7 (2.4-9.3)/ 0.9 (0.8-1.2) |
| | Smoking cessation ≥15 years vs. current smoker | 0.5 (0.3-0.8) |
| ***Case series*** | | |
| Barasch et al. 1994 | Tobacco smoking effect: | |
| | comparison between floor of mouth and gingiva | 32.6 (3.3-323.5) |
| | comparison between floor of mouth and tongue | 16.7 (1.9-142.8) |
| | comparing between tongue and gingiva | 1.5 (0.5-4.4) |
| Llewelyn & Mitchell 1994 | Comparison between subsites according to smoking | 79% of cases of floor of mouth cancer, 60% of cases of oral cavity globally and 35% cases of a general household survey were smokers |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Cohort study*** | | |
| Luo al. 2007 | Ever/Current/Former tobacco smoker vs. never user of any tobacco | 2.0 (1.4-2.7)/2.5 (1.7-3.5)/1.1 (0.8-1.7) |
| ***Pooled analyses*** | | |
| Hashibe et al. 2007 | Ever cigarette smoking vs. never in never drinkers<br>Smoking >40 cigarettes/day vs. never in never drinkers<br>Smoking >40 years vs. never in never drinkers | 1.4 (0.9-2.0)<br>1.4 (0.3-6.6)<br>3.2 (1.5-6.8) |
| Hashibe et al. 2009 | Tobacco smoking alone ever vs. never<br>Smoking >20 cigarettes/day vs. never in never drinkers<br>Smoking >20 cigarettes/day vs. never in drinkers of ≥3 drinks/day | 1.7 (1.1-2.8)<br>3.1 (1.1-8.6)<br>15.5 (7.2-33.1) |
| Lubin et al. 2010 | Smoking ≥60 pack-years vs. never<br>Smoking ≥40 vs. 1-19 cigarettes/day | 10.1 (6.1-16.7)<br>0.9 (0.6-1.6) |
| Macfarlane et al. 1995 | Tobacco smoking >33 pack-years vs. never | in men: 2.9 (1.5-5.6) for tongue; 1.7 (0.8-3.8) for gingiva; 3.1 (1.5-6.3) for other and unspecified parts of the mouth<br>in women: 4.9 (2.1-11.4) for tongue; 3.8 (1.0-14.0) for gingiva; 14.2 (2.4-84.3) for floor of mouth; 7.5 (3.2-18.1) for other and unspecified parts of the mouth |
| Marron et al. 2010 | Never/Former vs. Current smokers<br>Tobacco smoking cessation ≥20 years/never smokers vs. Current smokers | 0.20 (0.14-0.29)/0.30 (0.26-0.34)<br>0.19 (0.15-0.24)/0.19 (0.14-0.27) |
| Polesel et al. 2008 | Smoking > 20 cigarettes/day vs. never | 9.1 (7.4-11.2) |
| ***Meta-analysis*** | | |
| Rahman et al. 2003 | Bidi smoking vs. never | 2.0 (1.5-2.9) for studies from Kerala; 2.0 (1.1-3.7) for studies from Bangalore |

# Annexe 1c. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de tabac non fumé.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Blot et al. 1988 | Ever snuff use vs. never in nonsmokers | in women: 6.2 (1.9-19.8) |
| Dikshit & Kanhere 2000 | Tobacco quid chewing yes vs. no chewing<br>Chewing >10 quids/day vs. no chewing<br>Chewing duration >30 years vs. no chewing | 5.8 (3.6-9.5)<br>13.9 (7.1-27.2)<br>23.9 (12.0-47.3) |
| Lewin et al. 1998 | Ever oral snuff use vs. never<br>Current/ Former users vs. never | 1.4 (0.8-2.4)<br>1.0 (0.5-2.2)/1.8 (0.9-3.7) |
| Merchant et al. 2000 | Ever naswar (tobacco+lime) user vs. never | 9.5 (1.7-52.5) |
| Nandakumar et al. 1990 | Ever tobacco chewing vs. never | in men: 3.6 (1.7-7.9); in women: 25.3 (11.2-57.3) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Ever snuff use vs. never | in men: 3.9 (1.2-12.7) (age adjusted); 3.0 (0.7-12.7) (adjusted for paan-tobacco chewing, bidi smoking duration and alcohol drinking) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Ever snuff use vs. never | in men: 3.0 (0.9-9.6) (crude) |
| Sankaranarayanan et al. 1990 | Ever snuff use vs. never | in men: 3.9 (1.5-10.3) (age adjusted); 2.9 (0.9-8.8) (adjusted for paan-tobacco chewing, bidi smoking duration and alcohol drinking) |
| Schildt et al. 1998 | Ever moist snuff use vs. never | 0.8 (0.5-1.3) |
| Winn et al. 1981 | Snuff use ≥50 years vs. never in nonsmokers | 47.8 (9.1-249.5) |
| ***Cohort studies*** | | |
| Jayalekshmi et al. 2009 | Current/Former chewing vs. never<br>Tobacco chewing >40 years vs. never<br>Tobacco chewing >10 times/day vs. never | 5.5 (3.3-9.0)/ 9.2 (4.6-18.1) overall; 3.9 (1.9-8.0)/ 6.7 (2.3-19.4) for tongue; 10.0 (4.6-21.8)/ 16.7 (6.3-44.0) for other mouth sites<br>6.5 (1.5-27.4)<br>9.2 (4.5-18.7) |
| Luo al. 2007 | Ever/Current/Former users of snus never-smokers vs. never-users of any tobacco<br>Snus ≥10 g/day vs. never-users of any tobacco | 0.8 (0.4-1.7)/0.9 (0.4-1.8)/0.7 (0.1-5.0)<br>0.9 (0.4-2.0) |

# Annexe 1d. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation d'alcool.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Anaya-Saavedra et al. 2008 | Current drinker/Former drinker vs. never<br>Drinking ≥16 drink unit-years vs. never | 6.3 (2.8-14.4)/2.0 (0.6-6.7) (crude OR)<br>38.6 (8.7-171.5) (crude OR) |
| Andre et al. 1995 | Alcohol drinking >100 vs. 0-40 g/day | 5.4 (1.9-15.7) |
| Applebaum et al. 2007 | Alcohol drinking ≥25 vs. <3 drinks/week | 4.8 (2.6-8.9) |
| Balaram et al. 2002 | Alcohol drinking ever vs. never<br>Former drinkers vs. never<br>Current drinkers ≥14 drinks/week | 2.2 (1.4-3.3) in men/ 0.3 (0.1-1.4) in women<br>1.8 (0.9-3.3)<br>1.9 (0.9-4.6) |
| Blot et al. 1988 | Alcohol drinking ≥30 drinks/week vs. <1 drink/week | in men: 6.0 for tongue; 12.3 for other oral cavity sites<br>in women: 11.0 for tongue; 6.6 for other oral cavity sites |
| Boffetta et al. 1992 | Alcohol drinking >21 glasses/day vs. ≤1 glass/day<br>Former drinkers vs. drinking ≤1 glass/day | 10.2 (3.9-26.3) for floor of mouth; 8.1 (1.8-36.6) for oral tongue; 3.7 (1.1-12.1) for soft palate<br>1.8 (0.2-15.6) for floor of mouth |
| Bundgaard et al. 1995 | Alcohol drinking >6 drinks/day vs. non-drinker<br>Lifetime consumption >40 000 drinks vs. non-drinker | 8.4 (4.0-17.6)<br>7.5 (3.9-14.7) |
| Castellsague et al. 2004 | Alcohol drinking >10 drinks/day vs. non-drinker | 11.7 (NA) |
| Choi et Kahyo 1991 | Heavy alcohol drinkers (>4 units/day) vs. nondrinkers | 14.8 (5.0-43.7) |
| Elwood et al. 1984 | Alcohol drinking >20 units/week vs. <1 unit./week | 4.5 (NA) |
| Franceschi et al. 1992 | Alcohol drinking ≥60 drinks/week vs. non-drinker | 3.4 (1.4-8.0) for tongue; 3.0 (1.4-6.6) for "mouth" |
| Franceschi et al. 1999 | Alcohol drinking ≥77 vs. 0-20 drinks/week | 31.3 (14.4-67.9) for oral cavity; 11.9 (6.2-22.7) for pharynx |
| Franco et al. 1989 | Lifetime consumption >2 000 vs. <1 kg | 9.7 (1.5-61.1) for tongue; 9.0 (1.6-49.2) for gingiva, floor and other mouth; 8.5 (2.5-29.4) for oral cavity (141, 143-145) |
| Hayes et al. 1999 | Alcohol drinking ever vs. never | 3.8 (0.8-17.0) for tongue in men; 1.0 (0.3-3.4) for women/2.7 (0.8-10.0) for "other mouth" in men; 1.9 (0.6-6.1) in women |
| Herrero et al. 2003 | Drinking 5-6 drinks/day vs. never<br>Drinking >15 drinks/day vs. never | 2.7 (1.7-4.2)<br>3.3 (2.0-5.5) |
| Jovanovic et al. 1993 | Comparison between subsites for alcohol drinking >40 g/day | floor of mouth vs. tongue: OR=3.3 (1.8-6.3); retromolar area vs. tongue: OR=2.2 (1.1-4.7) |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| Ko et al. 1995 | Alcohol drinking current/former vs. never | 2.2 (1.0-4.9)/ 1.0 (0.3-3.3) |
| Lewin et al. 1998 | Alcohol drinking ≥50 g/day vs. never | 5.7 (2.8-11.9) |
| Muwonge et al. 2008 | Ever/Current/Former drinker vs. never | in men: 1.4 (0.9-2.1)/1.4 (0.9-2.2)/1.3 (0.7-2.4) |
| | Drinking Toddy/Arrack/Foreign liquor/Combination of at least two vs. never | in men: 2.5 (0.6-10.9)/2.0 (0.9-4.4)/2.1 (0.9-5.2)/1.5 (0.9-2.5) |
| | Drinking 4-7 vs. 1-3 days/week | in men: 1.7 (1.0-2.7) |
| | Drinking ≥40 years vs. never | in men: 3.3 (1.4-7.7) |
| Oreggia et al. 1991 | Wine drinking ≥201 ml/day vs. nondrinkers | 5.8 (1.7-19.8) |
| | Hard liquor ≥201 ml/day vs. nondrinkers | 3.3 (1.1-9.4) |
| | Total alcohol ≥201 ml/day vs. nondrinkers | 11.6 (3.3-40.7) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Alcohol drinking ever vs. never | 1.9 (1.0-3.5) |
| Sankaranarayanan et al. 1990 | Alcohol drinking ever vs. never | 1.6 (0.99-2.6) |
| Schildt et al. 1998 | Beer/Wine/Liquor vs. never | 1.5 (0.7-3.2)/1.0 (0.6-1.5)/1.5 (0.9-2.3) |
| Young et al. 1986 | Drinking >40 cans/bottles/week of beer vs. never in nonsmokers | 0.23 (NA) |
| | Drinking >40 cans/bottles/week of beer vs. never in smokers of >40 cigarettes/day | 4.30 (NA) |
| | Drinking>20 shots/mixed drinks of liquor/week vs. never in nonsmokers | 2.01 (NA) |
| | Drinking >20 shots/mixed drinks of liquor/week vs. never in smokers of >40 cigarettes/day | 4.30 (NA) |
| Yen et al. 2008 | Alcohol drinking only | 0.9 (0.3-3.1) |
| | Alcohol drinking and tobacco smoking | 9.0 (5.4-15.2) |
| | Alcohol drinking and betel quid chewing | 16.1 (5.3-48.4) |
| Zheng et al. 1990 | Ever/Current/Former drinker vs. never | 1.5 (1.0-2.3)/1.6 (1.1-2.4)/1.2 (0.6-2.4) |
| | Spirits only drinkers vs. never | 1.5 (0.9-2.3) |
| | Beer/wine only drinkers vs. never | 1.0 (0.3-3.1) |
| | Drinking >99 g/day vs. never | 2.8 (1.2-6.3) |
| | Lifetime drinking >999 kg vs. never | 2.3 (1.1-4.8) |
| Znaor et al. 2003 | Ever alcohol drinking vs. never | oral cavity globally: 1.9 (1.7-2.3); tongue: 1.9 (1.5-2.4); “mouth”: 2.1 (1.7-2.5) |
| | Alcohol drinking ≥40 years vs. never | 2.5 (1.5-4.2) |
| | Alcohol drinking >50 ml/day vs. never | 2.9 (2.3-3.8) |
| | Arrack only/ Country liquor only/ Spirits only drinking vs. never | 7.2 (5.1-10.1)/ 1.7 (1.3-2.3)/ 1.0 (0.8-1.4) |
| ***Case series*** | | |
| Llewelyn & Mitchell 1994 | Comparison between subsites according to alcohol drinking | 67% of tongue cancer cases and 73% floor of mouth cancer cases were drinkers vs. 62% of oral cavity cancers globally |
| ***Cohort studies*** | | |
| Cancela et al. 2009 | Current/Former drinker vs. never | 1.5 (1.0-2.2)/1.9 (1.1-3.2) |
| | Alcohol drinking frequency 5-7 days/week vs. never | 1.8 (1.1-2.8) |
| | Alcohol drinking duration >20 years vs. never | 1.8 (1.2-2.8) |
| Freedman et al. 2007 | Alcohol drinking >3 drinks/day vs. <1 drink/day | 1.5 (1.0-2.3) in men; 2.8 (1.3-6.1) in women |
| ***Pooled analyses*** | | |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| Hashibe et al. 2007 | Ever vs. never drinkers in never users of tobacco | 1.2 (0.9-1.5) |
| | Drinking ≥5 drinks/day vs. never in never users of tobacco | 1.2 (0.6-2.6) |
| | Drinking >40 years vs. never in never users of tobacco | 1.2 (0.8-1.7) |
| Hashibe et al. 2009 | Alcohol drinking alone vs. never | 0.8 (0.6-1.0) |
| | Alcohol drinking ≥3 drinks/day vs. never in never smokers | 1.1 (0.6-1.8) |
| | Alcohol drinking ≥3 drinks/day vs. never in smokers of >20 cigarettes/day | 15.5 (7.2-33.1) |
| Lubin et al. 2010 | Alcohol drinking ≥200 drink-years vs. never | 3.2 (2.0-5.2) |
| | Alcohol drinking 5-10 vs. 0.01-0.9 drinks/day | 1.9 (1.2-3.9) |
| Marron et al. 2010 | Never/Former vs. Current drinkers | 0.6 (0.4-1.2)/0.6 (0.4-0.8) |
| | Alcohol drinking cessation ≥20 years/never drinkers vs. Current drinkers | 0.5 (0.3-0.8)/0.7 (0.4-1.2) |
| Polesel et al. 2005 | Alcohol drinking >150 g/day vs. never drinker | 15.0 (NA) |
| Purdue et al. 2009 | Beer only drinker >15 drinks/week vs. never drinker | 6.4 (3.9-10.3) |
| | Liquor only drinker >15 drinks/week vs. never drinker | 3.2 (1.6-6.4) |
| | Wine only drinker >15 drinks/week vs. never drinker | 5.9 (2.3-15.4) |
| ***Meta-analysis*** | | |
| Turati et al. 2010 | Alcohol drinking ≤1 drink/day vs. non or occasional drinker | oral cavity: 1.2 (1.0-1.4) for case-control studies, 0.8 (0.5-1.3) for cohort studies, 1.2 (1.0-1.4) overall |
| | Alcohol drinking ≥4 drinks/day vs. non or occasional drinker | oral cavity: 4.7 (3.8-5.9) for case-control studies, 4.4 (3.1-6.3) for cohort studies, 4.6 (3.8-5.7) overall/tongue: 4.1 (2.5-6.9) for case-control studies |
| | Drinking 10/50/75/100 g of ethanol/day vs. never | oral cavity: 1.3 (1.2-1.3)/3.0 (2.8-3.5)/4.6 (3.7-5.8)/6.7 (5.1-8.7); tongue: 1.1 (1.0-1.1)/1.8 (1.6-2.0)/2.8 (2.2-3.4)/4.2 (3.1-5.6) |

Abbreviations: NA= not available; OR= odds ratio

# Annexe 1e. Résultats des études incluses dans la revue sur la consommation de bétel.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Balaram et al. 2002 | Ever chewers vs. never | 5.1 (3.4-7.8) in men/ 42.4 (23.7-75.6) in women |
| | Paan with tobacco vs. never | 6.1 (3.8-9.7) in men/ 45.9 (25.0-84.1) in women |
| | Paan without tobacco vs. never | 4.2 (1.5-11.8) in men/ 16.4 (4.8-56.5) in women |
| | Current chewers ≥ 10 times/day vs. never | 7.9 (3.2-19.4) in men/ 112.4 (30.9-409.6) in women |
| Herrero et al. 2003 | Paan chewing >10 units/day vs. never | 21.7 (9.7-48.5) |
| Ko et al. 1995 | Betel chewing current/former vs. never chewing | 6.9 (3.1-15.2)/ 4.7 (0.9-22.7) |
| | Betel with unripe betel fruit vs. never chewing | 11.6 (3.7-36.9) |
| | Juice swallowing yes vs. never chewing | 11.4 (4.0-32.0) |
| Merchant et al. 2000 | Paan with tobacco vs. never | 8.4 (2.3-30.6) |
| | Paan without tobacco vs. never | 9.9 (1.8-55.6) |
| Muwonge et al. 2008 | Ever/Current/Former chewer vs. never | in men: 3.1 (2.1-4.6)/2.7 (1.8-4.2)/5.9 (3.0-11.7); in women: 11.0 (5.8-20.7)/9.5 (5.0-18.0).39.0 (15.0-101.8) |
| | Paan with tobacco vs. never | in men: 3.4 (2.2-5.2); in women: 11.8 (6.0-23.3) |
| | Paan without tobacco vs. never | in men: 3.3 (0.9-12.0); in women: 5.4 (2.1-14.1) |
| | Chewing >10 times/day vs. never | in men: 4.0 (2.0-7.8); in women: 18.8 (8.5-41.6) |
| | Chewing ≥40 years vs. never | in men: 5.4 (2.7-10.8); in women: 9.9 (4.2-23.3) |
| | Chewing/swallowing vs. never | in men: 1.2 (0.4-3.6); in women: 25.3 (6.8-94.6) |
| | Chewing/keep in mouth overnight vs. never | in men: 5.8 (2.0-16.7); in women: 10.0 (2.1-48.0) |
| Nandakumar et al. 1990 | Paan chewing with tobacco vs. never | in men: 4.0 (1.8-8.9); in women: 30.4 (12.6-73.4) |
| | Paan chewing without tobacco vs. never | in men: 1.5 (0.6-3.8); in women: 2.2 (0.7-6.5) |
| | Chewing >25 years vs. never | in both sexes: 15.95 (8.4-30.2) |
| | Chewing ≥10 times/day vs. never | 16.6 (6.3-44.3) |
| | Chewing during sleep vs. never chewing | 17.7 (8.7-36.1) |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Paan-tobacco ≥10 times/day vs. never | 13.2 (6.3-27.9) in men |
| Sankaranarayanan et al. 1989 | Paan-tobacco ≥10 times/day vs. never | 6.1 (2.9-13.2) in men |
| | Paan-tobacco ≥70 chewing years vs. never | 4.3 (2.7-6.9) in men; 7.9 (3.4-18.3) in women |
| Sankaranarayanan et al. 1990 | Paan-tobacco ≥40 years vs. never | 29.0 (14.2-59.3) in men |
| | Paan-tobacco ≥70 chewing years vs. never | 14.5 (9.2-22.7) in men; 19.4 (10.3-36.6) in women |
| Yen et al. 2008 | Betel quid chewing only vs. never chewing | 10.9 (3.2-37.3) |
| | Betel chewing and tobacco smoking vs. never chewing never smoking | 21.8 (11.1-42.9) |
| Znaor et al. 2003 | Betel with tobacco/Betel without tobacco chewing vs. never | oral cavity globally: 5.1 (4.3-5.9)/2.2 (1.6-2.9); tongue: 2.7 (2.2-3.4)/1.7 (1.1-2.6); “mouth”: 6.9 (5.7-8.5)/ 2.60 (1.8-3.7) |
| | Chewing duration ≥40 years vs. never | 5.2 (3.7-7.3) |
| | Chewing >5 quids/day vs. never | 11.9 (8.9-15.9) |
| | Cumulative exposure to chewing >1000 vs. never | 13.3 (8.5-20.9) |
| | Chewing cessation ≥15 years vs. current chewers | 0.7 (0.4-1.3) |

**Annexe 1f. Résultats des études incluses dans la revue sur l'alimentation, les consommations de thé, café et maté et l'IMC.**

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| **Coffee/Tea** | | |
| ***Case-control studies*** | | |
| Bundgaard et al. 1995 | Coffee drinker vs. nondrinker | 1.4 (0.4-4.5) |
| | Tea drinker vs. nondrinker | 0.9 (0.6-1.4) |
| Franceschi et al. 1992 | Coffee intake high vs. low tertile | 0.6 (0.3-1.1) for tongue; 0.3 (0.2-0.6) for "mouth" |
| | Tea intake intermediate vs. low tertile | 0.8 (0.5-1.6) for tongue; 0.4 (0.2-0.9) for "mouth" |
| Franceschi et al. 1999 | Coffee and tea highest vs. Lowest quintile | 0.6 (0.4-0.9) |
| Franco et al. 1989 | Coffee drinking ≥6 cups/day vs. ≤1 cups/day | 1.5 (0.9-2.6) for oral cavity; 2.0 (0.8-4.7) for tongue |
| | Tea drinking >30 cups/month vs. <1 cup/month | 1.3 (0.7-2.3) |
| | Maté drinking >30 cups/month vs. <1 cups/month | 1.6 (0.8-3.3) for oral cavity; 3.7 (1.3-10.7) for tongue |
| Oreggia et al. 1991 | Maté drinking ≥2 vs. ≤0.99 l/day | 2.5 (1.2-5.6) |
| Pintos et al. 1994 | Maté drinking ever vs. never | 1.9 (1.1-3.3) |
| | Maté drinking ≥3 units/day vs. never | 2.8 (1.2-6.6) |
| | Coffee drinking ≥4 cups/day vs. ≤1 cup/day | 0.7 (0.3-1.4) |
| | Tea drinking ≥2 cups/day vs. ≤1 cup/day | 1.2 (0.6-2.4) |
| Zheng et al. 1993 | Black tea >1/month vs. ≤1 cup/month | 1.2 (0.4-3.6) |
| | Green tea >1/month vs. ≤1 cup/month | 0.9 (0.3-2.3) |
| ***Cohort studies*** | | |
| Ide et al. 2007 | Green tea drinking ≥5 cups/day vs. <1 cup/day | 0.4 (0.2-1.0) in men and women; 0.6 (0.2-2.1) in men; 0.3 (0.1-1.1) in women |
| Ren et al. 2010 | Coffee intake >3 cups/day vs. never | 0.9 (0.6-1.2) |
| | Hot tea intake ≥1 cup/day vs. never | 0.8 (0.5-1.1) |
| | Iced tea intake ≥1 cup/day vs. never | 0.9 (0.7-1.2) |
| ***Pooled analysis*** | | |
| Galeone et al. 2010 | Coffee drinker vs. non-drinker | 0.6 (0.4-0.9) |
| | Coffee drinking >4 cups/day vs. non-drinker | 0.5 (0.3-0.7) |
| | Tea drinker vs. non-drinker | 1.1 (0.9-1.3) |
| | Tea drinking >1 vs. ≤1 cup/day | 0.9 (0.7-1.3) |
| **Diet** | | |
| ***Case-control studies*** | | |
| Franceschi et al. 1992 | Whole-grain bread and pasta high vs. low tertile | 0.1 (0.01-0.8) for tongue; 0.5 (0.2-1.4) for "mouth" |
| | Butter high vs. low tertile | 2.0 (1.0-4.2) for tongue; 0.9 (0.4-2.0) for "mouth" |
| | Fresh fruits high vs. low tertile | 0.8 (0.5-1.3) for tongue; 0.5 (0.3-0.8) for "mouth" |
| | Green vegetables high vs. low tertile | 0.8 (0.4-1.5) for tongue; 0.4 (0.2-0.8) for "mouth" |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| Franceschi et al. 1999 | White bread high vs. low quintile | 0.8 (0.7-1.0) for tongue; 0.8 (0.6-0.9) for sites 143-145 |
| | Soups high vs. low quintile | 2.0 (1.1-3.6) for tongue; 3.3 (1.5-5.9) for sites 143-145 |
| | Raw vegetables high vs. low quintile | 0.7 (0.5-0.9) for tongue; 0.5 (0.4-0.8) for sites 143-145 |
| | Citrus fruit high vs. low quintile | 0.7 (0.5-1.0) for tongue; 0.5 (0.3-0.8) for sites 143-145 |
| | Olive oil high vs. low quintile | 0.7 (0.5-0.9) for tongue; 0.7 (0.5-1.1) for sites 143-145 |
| | Butter high vs. low quintile | 1.3 (1.0-1.8) for tongue; 1.4 (1.0-1.9) for sites 143-145 |
| Franco et al. 1989 | Citric fruits ≥4/week vs. <1/month | 0.5 (0.3-0.9) |
| | Manioc ≥4/week vs. <1/month | 1.8 (1.1-3.1) |
| | Charcoal-grilled meat ≥4/week vs. <1/month | 5.3 (1.9-15.0) |
| Nandakumar et al. 1990 | Ragi vs. Rice consumption | 29.3 (11.9-72.3) |
| | Wheat vs. Rice consumption | 15.0 (1.9-113.6) |
| | Ragi vs. no ragi | 28.4 (11.6-69.3) |
| Oreggia et al. 1991 | Vegetables <1 vs. ≥5 times/week | 5.3 (1.5-19.4) |
| | Fruits <1 vs. ≥5 times/week | 2.4 (0.8-7.2) |
| Winn et al. 1984 | Fish and shellfish high vs. low consumption | 1.9 (NA) |
| | Pork product high vs. low consumption | 1.6 (NA) |
| | Fruits/vegetables high vs. low consumption | 0.6 (NA) |
| | Cereals/breads high vs. low consumption | 0.6 (NA) |
| Zheng et al. 1993 | Carotene highest vs. lowest intake | 0.5 (0.3-0.9) |
| | Vitamin C highest vs. lowest intake | 0.5 (0.3-0.9) |
| | Fibre highest vs. lowest intake | 0.4 (0.2-0.7) |
| | Consumption of fresh meats, fish, rice, grape, banana, oranges, peach, pear, | OR<1 (statistically significant) |
| | cauliflower, celery, tomato | OR <1 (statistically significant) |
| | Consumption of millet and cornbread | OR >1 (statistically significant) |
| ***Cohort study*** | | |
| Freedman et al. 2008 | Total fruit/vegetable high vs. low consumption | 0.6 (0.4-0.9) for oral cavity/0.9 (0.5-1.6) for oro/hypopharynx/0.7 (0.4-1.1) for larynx |
| | Vegetables high vs. low consumption | 0.6 (0.4-0.8) |
| | Total fruits high vs. low consumption | 0.8 (0.6-1.3) |
| ***Pooled analysis*** | | |
| Macfarlane et al. 1995 | Fibre high vs. low consumption | 0.4 ($p<0.05$) |
| **BMI** | | |
| ***Case-control study*** | | |
| Kabat et al. 1994 | BMI lowest vs. highest quartile | in men: 2.5 (1.6-3.7) for tongue; 3.4 (2.4-4.9) for gingiva and floor of mouth<br>in women: 0.8 (0.4-1.8) for tongue; 2.3 (1.2-4.6) for gingiva and floor of mouth |
| ***Pooled analyses*** | | |
| Gaudet et al. 2010 | BMI at reference >30 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 0.4 (0.3-0.5) |
| | BMI at reference ≤18.5 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 2.2 (1.6-2.9) |
| | BMI 2 to 5 years before >30 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 0.4 (0.3-0.6) |
| | BMI 2 to 5 years before ≤18.5 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 1.8 (0.8-3.9) |
| | BMI at ages 20 to 30 years >30 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 0.6 (0.4-0.9) |
| | BMI at ages 20 to 30 years ≤18.5 vs. 18.6-25 $kg.m^{-2}$ | 0.9 (0.7-1.2) |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| Lubin et al. 2010 | BMI at reference/2-5 years before 25.0-29.9 $kg.m^{-2}$ vs. 18.5-24.9 $kg.m^{-2}$ | 0.5 (0.5-0.6) |
| | BMI at reference/2-5 years before 30.0-34.9 $kg.m^{-2}$ vs. 18.5-24.9 $kg.m^{-2}$ | 0.5 (0.4-0.6) |
| | BMI at reference/2-5 years before 35.0-39.9 $kg.m^{-2}$ vs. 18.5-24.9 $kg.m^{-2}$ | 0.6 (0.4-0.9) |
| | BMI at reference/2-5 years before ≥40 $kg.m^{-2}$ vs. 18.5-24.9 $kg.m^{-2}$ | 0.8 (0.4-1.3) |
| | BMI at reference/2-5 years before <18.5 $kg.m^{-2}$ vs. 18.5-24.9 $kg.m^{-2}$ | 2.6 (2.0-3.4) |

Abbreviations: OR= odds ratio; NA= not available; BMI= body mass index

# Annexe 1g. Résultats des études incluses dans la revue sur les HPV.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Anaya-Saavedra et al. 2008 | Detection of HPV-16/18 DNA positive in oral cavity cancers vs. controls<br>Early age at first sexual intercourse vs. late<br>≥5 lifetime sexual partners vs. <5 | 5.8 (2.4-13.8)<br>p=0.02<br>p=0.03 |
| Applebaum et al. 2007 | HPV-16 serology positive in oral cavity cancer vs. controls | 1.7 (1.0-2.8) |
| Herrero et al. 2003 | Number of lifetime sexual partners 6-10 vs. 0-1/ >100 vs. 0-1<br>Frequency of oral sex often vs. never/ most times vs. never<br>Prevalence of HPV DNA in exfoliated in oral cavity cancers<br>HPV-16 L1 antibodies positive in oral cavity cancers vs. controls<br>HPV-16 E6 antibodies positive in oral cavity cancers vs. controls<br>HPV-16 E7 antibodies positive vs. in oral cavity cancers vs. controls | 0.7 (0.5-1.0) / 0.8 (0.4-1.6)<br>1.5 (1.0-2.1) / 0.6 (0.4-1.1)<br>0.6 (0.3-1.1)<br>1.5 (1.1-2.1)<br>2.6 (1.4-5.0)<br>3.4 (1.6-7.3) |
| Mork et al. 2001 | HPV-16 serology positive in cases vs. controls<br>Prevalence of HPV-16 DNA in tongue cancers | 0.5 (0.1-2.1) for lips, 2.8 (1.2-6.6) for tongue, 3.6 (0.5-26.3) for oral cavity not otherwise specified<br>14% (vs. 50% in oropharyngeal cancers) |
| ***Case series*** | | |
| Machado et al. 2010 | Prevalence of HPV in oral cavity carcinomas | 4% (vs. 73% in oropharyngeal cancers); 81.13% of oral cavity cases positive for HPV located in the floor of mouth and tongue |
| ***Systematic reviews/Meta-analyses*** | | |
| Heck et al. 2010 | **oral cavity:**<br>Ever had oral sex vs. never<br>Age at sexual debut ≤18 vs. ≥19<br>Number of lifetime sexual partners ≥6 vs. 1<br>**base of tongue:**<br>Same-sex relations vs. never<br>Ever having oral sex vs. never | **oral cavity:**<br>0.8 (0.7-0.95) overall; 0.8 (0.6-0.96) in men; 0.9 (0.6-1.5) in women<br>0.8 (0.6-0.9) overall, 0.9 (0.8-1.3) in men; 0.4 (0.3-0.6) in women<br>0.9 (0.7-1.1) overall; 0.9 (0.8-1.2) in men; 0.7 (0.4-1.0) in women<br>**base of tongue:**<br>8.9 (2.1-36.8) in men;<br>1.2 (0.8-1.7) in men; 4.3 (1.1-17.6) in women |
| Hobbs et al. 2006 | HPV-16 detection (all methods) positive in cases vs. controls<br>HPV-16 detected using ELISA positive in cases vs. controls<br>HPV-16 detected using DNA amplification (PCR) positive in cases vs. controls | 2.0 (1.2-3.4) for oral cavity/ 15.1 (2.1-8.9) for tonsil/ 4.3 (2.1-8.9) for oropharynx<br>1.5 (1.0-2.1) for oral cavity/ 3.8 (1.9-7.9) for oropharynx/ 26.9 (4.7-155.1) for tonsil<br>6.0 (1.8-20.2) for oral cavity/ 21.6 (1.2-391.9) for oropharynx/ 12.1 (4.5-32.6) for tonsil |
| Kreimer et al. 2005 | Overall HPV prevalence (detection using PCR-based method)<br>Type-specific prevalence of HPV | 23.5% (21.9-25.1)<br>16% type 16; 8% type 18, 1.7% both types |
| Miller & Johnstone 2001 | Pooled prevalence of HPV detection in the oral cavity tumours<br>Pooled OR for the studies comparing the prevalence of HPV in OSCC and normal mucosa<br>Pooled probability of detecting high-risk vs. low-risk HPVs in OSCC | 29.5% (23%-36.8%) for verrucous carcinoma, 46.5% (37.6-55.5%) for OSCC<br>5.4 (2.5-11.6)<br>0.23 (0.16-0.32) vs. 0.08 (0.05-0.12) (2.8 times greater for high-risk HPV) |

Abbreviations: HPV= Human papilloma virus ; ELISA= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; PCR=polymerase chain reaction; OSCC=oral squamous cell carcinoma

## Annexe 1h. Résultats des études incluses dans la revue sur les antécédents familiaux de cancer.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Anaya-Saavedra et al. 2008 | Familial history of cancer in first-degree relatives vs. no history | 3.6 (1.4-8.9) (crude OR) |
| Foulkes et al. 1996 | Familial history of "mouth" cancer | 3.8 (1.1-13.5) |
| Goldstein et al. 1994 | Familial history of smoking-related cancer in any family member/ in father or brother/ in mother or sister<br>Familial history of other cancer in any family member/ in father or brother/ in mother or sister/ in sister | 1.2 (0.8-1.7)/ 1.4 (0.9-2.1)/ 0.6 (0.3-1.2)<br>1.0 (0.8-1.4)/ 0.9 (0.6-1.2)/ 1.2 (0.9-1.6)/ 1.7 (1.2-2.4) |
| ***Pooled-analysis*** | | |
| Negri et al. 2009 | Familial history of head and neck cancer in first-degree relatives<br>Familial history of non-head and neck tobacco-related cancers or other cancers in first-degree relatives | 1.5 (1.1-2.1)<br>1.1 (0.9-1.3) |

# Annexe 1i. Résultats des études incluses dans la revue sur la santé orale et l'utilisation des bains de bouche.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| **Oral health indicators** | | |
| ***Case-control studies*** | | |
| Balaram et al. 2002 | Tooth cleaning ≤1/day vs. ≥2/day | 0.9 (0.6-1.6) in men/ 3.4 (1.7-6.9) in women |
| | Gum bleeding yes vs. no | 2.8 (1.7-4.7) in men/ 3.4 (1.8-6.2) in women |
| | Dental check-ups yes vs. no | 0.9 (0.6-1.4) in men/ 0.4 (0.2-0.9) in women |
| | Missing teeth >5 vs. ≤5 | 3.9 (2.5-6.2) in men/ 7.6 (3.9-14.9) in women |
| | General oral condition poor vs. good or average | 4.9 (3.1-7.8) in men/ 5.9 (3.0-11.9) in women |
| Bundgaard et al. 1995 | Number of teeth 0-4 vs. >15 | 2.4 (1.3-4.1) |
| | Dental check-ups not regularly vs. regularly | 2.1 (1.3-3.3) |
| Divaris et al. 2010 | Tooth loss 16-28 vs. 0-5 | 1.1 (0.8-1.4) |
| | Tooth mobility yes vs. no | 1.2 (0.9-1.6) |
| | Routine dental visits yes vs. no | 0.7 (0.5-0.9) |
| Elwood et al. 1984 | No regular dental care vs. yes | 1.5 (p>0.05) |
| | No special dental care vs. yes | 1.8 (p<0.05) |
| Franco et al. 1989 | Use of dentures yes vs. no | 0.9 (0.6-1.2) |
| | Broken teeth yes vs. no | 1.3 (0.9-1.8) |
| | Oral care ≥1/year vs. never | 0.6 (0.1-2.3) |
| Guha et al. 2007 | Tooth-brushing infrequent vs. daily | 2.3 (1.4-3.7) |
| | Oral hygiene poor vs. good | 4.5 (1.9-10.4) in central Europe/ 2.9 (1.9-4.5) in Latin America |
| | Missing teeth ≥16 vs. ≤5 | 0.5 (0.2-1.1) in central Europe/ 1.2 (0.8-1.9) in Latin America |
| | Tooth brushing never vs. ≥2/day | 1.4 (0.7-2.9) in central Europe/ 1.2 (0.3-4.8) in Latin America |
| | Using finger, sticks or other instrument vs. toothbrush | 5.3 (2.4-11.7) in Latin America |
| | Gum bleeding always/almost always vs. no | 1.9 (1.1-3.5) in Latin America |
| | Wear a denture | 1.2 (0.8-1.9) in central Europe/ 1.2 (0.9-1.7) in Latin America |
| Tezal et al. 2007 | Alveolar bone loss per mm | 5.2 (2.6-10.4) |
| | Decayed teeth, per tooth | 1.0 (0.9-1.2) |
| | Filled teeth, per tooth | 1.1 (0.9-1.2) |
| | Missing teeth, per tooth | 0.95 (0.9-1.0) |
| Tezal et al. 2009 | Alveolar bone loss, per mm | 4.5 (3.0-6.8) |
| | Missing teeth, per tooth | 1.0 (0.9-1.1) |
| Velly et al. 1998 | Use of dentures ≥9 years vs. never | 0.7 (0.5-1.2) for oral cavity/0.4 (0.2-0.9) for tongue/1.2 (0.4-3.8) for floor of mouth/ 0.9 (0.4-2.1) for other mouth |
| | Dentures-associated sores yes vs. never dentures | 1.5 (0.9-2.5) for oral cavity/3.2 (1.4-7.6) for tongue/0.7 (0.2-2.5) for floor of mouth/1.3 (0.6-2.9) for other mouth |
| | Broken teeth yes vs. no | 1.1 (0.8-1.7) for oral cavity/ 1.3 (0.6-2.7) for tongue/1.2 (0.4-3.2) for floor of mouth/1.0 (0.5-1.9) for other mouth |
| | Tooth brushing infrequent vs. daily | 1.7 (1.1-2.8) for oral cavity/2.1 (1.0-4.3) for tongue/0.9 (0.2-3.3) for floor of mouth/2.4 (1.0-5.4) for other mouth |
| Winn et al. 1991 | Use of upper dentures yes vs. no | 77% of the patients with upper gingiva cancer vs. 47% of the controls |
| | Use of lower dentures yes vs. no | 55% of the patients with lower gingiva cancer vs. 35% of the controls |
| Zheng et al. 1990 | Use of dentures vs. never | 1.0 (0.6-1.6) in men, 1.3 (0.7-2.3) in women |
| | Wearing metal dentures vs. never | 5.5 (0.6-48.2) in men |
| | Loss of 15-32 teeth vs. no loss | 5.3 (2.3-11.9) in men, 7.3 (2.5-21.6) in women |
| | No tooth-brushing vs. yes | 6.9 (2.5-19.4) in men, 2.5 (0.9-7.5) in women |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Cross-sectional studies*** | | |
| Holmes et al. 2009 | Use of dental care during the past 12 months yes vs. no | 0.4 (0.1-1.1) |
| Tezal et al. 2005 | Clinical attachment loss >1.5 vs. .≤ 1.5 mm | 4.6 (2.3-9.3) |
| | Caries >1 vs. ≤ 1 tooth | 1.9 (0.9-2.9) |
| | Prosthesis yes vs. no | 1.5 (0.7-3.1) |
| | Fillings >8 vs. ≤8 teeth | 0.7 (0.4- 1.1) |
| Young et al. 1986 | Dentures that hurt vs. no dentures | 5.9 (2.3-15.2) in men, 1.6 (0.4-6.6) in women |
| | Dentures that are loose or ill-fitting | 3.2 (1.5-6.7) in men, 2.2 (0.7-7.1) in women |
| **Mouthwash use** | | |
| ***Case-control studies*** | | |
| Guha et al. 2007 | Mouthwash use ≥2/day vs. never | 5.9 (2.9-11.8) in Latin America |
| Divaris et al. 2010 | Mouthwash use ever vs. never | 0.9 (0.8-1.2) |
| Winn et al. 1991 | Mouthwash use ever vs. never | 1.2 (NA) for tongue and "other mouth" cancer in men; 1.4 (NA) and 2.0 (NA) respectively in women |
| Winn et al. 2001 | Mouthwash use ever vs. never | 1.1 (0.7-1.8) for the oral cavity globally; 0.4 (0.2-1.0) for palate; 1.6 (0.8-3.6) for base of tongue; 1.4 (0.7-3.1) for other tongue; 1.4 (0.6-3.2) for floor of mouth; 1.4 (0.3-3.5) for other mouth |
| Young et al. 1986 | Mouthwash use ever vs. never | 1.0 (0.7-1.6) in men; 0.5 (0.3-1.1) in women |
| **Oral mucosa diseases** | | |
| ***Case-control studies*** | | |
| Merchant et al. 2000 | Oral submucous fibrosis yes vs. no | 19.1 (4.2-87.7) |
| Zheng et al. 1990 | Leukoplakia/Lichen planus yes vs. no | in men: 17.6 (2.2-140.5)/31.2 (4.0-247.2) |
| ***Cohort study*** | | |
| Ho et al. 2009 | Malignant transformation rate of precancerous lesions | 7.6 per 100 person-years for epithelial dysplasia, 5.2 for verrucous hyperplasia, 3.3 for hyperkeratosis and epithelial hyperplasia |
| | Risk of malignant transformation of tongue vs. buccal mucosa lesions | 2.4 (1.4-4.2) |
| ***Cross-sectional study*** | | |
| Lee et al. 2006 | Prevalence of squamous cell carcinoma in leukoplakias | 12.9% |
| | Risk of malignant transformation of leukoplakia of the tongue/floor of the mouth versus buccal mucosa | 2.7 (1.8-4.2) |
| | Risk of transformation of non-homogeneous lesions vs. homogeneous lesions | 28.1 (10.3-77.2) |
| | Risk of transformation of non-homogeneous leukoplakia of the tongue/floor of the mouth vs. buccal mucosa | 43.1 (15.2-122.4)/13.9 (4.9-38.6) |

# Annexe 1j. Résultats des études incluses dans la revue sur les professions et les expositions professionnelles.

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| ***Case-control studies*** | | |
| Balaram et al. 2002 | Industrial worker | in men 2.2 (1.3-3.8)/in women 2.3 (0.8-6.6) |
| | Farmer | in men 2.8 (1.6-4.7)/in women 2.2 (0.6-7.7) |
| Bundgaard et al. 1995 | Textile worker | 1.4 (0.6-3.1) |
| | Waiter | 2.9 (0.6-13.5) |
| Coble et al. 2003 | Sugarcane industry worker | 3.4 (1.2-9.4) |
| | Sugarcane farmer | 4.4 (1.4-13.6) |
| Gustavsson et al. 1998 | Polycyclic aromatic hydrocarbons (high vs. never) | 1.4 (0.9-2.3) |
| | Formaldehyde | 1.3 (0.6-2.5) |
| | Phenoxy acids | 1.6 (0.6-4.2) |
| | Chromium | 1.6 (0.6-4.1) |
| | Nickel | 1.5 (0.6-4.2) |
| | Leather dust | 2.2 (0.5-8.7) |
| Huebner et al. 1992 | Boiler/furnace operators | in men, tongue cancer: 2.3 (0.8-6.8); mouth cancer: 1.7 (0.6-4.8) |
| | Petroleum industry workers | in men, tongue cancer: 3.2 (1.2-8.9) |
| | Transportation workers | in men, mouth cancer: 1.7 (1.0-2.6) |
| Vaughan et al. 1997 | Dry-cleaning workers ever vs. never | 1.2 (0.3-4.6) for oral cavity and pharynx; 2.3 (0.4-12.6) for tongue cancer |
| | Exposure to perchloroethylene probable (probability of exposure >50%) | 1.5 (0.2-9.5) for oral cavity and pharynx |
| ***Cohort studies*** | | |
| Ji and Hemminki 2005 | **in men:** | **in men:** SIR |
| | Dentists | 2.9 (1.1-5.4) for tongue cancer |
| | Sale | 1.4 (1.1-1.7) for tongue cancer; 1.3 (1.1-1.5) for mouth cancer |
| | Shop | 1.4 (1.0-1.9) for tongue cancer |
| | Fishermen | 1.9 (1.4-2.5) for lip cancer |
| | Miners | 1.5 (1.0-2.0) for lip cancer |
| | Seamen | 2.7 (1.6-4.2) for lip cancer |
| | Transport | 1.7 (1.2-2.3) for lip cancer |
| | Painter | 1.4 (1.0-1.9) for mouth cancer |
| | Construction | 1.4 (1.1-1.6) for lip cancer |
| | Printer | 1.5 (1.0-2.2) for mouth cancer |
| | Beverage | 5.9 (1.9-12.3) for tongue cancer |
| | Packers | 1.2 (1.1-1.4) for lip cancer |
| | Waiters | 5.4 (2.3-9.8) for tongue cancer; 5.9 (3.2-9.7) for mouth cancer |
| | Cooks | 4.8 (2.6-7.8) for tongue cancer; 2.3 (1.0-4.0) for mouth cancer |
| | Hairdressers | 2.4 (1.1-4.3) for tongue cancer |
| Purdue et al. 2006 | **in women:** | **in women:** SIR |
| | Launderers | 2.2 (1.0-3.8) for lip cancer |
| | Mineral wool high exposure vs. never | 1.2 (0.5-3.0) |
| | Cement dust high exposure vs. never | 1.2 (0.5-3.0) |
| | Metal dust ever vs. never | 1.3 (0.8-2.1) |
| | Solvents ever vs. never | 1.3 (0.8-2.0) |
| | Diesel fumes ever vs. never | 1.1 (0.7-1.6) |

| Study reference | Exposure category | Odds ratio/ Relative risk/ Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|
| | Dry-cleaning workers | SMR=5.0 (1.6-11.7) |
| Ruder et al. 2001 | Time since first employment >20 years & duration <5 years | SMR=13.6 (3.7-38.3) |
| | Perchloroethylene only /Perchloroethylene & other solvents | SMR=9.0 (1.9-26.4)/ 3.0 (0.4-10.9) |

Abbreviations: SIR= standardized incidence ratio SMR= standardized mortality ratio

Annexe 2. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les consommations de tabac et d'alcool, après ajustement supplémentaire sur le niveau d'études, la situation familiale, l'IMC et l'histoire familiale de cancer des VADS.

| | | | Tous les sujets | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **N cas** | **N témoins** | **OR (IC 95%)[1, 2]** |
| **Statut tabagique** | **Durée** (ans) | **Quantité** (g/j) | | | |
| Non-fumeurs | | | 62 | 1262 | 1 (référence) |
| Fumeurs actifs | 1-30 | 1-9 | 6 | 83 | [1]2,2 (0,9-4,9) |
| | | 10-19 | 44 | 185 | **4,3 (2,0-9,2)** |
| | | 20-29 | 40 | 44 | **7,0 (3,2-15,3)** |
| | | 30-39 | 13 | 16 | **8,0 (3,4-18,8)** |
| | | ≥40 | 14 | 11 | **7,9 (3,3-19,1)** |
| | 31-40 | 1-9 | 11 | 55 | **6,6 (2,8-15,7)** |
| | | 10-19 | 94 | 102 | **13,2 (5,9-29,2)** |
| | | 20-29 | 70 | 52 | **21,2 (9,4-47,9)** |
| | | 30-39 | 42 | 27 | **24,4 (10,6-57,8)** |
| | | ≥40 | 38 | 23 | **24,2 (9,8-59,4)** |
| | >40 | 1-9 | 15 | 54 | **6,9 (3,8-16,7)** |
| | | 10-19 | 46 | 95 | **13,9 (6,9-32,2)** |
| | | 20-29 | 54 | 36 | **22,2 (10,4-48,8)** |
| | | 30-39 | 21 | 15 | **25,7 (9,6-62,8)** |
| | | ≥40 | 27 | 20 | **27,2 (8,8-63,4)** |
| Ex-fumeurs[†] | 1-30 | 1-9 | 17 | 368 | [1]0,8 (0,5-1,4) |
| | | 10-19 | 25 | 398 | 1,6 (1,0-2,5) |
| | | 20-29 | 15 | 228 | **2,6 (1,6-4,2)** |
| | | 30-39 | 8 | 85 | **3,0 (1,7-5,3)** |
| | | ≥40 | 11 | 61 | **2,9 (1,7-5,3)** |
| | 31-40 | 1-9 | 7 | 52 | **2,5 (1,4-4,3)** |
| | | 10-19 | 18 | 71 | **4,2 (1,9-8,3)** |
| | | 20-29 | 20 | 46 | **7,8 (4,5-13,2)** |
| | | 30-39 | 11 | 27 | **8,2 (3,3-15,5)** |
| | | ≥40 | 6 | 25 | **9,0 (4,5-20,0)** |
| | >40 | 1-9 | 5 | 21 | **2,5 (1,3-4,5)** |
| | | 10-19 | 11 | 31 | **4,9 (2,8-8,5)** |
| | | 20-29 | 7 | 24 | **7,9 (4,4-16,7)** |
| | | 30-39 | 3 | 9 | **9,0 (4,9-16,9)** |
| | | ≥40 | 4 | 11 | **8,9 (4,7-17,0)** |
| Statut alcool | | | | | |
| Non-buveurs | | | 46 | 306 | 1 (référence) |
| Buveurs | <0.6 verres/j | | 65 | 921 | [2]**0,6 (0,3-0,9)** |
| | 0.6-2.0 verres/j | | 81 | 932 | **0,6 (0,3-0,9)** |
| | 2.1-4.5 verres/j | | 161 | 787 | 1,1 (0,6-1,7) |
| | >4.5 verres/j | | 396 | 583 | **2,7 (1,6-4,4)** |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, consommation d'alcool (verres/j), niveau d'études, situation familiale, IMC 2 ans avant l'entretien et l'antécédent familial de cancer des VADS.
[2]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, consommation de tabac (statut, quantité, durée), niveau d'études, situation familiale, IMC 2 ans avant l'entretien et l'antécédent familial de cancer des VADS.

Annexe 3. Tests de comparaison des odds ratios associés avec le tabac et l'alcool entre les localisations anatomiques de la cavité orale.

| | Quantité tabac | Durée tabac | Quantité alcool |
|---|---|---|---|
| BL/LM | 0,8 | 0,1 | 0,2 |
| BL/G | **0,05** | 0,3 | **0,02** |
| BL/PB | **0,05** | 0,8 | **0,04** |
| BL/PM | 0,3 | 0,7 | 0,8 |
| BL/AB | 0,9 | 0,7 | 0,7 |
| LM/G | **0,04** | 0,9 | 0,2 |
| LM/PB | 0,8 | **0,05** | **0,02** |
| LM/PM | 0,4 | 0,1 | 0,4 |
| LM/AB | 0,9 | 0,09 | 0,1 |
| G/PB | **0,03** | **0,02** | **0,003** |
| G/PM | **0,01** | 0,2 | 0,07 |
| G/AB | **0,05** | 0,2 | **0,001** |
| PB/PM | **0,04** | 0,09 | **0,003** |
| PB/AB | 0,07 | 0,8 | 0,08 |
| PM/AB | 0,4 | 0,9 | 0,5 |
| LM+PB+G+AB+PD/BL+PM † | 0,5 | 0,3 | 0,7 |

BL: base de la langue, LM: langue mobile, G: gencives, PB: plancher buccal, PM: palais mou, PD : palais dur, AB: autres sites de la cavité orale

† Comparaison entre les ORs de la cavité orale stricte (LM+PB+G+AB+PD) et les sites rattachés à l'oropharynx (BL+PM)

Annexe 4. Odds ratios associés avec l'IMC, l'histoire familiale de cancer des VADS, l'antécédent de candidose orale et les consommations de thé et café par localisation anatomique de la cavité orale.

| | **Base de la langue** (N cas=130) | | **Langue mobile** (N cas=162) | | **Gencives** (N cas=37) | | **Plancher buccal** (N cas=188) | | **Palais mou** (N cas=74) | | **Autres sites** (N cas=81) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] | N | OR (IC 95%) [1] |
| **IMC à l'entretien (kg/m$^2$)** | | | | | | | | | | | | |
| <18.5 | 24 | **12,2 (5,4-27,3)** | 24 | **8,2 (3,8-17,3)** | 5 | **9,6 (2,6-35,1)** | 22 | **3,9 (1,7-8,7)** | 10 | 1,6 (0,6-4,2) | 11 | **5,7 (1,9-16,7)** |
| 18.5-24.9 | 66 | 1 (réf) | 85 | 1 (réf) | 24 | 1 (réf) | 112 | 1 (réf) | 48 | 1 (réf) | 53 | 1 (réf) |
| 25.0-29.9 | 30 | **0,4 (0,3-0,8)** | 43 | **0,5 (0,3-0,9)** | 7 | **0,1 (0,0-0,5)** | 43 | **0,4 (0,3-0,6)** | 13 | **0,4 (0,2-0,7)** | 12 | **0,2 (0,1-0,5)** |
| ≥30 | 6 | **0,1 (0,0-0,5)** | 7 | **0,2 (0,1-0,5)** | 0 | - | 9 | **0,1 (0,0-0,3)** | 2 | **0,1 (0,0-0,5)** | 2 | **0,1 (0,0-0,4)** |
| **IMC deux ans avant l'entretien (kg/m$^2$)** | | | | | | | | | | | | |
| <18.5 | 6 | 2,6 (0,8-8,0) | 11 | **3,8 (1,3-10,8)** | 0 | - | 6 | 1,8 (0,2-3,2) | 1 | 1,4 (0,1-3,6) | 3 | 1,6 (0,5-4,1) |
| 18.5-24.9 | 61 | 1 (réf) | 80 | 1 (réf) | 23 | 1 (réf) | 104 | 1 (réf) | 48 | 1 (réf) | 53 | 1 (réf) |
| 25.0-29.9 | 38 | **0,4 (0,2-0,8)** | 47 | 0,8 (0,5-1,2) | 10 | **0,3 (0,1-0,9)** | 54 | 0,7 (0,5-1,1) | 19 | 0,6 (0,3-1,2) | 15 | **0,4 (0,2-0,8)** |
| ≥30 | 18 | 0,5 (0,2-1,1) | 17 | **0,4 (0,2-0,9)** | 3 | 0,1 (0,0-1,1) | 17 | **0,3 (0,1-0,6)** | 3 | **0,1 (0,0-0,6)** | 7 | **0,3 (0,1-0,8)** |
| **IMC à l'âge de 30 ans (kg/m$^2$)** | | | | | | | | | | | | |
| <18.5 | 4 | 1,4 (0,4-4,6) | 9 | 2,1 (0,9-4,9) | 2 | 1,3 (0,5-3,9) | 6 | 0,9 (0,3-2,7) | 3 | 0,7 (0,1-3,2) | 4 | 1,0 (0,1-3,9) |
| 18.5-24.9 | 88 | 1 (réf) | 115 | 1 (réf) | 24 | 1 (réf) | 137 | 1 (réf) | 59 | 1 (réf) | 59 | 1 (réf) |
| 25.0-29.9 | 19 | **0,4 (0,2-0,9)** | 17 | **0,4 (0,2-0,8)** | 5 | 0,7 (0,2-2,4) | 28 | 0,8 (0,5-1,3) | 8 | 0,6 (0,3-1,3) | 12 | 0,7 (0,3-1,6) |
| ≥30 | 4 | 0,6 (0,1-2,7) | 3 | 0,3 (0,2-1,5) | 0 | - | 3 | 0,4 (0,1-1,8) | 1 | 0,5 (0,1-4,3) | 1 | 0,5 (0,1-3,7) |
| **Antécédent familial cancer VADS** | | | | | | | | | | | | |
| Non | 73 | 1 (réf) | 106 | 1 (réf) | 24 | 1 (réf) | 138 | 1 (réf) | 50 | 1 (réf) | 58 | 1 (réf) |
| Oui | 17 | **3,3 (1,7-6,6)** | 17 | **2,2 (1,1-4,2)** | 1 | 1,6 (0,6-4,1) | 13 | 1,5 (0,7-3,0) | 9 | **2,5 (1,0-5,8)** | 5 | 1,2 (0,5-2,9) |
| **Antécédent de candidose orale** | | | | | | | | | | | | |
| Non | 120 | 1 (réf) | 145 | 1 (réf) | 36 | 1 (réf) | 180 | 1 (réf) | 71 | 1 (réf) | 77 | 1 (réf) |
| Oui | 3 | 1,5 (0,6-13,3) | 5 | **7,3 (1,9-27,2)** | 0 | - | 3 | 3,3 (0,7-15,1) | 1 | 3,6 (0,4-39,8) | 1 | 3,0 (0,3-30,2) |
| **Statut thé** | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Non-buveur | 80 | 0,9 (0,5-1,6) | 102 | 1,2 (0,7-2,1) | 20 | 1,6 (0,5-5,3) | 128 | 1.4 (0,8-2,3) | 48 | 4,5 (1,6-12,2) | 55 | 3,5 (1,3-9,8) |
| Buveur | 37 | 1 (réf) | 36 | 1 (réf) | 10 | 1 (réf) | 38 | 1 (réf) | 13 | 1 (réf) | 13 | 1 (réf) |
| **Statut café** | | | | | | | | | | | | |
| Non-buveur | 6 | 0,9 (0,3-1,6) | 8 | 0,4 (0,1-1,9) | 4 | 1,7 (0,3-8,5) | 8 | 1,1 (0,4-3,2) | 4 | 2,4 (0,6-8,6) | 4 | 1,1 (0,2-5,4) |
| Buveur | 123 | 1 (réf) | 152 | 1 (réf) | 33 | 1 (réf) | 179 | 1 (réf) | 67 | 1 (réf) | 77 | 1 (réf) |

[1] Les modèles logistiques contiennent les variables âge, sexe, département de résidence, niveau d'études, situation familiale, statut, quantité et durée de tabac, quantité d'alcool, IMC, antécédent familial de cancer des VADS, antécédent de candidose orale et statut thé et café.

Les cas de cancer du palais dur (17 sujets) ont été exclus de la régression polytomique. Les tests de comparaison des ORs sont non-significatifs pour toutes les variables.

Annexe 5. Risque de cancer de la cavité orale associé avec les antécédents médicaux déclarés comme étant diagnostiqués par un médecin.

| Antécédents personnels | Cas N | Témoins N | OR (95% CI) [1] | OR (95% CI) [2] |
|---|---|---|---|---|
| **Tuberculose** | | | | |
| Non | 650 *(94,3)* | 3228 *(92,7)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 28 *(4,1)* | 125 *(3,6)* | 1,4 (0,8-2,4) | 1,5 (0,8-2,7) |
| **Bronchite chronique** | | | | |
| Non | 571 *(82,9)* | 3032 *(87,1)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 79 *(11,5)* | 271 *(7,8)* | **1,4 (1,1-1,9)** | 1,7 (0,9-2,7) |
| **Asthme** | | | | |
| Non | 632 *(91,7)* | 3090 *(88,8)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 38 *(5,5)* | 240 *(6,9)* | 1,1 (0,7-1,6) | 0,9 (0,5-1,4) |
| **Rhinite récurrente** | | | | |
| Non | 623 *(91,5)* | 2843 *(81,7)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 32 *(4,6)* | 354 *(10,2)* | **0,7 (0,5-0,9)** | **0,6 (0,4-0,9)** |
| **Saignement nasal récurrent** | | | | |
| Non | 632 *(91,7)* | 3043 *(87,4)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 16 *(2,3)* | 142 *(4,1)* | 0,9 (0,7-1,2) | 1,0 (0,8-1,4) |
| **Polypes nasaux** | | | | |
| Non | 672 *(97,5)* | 3251 *(93,4)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 4 *(0,6)* | 98 *(2,8)* | **0,2 (0,1-0,6)** | 0,4 (0,1-1,1) |
| **Sinusite récurrente** | | | | |
| Non | 590 *(85,6)* | 2796 *(80,3)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 61 *(8,9)* | 444 *(12,8)* | 0,8 (0,6-1,1) | 0,9 (0,7-1,2) |
| **Reflux gastro-œsophagien** | | | | |
| Non | 591 *(85,8)* | 2612 *(75,0)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 57 *(8,3)* | 556 *(16,0)* | **0,6 (0,5-0,8)** | **0,6 (0,5-0,8)** |

| Antécédents personnels | Cas<br>N | Témoins<br>N | OR (95% CI) [1] | OR (95% CI) [2] |
|---|---|---|---|---|
| **Herpès** | | | | |
| Non | 625 *(90,7)* | 2964 *(85,1)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 33 *(4,8)* | 241 *(6,9)* | 0,9 (0,6-1,4) | 0,9 (0,6-1,5) |
| **Candidose** | | | | |
| Non | 645 *(93,6)* | 3224 *(92,6)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 24 *(3,7)* | 112 *(3,2)* | 1,6 (0,9-2,8) | 1,8 (0,9-3,2) |
| **Verrues** | | | | |
| Non | 461 *(66,9)* | 1909 *(54,8)* | 1 (référence) | 1 (référence) |
| Oui | 86 *(12,5)* | 665 *(19,1)* | 0,8 (0,6-1,0) | 0,8 (0,6-1,1) |

[1]ORs ajustés sur âge, sexe, département de résidence, niveau d'éducation, situation familiale, consommation de tabac (statut, durée, quantité) et d'alcool (quantité) et IMC 2 ans avant l'entretien.

[2]ORs ajustés, en plus des variables du premier modèle, sur tous les antécédents médicaux.

# ARTICLES ISSUS DU TRAVAIL DE THESE

Community Dent Oral Epidemiol
All rights reserved

© 2012 John Wiley & Sons A/S

Community Dentistry and Oral Epidemiology

Systematic Review

# A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition

**Loredana Radoï[1,2] and Danièle Luce[1,2]**

[1]Inserm U1018 CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health Villejuif, France, [2]Université Versailles St-Quentin UMRS 1018 Villejuif, France

Radoï L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. Community Dent Oral Epidemiol 2012. © 2012 John Wiley & Sons A/S

Abstract – The aim of this work is to review the literature on risk factors of oral cavity cancer with a special attention to the definition of the cases, in order to highlight special features of these cancers and of their subsites. PubMed database was systematically searched to access relevant articles published between 1980 and 2010. Reference lists of selected papers were examined to identify further articles. One hundred and two studies met the inclusion criteria. Their results were difficult to compare because of the lack of uniformity in defining oral cavity. In addition, few studies examined risk factors other than alcohol and tobacco, and studies differentiating between subsites were rare. Despite these limitations, some characteristics of oral cavity cancers may be emphasized: smoked tobacco seems to be a stronger risk factor for oral cavity cancer than alcohol, and the floor of the mouth seems to be more sensitive to the harmful effects of alcohol and smoked tobacco. Studies limited strictly to oral cavity cancers and distinguishing between subsites are needed to better understand the aetiology of these cancers, and better define risk groups to target prevention efforts and screening.

Key words: epidemiology; oral cavity cancer; review; risk factors

Danièle Luce, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France
Tel.: +33 177747417
Fax: +33 177747403
e-mail: daniele.luce@inserm.fr

Submitted 20 July 2011
accepted 17 June 2012

The annual global incidence of oral cavity cancer [International Classification of Diseases 10th edition (ICD-10) codes C00–C08, including major salivary glands] (1) is estimated at approximately 263 000 cases, and the number of deaths from this cancer at 127 000 (2). Survival is poor, with a 5-year survival rate of about 50%, and has not markedly improved in recent decades. However, the oral cavity is accessible to physical examination, and detection at an early stage is considered the best means of improving survival. A better knowledge of risk factors may allow a better targeting of screening.

As with most upper aerodigestive tract cancers (UADT), alcohol and tobacco are major aetiological factors (3, 4), but the occurrence of cases of oral cavity cancer in the young (5–9) and in women who do not smoke or drink (10, 11) suggests that other risk factors are involved.

Although a number of studies have examined risk factors for oral cavity cancer, their results are difficult to compare because of the lack of uniformity in defining oral cavity. Indeed, many definitions of oral cavity cancer can be found in the literature. Terms such as 'oral cancer', 'cancer of the oral cavity' and 'mouth cancer' are found in articles, but the sites covered by these definitions vary from one author to another. Cutaneous lip, some sites of the pharynx and the major salivary glands are often included as oral cavity cancer cases. This combination of sites helps solve the problem of determining which is the primary site as cancers of the UADT are often diagnosed at advanced stages, at which point several anatomical sites may already be affected. Furthermore, grouping sites increase the number of cases and thus the statistical power of the study. However, grouping sites of the oral cavity with adjacent sites

doi: 10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x

of the oropharynx or with salivary glands tumours result in a combination of cancers which can have different biological and epidemiological characteristics (12).

The aim of this work is to review the literature on risk factors of oral cavity cancer with a special attention to the definition of the cases, in order to highlight special features of these cancers and if possible of their subsites.

## Methods

### *Literature search*

We carried out a systematic search in PubMed in order to access relevant articles published between January 1980 and December 2010 using the string '(oral OR oral cavity OR mouth) AND (cancer OR squamous cell carcinoma OR tumour OR neoplasm) AND (risk factors)'. The titles and abstracts of the articles identified by the database search were screened to exclude irrelevant studies. Articles with relevant abstracts were read in full to determine if they fitted the inclusion criteria for the review. Reference lists of relevant papers were examined to identify further articles. We did not consider unpublished results. The studies were evaluated critically by the two authors.

### *Inclusion criteria*

The studies were included if they met the following criteria:

- Papers reporting data on the association between the cancer of the oral cavity (defined as codes ICD-9 140 141 143–145 or ICD-10 C00–C06) or at list one anatomical subsite of the oral cavity and the following risk factors: alcohol drinking, tobacco smoking, smokeless tobacco, betel chewing, marijuana smoking, human papilloma virus and sexual behaviours, oral health, familial history of cancer and occupational exposures;
- Papers providing a quantitative estimate of the association between previously enumerated risk factors and the cancer of the oral cavity or specific anatomical sites of the oral cavity;
- Studies covering a set of malignancies (i.e., head and neck cancers or UADT cancers) and reporting separate results for the oral cavity cancers as previously defined;
- Papers written in English and limited to human.

### *Exclusion criteria*

We excluded:

- Articles on the oral cavity cancer about clinical presentation, diagnosis, prognosis, mortality, survival, treatment, screening, carcinogenesis mechanism, genetic factors, professional practice and patient awareness of risk factors;
- Case reports;
- Articles limited to the risk factors of the major salivary glands (C07–C08) and cutaneous lip cancers (C00.0–C00.2);
- Studies on 'oral cavity cancer' or 'oral cancer' grouping oral cavity (C00–C06) and pharynx subsites (C09–C14) or grouping oral cavity (C00–C06) and major salivary glands (C07–C08);
- Individual studies included in pooled or meta-analyses, unless they reported additional results.

## Results

In total, 1043 articles were accessed. The initial screening of titles and abstracts, completed by a hand search in the reference list of articles of interest, resulted in the identification of 279 relevant studies, which were read in full. One hundred and two papers of the 279 met the inclusion criteria for this review. Figure 1 gives the flowchart for the articles selection.

Table 1 summarize the characteristics of the studies included in the literature review as well as the wide variety of definitions of the oral cavity in the different papers. Among the 102 selected articles, there are six meta-analyses, 15 pooled analyses [of which 12 were conducted within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, INHANCE (13)], 11 cohort studies, 54 case–control studies (20 population-based and 34 hospital-based), three cross-sectional studies and 13 case series.

### *Tobacco*

*Smoked tobacco.* Tobacco smoking is a major risk factor for UADT cancers (Appendix S1). However, in several case–control studies, oral cavity seems to be the anatomical site of UADT, which is the least sensitive to the carcinogenic effect of smoked tobacco, whereas larynx seems to be the most vulnerable site (14–23). Five large pooled analyses, among them four from INHANCE, confirmed these findings (24–28). Thus, in a pooled analysis

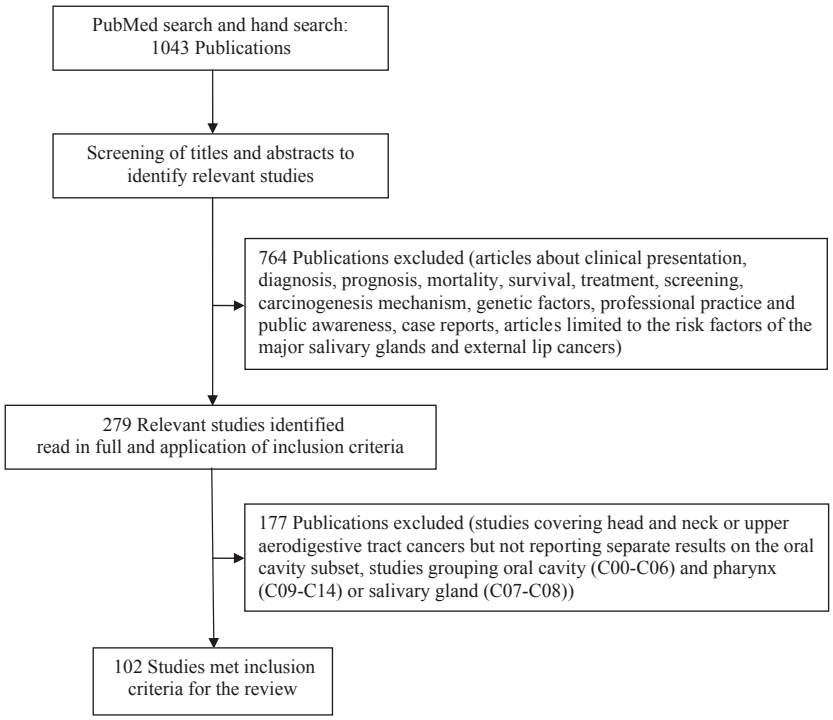



*Fig. 1.* Flowchart for the selection of the articles included in the review.

including 2993 oral cavity cancer cases and 16 168 controls, the population-attributable risk related to smoked tobacco alone was approximately 25% for oral cavity cancer and 52% for larynx cancer (25). Among never drinkers, the risk of oral cavity cancer was 1.4–1.7 times higher in smokers than in never smokers. This relative risk was lower than that for pharyngeal (OR 1.9–3.1) and laryngeal cancers (OR 6.8–11.0) (24, 25). For the highest tobacco consumptions, the odds ratios for the laryngeal cancer were 1.6–5 times higher than that for the oral cavity cancer (26–28).

The risk of oral cavity cancer increases with the frequency (number of cigarettes, cigars or pipes smoked per day) (15, 16, 18–20, 22–26, 28–38), duration of consumption (16, 17, 22–24, 32, 34–39) and lifetime cumulative consumption of tobacco smoked (14, 17, 27, 31, 35, 37–42). Although dose-response relationships between the variables characterizing tobacco smoking and the risk of oral cavity cancer were observed in all previous enumerated studies, only two of them analysed in detail these associations (26, 28). The first study, a pooled analysis including 314 oral cavity cancer cases and 1161 controls, showed a monotonic dose-response relationship between cancer risk and cigarette smoking, highlighting an increase in risk for a very low consumption (i.e., 2 cigarettes/day) and no threshold effect (28). The second study, a pooled analysis including 1990 oral cavity cancer cases and 10 114 controls, found that, at low level of consumption ($\leq$15 per day), for the same number of pack-years, smoking more cigarettes per day for a shorter duration was more deleterious than smoking fewer cigarettes per day for a longer duration. Above 15 cigarettes per day, for the same number of pack-years, smoking more cigarettes per day for a shorter duration was less deleterious than fewer cigarettes per day for a longer duration (26).

Several case–control studies (16, 22, 23, 32, 38–40, 43), a large cohort study (44) and a pooled analysis including 3390 oral cavity cancers and 16 884 controls (45) showed that stopping smoking reduced the risk of oral cavity cancer. Moreover, the same pooled analysis found that the excess risk of oral cavity cancer due to tobacco practically disappeared 20 years after smoking cessation; the risk fell gradually over time and independently of the quantity previously consumed. Thus, when compared to current smokers, after quitting smoking 20 years or more, the OR was similar (0.19, 95% CI 0.15–0.24) to that for never smokers (0.19, 95% CI 0.14–0.27) (45).

Among the seven case–control studies analysing the relationship between age at start of smoking and risk of oral cavity cancer (23, 30, 32, 35–37, 39), four studies found that starting to smoke at an early age increased the risk of oral cavity cancer (32, 35–37).

Table 1. Articles included in the present review limited to the oral cavity or presenting separate results for the oral cavity

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Anaya-Saavedra et al. (40) | Base of tongue, oral tongue, gingiva, floor of mouth, palate, buccal mucosa, retromolar area (ICD-10: C01–06) | Mexico | Hospital-based case–control study | 62 cases of oral squamous cell carcinoma/248 controls | HPV, sexual behaviours, family history of cancer, alcohol drinking, tobacco smoking, alcohol-tobacco interaction |
| Andre et al. (29) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (IDC-O: 141, 143–145) | France | Population-based case–control study | 62 cases of oral cavity epidermoid carcinoma/645 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of alcohol and tobacco |
| Applebaum et al. (14) | Oral tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | United States | Population-based case–control study | 187 incident cases of oral cavity cancer/549 controls | HPV-16, tobacco smoking, alcohol drinking |
| Balaram et al. (30) | Cancer of oral cavity undefined, oropharynx excluded | India | Hospital-based case–control study | 591 incident cases of oral cavity cancer/582 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking, pan-chewing, oral hygiene and dentition, occupation |
| Barasch et al. (52) | Buccal mucosa, gingiva, palate, retromolar trigone, tongue, floor of mouth and anterior tonsillar pillars; comparison floor of mouth versus gingiva, tongue versus gingiva and floor of mouth versus tongue for smoking | United States | Case series | 150 incident cases of oral squamous cell carcinoma (40 floor of mouth, 40 tongue, 30 gingiva) | Tobacco smoking |
| Berthiller et al. (62) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | United States, Latin America | Pooled analysis of five case–control studies | 981 cases of oral cavity cancer/ 5015 controls | Marijuana smoking |
| Blot et al. (15) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | United States | Population-based case–control study | Incident cases (320 tongue and 423 other oral cavity cancers)/ 1268 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking |
| Boffetta et al. (47) | Buccal mucosa, alveolar ridge, floor of mouth, oral tongue, hard palate and soft palate complex (soft palate, anterior tonsillar pillar, lingual aspect of retromolar trigone); separate results for floor of mouth and oral tongue | United States | Hospital-based case–control study | Cancer cases: 153 floor of mouth, 50 oral tongue, 49 anterior tonsillar pillar, 44 soft palate, 11 retromolar trigone, five alveolar ridge, four buccal mucosa, two hard palate, 41 multiple sites/ 2280 controls | Effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx |
| Brugère et al. (67) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, buccal mucosa (ICD-8: 140, 141, 143–145) | France | Case series in men | Cancer cases: 97 lip, 186 mobile tongue, 211 other parts of tongue, 48 gum, 206 floor of mouth, 108 buccal mucosa | Tobacco smoking, alcohol drinking |
| Bundgaard et al. (31) | Buccal mucosa including mucosal surfaces of lips, upper and lower alveolus and gingiva, hard palate, tongue, retromolar area, floor of mouth | Denmark | Population-based case–control study | 161 incident oral squamous cell carcinoma/400 controls | Tobacco smoking, alcohol, joint effect of tobacco and alcohol, dental status, occupation, coffee and tea consumption |
| Cancela et al. (63) | Oral tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-10: C02–C06) | India | Prospective cohort study in men | 32 347 subjects followed up, 134 cases of oral cavity cancer | Alcohol drinking |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Castellsague et al. (16) | Oral cavity and oropharynx (ICD-O: C01–C10); separate results for 'mouth'(mobile tongue and base of tongue, gum, floor of mouth, palate and other parts of the mouth) | Spain | Hospital-based case–control study | 306 incident cases of oral cavity cancer/375 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking |
| Chitapanarux et al. (5) | Oral cavity undefined in methods but, in results, sites: tongue, gum, floor of mouth, hard palate (ICD-10: C01–C04, C05.0) | Thailand | Case series | 20 cases of oral cavity cancer younger than 45 years old | Cases characteristics related to alcohol drinking, tobacco smoking, and family history of cancer |
| Choi & Kahyo (23) | Oral cavity (ICD-9: 140, 141, 143–145) | Korea | Hospital-based case–control study | 157 cases of oral cavity cancer/471 controls | Cigarettes smoking, alcohol drinking, and joint effect of smoking and drinking |
| Coble et al. (118) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | Puerto Rico | Population-based case–control study in men | 174 cases of oral cavity cancer/413 controls | Occupation and solvent exposures |
| Conway et al. (114) | Oral cavity and pharynx; oral cavity undefined but separate results from pharynx | Europe, North America, Latin/Central America, Asia, Africa, Australia | Meta-analysis of 41 case–control studies | 15 344 oral and/or pharyngeal cancer cases/33 852 controls | Socioeconomic inequalities |
| Dikshit & Kanhere (17) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, cheek mucosa, hard palate and retromolar area (ICD-O: 140.0–140.9, 141.1–141.5, 143.0–143.9, 144.0–144.9, 145.0–145.2, 145.5–145.9) | India | Population-based case–control study in men | 148 cases of oral cavity cancer/260 controls | Tobacco smoking and chewing |
| Divaris et al. (104) | Oral cavity and pharyngeal squamous cell carcinoma (ICD-O-3: C0.00–C14.8); separate results for oral cavity | United States | Population-based case–control study | 692 incident oral squamous cell carcinomas/1361 controls | Oral health indicators |
| Elwood et al. (18) | Tongue and 'oral cavity' (ICD-O: 141, 143–145) | Canada | Hospital-based case–control study | 133 cases (56 tongue, 17 gum, 26 floor of mouth, 34 other parts of mouth)/374 controls | Alcohol drinking, tobacco smoking and dental care |
| Foulkes et al. (96) | 'Mouth' (tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth, ICD-9: 141, 143–145) | Brazil | Historical cohort study | 1429 first degree relatives of 242 index cases of head and neck carcinoma/934 first degree relatives of the spouses of 156 index cases | Familial risk of head and neck carcinoma |
| Franceschi et al. (32) | Tongue, floor of mouth, gum, palate, other and unspecified parts of mouth, other and ill-defined sites within the lip, oral cavity and pharynx (ICD-9: 141, 143–145, 149); separate results for tongue and 'mouth' | Italy | Hospital-based case–control study in men | 102 tongue cancers, 104 other mouth cancers/726 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking, diet |
| Franceschi et al. (72) | Oral cavity (ICD-O: C01–C06) and pharynx (C10, C13) | Italy, Switzerland | Hospital-based case–control study in men | 274 oral cavity cancers, 364 pharyngeal cancers/1254 controls | Comparison between oral and pharyngeal cancers for the effects of smoking and alcohol drinking |
| Franceschi et al. (76) | Tongue and 'oral cavity' (ICD-9: 141.0–141.9, 143.0–145.8) | Italy | Hospital-based case–control study | 271 cases of oral cavity cancer: 163 tongue, 101 'oral cavity' | Diet |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Franco et al. (41) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | Brazil | Hospital-based case–control study | 232 cases of oral cavity cancer (106 tongue, 23 gum, 42 floor of mouth, 61 other parts of mouth)/464 controls | Occupational and environmental exposures, diet, coffee, tea and maté consumption, oral health, tobacco smoking, chewing and snuff, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Freedman et al. (68) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.1–C06.9) | United States | Prospective cohort study | 492 960 persons; 322 oral cavity cancers | Alcohol drinking |
| Freedman et al. (79) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.1–C06.9) | United States | Prospective cohort study | 490 802 persons; 319 oral cavity cancers | Fruit and vegetables intake |
| Galeone et al. (81) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-3: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Central America | Pooled analysis of nine case–control studies | 1191 cases of oral cavity cancer/9028 controls | Coffee and tea intake |
| Gaudet et al. (84) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-3: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South America | Pooled analysis of 17 case–control studies | 3740 cases of oral cavity cancer/17 438 controls | Body mass index |
| Goldstein et al. (97) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | United States | Population-based case–control study | 1065 oral and pharyngeal cancers/1182 controls; number of oral cavity cancer cases unspecified | Familial risk in oral and pharyngeal cancer |
| Guha et al. (99) | Lip, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C03.0–C03.1, C03.9, C04.0–C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–C06.2, C06.8, C06.9) | Central Europe, Latin America | 2 Hospital-based case–control studies in Central Europe and Latin America | 136 oral cavity cancers/566 controls in Central Europe; 309 oral cavity cancers/1208 controls in Latin America | Oral health indicators |
| Gustavsson et al. (119) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | Sweden | Population-based case–control study in men | 545 squamous cell carcinoma of oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus/641 controls; separate results for oral cavity (number of cases unspecified) | Occupational exposures |
| Hashibe et al. (24) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/Central America, Australia, India, Sudan | Pooled analysis of 15 case–control studies | 717 oral cavity cancers/4015 controls never drinkers; 383 oral cavity cancers/5775 controls never users of tobacco | Tobacco in never drinkers; alcohol in never users of tobacco |
| Hashibe et al. (25) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, | Europe, North America, Latin/Central America, | Pooled analysis of 17 case–control studies | 2993 oral cavity cancers/16 168 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking and interaction tobacco-alcohol |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Australia, India, Sudan | | | |
| Hayes et al. (19) | Tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | Puerto Rico | Population-based case–control study | 342 incident oral cavity (93 tongue, 121 other mouth) and pharyngeal cancers/521 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Heck et al. (95) | Lip, oral tongue, gum, floor of the mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South/Central America, Australia, India | Pooled analysis of eight case–control studies | 5642 head and neck cancer cases/6069 controls; number of oral cavity cancers unspecified | Sexual behaviours |
| Herrero et al. (33) | Lip (excluding external lip), base of tongue, other parts of tongue, gum, floor of mouth, palate, other and unspecified parts of mouth (C00.3–C00.9, C01–C06) | Italy, Spain, Northern Ireland, Poland, Canada, Australia, Cuba, India, Sudan | Case–control study (hospital and population-based) | 1415 cases of oral cavity cancer/1732 controls | HPV, sexual behaviours, cigarettes smoking, alcohol drinking, paan chewing |
| Ho et al. (109) | Oral cavity undefined | Taiwan | Retrospective cohort study in men | 148 patients with oral potentially malignant disorders | Factors related to malignant transformation of oral potentially malignant lesions |
| Hobbs et al. (93) | Oral cavity (ICD-O: C00.3,4 C02.0,1,2,8 C03.0,1 C04.0,1,8 C05.0 C06.0,1,2) | Asia, Europe, United States | Meta-analysis including 17 studies | 1656 oral cavity cancers/number of controls unspecified | Human papilloma virus-16 |
| Holmes et al. (105) | Lip, tongue, 'mouth' (ICD-O: C00–C06) | United States | Cross-sectional study | 30 475 persons | Dental care |
| Huebner et al. (120) | Oral cavity and pharynx (ICD-9: 141, 143–146, 148, 149); separate results for tongue (141) and mouth (143–145) | United States | Population-based case–control study | 1114 incident cases of oral and pharyngeal cancers/1268 controls; number of oral cavity cancers unspecified | Occupation |
| Ide et al. (82) | Tongue, gum, floor, palate, and other parts of mouth (ICD-10: C01–C06) | Japan | Prospective cohort study of 20 550 men and 29 671 women | 37 oral cavity cancer cases during a mean follow-up period of 10.3 years | Green tea consumption |
| Iype et al. (6) | Lip, buccal mucosa, upper and lower alveolus, hard palate, anterior 2/3 of tongue, floor of mouth, other intraoral unspecified sites (C00, C02–C04, C05.0, C06) | India | Case series | 264 cases of oral cavity cancer under the age of 35 years | Tobacco chewing and smoking, alcohol drinking, family history of cancer, precancerous lesions |
| Iype et al. (7) | Buccal mucosa: cheeks, retromolar area and vestibule of mouth (C06.0, C06.1, C06.2) | India | Case series | 46 cases of cancer of the buccal mucosa under the age of 35 years | Tobacco chewing, smoking, alcohol consumption, family history of cancer, precancerous lesions |
| Jayalekshmi et al. (10) | Lip, tongue, 'mouth' (ICD-9: 140, 141, 143–145) | India | Retrospective cohort study including 78 140 nonusers of tobacco and alcohol | 92 nonusers of smoked tobacco and alcohol with oral cavity cancer | Tobacco chewing |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | (921 051 person-years) in women | | |
| Ji & Hemminki (115) | Lip, tongue, 'mouth' (ICD-7: 140, 141, 143–144) | Sweden | Cohort study | 3.3 million Swedish men and 2.8 million Swedish women | Occupation |
| Jovanovic et al. (53) | Lip, floor of mouth, retromolar area, upper and lower alveolar ridge, tongue, cheek mucosa, hard palate (ICD-10: C00, C01–C04, C05.0, C06) | Netherlands | Case–case study | 690 oral cavity cancers (tongue excepted)/230 tongue cancers as reference group | Comparison between subsites according to alcohol drinking and tobacco smoking |
| Kabat et al. (85) | Tongue, floor of mouth, gums, gingiva, buccal mucosa, palate, retromolar area (ICD: 141, 143–145) | United States | Hospital-based case–control study | 1560 oral and pharyngeal cancers/2948 controls; number of oral cavity cancer cases unspecified | Body mass index |
| Ko et al. (43) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD: 140, 141, 143–145) | Taiwan | Hospital-based case–control study | 107 cases of oral cavity cancer/200 controls | Betel chewing, cigarette smoking, alcohol drinking, interaction between these factors |
| Kreimer et al. (89) | Tongue, gum, floor of mouth, palate (ICD: C01–C05) | Europe, North America, South/Central America, Asia, Australia | Systematic review of 35 studies on oral cavity cancer | 2642 oral cavity cancers (squamous cell carcinoma) | HPV |
| Leclerc et al. (71) | Tongue and 'buccal cavity' (ICD-8: 141, 143–145) | France | Case series in men | 397 tongue cancers, 363 'buccal cavity' cancers | Type of alcoholic beverage |
| Lee et al. (110) | Buccal mucosa, tongue, upper and lower gingiva, floor of mouth, hard and soft palate, upper and lower labial mucosa (C00.3–C00.5, C01–C06) | Taiwan | Cross-sectional study on 1046 oral leukoplakias | 477 cases of epithelial dysplasia, 135 carcinomas | Prevalence of carcinoma et dysplasia within oral leukoplakia at diagnosis and associated risk factors |
| Lee et al. (60) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Central Europe, Latin America, United States | Pooled analysis of six case–control studies | 146 oral cavity cancer cases/2197 controls among never tobacco users; 92 oral cavity cancer cases/1013 controls among never tobacco and alcohol users | Involuntary smoking |
| Lewin et al. (20) | Oral cavity undefined | Sweden | Population-based case–control study in men | 128 incident cases of oral cavity cancer (squamous cell cancer)/756 controls | Tobacco smoking, snus, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol |
| Llewelyn & Mitchell (54) | Tongue, buccal mucosa, gingiva, upper and lower alveolus, hard and soft palate, retromolar area, floor of mouth, other parts of oral cavity (C01–C06) | Scotland | Case series | 454 oral cavity cancers | Tobacco smoking, alcohol drinking |
| Lubin et al. (26) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, South/Central America | Pooled analysis of 15 case–control studies | 1990 oral cavity cancers/10 114 controls for smoking analysis/3116 oral cavity cancers/15 589 controls for alcohol analysis | Tobacco smoking, alcohol drinking |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Lubin et al. (27) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C00.3 –C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/ Central America, Australia, India, Sudan | Pooled analysis of 15 case–control studies | 1872 oral cavity cancers/9502 controls for analyses on smoking and BMI; 2563 oral cavity cancers/14 794 controls for analyses on alcohol drinking | Body mass index, cigarette smoking, alcohol drinking |
| Luo al. (44) | 'Oral cancer' (ICD-7: 140, 141, 143, 144) | Sweden | Retrospective cohort study of 279 897 male construction workers, which 125 576 never-smokers | 258 incident cases of oral cavity cancer/279 897 persons; 60 incident cases in 125 576 never-smokers | Tobacco use (smoking and snus) in entire cohort; snus using in cohort of never-smokers |
| Macfarlane et al. (51) | Different definitions of oral cavity across the three studies but separate results for: tongue (141), gum (143), floor of mouth (144), other and unspecified parts of mouth (145) | United States, Italy, China | Pooled analysis of three case–control studies | 590 oral cavity cancers/1300 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking and diet |
| Machado et al. (92) | Mobile tongue, floor of mouth, palate, buccal mucosa, gingiva (ICD-9: 141, 143–145) | Canada | Case series | 53 oral cavity samples | HPV |
| Marron et al. (45) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/ Central America, Australia, India, Sudan | Pooled analysis of 13 studies on drinking cessation and 17 studies on smoking cessation | 3390 oral cavity cancers/12 593 controls for drinking cessation/16 884 controls for smoking cessation | Tobacco smoking and alcohol drinking cessation |
| Martin-Granizo et al. (8) | 'Anterior oral cavity': mobile tongue, floor of mouth, alveolar mucosa, buccal mucosa, hard palate (C02-C04, C05.0, C06) | Spain | Case series | 20 cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity younger than 40 years | Tobacco chewing and smoking, alcohol drinking, familial history of cancer |
| Merchant et al. (56) | Oral cavity undefined but, in results, tumour location: buccal mucosa, gingiva, floor of mouth, tongue, palate, others parts of the oral cavity (C01–C06) | Pakistan | Hospital-based case–control study | 79 cases of oral cavity cancer/ 149 controls | Tobacco smoking, paan with or without tobacco chewing, alcohol drinking, oral submucous fibrosis |
| Miller & Johnstone (91) | 'Sites anterior to the anterior tonsillar pillars' | Europe, North America, Australia, Asia, Africa | Meta-analysis of 94 studies (11 case reports and 83 case series) | 4680 samples of squamous cell carcinoma | HPV |
| Mork et al. (94) | Vermilion border of the lips, tongue, floor of mouth, oral cavity not otherwise specified (ICD-7: 140, 141, 143, 144) | Norway, Finland, Sweden | Nested case–control study within a cohort of 900 000 persons | Cancer location: 57 lip, 57 tongue, 23 floor of mouth, 19 oral cavity not otherwise specified/1568 controls | HPV |
| Muwonge et al. (48) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, palate, and buccal mucosa (ICD-10: C00.1–00.9 C02.0–C02.3 C02.8 C02.9 C03.0 C03.1 C03.9 C04.0 C04.1 C04.8 C04.9 C05.0 C05.9 C06.0–C06.2 C06.8 C06.9) | India | Nested case–control study on data from a screening trial study | 282 incident cases of oral cavity cancer/1410 controls | Tobacco smoking (bidi, cigarette), paan chewing with or without tobacco, alcohol drinking and interactions between these factors |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| Nandakumar et al. (34) | Lip, tongue excluding base of tongue, alveolus and 'mouth' (ICD: 140, 141, 143–145) | India | Population-based case–control study | 348 cases of oral cavity cancer/ 348 controls | Paan chewing with or without tobacco, tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), cereal consumption, joint effect of these factors |
| Negri et al. (98) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-10: C00.3 –C00.9, C02.0–C02.3, C03, C04, C05.0, C06) | Europe, North America, Latin/ Central America, Australia, India, Sudan | Pooled analysis of 12 case–control studies | 2332 cases of oral cavity cancer/ 13 627 controls | Family history of cancer in first-degree relatives |
| Oreggia et al. (39) | Tongue (ICD-9: 141) | Uruguay | Hospital-based case–control study in men | 57 incident cases of tongue cancer/353 controls | Tobacco smoking, alcohol drinking, maté consumption, diet, joint effect of these factors |
| Pintos et al. (80) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-9: 140, 141, 143–145) | Brazil | Hospital-based case–control study | 169 cases of oral cavity cancer/ 338 controls | Maté, coffee and tea consumption |
| Polesel et al. (64) | Oral cavity undefined but separate results from pharynx | Italy, Switzerland | Pooled analysis of five case–control studies (three included data on oral cavity) | 418 cases of oral cavity cancer/ 1952 controls | Alcohol drinking |
| Polesel et al. (28) | Oral cavity undefined but separate results from pharynx | Italy, Switzerland | Pooled analysis of six case–control studies in male (four included data on oral cavity) | 314 cases of oral cavity cancer/ 1161 controls | Tobacco smoking |
| Purdue et al. (116) | 'Oral cavity' (ICD-7: 141–144) | Sweden | Retrospective cohort of Swedish male construction workers | 307 799 male construction workers; 171 oral squamous cell carcinomas | Occupational exposures |
| Purdue et al. (70) | Lip, oral tongue, gum, floor of mouth, hard palate, other and unspecified parts of mouth (ICD-O-2: C00.3–00.9, C02.0–02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0–06.2, C06.8, C06.9) | Europe, North America, Latin/ Central America, Australia, India, Sudan | Pooled analysis of 15 case–control studies | Oral cavity: 344 cases/3487 controls in never drinkers, 133 cases/527 controls in drinkers of liquor only, 216 cases/2459 controls in drinkers of wine only, 228 cases/986 controls in drinkers of beer only | Type of alcoholic beverage |
| Rahman et al. (50) | 'Oral cancer' (ICD-10: C00–C14); studies from Kerala ($n$ = 3) and Bangalore ($n$ = 2) were limited to subsites C00–C06 | Asia (India, Sri Lanka, Pakistan) | Meta-analysis of 12 case–control studies | Kerala: 829 cases, Bangalore: 580 cases of oral cavity cancer/ number of controls unspecified | Bidi smoking |
| Ren et al. (83) | Oral cavity (ICD-O: C00.1–C06.9) | United States | | 392 oral cavity cancers | |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Prospective cohort study of 481 563 subjects (2 584 953 person-years) | | Consumption of tea, coffee and carbonated soft drinks |
| Ruder et al. (117) | Tongue cancer (141) | United States | Cohort study of 1708 dry-cleaning workers | 625 workers exposed at perchloroethylene only; 1083 exposed at perchloroethylene or another solvent | Exposure at solvents of dry-cleaning workers |
| Sankaranarayanan et al. (36) | Gingiva (ICD-O: 143.0–143.1) | India | Hospital-based case–control study | 187 cases/895 controls | Pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking, pan-tobacco chewing and alcohol drinking |
| Sankaranarayanan et al. (35) | Oral tongue and floor of mouth (ICD-O: 141.1–141.4, 144) | India | Hospital-based case–control study | 228 cases of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma (188 tongue, 40 floor of mouth)/453 controls | Pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking and pan-tobacco chewing |
| Sankaranarayanan et al. (37) | Buccal and labial mucosa (ICD-O: 145.0, 145.1, 145.6, 140.3,140.4) | India | Hospital-based case–control study | 414 cases/895 controls | Pan-tobacco chewing, tobacco smoking (bidi, cigarette), alcohol drinking and nasal snuff, combined effects of bidi smoking, pan-tobacco chewing and alcohol drinking |
| Schildt et al. (59) | Lip, tongue, gum, floor of mouth, other and unspecified parts of mouth (ICD-7: 140, 141, 143–145) | Sweden | Population-based case–control study | 410 cases of squamous cell carcinoma/410 controls | Moist snuff, tobacco smoking, alcohol drinking and interactions between these factors |
| Spitz et al. (42) | Tongue, floor of mouth and other oral cavity (gingiva, buccal mucosa, retromolar trigone, palate, oral cavity or pharynx not otherwise specified); separate results for tongue and floor of mouth | United States | Hospital-based case–control study | Cases of squamous cell carcinoma: 37 tongue, 17 floor of mouth, and 43 'other oral cavity' cancers/185 controls | Tobacco smoking |
| Tezal et al. (102) | Tumour (nonspecific), precancerous lesions and any oral soft tissue lesion | United States | Cross-sectional study | 13 798 persons | Periodontitis, presence of prosthesis, filled/decayed teeth |
| Tezal et al. (103) | Tongue (ICD-O: C01.0–C02.9) | United States | Hospital-based case–control study in non-Hispanic white men | 51 cases of tongue cancer/54 controls | Chronic periodontitis |
| Tezal et al. (106) | Oral cavity (oral tongue, gum, floor of the mouth, hard palate, buccal mucosa, vestibule, retromolar | United States | Hospital-based case–control study | 100 cases of oral cavity cancer/207 controls | Chronic periodontitis |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | area, other and unspecified parts of mouth (ICD-O: C02.0–C02.9, C03.0–C03.9, C04.0–C04.9, C05.0, C06.0 –C06.2, C06.8, C06.9) | | | | |
| Turati et al. (65) | Oral cavity undefined, but separate results from pharynx | Europe, North America, South America, Asia | Meta-analysis including 22 studies on oral cavity cancer, six studies on tongue cancer | Oral cavity (7419 cases), tongue (558 cases) | Alcohol drinking |
| Ujpal et al. (111) | Oral cavity undefined | Hungary | Hospital-based case–control study | Part 1: 200 diabetic patients/280 controls; part 2: 610 oral cavity cancer cases/574 controls | Diabetes |
| Vaughan et al. (121) | Oral cavity or pharyngeal cancers; separate results for tongue | United States | 2 Population-based case–control studies | 491 oral/pharyngeal cancer cases/724 controls | Exposure to perchloroethylene of dry-cleaning workers |
| Velly et al. (100) | Tongue, gum, floor of mouth, other parts of the oral cavity (ICD-9: 141, 143–145) | Brazil | Hospital-based case–control study | 306 cases of oral cavity cancer (141 tongue, 32 gum, 56 floor of mouth, 77 other parts of the mouth)/1434 controls | Dental health factors |
| Wey et al. (11) | Oral cavity undefined in methods; in results, sites: gingiva, tongue, buccal mucosa, retromolar area, floor of mouth, adjacent sites | United States | Case series in women | 45 cases of oral cavity cancer, 14 nonusers of both tobacco or alcohol, 20 users of both substances | Comparison between women nonusers of tobacco and alcohol and women users of both |
| Winn et al. (21) | Oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-8: 141, 143–146, 148, 149); separate results for gum and buccal mucosa (143, 145.0, 145.1) | United States | Hospital-based case–control study in women | In nonsmokers: 30 cases of gum and buccal mucosa cancer/52 controls; in nonusers of snuff: 74 cases of oral cavity cancer/ 180 controls | Snuff in nonsmokers and cigarettes smoking in nonusers of snuff |
| Winn et al. (77) | Oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-8: 141, 143–146, 148, 149); separate results for tongue, gum, buccal mucosa, floor of mouth and palate | United States | Hospital-based case–control study in women | 157 incident and prevalent cases of oral cavity cancer/294 controls | Diet |
| Winn et al. (107) | Oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-9: 141, 143–146, 148, 149); separate results for tongue and 'other mouth' | United States | Population-based case–control study | 866 incident cases of oral and pharyngeal cancer/ 1249 controls; number of oral cavity cancers unspecified | Oral conditions, mouthwash use |
| Winn et al. (108) | Oral cavity and pharyngeal cancer (ICD-O: C01–C14); separate results for oral cavity (palate, base of tongue, other parts of the tongue, floor of mouth, other mouth sites) | Puerto Rico | Population-based case–control study | 205 cases of oral cavity cancer/ 521 controls | Mouthwash use |
| Young et al. (69) | Oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cancer; separate results for oral cavity (undefined) | United States | Case–control study (controls were nontobacco or tobacco related cancers) | 202 cases of oral cavity cancer/ 306 controls (cancers of salivary gland, nasopharynx, paranasal sinus and larynx) | Oral health, dentition and mouthwash use; tobacco smoking, alcohol drinking, joint effect of tobacco and alcohol, occupation |
| Yen et al. (66) | Oral cavity undefined | Taiwan | Hospital-based case–control study | 191 cases/8080 controls | Tobacco smoking, betel quid chewing, alcohol drinking, |

Table 1 **Continued**

| Study reference | Oral cavity definition | Study location | Study design | Study population | Risk factors studied |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | associations between these factors |
| Zheng et al. (101) | Tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | China | Hospital-based case–control study | 404 cases/404 controls | Dentition, oral hygiene |
| Zheng et al. (38) | Tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | China | Hospital-based case–control study | 404 cases/404 controls | Tobacco smoking, alcohol consumption, joint effect of alcohol and tobacco |
| Zheng et al. (78) | Tongue, gum, floor of mouth, other parts of mouth (ICD-9: 141, 143–145) | China | Hospital-based case–control study | 404 cases/404 controls | Nutrients intake and food groups |
| Znaor et al. (22) | Lip, tongue and 'mouth' (ICD-9: 140, 141, 143–145) | India | Hospital-based case–control study in men | 1563 patients with oral cavity cancer/1711 controls with nontobacco related cancers + 1927 healthy hospital visitors | Tobacco smoking, pan chewing with or without tobacco, alcohol drinking and interaction between these factors |

HPV, human papillomavirus.

Some of the factors which seem to increase the risk of UADT cancer, such as inhaling smoke (20, 29), not using a filter (29) and using dark tobacco (29), were assessed separately for the oral cavity in only two studies. One small case–control study including 57 tongue cancers and 353 controls analysed the relationship between the type of tobacco and the risk of tongue cancer, subjects using dark tobacco exclusively being four times more at risk than those using blond tobacco exclusively (95% CI 1.7–9.6) (39). In a case–control study, including 232 cases and 464 controls, the ORs related to smoking filter cigarettes (16.0, 95% CI 2.1 –122.0 for tongue; 6.3, 95% CI 2.4–20.0 for oral cavity globally) were similar to those for smoking non-filter cigarettes (16.3, 95% CI 2.0–134.0 for tongue; 6.9, 95% CI 2.4–20.0 for oral cavity globally) (41).

Smoking tobacco is consumed alone or mixed with other products (e.g., condiments, spices). Several types of smoking products are available, either manufactured industrially (cigarette, cigar, cigarillo, tobacco for hand-rolled cigarettes or pipe tobacco) or traditionally, particularly in Asia (e.g., *bidi*, *chutta*, *kretek*, *cheroot*) (46). With respect to the relationship between the risk of oral cavity cancer and the type of tobacco smoked, the results of the studies highly varied. Three large case–control studies conducted in Asia showed that smoking pipes or cigars leads to a higher risk of developing oral cavity cancer than the consumption of cigarettes manufactured industrially or traditionally (ORs ranging from 4.7 to 10.2 for pipe or cigar smoking only and from 0.9 to 1.9 for cigarette smoking only) (22, 30, 38). Four large case–control studies conducted in the United States, Brazil and Italy analysed the effect of pipe and/or cigar smoking on anatomical sites (15, 32, 41, 47). The relationship between the risk of oral cavity cancer and exclusive pipe and/or cigar smoking was stronger for the soft palate, floor of the mouth, gingiva and the rest of the oral mucosa than for tongue (ORs for the sites coded 143–145 ranging from 1.8 to 21.9, and ORs for the site coded 141 from 0.2 to 1.9) (15, 32, 41, 47).

Five large case–control studies conducted in India found that smoking traditionally manufactured cigarettes (*bidi*, *chutta*, *cheroot*) carried a risk of oral cavity cancer two times higher than smoking industrial cigarettes (30, 35–37, 48). Traditional cigarettes are more alkaline and contain more carcinogenic substances than the industrial type (49). Conversely, only one Indian case–control study noted similar risks of oral cavity cancer in smokers

for all types of product (industrial cigarettes, *bidi* or both) (34). In a meta-analysis of studies conducted in Asia on *bidi* smoking, the ORs related to the consumption of *bidi* were 2.0 (95% CI 1.5–2.9 in Kerala, 1.1–3.7 in Bangalore) for the oral cavity cancer, and 3.1 (95% CI 2.0–5.0) for the oral cavity and pharynx cancers grouped together (studies from India, Sri Lanka and Pakistan). The OR related to cigarette smoking was 1.1 (95% CI 0.7–1.8) (50). On the other hand, a Brazilian case–control study found similar cancer risks related to hand-rolled (OR 16.9, 95% CI 2.2–131.0 for tongue; 7.0, 95% CI 2.7–18.7 for oral cavity globally) and industrial manufactured cigarettes (OR 16.3, 95% CI 2.1–125.0 for tongue; 6.6, 95% CI 2.5–17.4 for oral cavity globally) (41). These results could be explained by the fact that in European and American countries hand-rolled cigarettes contain only tobacco, while in Asian countries other ingredients may be added.

A pooled analysis of three case–control studies (51), one case–control study (47) and three case series (52–54) suggest that the risk of oral cavity cancer related to the consumption of smoked tobacco differs according to anatomical site within the oral cavity, with relatively higher risks for floor of the mouth and soft palate than for tongue, buccal mucosa and gingiva. A small case–control study found similar results for low and moderate tobacco consumption, but, for heavy smoking ($\geq 50$ pack-years), the OR was higher for tongue cancer (14.5, 95% CI 4.0–52.5) than for floor of the mouth cancer (9.0, 95% CI 1.4–58.9) (42).

*'Smokeless' tobacco.* Other types of tobacco consumption ('smokeless tobacco') seem to be carcinogenic for the UADT: tobacco chewed or placed in the oral cavity (snus, moist snuff), and snuff (Appendix S2). Tobacco is chewed alone or can be combined with other products, depending on the region (betel leaves, areca nuts, quicklime, condiments, spices, sweeteners) (55).

The results of the studies are contradictory with respect to the risk of oral cavity cancer related to tobacco snuff. Four case–control studies, two from the United States (15, 21) and two from India (36, 37) found that tobacco snuff was linked to the risk of oral cavity cancer, the risk increasing with the quantity consumed over time (37), duration of consumption (21) and starting at an early age (37). After controlling for alcohol drinking, bidi smoking and paan-tobacco chewing, the results of the Indian studies became borderline significant (with ORs around 3). Conversely, three case–control studies, one from Brazil (41) and two from India (34, 35), found no significant relationship between tobacco snuff and the risk of oral cavity cancer.

With respect to chewing tobacco only, one cohort study of nonsmokers and nondrinkers (10) and three case–control studies (17, 34, 56) conducted in Asia noted a strong significant relationship with oral cavity cancer (ORs ranging from 3.6 to 9.5 for ever users versus nonusers). The risk increased with the quantity and duration of the habit (10, 17). It did not seem to be related to time since quitting or age at which consumption began. The relationship between tobacco chewing and the risk of cancer would appear to be higher for gingiva and 'mouth' (ICD-9: 143–145) than for tongue (OR 10.0, 95% CI 4.6–21.8; and 3.9, 95% CI 1.9–8.0 respectively, for current versus never tobacco chewing) (10). According to some authors, the use of chewing tobacco was suspected to be responsible for the increased incidence and mortality for tongue cancer in young men (57, 58) and for cancer of the gingiva, other parts of the oral mucosa and tongue in women (10). A small case–control study compared oral cavity and oropharynx for chewing tobacco effect: a sixfold increased risk of oral cavity cancer was observed (OR 5.8, 95% CI 3.6–9.5), whereas the increase in risk of oropharyngeal cancer was marginal (OR 1.2, 95% CI 0.8–1.8) (17). In this study, a combination of smoking and chewing tobacco increased the risk of oral cavity cancer (OR 16.3) compared to smoking (OR 4.9) or chewing tobacco (OR 10.6) alone. However, the combined effect of these habits on the risk of oral cavity cancer was less than multiplicative (17).

Concerning the use of tobacco placed in the oral cavity under the lips or in the buccal vestibules ('snus', 'moist snuff'), this habit, common mainly in Scandinavia and the United States, did not appear to significantly increase the risk of oral cavity cancer in three Swedish studies, one cohort (44) and two case–control studies (20, 59). Odds ratios ranged from 0.8 to 1.4. The Swedish moist snuff is a nonfermented tobacco product, undergoing a heat treatment, which renders it free of microorganisms, lowering the risk of nitrate and nitrosamines formation (59).

*Environmental exposure to tobacco smoke.* Studies of the effects of environmental exposure to tobacco smoke on the risk of UADT cancer are scarce and do not reach any firm conclusion. In a pooled analysis in INHANCE including six case–control studies restricted to nonsmokers, the relationship

between passive smoking at home or at work and the risk of cancer was lower for the oral cavity than for the pharynx and statistically nonsignificant. Thus, involuntary smoking more than 15 years among never tobacco users was not associated with oral cavity cancer risk (OR = 1.1, 95% CI 0.5–2.1) for exposure at home; 1.3, 95% CI 0.6–3.0 for exposure at work). Among never tobacco and never alcohol users, the ORs related to involuntary smoking more than 15 years were 1.4 (95% CI 0.6–3.4) for exposure at home and 2.1 (95% CI 0.5–8.7) for exposure at work (60).

### *Marijuana smoking*

Marijuana (*Cannabis sativa*) is mainly consumed by smoking. Its smoke contains carcinogens, such as nitrosamine and polycyclic aromatic hydrocarbons, at levels that can be higher than that derived from tobacco smoking (61). Generally, marijuana users are also tobacco smokers and/or alcohol drinkers. Thereby, it is difficult to rule out the possibility of residual confounding by tobacco and alcohol consumption. A pooled-analysis of five case–control studies in INHANCE did not find an increased risk of oral cavity cancer associated with marijuana smoking (OR = 0.7, 95% CI 0.6–1.0), and there was no association with frequency (OR = 0.6, 95% CI 0.3–1.5 for marijuana smoking >3 times/day), duration (OR = 0.7, 95% CI 0.4–1.4 for marijuana smoking >20 years) or cumulative consumption (OR = 0.7, 95% CI 0.5–1.2 for >5 joint-years). In addition, the analysis restricted to never tobacco and never alcohol users did not find an association between head and neck cancer risk and marijuana smoking (62).

### *Alcohol drinking*

The population-attributable risk of oral cavity cancer for alcohol consumption alone does not exceed 18% (25, 36) (Appendix S3).

The risk of oral cavity cancer seems to increase with the daily quantity (14–16, 18, 19, 23, 26, 29–33, 35, 37, 39, 47, 48, 59, 63–65), duration of consumption (30, 33, 35, 38, 48) and lifetime cumulative consumption (27, 31, 36–38, 40, 48, 63). However, a large pooled analysis in INHANCE found that the increase in the risk of oral cavity cancer in nonsmokers according to frequency and duration of alcohol consumption was low and statistically nonsignificant (24). The risk seems to be lower for the oral cavity (OR for five or more drinks/day 1.2, 95% CI 0.6–2.6) than for the pharynx (OR 5.5, 95% CI 2.3–13.4) (24). Two other large pooled analyses in INHANCE (25, 27) and one meta-analysis (65) found similar results. On the other hand, a smaller pooled analysis including five case–control studies found that, for alcohol consumption higher than 150 g/day, the OR was stronger for oral cavity than for pharynx and larynx. A threshold effect was suggested for pharyngeal and laryngeal cancers, but not for oral cavity cancer (64).

Many case–control studies showed a reduction in risk after stopping alcohol consumption (16, 38, 40, 43, 47) with the risk falling gradually the longer abstinence was maintained. A large pooled analysis in INHANCE found risk to be reduced by 57% after nonconsumption of alcohol for 20 years or more, but only in heavy drinkers (three or more alcoholic drinks per day: OR 0.4, 95% CI 0.3–0.7). The reduction in cancer risk related to stopping alcohol consumption was observed only in smokers, but not in ex- or nonsmokers (45).

The effect of age at starting of alcohol drinking on the risk of oral cavity cancer was few studied and the reported results (all from India) were controversial. Thus, two case–control studies (30, 35) did not find any association between the age at which alcohol drinking began and the risk of oral cavity cancer, whereas two other case–control studies (36, 37) noted an increase in risk if consumption started at an early age.

As with tobacco, the carcinogenic effect of alcohol seems to be site-dependent, but studies differentiating between subsites are sparse. A case–control study (47) and two case series (53, 54) found that the oral cavity sites most sensitive to alcohol consumption were the floor of the mouth and the retromolar trigone. Therefore, heavy drinkers had 1.3–3.3 times higher risk of developing cancer of the floor of the mouth (47, 53), and 2.2 times higher risk of cancer of the retromolar trigone than of tongue cancer (53). Other studies showed separate results for tongue (coded 141) and other subsites of the oral cavity (coded 143–145) (19, 22, 32, 41). They found similar cancer risk related to alcohol drinking for tongue and all other oral cavity sites grouped together (OR for heavy drinkers ranging from 1.9 to 9.7 for tongue, and from 2.1 to 9.0 for other parts of the oral cavity).

The results of studies comparing the carcinogenic effects of alcohol and tobacco on the oral cavity are controversial. Overall, several pooled analysis within INHANCE (24, 25, 27) and case–control studies in India (34–37, 66) found that alcohol carried a lower risk than tobacco for oral cavity cancer. For example, Hashibe et al. (25) found a

risk of oral cavity cancer related to alcohol consumption alone of 0.8 (95% CI 0.6–1.0), whereas consumption of tobacco alone was related to an OR of 1.7 (95% CI 1.1–2.8). In addition, studies conducted in Asia showed that alcohol was a lower risk factor for oral cavity cancer than smoked or chewed tobacco, non or borderline significant (34–37, 66). Conversely, few studies [three case–control studies (14, 18, 59) and one case series (67)] found that alcohol was a stronger risk factor for the oral cavity cancer than tobacco, and put forward the hypothesis of different levels of sensitivity of the anatomical sites for the two carcinogens. A large case series including 454 oral cavity cancers found a higher proportion of drinkers and a lower proportion of smokers among cases of tongue cancer, compared with the proportions of drinkers and smokers suffering from oral cavity cancer as a whole (54).

Concerning the type of alcohol, in some case–control studies and case series, the risk of oral cavity cancer seems to be independent of the type of beverage consumed (30, 38, 39, 48), whereas other case–control and cohort studies found a higher risk of cancer for consumers of certain types of alcohol (15, 16, 22, 29, 31, 32, 41, 59, 68, 69). A pooled analysis of 15 case–control studies in INHANCE found a significant association between oral cavity cancer and exclusive consumption of wine or liquors at a rate of more than 15 drinks per week. Exclusive consumption of beer was related to the risk of oral cavity cancer independently of quantity (70). When the relationship between a type of drink and the risk of oral cavity cancer is significant, the result could be explained by the fact that the respective beverage is traditionally consumed more in the study population. Thus, Purdue et al. observed some geographic differences in the magnitude of risk according to the type of beverage: ORs associated with beer drinking were higher in studies from North America than in studies from Europe and Latin America. North American and Latin American studies showed stronger ORs for liquor drinking than studies from Europe. For wine, ORs were stronger in European studies than in North American and Latin American studies (70). The quantity consumed and the alcohol content seems to be more important factors than the type of beverage (39, 70, 71).

### *Joint effect of tobacco and alcohol consumption*

Several epidemiological studies have examined the combined role of alcohol and tobacco specifically for oral cavity cancers, and the joint effect of these habits was multiplicative or greater than multiplicative in most of them (16, 22, 29, 31, 36–40, 59, 72). This greater than multiplicative joint effect has been confirmed in a pooled analysis in INHANCE (25). Compared to nonsmokers/nondrinkers, drinkers who are nonsmokers saw their risk of oral cavity cancer multiplied by 0.8 (CI 0.6–1.0), while nondrinkers who smoke saw their risk multiplied by 1.7 (95% CI 1.1–2.8), those who smoke and drink saw their risk multiplied by 4.8 (95% CI 2.6–8.8) (25). In this study, the population-attributable risk of oral cavity cancer related to the combined consumption of the two carcinogens was around 40%. The proportion of cases attributable to the consumption of tobacco and/or alcohol was lower for the oral cavity (63.7%) than for the pharynx (71.5%) and larynx (88.5%) (25).

### *Betel quid chewing*

Many case–control studies carried out in Asia where betel consumption is traditional assess the relationship between betel chewing and risk of oral cavity cancer (Appendix S4). Betel quid (*paan* or *pan*) usually consists of areca nut, betel leaves and slaked lime. It may also contain tobacco. Other ingredients may be added to betel quid (spices, sweeteners, essences), according to local preferences (73). Although the ingredients of the betel quid vary according to the population, available studies did not allow a separate evaluation of the different compositions. The only possible distinction was whether or not tobacco was added to the betel quid.

Betel quid chewing with or without tobacco would appear to be a stronger risk factor for oral cavity cancer than tobacco smoking or alcohol drinking in Asia. Eleven case–control studies supported this conclusion (22, 30, 33–37, 43, 48, 56, 66). Thus, the ORs for betel chewing were around 1.5–3 times higher than ORs for tobacco smoking and 2–11 times higher than ORs for alcohol consumption. Chewing betel-tobacco seems to have a stronger carcinogenic effect that chewing betel alone (OR for betel chewing with tobacco being 1.5–2.5 higher than ORs for betel without tobacco use) (22, 30, 34, 48, 56).

Two case–control studies conducted in India calculated the risk attributable to the consumption of *paan-tobacco* alone in men for gingiva cancer (54%) (36) and buccal/labial mucosa cancer (73%) (37).

The risk of cancer seems to increase with the duration of the habit and frequency of use (22, 30,

33–37, 48), consumption from an early age (30, 35–37), swallowing the fluid generated by chewing (43, 48) and keeping the mixture in the mouth while sleeping (34, 48). This risk reduced once consumption has stopped (22, 36, 37, 43). Adding unripe betel fruit to betel leaves would appear to increase the risk of oral cavity cancer in only one study (43).

The oral mucosa and gingiva seem to be anatomical sites which are very sensitive to the carcinogenic effect of betel-tobacco (OR 13.2, 95% CI 6.3–27.9 for gingiva, 29.0, 95% CI 14.2–59.3 for oral mucosa, 6.9, 95% CI 5.7–8.5 for sites 143–145) (22, 36, 37). The risk of cancer related to the consumption of betel-tobacco would appear to be lower for the tongue (2.7, 95% CI 2.2–3.4) (22), and for the oral tongue and floor of the mouth (6.14, 95% CI 2.85–13.20) (35) than for the rest of the oral cavity, and equivalent to the risk related to smoked tobacco (*bidi* with or without cigarettes).

The risk of oral cavity cancer seems to be significantly higher in women who chew *paan-tobacco* (30, 34, 35, 37, 48) or *paan* (30, 48) than in male consumers.

Joint effect of betel-tobacco, alcohol and/or tobacco smoking has been assessed in Indian men. Combined consumption of alcohol and betel-tobacco had a multiplicative or more than multiplicative effect on the risk of oral cavity cancer (22), whereas combined consumption of bidi/tobacco smoking and betel-tobacco had a less than multiplicative but more than additive effect (36, 37). Joint effect of the three habits had a more than additive but less than multiplicative effect (22, 36, 37).

### *Diet*

Dietary imbalance and/or deficiencies are thought to be responsible for 11–15% of oral cavity and pharyngeal cancers (74, 75). Few studies reported results specifically for the oral cavity (Appendix S5).

An inverse relationship between the risk of oral cavity cancer and consumption of fruits and vegetables was observed by several case–control studies (41, 76–78) and a large cohort study (79), the strength of the relationship increasing with the quantity consumed (32, 41, 76, 79). In a prospective cohort study including 490 802 persons, the effect would appear stronger for vegetables than for fruit (OR for high versus low consumption for total fruit/vegetables: 0.6, 95% CI 0.4–0.9; for vegetables: 0.6, 95% CI 0.4–0.8; for fruit: 0.8, 95% CI 0.6–1.3). In addition, the relationship was stronger for the oral cavity than for the oro/hypopharynx and the larynx (OR related to total fruit and vegetables: 0.6, 95% CI 0.4–0.9 for oral cavity; 0.9, 95% CI 0.5–1.6 for oro/hypopharynx; 0.7, 95% CI 0.4–1.1 for larynx) (79). A small case–control study found that consuming fruits and vegetables was inversely related to the risk of tongue cancer in men, with a stronger dose-effect relationship for vegetables than for fruits (OR for vegetables consumption <1 versus $\geq 5$ times/week: 5.3, 95% CI 1.5–19.4; for fruits consumption 2.4, 95% CI 0.8–7.2) (39). High fibre consumption (probably related to high fruit and vegetables intake) decreased the risk of oral cavity cancer in a pooled analysis (51) and a large case–control study (OR 0.4, $P < 0.05$) (78).

Concerning the other food groups, the results of the literature, based only on case–control studies, are sparse and must be interpreted cautiously. A high bread consumption was inversely associated with tongue (32) and oral cavity cancer (76, 77), whereas some cereals (ragi, wheat, millet) increased the risk of oral cavity cancer (34, 78). High butter intake increased the risk of tongue (32) and oral cavity cancer (76), whereas olive oil decreased the risk of tongue cancer (76). High consumption of grilled meat, pork products, fish and shellfish increased the risk of oral cavity cancer in two studies (41, 77), whereas that of fresh meat and fish decreased the risk in another study (78).

Consumption of maté (an herbal tea, *Ilex paraguariensis*), particularly widespread in South America, would appear to increase 2.5–3.7 times the risk of tongue cancer (39, 41) and 1.6–2.8 times the risk of oral cavity cancer globally (80) in Brazil and Uruguay.

In all studies assessing the relationship between tea consumption and oral cavity cancer risk [pooled analysis (81), prospective cohort studies (82, 83), case–control studies (31, 41, 78, 80)] no association was found, regardless of the type (black, green) and temperature (iced, hot) of tea.

Concerning coffee consumption, the results of the epidemiological studies are contrasted. A pooled analysis in INHANCE including 1191 oral cavity cancer cases and 9028 controls found an inverse relationship between oral cavity cancer and coffee consumption, the risk decreasing with the number of cups consumed per day (OR 0.5, 95% CI 0.3–0.7 for consumers of more than four cups of coffee per day versus nonconsumers) (81). Conversely, a large cohort study (83) and three case–control studies (31, 41, 80) did not find any

association between coffee intake and oral cavity cancer risk.

### *Body mass index*

Very few studies on the relationship between body mass index (BMI) and risk of oral cavity cancer have been published (Appendix S5). Two large pooled analyses in INHANCE reported results specifically for the oral cavity: the risk of cancer was about two times higher for underweight subjects at diagnosis or 2–5 years before compared to subjects of normal weight and about two times lower for overweight or obese subjects (27, 84). On the other hand, a low BMI between 20 and 30 years of age was not associated with the risk of oral cavity cancer. These results suggest that the association between cancer risk and low BMI near the time of diagnosis could be partly explained by recent weight loss related to cancerous disease. However, obesity between 20 and 30 years of age remained inversely related to the risk of oral cavity cancer (84).

The relationship between BMI and cancer of specific sites of the oral cavity has been assessed in only one large case–control study which reported a significant association between low BMI 5 years prior to diagnosis and cancer of tongue, (OR 2.5, 95% CI 1.6–3.7), gingiva and floor of the mouth (OR 3.4, 95% CI 2.4–4.9) in men, and cancer of gingiva and floor of the mouth in women (OR 2.3, 95% CI 1.2–4.6) (85).

### *Human papillomavirus and sexual behaviours*

The role of human papillomavirus (HPV) in the occurrence of UADT cancers, especially of pharynx and oral cavity, has been discussed in literature for the past 20 years (86) and confirmed by several literature reviews and meta-analyses (87–90) (Appendix S6). Types 1–15, 17, 19–30, 32, 34, 36–44, 46–51, 53–57 and 59 of HPV are considered to be low risk, whereas types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 and 52 are at a high risk of malignant lesions occurring (91).

The prevalence of HPV DNA detection in head and neck tumours varies between studies according to the study population, combination of sites, type of sampling and method of DNA detection (87, 88, 90). Thus, a meta-analysis, including 62 studies on HPV prevalence in paraffin-embedded biopsies of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC), found a pooled prevalence of HPV DNA in the overall samples of 34.5%, in oral cavity carcinomas of 38.1% and in HNSCC globally of 24.1%. With regard to the HPV detection method, studies based on high sensitivity assays like polymerase chain reaction (PCR) reported a higher prevalence rate than studies based on in situ hybridization (ISH): 34.8% versus 32.9% overall, 39.9% versus 20.8% in oral cavity carcinomas (90). Nevertheless, in this meta-analysis, oral cavity was not defined and a further examination of studies included in oral cavity subset showed that some of them grouped oral cavity (C00–C06) and oropharynx subsites (C09, C10).

A systematic review (including 60 studies on HPV detection by PCR-based methods in fresh, frozen or paraffin-embedded biopsies) compared UADT anatomical sites. It revealed that HPV prevalence was lower in biopsies of oral cavity cancers (23.5%, 95% CI 21.9–25.1) than in oropharyngeal (35.6%, 95% CI 32.6–38.7) or laryngeal cancers (24%, 95% CI 21.8–26.3). Among HPV types, type 16 was found in 16% of oral cavity cancers, in 30.9% of oropharyngeal cancers and in 16.6% of laryngeal cancers. Type 16 has been found in 86.7% of cases of HPV-positive oropharyngeal cancer and in only 68.2% of HPV-positive oral cavity cancers. Type 18 would appear to occur more frequently in malignant oral lesions (8% of cases) than in those of the oropharynx (1%) or larynx (3.9%). In addition, a geographic variability of HPV detection was observed. Overall, HPV prevalence in oral cavity squamous cell carcinomas was similar in Europe and North America (16.0%, 16.1% respectively) but significantly greater in Asia (33.0%). HPV prevalence in oropharyngeal cancers was significantly higher in North America (47.0%) compared with Europe (28.2%) and Asia (46.3%) (89). Also, a case series of 92 fresh, frozen or paraffin-embedded biopsies conducted in Canada observed a very low prevalence of HPV detected by PCR-based methods in oral cavity cancers (4.0%) compared to in oropharyngeal cancers (72.7%) (92).

A meta-analysis on HPV-16 included 17 studies on virus detection in serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or in biopsies by PCR, ISH and Southern blot. The association between HPV-16 and cancer risk was the strongest for tonsil (OR 15.1, 95% CI 2.1–8.9), intermediate for oropharynx (OR 4.3, 95% CI 2.1–8.9) and weakest for oral cavity (OR 2.0, 95% CI 1.2–3.4) and larynx (OR 2.0, 95% CI 1.0–4.2) (93). Positive association between the risk of oral cavity cancer and HPV-16 seropositivity, lower than for oropharynx, has also been observed in a case–control study (14).

Human papillomavirus infection may also occur in normal mucosa and precancerous lesions. Nevertheless, a meta-analysis including 94 studies on HPV detection in fresh, frozen and paraffin-embedded biopsies of oral cavity noted a pooled probability of detecting HPV of 10.0% in normal oral mucosa, of 22.2% in benign leukoplakia, of 26.2% in intraepithelial neoplasia and of 46.5% in squamous cell carcinoma, i.e., a probability of detecting HPV in oral cavity carcinoma 4.7 times higher than in normal mucosa. The pooled OR for the studies directly comparing the prevalence of HPV in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa was 5.4 (95% CI 2.5–11.6). The probability of detecting high-risk HPV in malignant lesions was 2.8 times higher than that of detecting low-risk HPV (91). A small case–control study found similar results (40).

Only two studies, a case series (92) and a case–control study (94), reported the prevalence of HPV by oral cavity subsites. The sites in which the prevalence of HPV seems to be the highest are the floor of the mouth and the tongue. Machado et al. (92) found that 81.1% of oral cavity cancers positive for HPV-DNA were located in the floor of the mouth and the tongue. Mork et al. (94) found that tongue cancer was associated with positive serology for HPV-16 (OR 2.8, 95% CI 1.2–6.6), whereas the associations for lip (0.5, 95% CI 0.1–2.1) and oral cavity not otherwise specified (3.6, 95% CI 0.5–26.3) were not significant.

Sexually transmitted HPV may explain the relationship between oral cavity cancer and sexual behaviours. A large case–control study found HPV-16 in the biopsies of oral cavity cancer more frequently in subjects who had more than one sexual partner or who had oral sex. Nevertheless, in this study, the risk of oral cavity cancer was associated with the frequency of oral sex, but not with the number of sexual partners (33). A small case–control study observed significant relationships between high-risk HPV detection in cases of oral cavity cancer and early sexual activity on the one hand ($P = 0.02$), and a high number of sexual partners on the other ($P = 0.03$) (40).

An INHANCE pooled analysis including eight case–control studies analysed the relationships between sexual behaviours and the risk of head and neck cancer. Cancer of the base of the tongue was related to homosexual relations in men (OR 8.9, 95% CI 2.1–36.8) and to oral sex in women (OR 4.3, 95% CI 1.1–17.6). For the oral cavity as a whole, no significant relationship was observed between the risk of cancer and high-risk sexual behaviours (95).

### *Family history of cancer*

Few studies analysed the relationship between the risk of oral cavity cancer and family history of cancer (Appendix S7). In a large cohort study (96) and a large case–control study (97), the risk of oral cavity cancer was multiplied by 1.2–3.8 for subjects with history of head and neck cancer in a first-degree relative compared to subjects with no such family history. Goldstein et al. observed a high risk of oral cavity cancer associated with a history of smoking-related cancer in male first-degree relatives, but not in female relatives. Furthermore, the risk of oral cavity cancer increased significantly when sisters had nonsmoking-related cancer (97). A family history of cancer of any site increased the risk of oral cavity cancer by 3.6 times (95% CI 1.4–8.9) according to the results of another case–control study, but the study size was small (40).

A pooled analysis in INHANCE including 2332 oral cavity cancer cases and 13 627 controls showed a significant relationship between the risk of oral cavity cancer and family history of head and neck cancer (OR 1.5, 95% CI 1.1–2.1). Family history of other cancers did not increase the risk of oral cavity cancer (OR 1.1, 95% CI 0.9–1.3) (98).

### *Oral and dental health*

Various indicators are used to assess oral and dental health: number of tooth brushing per day, material used, number of missing, filled or damaged teeth, wearing removable dentures, frequency of check-ups, gum bleeding and tooth mobility. Poor oral and dental health may be related to a low socioeconomic and educational level as well as the consumption of tobacco and/or alcohol. However, many studies have shown that, after taking into account these potential confounding factors, poor oral and dental health is a significant independent risk factor for oral cavity cancer (Appendix S8).

All results concerning oral cavity health indicators come from case–control or cross-sectional studies.

Poor oral and dental health in general (30, 99), inadequate/infrequent brushing and use of inappropriate material (30, 41, 99–101), and missing teeth (30, 31, 101), were found to be related to the risk of oral cavity cancer in several case–control studies.

Decayed, broken and filled teeth were not related to the risk of oral cavity cancer in studies assessing these indicators (41, 100, 102, 103).

Recourse to specific oral and dental treatment (periodontal, orthodontic) (18) and regular check-ups would appear to reduce the risk of oral cavity cancer 1.5–2.0 times compared to absent or not regular dental visits (30, 31, 104, 105).

The risk of oral cavity cancer was not associated with wearing dentures *per se* in the studies assessing this factor (41, 99–101, 106), but with the use of ill-fitting and causing injury dentures (69, 100). The risk of tongue cancer among patients presenting dentures-associated sores was 3.2 (95% CI 1.4–7.6), higher than for floor of the mouth (0.7, 95% CI 0.2–2.5) and other parts of the mouth (1.3, 95% CI 0.6–2.9) (100).

A relationship between periodontal disease (defined clinically by gum bleedings and tooth mobility, and radiologically by loss of alveolar bone) and oral cavity cancer was observed in several studies (99, 102, 103, 106). This relationship was strong, ORs related to alveolar bone loss ranging from 4.5 to 5.2. It seems to be stronger in smokers than in never smokers (102, 103).

### *Mouthwash use*

The contribution of regular use of mouthwash containing alcohol in the development of cancerous lesions in the oral cavity has been found in two case–control studies (99, 107), but not in three others (69, 104, 108). The results of these studies are difficult to interpret, as confounding factors such as the consumption of tobacco and/or alcohol and alcohol concentration in the mouthwash are not always taken into account adequately, and the evidence that the risk of oral cavity cancer is increased by the use of mouthwashes remains limited.

### *Diseases of the oral mucosa*

Most results on diseases of the oral mucosa and cancer risk come from studies conducted in Asia (Appendix S8).

Oral potentially malignant disorders (e.g., leukoplakia and erythroplasia, submucous fibrosis, lichen planus, chronic oral candidiasis) may develop into squamous cell carcinoma of the oral cavity (56, 101, 109, 110). In a cohort study conducted in Taiwan, the malignant transformation rate was 7.6 per 100 person-years for epithelial dysplasia, 5.2 per 100 person-years for verrucous hyperplasia and 3.3 per 100 person-years for hyperkeratosis and epithelial hyperplasia. The risk of malignant transformation of lingual precancerous lesions was 2.4 times higher compared to the same type of lesion in buccal mucosa (95% CI 1.4–4.2) (109). In a cross-sectional study from Taiwan on oral leukoplakia, Lee et al. observed a 12.9% prevalence of squamous cell carcinoma in these lesions. The risk of malignant transformation of leukoplakia of the tongue and floor of the mouth was 2.7 times higher than that of buccal mucosa (95% CI 1.8–4.2). Nonhomogeneous lesions were at high risk of malignant transformation compared to homogeneous lesions (OR 28.1, 95% CI 10.3–77.2). Nonhomogeneous leukoplakia of the tongue and floor of the mouth carried a higher risk of malignant transformation than that of the oral mucosa (OR 43.1, 95% CI 15.2–122.4; 13.9, 95% CI 4.9–38.6, respectively) (110). A case–control study in China observed a higher risk of oral cavity cancer in men with oral leukoplakia (OR 17.2, 95% CI 2.2–140.5), and oral lichen planus (OR 31.2, 95% CI 4.0–247.2) than in men without mucosal lesions (101). In a case–control study from Pakistan, submucous fibrosis increased the risk of oral cavity cancer by approximately 19 (95% CI 4.2–87.7), independently of betel consumption which may also induce this type of lesion (56).

Some systemic diseases can affect oral health and lead to oral potentially malignant disorders or even oral cancer. Diabetes is responsible for inflammatory oral conditions (periodontitis, gingivitis) or atrophic conditions (cheilitis, glossitis), potential precursors of malignant lesions. The prevalence of benign tumours and potentially malignant disorders is higher in diabetic patients than in nondiabetics. In a case–control study in Hungary, the most common tumour sites in diabetics were gingiva and lips, whereas in nondiabetics, sublingual and lingual tumours predominated (111). Congenital or acquired immunodepression (immunosuppressant treatment in transplant or cancer patients) seems to be related to a higher risk of oral cavity cancer (11, 112, 113). A case series observed several cases of tongue, cheek and palate cancer in young patients having received immunosuppressant treatment (chemotherapy/radiotherapy, corticotherapy, bone marrow graft anti-rejection treatment) (112). Patients undergoing haematopoietic stem cell transplant had a higher risk of developing oral carcinoma, notably of the tongue, after a latency time of 5–9 years. The risk of oral cancer was associated with chronic graft versus host disease, characterized, among other oral manifestations, by mucositis and lichen planus (113).

### *Social inequalities*

A recent meta-analysis studied the relationship between the risk of oral cavity and oropharyngeal cancer and socioeconomic status. Three parameters were used to define socioeconomic status: income, socio-professional category and level of education. Among the studies included in the meta-analysis, eight case–control studies analysed the relationship between socio-professional category and the risk of oral cavity cancer, an increased risk being noted for disadvantaged socio-professional categories (pooled OR 2.3, 95% CI 1.6–3.3). Thirty-one studies included in the meta-analysis covered the relationship between level of education and risk of oral cavity cancer. The lowest level of education was related to a high risk of oral cavity cancer (pooled OR 1.9, 95% CI 1.6–2.3) (114).

### *Occupational exposure*

Few studies analysed the relationship between occupational exposure and the risk of oral cavity cancer specifically: three large cohort studies (115–117) and six case–control studies (30, 31, 118–121) (Appendix S9).

Although elevated risks of oral cavity cancer were observed in several occupations and industries, most of the associations were not statistically significant and results are globally inconsistent. Moreover, confounding effect of tobacco and alcohol consumption was not taken into account in the cohort studies.

An association between exposure to perchloroethylene (organic solvent used in dry-cleaning) and tongue cancer was suggested in two American studies (117, 121). An excess mortality from tongue cancer was observed in a large cohort of workers exposed to perchloroethylene [standardized mortality ratio (SMR) 5.0, 95% CI 1.6–11.6]. The SMR increased with time since first exposure (13.6, 95% CI 3.7–38.3 for time since first employment >20 years). Mortality was higher among workers exposed to perchloroethylene only (9.0, 95% CI 1.9–26.4) than among those exposed to perchloroethylene and other solvents (3.0, 95% CI 0.4–10.9) (117). An increased risk of tongue cancer was also associated with employment in dry-cleaning in a large case–control study (OR 2.3, 95% CI 0.4–12.6) (121).

An increased risk of oral cavity cancer was observed in India among male farmers and industrial workers (30). A case–control study in Puerto-Rico found a 3–4 fold higher risk of oral cavity cancer among male sugarcane workers (118).

The risk of cancer at different sites of the oral cavity according to occupation has been studied in one cohort study (115) and one case–control study (120). In men, dentists, hairdressers, waiters, cooks, workers in sale, shop and beverage (115), boiler/furnace operators and petroleum industry workers (120) had a high risk of tongue cancer, and painters, printers, waiters and cooks had a high risk of developing 'mouth' cancer (ICD-9 143–145).

## Summary and conclusion

There is no standard definition of oral cavity cancer in the literature, making demonstration of the particular characteristics of oral cavity cancer risk factors is difficult. Even in anatomy textbooks, the boundaries of oral cavity and oropharynx are not clearly defined and it is not clear if some anatomical sites such as base of the tongue and soft palate belong to the oral cavity or to the oropharynx.

This literature review shows that few studies have examined other risk factors than alcohol and tobacco specifically for oral cavity. In addition, studies differentiating between subsites are rare, and most results come from case-series. It was not possible to perform meta-analyses because of the heterogeneity of the definition of the oral cavity across the included studies and the variability in the risk factors examined. Nevertheless, certain particular characteristics of oral cavity cancers could be emphasized.

There are significant geographic variations depending on the prevalent risk factors in each region of the world.

Thus, in Europe, North and Latin America, tobacco smoking and alcohol drinking are major risk factors for oral cavity cancer. Nevertheless, their carcinogenic effect would appear to be less important on the oral cavity than on the pharynx and larynx, and smoked tobacco seems to be a stronger risk factor for oral cavity cancer than alcohol. The type of alcohol does not appear to be related to the risk of oral cavity cancer, whereas the effect of the type of tobacco is debated. These conclusions result from several multicentre pooled analyses, most of them conducted within INHANCE and having a very large sample size.

Certain anatomical sites of the oral cavity, such as the floor of the mouth, seem to be more sensitive to the harmful effects of alcohol and smoked tobacco. Nevertheless, these findings come of few case series and case–control studies.

In Asia, a meta-analysis and several case–control studies showed that smoking traditionally made tobacco products carried a higher risk of oral cavity cancer than consuming manufactured cigarettes. Alcohol drinking seems to play a small role in oral cavity carcinogenesis in Asian countries, but the case–control studies reporting this result could not rule out consumption underreporting, this habit being poorly accepted in these societies.

Many large case–control studies conducted in Asia showed that a widespread habit, chewing tobacco and/or betel, would appear to be a more important risk factor for oral cavity cancer than smoked tobacco and alcohol. Several of these studies reported that certain subsites seem to be more sensitive to these risk factors, notably gingiva and tongue for chewed tobacco, and gingiva, labial and oral mucosa for betel, with or without tobacco. At the same level of consumption, women seem to be more vulnerable to the carcinogenic effect of betel than men are.

Several systematic reviews and meta-analyses on HPV showed that this viral infection is a less important risk factor for the oral cavity than for the oropharynx cancer. Nevertheless, the prevalence of HPV in the oral cavity varies across the studies and depends on sample type, detection method and geographic region.

A large meta-analysis showed that a disadvantaged social position, expressed especially as low occupational social class and low education, increases moderately the risk of oral cavity cancer. Some occupational exposures, notably to solvents such as perchloroethylene, seem to increase the risk of oral cavity cancer, but the available studies are sparse.

Several case–control studies and a large pooled analysis in INHANCE showed that family history of cancer, notably of UADT cancer, slightly increases the risk of oral cavity cancer.

As for the UADT as a whole, a diet rich in fruit and vegetables would appear to reduce the risk of oral cavity cancer. These findings were reported by several large case–control and cohort studies. The reduction in risk related to the consumption of fruit and vegetables seems to be more important for the oral cavity than for the pharynx and larynx, but only a cohort study compare the sites of UADT. Data of epidemiological studies on the relationship between coffee drinking and oral cavity cancer risk are contrasted. High coffee consumption was related to a reduced risk of oral cavity cancer in a large pooled analysis in INHANCE. Nevertheless, several case–control and cohort studies did not find such result.

Body mass index is related to the risk of oral cavity cancer, with an increased risk for underweight subject near the time of diagnosis, and a reduced risk for overweight subjects at different moments of life. This conclusion is supported by two large pooled analyses in INHANCE.

Other risk factors would appear to be specific to oral cavity cancer: potentially malignant disorders of the oral mucosa, oral and dental diseases and systemic pathologies with oral involvement.

Certain risk factors (chewing tobacco and/or betel, HPV infections, nutritional deficiencies, poor oral and dental health, social precariousness, family predisposition, immunodepression) might explain the occurrence of oral cavity cancers in young people under the age of 45 and in women who do not smoke and/or drink alcohol. Available studies focusing on these groups are sparse and most of them are case-series or do not present separate results for the oral cavity (122).

Studies limited strictly to oral cavity cancers and distinguishing between subsites are needed to better understand the aetiology of these cancers, and better define risk groups to target prevention efforts and screening.

## Acknowledgements

This work was supported by the French National Cancer Institute (Institut National du Cancer), grant no 2009-349.

## References

1. World Health Organization. The internation classification of diseases, 10th edn. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893–917.
3. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2009;21:194–200.
4. de Camargo CM, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. Head Neck 2010;32:357–67.
5. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, Tharavichitkul E, Sriuthaisiriwong P et al. Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. Oral Oncol 2006;42:83–8.

6. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. J Postgrad Med 2001;47:171–6.
7. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Nair MK. Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. Br J Oral Maxillofac Surg 2004;42:185–9.
8. Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:268–75.
9. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:268–74.
10. Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RR, Tsuji M, Rajan B. Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India. Br J Cancer 2009;100:848–52.
11. Wey PD, Lotz MJ, Triedman LJ. Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. Cancer 1987;60:1644–50.
12. Moore SR, Pierce AM, Wilson DF. 'Oral cancer'– the terminology dilemma. Oral Dis 2000;6:191–3.
13. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, Wunsch-Filho V, Muscat J, La VC et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE – the international head and neck cancer epidemiology consortium. Oral Oncol 2009;45:743–6.
14. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99: 1801–10.
15. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988;48:3282–7.
16. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, Juan A et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer 2004;108:741–9.
17. Dikshit RP, Kanhere S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case–control study in Bhopal, India. Int J Epidemiol 2000;29:609–14.
18. Elwood JM, Pearson JC, Skippen DH, Jackson SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. Int J Cancer 1984;34:603–12.
19. Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF Jr et al. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 1999;10:27–33.
20. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. Cancer 1998;82:1367–75.
21. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF Jr. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. N Engl J Med 1981;304:745–9.
22. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. Int J Cancer 2003;105:681–6.
23. Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. Int J Epidemiol 1991;20:878–85.
24. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst 2007;99:777–89.
25. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:541–50.
26. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case–control studies. Am J Epidemiol 2009;170:937–47.
27. Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, Kelsey K, Boffetta P, Brennan P et al. Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case–control data. Am J Epidemiol 2010;171:1250–61.
28. Polesel J, Talamini R, La VC, Levi F, Barzan L, Serraino D et al. Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: a reanalysis of case–control studies using spline models. Int J Cancer 2008;122:2398–402.
29. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case–control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;31B:301–9.
30. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. Int J Cancer 2002;98:440–5.
31. Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE. Case–control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. Cancer Causes Control 1995;6:57–67.
32. Franceschi S, Barra S, La VC, Bidoli E, Negri E, Talamini R. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case–control study from northern Italy. Cancer 1992;70:2227–33.
33. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 2003;95:1772–83.
34. Nandakumar A, Thimmasetty KT, Sreeramareddy NM, Venugopal TC, Rajanna, Vinutha AT et al. A

population-based case–control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. Br J Cancer 1990;62:847–51.
35. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Day NE, Nair MK, Padmakumary G. A case–control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. Int J Cancer 1989;44: 617–21.
36. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Padmanabhan TK. Tobacco chewing, alcohol and nasal snuff in cancer of the gingiva in Kerala, India. Br J Cancer 1989;60:638–43.
37. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Krishan NM. Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. J Epidemiol Community Health 1990;44:286–92.
38. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jiang PJ, Ma DQ et al. Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case–control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1990;1:173–9.
39. Oreggia F, De SE, Correa P, Fierro L. Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. Cancer 1991;67:180–3.
40. Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Garcia-Cuellar CM, Guido-Jimenez M, Mendez-Martinez R et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case–control study. Arch Med Res 2008;39:189–97.
41. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case–control study. Int J Cancer 1989;43:992–1000.
42. Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Hong WK, Newell GR. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. Cancer 1988;61:203–8.
43. Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. J Oral Pathol Med 1995;24:450–3.
44. Luo J, Ye W, Zendehdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P et al. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. Lancet 2007;369:2015–20.
45. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. Int J Epidemiol 2010;39:182–96.
46. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking, Vol. 83. Lyon: IARC Press; 2004.
47. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. Int J Cancer 1992;52:530–3.
48. Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case–control design using incident cancer cases. Oral Oncol 2008;44:446–54.
49. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. Crit Rev Toxicol 1996;26:183–98.
50. Rahman M, Sakamoto J, Fukui T. Bidi smoking and oral cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2003;106:600–4.
51. Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case–control studies. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;31B:181–7.
52. Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. Cancer 1994;73:509–13.
53. Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van DW, I . Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 1993;22:459–62.
54. Llewelyn J, Mitchell R. Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. Br J Oral Maxillofac Surg 1994;32:146–52.
55. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco habits other than smoking, betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines, Vol. 37. Lyon: IARC Press; 1985.
56. Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR et al. Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. Int J Cancer 2000;86:128–31.
57. Davis S, Severson RK. Increasing incidence of cancer of the tongue in the United States among young adults. Lancet 1987;2:910–1.
58. Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young white males. N Engl J Med 1986;315:647.
59. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case–control study. Int J Cancer 1998;77:341–6.
60. Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:1974–81.
61. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. Chem Res Toxicol 2008;21:494–502.
62. Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S et al. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1544–51.
63. Cancela MC, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F et al. Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. Community Dent Oral Epidemiol 2009;37:342–9.
64. Polesel J, Dal ML, Bagnardi V, Zucchetto A, Zambon A, Levi F et al. Estimating dose-response

relationship between ethanol and risk of cancer using regression spline models. Int J Cancer 2005;114:836–41.
65. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: Results by subsites. Oral Oncol 2010;46:720–6.
66. Yen TT, Lin WD, Wang CP, Wang CC, Liu SA. The association of smoking, alcoholic consumption, betel quid chewing and oral cavity cancer: a cohort study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:1403–7.
67. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. Cancer 1986;57:391–5.
68. Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC. Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. Br J Cancer 2007;96:1469–74.
69. Young TB, Ford CN, Brandenburg JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. Am J Otolaryngol 1986;7:200–8.
70. Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La VC, Dal ML, Herrero R et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer–a pooled analysis within the INHANCE Consortium. Am J Epidemiol 2009;169:132–42.
71. Leclerc A, Brugere J, Luce D, Point D, Guenel P. Type of alcoholic beverage and cancer of the upper respiratory and digestive tract. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:529–34.
72. Franceschi S, Levi F, La VC, Conti E, Dal ML, Barzan L et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer 1999;83:1–4.
73. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risk to humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines, Vol. 85. Lyon: IARC Press; 2004.
74. Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeye L et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer 2001;85:46–54.
75. Stewart B. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report. Diet and nutrition. Lyon: IARC Press; 2003.
76. Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. Br J Cancer 1999;80:614–20.
77. Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, Gridley G, Blot WJ, Hoover RN. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. Cancer Res 1984;44:1216–22.
78. Zheng T, Boyle P, Willett WC, Hu H, Dan J, Evstifeeva TV et al. A case–control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. Eur J Cancer B Oral Oncol 1993;29B:45–55.
79. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. Int J Cancer 2008;122:2330–6.
80. Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R. Mate, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. Epidemiology 1994;5:583–90.
81. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F et al. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1723–36.
82. Ide R, Fujino Y, Hoshiyama Y, Mizoue T, Kubo T, Pham TM et al. A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. Ann Epidemiol 2007;17:821–6.
83. Ren JS, Freedman ND, Kamangar F, Dawsey SM, Hollenbeck AR, Schatzkin A et al. Tea, coffee, carbonated soft drinks and upper gastrointestinal tract cancer risk in a large United States prospective cohort study. Eur J Cancer 2010;46:1873–81.
84. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, Berthiller J, Zhang ZF, Lissowska J et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case–control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. Int J Epidemiol 2010;39:1091–102.
85. Kabat GC, Chang CJ, Wynder EL. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. Int J Epidemiol 1994;23:1137–44.
86. Scully C, Prime S, Maitland N. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:166–74.
87. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:567–75.
88. Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 2001;13:183–8.
89. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:467–75.
90. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo ML et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). Ann Oncol 2008;19:1681–90.
91. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982–1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:622–35.
92. Machado J, Reis PP, Zhang T, Simpson C, Xu W, Perez-Ordonez B et al. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. Head Neck Oncol 2010;2:6.
93. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol 2006;31:259–66.

94. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344: 1125–31.
95. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol 2010;39:166–81.
96. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case–control study. BMJ 1996;313:716–21.
97. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, Schoenberg JB, Austin DF, Preston-Martin S et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30B:319–22.
98. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal ML et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer 2009;124:394–401.
99. Guha N, Boffetta P, Wunsch FV, Eluf NJ, Shangina O, Zaridze D et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case–control studies. Am J Epidemiol 2007;166:1159–73.
100. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol 1998;34:284–91.
101. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ et al. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case–control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1990;1:235–41.
102. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? J Periodontol 2005;76:406–10.
103. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:450–4.
104. Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK et al. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. Cancer Causes Control 2010;21:567–75.
105. Holmes L Jr, desVignes-Kendrick M, Slomka J, Mahabir S, Beeravolu S, Emani SR. Is dental care utilization associated with oral cavity cancer in a large sample of community-based United States residents? Community Dent Oral Epidemiol 2009;37:134–42.
106. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2406–12.
107. Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1991;51:3044–7.
108. Winn DM, Diehl SR, Brown LM, Harty LC, Bravo-Otero E, Fraumeni JF Jr et al. Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 2001;12:419–29.
109. Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. BMC Cancer 2009;9:260.
110. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:472–80.
111. Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. Diabetes Care 2004;27:770–4.
112. Chow CW, Tabrizi SN, Tiedemann K, Waters KD. Squamous cell carcinomas in children and young adults: a new wave of a very rare tumor? J Pediatr Surg 2007;42:2035–9.
113. Kruse AL, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation–a new classification based on a literature review over 30 years. Head Neck Oncol 2009;1:29.
114. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case –control studies. Int J Cancer 2008;122:2811–9.
115. Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. J Occup Environ Med 2005;47:785–95.
116. Purdue MP, Jarvholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. Scand J Work Environ Health 2006;32: 270–5.
117. Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Mortality in dry-cleaning workers: an update. Am J Ind Med 2001;39:121–32.
118. Coble JB, Brown LM, Hayes RB, Huang WY, Winn DM, Gridley G et al. Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. J Occup Environ Med 2003;45:869–74.
119. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case–control study in Sweden. Occup Environ Med 1998;55:393–400.
120. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case–control study. Epidemiology 1992;3:300–9.
121. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. Occup Environ Med 1997;54:692–5.
122. Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Oliver RJ, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W et al. The aetiology of upper aerodigestive tract cancers among young adults in Europe: the ARCAGE study. Cancer Causes Control 2010;21:2213–21.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Appendix S1.** Main results of studies on oral cavity cancer and tobacco smoking.

**Appendix S2**. Main results of studies on oral cavity cancer and smokeless tobacco.

**Appendix S3**. Main results of studies on oral cavity cancer and alcohol drinking.

**Appendix S4**. Main results of studies on oral cavity cancer and betel quid (paan/pan) use.

**Appendix S5**. Main results of studies on oral cavity cancer and coffee/tea consumption, diet and BMI.

**Appendix S6**. Main results of studies on oral cavity cancers and human papilloma virus infection or sexual behaviours.

**Appendix S7**. Main results of studies on oral cavity cancer and familial history of cancer.

**Appendix S8**. Main results of studies on oral cavity cancer and oral health indicators, mouthwash use and oral mucosa diseases.

**Appendix S9**. Main results of studies on oral cavity cancer and occupation or occupational exposures.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

# Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case–control study, the ICARE study

Loredana Radoï[a,c], Sophie Paget-Bailly[a,c], Diane Cyr[a,c], Alexandra Papadopoulos[b,d], Florence Guida[b,d], Annie Schmaus[a,c], Sylvie Cénée[b,d], Gwenn Menvielle[a,c], Matthieu Carton[a,c], Bénédicte Lapôtre-Ledoux[e], Patricia Delafosse[f], Isabelle Stücker[b,d] and Danièle Luce[a,c]

**The objective was to examine the role of tobacco smoking and alcohol drinking in the incidence of oral cavity cancer by subsite in France, a high-incidence area. We analysed detailed data on lifelong tobacco smoking and alcohol drinking from 772 oral cavity cancer cases and 3555 controls included in a population-based case–control study, the ICARE study. Tobacco smoking increased the risk of oral cavity cancer even for the smaller quantities and durations, whereas alcohol drinking increased this risk only in heavy drinkers who were also ever smokers. The combined effect of smoking and drinking was greater than multiplicative. The floor of the mouth was the subsite that was the most affected by the harmful effects of tobacco and alcohol, whereas the gums were less susceptible. The risk associated with tobacco and alcohol consumption did not differ between intraoral cavity and subsites usually included in the oropharynx (soft palate and base of the tongue). Population-attributable risks for oral cavity cancer were 78.6% for tobacco smoking, 7.3% for alcohol drinking and 80.7% for tobacco and/or alcohol consumption. These results indicate that regular oral check-ups should be targeted at smokers and heavy drinkers, and that prevention efforts should be focused on smoking cessation. *European Journal of Cancer Prevention* 00:000–000 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.**

**European Journal of Cancer Prevention** 2012, **00**:000–000

**Keywords: alcohol drinking, anatomical subsites, oral cavity cancer, population-attributable risk, risk factors, tobacco smoking**

[a]INSERM U1018, Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health, [b]INSERM U1018, Environmental Epidemiology of Cancer, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, [c]Versailles Saint-Quentin University, UMRS 1018, [d]Paris-Sud University, UMRS 1018, Villejuif, [e]Somme Cancer Registry, Amiens and [f]Isère Cancer Registry, Grenoble, France

Correspondence to Danièle Luce, PhD, Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France
Tel: +33 177747417; fax: +33 177747403; e-mail: daniele.luce@inserm.fr

**Received** 26 June 2012 **Accepted** 10 August 2012

## Introduction

Oral cavity cancer (World Health Organization, 2007) is an important cause of morbidity and mortality in France, with ~6000 new cases and 1500 deaths each year (Ferlay *et al.*, 2010) and incidence rates among the highest in the world (De Camargo *et al.*, 2010). Specific smoking and drinking patterns in France may explain this situation. However, the aetiology of oral cavity cancer in France has scarcely been studied (Brugere *et al.*, 1986; Leclerc *et al.*, 1987; Andre *et al.*, 1995).

Furthermore, although a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco smoking and alcohol drinking in oral carcinoma has been suggested, few studies differentiating between oral cavity subsites are available (Boffetta *et al.*, 1992; Jovanovic *et al.*, 1993; Barasch *et al.*, 1994; Llewelyn and Mitchell, 1994; Macfarlane *et al.*, 1995; Pentenero *et al.*, 2011), and most results are from case series (Jovanovic *et al.*, 1993; Barasch *et al.*, 1994; Llewelyn and Mitchell, 1994; Pentenero *et al.*, 2011).

The aim of this work is to explore the role of tobacco smoking and alcohol drinking in the incidence of oral cavity cancer in France, on the basis of data from a population-based case–control study, the ICARE (Investigation of occupational and environmental CAuses of REspiratory cancers) study. The large number of patients provided us with a unique opportunity to assess whether the effects of alcohol drinking and tobacco smoking differ by anatomical subsite.

## Materials and methods

### ICARE study population

The ICARE study is a large multicentre population-based case–control study on lung and upper aerodigestive tract (UADT) cancers. The study was carried out from 2002 to 2007 in 10 French départements (administrative areas) covered by a general cancer registry.

The current analysis included only cases with primary oral cavity cancer [International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) codes C01–C06] and all controls.

0959-8278 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283592cce

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Cases were all primary tumours of the oral cavity newly diagnosed in the study period. Only histologically confirmed cases, aged 75 years or younger at the interview, residing in one of the 10 départements, were eligible. Clinical and anatomopathology reports were reviewed to determine the topography and histological type of the tumours according to the ICD (World Health Organization, 2000).

Among the 1316 oral cavity cancer cases identified as eligible, 196 could not be reached, 81 were deceased and 71 were too sick to be interviewed. Of the 968 cases who were contacted, 176 refused to participate and 792 (81.8%) answered the questionnaire. The present analysis was restricted to squamous cell carcinomas (772 cases, 97.5% of the cases with oral cavity cancer).

Controls were selected from the general population by random digit dialling (Rothman *et al.*, 2008), and were frequency-matched to the cases by age, sex and département. Of the 4673 eligible controls, 4411 were contacted, and 3555 (80.6%) agreed to participate.

The ICARE study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research (IRB-INSERM, no. 01-036), and by the French Data Protection Authority (CNIL, no. 90120).

### Data collection

Trained interviewers administered a detailed standardized questionnaire during face-to-face interviews. The questionnaire included sociodemographic characteristics, residential history, medical history, family history of cancer, coffee and tea consumption, anthropometric variables, occupational history and detailed information on tobacco and alcohol consumption.

Lifetime cigarette smoking history was recorded. For each smoking episode, questions included age at starting, age at stopping, number of cigarettes/day, type (blond vs. dark) and brand of cigarette, use of a filter, inhalation pattern and whether the product was manufactured or hand-rolled.

Histories of other types of smoking products (pipe, cigar, cigarillo), smokeless tobacco use (snuff, chewing) and passive smoking (at home, at work) were also recorded. Ever smokers were defined as those who had smoked at least 100 cigarettes in their lifetime or those who had smoked at least one pipe, cigar or cigarillo/week for at least 1 year.

Lifetime alcohol drinking history was determined by, for each period of regular consumption, age at starting, age at stopping and questions about the number of standard glasses drunk/day, week or month for each type of alcoholic beverage (wine, beer, cider, spirits, and aperitif). The quantity of pure alcohol contained in a standard glass (15 cl of wine, 30 cl of beer, 5 cl of spirits, 10 cl of aperitif and 30 cl of cider) is the same for each type of alcoholic beverage. Ever drinkers were defined as those who had consumed at least one drink/month for at least 1 year.

Former smokers and former drinkers were defined as individuals who had stopped for at least 2 years at the time of the interview. The date of interview was used as the date of reference for both cases and controls, as cases were interviewed on average within 3 months of diagnosis.

If the participant was too sick, a shortened version of the questionnaire was used to interview the case or a next of kin. This shortened version of the questionnaire included less detailed information on the type of tobacco and alcoholic beverage, and was used for 83 (10.8%) cases and 74 (2.1%) controls.

The study design has been described in detail elsewhere (Luce *et al.*, 2011).

### Statistical analysis

We used unconditional multiple logistic regression models to calculate the odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI). All models included as covariates age ($\leq 50$, 51–59, 60–69, $\geq 70$ years), sex and area of residence.

The average daily quantity of tobacco smoked was calculated in grams by summing all types of products consumed using the following equivalences: one cigarette = 1 g of tobacco, one pipe = one cigarillo = 2 g of tobacco, one cigar = 4 g of tobacco, one pack of tobacco for hand-rolled cigarettes = 40 g of tobacco, one pack of tobacco for pipe = 50 g of tobacco.

The following variables were used in the analysis: smoking status (never, current, former), quantity (g/day), lifetime cumulative quantity (pack-years), duration, age at starting and time since quitting tobacco smoking (years). In ever cigarette smokers, we also determined the effect of tobacco type (dark vs. blond), filter use (yes vs. no), inhalation pattern (deep, superficial, no inhalation) and cigarette fabrication (industrial vs. hand-rolled). The effect of product type (cigarette, pipe, cigar or cigarillo) was also examined.

The average daily alcohol consumption was calculated as the number of glasses by adding the average lifetime daily consumption of each type of alcoholic beverage. Alcohol consumption was categorized into quartiles. Other characteristics of alcohol consumption analysed were drinking status (never, current, former), duration, lifetime cumulative quantity, age at starting, time since quitting drinking and the average number of glasses/day for every type of alcoholic beverage.

The interaction between tobacco smoking and alcohol drinking was assessed by the likelihood ratio test, comparing the fit of an unconditional regression model including the variables ever drinking and ever smoking with a model also including an interaction term to test whether the combined effect of the two factors differed from a multiplicative effect. Population-attributable risks (PARs) were computed for the oral cavity and subsites using the

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

method of Greenland and Drescher (1993) for the logistic model adapted to case–control studies using the Stata procedure aflogit (Brady, 1998).

Subsites (base of the tongue, mobile tongue, floor of the mouth, gums, soft palate and other parts of the oral cavity) were compared with an unconditional polytomous logistic regression for tobacco and alcohol effects. Hard palate cancer cases were excluded from this analysis because this category was too small (18 cases).

Statistical analyses were carried out using Stata Statistical Software release 10.0 (StataCorp 2007, College Station, Texas, USA).

## Results

The main characteristics of the cases and controls are presented in Table 1.

Men represented more than two-thirds of both cases and controls. Cases were younger, had a lower education level and were less frequently married than controls.

The most frequent tumour location was the floor of the mouth (27.7%), followed by mobile tongue (23.2%) and the base of the tongue (18.8%).

We carried out a first set of analyses to identify the variables that best characterize tobacco and alcohol consumption. Cumulative consumption in pack-years did not summarize smoking history adequately, as for the same cumulative consumption, the ORs were higher for a long duration and a low quantity than for a short duration and a high quantity. After adjusting for tobacco consumption (quantity, duration and status), the risk of oral cavity cancer was not associated with the duration of alcohol consumption, time since stopping alcohol or age at starting alcohol. This risk increased with the lifetime cumulative quantity of alcohol, but this was entirely explained by the increase in risk with quantity, as opposed to duration (data not shown). Finally, the selected tobacco and alcohol consumption characteristics were smoking status and duration, the average daily number of cigarettes-equivalent, years since quitting smoking and the average daily number of glasses of alcohol.

Table 2 shows the risk of oral cavity cancer according to these variables. Overall, compared with never smokers, the OR was 11.8 (95% CI 8.6–16.3) for current smokers and 2.2 (95% CI 1.6–3.1) for former smokers. The risk increased with the duration and the quantity of tobacco smoking. For a given duration and quantity, current smokers had an approximately three-fold increased risk compared with former smokers. For a given daily consumption, the ORs associated with a smoking duration of 31–40 years were similar to those observed for a duration of more than 40 years.

The risk decreased rather rapidly after smoking cessation. The risk 2–9 years after quitting was 2.5 times lower (OR 3.9, 95% CI 2.7–5.9) than the risk for current smokers (OR 9.8, 95% 7.0–13.6). However, compared with never smokers, the risk of oral cavity cancer in former smokers remained higher even after 30 years or more of abstinence (OR 1.6, 95% CI 0.9–3.0).

**Table 1 Background characteristics of cases and controls and tumour location**

| | Cases $N=772$ (%) | Controls $N=3555$ (%) |
|---|---|---|
| Sex | | |
| Male | 622 (80.6) | 2780 (78.2) |
| Female | 150 (19.4) | 775 (21.8) |
| Area of residence | | |
| Calvados | 74 (9.6) | 462 (13.0) |
| Doubs/Territoire de Belfort | 9 (1.2) | 143 (4.0) |
| Hérault | 85 (11.0) | 450 (12.6) |
| Isère | 97 (12.6) | 501 (14.1) |
| Loire Atlantique | 135 (17.5) | 404 (11.4) |
| Manche | 75 (9.7) | 312 (8.8) |
| Bas Rhin | 79 (10.2) | 469 (13.2) |
| Haut Rhin | 17 (2.2) | 118 (3.3) |
| Somme | 151 (19.5) | 499 (14.0) |
| Vendée | 50 (6.5) | 197 (5.6) |
| Age at interview | | |
| Mean (SD) | 56.8 (8.8) | 58.5 (10.2) |
| <50 | 175 (22.7) | 829 (22.4) |
| 50–59 | 321 (41.5) | 1016 (27.6) |
| 60–69 | 203 (26.3) | 1186 (33.3) |
| ≥ 70 | 73 (9.5) | 524 (16.7) |
| Education level | | |
| Elementary or less | 227 (29.4) | 763 (21.5) |
| Secondary (ordinary level) | 294 (38.5) | 1351 (38.0) |
| Secondary (advanced level) | 60 (7.8) | 400 (11.3) |
| University | 85 (11.0) | 901 (25.3) |
| Marital status | | |
| Single | 83 (10.8) | 258 (7.3) |
| Married/in couple | 419 (54.3) | 2661 (78.9) |
| Divorced | 145 (18.8) | 327 (9.2) |
| Widowed | 41 (5.3) | 232 (6.5) |
| Tumour location | | |
| Base of the tongue (C01[a]) | 145 (18.8) | |
| Mobile tongue (C02) | 179 (23.2) | |
| Gums (C03) | 44 (5.7) | |
| Floor of the mouth (C04) | 214 (27.7) | |
| Soft palate (C05.1, 05.2) | 83 (10.8) | |
| Hard palate/overlapping or unspecified lesions (C05.0, 05.8, 05.9) | 18 (2.3) | |
| Other parts of the mouth (C06) | 89 (11.5) | |

SD, standard deviation.
[a]ICD-10 codes.

Starting to smoke at a young age was not associated with an increased risk of oral cavity cancer (data not shown).

Compared with smokers of blond tobacco, and after adjustment for the quantity and duration of tobacco smoking and quantity of alcohol drinking, we found a nonsignificantly increased risk related to dark tobacco (OR 1.3, CI 0.9–1.7). The individuals who had smoked nonfilter cigarettes had a nonsignificant, slightly increased risk compared with smokers of filter cigarettes (OR 1.2, CI 0.9–1.5). We did not observe any association between the risk of oral cavity cancer and the pattern of smoke inhalation (no inhalation, superficial or deep), the type of cigarette fabrication (industrial or hand-rolled) or the type of product (pipe, cigar/cigarillo or cigarette) (data not shown). Nevertheless, few cases and controls had smoked only the pipe or cigar/cigarillo (12 for cigar/cigarillo and 33 for pipe).

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 2 Risk of oral cavity cancer by tobacco smoking characteristics (status, quantity, duration, years since quitting) and alcohol consumption (quantity)**

| | | | All participants | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $N_{cases}$ | $N_{controls}$ | OR (95% CI)[a] |
| Tobacco status[b] | | | | | |
| Never smokers | | | 62 | 1262 | 1 (reference) |
| Current smokers | | | 537 | 820 | 11.8 (8.6–16.3) |
| Former smokers[e] | | | 171 | 1464 | 2.2 (1.6–3.1) |
| Tobacco status | Duration (years) | Quantity (g/day)[b] | | | |
| Never smokers | | | 62 | 1262 | 1 (reference) |
| Current smokers | 1–30 | 1–9 | 6 | 83 | 2.2 (1.1–4.5) |
| | | 10–19 | 44 | 185 | 4.4 (2.4–8.6) |
| | | 20–29 | 40 | 44 | 7.9 (4.2–15.2) |
| | | 30–39 | 13 | 16 | 8.0 (4.0–16.4) |
| | | ≥ 40 | 14 | 11 | 9.2 (4.7–19.3) |
| | 31–40 | 1–9 | 11 | 55 | 7.0 (3.4–13.9) |
| | | 10–19 | 94 | 102 | 13.3 (6.9–26.2) |
| | | 20–29 | 70 | 52 | 23.2 (11.9–45.9) |
| | | 30–39 | 42 | 27 | 23.9 (11.6–48.8) |
| | | ≥ 40 | 38 | 23 | 27.7 (13.3–57.8) |
| | >40 | 1–9 | 15 | 54 | 7.0 (3.2–14.8) |
| | | 10–19 | 46 | 95 | 13.7 (6.7–27.5) |
| | | 20–29 | 54 | 36 | 23.5 (11.4–48.4) |
| | | 30–39 | 21 | 15 | 23.8 (11.0–51.7) |
| | | ≥ 40 | 27 | 20 | 27.9 (13.0–60.7) |
| Former smokers[e] | 1–30 | 1–9 | 17 | 368 | 0.7 (0.2–1.8) |
| | | 10–19 | 25 | 398 | 1.3 (0.5–3.4) |
| | | 20–29 | 15 | 228 | 2.4 (0.8–6.1) |
| | | 30–39 | 8 | 85 | 2.4 (0.8–6.6) |
| | | ≥ 40 | 11 | 61 | 2.8 (0.9–7.7) |
| | 31–40 | 1–9 | 7 | 52 | 2.1 (0.7–5.6) |
| | | 10–19 | 18 | 71 | 3.9 (1.4–10.5) |
| | | 20–29 | 20 | 46 | 6.9 (2.4–18.4) |
| | | 30–39 | 11 | 27 | 7.2 (2.3–19.5) |
| | | ≥ 40 | 6 | 25 | 8.3 (2.7–23.1) |
| | >40 | 1–9 | 5 | 21 | 2.1 (0.6–5.9) |
| | | 10–19 | 11 | 31 | 4.1 (1.3–11.0) |
| | | 20–29 | 7 | 24 | 7.1 (2.3–19.4) |
| | | 30–39 | 3 | 9 | 7.1 (2.2–20.7) |
| | | ≥ 40 | 4 | 11 | 8.4 (2.6–24.3) |
| Years since quitting[c] | | | | | |
| Never smokers | | | 62 | 1262 | 1 (reference) |
| Current smokers | 0–1 | | 537 | 820 | 9.8 (7.0–16.6) |
| Former smokers[e] | 2–9 | | 90 | 318 | 3.9 (2.7–5.9) |
| | 10–19 | | 42 | 384 | 2.1 (1.3–3.3) |
| | 20–29 | | 22 | 413 | 1.3 (0.7–2.2) |
| | ≥ 30 | | 15 | 346 | 1.6 (0.9–3.0) |
| Alcohol drinking[d] | | | | | |
| Never drinkers | | | 46 | 306 | 1 (reference) |
| Ever drinkers | <0.6 glasses/day | | 65 | 921 | 0.4 (0.3–0.7) |
| | 0.6–2.0 glasses/day | | 81 | 932 | 0.6 (0.4–0.9) |
| | 2.1–4.5 glasses/day | | 161 | 787 | 1.2 (0.8–1.8) |
| | >4.5 glasses/day | | 396 | 583 | 3.2 (2.1–4.8) |

[a]ORs adjusted for age, sex and area of residence.
[b]Further adjusted for alcohol drinking (categories shown in the table).
[c]Further adjusted for smoking (pack-years, continuous variable) and alcohol drinking (categories shown in the table).
[d]Further adjusted for smoking (status, duration and quantity, categories shown in the table).
[e]Former smokers were individuals who had stopped smoking at least 2 years before the interview.

Only six individuals chewed and 16 snuffed tobacco. After adjustment for tobacco smoking and alcohol drinking, tobacco chewing was associated with a nonsignificantly increased risk (OR 4.4, CI 0.6–31.3); tobacco snuff was not associated with the risk of oral cancer (OR 0.8, CI 0.2–4.2).

The associations between oral cavity cancer and alcohol drinking are shown in Table 2. The risk increased with the quantity of alcohol consumed, with a significant test for trend ($P < 0.001$). In the highest category (> 4.5 glasses of alcohol/day), the OR was 3.2 (95% CI 2.1–4.8). The risk was not significantly increased for individuals drinking less than 4.5 glasses/day. Moreover, we found a negative association between the consumption of 2 or less glasses/day and the risk of oral cavity cancer.

The analysis by type of alcoholic beverage was carried out only in individuals with a complete questionnaire because the shortened questionnaire did not include detailed information on this topic. The results showed an increased risk in moderate and heavy drinkers for beer, and only in heavy drinkers for wine and spirits (Table 3). No increase in

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

risk was associated with cider drinking, and the results for aperitif drinking were not statistically significant.

Table 4 presents the combined effects of tobacco smoking and alcohol drinking. Among never smokers, the risk of oral cavity cancer did not increase significantly with the quantity of alcohol. Among ever smokers, the risk increased with the quantity of alcohol consumed. Among never drinkers, as among all categories of alcohol consumption, the risk of oral cavity cancer increased markedly with the quantity of tobacco smoked/day and the duration of the habit. The interaction test was significant ($P < 0.0001$), indicating that the combined effect of smoking and drinking was greater than that predicted by a multiplicative model.

Using a polytomous regression, we assessed the risk of oral cavity cancer by anatomical subsite for the different characteristics of tobacco smoking (duration, quantity, status) and for alcohol consumption (quantity) (Table 5). For all subsites, the risk increased with the quantity and duration of smoking and decreased for ex-smokers, but differences in ORs were observed between subsites. The ORs for tobacco smoking were the highest for the floor of the mouth and the lowest for the gums. Differences between subsites were also observed with respect to alcohol drinking. In particular, no increase in the risk of cancer of the gums was found among alcohol drinkers of 2 or more glasses/day.

**Table 3 Risk of oral cavity cancer according to the type of alcoholic beverage**

| | Individuals with complete questionnaire | | |
|---|---|---|---|
| Types of alcoholic beverage | $N_{cases}=689$ | $N_{controls}=3481$ | OR (95% CI)[a] |
| Wine (glasses/day) | | | |
| Never wine drinker | 66 | 543 | 1 (reference) |
| ≤ 1 | 131 | 1600 | 0.8 (0.6–1.3) |
| 2–3 | 159 | 811 | 1.4 (0.9–2.1) |
| 4–5 | 118 | 294 | 2.4 (1.5–3.8) |
| >5 | 179 | 187 | 4.6 (2.9–7.4) |
| Beer (glasses/day) | | | |
| Never beer drinker | 195 | 1495 | 1 (reference) |
| ≤ 1 | 202 | 1565 | 1.1 (0.8–1.5) |
| 2–3 | 105 | 227 | 2.4 (1.6–3.6) |
| 4–5 | 50 | 60 | 3.2 (1.8–5.6) |
| >5 | 80 | 44 | 5.7 (3.2–10.1) |
| Cider (glasses/day) | | | |
| Never cider drinker | 461 | 2362 | 1 (reference) |
| ≤ 1 | 80 | 733 | 0.6 (0.4–0.9) |
| 2–3 | 20 | 130 | 0.9 (0.5–1.7) |
| 4–5 | 16 | 85 | 0.6 (0.2–1.4) |
| >5 | 6 | 24 | 0.7 (0.2–2.1) |
| Spirits (glasses/day) | | | |
| Never spirits drinker | 200 | 1450 | 1 (reference) |
| ≤ 1 | 282 | 1755 | 0.8 (0.6–1.1) |
| 2–3 | 64 | 125 | 0.9 (0.5–1.4) |
| 4–5 | 34 | 26 | 2.3 (1.2–4.9) |
| >5 | 46 | 24 | 1.8 (0.8–3.0) |
| Aperitif (glasses/day) | | | |
| Never aperitif drinker | 391 | 1898 | 1 (reference) |
| ≤ 1 | 159 | 1288 | 0.8 (0.6–1.0) |
| 2–3 | 15 | 17 | 2.5 (0.9–6.4) |
| ≥ 4 | 3 | 6 | 2.1 (0.2–26.6) |

[a]ORs were adjusted for age, sex, area of residence, grams of tobacco smoked/day, duration of tobacco smoking, tobacco smoking status and all variables in the table.

The ORs associated with tobacco and alcohol consumption were similar for the base of the tongue and mobile tongue, whereas the ORs for soft palate were intermediate between those for the tongue and the floor of the mouth.

The ORs related to subsites usually included in the oropharynx (soft palate and base of the tongue) did not differ significantly from the ORs for the other subsites.

The PARs for oral cavity cancer were 7.3% for alcohol, 78.6% for tobacco and 80.7% for tobacco and/or alcohol consumption (Table 5). The PARs differed by anatomical subsite; the consumption of tobacco and/or alcohol explained 95.1% of cases of floor of the mouth cancer and only of 46.0% of cases of gum cancer.

The ORs presented in Tables 2 and 5 changed only marginally after additional adjustment for educational level, marital status, family history of UADT cancer and body mass index (BMI) (data not shown).

## Discussion

To our knowledge, this is the largest population-based case–control study in France investigating the role of tobacco and alcohol consumption in oral cavity cancer. The study size allowed us to carry out analyses by anatomical subsite. Indeed, in the literature, studies differentiating between subsites are rare, and most of the results are from case series.

The ICARE study was carried out in collaboration with the cancer registries, allowing us to recruit cancer cases in all healthcare establishments in the selected areas. The control group was population based. The detailed data on tobacco and alcohol consumption allowed analysis of multiple aspects of these risk factors.

We adjusted for tobacco in the assessment of alcohol drinking, and for alcohol in the assessment of tobacco smoking, and the estimates did not change after additional adjustment for educational level, marital status, family history of UADT cancer and BMI. However, other potential confounders, such as diet, human papillomavirus (HPV) infection or physical activity, were not determined, and residual confounding cannot be excluded. HPV infection is a known risk factor for UADT cancer, especially for cancers of the tonsils and the base of the tongue (Hansson *et al.*, 2005; Hobbs *et al.*, 2006). Whether the associations between smoking, alcohol and UADT cancer risk differ according to HPV status is not clear, with inconsistent results from different studies (Applebaum *et al.*, 2007; Gillison *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2010, 2012). Smoking, but not alcohol drinking, has been found to be associated with oral HPV infection; thus, confounding by HPV may alter the association between smoking and the

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 4 Joint effect of tobacco smoking (status, quantity and duration) and alcohol drinking (quantity)**

| | Alcohol drinking | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Never drinkers | | Ever drinkers ≤ 2.0 glasses/day | | Ever drinkers >2.0 glasses/day | |
| | $N_{cases/controls}$ | OR (95% CI)[a] | $N_{cases/controls}$ | OR (95% CI)[a] | $N_{cases/controls}$ | OR (95% CI)[a] |
| Tobacco smoking | | | | | | |
| Never smokers | 14/167 | 1 (reference) | 29/775 | 0.5 (0.2–0.9) | 14/306 | 0.9 (0.4–2.0) |
| Ever smokers 1–30 years 1–19 g/day | 6/68 | 0.9 (0.3–2.6) | 24/561 | 0.6 (0.3–1.1) | 50/344 | 2.6 (1.4–5.0) |
| Ever smokers 1–30 years ≥ 20 g/day | 5/24 | 2.7 (0.8–8.4) | 12/181 | 1.0 (0.4–2.4) | 70/216 | 6.7 (3.5–12.9) |
| Ever smokers >30 years 1–19 g/day | 8/23 | 6.6 (2.4–18.2) | 40/213 | 3.3 (1.7–6.5) | 167/298 | 13.9 (7.4–26.1) |
| Ever smokers >30 years ≥ 20 g/day | 13/21 | 12.8 (5.1–32.1) | 41/116 | 7.6 (3.8–15.3) | 255/198 | 30.8 (16.4 – 57.8) |

[a]ORs were adjusted for age, sex and area of residence.

risk of UADT cancer. However, even in studies that reported a strong association between HPV and UADT cancer, adjustment for HPV infection had only minor effects on the estimated ORs for alcohol and tobacco (Hansson *et al.*, 2005; Rosenquist *et al.*, 2005; Applebaum *et al.*, 2007). In addition, among the cancer sites included in our study, only the base of the tongue has been clearly linked to HPV infection. Therefore, HPV infection is probably not a strong confounder in our study, and may not explain the differences between the subsites we observed.

Recall bias is another potential limitation of our study, as cases most often were aware of their diagnosis when they were interviewed. We paid special attention to collecting detailed smoking and drinking histories in a standardized manner, but differential reporting between cases and controls cannot be excluded. Recall bias is, however, unlikely to explain our results by subsite.

In our study, as in many others (Elwood *et al.*, 1984; Young *et al.*, 1986; Blot *et al.*, 1988; Nandakumar *et al.*, 1990; Zheng *et al.*, 1990; Oreggia *et al.*, 1991; Franceschi *et al.*, 1992; Andre *et al.*, 1995; Bundgaard *et al.*, 1995; Lewin *et al.*, 1998; Hayes *et al.*, 1999; Dikshit and Kanhere, 2000; Balaram *et al.*, 2002; Znaor *et al.*, 2003; Castellsague *et al.*, 2004; Hashibe *et al.*, 2007, 2009; Lubin *et al.*, 2010), smoking appears to be a major determinant of oral cavity cancer, the risk increasing with the duration and the quantity. Furthermore, the duration of smoking seems to have a stronger harmful effect on the risk of cancer than the average number of cigarettes-equivalent smoked/day. The risk in former smokers decreased with time since quitting but we found that the risk remains higher, although nonsignificantly, than the risk in never smokers even after 30 years of abstinence. In contrast, a recent pooled analysis found that the excess risk of oral cavity cancer attributable to tobacco almost disappears 20 years after smoking cessation (Marron *et al.*, 2010). We observed an elevated risk of oral cavity cancer related to the quantity of alcohol consumed but not with the duration of intake. Studies that found an increase in oral cancer risk associated with the duration of alcohol drinking did not control for the quantity of alcohol (Sankaranarayanan *et al.*, 1989a, 1989b, 1990; Znaor *et al.*, 2003; Muwonge *et al.*, 2008; Cancela *et al.*, 2009).

Increased risks were statistically significant only for heavy drinkers (> 4.5 glasses/day). Two other studies found similar results for heavy drinkers (Franceschi *et al.*, 1992; Freedman *et al.*, 2007). Furthermore, in our study, alcohol drinking was not associated with oral cavity cancer in never smokers. Similarly, a recent pooled analysis found that the increase in the risk of oral cavity cancer related to the frequency and duration of alcohol consumption was low and statistically nonsignificant among nonsmokers (Hashibe *et al.*, 2007). We do not believe that under-reporting of alcohol consumption can explain our results because drinking alcoholic beverages is socially accepted in France. Indeed, in France, in 2005, only 8.4% of individuals reported never having consumed alcohol (Legleye, 2005), a proportion close to the proportion of never drinkers among our controls (8.6%). However, the negative association that we found between the risk of oral cavity cancer and light or moderate drinking is difficult to explain, and differential reporting between cases and healthy controls cannot be ruled out. Moderate alcohol consumption could also be an indicator of a globally temperate lifestyle, including a healthy diet and physical activity. In particular, a moderate consumption of wine, mainly with food, a typical pattern of drinking in France, is part of the Mediterranean diet, which is associated with a reduced risk of several cancers (Giacosa *et al.*, 2012). However, no information was available on nutritional factors and, given the possible existence of confounding by diet, our results should not be interpreted as an indication of a preventive role of moderate alcohol consumption in the risk of oral cancer.

The analysis by type of alcoholic beverage showed that beer, spirits and wine increased the risk of oral cavity cancer only in moderate or heavy drinkers. Our results were similar to those reported in the literature (Leclerc *et al.*, 1987; Zheng *et al.*, 1990; Oreggia *et al.*, 1991; Freedman *et al.*, 2007; Purdue *et al.*, 2009): the most frequently consumed beverage has the strongest effect on risk. The small numbers of exclusive drinkers of wine, beer or spirits made it difficult to assess the independent effect of a specific beverage.

Similar to several previous studies (Schildt *et al.*, 1998; Castellsague *et al.*, 2004; Hashibe *et al.*, 2009; Anantharaman *et al.*, 2011; Szymanska *et al.*, 2011), we found a greater than multiplicative joint effect of tobacco and alcohol.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 5 Risk of oral cavity cancer and attributable risk related to tobacco smoking and alcohol drinking by subsite**

| | | | Base of the tongue ($N_{cases}=145$) | | Mobile tongue ($N_{cases}=179$) | | Gums ($N_{cases}=44$) | | Floor of the mouth ($N_{cases}=214$) | | Soft palate ($N_{cases}=83$) | | Other mouth ($N_{cases}=89$) | | Oral cavity (overall) ($N_{cases}=772$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tobacco status | Duration | Quantity | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] | *N* | OR (95% CI)[a] |
| Never smokers | | | 11 | 1 (reference) | 23 | 1 (reference) | 10 | 1 (reference) | 5 | 1 (reference) | 4 | 1 (reference) | 8 | 1 (reference) | 62 | 1 (reference) |
| Current smokers | 1–30 years | 1–19 g/day | 7 | 3.8 (1.7–8.4) | 10 | 3.6 (1.9–6.8) | 2 | 2.0 (0.7–5.9) | 17 | 11.5 (4.3–30.8) | 2 | 4.8 (1.4–16.5) | 4 | 2.7 (0.9–7.8) | 42 | 3.9 (2.7–5.8) |
| | | ≥ 20 g/day | 8 | 7.9 (3.5–18.1) | 17 | 10.7 (5.4–20.9) | 3 | 2.9 (0.9–9.2) | 20 | 29.2 (10.7–79.5) | 6 | 15.7 (4.5–55.1) | 4 | 6.9 (2.3–20.5) | 59 | 9.4 (6.3–13.9) |
| | >30 years | 1–19 g/day | 31 | 10.6 (5.3–21.5) | 31 | 7.8 (4.4–13.7) | 11 | 3.8 (1.5–9.4) | 59 | 33.5 (13.2–84.9) | 20 | 16.8 (5.5–50.7) | 16 | 11.2 (4.6–27.1) | 174 | 11.6 (8.3–16.2) |
| | | ≥ 20 g/day | 37 | 21.9 (10.7–44.9) | 62 | 23.3 (13.2–41.3) | 7 | 5.5 (2.1–14.2) | 79 | 85.3 (33.4–217.6) | 31 | 55.5 (17.9–165.9) | 38 | 28.5 (11.7–69.5) | 260 | 27.8 (19.6–39.3) |
| Former smokers[b] | 1–30 years | 1–19 g/day | 10 | 1.8 (0.5–6.4) | 12 | 0.7 (0.2–2.3) | 5 | 0.7 (0.3–1.7) | 4 | 1.9 (0.7–5.2) | 3 | 1.3 (0.4–4.4) | 4 | 0.9 (0.3–2.3) | 39 | 1.1 (0.6–2.0) |
| | | ≥ 20 g/day | 12 | 3.8 (1.1–13.5) | 4 | 2.3 (0.7–7.1) | 2 | 0.9 (0.4–2.7) | 4 | 4.9 (1.8–13.5) | 5 | 4.4 (1.3–12.6) | 2 | 2.2 (0.8–6.1) | 29 | 2.6 (1.4–4.9) |
| | >30 years | 1–19 g/day | 13 | 5.1 (1.6–16.1) | 8 | 1.6 (1.0–4.7) | 1 | 1.3 (0.6–2.8) | 9 | 5.7 (2.3–14.5) | 5 | 4.7 (1.6–13.4) | 8 | 3.5 (1.5–5.1) | 44 | 3.2 (1.8–5.7) |
| | | ≥ 20 g/day | 15 | 10.5 (3.3–33.7) | 11 | 4.9 (1.8–14.0) | 3 | 1.8 (0.8–4.2) | 15 | 14.6 (5.7–37.1) | 5 | 14.5 (5.3–43.9) | 5 | 9.0 (3.9–20.8) | 56 | 7.8 (4.3–13.8) |
| Alcohol status | | Quantity | | | | | | | | | | | | | | |
| Never drinkers | | | 8 | 1 (reference) | 13 | 1 (reference) | 6 | 1 (reference) | 9 | 1 (reference) | 6 | 1 (reference) | 4 | 1 (reference) | 46 | 1 (reference) |
| Ever drinkers | | ≤ 2 glasses/day | 27 | 0.5 (0.2–1.2) | 46 | 0.7 (0.4–1.4) | 14 | 0.4 (0.1–1.1) | 33 | 0.6 (0.3–1.4) | 12 | 0.3 (0.1–0.8) | 13 | 0.5 (0.2–1.6) | 146 | 0.6 (0.4–0.8) |
| | | >2 glasses/day | 107 | 2.4 (1.1–5.4) | 115 | 2.3 (1.2–4.6) | 23 | 0.7 (0.3–2.1) | 166 | 3.4 (1.6–7.4) | 63 | 1.7 (0.6–4.3) | 69 | 3.1 (1.0–9.4) | 557 | 2.0 (1.5–3.0) |
| Population-attributable risk | | | | | | | | | | PAR (95% CI) | | | | | | |
| Alcohol | | | 10.7% (−28.8–56.38) | | 14.5% (−25.6–51.5) | | −0.9% (−27.1–44.1) | | 32.5% (−33.0–65.8) | | 2.9% (−27.1–44.1) | | 21.5% (−11.7–71.2) | | 7.3% (−23.8–32.2) | |
| Tobacco | | | 80.2% (64.6–88.9) | | 71.1% (56.2–80.9) | | 40.9% (−8.4–67.8) | | 92.8% (82.9–97.0) | | 83.8% (66.1–95.1) | | 79.5% (57.6–90.1) | | 78.6% (73.6–84.2) | |
| Alcohol and/or tobacco | | | 82.3% (56.5–92.8) | | 75.1% (51.0–87.4) | | 46.0% (−19.1–72.9) | | 95.1% (85.5–98.4) | | 87.4% (44.1–95.3) | | 83.8% (46.0–95.1) | | 80.7% (71.2–87.1) | |

Hard palate cancers were excluded because of the small number of cases (18 cases).
CI, confidence interval; PAR, population-attributable risk.
[a]ORs were adjusted for age, sex, area of residence and all variables in the table.
[b]Former smokers were individuals who had stopped smoking at least 2 years before the interview.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Several studies have suggested that the risk related to smoking and alcohol drinking differs according to the anatomical subsite within the oral cavity, with relatively higher risks for the floor of the mouth and soft palate than for the tongue and gums for tobacco (Boffetta *et al.*, 1992; Jovanovic *et al.*, 1993; Barasch *et al.*, 1994; Macfarlane *et al.*, 1995; Pentenero *et al.*, 2011), and a higher risk for floor of the mouth and retromolar trigone than for the tongue for alcohol (Boffetta *et al.*, 1992; Jovanovic *et al.*, 1993). In our study, the risks related to tobacco smoking and alcohol intake were the highest for the floor of the mouth and the lowest for the gums.

We did not find any difference in the risk between the sites often included in the oropharynx (base of the tongue and soft palate) and other sites of the oral cavity with respect to alcohol and tobacco consumption. Equally, ORs were not different between mobile tongue and base of the tongue. Indeed, some studies have shown that the oropharynx was more susceptible to the harmful effects of tobacco (Winn *et al.*, 1981; Elwood *et al.*, 1984; Young *et al.*, 1986; Blot *et al.*, 1988; Lewin *et al.*, 1998; Dikshit and Kanhere, 2000; Znaor *et al.*, 2003; Castellsague *et al.*, 2004; Hashibe *et al.*, 2007, 2009) and alcohol (Hashibe *et al.*, 2007, 2009; Turati *et al.*, 2010) than the oral cavity. However, to our knowledge, no other study has compared the base of the tongue and soft palate with the other sites in the oral cavity, with respect to the association with smoking and drinking. The PARs for alcohol and tobacco estimated in our study are similar to those reported for oral cancer in Latin America by Szymanska *et al.* (2011), but higher than those reported in an international pooled analysis (Hashibe *et al.*, 2009) and a large European case–control study (Anantharaman *et al.*, 2011). Nevertheless, the latter two studies did not include French data.

Misclassification of tumour sites may have occurred, but was probably limited, as the topography of the tumours was coded in the cancer registries using standardized procedures that follow international guidelines. The distribution by site of the cases included in our study was similar to that reported in France: among oral cavity cancer cases, 43.5% affected the tongue, 5.8% the gums, 23.5% the floor of the mouth, 13.5% the palate and 13.7% the other parts of the mouth (Ligier *et al.*, 2011), indicating that no selection occurred with respect to cancer site.

## Conclusion

Tobacco smoking was found to be a stronger risk factor for oral cavity cancer than alcohol drinking, and their combined effect was greater than multiplicative. The floor of the mouth was the subsite that was the most affected by the harmful effects of tobacco and alcohol, whereas the gums were less susceptible. Tobacco smoking increased the risk of oral cavity cancer even for smaller quantities and durations whereas alcohol drinking increased this risk only in heavy drinkers who were also ever smokers.

Precancerous lesions or oral cancer at an early stage can be detected by regular oral check-ups. Our results provide further support for special awareness in smokers and heavy drinkers, as emphasized in recent clinical recommendations (Rethman *et al.*, 2012). Prevention efforts should be focused on smoking cessation.

## Acknowledgements

The ICARE study was supported by the French National Research Agency (ANR); the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES); the French Institute for Public Health Surveillance (InVS); the Foundation for Medical Research (FRM); the Foundation of France, the Association for Research on Cancer (ARC); the Ministry of Labour (Direction Générale du Travail); and the Ministry of Health (Direction Générale de la Santé). L. Radoï was supported for this work by the French National Cancer Institute (INCa), Grant no. 2009-349.

### Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabeln H, *et al.* (2011). Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* **47**:725–731.

Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P (1995). Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case–control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **31B**:301–309.

Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, *et al.* (2007). Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* **99**:1801–1810.

Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, *et al.* (2002). Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer* **98**:440–445.

Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E (1994). Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer* **73**:509–513.

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, *et al.* (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* **48**:3282–3287.

Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L (1992). Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* **52**:530–533.

Brady A (1998). Adjusted population attributable fractions from logistic regression. *Stata Tech Bull* **42**:8–12.

Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J (1986). Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* **57**:391–395.

Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE (1995). Case–control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control* **6**:57–67.

Cancela MC, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F, *et al.* (2009). Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol* **37**: 342–349.

Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, Juan A, *et al.* (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* **108**:741–749.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

De Camargo CM, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP (2010). Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* **32**:357–367.

Dikshit RP, Kanhere S (2000). Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case–control study in Bhopal, India. *Int J Epidemiol* **29**:609–614.

Elwood JM, Pearson JC, Skippen DH, Jackson SM (1984). Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* **34**:603–612.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* **127**:2893–2917.

Franceschi S, Barra S, La VC, Bidoli E, Negri E, Talamini R (1992). Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case–control study from northern Italy. *Cancer* **70**:2227–2233.

Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC (2007). Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. *Br J Cancer* **96**:1469–1474.

Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J, *et al.* (2012). Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev* [Epub ahead of print].

Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, *et al.* (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* **100**:407–420.

Greenland S, Drescher K (1993). Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* **49**:865–872.

Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, *et al.* (2005). Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case–control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* **125**: 1337–1344.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, *et al.* (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* **99**:777–789.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, *et al.* (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**:541–550.

Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF Jr, Harty LC, *et al.* (1999). Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control* **10**:27–33.

Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ (2006). Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* **31**:259–266.

Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I (1993). Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* **22**:459–462.

Leclerc A, Brugere J, Luce D, Point D, Guenel P (1987). Type of alcoholic beverage and cancer of the upper respiratory and digestive tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* **23**:529–534.

Legleye S (2005). Alcoholization, a complex phenomenon. In: Guilbert P, Gautier A, editors. *Baromètre santé: 2005 Edition*. Saint Denis, France: INPES; pp. 39–47.

Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, *et al.* (1998). Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* **82**:1367–1375.

Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, *et al.* (2011). Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncol* **47**:302–307.

Llewelyn J, Mitchell R (1994). Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* **32**: 146–152.

Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, Kelsey K, Boffetta P, Brennan P, *et al.* (2010). Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. *Am J Epidemiol* **171**:1250–1261.

Luce D, Stucker I. ICARE Study Group (2011). Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health* **11**:928.

Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, *et al.* (1995). Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **31B**:181–187.

Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, *et al.* (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* **39**:182–196.

Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, *et al.* (2008). Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case–control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* **44**:446–454.

Nandakumar A, Thimmasetty KT, Sreeramareddy NM, Venugopal TC, Rajanna, Vinutha AT, *et al.* (1990). A population-based case-control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. *Br J Cancer* **62**:847–851.

Oreggia F, De SE, Correa P, Fierro L (1991). Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer* **67**:180–183.

Pentenero M, Giaretti W, Navone R, Rostan I, Gassino L, Broccoletti R, *et al.* (2011). Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma. *J Oral Pathol Med* **40**:214–217.

Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La VC, Dal ML, Herrero R, *et al.* (2009). Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer – a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* **169**:132–142.

Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, *et al.* (2012). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Tex Dent J* **129**:491–507.

Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Hansson BG, Andersson G (2005). Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* **125**:991–998.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008). Study design and conduction. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 117–119.

Sankaranarayanan R, Duffy SW, Day NE, Nair MK, Padmakumary G (1989a). A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer* **44**:617–621.

Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Padmanabhan TK (1989b). Tobacco chewing, alcohol and nasal snuff in cancer of the gingiva in Kerala, India. *Br J Cancer* **60**:638–643.

Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Krishan NM (1990). Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. *J Epidemiol Community Health* **44**:286–292.

Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A (1998). Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case–control study. *Int J Cancer* **77**:341–346.

Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP (2010). Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control* **21**: 1369–1378.

Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Pawlita M, Turek LP (2012). Complex etiology underlies risk and survival in head and neck cancer human papillomavirus, tobacco, and alcohol: a case for multifactor disease. *J Oncol* **2012**:571862.

Szymanska K, Hung RJ, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S, *et al.* (2011). Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case–control study. *Cancer Causes Control* **22**:1037–1046.

Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, *et al.* (2010). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol* **46**:720–726.

Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF Jr (1981). Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N Engl J Med* **304**:745–749.

World Health Organization (2000). *International Classification of Diseases for Oncology 3rd Revision*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2007). *International Classification of Diseases 10th Revision*. Geneva: World Health Organization.

Young TB, Ford CN, Brandenburg JH (1986). An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. *Am J Otolaryngol* **7**:200–208.

Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jiang PJ, Ma DQ, *et al.* (1990). Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* **1**:173–179.

Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, *et al.* (2003). Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer* **105**:681–686.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

## Facteurs de risque des cancers de la cavité orale en France : Analyse des données d'une étude cas-témoins en population, l'étude ICARE.


### Résumé

Le cancer de la cavité orale représente un problème important de santé publique en France où les taux d'incidence sont parmi les plus élevés au monde. Bien qu'une détection précoce soit possible, ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade avancé et sont ainsi responsables de plus de 1500 décès par an.

L'objectif général est de clarifier le rôle et l'impact des différents facteurs de risque dans la survenue des cancers de la cavité orale en France, notamment d'examiner de façon détaillée le rôle du tabac et de l'alcool par localisation anatomique précise, et d'étudier les associations avec d'autres facteurs de risque potentiels (indice de masse corporelle, antécédents médicaux, antécédents familiaux de cancer, consommations de café et de thé).

Ce travail s'appuie sur les données d'une large étude cas-témoins en population générale, l'étude ICARE. Il porte sur un sous-ensemble de ces sujets (772 cas de cancer de la cavité orale et 3555 témoins). Les résultats montrent que le tabac augmente le risque de cancer de la cavité orale même pour des quantités et/ou durées faibles, alors que l'augmentation de risque liée à l'alcool n'est observée que pour de fortes consommations. L'effet conjoint du tabac et de l'alcool est plus que multiplicatif. Les associations avec les consommations d'alcool et de tabac varient selon la sous localisation : les associations les plus fortes sont observées pour le plancher buccal, les plus faibles pour les gencives. L'étude des autres facteurs de risque a mis en évidence : une association inverse entre risque de cancer de la cavité orale et indice de masse corporelle, avec un risque plus faible chez les personnes en surpoids ou obèses ; un risque augmenté lorsqu'un parent du 1er degré a été atteint d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ; un risque élevé chez les personnes présentant des antécédents de candidose buccale ; un risque diminué chez les consommateurs de thé ou de café.

A partir de ces premiers résultats, il est envisagé de construire un score prédictif de cancer de la cavité orale permettant d'identifier les sujets à risque élevé sur lesquels cibler préférentiellement les actions de dépistage.



**Mots clés :** cancer, cavité orale, étude cas-témoins, tabac, alcool, indice de masse corporelle, antécédents familiaux de cancer, candidose orale, thé, café, France


---

## Risk factors of oral cavity cancer in France: Analysis of data from a population-based case-control study, the ICARE study.


### Abstract

Cancer of the oral cavity is a major public health problem in France. Incidence rates are among the highest in the world. Although early detection is possible and effective, these tumors are often diagnosed at an advanced stage and are thus responsible for over 1,500 deaths per year.

The objective of this work was to clarify the role and impact of several risk factors in the development of cancers of the oral cavity in France, particularly to examine the role of tobacco smoking and alcohol drinking by subsite, and to explore associations with other potential risk factors (body mass index, medical history, family history of cancer, tea and coffee consumption).

We analyzed detailed data from 772 cases of cancer of the oral cavity and 3555 controls included in a large population-based case-control study, the ICARE study. Tobacco smoking increased the risk of oral cavity cancer even for low quantities and/or durations, while alcohol drinking increased this risk only in heavy drinkers. The combined effect of tobacco and alcohol was greater than multiplicative. Associations with alcohol and tobacco consumption varied depending on subsite: the strongest associations were observed for the floor of the mouth, the lowest for the gums. The analysis of other risk factors showed: an inverse association between oral cancer risk and body mass index with a lowered risk among overweight or obese; an increased risk associated with an history of head and neck cancer in 1st degree relatives; an elevated risk in people with a history of oral candidiasis and a decreased risk among consumers of tea or coffee.

From these first results, it is planned to develop an oral cancer risk score to identify high-risk individuals for screening.



**Key words:** cancer, oral cavity, case-control study, tobacco, alcohol, body mass index, family history of cancer, oral candidiasis, tea, coffee, France


---


Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Inserm U1018
Épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé (équipe 11)
16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex