



HAL
open science

Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les femmes : analyse des données de l'étude Icare.

Matthieu Carton

► To cite this version:

Matthieu Carton. Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les femmes : analyse des données de l'étude Icare.. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLV002 . tel-01557508

HAL Id: tel-01557508

<https://theses.hal.science/tel-01557508>

Submitted on 6 Jul 2017

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.

NTT : 2017SACLV002

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE VERSAILLES SAINT-QUENTIN EN YVELINES

ÉCOLE DOCTORALE N°570
Santé publique

Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Par

Matthieu CARTON

Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les femmes : analyse des données de l'étude Icare.

Sous la direction de

Danièle LUCE

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 15 février 2017

Composition du Jury :

Mme B. Charbotel, PU-PH, Université de Lyon 1, Rapporteur
M. J.-C. Pairon, PU-PH, Université de Créteil, Rapporteur
Mme E. Bourgkard, INRS, Examinatrice
M. J. Bouyer, Directeur de Recherche, Inserm, Université Paris-Sud, Président
M. P. Guénel, Directeur de Recherche, Inserm, Examineur

Titre : Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les femmes : analyse des données de l'étude Icare.

Mots clés : cancers des voies aérodigestives supérieures, cancers du larynx, cancers de la cavité buccale, cancers du pharynx, exposition professionnelle, femmes, cas-témoins, solvants, poussières

Résumé

Contexte : Peu d'études ont recherché le rôle des facteurs de risque professionnels dans la survenue des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ces études ont été conduites principalement chez des hommes.

Objectif : L'objectif de cette thèse est d'étudier les associations entre les cancers des VADS et les expositions professionnelles chez les femmes.

Méthodes : Icare est une étude cas-témoins en population générale incluant 296 cas féminins de cancers épidermoïdes des VADS et 775 femmes témoins. Les historiques de carrières recueillis ont été codés et croisés avec les matrices emplois-expositions du programme Matgéné. Outre les intitulés d'emplois, les expositions à 5 solvants chlorés (chloroforme, chlorure de méthylène, perchloréthylène, trichloréthylène, tétrachlorure de carbone), 5 solvants oxygénés (éthylène glycol, tétrahydrofurane, éther éthylique, cétones, alcools), 5 solvants pétroliers (essences carburants, essences spéciales, gazole, benzène, white-spirit) et à 7 poussières et fibres (amiante, farine, cuir, fibres céramiques réfractaires, ciment, laines minérales, silice) ont été étudiées. Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95 % ajustés sur l'âge, le département, les consommations de tabac et d'alcool ont été estimés par des régressions logistiques non conditionnelles.

Résultats :

Plusieurs professions et secteurs d'activité associés à un risque élevé de cancer des VADS ont été identifiés. Certaines professions (ouvrières de l'alimentation et des boissons, monteuses en appareillage électrique ou électronique, soudeuses) peuvent être à l'origine d'expositions professionnelles à des solvants, métaux, fumées de soudage et diverses poussières. Les analyses par nuisance ont mis en évidence des associations significatives entre le risque de cancer des VADS et l'exposition au perchloréthylène et au trichloréthylène. Aucune association claire n'est observée avec les solvants pétroliers et oxygénés, certains largement utilisés par les femmes. L'exposition aux poussières de farine augmente significativement le risque de cancer des VADS. Une exposition probable à l'amiante est associée à une augmentation modérée et non significative du risque. Les analyses par localisation de cancer (cavité orale, pharynx, larynx), limitées par des effectifs faibles, ne mettent pas en évidence d'association spécifique.

Conclusion : Nos résultats suggèrent un rôle des expositions professionnelles au trichloréthylène, au perchloréthylène et aux poussières de farine dans la survenue des cancers des VADS chez les femmes.

Title: Occupational risk factors for head and neck cancer in women: a population based case-control study in France, Icare.

Keywords : HNSCC, laryngeal cancer, pharyngeal cancer, oral cancer, occupational exposures, female, cases controls, solvents, dust

Background: Few occupational studies have addressed head and neck cancer, and these studies have been predominantly conducted in men.

Objective: Our objective was to investigate the associations between head and neck cancer and occupational exposures in women

Population and methods: ICARE, a French population-based case-control study, included 296 squamous cell carcinomas of the head and neck (HNSCC) in women and 775 female controls. Lifelong occupational history was collected. Job-exposure matrices were used to assess exposure to five chlorinated solvents (carbon tetrachloride; chloroform; methylene chloride; perchloroethylene; trichloroethylene), 5 petroleum solvents (benzene; special petroleum product; gasoline; white-spirits and other light aromatic mixtures; diesel, fuels and kerosene), 5 oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran) and 7 fibers and dusts (asbestos, flour dust, leather dust, refractory ceramic fibers, cement dust, mineral wools and silica). An analysis by job title was conducted, and then associations with specific occupational exposures were investigated.

Odds ratio (ORs) and 95 % confidence intervals (CI), adjusted for smoking, alcohol drinking, age and residence area, were estimated with logistic models.

Results: Significantly increased HNSCC risks were found for several jobs and industries. Some of these occupations (food and beverage processors, electrical and electronic equipment assemblers, welders and flame cutters) may entail exposure to agents such as solvents, metals, welding fumes and various dusts. Analyses for specific occupational exposures showed a significantly elevated risk of HNSCC associated with exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. There is no clear evidence that petroleum or oxygenated solvents, some of them commonly used by women, are risk factors for HNSCC. Exposure to flour dust increased significantly HNSCC risk. Probable exposure to asbestos was associated with a moderate, non-significant elevation in risk. Analyses by cancer site (oral cavity, pharynx, larynx) were hampered by small numbers and did to reveal any specific association.

Conclusion: These findings suggest that occupational exposure to perchloroethylene, trichloroethylene and flour dust may increase the risk of HNSCC in women.

Remerciements

Je souhaite en premier remercier Danièle Luce de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir intégré dans l'équipe Icare. Grâce à elle, j'ai pu suivre et participer au long chemin qu'il reste à parcourir entre le recueil des données et leur analyse. Tout au long de ces années, avant et pendant ma thèse, Danièle m'a beaucoup appris sur le travail souvent ingrat et peu reconnu qui permet de passer de données brutes à une base de données organisée, nettoyée et enrichie. Ce travail, réalisé en équipe, nécessite de la rigueur mais aussi une grande connaissance épidémiologique. Côté ainsi Danièle et les membres de l'équipe Icare était un plaisir et une remarquable leçon appliquée d'épidémiologie. Plus récemment, je remercie encore Danièle pour sa disponibilité malgré l'éloignement. Nos longs échanges par visioconférence furent aussi enrichissants qu'amicaux. Plus personnellement, Danièle a su, au-delà de son rôle de directrice de thèse, être attentive, sensible, drôle et amicale.

Je remercie également très chaleureusement Mme la Professeur Barbara Charbotel et M. le Professeur Jean-Claude Pairon d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse.

Je remercie aussi Mme Eve Bourgkard et M. Pascal Guénel, examinateurs de mon jury de thèse.

Je remercie M. Jean Bouyer de m'avoir fait le plaisir d'accepter d'être Président de mon jury et pour l'ensemble de nos discussions qui ont précédées mon inscription en thèse, pour sa patience et son attention tout au long de ces années. Je le remercie également pour avoir été, avec d'autres, un enseignant pédagogue et passionnant qui a contribué à ma formation en épidémiologie et en santé publique.

Je remercie aussi Mme Audrey Bourgeois, assistante de l'EDSP et co-équipière efficace et discrète de Jean, pour sa patience et sa gentillesse. Elle a toujours su garder sa sympathie, sa disponibilité et fournir ses conseils avisés, même dans les instants les plus stressants.

Je remercie aussi l'ensemble des membres de l'équipe Icare pour le travail réalisé, auquel je n'ai que trop peu participé, et pour l'intérêt et la bonne ambiance des réunions sur le codage, le nettoyage, la génération des VIGs et des VINTs. La qualité de ces réunions tient beaucoup à Danièle Luce mais aussi à son alter ego, sa moitié professionnelle pour Icare, Isabelle Stücker. Je souhaite la remercier pour son entrain, son humour et sa détermination toujours exprimée dans le respect de chacun. Tous ont été des collègues efficaces et amicaux. Je souhaite remercier particulièrement Marie Sanchez pour le travail impeccable de calcul, de documentation et de mise à disposition les indices d'exposition issus des matrices Matgéné.

Je remercie également tous les membres de l'équipe Spirale-Gazel-Constances devenue UMS 011. Collègues de travail au quotidien, ils ont su également s'effacer pour me laisser la disponibilité nécessaire à ma thèse et plus encore, m'aider et m'encourager. Pour mon travail de thèse, je souhaite remercier Diane Cyr, Alice Guéguen, Gaëlle Santin et Eléonore Herquelot pour leur aide sur les données d'Icare, les nombreuses relectures et corrections d'anglais et leurs conseils et explications sur certaines méthodes statistiques comme les imputations multiples ou les splines cubiques restreints.

Je remercie Mme Marie Zins, directrice de l'UMS 011, d'avoir accepté que je mène une thèse en parallèle de mon travail dans son équipe ainsi que M. le Professeur Marcel Goldberg.

Merci à mes quatre filles, Alice, Cécile, Louise et Emilie, pour m'avoir écouté lorsque, par inadvertance bienveillante, elles m'interrogeaient sur ma thèse ou mon métier et d'avoir su me distraire ou me rappeler à mes occupations familiales.

Merci à ma femme Béatrice pour son soutien sans faille dans les moments difficiles et son amour de tous les jours.

Enfin, merci à ceux qui me manquent, morts trop tôt et qui se seraient réjouis avec moi, ma chère maman, mon cher papa à qui je dois mon intérêt pour les statistiques, mon neveu Pierre et tous ceux qui ont compté pendant ces années, frères, nièces et neveux, amis.

Articles relatifs à la thèse

Carton M, Guida F, Paget-Bailly S, Cyr D, Radoi L, Sanchez M, Schmaus A, Cénée S, Papadopoulos A, Menvielle G, Févotte J, Pilorget C, Molinié F, Bara S, Stücker I, Luce D. *Occupation and head and neck cancer in women-Results of the ICARE study*. Am J Ind Med. 2014 Dec; 57(12):1386-97.

Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D, Sanchez M, Pilorget C, Trétarre B, Stücker I, Luce D for the Icare Study Group. *Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France*. BMJ Open 2017 Jan 9;7(1).

Carton M et al. Occupational exposure to flour dust and risk of head and neck cancer: a population-based case-control study in France. (*En préparation*)

Articles relatifs à l'étude Icare

Atramont A, Guida F, Mattei F, Matrat M, Cénée S, Sanchez M, **Carton M**, Menvielle G, Marrer E, Neri M, Luce D, Stücker I; Icare study group. *Professional Cleaning Activities and Lung Cancer Risk Among Women: Results From the ICARE Study*. J Occup Environ Med. 2016 Jun; 58(6):610-6.

Menvielle G, Fayossé A, Radoï L, Guida F, Sanchez M, **Carton M**, Cyr D, Schmaus A, Cénée S, Févotte J, Delafosse P, Stücker I, Luce D; ICARE study group. *The joint effect of asbestos exposure, tobacco smoking and alcohol drinking on laryngeal cancer risk: evidence from the French population-based case-control study, ICARE*. Occup Environ Med. 2016 Jan; 73(1):28-33.

Matrat M, Guida F, Cénée S, Févotte J, **Carton M**, Cyr D, Menvielle G, Paget-Bailly S, Radoï L, Schmaus A, Bara S, Velten M, Luce D, Stücker I, The Icare Study Group. *Occupational Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer: A Dose-Response Relationship Hidden by Asbestos Exposure Adjustment? The ICARE Study*. J Cancer Epidemiol. 2015; 2015:879302.

Sanikini H, Radoï L, Menvielle G, Guida F, Mattei F, Cénée S, Cyr D, Sanchez M, Velten M, **Carton M**, Schmaus A, Luce D, Stücker I. *Coffee consumption and risk of lung cancer: the ICARE study*. Eur J Epidemiol. 2015 Jan; 30(1):81-5.

Mattei F, Guida F, Matrat M, Cénée S, Cyr D, Sanchez M, Radoi L, Menvielle G, Jellouli F, **Carton M**, Bara S, Marrer E, Luce D, Stücker I. *Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study*. Occup Environ Med. 2014 Oct; 71(10):681-9.

Papadopoulos A, Guida F, Leffondré K, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, **Carton M**, Menvielle G, Woronoff AS, Trétarre B, Luce D, Stücker I. *Heavy smoking and lung cancer: are women at higher risk? Result of the ICARE study*. Br J Cancer. 2014 Mar 4; 110(5):1385-91.

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. *Family history of cancer, personal history of medical conditions and risk of oral cavity cancer in France: the ICARE study*. BMC Cancer. 2013 Nov 28; 13:560.

Paget-Bailly S, Guida F, **Carton M**, Menvielle G, Radoï L, Cyr D, Schmaus A, Cénée S, Papadopoulos A, Févotte J, Pilorget C, Velten M, Guizard AV, Stücker I, Luce D. *Occupation and head and neck cancer risk in men: results from the ICARE study, a French population-based case-control study*. J Occup Environ Med. 2013 Sep; 55(9):1065-73.

Guida F, Paget-Bailly S, Lamkarkach F, Gaye O, Ducamp S, Menvielle G, Papadopoulos A, Matrat M, Févotte J, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, **Carton M**, Radoï L, Lapôtre-Ledoux B, Molinié F, Luce D, Stücker I. *Risk of lung cancer associated with occupational exposure to mineral wools: updating knowledge from a French population-based case-control study, the ICARE study*. J Occup Environ Med. 2013 Jul; 55(7):786-95.

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. *Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study*. Cancer Causes Control. 2013 Jul; 24(7):1437-48.

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. *Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study*. Cancer Epidemiol. 2013 Jun; 37(3):284-9.

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. *Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study*. Eur J Cancer Prev. 2013 May; 22(3):268-76.

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. *Cigarette smoking and lung cancer in women: results of the French ICARE case-control study*. Lung Cancer. 2011 Dec;74(3):369-77.

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

Travaux connexes réalisés durant la période de la thèse

Descatha A, Albo F, Leclerc A, **Carton M**, Godeau D, Roquelaure Y, Petit A, Aublet-Cuvelier A. Lateral epicondylitis and physical exposure at work? *A review of prospective studies and meta-analysis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Mar 4.

Descatha A, Herquelot E, **Carton M**, Sabbath EL, Goldberg M, Zins M, Leclerc A. *Is physically arduous work associated with limitations after retirement? Findings from the GAZEL cohort*. *Occup Environ Med*. 2016 Mar; 73(3):183-6.

Mediouni Z, Bodin J, Dale AM, Herquelot E, **Carton M**, Leclerc A, Fouquet N, Dumontier C, Roquelaure Y, Evanoff BA, Descatha A. *Carpal tunnel syndrome and computer exposure at work in two large complementary cohorts*. *BMJ Open*. 2015 Sep 9; 5(9):e008156.

Dionne CE, Leclerc A, **Carton M**, Mediouni Z, Goldberg M, Zins M, Descatha A. *Social position modifies the association between severe shoulder/arm and knee/leg pain, and quality of life after retirement*. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016 Jan; 89(1):63-77.

Husgafvel-Pursiainen K, **Carton M**, Luce D, Wolff H, Holmila R, Schlünssen V, Bornholdt J and Hansen J. *Sinonasal cancer*. In *Occupational Cancers*. Anttila S and Boffetta P Eds. P. 139-168. Springer-Verlag, London, 2014.

Evanoff A, Sabbath EL, **Carton M**, Czernichow S, Zins M, Leclerc A, Descatha A. *Does obesity modify the relationship between exposure to occupational factors and musculoskeletal pain in men? Results from the GAZEL cohort study*. *PLoS One*. 2014 Oct 17; 9(10):e109633.

Diène E, Geoffroy-Perez B, Cohidon C, Gauvin S, **Carton M**, Fouquet A, Fatras JY, Imbernon E. *Psychotropic drug use in a cohort of workers 4 years after an industrial disaster in France*. *J Trauma Stress*. 2014 Aug; 27(4):430-7.

Descatha A, **Carton M**, Mediouni Z, Dumontier C, Roquelaure Y, Goldberg M, Zins M, Leclerc A. *Association among work exposure, alcohol intake, smoking and Dupuytren's disease in a large cohort study (GAZEL)*. *BMJ Open*. 2014 Jan 29;4(1):e004214.

Carton M, Leclerc A, Plouvier S, Herquelot E, Zins M, Goldberg M, Roquelaure Y, Descatha A. *Description of musculoskeletal disorders and occupational exposure from a field pilot study of large population-based cohort (CONSTANCES)*. *J Occup Environ Med*. 2013 Aug; 55(8):859-61.

Carton M, Bonnaud S, Nachtigal M, Serrano A, Carole C, Bonenfant S, Coste D, Lepinay P, Varsat B, Wadoux B, Zins M, Goldberg M. *Post-retirement surveillance of workers exposed to asbestos or wood dust: first results of the French national SPIRALE Program*. *Epidemiol Prev*. 2011 Sep-Dec; 35(5-6):315-23.

Carton M, Bonnaud S, Nachtigal M, Serrano A, Carole C, Bonenfant S, Coste D, Lepinay P, Varsat B, Wadoux B, Zins M, Goldberg M. [*Pilot data from the Spirale project -- follow-up of occupational respiratory exposures*]. *Rev Mal Respir*. 2011 Oct; 28(8):1000-7.

Zins M, Bonenfant S, **Carton M**, Coeuret-Pellicier M, Guéguen A, Gourmelen J, Nachtigal M, Ozguler A, Quesnot A, Ribet C, Rodrigues G, Serrano A, Sitta R, Brigand A, Henny J, Goldberg M. *The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory*. *BMC Public Health*. 2010 Aug 12;10:479.

Table des matières

1.	Introduction	15
1.1	Les cancers des voies aérodigestives supérieures	15
1.1.1	Eléments d’anatomie et d’histologie	15
1.1.2	Epidémiologie descriptive des cancers des VADS	17
1.1.2.1	Incidence et mortalité	18
1.1.2.2	Survie globale	20
1.2	Facteurs de risque	21
1.2.1	Facteurs de risque non professionnels	21
1.2.1.1	Consommations d’alcool et de tabac	21
1.2.1.2	Autres facteurs liés au mode de vie	22
1.2.1.3	Facteurs viraux	23
1.2.1.4	Facteurs génétiques et histoire familiale	23
1.2.1.5	Inégalités sociales	24
1.2.2	Facteurs de risque professionnels.....	25
1.2.2.1	Evaluation rétrospective des expositions professionnelles.....	25
1.2.2.2	Facteurs de risque professionnels des cancers des VADS	31
1.3	Intérêt d’études portant spécifiquement sur les femmes	43
2.	Objectifs de la thèse	47
3.	Matériels et méthodes.....	49
3.1	L’étude Icare	49
3.1.1	Recrutement des cas et des témoins	50
3.1.2	Informations recueillies.....	54
3.1.2.1	Caractéristiques générales	54
3.1.2.2	Consommation de tabac.....	54
3.1.2.3	Consommation d’alcool.....	54
3.1.2.4	Données professionnelles	55
3.1.2.5	Données cliniques et biologiques.....	57
3.1.3	Utilisation d’un questionnaire résumé.....	57
3.2	Evaluation des expositions professionnelles par matrices emplois-expositions	58
3.2.1	Généralités sur les matrices emplois-expositions utilisées	58
3.2.2	Utilisation des matrices Matgéné dans Icare	59
3.3	Méthodes	63
3.3.1	Plan d’analyse.....	63
3.3.2	Sélection de l’échantillon d’étude.....	63
3.3.3	Prise en compte des facteurs d’ajustement.....	65
3.3.3.1	Les variables de stratification	65
3.3.3.2	Alcool et tabac	65
3.3.3.3	Position sociale	66
3.3.4	Méthodes statistiques.....	67
3.3.4.1	Analyse par intitulé d’emploi.....	67
3.3.4.2	Analyse par nuisance	69
4.	Résultats	71
4.1	Description de l’échantillon	71
4.2	Effets des consommations d’alcool et de tabac.....	72
4.3	Analyses par intitulé d’emploi.....	73
4.3.1	Professions	73
4.3.2	Secteurs d’activité	77
4.4	Analyses par nuisance	81
4.4.1	Expositions aux solvants chlorés, oxygénés et pétroliers	81
4.4.1.1	Expositions aux solvants – ‘Oui/Non’	81
4.4.1.2	Expositions aux solvants - Durée	83
4.4.1.3	Expositions aux solvants - Indice cumulé d’exposition.....	85
4.4.1.4	Expositions conjointes aux solvants chlorés.....	86

4.4.1.5	Expositions aux solvants - Analyses par localisation	87
4.4.1.6	Métiers et secteurs d'activité occupés par les femmes exposées au trichloréthylène et perchloréthylène	89
4.4.1.7	Expositions aux solvants - Ajustements complémentaires	92
4.4.2	Expositions aux poussières et aux fibres	93
4.4.2.1	Expositions aux poussières – 'Oui/Non'	93
4.4.2.2	Expositions aux poussières - Durée	94
4.4.2.3	Expositions aux poussières - Indice cumulé d'exposition	95
4.4.2.4	Expositions aux poussières – Analyses par localisation	96
4.4.2.5	Expositions aux poussières – Ajustements complémentaires	99
4.4.2.6	Expositions conjointes à l'amiante et aux laines minérales	100
5.	Discussion	101
5.1	Professions et secteurs d'activité	101
5.1.1	Enseignantes et secteurs de l'enseignement	101
5.1.2	Monteuses en appareillage électrique et électronique	101
5.1.3	Soudeuses et oxycoupeuses	102
5.1.4	Ouvrières de l'alimentation et des boissons	102
5.1.5	Ouvrières agricoles d'élevage de bétail laitier et ouvrières pépiniéristes, jardinières	103
5.1.6	Vendeuses ambulantes, gérantes de commerce	103
5.1.7	Coiffeuses	104
5.1.8	Métiers du nettoyage à sec, blanchisserie	104
5.1.9	Métiers du nettoyage et du ménage industriel et de bureau	105
5.1.10	Synthèse de l'étude des intitulés d'emploi	105
5.2	Expositions professionnelles aux solvants	107
5.2.1	Résultats pour le trichloréthylène	107
5.2.2	Résultats pour le perchloréthylène	109
5.2.3	Résultats pour les autres solvants	111
5.3	Expositions professionnelles aux poussières et fibres	112
5.3.1	Résultats pour la farine	112
5.3.2	Résultats pour l'amiante	113
5.3.3	Résultats pour les autres poussières	115
5.4	Validité de l'étude	115
5.4.1	Biais de sélection	115
5.4.1.1	Sélection des cas	116
5.4.1.2	Sélection des témoins	116
5.4.2	Biais d'information	117
5.4.3	Biais de classement	118
5.4.3.1	Biais de classement sur le statut cas-témoin et sur les localisations cancéreuses	118
5.4.3.2	Biais de classement sur les expositions	118
5.4.4	Puissance statistique	119
5.4.5	Méthodes d'analyse	119
5.4.5.1	Prise en compte des facteurs de confusion	119
5.4.5.2	Codage des variables d'exposition	120
5.4.5.3	Analyses de sensibilité	121
5.4.5.4	Tests multiples	121
5.5	Conclusion et perspectives	121
6.	Bibliographie	125
7.	ANNEXES	137

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des voies aérodigestives supérieures et principales régions anatomiques	15
Figure 2 : Incidence et mortalité des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx par âge en 2012 – France	17
Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers du larynx par âge en 2012 – France	17
Figure 4 : Incidence et mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx par sexe dans 20 pays européens	18
Figure 5 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx entre 1980 et 2012 – France	19
Figure 6 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers du larynx entre 1980 et 2012 – France	19
Figure 7 : Survie relative à 5 ans - France - 2000-2007 - EURO-CARE-5.....	20
Figure 8 : Départements inclus dans Icare	49
Figure 9 : Diagramme de flux du recrutement des cas de cancer des VADS.....	51
Figure 10 : Diagramme de flux du recrutement des cas féminins de cancer des VADS.....	52
Figure 11 : Diagramme de flux du recrutement des témoins.....	53
Figure 12 : Diagramme de flux du recrutement des femmes témoins.....	53
Figure 13 : Diagramme de constitution de l'échantillon	64
Figure 14 : Liste des secteurs occupés lors d'un épisode exposant au trichloréthylène – Cas et témoins	89
Figure 15 : Liste des professions occupées lors d'un épisode exposant au trichloréthylène – Cas et témoins	90
Figure 16 : Liste des secteurs occupés lors d'un épisode exposant au perchloréthylène – Cas et témoins ...	91
Figure 17 : Liste des professions occupées lors d'un épisode exposant au perchloréthylène – Cas et témoins	91

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées (Volumes 1 à 112 des monographies du CIRC)	33
Tableau 2 : Distribution de la population active par catégorie sociale et secteur d'activité en 1999 : France entière et zone géographique couverte par Icare	50
Tableau 3 : Liste des matrices emplois-expositions issues du programme Matgéné disponibles en 2016	59
Tableau 4 : Catégories des indices fournis par les matrices et valeurs utilisées pour les calculs d'indices cumulés d'exposition	61
Tableau 5 : Localisations et regroupement des cas de cancer des VADS	64
Tableau 6 : Description de l'échantillon - Caractéristiques générales	71
Tableau 7 : Description de l'échantillon – Consommations de tabac et d'alcool	72
Tableau 8 : Risque de cancer des VADS par profession (CITP à 3 chiffres) et durée d'emploi - Sélection de professions	74
Tableau 9 : Risque de cancer des VADS par profession et localisation – Sélection de professions	76
Tableau 10 : Risque de cancer des VADS par secteur d'activité (NAF à 3 chiffres) et durée d'emploi – Sélection de secteurs	77
Tableau 11 : Risque de cancer des VADS par secteur d'activité et localisation – Sélection de secteurs d'activité	80
Tableau 12 : Effectifs des cas et témoins exposés aux nuisances évaluées par Matgéné	81
Tableau 13 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d'exposition	82
Tableau 14 : Variation du seuil de probabilité maximale pour définir l'exposition	83
Tableau 15 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Durée d'exposition	84
Tableau 16 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Indice cumulé d'exposition (ICE)	85
Tableau 17 : Analyses détaillées du risque de cancer des VADS selon l'ICE au perchloréthylène et au trichloréthylène	86
Tableau 18 : Association entre le risque de cancer des VADS et exposition au trichloréthylène, perchloréthylène et chlorure de méthylène	86
Tableau 19 : Risque de cancer des VADS par localisation associé aux expositions aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	88
Tableau 20 : Ajustements complémentaires des OR de cancers des VADS associés au trichloréthylène et au perchloréthylène	92
Tableau 21 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d'exposition	93
Tableau 22 : Variation du seuil de probabilité maximale pour définir l'exposition	94
Tableau 23 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Durée d'exposition	94
Tableau 24 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Indice cumulé d'exposition (ICE)	95
Tableau 25 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières de farine – Probabilité maximale et niveau maximal	95
Tableau 26 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières d'amiante – Probabilité maximale et intensité	96
Tableau 27 : Risque de cancer des VADS par localisation associé aux expositions aux poussières	98
Tableau 28 : Ajustements complémentaires des OR associés aux poussières de farine et aux laines minérales	99
Tableau 29 : Exposition conjointe à l'amiante et aux laines minérales	100

1. Introduction

1.1 Les cancers des voies aérodigestives supérieures

1.1.1 Eléments d'anatomie et d'histologie

Les voies aérodigestives supérieures (VADS) sont une zone anatomique complexe (Figure 1) divisée habituellement en 6 régions : les cavités naso-sinusiennes, le nasopharynx, la cavité orale, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx.

Les structures ou régions anatomiques incluses sous le terme VADS sont variables d'une étude à l'autre. Dans la plupart des études, les cavités naso-sinusiennes en sont exclues mais certaines incluent l'œsophage dans les VADS.

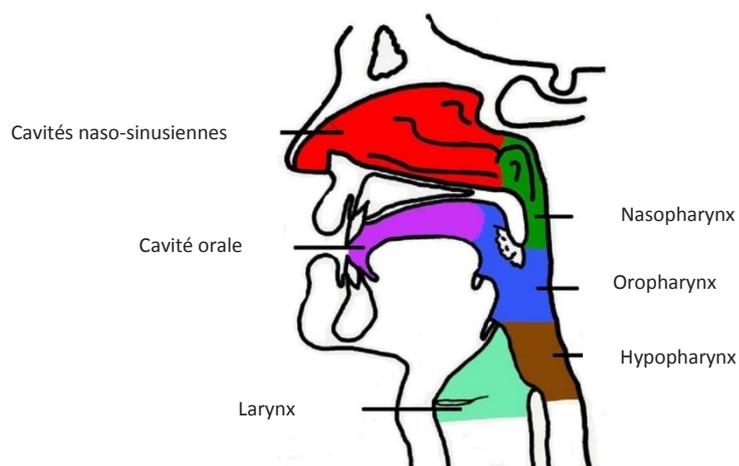


Figure 1 : Schéma des voies aérodigestives supérieures et principales régions anatomiques

Les six régions les plus fréquemment incluses dans le terme VADS sont les suivantes et peuvent être ainsi décrites :

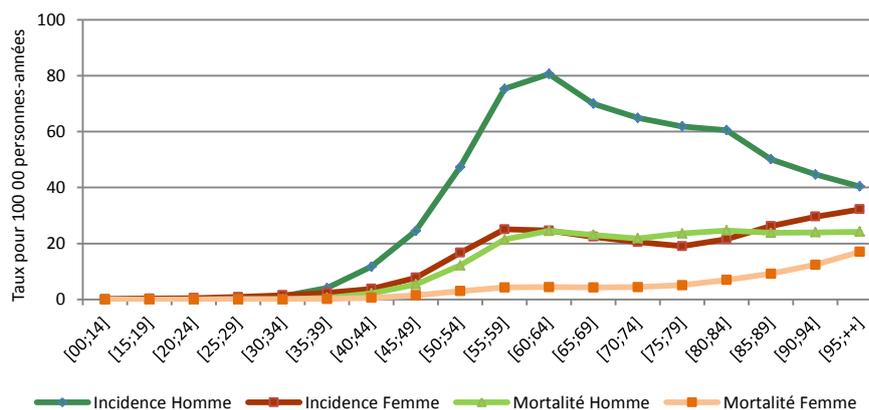
- Cavités naso-sinusiennes : elles comprennent les fosses nasales et les sinus paranasaux. En France, le type histologique des cancers de cette région le plus fréquent est l'adénocarcinome (50 %), puis le carcinome épidermoïde (35 %) et les autres formes, rares ou indifférenciées [Luce D. et coll. 1992].

- Cavité orale : c'est le premier segment du tube digestif. Elle est limitée en haut par le palais osseux, en bas par la langue et le plancher buccal, latéralement par les joues et en avant par les lèvres. Le type histologique des cancers de cette région le plus fréquent est le carcinome épidermoïde.
- Nasopharynx ou cavum : il est situé sous la base du crâne, entre choanes et rachis cervical, caché à l'examineur par le voile. Peu fréquent chez les Européens, le cancer du cavum constitue un problème de santé publique en Asie du Sud-Est et dans le Maghreb. Il est caractérisé par son type histologique (UCNT: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) et une épidémiologie en rapport avec le virus Epstein Barr Virus et une distribution endémique dans certaines régions du monde. Il occupe donc une place à part dans les cancers des VADS en raison de son histologie le plus souvent distincte du carcinome épidermoïde.
- Oropharynx : il est situé en arrière de la cavité orale et communique en haut avec le nasopharynx ou cavum et en bas avec l'hypopharynx. Il est composé latéralement par les loges amygdaliennes, en arrière par une paroi postérieure, en avant par la base de la langue. Il est limité en haut et en avant par le voile du palais et la luette. Au plan histologique, le type le plus fréquent est le carcinome épidermoïde.
- Hypopharynx : c'est un conduit digestif cervical reliant l'oropharynx à l'œsophage. Il se situe latéralement et en arrière du larynx et en avant du rachis cervical. Il s'étend de l'épiglotte en haut au sphincter supérieur de l'œsophage en bas. La majorité des cancers de l'hypopharynx sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés. Les autres tumeurs malignes y sont exceptionnelles : cancers des glandes salivaires accessoires, lymphomes malins, sarcomes et carcinomes indifférenciés. Dans la plupart des études, l'hypopharynx et l'oropharynx sont regroupés sous le terme pharynx.
- Larynx : il est divisé en trois étages : glottique, supra-glottique et infra-glottique (sous-glottique). La majorité des cancers laryngés sont des carcinomes épidermoïdes. Les autres tumeurs malignes sont rares (moins de 1 %).

En dehors des cancers du nasopharynx et des cavités naso-sinusiennes, la grande majorité des cancers des VADS sont de type épidermoïde et se développent à partir des épithéliums malpighiens qui recouvrent l'ensemble des régions des VADS. Les cancers des cavités naso-sinusiennes et les cancers du nasopharynx ont des histologies et des étiologies différentes. **Ils ont donc été exclus de la suite de ce travail.**

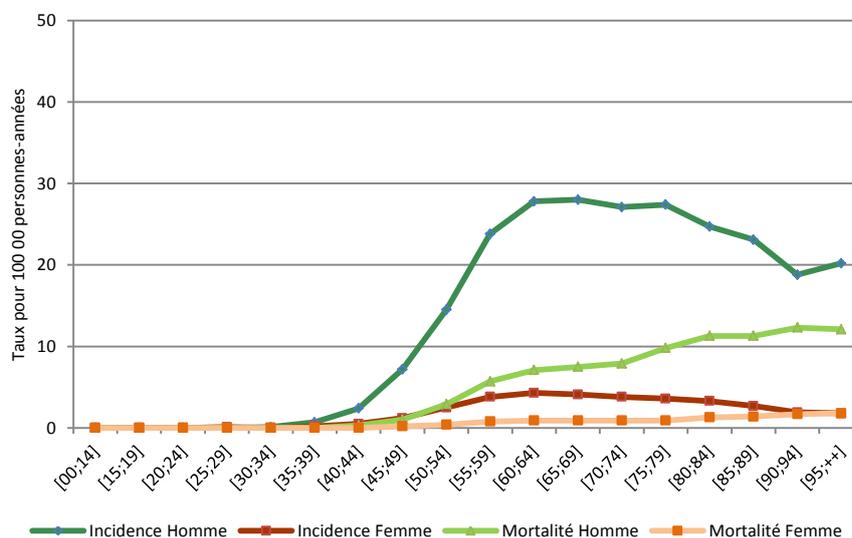
1.1.2 Epidémiologie descriptive des cancers des VADS

Les cancers de la cavité orale et du pharynx (Figure 2), comme ceux du larynx (Figure 3), surviennent surtout à l'âge adulte avec une incidence maximale entre 55 et 65 ans. Avant 40 ans, ils sont exceptionnels. Leur incidence est nettement plus élevée chez les hommes. L'incidence du cancer du larynx est plus de deux fois plus faible que celle de la cavité orale et du pharynx.



Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Binder-Foucard F. et coll. 2013]

Figure 2 : Incidence et mortalité des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx par âge en 2012 – France



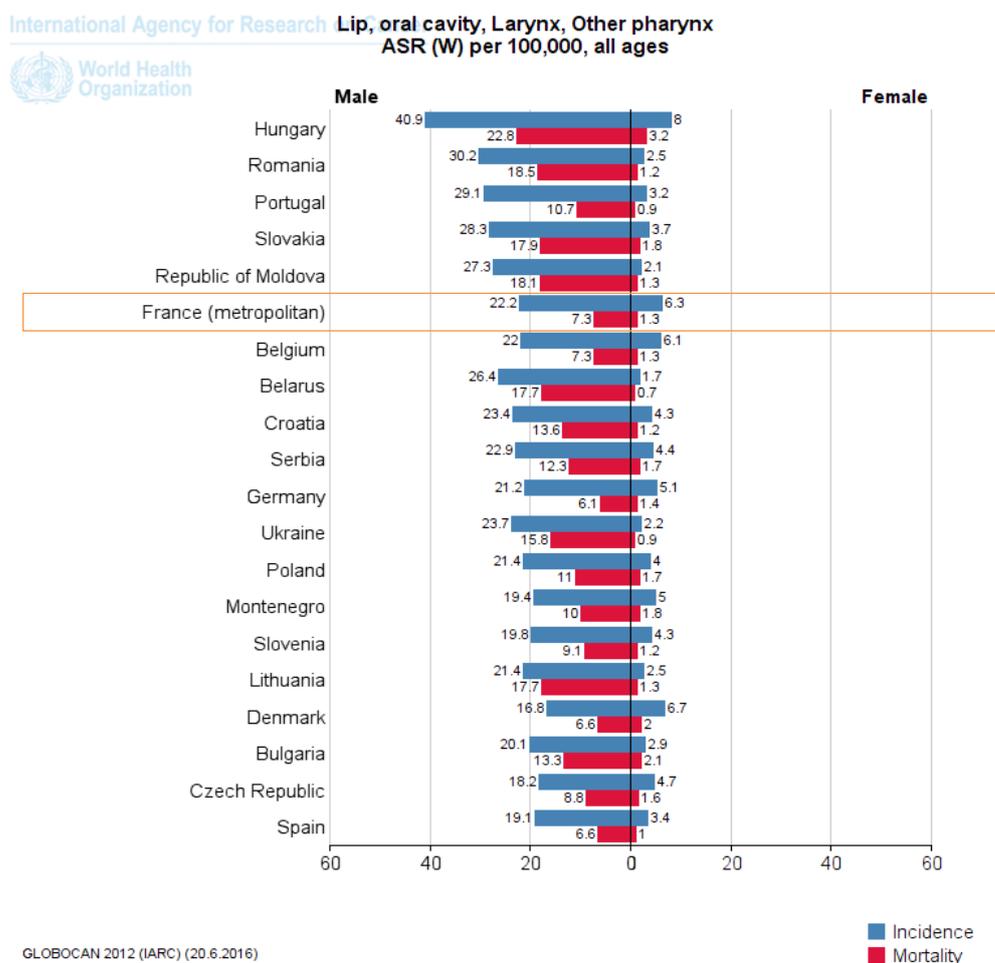
Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Binder-Foucard F. et coll. 2013]

Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers du larynx par âge en 2012 – France

1.1.2.1 Incidence et mortalité

L'incidence des cancers des VADS est particulièrement élevée en France par rapport au reste du monde et de l'Europe. D'après les estimations fournies par GLOBOCAN 2012 (Figure 4), l'incidence des cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx, standardisée sur l'âge, est de 22,2 cas pour 100 000 habitants chez les hommes et 6,3/100 000 chez les femmes en France. Cela place la France parmi les 5 pays européens ayant la plus forte incidence de cancer des VADS.

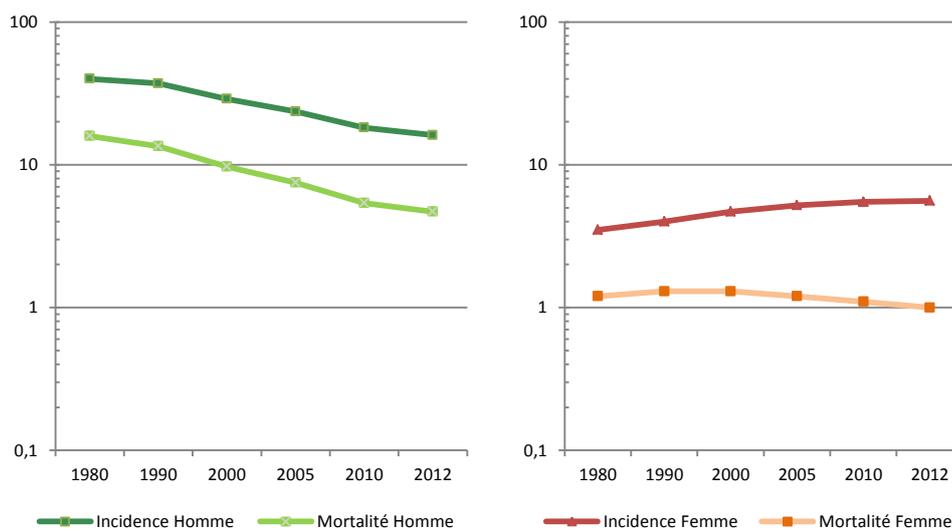
Plus encore que l'incidence élevée chez les hommes (la France se place en 10^{ème} position), c'est surtout la position de la France pour l'incidence chez les femmes qui est frappante puisqu'elle se situe au troisième rang, juste après la Hongrie (8 cas pour 100 000 femmes) et le Danemark (6,7/100 000).



Source : GLOBOCAN 2012 [IARC 2012c]

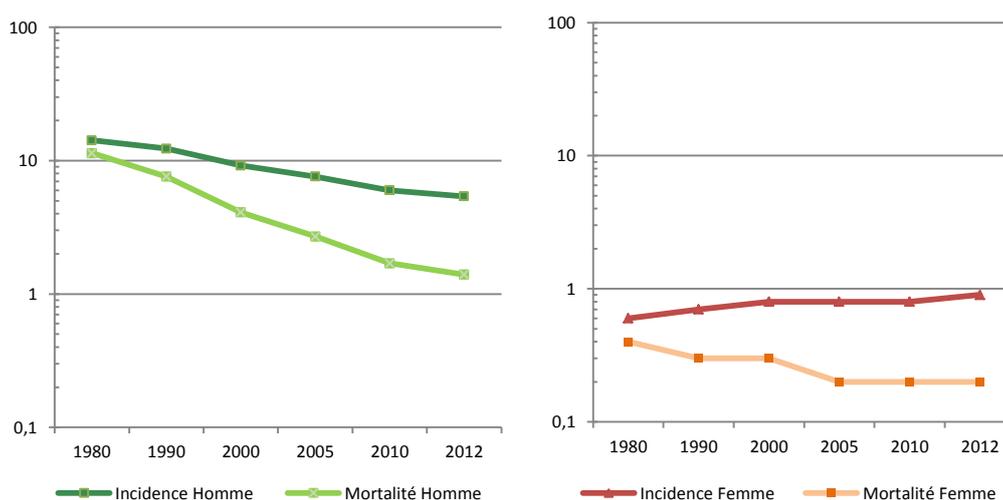
Figure 4 : Incidence et mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx par sexe dans 20 pays européens

Au cours de ces trente dernières années, l'évolution de l'incidence en France des cancers des VADS est également très différente chez les hommes et chez les femmes. Alors que l'incidence décroît pour les deux principales localisations des cancers des VADS ('lèvres, cavité orale, pharynx' et larynx) chez les hommes depuis 30 ans, elle augmente sur la même période chez les femmes (Figure 5 et Figure 6).



Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Binder-Foucard F. et coll. 2013].

Figure 5 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx entre 1980 et 2012 – France



Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Binder-Foucard F. et coll. 2013].

Figure 6 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers du larynx entre 1980 et 2012 – France

En 2012, le nombre de nouveaux cas survenus en France est estimé à 10 854 chez les hommes et 3 784 chez les femmes ; le nombre de décès liés à un cancer des VADS est estimé, respectivement pour les hommes et les femmes, à 3 248 et 850.

1.1.2.2 *Survie globale*

Les cancers des VADS sont généralement de pronostic sombre, le plus souvent en raison de leur découverte à un stade avancé, chez des patients en mauvais état de santé général.

La Figure 7 a été construite à partir d'une interrogation en ligne le 17/06/2016 de la base de données de l'étude européenne EUROCORE-5 [EUROCORE-5 2016]. Elle présente la survie globale relative à 5 ans, qui prend en compte les autres causes de mortalité, standardisée sur l'âge, par sexe et par localisation pour les cancers des VADS enregistrés par les registres des cancers français participants entre 2000 et 2007. Moins de 50 % des sujets atteints d'un cancer des VADS sont encore vivants 5 ans après leur diagnostic.

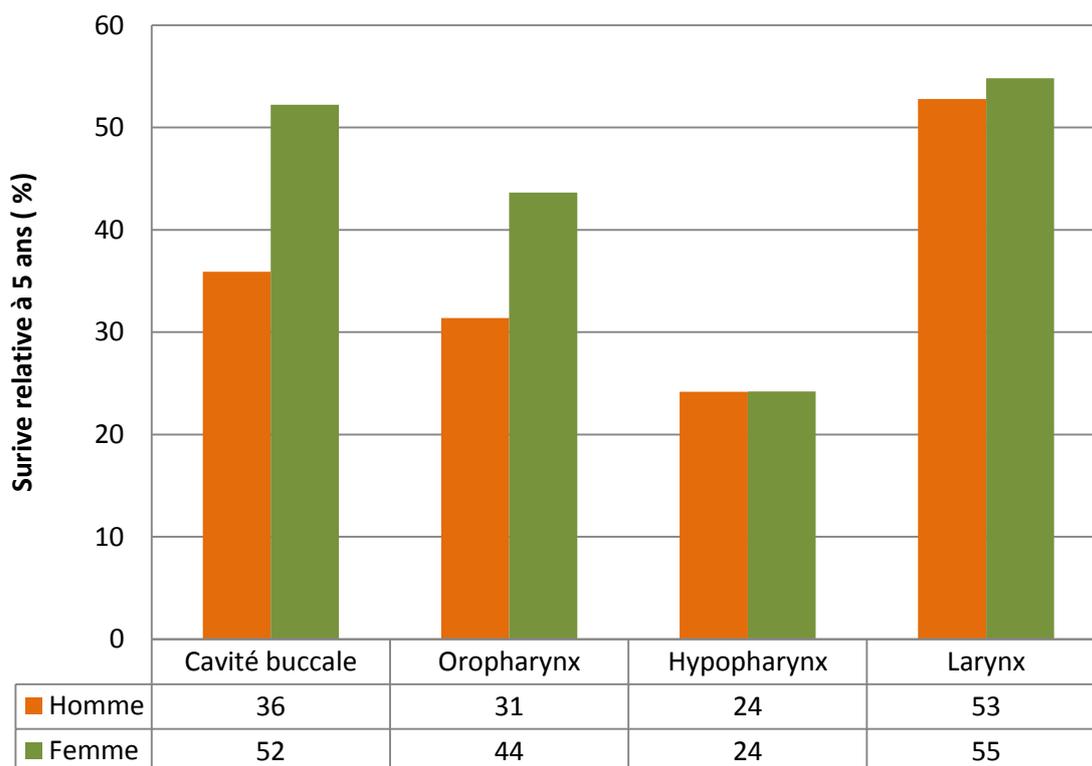


Figure 7 : Survie relative à 5 ans - France - 2000-2007 - EUROCORE-5

En plus du grade au moment du diagnostic, la survie est aussi associée à la localisation. Elle est la plus basse pour les cancers localisés à l'hypopharynx et identique pour les hommes et les femmes

(24 % de survie globale à 5 ans pour les deux sexes). Pour toutes les autres localisations, la survie globale à 5 ans est légèrement supérieure chez les femmes. Elle varie entre 55 % pour le larynx et 44 % pour l'oropharynx chez les femmes contre respectivement 53 % et 31 % chez les hommes.

1.2 Facteurs de risque

Les connaissances scientifiques sur les facteurs de risque des cancers des VADS seront présentées selon leur caractère professionnel ou non.

1.2.1 Facteurs de risque non professionnels

1.2.1.1 Consommations d'alcool et de tabac

Depuis de nombreuses années, les consommations d'alcool et de tabac sont reconnues comme principaux facteurs de risque des cancers des VADS [IARC 2012d], sauf pour les cancers du nasopharynx et des cavités naso-sinusiennes qui sont peu liés à l'alcool et au tabac. Ces deux consommations sont souvent liées et il n'est pas toujours possible de distinguer l'effet respectif de l'une et de l'autre. Une récente analyse groupée [Hashibe M. et coll. 2007] portant sur 15 études cas-témoins et regroupant plus de 10 000 cancers des VADS a permis d'étudier le rôle de la consommation d'alcool chez des sujets n'ayant jamais fumé et celui de la consommation de tabac chez les sujets n'ayant jamais consommé d'alcool.

L'effet de la consommation de tabac chez les non consommateurs d'alcool est important. Les auteurs mettent en évidence une augmentation du risque associé au statut tabagique de 2,1 (IC 95 % : 1,5-3,0) et une relation dose-effet nette et significative avec le nombre de cigarettes fumées par jour (pour 20 à 30 cigarettes par jour : OR=3,6 ; IC 95 % : 2,1-6,2), la durée de la consommation (pour 30 à 40 ans de consommation : OR=3,6 ; IC 95 % : 2,3-5,8) ou le nombre de paquets années (pour 30 à 40 PA : OR=4,1 ; IC 95 % : 2,3-7,1).

A l'inverse, le risque de cancer des VADS lié à la consommation d'alcool chez les non-fumeurs est limité aux fortes consommations journalières (5 verres ou plus d'alcool par jour : OR=2,8 ; IC 95 % : 1,5-5,3) et aux seuls cancers de l'oropharynx/hypopharynx et du larynx. Le risque lié à la consommation d'alcool semble augmenter davantage avec la quantité journalière qu'avec la quantité cumulée : une quantité journalière importante sur une courte période est plus délétère qu'une faible quantité journalière durant une longue période [Lubin J.H. et coll. 2009].

Ces résultats, basés sur des effectifs importants, montrent qu'il existe donc un rôle propre de chacun de ces deux facteurs de risque.

Plus encore, la même analyse groupée [Hashibe M. et coll. 2009], augmentée de 2 études cas-témoins et portant sur 11 221 cas et 16 168 témoins, a mis en évidence un risque plus que multiplicatif de l'exposition conjointe aux consommations d'alcool et de tabac, chez les hommes comme chez les femmes. Dans cette étude, pour l'ensemble des cancers des VADS, la fraction de risque attribuable chez les hommes à la consommation d'alcool ou de tabac était estimée à 74 %, dont 1 % du à l'alcool seul, 29 % au tabac seul et 44 % à la consommation conjointe d'alcool et de tabac. Chez les femmes, la fraction de risque attribuable à la consommation d'alcool ou de tabac était plus faible, estimée à 57 %, dont 2 % du à l'alcool seul, 31 % au tabac seul et 24 % à la consommation conjointe d'alcool et de tabac.

L'effet du tabagisme passif dans la survenue des cancers des VADS est plus discuté et les études concernant ce facteur sont plus rares ; toutefois, une étude conduite dans le cadre du consortium d'études cas-témoins INHANCE [Lee Y.C. et coll. 2008] montre que les expositions longues (>15 ans) au tabagisme passif étaient associées à une faible augmentation du risque de cancer des VADS (OR=1,6 ; IC 95 % : 1,1-2,3), particulièrement ceux du pharynx et du larynx.

1.2.1.2 Autres facteurs liés au mode de vie

Des facteurs nutritionnels [Zheng W. et coll. 1992, Esteve J. et coll. 1996, Freedman N.D. et coll. 2008] ont été mis en évidence comme étant liés à la survenue des cancers des VADS. Une réduction du risque serait ainsi associée à une consommation importante de fruits et de légumes et à une alimentation riche en vitamines C et E [Edefonti V. et coll. 2015], en acides gras polyinsaturés ou en ail et oignons [Galeone C. et coll. 2015]. A l'inverse, le risque serait augmenté par une alimentation riche en viande.

L'indice de masse corporelle (IMC) est aussi associé au risque de développer un cancer des VADS, quelle que soit la localisation, avec un sur-risque de l'ordre de 2 pour les sujets ayant un IMC inférieur à 18,5 et un sous-risque de l'ordre de 0,4 pour les sujets dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 [Peters E.S. et coll. 2008, Gaudet M.M. et coll. 2010].

D'autres facteurs, rares en France, ont également été trouvés comme associés à un risque augmenté de cancers des VADS : la consommation de bétel (préparation à mâcher à base de

feuilles et de noix d'arec consommée en Asie) ou de poissons salés en Chine (risque limité au cancer du nasopharynx) [IARC 2012d].

Plusieurs études ont recherché un rôle de l'hygiène bucco-dentaire ou de la santé bucco-dentaire dans le développement des cancers des VADS. L'utilisation de solutions de lavage de bouche, qui contiennent souvent de l'alcool en quantité non négligeable (~20 %), a été retrouvée associée à une faible augmentation de risque, de l'ordre de 10 à 30 %, de survenue de cancers de l'oropharynx et de la cavité orale [Boffetta P. et coll. 2016]. Une autre analyse à partir des données du même consortium met en évidence une diminution du risque de cancer des VADS, toutes localisations, avec la fréquence du brossage des dents, le fait de se rendre au moins annuellement chez le dentiste et le fait d'avoir moins de 5 dents manquantes [Hashim D. et coll. 2016]. Le mécanisme causal de cette association pourrait s'expliquer par le rôle d'infections ou d'inflammations chroniques.

1.2.1.3 Facteurs viraux

L'Epstein Barr Virus (EBV) est un facteur de risque très important des cancers du nasopharynx, de type UCNT, avec des OR de l'ordre de 10 à 20 [IARC 2012a]. Ce risque n'a pas été retrouvé pour les autres localisations des cancers des VADS.

L'association entre l'infection par les papillomavirus humains (HPV) et les cancers des VADS fait l'objet d'un intérêt croissant depuis les années 1990. Le Centre international de recherche sur le cancer [IARC 1995, IARC 2007, IARC 2012a] a classé l'HPV (le type 16 en particulier) comme cancérigène avec suffisamment de preuves pour la cavité orale et l'oropharynx. Pour le larynx, le CIRC considère que les preuves sont limitées. Les HPV sont une famille de plus de 100 types et le rôle d'autres types que l'HPV 16 est plus discuté, en particulier le type 18 pour la cavité orale et le pharynx et les types 6 et 11 pour le larynx.

1.2.1.4 Facteurs génétiques et histoire familiale

Le consortium d'études cas-témoins sur les cancers des VADS, INHANCE, s'est attaché à étudier le rôle d'une histoire familiale de cancers des VADS, de cancers liés au tabagisme ou de tous cancers dans la survenue d'un cancer des VADS [Negri E. et coll. 2009].

Une histoire familiale de cancers des VADS était associée à un OR élevé (OR=1,7 ; IC 95 % : 1,2-1,8) qui augmentait avec le nombre de membres de la famille atteints. La stratification sur le

statut vis-à-vis de la consommation d'alcool et de tabac montrait que le risque était limité aux sujets fumeurs. Une histoire familiale d'un cancer lié à la consommation de tabac était également lié à une augmentation de risque de cancer des VADS mais à un niveau moins élevé (OR=1,1 ; IC 95 % : 1,0-1,2). Aucune association n'était mise en évidence avec une histoire familiale d'autres cancers.

Ce type d'agrégation familiale peut suggérer un rôle de facteurs génétiques mais peut aussi s'expliquer par des comportements familiaux similaires vis-à-vis de l'alcool et du tabac ou d'autres facteurs de risque. Plusieurs études ont étudié les polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme des cancérrogènes ou la réparation de l'ADN (cytochrome P450, glutathione S-transferase) mais les résultats sont inconstants avec des élévations de risque nulles ou modestes [Hashibe M. et coll. 2003]. Comme la consommation d'alcool est un facteur de risque bien établi, plusieurs études ont également recherché le rôle de polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme de l'alcool (gènes codant pour l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase). Certains variants, ADH7 et ADH1B, sont significativement liés à une réduction du risque de cancer des VADS [Hashibe M. et coll. 2008] tandis que ADH1C et ALDH2 sont liés à une augmentation de ce risque [Hashibe M. et coll. 2006].

Récemment, une étude pangénomique [McKay J.D. et coll. 2011] conduite à partir du consortium d'études cas-témoins INHANCE a mis en évidence cinq variants communs en lien avec le cancer des VADS. Toutefois, la combinaison de ces 5 variants n'expliquait qu'environ 4 % du risque familial de cancers des VADS.

1.2.1.5 Inégalités sociales

Il existe en France [Menvielle G. et coll. 2007b, Menvielle G. et coll. 2013] et en Europe [Menvielle G. et coll. 2007a] des inégalités sociales de mortalité par cancer qui sont bien décrites, quel que soit l'indicateur de niveau social considéré (revenus, catégorie professionnelle, niveau d'éducation). La France occupe une place peu enviable car le rapport des taux de mortalité par cancer des VADS entre les plus diplômés et les moins diplômés y est le plus élevé en Europe [Menvielle G. et coll. 2007a]. Les mêmes inégalités sociales existent pour l'incidence des cancers des VADS [Menvielle G. et coll. 2004, Conway D.I. et coll. 2008, Conway D.I. et coll. 2010].

Parmi les explications possibles viennent en premier lieu des différences sociales de la distribution des comportements de santé (consommation d'alcool, tabac, alimentation, hygiène bucco-

dentaire...). Dans une analyse groupée d'études cas-témoins conduite par le consortium INHANCE [Conway D.I. et coll. 2015], l'ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque comportementaux connus (consommation de tabac, d'alcool, alimentation) n'expliquait pas la totalité de l'augmentation de risque de cancer des VADS liée à un niveau d'éducation bas. Même chez les sujets n'ayant aucun facteur de risque comportemental (jamais fumeur, n'ayant jamais consommé d'alcool), un bas niveau d'éducation était associé à un risque de cancer des VADS significativement augmenté de 50 % ; le même type de résultat était observé pour un revenu du foyer faible. L'ampleur de l'effet de ces facteurs comportementaux individuels varie selon le pays, la localisation du cancer, l'âge et le sexe.

La partie des inégalités sociales non expliquée par les comportements individuels pourrait être liée à des facteurs de risque d'origine professionnelle [Menvielle G. et coll. 2004].

1.2.2 Facteurs de risque professionnels

Avant de décrire les facteurs de risque professionnels identifiés dans la littérature, les différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles vont être brièvement présentées.

1.2.2.1 Evaluation rétrospective des expositions professionnelles

L'évaluation des expositions professionnelles répond à des besoins très divers. Il peut s'agir (i) de mettre en évidence une association entre une exposition professionnelle et l'apparition d'un cancer ou d'une maladie (comme c'est le cas dans ce travail de thèse), (ii) de mettre en lumière la fréquence des expositions professionnelles et leur poids dans la morbidité ou dans la mortalité, (iii) de prioriser des actions en santé au travail ou de définir des populations à risque, (iv) d'évaluer des interventions ou des actions de prévention, (v) de connaître l'évolution des fréquences d'exposition dans le temps et l'espace ou (vi) de prendre en compte les expositions professionnelles comme facteur d'ajustement ou de confusion dans l'étude de facteurs non professionnels.

L'évaluation des expositions professionnelles se heurte aux mêmes difficultés que celle des autres facteurs de risque mais le contexte de l'épidémiologie des cancers d'origine professionnelle comporte quelques spécificités : le temps de latence est souvent long, de l'ordre de 10, 20, 30 ans ou plus, l'évaluation doit être rétrospective le plus souvent, les expositions sont souvent ignorées des travailleurs concernés à la différence de facteurs de risque comme la consommation de tabac

et il existe une multitude d'agents cancérigènes avérés ou suspectés dans l'environnement professionnel [Siemietycki J. et coll. 2004].

Plusieurs méthodes sont habituellement utilisées pour approcher et quantifier les expositions professionnelles individuelles des personnes incluses dans les études ; elles visent toutes à être précises et exactes pour préserver la puissance et limiter les erreurs de classement. Elles sont plus ou moins complexes et coûteuses ou longues à mettre en œuvre.

- **Déclaration des sujets**

Cette approche consiste à poser des questions fermées aux personnes sous la forme « *Avez-vous été exposé à ...* » ou « *Avez-vous utilisé lors de votre travail le produit X ?* ». Cette méthode se heurte à de nombreux problèmes car les expositions peuvent être mésestimées ou ignorées des travailleurs et les produits ou nuisances peuvent avoir de très nombreuses dénominations. Toutefois, pour certaines nuisances bien connues et visibles comme les poussières de bois, cette méthode peut être utile. Elle offre l'intérêt d'être simple, peu coûteuse et facilement appliquée à des échantillons de grande taille [Coggon D. 1995]. Néanmoins, sa principale limite réside dans le biais de mémorisation qui peut conduire, surtout si un lien est déjà suspecté, à des erreurs de classement différentielles [Bouyer J. et coll. 1995b].

Plutôt que de poser des questions fermées et directes sur des nuisances, il est parfois préférable d'interroger les sujets sur des situations de travail, des procédés dont on sait par ailleurs qu'ils sont liés à l'exposition à une nuisance ou à un produit d'intérêt. Cela peut permettre de réduire le biais de mémorisation.

- **Utilisation des intitulés d'emploi**

L'historique de carrière (ou calendrier professionnel) est un outil de base des études épidémiologiques dans le domaine des risques professionnels [Mannetje A. et coll. 2003b]. Il est constitué de la liste de l'ensemble des épisodes professionnels avec les dates de début et de fin, l'intitulé de la profession et du secteur d'activité. Il est parfois complété d'informations annexes sur le statut de l'emploi, les tâches, les lieux d'emploi.... Il est rarement utilisé tel quel et nécessite au préalable le codage des professions et des secteurs d'activité pour standardiser ces informations fournies sous forme de texte libre.

Le codage utilise des nomenclatures qui peuvent être soit nationales comme la nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) ou la Nomenclature des activités françaises (NAF) [Insee 2000], soit internationales comme la classification du Bureau international du travail (BIT) [ILO 1968]. Le codage consiste à passer d'un libellé en clair et d'éventuelles informations annexes au code d'une nomenclature. Cette activité est essentiellement réalisée « à la main », parfois en s'appuyant sur des logiciels d'aide au codage. Ces derniers offrent des facilités pour identifier les codes les plus pertinents en fonction de critères de recherche et permettent de parcourir facilement l'arborescence des nomenclatures. C'est le cas du logiciel CAPS (Codage assisté des professions et secteurs d'activité) développé par la Direction Santé Travail de Santé Publique France dans le cadre d'une collaboration avec le Centre de recherche et de développement en informatique médicale de l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement de Bordeaux.

Le codage automatique n'est pratiquement pas utilisé dans les études épidémiologiques. Pourtant, il existe au moins un logiciel, Sicore [Riviere P. 1995, Chenu A. et coll. 2000] développé par l'Insee, qui permet un codage automatique des professions et secteurs d'activité sous réserve de recueillir, en plus du libellé de profession, une dizaine de variables annexes. Ce recueil complémentaire est souvent un obstacle à l'utilisation de ce logiciel dans les études épidémiologiques. Il est toutefois utilisé par deux grandes cohortes en population générale, Constances et Coset. Lorsqu'il est réalisé « à la main », le codage est à l'origine d'imprécisions, particulièrement si l'information source est trop vague, et d'une grande variabilité inter et intra codeurs [Pilorget C. et coll. 2003]. Enfin, dans les enquêtes cas-témoins, s'il n'est pas réalisé à l'aveugle du statut cas ou témoin, il peut être à l'origine d'erreurs de classement éventuellement différentielles.

Le principal intérêt de l'utilisation des intitulés d'emploi est de permettre, relativement simplement, des analyses exploratoires pour générer des hypothèses sur des nuisances spécifiques pouvant être à l'origine des risques identifiés. Il existe cependant une grande diversité de situations d'exposition derrière un même intitulé d'emploi tant en terme de nuisances qu'en terme d'intensité ou de fréquence d'exposition. A l'inverse, une même nuisance très répandue peut concerner plusieurs professions ou secteurs qu'il sera alors difficile d'identifier individuellement. Pour améliorer la robustesse des analyses, le calendrier professionnel permet

de prendre en compte la durée dans l'emploi qui viendra renforcer les premières analyses en recherchant une relation durée-réponse.

- **Questionnaires spécialisés et expertise**

En complément du calendrier professionnel, il s'agit de recueillir un corpus plus ou moins important d'informations sur les tâches effectuées, les produits manipulés, les processus mis en œuvre, leurs durées et leurs intensités afin que des experts puissent préciser l'exposition et, le cas échéant, son niveau. L'expertise est souvent réalisée à distance du remplissage des questionnaires, sur dossiers et au cas par cas.

Elle est en principe plus précise que les méthodes d'évaluation des expositions précédentes mais souffre tout de même de certaines limites. Le jugement des experts, même bien encadré et strictement défini, n'est pas toujours parfaitement reproductible d'un expert à l'autre [Stewart P.A. et coll. 2000, Teschke K. et coll. 2002, Mannetje A. et coll. 2003a] ni même pour un expert donné. Il a ainsi été montré [Bouyer J. et coll. 1994] une dérive possible au cours du temps dans le résultat de l'évaluation d'un expert ; au fur et à mesure des dossiers étudiés, les connaissances de l'expert évoluent et modifient son jugement et son évaluation. Outre ces limites, le recours des experts dans des enquêtes de grande taille pose le problème du coût et de la ressource. En effet, les experts ayant des connaissances suffisamment complètes sur l'ensemble des professions et des secteurs d'activité sont rares.

Très vite, plutôt que de solliciter une ressource rare sur un nombre important de dossiers, il est apparu intéressant de mobiliser cette ressource pour mettre au point des matrices emplois-expositions.

- **Matrices emplois-expositions**

Les premières matrices emplois-expositions ont été développées dans les années 1980 [Hoar S.K. et coll. 1980]. Elles mettent en relation un ensemble d'emplois, le plus souvent caractérisés par un couple « profession/secteur » et une période calendaire pour les matrices historisées, avec des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Les indices attribués dans une matrice emplois-expositions comme la probabilité, le niveau ou la fréquence d'exposition correspondent à ceux qui seraient observés auprès d'un groupe de sujets exerçant dans le même couple profession/secteur à la même période.

Selon la méthodologie retenue pour construire la matrice, le groupe de sujets exerçant dans un couple profession/secteur à une période donnée est soit théorique si la matrice est construite *a priori* par des experts (qui peuvent se baser sur des mesures réalisées sur d'autres échantillons), soit réel si la matrice est construite *a posteriori* à partir d'un ensemble d'évaluations individuelles [Gueguen A. et coll. 2004].

A l'inverse des expertises au cas par cas, une matrice emplois-expositions ne fournit pas d'évaluation au niveau individuel mais au niveau d'un groupe de sujets ayant des caractéristiques d'emplois/secteurs communes. Si la probabilité d'exposition fournie par la matrice, pour un épisode professionnel donné d'un sujet, est de 90 %, il est impossible de préciser si ce sujet a bien été exposé durant cet épisode. Au niveau d'une population ou d'un échantillon, la prévalence de l'exposition estimée à partir d'une matrice emplois-expositions vise toutefois à être identique ou proche de celle qu'elle aurait été si elle avait été mesurée par une expertise au cas par cas.

Comme attendu, au niveau individuel, la concordance entre ces deux méthodes n'est pas toujours satisfaisante [Teschke K. et coll. 2002]. En revanche, sur le plan épidémiologique, les matrices emplois-expositions offrent de bonnes performances [Bouyer J. et coll. 1993, Bouyer J. et coll. 1994, Bouyer J. et coll. 1995a, McGuire V. et coll. 1998].

On distingue habituellement les matrices emplois-expositions au niveau d'une entreprise ou d'un secteur d'activité des matrices en population générale. Les premières sont souvent plus précises car elles peuvent se baser sur des métrologies spécifiques mais elles ne peuvent pas être appliquées à d'autres secteurs ou d'autres entreprises. A l'inverse, les matrices en population générale sont destinées à couvrir l'ensemble de la population, c'est-à-dire à fournir une estimation de l'exposition pour l'ensemble des couples professions/activités qu'il est possible de rencontrer. Ces matrices sont plus rares et sont surtout développées pour des besoins de surveillance épidémiologique [Kauppinen T. et coll. 1998, Gueguen A. et coll. 2004, Fevotte J. et coll. 2011]. C'est le cas pour le programme Matgéné [Fevotte J. et coll. 2011], un projet porté par la Direction Santé-Travail de Santé Publique France, qui vise à construire un outil pour l'évaluation des expositions professionnelles afin de décrire, surveiller les risques professionnels en France et mettre en relation ces risques avec des données individuelles de santé. Matgéné couvre actuellement plus d'une vingtaine de nuisances professionnelles.

L'avantage principal des matrices emplois-expositions est de fournir très facilement et à moindre coût une évaluation de l'exposition plus précise que le seul intitulé d'emploi. Pour cela, il faut avoir recueilli les calendriers professionnels et les avoir codés selon les nomenclatures utilisées par les matrices ; ce dernier point n'est pas anecdotique car il est long et nécessite des ressources formées et entraînées.

Le choix entre l'expertise au cas par cas et l'utilisation de matrices emplois-expositions se fait principalement selon les ressources disponibles et l'effectif de l'échantillon. Si la taille de l'échantillon est limitée, la construction d'une matrice emplois-expositions peut être plus coûteuse que le recours à une expertise au cas par cas. A l'inverse, dès que la taille de l'échantillon atteint plusieurs milliers, le recours à l'expertise devient quasiment impossible et seule l'utilisation de matrices emplois-expositions est envisageable.

Les matrices emplois-expositions présentent toutefois des inconvénients puisqu'elles ne permettent pas de prendre en compte toute la variabilité des situations d'exposition au sein d'un même couple profession/secteur. Il en résulte donc des erreurs de classement qui sont alors en général non différentielles. L'étude des indices fournis par la matrice et les combinaisons de ces indices permettent toutefois de pallier pour partie à la perte de puissance induite par les erreurs de classement non différentielles [Bouyer J. et coll. 1995a].

- **Marqueurs biologiques d'exposition**

Dans le cadre des cancers professionnels, le plus souvent en lien avec des expositions anciennes, l'utilisation de marqueurs biologiques d'exposition serait intéressante. Il faudrait que ces marqueurs puissent rendre compte à la fois de la durée d'exposition, de l'intensité, de la fréquence et de la dose cumulée qui sont, selon les nuisances et les pathologies, les indices les plus pertinents. En pratique, il n'existe pas de marqueurs biologiques dont la mesure, à un moment donné, puisse retracer dans le temps toutes ces dimensions. La mesure de la plombémie par exemple reflète l'imprégnation en plomb de l'organisme mais pas l'historique de l'exposition.

Par contre, la mesure répétée de marqueurs biologiques d'exposition peut permettre de retracer l'historique de l'exposition. Elle est parfois réalisée pour la surveillance de salariés exposés à des nuisances comme le plomb, l'arsenic, le cobalt ou certains solvants (méthanol, acide formique). Mais les modalités d'utilisation, la validité et l'intérêt de ces dosages nécessitent encore des

études [Mistretta V. et coll. 2013]. Dans la pratique, il est rare que ces mesures soient disponibles avec suffisamment de recul.

1.2.2.2 Facteurs de risque professionnels des cancers des VADS

Pour les cancers des VADS (hors nasopharynx et cavités naso-sinusiennes), les seules nuisances professionnelles reconnues par le CIRC comme cancérogènes avérés sont l'amiante et les brouillards d'acides minéraux forts en raison de leur lien avec la survenue du cancer du larynx [Cogliano V.J. et coll. 2011].

Pourtant, il existe plusieurs études de cohortes qui ont recherché un rôle dans la survenue des cancers des VADS de différentes professions, secteurs d'activité ou nuisances. Mais ces études de cohortes ne comptent qu'un nombre restreint de cancers des VADS, ce qui limite la portée de leurs résultats. En dehors des études de cohorte, il existe assez peu d'études cas-témoins portant sur des effectifs suffisants.

1.2.2.2.1 Facteurs de risque professionnels de cancers des VADS reconnus

Seules deux nuisances professionnelles sont formellement reconnues par le CIRC comme cancérogène pour une des localisations des cancers des VADS. Il s'agit de l'amiante et des brouillards d'acides minéraux forts.

L'amiante est reconnu par le CIRC comme cancérogène avéré pour l'homme depuis 1973 [IARC 1973] pour son lien avec le mésothéliome pleural et le cancer du poumon. L'extension au cancer du larynx (et au cancer de l'ovaire) est intervenue en 2009 [IARC 2009].

Le rôle causal de l'exposition aux brouillards d'acides minéraux forts dans l'apparition de cancers du larynx est bien établi, particulièrement à partir de cohortes de travailleurs exposés dans les industries de production de l'isopropanol et du traitement de métaux [Steenland K. et coll. 1989, IARC 2012b].

1.2.2.2.2 Facteurs de risque professionnels des cancers des VADS suspectés

Il existe un très grand nombre de nuisances chimiques dont le rôle dans la survenue des cancers des VADS a été étudié. Certaines sont reconnues comme cancérogènes probables ou possibles pour les VADS ou avérés pour d'autres localisations que les VADS mais anatomiquement ou

fonctionnellement proches. C'est le cas en particulier des cancérogènes reconnus pour le poumon. Il est logique de rechercher aussi un effet sur les voies aériennes supérieures qui constituent les voies de passage de l'air ambiant chargé de nuisances diverses vers les bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires. De même, les nuisances reconnues comme cancérogènes pour une localisation particulière des VADS sont également candidates à l'être pour les autres localisations des VADS.

Au total, ce sont plus de 45 nuisances ou environnements professionnels qui sont classés 1 (cancérogène avéré) ou 2A (cancérogène probable) ou 2B (cancérogène possible) pour des localisations en lien anatomique ou fonctionnel étroit avec les VADS d'après le CIRC (Tableau 1).

Parmi ceux-ci, les principaux vont être détaillés dans les paragraphes suivants. Les études cas-témoins, en particulier, permettent l'examen de nombreuses nuisances grâce aux méthodes d'évaluation rétrospective des expositions professionnelles vues précédemment.

Tableau 1 : Agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées (Volumes 1 à 112 des monographies du CIRC)

Agents cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes	Agents cancérigènes pour l'homme avec indications limitées
Cavité orale	
Aucun	Aucun
Pharynx	
Aucun	Amiante (toutes formes) Procédés d'impression
Nasopharynx	
Formaldéhyde Poussières de bois	Aucun
Œsophage	
Rayons X, rayons gamma	Nettoyage à sec Industrie de fabrication du caoutchouc
Estomac	
Industrie de fabrication du caoutchouc Rayons X, Rayons gamma	Amiante (toutes formes) Composés inorganiques du plomb
Fosses nasales et sinus de la face	
Composés du nickel Poussières de bois Poussières de cuir Production d'alcool isopropylique Radium-226 et ses produits de désintégration Radium-228 et ses produits de désintégration	Charpenterie et menuiserie Composés du chrome (VI) Formaldéhyde Industrie du textile
Larynx	
Amiante Brouillards d'acides forts inorganiques	Industrie de fabrication du caoutchouc
Poumon	
Amiante (toutes formes) Arsenic et ses composés inorganiques Béryllium et composés du béryllium Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther Brais de goudron de houille Cadmium et composés du cadmium Composés du chrome (VI) Composés du nickel Exposition professionnelle associée au processus de Acheson Fonderies fer et acier Industrie de fabrication du caoutchouc Gazéification du charbon Métier de peintre Mines souterraines d'hématite Plutonium Poussières de silice cristalline Production d'aluminium Production de coke Radon-222 et ses produits de désintégration Rayons X, Rayons gamma Suie	Bitumes oxydés et leurs fumées lors de travaux de toiture Bitumes durs et leurs fumées lors de travaux de revêtements d'asphalte coulé Brouillards d'acides forts inorganiques Carbure de silicium fibreux Cobalt métallique avec carbure de tungstène Créosotes Diazinone (insecticide) Expositions combinées aux toluènes alpha-chlorés et au chlorure de benzoyle Fabrication d'électrodes de carbone Fumées de soudage Insecticides non arsénicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application) Procédés d'imprimerie Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine

Source : <http://www.cancer-environnement.fr/479-Classification-par-localisations-cancereuses.ce.aspx> du Centre Léon Bérard, adapté

1.2.2.2.1 *Formaldéhyde*

Le formaldéhyde est un gaz incolore à l'odeur âcre et suffocant à température ambiante; il est également souvent utilisé sous forme de solution aqueuse (formol) ou polymérisée solide (trioxane ou paraformaldéhyde). Il est très largement utilisé dans la fabrication de résines (peintures, colles, panneaux de bois, finition textile, papier, industrie du cuir...) et pour son action biocide (désinfectant, conservateur, fixateur de tissus vivants...).

Il est classé cancérogène avéré par le CIRC [Baan R. et coll. 2009, IARC 2012b], en particulier pour son association avec le cancer du nasopharynx (et la leucémie) et à un lien possible avec le cancer naso-sinusien.

En dehors de ces localisations, plusieurs études ont recherché un lien entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et les cancers des VADS. Pour les cancers de l'oropharynx et du pharynx, une récente méta-analyse des études de cohorte [Bosetti C. et coll. 2008] ne met en évidence d'augmentation significative de risque ni pour les travailleurs de l'industrie du formaldéhyde ni pour les travailleurs exposés au formaldéhyde dans d'autres secteurs d'activité ; les méta risques relatifs étaient respectivement de 1,09 (IC 95 % : 0,88-1,34) et 0,96 (IC 95 % : 0,75-1,23). Plusieurs études cas-témoins ont également été menées et leurs résultats ont été examinés par le CIRC [IARC 2012b]. Ce dernier concluait que les liens mis en évidence par certaines études avec les cancers du larynx, de la cavité orale ou du pharynx n'étaient pas retrouvés par d'autres et qu'aucune association claire ne pouvait être mise en évidence.

1.2.2.2.2 *Poussières de cuir*

Les poussières de cuir sont classées comme cancérogène avéré par le CIRC [IARC 2009] en raison de leur lien avec la survenue de cancers naso-sinusiens, quel que soit le type histologique même si le lien semble particulièrement fort pour les adénocarcinomes et moindre pour les épidermoïdes. Pour les cancers des VADS, les résultats des études sont discordants. Certaines retrouvent un risque augmenté de cancer de la cavité orale [Gustavsson P. et coll. 1998], du pharynx [Gustavsson P. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2003, Tarvainen L. et coll. 2008] et du larynx [Gustavsson P. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2003] et d'autres [Garabrant D.H. et coll. 1984, Laforest L. et coll. 2000] ne mettent pas en évidence d'association.

1.2.2.2.3 Poussières de bois

Considérées comme cancérogènes avérés par le CIRC [IARC 2009] pour les cavités naso-sinusiennes et le nasopharynx, les poussières de bois ont aussi été suspectées d'être à l'origine de cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx. Un effet cancérogène des poussières de bois au niveau de ces autres localisations était plausible en raison de la proximité anatomique et des effets non cancérogènes bien établis de la poussière de bois sur l'ensemble de la sphère ORL et des poumons.

En effet, les poussières de bois peuvent être d'une granulosité très variable et ont la capacité, selon leur diamètre aérodynamique, de pénétrer plus ou moins profondément les filières aériennes [Oberdorster G. et coll. 2005]. Toutefois, une récente méta-analyse [Paget-Bailly S. et coll. 2012] portant sur 18 enquêtes cas-témoins et 4 cohortes met en évidence un méta-risque relatif de cancer du larynx chez les travailleurs du bois de 0,95 (IC 95 % : 0.80-1.14). Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, plusieurs études cas-témoins ne retrouvent pas de risque lié à l'exposition aux poussières de bois [Gustavsson P. et coll. 1998, Laforest L. et coll. 2000, Jayaprakash V. et coll. 2008]. A l'inverse, Berrino et coll. [Berrino F. et coll. 2003] mettent en évidence un risque significatif de cancer de l'hypopharynx limité aux hommes de plus de 55 ans (OR=2,1 ; IC 95 % : 1,2-3,7) et Vlajinac et coll. [Vlajinac H.D. et coll. 2006] mettent en évidence une association avec les cancers de l'oropharynx (OR=4,2 ; IC 95 % : 1,5-11,9).

1.2.2.2.4 Industries textiles, poussières de textiles

Le travail dans l'industrie textile a été classé en 1990 comme cancérogène possible (2B) par le CIRC principalement en raison des liens avec les cancers naso-sinusiens.

Pour les cancers du larynx, la méta-analyse de Paget-Bailly et coll. [Paget-Bailly S. et coll. 2012] met en évidence un méta-risque relatif significatif à 1,4 (IC 95 % : 1,1-1,8) pour les travailleurs du textile ; ce sur-risque modéré est observé dans l'ensemble des 8 études cas-témoins (méta-RR=1,6 ; IC 95 % : 1,1-2,3) et des 6 cohortes (méta-RR=1,2 ; IC 95 % : 0,8-1,8) incluses.

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats sont plus inconstants. Une étude cas-témoins menée aux Etats-Unis [Winn D.M. et coll. 1982] a mis en évidence auprès de 232 cas féminins de cancers de la cavité orale et de 410 témoins un OR de 3,9 (IC 95 % : 1,2-12,0) associé au fait d'avoir été exposé aux poussières de l'industrie du textile entre 1 à 4 ans ; le risque n'était plus significatif pour des durées supérieures. En France, Haguenoer et coll. [Haguenoer J.M. et coll. 1990] dans une enquête cas-témoins incluant 114 cancers du pharynx ont retrouvé un OR de 2,4

significatif en lien avec le fait d'avoir travaillé dans l'industrie du textile. En Italie, Merletti et coll. [Merletti F. et coll. 1991] ont mené une étude cas-témoins auprès de 86 cas masculins de cancers de la cavité orale et du pharynx et 373 témoins. Ils ont observé que le travail dans l'industrie textile était associé à un OR de 2,5 (IC 95 % : 0,5-9,9) et qu'avoir été tailleurs, couturiers, couseurs ou tapissiers (BIT 1968 : groupe 7-9) était associé à un OR de 6,8 (IC 95 % : 1,4-38,7).

Toutefois, d'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation de risque de cancer de la cavité orale ou du pharynx associée à l'exposition aux poussières de textiles [Vaughan T.L. 1989, Huebner W.W. et coll. 1992, Gustavsson P. et coll. 1998].

1.2.2.2.5 Soudage et fumées de soudage

Les fumées de soudage sont classées 2B par le CIRC [IARC 1990] mais l'activité de soudage est classée dans le groupe 1 pour son lien avec le mélanome de la choroïde [IARC 2012e]. Le soudage est une activité très variée selon le type de soudage réalisé (brasage, laser, plasma, arc...). Il peut exposer à de nombreuses nuisances présentes dans les fumées émises : des gaz employés par le soudage (acétylène, propane, butane, argon, hélium) ou produits par le soudage (dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, ozone, gaz chlorhydrique), des gaz produits par la dégradation thermique des revêtements (phosphine, acide cyanhydrique, isocyanate), des hydrocarbures polycycliques aromatiques, des composés du chrome hexavalent et du nickel, des poussières de différents métaux et, dans l'environnement de travail, de l'amiante utilisé comme protection contre le feu et la chaleur [CCHST 2016].

Gustavsson et coll. [Gustavsson P. et coll. 1998] ont retrouvé un risque augmenté de cancer du pharynx et du larynx en lien avec l'exposition aux fumées de soudage avec un effet de la durée d'exposition (8 ans et plus : OR=2,3 ; IC 95 % : 1,1-4,7 pour le pharynx et OR=2,0 ; IC 95 % : 1,0-3,7 pour le larynx). Une autre étude cas-témoins portant sur les cancers de la cavité orale montrait des résultats similaires [Schildt E.B. et coll. 1999]. A l'inverse, d'autres études ne retrouvaient pas de risque augmenté associé à l'exposition aux fumées de soudage [Vaughan T.L. 1989, Merletti F. et coll. 1991, Huebner W.W. et coll. 1992, Ji J. et coll. 2005].

1.2.2.2.6 Gaz d'échappement de moteurs

Les gaz d'échappement de moteurs diesel ont été classés par le CIRC dans le groupe 1 (cancérogène avéré pour le poumon) en 2013 et ceux de moteurs essence dans le groupe 2A (probablement cancérogène) [IARC 2014]. Leur composition est complexe et variable et comprend

notamment des nuisances reconnues ou suspectées cancérigènes comme des HAP, du benzène ou du chrome.

Pour le cancer du larynx, la méta-analyse de Paget-Bailly et coll. [Paget-Bailly S. et coll. 2012] mettait en évidence un méta-risque relatif significativement augmenté de 1,3 (IC 95 % : 1,1-1,5) pour les 7 études cas-témoins et de 1,1 (IC 95 % : 1,0-1,2) pour les 9 cohortes incluses.

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats sont moins nets. Parmi les cohortes ayant examiné ces localisations en lien avec l'exposition aux gaz d'échappement de moteurs [Wong O. et coll. 1985, Guberan E. et coll. 1992, Borgia P. et coll. 1994, Soll-Johanning H. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2001, Tarvainen L. et coll. 2008, Petersen A. et coll. 2010], seules deux d'entre elles ont trouvé un risque significativement augmenté. Toutes les deux sont des études par appariement de fichiers. La première [Boffetta P. et coll. 2001] porte sur la population suédoise ayant des données professionnelles en 1960 et 1970. Elle retrouve un SIR de 1,05 (IC 95 % : 1,00-1,10) et 1,64 (IC 95 % : 1,11-2,33) de cancers de la cavité orale et du pharynx pour les hommes et les femmes respectivement mais sans relation dose-effet nette. La seconde [Tarvainen L. et coll. 2008], menée auprès de la population finlandaise née entre 1906 et 1945 ayant participé au recensement de 1970, met en évidence une augmentation de risque pour les gaz d'échappement de moteurs diesel uniquement pour le niveau d'exposition le plus faible. Pour les gaz de moteurs à essence, une augmentation croissante du SIR avec le niveau d'exposition était retrouvée.

1.2.2.2.7 Travail dans l'industrie du caoutchouc

L'industrie du caoutchouc est classée comme cancérigène avéré par le CIRC [IARC 2012b] en raison de son lien avec les cancers de la vessie, de l'estomac et du poumon, les leucémies et les lymphomes. Elle expose les travailleurs à de nombreuses nuisances comme l'amiante, le noir de carbone, le talc, des solvants tels que le benzène, des nitrosamines, des HAP, des poussières et vapeurs.

Une revue systématique de la littérature publiée en 1998 [Kogevinas M. et coll. 1998] concluait qu'un sur-risque modéré de cancer du larynx était systématiquement observé dans les cohortes professionnelles de l'industrie du caoutchouc. Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats étaient plus inconstants.

Plus récemment, une méta-analyse [Alder N. et coll. 2006] d'une trentaine de cohortes de travailleurs de l'industrie du caoutchouc montre, pour le larynx d'une part et la cavité orale et le pharynx

d'autre part, un SMR de 1,19 (IC 95 % : 0,88-1,60) et de 0,91 (IC 95 % : 0,64-1,28) et un SIR de 1,39 (IC 95 % : 0,75-2,59) et de 1,53 (IC 95 % : 0,95-2,67).

1.2.2.2.8 Solvants chlorés

Les solvants chlorés sont une famille chimique constituée d'hydrocarbures dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un ou plusieurs atomes de chlore [Dananché B. et coll. 2009]. Ils peuvent dériver de l'éthylène comme le trichloréthylène et le perchloréthylène, du méthane comme le chlorure de méthyle, le chlorure de méthylène, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone ou de l'éthane comme le T111 (ou méthylchloroforme). Très utilisés jusqu'aux années 1970, leur consommation a diminué en Europe de 920 000 t/an en 1974 à 220 000 t/an en 2004 [SFC 2016]. Les solvants chlorés sont principalement employés dans l'industrie de la chimie organique (matières plastiques, pesticides...) comme intermédiaires de synthèse, mais aussi comme solvants pour le dégraissage des métaux, le nettoyage à sec (perchloréthylène surtout, trichloréthylène dans une moindre mesure) et l'extraction de principes actifs en pharmacie. Ils servent aussi de diluants pour les colles, adhésifs et peintures. Utilisés comme solvants, ils présentent l'avantage d'être très peu inflammables, à l'inverse des solvants oxygénés ou pétroliers.

Parmi les principaux solvants chlorés, le trichloréthylène et le perchloréthylène sont les plus étudiés pour leurs effets sur la santé ; le CIRC a classé le trichloréthylène comme cancérigène avéré en raison de son lien causal avec le cancer du rein et de son association avec les lymphomes non-hodgkiniens et le cancer du foie [Guha N. et coll. 2012]. Le perchloréthylène est lui classé cancérigène probable (groupe 2A).

Dans la littérature, les types de solvants ne sont pas toujours distingués et les solvants chlorés, oxygénés et pétroliers sont fréquemment regroupés dans une catégorie « tous solvants ». Par ailleurs, la majorité des études sur le rôle cancérigène des solvants ont été conduites à partir de cohortes qui incluent un petit nombre de cancers du larynx ou de la cavité orale et du pharynx. Wartenberg et coll. [Wartenberg D. et coll. 2000] ont mené une méta-analyse sur le lien entre cancer et trichloréthylène. Ils concluent à une faible possibilité d'une augmentation de risque de cancer du larynx en lien avec l'industrie du nettoyage à sec. Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, une autre méta-analyse [Paget-Bailly S. et coll. 2011], incluant de nouvelles études par rapport à celle de Wartenberg, met en évidence un méta-risque relatif de l'exposition aux solvants de 1,00 (IC 95 % : 0,73-1,35).

Au total, les résultats disponibles sur le lien entre l'exposition au trichloréthylène ou perchloréthylène et les cancers du larynx ou de la cavité orale et du pharynx sont souvent basés sur un faible nombre de cas sans prise en compte des facteurs de confusion ou des co-expositions.

1.2.2.2.9 Solvants oxygénés

Les solvants oxygénés sont des hydrocarbures [Dananché B. et coll. 2015] comportant un ou plusieurs atomes d'oxygène. Ce sont de très bons solvants pour de nombreuses résines mais ils sont facilement inflammables. Ils comprennent les alcools, les cétones, les esters, les éthers et les glycols. En dehors de l'éthanol classé cancérigène avéré par le CIRC pour le risque lié à son ingestion [IARC 2012d], les autres solvants oxygénés sont classés soit cancérigènes possibles (groupe 2B comme pour une cétone, la méthylisobutylcétone), soit inclassables (groupe 3), soit le plus souvent non évalués (aucun ester n'a été évalué par le CIRC). Les connaissances épidémiologiques sur leurs effets cancérigènes sont très parcellaires, et aucune publication recherchant un lien avec la survenue des cancers des VADS n'a été retrouvée.

1.2.2.2.10 Solvants pétroliers

Sous le terme « solvants pétroliers » sont souvent inclus à la fois les solvants pétroliers proprement dit et les carburants qui ont un pouvoir solvant moindre mais fréquemment utilisés comme tels. Parmi les solvants pétroliers, le benzène est celui dont la toxicité est la mieux connue depuis de nombreuses années. Très employé jusqu'aux années 1950, son utilisation a été progressivement réduite par des réglementations successives en raison de sa cancérigénicité avérée. Il reste toutefois encore présent, en faible quantité, dans de nombreuses préparations solvantées [Pilorget C. et coll. 2007] utilisées par les industries du caoutchouc, des plastiques, peintures, laques, linoléum, colles et adhésifs, encres, cires et encaustiques. Il est par ailleurs toujours utilisé comme additif à l'essence carburant pour augmenter l'indice d'octane.

Il a été classé cancérigène avéré par le CIRC en 1982 [IARC 1982] pour son lien avec les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes non hodgkiniens). Le lien avec d'autres localisations cancéreuses comme le poumon et le rein a été recherché mais sans élément probant. En dehors du benzène, les autres solvants pétroliers ont été classés dans le groupe 3 par le CIRC.

Concernant les cancers des VADS, peu d'études se sont attachées à étudier le lien entre l'exposition aux solvants pétroliers et la survenue de cancers des VADS. Une cohorte conduite

dans 4 pays nordiques [Lyng E. et coll. 1997] portant sur 19 000 travailleurs de stations-services a mis en évidence chez les hommes un SIR de 1,7 (IC 95 % : 0,9-2,8) pour le cancer du pharynx et de 1,5 (IC 95 % : 0,9-2,2) pour le larynx. Plus récemment, Koh et coll. [Koh D.H. et coll. 2014] ont étudié la mortalité et l'incidence des cancers d'une cohorte de 14 698 hommes employés dans la maintenance de raffineries et d'usines pétrochimiques en Corée. Le SMR et le SIR, pour les cancers de la langue, cavité orale et pharynx, étaient respectivement de 3,6 (IC 95 % : 1,3-7,9) et 3,2 (IC 95 % : 1,0-7,4) mais ces augmentations de risque étaient surtout liées aux cancers de la langue et du nasopharynx et portaient sur un faible nombre de cas (6 décès et 5 cancers incidents pour l'ensemble des localisations ORL). Pour le larynx, aucun décès et seul un cas incident était retrouvé (SIR=1,3 ; IC 95 % : 0,03-6,9).

1.2.2.2.11 *Fibres minérales artificielles*

Les fibres minérales artificielles sont des fibres artificielles minérales non métalliques, siliceuses et vitreuses [Ducamp S. et coll. 2008]. Elles regroupent les laines minérales qui sont les plus utilisées pour leurs propriétés isolantes et les fibres céramiques réfractaires utilisées principalement en raison de leur résistance aux fortes températures.

L'exposition aux laines minérales artificielles était classée en 1988 comme possiblement cancérigène (groupe 2B) par le CIRC [IARC 1988] principalement en raison du lien avec le cancer du poumon. Cette évaluation a été revue en 2002 et les laines minérales artificielles ont été classées dans le groupe 3 (inclassable pour sa cancérigénicité pour l'homme) [IARC 2002]. Les fibres céramiques réfractaires sont restées classées comme possiblement cancérigènes pour l'homme (groupe 2B) en raison des données expérimentales [IARC 2002].

S'agissant principalement de matériaux d'isolation, les circonstances d'exposition se rencontrent lors de la fabrication des produits finis ou lors de la pose et de la dépose de ces produits. Les principaux résultats épidémiologiques proviennent des travailleurs de la production de laines minérales ou de fibres céramiques réfractaires. Peu d'études se sont intéressées aux travailleurs utilisant ou déposant ces produits [IARC 2002].

Concernant les cancers des VADS, une méta-analyse récente [Lipworth L. et coll. 2009] a mis en évidence un méta-risque relatif de cancer des VADS augmenté (1,36 ; IC 95 % : 1,13-1,63) pour l'ensemble des travailleurs exposés, utilisateurs ou ouvriers de la fabrication. Les estimations des méta-

risques relatifs séparément pour la cavité orale et le pharynx (1,32 ; IC 95 % : 1,09-1,59) et le larynx (1,33 ; IC 95 % : 1,08-1,64) étaient similaires.

1.2.2.2.2.12 Silice cristalline libre

La silice cristalline libre existe sous différentes structures spatiales selon les conditions de température et de pression dans lesquelles elle s'est formée. En milieu professionnel, les seules formes présentes et étudiées sont la silice quartz et la silice cristobalite [Delabre L. et coll. 2010]. On retrouve la silice cristalline libre en forte proportion (> 50 %) dans le sable, le grès, le quartz et le granit, en proportion moyenne (10-50 %) dans l'ardoise, l'argile, le béton et en faible proportion (<10 %) dans le ciment et le charbon.

De très nombreux secteurs d'activité et professions sont concernés par l'exposition à la silice. Il s'agit des mines et carrières, du secteur du bâtiment et travaux publics (BTP), de la verrerie, de la cokerie, de la métallurgie, de la céramique et poterie, du travail de la pierre, de la fabrication de ciment, d'éléments en béton, de produits abrasifs et du métier de prothésiste dentaire.

La silice cristalline libre est reconnue comme cancérogène pulmonaire avéré pour l'homme par le CIRC (groupe 1) depuis 1997 [IARC 1997] .

Plusieurs études cas-témoins [Zheng W. et coll. 1992, De Stefani E. et coll. 1998, Laforest L. et coll. 2000, Elci O.C. et coll. 2002] ont étudié le lien entre l'exposition aux poussières de silice et la survenue d'un cancer du larynx. Seule l'étude d'Elci et coll. a mis en évidence un OR significativement supérieur à 1 (OR=1,5 ; IC 95 % : 1,2-1,9). Les études de cohortes menées auprès de travailleurs de la porcelaine [Birk T. et coll. 2009] ou de production de briques réfractaires [Merlo F. et coll. 1991] ou de sable [McDonald A.D. et coll. 2001] ont mis en évidence des SMR pour le cancer du larynx augmentés mais non significativement. En 2012, Chen et coll. [Chen M. et coll. 2012] ont publié les résultats d'une méta-analyse portant sur le lien entre l'exposition aux poussières de silice et le cancer du larynx. Cette méta-analyse semble confirmer une élévation modérée du risque de cancer du larynx en lien avec la silice dans les 6 études cas-témoins considérées (méta-OR=1,4 ; IC 95 % : 1,2-1,7) et dans les 3 cohortes mesurant l'incidence (méta-SIR=1,5 ; IC 95 % : 1,0-2,0).

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats sont plus ténus. Une étude [Tarvainen L. et coll. 2008] basée sur l'appariement des fichiers du registre des cancers finlandais et des données de la matrice emplois-expositions FINJEM met en évidence des SIR légèrement augmentés pour l'exposition à la silice mais de manière non significative et sans relation dose-réponse. Birk et coll.

[Birk T. et coll. 2009], dans une cohorte de travailleurs de la porcelaine, retrouvent un SMR pour les cancers de la cavité orale et du pharynx de 1,12 (IC 95 % : 0,70-1,72) pour les hommes et de 2,01 (IC 95 % : 0,81-4,15) pour les femmes. Une étude cas-témoins conduite en France [Laforest L. et coll. 2000] sur 201 cas de cancers de l'hypopharynx ne met pas en évidence d'augmentation de risque avec l'exposition aux poussières de silice ; tous les OR par probabilité, durée ou niveau cumulé étaient proches de 1 et aucune relation dose ou durée réponse n'était mise en évidence.

1.2.2.2.13 Poussières de ciment

Le ciment est un constituant de base du béton et du mortier. Il contient de la silice en faible proportion (<10 %). L'exposition professionnelle aux poussières de ciment peut survenir dans les cimenteries, le secteur du BTP et le commerce de gros de matériaux de construction [Delabre L. et coll. 2007].

Ni le CIRC ni la Communauté européenne n'ont évalué la cancérogénicité des poussières de ciment.

Pour le cancer du larynx, une méta-analyse récente [Paget-Bailly S. et coll. 2012] a estimé les méta-risques relatifs liés à l'exposition aux poussières de ciment. Le méta-risque relatif pour les 6 études cas-témoins considérées était de 1,23 (IC 95 % : 0,83-1,80) et de 1,07 (IC 95 % : 0,85-1,34) pour les 6 cohortes. Pour l'ensemble de 12 études incluses dans la méta-analyse, le méta-risque relatif était de 1,11 (IC 95 % : 0,90-1,38).

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, une seule étude cas-témoins [Vlajinac H.D. et coll. 2006] a été retrouvée dans la littérature. Elle portait sur 100 cas de cancer de l'oropharynx et 100 témoins et retrouvait un OR ajusté sur l'éducation, le BMI, la consommation d'alcool et de tabac et l'histoire familiale de cancers des VADS de 1,6 (IC 95 % : 0,6-4,3) pour l'exposition aux poussières de ciment. Purdue et coll. [Purdue M.P. et coll. 2006] ont étudié l'incidence des cancers de la cavité orale et du pharynx dans une cohorte de près de 400 000 travailleurs du bâtiment en Suède en classant leur exposition à l'aide d'une matrice emplois-expositions. Pour le pharynx, le risque relatif de l'exposition aux poussières de ciment, ajusté sur l'âge et la consommation de tabac, est significativement augmenté à 1,9 quel que soit le niveau d'exposition. Pour la cavité orale, les risques relatifs, non significatifs, varient entre 1,1 et 1,3 selon le niveau mais sans relation niveau-effet. A partir de la même cohorte mais en la limitant aux 33 000 cimentiers,

Knutsson et coll. [Knutsson A. et coll. 2000] ont étudié l'incidence des cancers de la cavité orale et du pharynx et n'ont retrouvé aucun SIR supérieur à 1 pour ces 2 localisations.

1.2.2.2.14 *Autres nuisances, secteurs et professions*

De nombreuses professions et secteurs d'activité ont été retrouvés associés à des risques augmentés de cancer des VADS : les ouvriers de l'alimentation et des boissons [De Stefani E. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2000, Dietz A. et coll. 2004, Pukkala E. et coll. 2009, Paget-Bailly S. et coll. 2013], les ouvriers de l'assemblage électrique et électronique [Pukkala E. et coll. 2009, Richiardi L. et coll. 2011, Paget-Bailly S. et coll. 2013], les soudeurs et braseurs [Brown L.M. et coll. 1988, Shangina O. et coll. 2006, Paget-Bailly S. et coll. 2013], les peintres [Huebner W.W. et coll. 1992, Dietz A. et coll. 2004, Pukkala E. et coll. 2009], certains ouvriers agricoles [Flanders W.D. et coll. 1984, Zagraniski R.T. et coll. 1986, Boffetta P. et coll. 2003, Richiardi L. et coll. 2011], les coiffeurs [Czene K. et coll. 2003, Ji J. et coll. 2005], les blanchisseurs et nettoyeurs à sec [Paget-Bailly S. et coll. 2013] et les techniciens de surface [Merletti F. et coll. 1991, Muscat J.E. et coll. 1992, Pukkala E. et coll. 2009, Richiardi L. et coll. 2011, Paget-Bailly S. et coll. 2013].

1.3 Intérêt d'études portant spécifiquement sur les femmes

Depuis une vingtaine d'années, de plus en plus d'articles mettent en avant la nécessité de s'intéresser spécifiquement aux femmes dans les études épidémiologiques en santé au travail [Pottern L.M. et coll. 1994, Gunnarsdottir H.K. et coll. 1999, Kogevinas M. et coll. 2003].

Plusieurs auteurs se sont intéressés à quantifier le nombre d'études publiées dans le champ de la santé au travail incluant des femmes et/ou rapportant des résultats pour les femmes. Zahm et coll. [Zahm S.H. et coll. 1994] ont retrouvé, parmi les articles de 8 revues parus entre 1971 et 1990 sur les cancers, seulement 35 % des articles rapportant des résultats pour les femmes. Niedhammer et coll. [Niedhammer I. et coll. 2000] montraient que 31 % des articles de 6 revues de santé au travail en 1997 portaient sur les hommes et les femmes et seulement 7 % uniquement sur les femmes. Plus récemment encore, Hohenadel et coll. [Hohenadel K. et coll. 2015] ont étudié les publications sur les cancers professionnels parues entre 1991 et 2009 dans 15 journaux. Sur les 1 455 articles inclus, 41 % fournissaient une estimation de risque (OR ou RR) pour les hommes et les femmes, 50 % pour les hommes uniquement et 9 % pour les femmes uniquement. La proportion d'articles rapportant des estimations de risque pour les hommes était stable à 90 % sur l'ensemble de la période alors que celle d'articles incluant des résultats aussi pour les femmes augmentait de 39 %

entre 1991 et 1995 à 62 % entre 2006 et 2009. Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, parmi les 433 articles estimant le lien entre des facteurs professionnels et ces localisations, 47,8 % n'incluaient que des hommes et 4,2 % n'incluaient que des femmes.

Ce constat d'une faible proportion d'études sur les risques professionnels de cancers portant uniquement sur des femmes est pourtant surprenant car l'intérêt d'inclure spécifiquement des femmes semble important. Trivialement, dans les études portant uniquement sur les hommes, il est impossible de s'intéresser aux cancers gynécologiques (seins, utérus, ovaires...). Plus encore, les études n'incluant que des hommes se privent de prendre en compte des différences liées au sexe dans les expositions et co-expositions professionnelles. En effet, il a été montré par plusieurs études qu'il existe des différences entre les hommes et les femmes dans les tâches (type, durée, port de protection...) pour un même intitulé d'emploi [Messing K. et coll. 1994, Kennedy S.M. et coll. 2003, Heilskov-Hansen T. et coll. 2014, Locke S.J. et coll. 2014]. Enfin, il existe des différences hormonales, génétiques, morphologiques et biologiques entre les hommes et les femmes qui peuvent affecter différemment le risque de cancer [Blair A. et coll. 1999, Wizemann T.M. et coll. 2001, Messing K. et coll. 2003, Arbuckle T.E. 2006].

Au-delà des facteurs de risque professionnels de cancer, des différences entre hommes et femmes existent également pour d'autres facteurs de risque souvent pris en compte comme facteurs de confusion. C'est le cas par exemple de la consommation de tabac dont le rôle différentiel dans la survenue du cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes fait l'objet d'un important débat [Risch H.A. et coll. 1993, Zang E.A. et coll. 1996, Perneger T.V. 2001, Kiyohara C. et coll. 2010, Papadopoulos A. et coll. 2014].

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente de cancer du poumon chez les femmes fumeuses alors qu'il s'agit de l'épidermoïde chez les hommes fumeurs [Kiyohara C. et coll. 2010]. Le risque relatif de cancer du poumon en lien avec la consommation de tabac est souvent retrouvé plus élevé chez les femmes que chez les hommes [Zang E.A. et coll. 1996, Papadopoulos A. et coll. 2014] mais pas de manière constante [De Matteis S. et coll. 2013]. Ces différences de risque relatif et de répartition des formes histologiques selon le sexe pourraient être liées à une susceptibilité différente aux cancérogènes contenus dans la fumée de tabac, par exemple par le biais des hormones sexuelles [Kiyohara C. et coll. 2010]. La prise en compte des facteurs de confusion est importante, particulièrement lorsqu'ils sont forts et que l'on souhaite s'affranchir au mieux d'une confusion résiduelle. Si l'effet de facteurs de confusion n'est pas le même chez les hommes et

chez les femmes, il est alors important de le prendre en compte de façon appropriée et il est donc justifié d'étudier spécifiquement les femmes.

Enfin, pour les cancers des VADS [Hashibe M. et coll. 2009], un autre élément important est le fait que la fraction de risque attribuable à la consommation de tabac, d'alcool et aux consommations conjointes d'alcool et de tabac est plus faible chez les femmes (57 %) que chez les hommes (74 %). Cela incite donc à s'intéresser particulièrement chez les femmes aux autres facteurs de risque, notamment aux expositions professionnelles.

2. Objectifs de la thèse

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier le rôle des facteurs de risque professionnels dans la survenue d'un cancer des VADS chez les femmes à partir d'une large étude cas-témoins en population générale, l'étude Icare.

Dans une première approche à visée exploratoire, nous avons cherché à identifier les professions et les secteurs d'activité associés à des risques élevés de cancer des VADS chez les femmes à partir des intitulés d'emplois.

Dans un second temps, nous avons estimé les risques de cancer des VADS associés à l'exposition à différentes nuisances estimée à partir de matrices emplois-expositions.

3. Matériels et méthodes

3.1 L'étude Icare

Icare [Luce D. et coll. 2011] est une étude cas-témoins mise en place avec pour principal objectif la recherche de nouveaux facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires, dans un contexte de connaissances épidémiologiques insuffisantes. Deux groupes de cas de cancers respiratoires, poumons d'une part et VADS d'autre part, ont été inclus ainsi qu'un groupe commun de témoins. Les cas ont été identifiés avec la collaboration de dix registres des cancers métropolitains (Figure 8).

Pour le volet VADS, il s'agit de tous les patients atteints d'une tumeur maligne primitive de la cavité orale, du pharynx, des cavités naso-sinusiennes et du larynx (codes de la Classification Internationale des Maladies 10ème Révision C00-C14; C30-C32), diagnostiquée au cours de la période d'étude (2002-2007) dans les départements concernés (Isère, Hérault, Somme, Manche, Calvados, Loire-Atlantique, Vendée, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Doubs). Seuls les cas confirmés histologiquement et âgés de moins de 75 ans au moment du diagnostic ont été inclus. Tous les types histologiques ont été pris en compte.



Figure 8 : Départements inclus dans Icare

Le choix des départements a été dicté par la présence d'un registre des cancers et son accord pour collaborer. Au moment de la mise en place d'Icare, 11 registres existaient et 10 ont accepté

de participer. Ces dix registres couvraient 11 départements dont la population représente environ 13 % de la population française. La distribution par catégorie sociale et secteur d'activité de la population active de ces 11 départements était similaire à celle de la population française active en 1999.

Tableau 2 : Distribution de la population active par catégorie sociale et secteur d'activité en 1999 : France entière et zone géographique couverte par Icare

	France* (%)	Zone géographique couverte par ICARE** (%)
Catégorie socioprofessionnelle		
Agriculteurs	2,7	2,8
Indépendants	6,6	6,4
Cadres	13,1	11,2
Professions intermédiaires	23,1	22,7
Employés de bureau	28,8	27,6
Ouvriers	25,6	29,2
Secteur d'activité		
Agriculture, chasse et forêt	4,0	3,9
Pêche	0,1	0,3
Exploitation minière et extraction	0,2	0,2
Industrie	17,3	20,8
Électricité, gaz, et eau	0,9	0,8
Construction	5,8	6,2
Vente en gros et commerce de détail; réparation voitures et articles de maison	13,2	13,3
Hôtels et restaurants	3,5	3,5
Transport, stockage et communication	6,4	5,6
Finance	3,0	2,3
Commerce, location	11,2	10,0
Administration publique	9,8	8,8
Éducation	7,3	7,4
Travail social et santé	11,6	11,9
Autres activités de service	4,4	3,9
Personnels à domicile	1,1	1,0
Organisations extraterritoriales	0,1	0,1

* : Source : Insee – Recensement de la population de 1999

** : Source : Insee – Recensement de la population de 1999 limité aux départements inclus dans Icare

3.1.1 Recrutement des cas et des témoins

Recrutement des cas

Compte tenu du délai d'enregistrement des cas par les registres des cancers, et de la survie parfois courte des cancers du poumon et des VADS, les cas possibles ont été identifiés par une procédure *ad hoc* auprès des services hospitaliers et des laboratoires d'anatomopathologie

préalablement repérés pour avoir diagnostiqué ou traité des cas de cancer du poumon ou des VADS. Certains cas possibles ont été secondairement exclus si les registres ne les confirmaient pas. La procédure *ad hoc* consistait, pour les enquêteurs, à contacter régulièrement ces services hospitaliers et laboratoires pour collecter les noms et adresses des cas éligibles ainsi que les coordonnées des médecins traitants. Après accord du médecin traitant, les patients étaient sollicités pour participer à l'étude soit par courrier, soit directement à l'hôpital lors d'une consultation ou d'une hospitalisation. Chaque volontaire signait un consentement. Les cas étaient alors interrogés par un enquêteur en face à face et un prélèvement de cellules buccales sur brossettes était réalisé.

Au total, 5 134 cas de cancer des VADS possibles (Figure 9) ont été recrutés. Après validation du diagnostic par les registres, 1 087 ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Parmi les 4 047 cas éligibles, 596 (14,7 %) n'ont pas été retrouvés, 299 (7,4 %) sont décédés avant l'interview et 225 (5,6 %) n'ont pas pu être interviewés en raison de leur état de santé. Parmi les 2 927 cas contactés, 2 415 (82,5 %) ont donné leur accord pour participer et ont été interviewés dans un délai moyen de 3 mois après leur diagnostic.

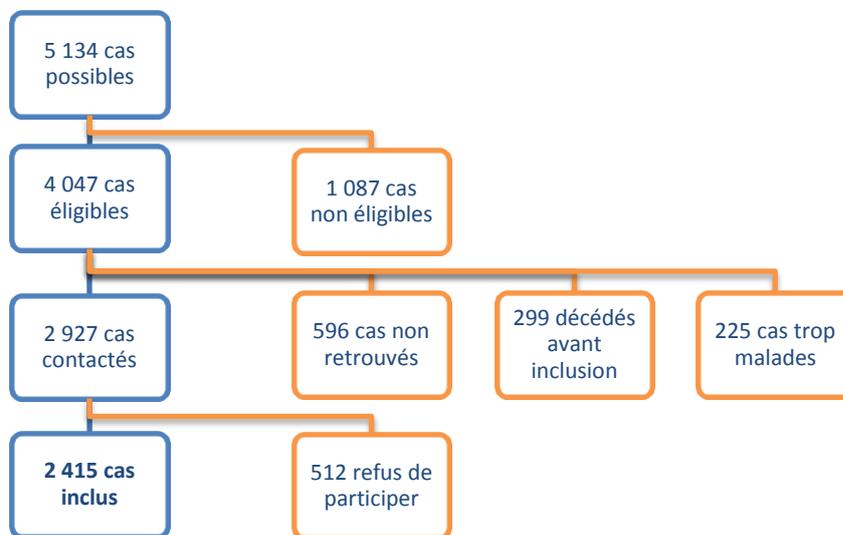


Figure 9 : Diagramme de flux du recrutement des cas de cancer des VADS

Pour les femmes (Figure 10), 602 cas possibles ont été identifiés. Onze cas ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Sur les 591 cas éligibles, 82 cas n'étaient pas joignables (13,9 %), 39 étaient déjà décédés et 31 n'ont pas participé en raison de leur état de santé. Parmi les 439 cas contactés, 78 ont refusé de participer (17,8 %). Au total, le nombre de participants s'élevait à 361 (82,2 %).

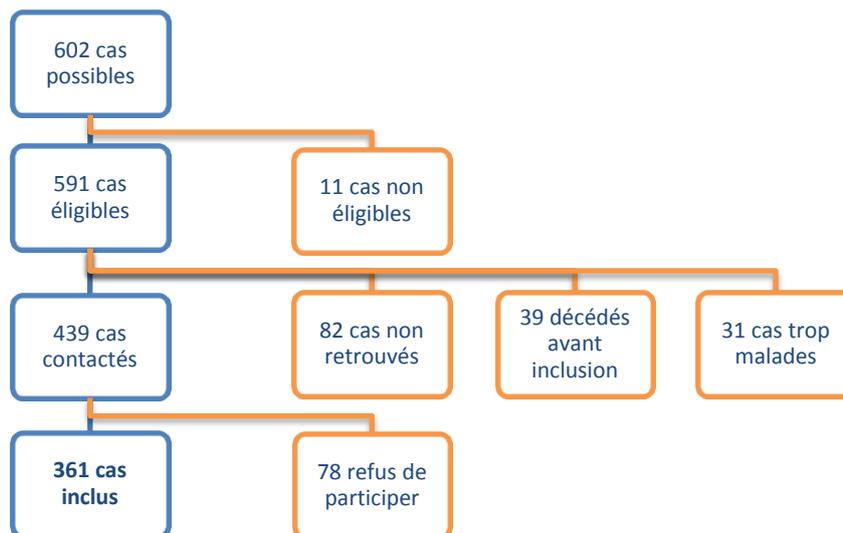


Figure 10 : Diagramme de flux du recrutement des cas féminins de cancer des VADS

Recrutement des témoins

Les témoins ont été tirés au sort dans les mêmes départements que les cas par une procédure d'appels téléphoniques au hasard confiée à un institut de sondage. Une liste de 53 000 numéros de téléphones fixes a été tirée au sort à partir de l'annuaire téléphonique, additionnés du chiffre 1 afin d'atteindre également les numéros inscrits en liste rouge. Les appels ont été effectués à différents moments de la journée en semaine et le samedi. Dès qu'un sujet contacté était éligible, les objectifs et les modalités de la participation lui étaient présentés. En cas d'accord, les coordonnées du sujet étaient communiquées à un enquêteur de l'étude Icare qui le contactait pour fixer un rendez-vous pour l'interview en face à face. Le recrutement a été stratifié de façon à obtenir une répartition par classes d'âge (*moins de 40 ans, 40-54 ans, 55-64 ans et plus de 65 ans*) et sexe des témoins comparable à celle des cas, et une répartition par catégories socioprofessionnelles conforme à celle du département.

Parmi les 4 673 témoins recrutés (Figure 11), 230 (4,9 %) n'ont pas pu être joints par les enquêteurs de l'étude, 5 étaient décédés avant l'interview (0,1 %) et 27 (0,6 %) présentaient un état de santé trop altéré pour répondre au questionnaire. Au total, 3 555 témoins (80,6 %) parmi les 4 411 témoins contactés ont accepté de participer et ont réalisé l'interview.



Figure 11 : Diagramme de flux du recrutement des témoins

Pour les femmes, 1 504 témoins ont été recrutées (Figure 12), 40 (2,7 %) n'ont pas pu être jointes par les enquêteurs de l'étude, une était décédée avant l'interview (0,07 %) et 8 (0,5 %) présentaient un état de santé trop altéré pour répondre au questionnaire. Au total, 775 témoins (77,1 %) parmi les 1 005 témoins femmes contactées ont accepté de participer et ont réalisé l'interview.



Figure 12 : Diagramme de flux du recrutement des femmes témoins

3.1.2 Informations recueillies

Les participants ont été interrogés par un enquêteur en face-à-face, à l'aide d'un questionnaire standardisé qui comportait notamment les caractéristiques socio-démographiques, l'histoire résidentielle complète, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les consommations détaillées de tabac et d'alcool, et l'histoire professionnelle.

3.1.2.1 Caractéristiques générales

Les principales caractéristiques générales recueillies sont les suivantes :

- Sexe ;
- Date de naissance ;
- Diplôme le plus élevé en 5 catégories : certificat d'étude, certificat d'aptitude professionnelle/brevet d'études professionnelles/brevet d'études du premier cycle, baccalauréat, études supérieures, autres ;
- Calendrier résidentiel.

3.1.2.2 Consommation de tabac

L'âge au début de la consommation, le statut tabagique au moment de l'interview et, le cas échéant, l'âge à l'arrêt ont été recueillis. La consommation de tabac a été enregistrée en détail avec un historique complet précisant les périodes de consommation et d'arrêt. Chaque période de consommation comportait la quantité de cigarettes consommées, le type de tabac brun ou blond, la marque, la présence d'un filtre ou non, l'utilisation de cigarettes roulées manuellement ou non, et la manière d'inhaler. Les autres formes de produits du tabac, cigares, cigarillos, pipes, tabac à rouler, étaient recueillies de la même manière.

Un sujet a été considéré comme fumeur s'il avait fumé au moins 100 cigarettes au cours de sa vie.

3.1.2.3 Consommation d'alcool

La consommation d'alcool a été recueillie selon des modalités similaires à celle du tabac avec un historique détaillé des périodes de consommation et d'arrêt, le nombre de verres par jour (ou semaine ou mois) et le type d'alcool (vin, bière, cidre, apéritifs et alcools forts).

3.1.2.4 Données professionnelles

Trois supports successifs de recueil de données professionnelles ont été utilisés : un calendrier professionnel, une description détaillée de chaque emploi et des questionnaires spécialisés selon les professions exercées ou les secteurs d'activité.

Calendrier professionnel

Le calendrier professionnel permettait le recueil de l'ensemble du *cursus laboris* des participants en précisant pour chaque épisode l'année de début, de fin, le nom et l'adresse de l'employeur, l'intitulé du poste de travail ainsi que l'année de début, de fin et le motif d'une période sans emploi le cas échéant.

Description de chaque épisode professionnel

Chaque épisode professionnel décrit dans le calendrier professionnel était repris et détaillé dans cette partie. Etaient alors recueillis l'intitulé précis du poste de travail, la quotité de temps de travail (temps plein ou non, et si non, le nombre total de mois), le secteur d'activité ou de production de l'entreprise, le nombre de salariés, la tâche principale et les tâches secondaires, des questions sur l'utilisation de machines ou véhicules, l'environnement de travail, les expositions à certaines nuisances et l'utilisation d'équipement de protection individuelle. A la fin du questionnaire décrivant un épisode professionnel et si cet épisode correspondait à un des 20 secteurs d'activité ou professions d'un intérêt particulier, un questionnaire spécialisé était complété.

Questionnaires spécialisés

Les questionnaires spécialisés concernant certaines tâches ou professions pouvant être fréquemment retrouvées ou d'un intérêt particulier pour l'étude, ont été élaborés de façon à aider l'enquêteur à poser des questions plus pertinentes et plus spécifiques. Vingt questionnaires spécialisés ont été élaborés pour les professions, tâches ou secteurs suivants :

1. Agriculture/Elevage
2. Bâtiment, Travaux Publics (y compris peintres, excepté plombiers)
3. Peinture (bâtiment, industrielle, ou autre)
4. Plombiers tuyauteurs
5. Soudage/Brasage/Découpage de métaux
6. Outillage/Usinage/Mécanique générale
7. Entretien de véhicules : mécanique, carrosserie, pneus

8. Métiers du bois ou sujet exposé aux poussières de bois plus de 5 % du temps
9. Textile (filature/tissage/teinture-impression/confection)
10. Imprimerie (sur papier, plastique et autres matériaux, autres que textile)
11. Industrie chimique
12. Industrie du caoutchouc/production de plastiques
13. Industrie du verre
14. Mines/carrières
15. Fonderie
16. Hauts fourneaux/sidérurgie/cokerie...
17. Travail du cuir (maroquinerie, chaussures, etc)
18. Tanneries
19. Coiffure
20. Fabrication de matériaux de construction

Codage des histoires professionnelles

Tous les emplois exercés pendant la vie active ont été codés, avec la Classification Internationale Type des Professions du Bureau International Du Travail (CITP) de 1968 [ILO 1968] pour la profession et la Nomenclature d'Activités Française (NAF) de l'Insee de 2000 [Insee 2000] pour la branche d'activité. Ce codage a été réalisé par des codeurs spécialement formés et leur travail a été encadré et régulièrement vérifié afin de minimiser les variations inter et intra codeurs. Le codage a été réalisé à l'aveugle du statut cas ou témoin.

Le choix des classifications a répondu à plusieurs impératifs. D'une part, obtenir une description assez fine des professions, en particulier pour les emplois manuels qui étaient importants pour l'étude des facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires. D'autre part, permettre facilement des comparaisons avec des études internationales. Enfin, pouvoir utiliser des matrices emplois-expositions en population générale existantes ou à venir. Parmi les différentes nomenclatures des professions existantes, la Classification Internationale Type des Professions du Bureau International Du Travail version 1968 était celle qui regroupait l'ensemble de ces trois conditions. Elle est en effet plus précise pour les emplois manuels que la classification française des professions et catégories sociales (PCS), elle a été largement utilisée dans les études internationales sur les facteurs de risque professionnels et les matrices en population générale disponibles incluaient cette nomenclature. Néanmoins, l'utilisation de la CITP 1968 pose un problème car elle ne présente pas ou peu de structuration selon le niveau social. C'est particulièrement gênant lorsque l'on s'intéresse aux inégalités sociales de santé. Nous avons donc réalisé un travail de transcodage de tous les épisodes professionnels, de la CITP 1968 vers la PCS à 2 caractères.

Pour le secteur d'activité, le choix s'est porté sur la Nomenclature d'Activités Française car elle est prise en compte dans les matrices disponibles et elle est de plus emboîtée dans les classifications européenne (NACE ou Nomenclature des Activités économiques dans la Communauté Européenne) et internationale (ISIC ou International Standard Industrial Classification).

3.1.2.5 Données cliniques et biologiques

Tous les cas de cancer ont été revus et validés par les registres selon leurs procédures standardisées. La topographie et l'histologie des tumeurs ont été codées avec la classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3) selon les recommandations internationales [Tyczynski J.E. et coll. 2003].

Un recueil de matériel biologique a également été effectué. A la fin de l'interview, un prélèvement de cellules buccales sur brossettes pour la constitution d'une banque d'ADN était réalisé par le participant lui-même sous le contrôle de l'enquêteur (4 brossettes par sujet).

La taille et le poids à l'inclusion, le poids 2 ans auparavant et le poids à 30 ans ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux étaient recueillis par l'enquêteur.

3.1.3 Utilisation d'un questionnaire résumé

Une version résumée du questionnaire a été développée pour être utilisée lorsque les participants étaient trop fatigués pour répondre au questionnaire complet ou si un proche répondait à leur place. Cette version comportait principalement un recueil d'informations sur la consommation de tabac, d'alcool, le calendrier professionnel et quelques tâches spécifiques ou expositions. Cette version a été utilisée pour 31 cas parmi les 361 (8,6 %) et pour 40 témoins parmi les 644 (6,2 %). Pour le présent travail, cette version résumée présentait l'inconvénient de ne pas fournir le niveau d'étude, variable utilisée comme facteur d'ajustement dans l'analyse par intitulé d'emploi (cf. §3.3.4.1).

3.2 Evaluation des expositions professionnelles par matrices emplois-expositions

Après le recueil des données professionnelles auprès des cas et des témoins, un important travail pour évaluer rétrospectivement les expositions professionnelles a été mené. Outre le codage des professions et secteurs d'activité des calendriers professionnels qui permet déjà une première estimation des expositions par l'étude des intitulés d'emploi (cf. §1.2.2.1), plusieurs autres approches ont été utilisées dans Icare : évaluation individuelle à partir des tâches décrites, algorithmes basés sur les réponses aux questionnaires, développement de matrices tâches-expositions, et appariement avec des matrices emplois-expositions existantes.

Dans ce travail, nous avons utilisé les intitulés d'emplois et les estimations fournies par les matrices emplois-expositions. Seule cette dernière méthode va être décrite en détail.

3.2.1 Généralités sur les matrices emplois-expositions utilisées

Pour rappel (cf. §1.2.2.1), les matrices emplois-expositions sont des tableaux mettant en relation des intitulés d'emplois (le plus souvent des couples de codes de professions et de secteurs d'activité) et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Elles permettent donc d'affecter à chaque épisode professionnel de chaque sujet des informations sur l'exposition professionnelle. Il est alors possible de construire différents indicateurs synthétiques d'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle des sujets.

Les matrices utilisées proviennent toutes du programme Matgéné [Fevotte J. et coll. 2011] porté par la Direction Santé-Travail de Santé publique France. Toutes ont été réalisées par des experts en hygiène industrielle et sont adaptées à la population générale en France. Les matrices sont spécifiques d'une nuisance ou d'un groupe de nuisances. Chaque matrice comprend l'ensemble des professions et secteurs d'activité pouvant être à l'origine d'une exposition supérieure à l'exposition de la population hors activité professionnelle. Pour prendre en compte l'évolution au cours du temps de la réglementation et les usages industriels, plusieurs matrices prennent également en compte des périodes calendaires. Plusieurs versions, selon les nomenclatures de professions et de secteurs d'activité, ont été construites. Nous avons utilisé les versions CIP 1968 X NAF 2000. En 2016, Matgéné avait développé une matrice pour plus de 20 nuisances (Tableau 3).

Tableau 3 : Liste des matrices emplois-expositions issues du programme Matgéné disponibles en 2016

Type de nuisance	Nuisances
Poussières et fibres	Amiante Ciment Silice Laines minérales Fibres céramiques réfractaires Cuir Farine
Solvants chlorés	Chloroforme Chlorure de méthylène Tétrachlorure de carbone Perchloréthylène Trichloréthylène
Solvants pétroliers	Essences carburants Essences spéciales Gazole Benzène White-spirit
Solvants oxygénés	Ethylène glycol Tétrahydrofurane Ether éthylique Cétones Alcools

Chaque matrice fournit trois indices d'exposition principaux :

- La **probabilité d'exposition** qui correspond à la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi considéré ;
- L'**intensité d'exposition** qui correspond au niveau moyen d'exposition auquel est exposé le travailleur pendant les tâches exposantes selon la nature de ces tâches et de l'environnement de travail (seule la matrice amiante distingue l'exposition en lien avec les tâches de celle liée à l'environnement de travail) ;
- La **fréquence d'exposition** qui correspond au pourcentage moyen de temps de travail durant lequel le travailleur est exposé.

3.2.2 Utilisation des matrices Matgéné dans Icare

Les matrices du programme Matgéné ont été obtenues auprès de la Direction Santé-Travail de Santé Publique France. Le croisement des matrices avec les données des calendriers

professionnels nécessite d'abord de nettoyer les calendriers professionnels (correction des dates de début ou de fin d'emploi, des codes de professions et secteurs d'activité...), puis de transposer le fichier des épisodes par année pour permettre la prise en compte des périodes dans les matrices, gérer les appariements successifs avec les matrices et enfin calculer les indices synthétiques sur l'ensemble de la carrière.

Après ce travail, nous disposons des variables d'exposition suivantes :

- **Exposé** : avoir une probabilité non nulle d'avoir été exposé au moins une fois au cours de sa carrière professionnelle, codée en Oui ou Non ;
- **Probabilité maximale d'exposition** (*i.e.* probabilité de l'épisode professionnel associé à la probabilité d'exposition la plus forte), codée de manière variable selon la nuisance ;
- **Intensité maximale d'exposition** (*i.e.* intensité de l'épisode professionnel associé à l'intensité d'exposition la plus forte), codée de manière variable selon la nuisance ;
- **Fréquence maximale d'exposition** (*i.e.* fréquence de l'épisode professionnel associé à la fréquence d'exposition la plus forte), codée de manière variable selon la nuisance ;
- **Durée cumulée d'exposition** (*i.e.* somme des durées des épisodes professionnels associés à une probabilité d'exposition non nulle), exprimée en années ;
- **Indice cumulé d'exposition (ICE)** (*i.e.* somme des produits de la probabilité, de l'intensité, de la fréquence et de la durée d'exposition de chaque épisode professionnel), exprimé dans une unité en fonction de la nuisance considérée.

Les indices cumulés ont été calculés en utilisant les centres des classes. Pour la classe la plus élevée d'intensité qui n'est pas bornée, ou pour les catégories d'intensité qualitatives, les valeurs ont été prises en concertation avec les hygiénistes industriels à l'origine des matrices. La matrice amiante comportait une évaluation de l'exposition liée aux tâches et une liée aux ambiances de travail. Pour l'évaluation globale, ces deux sources d'exposition ont été additionnées.

Les différentes catégories des indices fournis par les matrices ainsi que les valeurs utilisées pour calculer les indices cumulés d'exposition sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Catégories des indices fournis par les matrices et valeurs utilisées pour les calculs d'indices cumulés d'exposition

	Probabilité d'exposition		Intensité d'exposition			Fréquence d'exposition	
	Classes	Valeurs utilisées	Classes	Valeurs utilisées		Classes	Valeurs utilisées
Chloroforme				Chlorof.	Tétra.		
Tétrachlorure de carbone	<1 %	0	Non exposé	0	0	<1 %	0
	1-10 %	0,05	très faible	3,125	1,5	1-10 %	0,05
	11-20 %	0,15	faible	9,375	4,5	11-20 %	0,15
	21-30 %	0,25	moyen	18,75	9	21-30 %	0,25
	31-40 %	0,35	fort	50	24	31-40 %	0,35
Chlorure de méthylène	41-50 %	0,45	<5	0		41-50 %	0,45
	51-60 %	0,55	5-25	15		51-60 %	0,55
Trichloréthylène	61-70 %	0,65	26-50	37,5		61-70 %	0,65
Perchloréthylène	71-80 %	0,75	51-100	75		71-80 %	0,75
	81-90 %	0,85	>100 ppm	150 ppm		81-90 %	0,85
	91-100 %	0,95				91-100 %	0,95
Essence carburant	<1 %	0	Non exposé	0		<0,5 %	0
Essence spéciales	1-10 %	0,05	faible	10		0,5-5 %	0,025
Gazole	11-50 %	0,30	moyen	35		5-30 %	0,175
	50-90 %	0,70	fort	65 ppm		30-70 %	0,5
Benzène	>90 %	0,95	<0,1	0		>70 %	0,85
			0,1-1	0,5			
			1-5	3			
			5-15	10			
			>15 ppm	20 ppm			
White-spirit			<1	0			
			1-20	10			
			20-50	35			
			>50 ppm	65 ppm			
Ethylène glycol	<1 %	0	Non exposé	0		<1 %	0
Tétrahydrofurane	1-10 %	0,05	Faible	1		1-10 %	0,05
	11-20 %	0,15	Moyen	3		11-20 %	0,15
	21-30 %	0,25	fort	6		21-30 %	0,25
Ether éthylique	31-40 %	0,35	Non exposé	0		31-40 %	0,35
Cétones	41-50 %	0,45	très faible	1		41-50 %	0,45
Alcools	51-60 %	0,55	faible	4		51-60 %	0,55
	61-70 %	0,65	moyen	8		61-70 %	0,65
	71-80 %	0,75	fort	16		71-80 %	0,75
	81-90 %	0,85				81-90 %	0,85
	>90 %	0,95				91-100 %	0,95
Amiante				T ⁺	Ap ⁺	Ai ⁺	
	<1 %	0	≤0,0001	0	0	0	0 %
	1-5 %	0,025	0,0001-0,01	0,005	0,0005	0,0025	0-5 %
	5-30 %	0,175	0,01-0,1	0,05	0,005	0,025	5-30 %
	30-70 %	0,5	0,1-1	0,5	0,05	0,25	30-70 %
	>70 %	0,85	1-10	5	0,5	2,5	>70 %
			>10 f/ml	20	2	10	
Ciment	<1 %	0	<0,1	0		<1 %	0
	1-10 %	0,05	0,1-0,3	0,20		1-5 %	0,025
	10-50 %	0,30	0,3-1	0,65		5-30 %	0,175
	50-90 %	0,70	1-2,5	1,75		30-70 %	0,50
	>90 %	0,95	2,5-5	3,75		>70 %	0,85
			>5 mg/m ³	7,50			
Silice	<1 %	0	0	0		<1 %	0
	1-5 %	0,05	0,02-0,1	0,05		1-5 %	0,05
	5-15 %	0,1	0,1-0,5	0,30		5-15 %	0,1
	15-25 %	0,2	0,5-1	0,75		15-25 %	0,2
	25-35 %	0,3	≥1 mg/m ³	1,50		25-35 %	0,3
	35-45 %	0,4				35-45 %	0,4
	45-55 %	0,5				45-55 %	0,5
	55-65 %	0,6				55-65 %	0,6
	65-75 %	0,7				65-75 %	0,7
	75-85 %	0,8				75-85 %	0,8
	85-95 %	0,9				85-95 %	0,9
	95-100 %	0,95				95-100 %	0,95
Laines minérales	<1 %	0	<0,0001	0		0 %	0
	1-10 %	0,05	0,001-0,1	0,05		1-5 %	0,025
	10-50 %	0,30	0,1-1	0,55		5-30 %	0,175
	50-90 %	0,70	≥1 f/ml	1,50		30-70 %	0,50
	>90 %	0,95				>70 %	0,85

	Probabilité d'exposition		Intensité d'exposition		Fréquence d'exposition	
	Classes	Valeurs utilisées	Classes	Valeurs utilisées	Classes	Valeurs utilisées
Fibres céramiques réfractaires	<0,1 %	0	0	0	0 %	0
	0,1-1 %	0,005	<0,1	0,05	<5 %	0,025
	1-10 %	0,05	0,1-1	0,5	5-30 %	0,175
	10-50 %	0,30	1-3	2	30-70 %	0,50
	50-90 %	0,70	≥3 f/ml	5	>70 %	0,85
	>90 %	0,95				
Cuir	<1 %	0	Niveau en		-	-
	1-10 %	0,05	mg/m ³	0		
	10-50 %	0,3	0	0,5		
	50-90 %	0,7	<1	2		
	>90 %	0,95	1-3	5		
			3-7	10		
Farine	<1 %	0	Niveau en			
	1-10 %	0,05	mg/m ³			
	10-50 %	0,30	0	0		
	50-90 %	0,70	0-2,5	1,25		
	>90 %	0,95	2,5-5	3,75		
			5-10	7,5		
		≥10	15			

* : Pour l'amiante, exposition en lien avec : T : les tâches, Ap : l'ambiance passive, Ai : ambiance indirecte

Deux versions de ces différentes variables ont été calculées pour prendre en compte le fait que les participants pouvaient présenter des épisodes professionnels manquants sur les dates de début ou de fin ou avec un codage de la profession ou du secteur d'activité incomplet (uniquement les premiers caractères, sans correspondance dans les matrices). Dans une première version, appelée '*stricte*', les variables d'exposition n'étaient calculées que pour les participants ayant un calendrier professionnel complet tandis que la seconde version, appelée '*souple*', affectait à tous les participants les variables d'exposition, même si elles n'étaient calculées que sur une partie du cursus professionnel.

Nous avons utilisé préférentiellement les versions '*souples*' des variables car elles offraient des effectifs plus élevés. Nous avons toutefois vérifié que les résultats n'étaient pas modifiés avec les variables '*strictes*' (cf. Annexe 10).

3.3 Méthodes

3.3.1 Plan d'analyse

Le plan d'analyse reprend les objectifs de l'étude.

Dans une première partie à visée exploratoire, nous avons réalisé une analyse systématique du risque de cancer des VADS associé aux différents intitulés d'emplois par codes de professions et de secteurs d'activité. Différents niveaux de regroupement des codes professions et secteurs d'activité ont été considérés. L'influence de la durée cumulée d'emploi en années dans chaque intitulé d'emploi a été recherchée à la fois en considérant cette durée en quantitatif et en la dichotomisant au seuil de 10 années. Par ailleurs, nous avons étudié le lien avec les différentes localisations de cancer ; pour cette analyse, l'unité statistique était non plus le sujet mais la tumeur (8 observations supplémentaires).

Dans une seconde approche, nous avons étudié le risque de cancer des VADS selon les estimations des expositions professionnelles fournies par les matrices emplois-expositions pour quatre grandes familles de nuisances (poussières, solvants chlorés, oxygénés et pétroliers). De même, nous avons étudié le lien avec les différentes localisations des cancers.

3.3.2 Sélection de l'échantillon d'étude

Seules les femmes ont été sélectionnées pour ce travail.

Au total, 361 femmes atteintes d'un cancer des VADS avaient été incluses dans Icare. Nous avons limité l'échantillon aux seuls carcinomes épidermoïdes en raison de la grande diversité des autres formes histologiques et de la possibilité de causes spécifiques pour certaines formes (cf. §1.1.1). De plus, nous avons exclu les cancers du nasopharynx pour ne retenir que les localisations présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Localisations et regroupement des cas de cancer des VADS

Localisations	Effectif (%)	Codes CIM-O-3
Cavité orale	88 (29,7 %)	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–C06.2, C06.8 et C06.9
Oropharynx	111 (37,5 %)	C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0–C10.4, C10.8 et C10.9
Hypopharynx	28 (9,5 %)	C12.9, C13.0–C13.2, C13.8 et C13.9
Cavité orale ou pharynx non spécifié	22 (7,4 %)	C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2 et C14.8
Larynx	47 (15,9 %)	C32.0–C32.3 et C32.8–C32.9

Le diagramme de flux de la constitution de notre échantillon est présenté Figure 13.

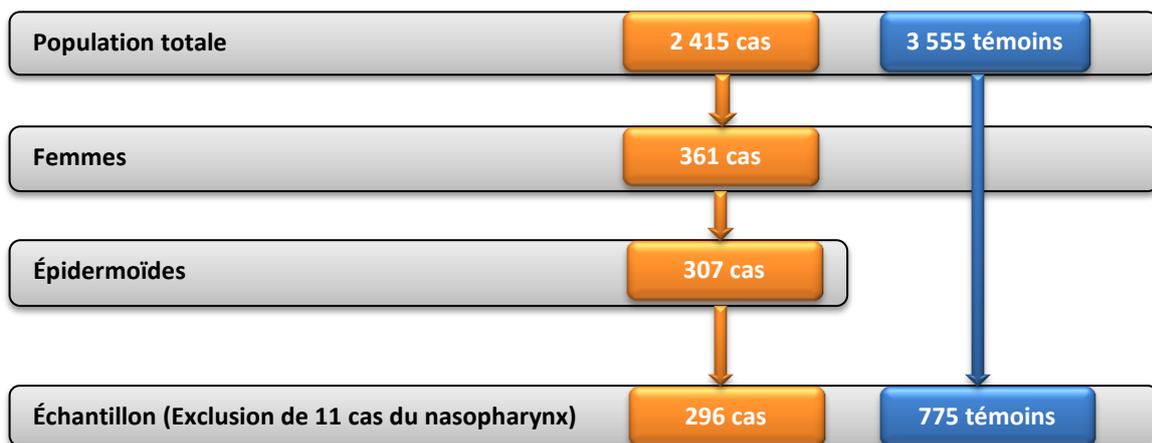


Figure 13 : Diagramme de constitution de l'échantillon

Notre échantillon d'étude était ainsi constitué de 296 femmes atteintes d'un carcinome épidermoïde des VADS et de 775 femmes témoins.

3.3.3 Prise en compte des facteurs d'ajustement

Toutes les analyses ont pris en compte l'âge à l'interview, le département de résidence, la consommation d'alcool et de tabac. L'âge à l'interview et le département de résidence étaient des variables de stratification. Les consommations d'alcool et de tabac sont des facteurs de risque majeurs des cancers des VADS qu'il est indispensable de prendre en compte comme facteurs de confusion. Un ajustement sur la position sociale a aussi été effectué dans certaines analyses.

3.3.3.1 Les variables de stratification

Le département de résidence

Le département de résidence est une variable qualitative nominale à 10 modalités (le Territoire de Belfort a été réuni avec le département du Doubs), incluse dans les modèles logistiques en 9 variables dichotomiques.

L'âge à l'interview

L'âge à l'interview, codé en années, est une variable quantitative. Comme la stratification avait été réalisée selon des classes relativement larges (*moins de 40 ans, 40-54 ans, 55-64 ans et plus de 65 ans*), rien n'imposait d'inclure l'âge selon ces 4 modalités ordinales, d'autant que l'âge est aussi un facteur de confusion (le risque de cancer des VADS augmente avec l'âge, cf. §1.1.2).

L'étude de la relation des OR de cancer des VADS montrait dans notre échantillon une relation en cloche avec un risque augmentant pour les âges intermédiaires puis diminuant pour les âges les plus élevés. L'âge ne pouvait donc être considéré dans les régressions logistiques comme une variable quantitative. Deux modélisations de l'effet de l'âge ont été considérées (cf. plus loin §3.3.4.1.2 et §3.3.4.2.2).

3.3.3.2 Alcool et tabac

Consommation d'alcool

La consommation d'alcool cumulée en verres-années d'alcool pur (1 verre = 1 g d'alcool pur) a été calculée sur l'ensemble de l'historique des consommations, en tenant compte de toutes les boissons alcoolisées (bière, vin, cidre, digestifs, apéritifs).

Consommation de tabac

Deux variables ont été utilisées : le statut tabagique en trois classes (*non fumeuse, ex-fumeuse* et *fumeuse*) et le nombre total de paquets-années calculé comme la somme, sur les épisodes de consommation, du produit de la durée en année et de la quantité de cigarettes (divisée par 20). Pour prendre en compte les différents produits de tabac, des équivalences ont été considérées : 1 pipe équivaut à 2 cigarettes, 1 paquet de tabac équivaut à 50 cigarettes, 1 cigare équivaut à 4 cigarettes et 1 cigarillo équivaut à 2 cigarettes. La variable utilisée tenait compte de l'ensemble des consommations de ces produits du tabac.

Comme l'effet de la consommation cumulée de tabac n'était pas le même selon le statut tabagique (fumeur, ex-fumeur), nous avons systématiquement inclus un terme d'interaction entre le statut tabagique et le nombre de paquets-années.

Interaction entre les consommations d'alcool et de tabac

Dans nos données, l'ajout d'un terme d'interaction entre la consommation cumulée d'alcool et le statut tabagique était significatif. Basé sur le critère d'information bayésien (BIC), le modèle contenant ce terme d'interaction était supérieur au modèle sans ce terme (BIC minimisé par le terme d'interaction).

Par ailleurs, l'existence d'une interaction entre ces deux consommations pour le risque de cancer des VADS est bien établie dans la littérature [Hashibe M. et coll. 2009]. Nous avons donc inclus systématiquement ce terme d'interaction.

3.3.3.3 Position sociale

Catégorie socioprofessionnelle

La catégorie socioprofessionnelle correspondait au premier chiffre de la classification Profession et Catégorie sociale (PCS) et prenait les valeurs suivantes : *Agricultrice, Artisans et commerçantes, Cadres, Professions intermédiaires, Employées, Ouvrières*. Trois variables ont été utilisées : la catégorie socioprofessionnelle la plus longtemps occupée, la première occupée et la dernière occupée.

Niveau d'études

Le niveau d'études était recueilli selon les modalités suivantes : *Certificat d'étude, CAP/BEP/Brevet, BAC, Etudes supérieures, Autres.*

3.3.4 Méthodes statistiques

Les odds ratios (OR) de survenue d'un cancer des VADS et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) associés aux différentes variables d'intérêt ont été estimés par des régressions logistiques non conditionnelles.

Pour l'étude par localisation, nous avons utilisé des régressions logistiques polytomiques en considérant la variable dépendante comme nominale.

3.3.4.1 Analyse par intitulé d'emploi

3.3.4.1.1 Variables d'intérêt

Pour cette analyse, nous avons utilisé les codes de professions et de secteurs d'activité.

Les professions ont été codées avec la CIP 1968. Ce code présente une structure hiérarchique avec différents niveaux de précision :

- Niveau 1 : 8 grands groupes de professions (1 chiffre) ;
- Niveau 2 : 83 sous-groupes (2 chiffres) ;
- Niveau 3 : 284 groupes de base (3 chiffres) ;
- Niveau 4 : 1 506 professions (5 chiffres).

Le codage des secteurs d'activité a été réalisé avec la NAF de 2000 qui utilise quatre caractères (3 chiffres et 1 lettre). Elle aussi possède une structure hiérarchique qui permet 3 niveaux de précision :

- Niveau 1 : 60 divisions (2 caractères) ;
- Niveau 2 : 220 groupes (3 caractères) ;
- Niveau 3 : 696 secteurs d'activité (4 caractères).

Compte tenu de l'effectif de notre étude, seuls les niveaux 2 et 3 pour les professions et le niveau 1 pour les secteurs d'activité ont été étudiés. Lorsque l'effectif le permettait, et qu'il s'agissait de professions ou de secteurs d'intérêt, des analyses complémentaires ont été réalisées aux niveaux les plus détaillés des classifications.

Nous avons généré, pour chaque code étudié, deux variables. La première, dichotomique de type « *ever* »/« *never* », indiquait si le sujet avait au moins une fois au cours de sa vie professionnelle occupé la profession donnée ou exercé dans le secteur d'activité donné. La seconde correspondait à la durée cumulée en années passées dans cette profession ou ce secteur d'activité. Cette dernière variable a été considérée d'une part comme une variable quantitative et d'autre part comme une variable à 3 modalités avec un seuil à 10 ans (« *Jamais exercé cette profession ou dans ce secteur* », « *A exercé moins de 10 ans* », « *A exercé plus de 10 ans* ») entrée dans les régressions logistiques en deux variables binaires.

3.3.4.1.2 Modèle d'ajustement utilisé

Le modèle d'ajustement utilisé comportait l'âge à l'interview (<50, [50-60[ans, [60-70[ans et ≥ 70 ans) en 3 variables binaires, le département d'inclusion en 9 variables binaires, la consommation d'alcool en verres-années (*Non buveuse*,]0 ;2,8] VA,]2,8-16,4] VA,]16,4-65] VA et > 65 VA), le statut tabagique (*non fumeuse*, *ex-fumeuse*, *fumeuse*), la quantité de tabac en paquets-années (<6,9 PA, [6,9-20,0[PA, [20,0-35,25[PA et ≥ 35,25 PA). Les seuils pour les consommations d'alcool et de tabac ont été fixés selon les quartiles des distributions de l'ensemble de l'échantillon. Comme les interactions entre le statut tabagique et la consommation d'alcool d'une part et entre le statut tabagique et la consommation de tabac étaient significatives, elles ont été incluses dans le modèle.

Un ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation (*Certificat d'étude*, *CAP/BEP/Brevet*, *BAC*, *Etudes supérieures*) a aussi été réalisé pour prendre en compte une éventuelle confusion résiduelle liée à des facteurs en lien avec le mode de vie tels que la nutrition ou l'hygiène bucco-dentaire. Comme cette variable n'était pas recueillie dans le questionnaire résumé (cf. §3.1.3), elle était manquante pour 47 sujets (27 cas et 20 témoins). Par ailleurs, la consommation d'alcool était également manquante pour 12 sujets (10 cas et 2 témoins). Pour éviter de réduire la puissance en limitant l'analyse aux sujets ayant des données complètes, nous avons choisi d'imputer les données manquantes pour ces 2 variables. Pour cela, nous avons utilisé un modèle d'imputations multiples incluant le statut cas-témoins, le département de résidence, l'âge à

l'interview, le statut tabagique, la consommation de tabac, la PCS (1^{er} caractère de la PCS du premier emploi) et la variable d'intitulé d'emploi considérée. La procédure a été répétée pour chaque variable d'intitulé d'emploi. Cinq jeux de données imputés ont été créés et utilisés pour l'analyse. Ces imputations multiples ont été effectuées en utilisant la procédure MICE de Stata 12 (StataCorp LP 2014).

3.3.4.2 *Analyse par nuisance*

3.3.4.2.1 Variables d'intérêt

Pour chaque nuisance, nous avons utilisé les indices suivants calculés sur l'ensemble de la carrière :

- **Exposé** : avoir une probabilité non nulle d'avoir été exposé au moins une fois au cours de sa carrière professionnelle ;
- **Probabilité maximale d'exposition** ;
- **Durée cumulée d'exposition** ;
- **Indice cumulé d'exposition (ICE)**.

En raison de la faible prévalence d'exposition pour certaines nuisances, nous avons privilégié la sensibilité plutôt que la spécificité en utilisant une définition large du fait d'avoir été exposé (probabilité d'exposition non nulle ou supérieure à la probabilité d'exposition de la population générale selon les matrices). Nous avons également réalisé des analyses en modifiant le seuil de probabilité utilisé pour définir les cas et les témoins exposés afin d'augmenter la spécificité.

Les deux derniers indices (durée d'exposition cumulée et ICE), quantitatifs, ont été analysés d'une part comme des variables quantitatives et d'autre part, pour la durée selon le seuil de 10 ans et pour l'indice cumulé d'exposition selon la médiane ou les quartiles de sa distribution chez les témoins. La linéarité a été étudiée à l'aide de splines cubiques restreints ; l'apport des splines de niveaux 2 et 3, non linéaires, a été évalué par un test des rapports de vraisemblance entre le modèle contenant les 3 splines et le modèle ne comportant que le spline de niveau 1, linéaire. L'absence de supériorité statistiquement significative de la vraisemblance du modèle comportant les 3 splines par rapport à celui ne comportant que le premier spline nous permettait de conclure

à l'absence d'écart à la linéarité. Aucun écart à la linéarité n'a été observé et nous avons donc aussi présenté les modèles avec ces variables en continu.

Pour affiner certains résultats, nous avons également étudié l'intensité maximale, le niveau maximal et la fréquence maximale d'exposition.

3.3.4.2.2 Modèle d'ajustement utilisé

Le modèle d'ajustement utilisé comportait l'âge à l'interview en 4 splines cubiques restreints, le département d'inclusion en 9 variables binaires, le statut tabagique (*non fumeuse*, *ex-fumeuse* et *fumeuse*) en 2 variables binaires, la quantité de tabac en paquets-années sous forme de 3 splines linéaires, l'interaction entre le statut tabagique et la consommation de tabac, la consommation d'alcool en verres-années comme variable continue, et l'interaction entre le statut tabagique et la consommation d'alcool.

Ce modèle d'ajustement de base visait à modéliser au mieux les effets de ces facteurs de confusion en limitant le nombre de variables dans le modèle et le nombre de degrés de liberté utilisés. En utilisant soit le test du rapport des vraisemblances pour les modèles emboîtés, soit le critère d'information bayésien (Akaike pondéré en plus par le nombre d'observations) pour les modèles non emboîtés, nous avons testé plusieurs modèles d'ajustement en considérant les différentes variables sous forme continues linéaires, sous forme disjonctives ordinales ou nominales, sous forme de splines cubiques restreints ainsi que les termes d'interaction d'ordre 1. Le modèle retenu consommait 22 degrés de liberté, ce qui reste raisonnable compte tenu de notre effectif de 296 cas [Harrell F. 2015].

Des ajustements supplémentaires ont aussi été utilisés pour tester l'existence d'une éventuelle confusion résiduelle. Nous avons utilisé la catégorie sociale pour prendre en compte un effet de la position sociale et nous n'avons pas réalisé d'imputations. Lorsque cela était justifié par les liens entre les nuisances, nous avons aussi dans certaines analyses pour une nuisance donnée ajusté sur l'exposition à d'autres nuisances.

4. Résultats

4.1 Description de l'échantillon

Le Tableau 6 présente les caractéristiques générales de l'échantillon. En moyenne, les cas étaient deux ans plus jeunes que les témoins. Cette différence s'explique par le fait que les témoins étaient communs aux cas de cancer des VADS et aux cas de cancer du poumon, qui sont plus âgés.

Tableau 6 : Description de l'échantillon - Caractéristiques générales

	Cas		Témoins		
	n	%	n	%	
Département de résidence					p=0,003
Calvados	23	7,8	104	13,4	
Doubs et Territoire de Belfort	1	0,3	31	4,0	
Hérault	44	14,9	90	11,6	
Isère	37	12,5	94	12,1	
Loire Atlantique	38	12,8	93	12,0	
Manche	37	12,5	65	8,4	
Bas-Rhin	33	11,2	109	14,1	
Haut-Rhin	9	3,0	29	3,7	
Somme	54	18,2	112	14,5	
Vendée	20	6,8	48	6,2	
Age à l'interview, année					p<0,0001
Moyenne (IC 95 %)	58,0 (56,9-59,0)		60,4 (59,6-61,2)		
Classes d'âge					
<50 ans	51	17,2	160	20,6	
[50-60[ans	109	36,8	157	20,3	
[60-70[ans	99	33,4	246	31,8	
≥ 70 ans	37	12,6	212	27,3	
Nombre d'épisodes professionnels					p=0,01
Moyenne (IC 95 %)	3,3 (2,9-3,6)		3,7 (3,4-3,8)		
Etendue	0-18		0-13		
Niveau d'éducation					p=0,0001
Certificat d'étude primaire	118	43,9	242	32,1	
CAP/BEP/Brevet	82	30,5	270	35,8	
Baccalauréat	27	10,0	90	11,9	
Etudes supérieures	35	13,0	149	19,7	
Autres	4	2,6	7	0,5	
Manquant	20	-	27	-	
Catégorie sociale (la plus longtemps occupée)					p=0,0001
Agricultrices	3	1,1	29	3,8	
Artisanes, commerçantes	14	5,1	25	3,3	
Cadres	19	6,9	74	9,7	
Professions intermédiaires	28	10,1	131	17,3	
Employées	150	54,1	375	49,4	
Ouvrières	63	22,7	125	16,5	
Manquant	19	-	16	-	

Le niveau d'éducation, mesuré par le diplôme le plus élevé obtenu, était plus faible pour les cas que pour les témoins ; les cas avaient obtenu plus rarement un diplôme d'études supérieures

(13,0 % versus 19,7 %) et plus fréquemment un certificat d'étude primaire (43,9 % versus 32,1 %) que les témoins. De même, la catégorie sociale la plus longtemps occupée par les cas était plus souvent *Employées* (54,1 % versus 49,4 %) ou *Ouvrières* (22,7 % versus 16,5 %) que les témoins. A l'inverse, les cas avaient occupé moins souvent les catégories de *Cadres* (6,9 % versus 9,7 %) ou de *Professions intermédiaires* (10,1 % versus 17,3 %).

4.2 Effets des consommations d'alcool et de tabac

Le Tableau 7 présente les principales caractéristiques des consommations d'alcool et de tabac des cas et des témoins. Les cas étaient beaucoup plus fréquemment fumeuses (64,2 % versus 16,5 %), moins fréquemment ex-fumeuses (15,5 % versus 17,4 %) et moins souvent non fumeuses (20,3 % versus 66,1 %) que les témoins. Lorsqu'elles étaient fumeuses ou ex-fumeuses, les cas avaient une consommation cumulée de tabac plus importante que les témoins. Pour la consommation d'alcool, les cas étaient moins fréquemment non buveuses (15,4 % versus 22,9 %) et présentaient plus souvent des consommations importantes par rapport aux témoins (supérieure à 65 verres-années, 40,9 % versus 12,4 %).

Tableau 7 : Description de l'échantillon – Consommations de tabac et d'alcool

	Cas		Témoins		OR (IC 95 %)*
	n	%	n	%	
Consommation de tabac en paquets-années					p<0,0001
Non fumeuses	60	20,3	509	66,1	1
Ex-fumeuses					
<6,89 PA	17	5,7	79	10,3	1,9 (1,0-3,5)
6,9-19,9 PA	8	2,7	29	3,8	2,3 (0,9-5,8)
20,0-35,24 PA	9	3,0	13	1,7	5,3 (2,1-13,6)
≥35,25 PA	12	4,1	13	1,7	6,6 (2,6-17,3)
Fumeuses					
<6,89 PA	6	2,0	21	2,7	2,3 (0,8-6,6)
6,9-19,9 PA	26	8,8	58	7,5	3,6 (2,0-6,5)
20,0-35,24 PA	69	23,3	34	4,4	14,7 (8,4-25,8)
≥35,25 PA	89	30,1	14	1,8	45,0 (22,5-90,3)
<i>Manquant</i>			5	-	
Consommation d'alcool en verres-années					p<0,0001
Non buveuses	44	15,4	177	22,9	1
< 2,79 VA	39	13,6	173	22,4	0,7 (0,4-1,2)
2,8-16,3 VA	35	12,2	172	22,3	0,6 (0,4-1,1)
16,4-64,9 VA	51	17,8	155	20,0	0,7 (0,4-1,3)
≥ 65,0 VA	117	40,9	96	12,4	2,0 (1,2-3,4)
<i>Manquant</i>	10	-	2	-	

OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

* : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

Le risque de cancer des VADS augmentait significativement avec la quantité cumulée de tabac consommée en paquets-années. Pour une même quantité cumulée, on observe que l'augmentation de risque est plus importante chez les fumeuses actuelles que chez les ex-fumeuses. La consommation d'alcool était associée à une augmentation significative du risque mais cette augmentation était limitée aux consommations les plus importantes.

4.3 Analyses par intitulé d'emploi

Les analyses par intitulé d'emploi présentées ci-dessous ont été ajustées sur l'âge à l'interview, le département et les consommations d'alcool et de tabac. Une autre analyse a également été menée avec un ajustement supplémentaire sur le diplôme ; ces résultats figurent en annexe (cf. Annexe 5 et Annexe 6). Parmi les codes de professions et de secteurs d'activité à 3 caractères, certains étaient très rarement retrouvés chez les cas ou les témoins et ne sont pas détaillés ci-dessous. L'ensemble des codes correspondant à une profession ou un secteur d'activité occupé par au moins un cas et un témoin sont présentés dans les annexes 1 à 4.

4.3.1 Professions

Le Tableau 8 présente les OR de cancer des VADS associés aux professions définies par le code CIP à 3 chiffres et la durée d'emploi pour une sélection de professions occupées par au moins 4 cas.

Tableau 8 : Risque de cancer des VADS par profession (CITP à 3 chiffres) et durée d'emploi - Sélection de professions

Profession (CITP 1968)	C/T	Avoir déjà occupé la profession	Moins de 10 ans	10 ans ou plus	P*
		OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	
071-Infirmière diplômée (soins)	10/32	0,77 (0,31-1,93)	2,60 (0,24-28,4)	0,66 (0,24-1,76)	0,37
072-Personnel infirmier NCA	4/13	0,83 (0,20-3,49)	0,88 (0,20-3,79)	- -	0,84
131-Personnel enseignant (3ème degré)	4/4	1,22 (0,12-12,3)	15,5 (0,07-330)	0,28 (0,01-6,83)	0,46
132-Personnel enseignant second degré	6/45	0,16 (0,05-0,52)	0,33 (0,05-2,22)	0,12 (0,03-0,49)	0,002
133-Personnel enseignant du premier degré	6/48	0,34 (0,11-1,04)	0,43 (0,09-2,19)	0,29 (0,06-1,30)	0,14
321-Sténographe, dactylographe	46/112	0,96 (0,58-1,60)	1,30 (0,67-2,52)	0,67 (0,32-1,42)	0,27
331-Employées de comptabilité, caissières	28/89	0,64 (0,35-1,16)	0,45 (0,20-1,01)	0,95 (0,42-2,17)	0,54
391-Employée approvisionnement	4/9	0,56 (0,12-2,60)	1,05 (0,16-6,69)	0,26 (0,03-2,33)	0,29
393-Employée de service administratif	25/75	0,62 (0,32-1,18)	0,47 (0,20-1,10)	0,87 (0,35-2,18)	0,44
394-Réceptionniste, hôtesse d'accueil	8/33	0,72 (0,26-2,01)	1,34 (0,36-5,02)	0,37 (0,08-1,75)	0,46
399-Employée de bureau NCA	4/4	1,40 (0,19-10,2)	5,22 (0,30-90,2)	0,30 (0,01-9,28)	0,71
410-Propriétaire, gérante commerce	10/20	1,80 (0,67-4,84)	0,32 (0,04-2,60)	4,39 (1,31-14,7)	0,024
432-VRP	4/9	0,84 (0,17-4,22)	0,28 (0,03-2,40)	4,89 (0,46-51,5)	0,15
451-Vendeuse, employée de commerce	56/116	1,21 (0,75-1,94)	1,18 (0,69-2,03)	1,29 (0,56-2,96)	0,69
452-Vendeuse ambulante ou à domicile	6/6	3,27 (0,77-14,0)	3,18 (0,51-20,0)	3,43 (0,34-34,8)	0,21
510-Propriétaire-gérante hôtel, ou restaurant	11/18	0,38 (0,12-1,20)	1,10 (0,20-5,96)	0,17 (0,04-0,77)	0,024
531-Cuisinières, serveuses, barmen	11/43	0,71 (0,29-1,75)	0,83 (0,29-2,37)	0,51 (0,10-2,60)	0,84
532-Serveuses, barman	29/52	1,23 (0,63-2,41)	1,32 (0,59-2,98)	1,08 (0,36-3,28)	0,46
540-Employée de maison	42/129	0,98 (0,60-1,60)	0,89 (0,49-1,62)	1,16 (0,54-2,50)	0,53
552-Nettoyeuses, employées ménage	50/120	1,45 (0,89-2,36)	1,27 (0,70-2,30)	1,83 (0,87-3,82)	0,09
560-Blanchisseuse, dégraisseuse	10/20	1,06 (0,38-2,95)	1,18 (0,34-4,07)	0,83 (0,13-5,29)	0,52
570-Coiffeuse, spécialiste soins de beauté	8/11	1,50 (0,49-4,66)	2,12 (0,53-8,53)	0,75 (0,09-6,26)	0,43
599-Autres travailleuses spécialisées des services	13/46	0,58 (0,26-1,31)	0,71 (0,22-2,28)	0,50 (0,17-1,48)	0,48
621-Garçon de ferme, polyvalent	4/41	0,82 (0,27-2,50)	0,74 (0,16-3,36)	0,93 (0,19-4,50)	0,21
625-Ouvrière agricole élevage bétail laitier	5/19	2,32 (0,71-7,61)	2,19 (0,45-10,8)	2,46 (0,46-13,2)	0,22
627-Ouvrière pépiniériste, jardinière	5/2	4,05 (0,40-40,6)	3,68 (0,34-39,9)	Infini -	0,43
754-Tisserands	4/11	1,87 (0,42-8,33)	2,52 (0,48-13,2)	0,87 (0,06-13,8)	0,88
77- Ouvrières de l'alimentation et des boissons	10/11	2,28 (0,76-6,89)	1,65 (0,45-6,02)	4,86 (0,64-36,9)	0,33
776-Boulangère-Pâtissière-Confiseuse	5/3	4,66 (0,76-28,5)	4,66 (0,76-28,5)	- -	0,056
791-Tailleuse et couturière	16/59	0,62 (0,28-1,35)	0,54 (0,22-1,35)	0,88 (0,21-3,63)	0,72
795-Couseuse et brodeuse	7/34	0,62 (0,21-1,81)	0,74 (0,20-2,69)	0,44 (0,07-2,87)	0,34
853-Monteuse app. électrique et électronique	6/4	3,33 (0,60-18,4)	0,89 (0,09-8,60)	Infini -	0,13
872-Soudeuse et oxycoupeuse	4/6	3,26 (0,51-20,7)	0,26 (0,01-4,41)	34,8 (2,57-472)	0,02
949-Autres ouvrières de la production	14/29	2,00 (0,86-4,64)	2,39 (0,90-6,33)	1,30 (0,27-6,22)	0,73
971-Docker et manutentionnaire	23/43	1,15 (0,56-2,32)	1,20 (0,54-2,65)	0,97 (0,22-4,29)	0,90
999-Manœuvre	5/16	0,98 (0,27-3,60)	0,68 (0,16-2,90)	5,09 (0,41-62,6)	0,72

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : test de tendance linéaire

Figurent en caractères gras les OR et les « p de tendance » significatifs

Le fait d'avoir été 133-Enseignante dans le premier degré ou 132-Enseignante dans le second degré était associé à un OR de cancer des VADS significativement inférieur à 1 avec une

décroissance du risque selon la durée d'emploi. Cette diminution du risque n'était pas observée pour les enseignantes du 3^{ème} degré.

Le risque de cancer des VADS était augmenté pour les *410-Propriétaires et gérantes de commerce* (OR=1,80 ; IC 95 % : 0,67-4,84), particulièrement pour celles ayant exercé cette profession 10 ans ou plus (OR=4,39 ; IC 95 % : 1,31-14,7). Le test de tendance linéaire avec la durée d'emploi était significatif (p=0,024). Des résultats similaires, mais sans tendance avec la durée d'emploi, étaient observés pour les *432-VRP*, les *451-Vendeuses, employées de commerce* et les *452-Vendeuses ambulantes ou à domicile*.

Le test de tendance linéaire avec la durée d'emploi était significatif ou avec une valeur du p inférieure à 0,15 pour les *552-Nettoyeuses et employées de ménage* (p=0,093), les *776-Boulangères, pâtisseries, confiseuses* (p=0,056), les *853-Monteuses en appareillage électrique et électronique* (p=0,133) et les *872-Soudeuses et oxycoupeuses* (p=0,02).

Aucune association significative n'était mise en évidence pour les *560-Blanchisseuses, dégraisseuses* ni pour les métiers en lien avec le textile (*754-Tisserandes, 791-Tailleuses et couturières* et *795-Couseuses et brodeuses*).

L'ajustement supplémentaire sur le diplôme (Annexe 5), pour les professions présentées ici, modifiait marginalement les estimations des OR et les résultats obtenus.

Les analyses par localisation sont présentées dans le Tableau 9. L'augmentation de risque observée pour les *410-Propriétaires et gérantes de commerce* était limitée à l'oropharynx (4 cas exposés, OR=2,35 ; IC 95 % : 0,65-8,50). Pour les *452-Vendeuses ambulantes ou à domicile*, l'OR était significativement élevé pour les cancers de la cavité orale (3 cas exposés, OR=5,6 ; IC 95 % : 1,13-27,8). Pour les *552-Nettoyeuses, employées de ménages*, le risque était significativement augmenté pour les cancers du larynx (11 cas exposés, OR=2,46 ; IC 95 % : 1,06-5,71) et pour les cancers de la 'cavité orale ou pharynx non spécifié' (6 cas exposés, OR=4,44 ; IC 95 % : 1,21-16,3). Pour les autres professions, l'analyse ne montrait pas d'association exclusive ou préférentielle avec une localisation particulière.

Tableau 9 : Risque de cancer des VADS par profession et localisation – Sélection de professions

Professions	Témoïn		Larynx	Cavité orale ou pharynx non spécifié		Hypopharynx		Oropharynx		Cavité orale	
	n	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)
071-Infirmière diplômée (soins)	32	0	-	0	-	1	1,57 (0,14-18,0)	5	0,87 (0,28-2,69)	4	1,01 (0,29-3,53)
131-Personnel enseignant (3ème degré)	4	1	1,30 (0,07-25,0)	1	11,8 (0,27-514)	0	-	1	0,90 (0,05-16,5)	1	0,78 (0,04-14,5)
132-Personnel enseignant second degré	45	0	-	0	-	1	0,29 (0,02-3,48)	4	0,36 (0,10-1,31)	1	0,08 (0,01-0,71)
399-Employée de bureau NCA	4	1	3,44 (0,18-65,1)	0	-	1	3,88 (0,20-73,8)	2	1,65 (0,15-17,7)	0	-
410-Propriétaire, gérante commerce	20	1	0,93 (0,10-8,29)	1	Inf.	1	0,83 (0,08-8,57)	4	2,35 (0,65-8,50)	3	1,31 (0,32-5,44)
432-VRP	9	1	1,18 (0,11-13,1)	0	-	0	-	1	0,37 (0,03-4,50)	2	1,56 (0,23-10,5)
452 Vendeuse ambulante ou à domicile	6	0	-	0	-	0	-	3	3,63 (0,64-20,6)	3	5,60 (1,13-27,8)
552 Nettoyeuses, employées ménage	120	11	2,46 (1,06-5,71)	6	4,44 (1,21-16,3)	4	2,01 (0,54-7,5)	13	0,86 (0,42-1,75)	17	1,69 (0,87-3,29)
570-Coiffeuse, spécialiste soins de beauté	11	1	0,93 (0,09-9,77)	1	17,4 (0,47-641)	1	1,32 (0,10-17,1)	4	2,10 (0,53-8,27)	1	0,58 (0,06-5,33)
625-Ouvrières agricole élevage bétail laitier	19	1	3,17 (0,27-36,8)	2	37,2 (2,08-661)	0	-	0	-	2	3,44 (0,64-18,4)
627-Ouvrière pépiniériste, jardinière	2	1	5,12 (0,29-89,1)	0	-	0	-	2	4,63 (0,33-64,0)	2	5,20 (0,32-84,3)
754-Tisserands	11	1	1,14 (0,09-14,5)	0	-	0	-	3	3,22 (0,60-17,3)	2	2,58 (0,41-16,4)
77-Ouvrières de l'alimentation et des boissons	11	1	2,97 (0,31-28,6)	3	38,4 (3,06-480)	3	20,3 (2,76-150)	2	1,69 (0,31-9,06)	2	1,81 (0,34-9,50)
776-Boulangère, pâtissières, confiseuses	3	1	9,41 (0,50-177)	0	-	2	55,1 (3,39-895)	2	8,38 (0,83-84,6)	1	7,93 (0,63-100)
853-Monteuse app. électrique et électronique	4	2	10,5 (1,15-99,0)	0	-	0	-	0	-	4	7,47 (1,31-42,6)
872-Soudeuse et oxycoupeuse	6	0	-	1	34,8 (0,86-1414)	0	-	2	7,91 (0,89-70,7)	1	3,40 (0,25-46,7)
949-Autres ouvrières de la production	29	3	2,04 (0,46-9,11)	0	-	0	-	6	2,03 (0,69-5,95)	5	2,70 (0,87-8,39)

OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

Figurent en caractères gras les OR significatifs

4.3.2 Secteurs d'activité

Les risques de cancer des VADS associés à une sélection (au moins 4 cas exposés) de secteurs d'activité figurent dans le Tableau 10. Plusieurs secteurs d'activité étaient associés à des OR élevés, parfois non significativement en raison d'effectifs limités.

Tableau 10 : Risque de cancer des VADS par secteur d'activité (NAF à 3 chiffres) et durée d'emploi – Sélection de secteurs

Secteur d'activité (NAF)	C/T	Avoir travaillé dans le secteur	Moins de 10 ans	10 ans ou plus	P*
		OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	
011-Culture	9/19	1,49 (0,52-4,23)	1,13 (0,30-4,25)	2,49 (0,46-13,6)	0,16
013-Culture et élevage associés	7/60	0,91 (0,36-2,30)	1,36 (0,38-4,90)	0,67 (0,19-2,37)	0,90
15-Industrie alimentaire	37/55	1,41 (0,79-2,53)	1,40 (0,72-2,70)	1,45 (0,48-4,35)	0,79
153-Industrie des fruits et légumes	4/3	2,79 (0,43-18,2)	6,65 (0,47-94,3)	--	0,69
158-Autres industries alimentaires	25/34	1,69 (0,83-3,46)	1,94 (0,87-4,33)	1,07 (0,25-4,65)	0,79
177-Fabrication d'articles à maille	4/9	1,58 (0,35-7,13)	1,11 (0,15-8,35)	2,82 (0,24-33,2)	0,31
182-Fabrication de vêtements en textile	26/79	0,79 (0,43-1,48)	0,93 (0,45-1,91)	0,55 (0,18-1,70)	0,79
193-Fabrication de chaussures	4/15	0,79 (0,19-3,33)	0,52 (0,10-2,73)	3,69 (0,25-54,9)	0,72
212-Fabrication d'articles en papier ou en carton	5/9	0,71 (0,18-2,84)	0,96 (0,23-3,98)	--	0,28
222-Imprimerie	6/8	2,52 (0,68-9,33)	2,45 (0,46-13,0)	2,64 (0,33-21,3)	0,84
244-Industrie pharmaceutique	4/5	1,29 (0,22-7,54)	1,22 (0,16-9,47)	1,50 (0,05-44,8)	0,87
<i>32-Fabrication d'équipements de radio, télé et communication</i>	<i>9/14</i>	<i>1,24 (0,37-4,00)</i>	<i>0,65 (0,14-3,00)</i>	<i>4,00 (0,61-26,3)</i>	<i>0,64</i>
321-Fabrication de composants électroniques	4/10	1,35 (0,31-5,95)	0,99 (0,15-6,73)	2,38 (0,20-27,9)	0,79
<i>36-Fabrication de meubles; industries diverses</i>	<i>10/4</i>	<i>2,05 (0,68-6,16)</i>	<i>2,17 (0,61-7,65)</i>	<i>1,74 (0,18-17,0)</i>	<i>0,73</i>
361-Fabrication de meubles	5/8	2,14 (0,46-9,96)	3,44 (0,58-20,4)	0,26 (0,00-33,9)	0,77
452-Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil	4/6	1,13 (0,18-7,21)	1,80 (0,19-17,2)	0,64 (0,05-8,41)	0,88
50-Commerce et réparation automobile	13/11	2,99 (1,10-8,16)	2,94 (0,78-11,0)	2,98 (0,65-13,6)	0,12
501-Commerce de véhicules automobiles	5/2	11,9 (1,98-71,1)	5,73 (0,67-49,3)	Infini -	0,067
502-Entretien et réparation de véhicules automobiles	3/4	3,49 (0,54-22,5)	2,27 (0,18-29,5)	5,41 (0,45-65,6)	0,20
505-Commerce de détail de carburants	4/5	0,77 (0,15-3,97)	1,24 (0,18-8,66)	--	0,45
514-Commerce de gros de biens de consommation non aliment	4/5	3,92 (0,72-21,2)	5,15 (0,83-32,0)	1,29 (0,03-54,0)	0,82
521-Commerce de détail en magasin non spécialisé	20/64	0,93 (0,48-1,81)	0,49 (0,21-1,17)	2,89 (1,08-7,78)	0,29
522-Commerce de détail alimentaire en magasin spécialisé	10/26	0,76 (0,27-2,14)	0,61 (0,17-2,24)	1,12 (0,22-5,63)	0,64
524-Autres commerces de détail en magasin spécialisé	34/69	0,98 (0,54-1,78)	1,28 (0,64-2,53)	0,49 (0,16-1,53)	0,12
526-Commerce de détail hors magasin	9/5	6,18 (1,47-26,0)	1,24 (0,14-11,0)	24,2 (2,33-250)	0,04
<i>55-Commerce de détail et réparation d'article domestiques</i>	<i>69/158</i>	<i>1,07 (0,69-1,68)</i>	<i>0,69 (0,39-1,24)</i>	<i>1,78 (0,98-3,23)</i>	<i>0,28</i>
551-Hôtels	16/25	1,05 (0,43-2,52)	1,02 (0,36-2,94)	1,10 (0,23-5,20)	0,52
552-Autres moyens d'hébergement de courte durée	4/5	3,09 (0,57-16,8)	3,09 (0,57-16,8)	--	0,12
553-Restaurants	29/40	1,51 (0,75-3,02)	1,76 (0,73-4,26)	1,19 (0,40-3,52)	0,42

Secteur d'activité (NAF)	C/T	Avoir travaillé dans le secteur	Moins de 10 ans	10 ans ou plus	P*
		OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	OR ^a (IC 95 %)	
554-Cafés	14/12	1,61 (0,49-5,31)	2,47 (0,56-10,8)	0,78 (0,11-5,37)	0,57
555-Cantines et traiteurs	6/24	0,83 (0,26-2,63)	0,96 (0,25-3,66)	0,57 (0,06-5,58)	0,94
651-Intermédiation monétaire	5/23	0,92 (0,28-2,98)	1,71 (0,42-7,03)	0,23 (0,02-3,23)	0,36
660-Assurance	8/23	0,95 (0,33-2,75)	1,03 (0,28-3,83)	0,83 (0,15-4,73)	0,96
741-Activités juridiques, comptables et de conseil de gestion	6/43	0,47 (0,16-1,44)	0,53 (0,12-2,32)	0,42 (0,08-2,27)	0,22
744-Publicité	5/4	2,35 (0,29-18,7)	2,24 (0,27-18,7)	Infini -	0,59
747-Activités de nettoyage	15/34	0,94 (0,41-2,15)	1,05 (0,42-2,60)	0,58 (0,09-3,93)	0,99
748-Services divers fournis principalement aux entreprises	7/12	0,56 (0,16-1,99)	0,57 (0,13-2,42)	0,54 (0,05-6,37)	0,50
751-Administration générale, économique et sociale	14/56	0,65 (0,29-1,41)	0,91 (0,24-3,42)	0,55 (0,21-1,43)	0,16
752-Services de prérogative publique	4/12	2,13 (0,57-7,96)	2,06 (0,31-13,9)	2,20 (0,36-13,4)	0,61
753-Sécurité sociale obligatoire	8/14	1,44 (0,43-4,87)	2,04 (0,44-9,50)	0,76 (0,08-7,41)	0,59
80-Education	53/207	0,69 (0,43-1,12)	0,97 (0,55-1,70)	0,38 (0,17-0,83)	0,003
801-Enseignement primaire	10/67	0,44 (0,19-1,03)	0,30 (0,07-1,22)	0,55 (0,20-1,53)	0,098
802-Enseignement secondaire	27/121	0,56 (0,32-0,99)	0,95 (0,50-1,80)	0,16 (0,05-0,49)	0,001
803-Enseignement supérieur	8/20	1,19 (0,40-3,52)	1,97 (0,55-7,13)	0,43 (0,06-3,16)	0,56
804-Formation permanente et autres activités d'enseignement	12/20	2,18 (0,86-5,55)	2,01 (0,74-5,50)	3,51 (0,36-34,2)	0,077
851-Activités pour la santé humaine	41/104	0,90 (0,53-1,51)	1,16 (0,53-2,55)	0,76 (0,39-1,47)	0,47
853-Action sociale	32/120	0,59 (0,34-1,04)	0,51 (0,24-1,09)	0,70 (0,33-1,47)	0,34
930-Services personnels	16/21	2,04 (0,88-4,74)	3,10 (1,09-8,82)	0,91 (0,19-4,40)	0,38
950-Services domestiques	33/111	1,03 (0,61-1,76)	0,74 (0,38-1,43)	1,93 (0,85-4,36)	0,39

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : test de tendance linéaire

Figurent en caractères gras les OR et les « p de tendance » significatifs

Des OR significativement élevés étaient retrouvés pour le secteur du *50-Commerce et réparation automobile* (OR=2,99 ; IC 95 % : 1,10-8,16), principalement pour les secteurs détaillés du *501-Commerce de véhicule automobile* (OR=11,9 ; IC 95 % : 1,98-71,1) et *502-Entretien et réparation de véhicules automobiles* (OR=3,49 ; IC 95 % : 0,54-22,5).

Le secteur *521-Commerce de détail en magasin non spécialisé* regroupe les commerces d'alimentation générale, les super et hypermarchés et les grands magasins. Le fait d'avoir travaillé plus de 10 ans dans ce secteur était associé à une augmentation significative du risque de cancer des VADS (9 cas et 14 témoins ; OR=2,89 ; IC 95 % : 1,08-7,78).

Le secteur du *526-Commerce de détail hors magasin*, qui comprend la vente par correspondance, le commerce de détail alimentaire et non alimentaire sur les marchés et la vente à domicile, était associé à un OR élevé (OR=6,18 ; IC 95 % : 1,47-26,0) avec un risque qui augmentait significativement avec la durée passée dans ce secteur.

Globalement, le secteur de l'éducation (*80-Education*) était associé inversement avec le risque de cancer des VADS (OR=0,69 ; IC 95 % : 0,43-1,12). Il existait une diminution significative du risque avec la durée d'emploi (p de tendance linéaire=0,003 ; OR_{moins de 10 ans} = 0,97 ; OR_{plus de 10 ans} = 0,38). Lorsque les secteurs de l'éducation sont détaillés, seuls les secteurs *801-Enseignement primaire* et *802-Enseignement secondaire* étaient associés à des OR inférieurs à 1 (respectivement, OR=0,44 ; IC 95 % 0,19-1,03 et OR=0,56 ; IC 95 % 0,32-0,99). L'ajustement supplémentaire (cf. Annexe 4) sur le niveau d'étude ne modifiait pas cette tendance. A l'inverse, le fait d'avoir travaillé dans *804-Formation permanente et autres activités d'enseignement* était associé à un OR augmenté (OR=2,18 ; IC 95 % : 0,86-5,55) avec une relation selon la durée d'exposition à la limite de la significativité (p de tendance linéaire=0,077); avec l'ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude (cf. Annexe 4), cette tendance devenait significative (p=0,021).

L'ajustement supplémentaire sur le diplôme (Annexe 6), pour les secteurs d'activité présentés ici, modifiait très marginalement les estimations des OR et les résultats obtenus.

L'analyse par localisation (Tableau 11) des secteurs d'activité présentant un risque significativement élevé de cancer des VADS (*501-Commerce de véhicule automobile*, *502-Entretien et réparation de véhicules automobiles*, *521-Commerce de détail en magasin non spécialisé*, *526-Commerce de détail hors magasin*) ne mettait pas en évidence de lien exclusif ou préférentiel avec une localisation. L'excès de risque associé au fait d'avoir travaillé dans *804-Formation permanente et autres activités d'enseignement* était limité aux cancers du larynx (4 cas exposés ; OR=7,88 ; IC 95 % : 1,91-32,5) et de la 'cavité orale ou pharynx non spécifié' (3 cas exposés ; OR=27,3 ; IC 95 % : 2,85-73,4).

Tableau 11 : Risque de cancer des VADS par secteur d'activité et localisation – Sélection de secteurs d'activité

Secteur d'activité (NAF)	Témoins		Larynx		Cavité orale ou pharynx non spécifié		Hypopharynx		Oropharynx		Cavité orale	
	n	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	
011-Culture	19	1	0,88 (0,10-8,18)	0	-	1	2,66 (0,26-27,7)	4	1,80 (0,48-6,76)	3	1,35 (0,33-5,52)	
013-Culture et élevage associés	60	2	2,84 (0,53-15,4)	1	3,10 (0,21-46,5)	0	-	1	0,35 (0,04-2,82)	3	0,97 (0,26-3,60)	
15-Industries alimentaires	55	8	2,40 (0,93-6,21)	4	3,11 (0,74-13,2)	5	3,09 (0,90-10,6)	9	1,00 (0,44-2,28)	14	2,51 (1,19-5,29)	
153-Industrie des fruits et légumes	3	0	-	1	13,1 (0,41-413)	0	-	0	-	3	18,8 (2,20-161)	
158-Autres industries alimentaires	34	6	2,43 (0,83-7,17)	3	3,50 (0,65-18,9)	4	3,38 (0,87-13,1)	7	1,39 (0,53-3,64)	8	2,09 (0,82-5,35)	
32-Fabrication d'équipements de radio, télévision et communication	14	2	1,95 (0,33-11,7)	0	-	2	7,88 (0,97-63,9)	2	0,66 (0,12-3,66)	3	1,44 (0,31-6,71)	
321-Fabrication de composants électroniques	10	1	1,79 (0,17-19,4)	0	-	0	-	1	0,70 (0,07-6,76)	2	2,28 (0,38-13,8)	
36-Fabrication de meubles ; industries diverses	14	1	1,22 (0,12-12,6)	0	-	1	3,88 (0,35-42,5)	6	4,49 (1,32-15,3)	2	1,70 (0,31-9,39)	
50-Commerce et réparation automobile	11	4	7,02 (1,65-29,9)	1	8,52 (0,58-124)	1	3,23 (0,27-39,0)	6	2,87 (0,86-9,56)	1	0,61 (0,07-5,19)	
501-Commerce de véhicules automobiles	2	1	18,7 (1,09-319)	0	-	0	-	3	19,4 (2,57-146)	1	5,46 (0,45-66,0)	
502-Entretien et rép. de véhicules automobiles	4	2	14,7 (1,70-128)	0	-	0	-	1	0,16 (0,01-92,9)	0	-	
514-Commerce de gros de biens de consommation non alimentaires	5	1	7,67 (0,68-86,4)	0	-	1	6,51 (0,42-101)	1	2,42 (0,21-28,2)	1	3,00 (0,23-38,9)	
521-Commerce de détail en magasin non spéc.	64	1	0,25 (0,03-1,99)	2	1,31 (0,20-8,40)	3	1,63 (0,36-7,34)	8	0,87 (0,36-2,13)	6	1,04 (0,39-2,77)	
526-Commerce de détail hors magasin	5	1	1,90 (0,15-23,6)	0	-	1	3,21 (0,24-42,7)	5	10,4 (2,13-51,1)	2	5,76 (0,84-39,2)	
55-Hôtels et restaurants	95	9	1,11 (0,44-2,8)	5	1,60 (0,44-5,90)	6	1,34 (0,43-4,18)	23	1,44 (0,77-2,70)	15	1,23 (0,60-2,50)	
551-Hôtels	25	3	1,55 (0,37-6,49)	0	-	4	3,30 (0,71-15,4)	7	1,22 (0,43-3,44)	4	0,97 (0,27-3,49)	
552-Autres moyens d'hébergement de courte durée	5	1	6,24 (0,36-107)	1	25,51 (0,68-962)	0	-	1	2,11 (0,19-24,0)	1	2,83 (0,26-30,9)	
553-Restaurants	40	5	1,23 (0,36-4,27)	2	1,15 (0,16-8,32)	2	1,09 (0,20-5,95)	16	2,17 (0,97-4,84)	4	0,63 (0,19-2,12)	
554-Cafés	12	3	1,49 (0,28-7,95)	2	1,97 (0,21-18,7)	1	0,98 (0,08-11,7)	4	1,22 (0,28-5,29)	4	1,44 (0,31-6,67)	
555-555-Cantines et traiteurs	24	1	0,99 (0,10-9,81)	0	-	1	1,28 (0,11-15,4)	1	0,30 (0,03-2,60)	3	1,31 (0,32-5,46)	
744-Publicité	4	1	1,40 (0,08-24,6)	0	-	1	20,7 (0,79-541)	2	2,46 (0,21-28,2)	1	1,53 (0,09-26,7)	
752-Services de prérogative publique	12	1	2,00 (0,17-23,7)	0	-	0	-	2	3,48 (0,62-19,5)	1	1,35 (0,16-11,7)	
753-Sécurité sociale obligatoire	14	0	-	0	-	1	1,07 (0,08-13,7)	6	2,81 (0,77-10,3)	1	0,56 (0,06-5,20)	
80-Education	205	9	0,64 (0,27-1,48)	4	0,76 (0,20-2,86)	4	0,48 (0,14-1,64)	20	0,63 (0,35-1,13)	13	0,46 (0,23-0,92)	
802-Enseignement secondaire	121	6	0,83 (0,31-2,26)	1	0,24 (0,03-2,33)	2	0,44 (0,09-2,20)	11	0,62 (0,30-1,31)	7	0,46 (0,19-1,12)	
804-Formation permanente et autres activités d'enseignement	20	4	7,88 (1,91-32,5)	3	27,3 (2,85-260)	1	2,80 (0,22-34,9)	3	1,44 (0,36-5,65)	1	0,52 (0,06-4,33)	
930-Services personnels	21	4	4,25 (1,11-16,3)	2	7,75 (0,82-73,4)	1	1,20 (0,12-12,2)	8	2,55 (0,93-7,02)	1	0,37 (0,04-3,12)	
950-Services domestiques	111	9	2,17 (0,89-5,3)	5	3,97 (0,94-16,9)	2	0,73 (0,14-3,86)	9	0,68 (0,30-1,51)	10	1,25 (0,58-2,70)	

OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

Figurent en caractères gras les OR significatifs

4.4 Analyses par nuisance

L'utilisation de Matgéné fournissait des évaluations de l'exposition professionnelle à 22 nuisances. Parmi celles-ci, quatre concernaient moins de 4 cas exposés (Tableau 12) ; elles n'ont pas été prises en compte dans les analyses. Il s'agissait de l'exposition à l'éthylène glycol, aux poussières de ciment, à la silice et aux fibres céramiques réfractaires.

Tableau 12 : Effectifs des cas et témoins exposés aux nuisances évaluées par Matgéné

Type de nuisance	Nuisances	Témoins exposés N (%)	Cas exposés N (%)
Solvants chlorés	Chloroforme	10 (1,3)	5 (1,8)
	Chlorure de méthylène	30 (3,9)	14 (4,9)
	Tétrachlorure de carbone	12 (1,6)	6 (2,1)
	Perchloréthylène	13 (1,7)	10 (3,5)
	Trichloréthylène	60 (7,8)	38 (13,4)
Solvants pétroliers	Essences carburants	9 (1,2)	4 (1,4)
	Essences spéciales	54 (7,0)	27 (9,5)
	Gazole	26 (3,4)	14 (4,9)
	Benzène	50 (6,5)	28 (9,9)
	White-spirit	247 (32,2)	90 (31,7)
Solvants oxygénés	<i>Ethylène glycol</i>	5 (0,7)	1 (0,4)
	Tétrahydrofurane	3 (0,4)	4 (1,4)
	Ether éthylique	88 (11,5)	25 (8,8)
	Cétones	83 (10,8)	44 (15,5)
	Alcools	365 (47,6)	126 (44,4)
Poussières	Amiante	152 (19,8)	49 (17,3)
	<i>Ciment</i>	4 (0,5)	1 (0,4)
	<i>Silice</i>	4 (0,5)	2 (0,7)
	Laines minérales	13 (1,7)	8 (2,8)
	<i>Fibres céramiques réfractaires</i>	5 (0,7)	2 (0,7)
	Cuir	25 (3,3)	7 (2,5)
	Farine	27 (3,5)	22 (7,7)

4.4.1 Expositions aux solvants chlorés, oxygénés et pétroliers

4.4.1.1 Expositions aux solvants - 'Oui/Non'

Lorsque l'exposition aux solvants était étudiée en 'Oui/Non' (c.-à-d. en considérant comme exposées les femmes ayant eu un emploi avec une probabilité d'exposition non nulle, cf. Tableau 13), l'analyse mettait en évidence des OR, ajustés sur les consommations d'alcool et de tabac, élevés pour le perchloréthylène (OR=2,97 ; IC 95 % : 1,05-8,45) et le trichloréthylène (OR=2,15 ; IC 95 % : 1,21-3,81). Aucune augmentation de risque significative n'était mise en évidence pour les trois autres solvants chlorés.

Pour les solvants pétroliers, les OR étaient légèrement augmentés autour de 1,5 mais aucun n'était significativement supérieur à 1 après prise en compte de l'alcool et du tabac. Aucune exposition aux 4 solvants oxygénés étudiés n'était liée significativement au risque de survenue d'un cancer de VADS chez les femmes dans notre étude. Cependant l'OR associé à l'exposition aux cétones était augmenté significativement avant ajustement sur l'alcool et le tabac (OR=1,66 ; IC 95 % : 1,09-2,53) et peu modifié après (OR=1,61 ; IC 95 % : 0,96-2,70). L'OR associé à une exposition au tétrahydrofurane (THF) était élevé (OR=4,97 ; IC 95 % : 0,86-28,8) mais non significativement et l'intervalle de confiance était large en raison des faibles effectifs de cas et de témoins exposés (respectivement 4 et 3).

Tableau 13 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d'exposition

Nuisances	T	C	Modèle 1			Modèle 2		
	n	n	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Chloroforme	10	5	1,31	0,43-4,00	0,64	0,36	0,09-1,49	0,16
Chlorure de méthylène	30	14	1,35	0,68-2,68	0,38	1,09	0,46-2,57	0,85
Tétrachlorure de carbone	12	6	1,46	0,52-4,14	0,47	0,36	0,09-1,55	0,17
Perchloréthylène	13	10	2,15	0,90-5,17	0,09	2,97*	1,05-8,45	0,04
Trichloréthylène	60	38	2,10**	1,32-3,35	0,002	2,15**	1,21-3,81	0,009
Essences carburant	9	4	1,10	0,31-3,98	0,88	1,54	0,36-6,63	0,56
Essences spéciales	54	27	1,53	0,92-2,54	0,10	1,40	0,74-2,65	0,29
Gazole	26	14	1,79	0,86-3,70	0,12	1,79	0,75-4,29	0,19
Benzène	50	28	1,69*	1,01-2,83	0,04	1,65	0,87-3,13	0,13
White-Spirit	247	90	1,08	0,79-1,48	0,62	1,08	0,73-1,60	0,69
THF	3	4	3,58	0,73-17,6	0,12	4,97	0,86-28,8	0,07
Ether éthylique	88	25	0,74	0,45-1,20	0,22	0,65	0,36-1,19	0,16
Cétones	83	44	1,66*	1,09-2,53	0,02	1,61	0,96-2,70	0,07
Alcools	365	126	0,90	0,67-1,20	0,48	0,83	0,57-1,20	0,31

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

Modèle 1 : ajustement sur le département et l'âge à l'interview

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur les consommations d'alcool et tabac (et termes d'interactions)

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

Lorsque le seuil de probabilité utilisé pour définir l'exposition était augmenté (Tableau 14), les estimations des OR étaient légèrement modifiées et les intervalles de confiance étaient sensiblement élargis en raison de la diminution des effectifs de cas et de témoins exposés. On notait, pour le chlorure de méthylène, une augmentation importante de l'OR avec le déplacement du seuil de la probabilité maximale de 0 % à 10 % pour définir l'exposition. Il n'a pas été possible d'augmenter davantage le seuil pour cette nuisance car aucun cas ni témoin n'avait exercé d'emploi associé à une probabilité d'exposition supérieure à 20 %.

Tableau 14 : Variation du seuil de probabilité maximale pour définir l'exposition

Nuisances	Exposée : P>0 %					Exposée : P> 50 % [#]				
	T n	C n	OR [#]	IC 95 %	p	T n	C n	OR [#]	Seuil IC 95 %	p
Chloroforme	10	5	0,36	0,09-1,49	0,16	2	1	1,05	0,04-25,4	0,98
Chlorure de méthylène	30	14	1,09	0,46-2,57	0,85	5	5	3,52	0,74-16,7	0,11
Tétrachlorure de carbone	12	6	0,36	0,09-1,55	0,17	12	6	0,36	0,09-1,50	0,17
Perchloréthylène	13	10	2,97*	1,05-8,45	0,04	8	5	1,94	0,49-7,74	0,35
Trichloréthylène	60	38	2,15**	1,21-3,81	0,009	20	11	2,56	0,92-7,17	0,07
Essences carburant	9	4	1,54	0,36-6,63	0,56	4	3	2,52	0,41-15,7	0,32
Essences spéciales	54	27	1,40	0,74-2,65	0,29	9	4	1,61	0,37-7,03	0,53
Gazole	26	14	1,79	0,75-4,29	0,19	8	3	1,29	0,26-6,39	0,75
Benzène	50	28	1,65	0,87-3,13	0,13	14	5	1,50	0,45-5,04	0,51
White-Spirit	247	90	1,08	0,73-1,60	0,69	9	2	0,81	0,15-4,24	0,80
Ether éthylique	88	25	0,65	0,36-1,19	0,16	60	18	0,71	0,35-1,41	0,32
Cétones	83	44	1,61	0,96-2,70	0,07	35	16	1,17	0,54-2,51	0,69
Alcools	365	126	0,83	0,57-1,20	0,31	272	105	1,12	0,77-1,64	0,55

[#] : 50 % sauf pour le chloroforme et le chlorure de méthylène (P>10 %), le tétrachlorure de carbone (P>0 %), le perchloréthylène (P>40 %) et trichloréthylène (P>20 %)

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; OR : Odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

4.4.1.2 Expositions aux solvants - Durée

Les résultats des régressions logistiques selon la durée d'exposition aux solvants figurent dans le Tableau 15. La durée d'exposition a été considérée d'une part avec un seuil de 10 ans et d'autre part en continu. Seule l'exposition au trichloréthylène était associée à une relation durée-effet significative avec une augmentation de l'OR de 1,67 (IC 95 % : 0,86-3,24) pour les durées d'exposition inférieures à 10 ans à 4,44 (IC 95 % : 1,56-12,6) pour les durées supérieures ou égales à 10 ans. Le test de tendance linéaire, avec la durée d'exposition en continu, était significatif. Pour le perchloréthylène, la même tendance existait mais elle n'était pas significative (p de tendance=0,21).

Pour les autres solvants, les résultats n'apportaient pas d'élément supplémentaire par rapport à l'analyse précédente. On pouvait juste noter un OR significativement augmenté pour les expositions au gazole de moins de 10 ans mais sans relation durée-effet.

Tableau 15 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Durée d'exposition

	Durée d'exposition < 10 ans				Durée d'exposition > 10 ans				Durée d'exposition en continu		
	T	C	OR ^a	IC 95 %	T	C	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	p
Chloroforme	6	2	0,26	0,04-1,83	4	3	0,54	0,06-4,74	0,96	0,90-1,03	0,275
Chlorure de méthylène	21	7	0,85	0,28-2,56	9	7	1,65	0,42-6,52	0,99	0,93-1,05	0,745
Tétrachlorure de carbone	7	4	0,45	0,08-2,62	5	2	0,25	0,02-2,71	0,95	0,86-1,05	0,307
Perchloréthylène	9	8	2,66	0,75-9,40	4	2	3,75	0,64-22,0	1,06	0,97-1,17	0,209
Trichloréthylène	47	25	1,67	0,86-3,24	13	13	4,44**	1,56-12,6	1,06*	1,01-1,12	0,012
Essences carburants	6	3	1,83	0,34-10,0	3	1	0,99	0,06-16,8	0,96	0,80-1,17	0,712
Essences spéciales	30	19	1,46	0,67-3,20	24	8	1,30	0,47-3,65	0,99	0,94-1,04	0,605
Gazole	16	12	2,88*	1,03-8,08	10	2	0,56	0,09-3,31	1,02	0,94-1,10	0,620
Benzène	35	21	1,77	0,85-3,67	15	7	1,34	0,38-4,68	1,00	0,94-1,06	0,883
White-spirit	152	50	0,87	0,54-1,40	94	37	1,45	0,83-2,52	1,01	0,99-1,04	0,396
Tétrahydrofurane	1	3	8,72	0,75-101	2	1	2,15	0,11-43,2	1,07	0,95-1,21	0,276
Ether éthylique	25	9	1,07	0,39-2,91	63	16	0,52	0,25-1,07	0,98	0,95-1,01	0,121
Cétones	55	32	1,70	0,94-3,11	28	12	1,42	0,58-3,48	1,02	0,98-1,06	0,438
Alcools	168	67	0,93	0,59-1,45	196	56	0,71	0,44-1,13	0,99	0,97-1,01	0,176

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

4.4.1.3 Expositions aux solvants - Indice cumulé d'exposition

Les résultats des analyses selon les indices cumulés d'exposition aux solvants sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Indice cumulé d'exposition (ICE)

	ICE < Médiane [#]				ICE > Médiane [#]				ICE en continu		p
	T	C	OR ^a	IC 95 %	T	C	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	
Chloroforme	5	2	0,27	0,04-1,97	5	3	0,49	0,06-3,89	0,47	0,05-4,28	0,50
Chlorure de méthylène	15	7	1,34	0,42-4,28	15	7	0,87	0,25-2,99	1,01	0,97-1,06	0,68
Tétrachlorure de carbone	6	4	0,46	0,08-2,80	6	2	0,24	0,02-2,53	0,07	0,00-30,1	0,38
Perchloréthylène	7	8	4,09*	1,15-14,5	6	2	1,44	0,18-11,6	1,00	0,99-1,02	0,62
Trichloréthylène	30	20	2,16*	1,02-4,58	30	18	2,13	0,94-4,84	1,02*	1,00-1,04	0,03
Essences carburants	5	4	2,52	0,46-13,7	4	0			0,99	0,95-1,03	0,69
Essences spéciales	27	21	1,51	0,68-3,35	27	6	1,25	0,45-3,45	1,00	0,99-1,01	0,46
Gazole	12	6	1,14	0,30-4,29	14	8	2,52	0,82-7,74	1,00	0,97-1,03	0,98
Benzène	25	19	1,59	0,69-3,64	25	9	1,74	0,67-4,53	1,02	0,89-1,17	0,76
White-spirit	117	42	1,04	0,62-1,74	129	45	1,07	0,65-1,78	1,00	0,98-1,02	0,91
Tétrahydrofurane	1	3	8,38	0,53-133	2	1	3,21	0,26-39,6	1,13	0,89-1,43	0,31
Ether éthylique	44	13	0,89	0,40-1,95	44	12	0,46	0,19-1,09	0,72	0,41-1,27	0,26
Cétones	42	28	2,27*	1,16-4,44	41	16	1,09	0,52-2,31	1,01	0,99-1,02	0,33
Alcools	180	57	0,68	0,43-1,10	184	66	0,95	0,61-1,48	1,00	0,98-1,03	0,70

: Médiane de la distribution de l'ICE chez les témoins ; T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

De même que pour la durée d'exposition, seul l'indice cumulé d'exposition au trichloréthylène était significativement associé au risque de cancer des VADS lorsque l'ICE était considéré en continu. Pour ce solvant, les résultats en dichotomisant l'ICE à la médiane de sa distribution chez les témoins ne mettaient pas en évidence de relation dose-effet ($OR_{ICE < médiane} = 2,16$ et $OR_{ICE > médiane} = 2,13$). Pour le perchloréthylène, il n'était pas retrouvé d'association avec l'ICE considéré en continu. Le risque associé à un ICE inférieur ou égal à la médiane de sa distribution chez les témoins était significativement élevé alors que celui associé à un ICE supérieur à la médiane était proche de 1 ($OR_{ICE < médiane} = 4,09$ et $OR_{ICE > médiane} = 1,44$).

Pour le trichloréthylène et le perchloréthylène, l'ICE a également été analysé selon les quartiles de la distribution (Tableau 17). Pour le trichloréthylène, bien que la relation ne soit pas monotone, l'OR associé au dernier quartile était le plus élevé.

L'analyse selon les quartiles de la distribution de l'ICE du perchloréthylène mettait en évidence un risque élevé limité au premier quartile ($OR_{ICE_Q1}=7,45$; IC 95 % : 1,47-37,7). Les effectifs sont cependant faibles pour cette analyse.

Tableau 17 : Analyses détaillées du risque de cancer des VADS selon l'ICE au perchloréthylène et au trichloréthylène

	Modalités	T	C	OR ^a	IC 95 %	p
Trichloréthylène						
ICE [#]	NE	697	240	1	Réf	
	Q1	17	14	2,38	0,91-6,20	0,08
	Q2	13	6	1,83	0,57-5,93	0,31
	Q3	15	5	0,65	0,15-2,83	0,57
	Q4	15	13	4,33**	1,55-12,1	0,01
Perchloréthylène						
ICE [#]	NE	744	268	1	Réf	
	Q1	3	5	7,45*	1,47-37,7	0,02
	Q2	4	3	1,54	0,19-12,3	0,68
	Q3	3	1	0,50	0,008-31,5	0,74
	Q4	3	1	2,22	0,22-22,7	0,50

[#] : Quartile de la distribution de l'ICE chez les témoins ; T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

4.4.1.4 Expositions conjointes aux solvants chlorés

Compte tenu des liens entre les expositions professionnelles aux solvants (cf. Annexe 7) et des résultats précédents pour les expositions au trichloréthylène et au perchloréthylène, nous avons calculé les OR ajustés selon les combinaisons exclusives d'exposition au trichloréthylène, au perchloréthylène et au chlorure de méthylène. Les résultats figurent dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Association entre le risque de cancer des VADS et exposition au trichloréthylène, perchloréthylène et chlorure de méthylène

	Témoins (n=767)	Cas (n=284)	OR ^a	IC 95 %
Jamais exposé au TRI, ni PER, ni CM	693	246	1	
TRI seul	32	20	1,81	0,81 to 4,04
PER seul	3	0	-	-
TRI et PER	7	9	4,47	1,27 to 15,8
CM seul	8	5	0,50	0,11 to 2,18
TRI et CM	18	8	1,66	0,58 to 4,77
TRI et PER et CM	3	1	2,16	0,19 to 24,1

TRI : trichloréthylène, PER : perchloréthylène, CM : chlorure de méthylène

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p < 0,05

L'OR associé à l'exposition au trichloréthylène seul restait élevé (OR=1,81) mais non significativement et l'OR était légèrement diminué par rapport à l'exposition au trichloréthylène seul ou en association (cf. Tableau 13, OR=2,15 ; IC 95 % : 1,21-3,81). Par contre l'OR associé à la

co-exposition trichloréthylène/perchloréthylène était très élevé (OR=4,47 ; IC 95 % : 1,27-15,8). Cette valeur était compatible avec la multiplication des deux OR associés au trichloréthylène et perchloréthylène présentés dans le Tableau 13. Aucun cas n'ayant été exposé au perchloréthylène seul, il était impossible d'estimer l'effet de l'exposition au seul perchloréthylène. Par ailleurs, l'OR associé au chlorure de méthylène seul était faible et l'effet associé au chlorure de méthylène observé précédemment (Tableau 15, durée supérieure à 10 ans) était sans doute lié aux co-expositions avec le trichloréthylène ou le perchloréthylène.

4.4.1.5 Expositions aux solvants - Analyses par localisation

Les analyses par localisation sont présentées dans le Tableau 19 pour l'exposition considérée en 'Oui/Non' ; les résultats détaillés avec la durée d'exposition et l'ICE figurent en Annexe 8.

L'OR associé à l'exposition au trichloréthylène était élevé pour le larynx (OR=3,80 ; IC 95 % : 1,55-9,32) et la cavité orale (OR=2,12 ; IC 95 % : 0,97-4,60). Pour cette dernière localisation, une relation dose-réponse était mise en évidence avec la durée d'exposition (OR=6,84 ; IC 95 % : 2,11-22,1) et l'ICE (OR=2,73 ; IC 95 % : 1,02-7,32). L'exposition au perchloréthylène était associée avec une augmentation du risque de cancer du larynx (OR=7,95 ; IC 95 % : 1,92-32,9) et de l'oropharynx (OR=3,44 ; IC 95 % : 1,01-11,8) mais sans relation dose-réponse. Un OR significativement élevé de cancer du larynx était associé avec l'exposition aux cétones (OR=2,66 ; IC 95 % : 1,17-6,07) mais sans augmentation du risque avec la durée et l'ICE.

L'exposition au white-spirit était associée avec une augmentation modérée et non significative du risque de cancer de la cavité orale (OR=1,54 ; IC 95 % : 0,90-2,66) mais ce risque augmentait avec l'augmentation de l'ICE (OR_{ICE<médiane}=1,20 ; IC 95 % : 0,56-2,54 et OR_{ICE>médiane}=1,75 ; IC 95 % : 0,91-3,37) et avec la durée d'exposition (OR_{Durée<10 ans}=0,97 ; IC 95 % : 0,48-1,96 et OR_{Durée>10 ans}=2,51 ; IC 95 % : 1,25-5,01).

Pour les autres solvants, l'analyse ne montrait pas d'association exclusive ou préférentielle avec une localisation particulière.

Tableau 19 : Risque de cancer des VADS par localisation associé aux expositions aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Nuisances	T	Larynx		Cavité orale ou pharynx non spécifié		Hypopharynx		Oropharynx		Cavité orale	
		n	n OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)
Chloroforme	10	1	0,44 (0,04-4,56)	0	-	2	0,88 (0,11-7,08)	1	0,25 (0,03-2,34)	1	0,27 (0,03-2,74)
Chlorure de méthylène	30	4	2,00 (0,56-7,20)	1	0,95 (0,09-10,1)	2	1,23 (0,21-7,18)	2	0,42 (0,09-2,02)	5	1,34 (0,44-4,13)
Tétrachlorure de carbone	12	0	-	0	-	2	0,67 (0,08-5,63)	3	0,58 (0,11-2,99)	1	0,21 (0,02-2,32)
Perchloréthylène	13	4	7,95** (1,92-32,9)	0	-	0	-	5	3,44 (1,00-11,8)	1	0,98 (0,11-8,42)
Trichloréthylène	60	10	3,80** (1,55-9,32)	1	0,91 (0,10-8,47)	3	2,45 (0,57-10,5)	13	1,66 (0,78-3,54)	12	2,12 (0,97-4,60)
Essences carburants	9	0	-	1	9,23 (0,44-195)	0	-	3	3,24 (0,62-16,8)	0	-
Essences spéciales	54	7	2,24 (0,82-6,09)	1	0,81 (0,08-8,03)	2	1,05 (0,19-5,78)	7	0,87 (0,35-2,17)	10	1,79 (0,78-4,09)
Gazole	26	4	2,51 (0,66-9,53)	1	3,25 (0,28-38,0)	2	3,60 (0,55-23,4)	5	1,90 (0,60-6,03)	2	0,88 (0,18-4,32)
Benzène	50	6	2,07 (0,72-5,97)	2	2,03 (0,34-12,3)	2	0,97 (0,17-5,43)	9	1,39 (0,58-3,31)	9	1,79 (0,76-4,22)
White-spirit	247	20	1,70 (0,86-3,37)	8	2,32 (0,71-7,58)	11	1,67 (0,65-4,29)	22	0,54* (0,30-0,95)	33	1,54 (0,90-2,66)
Tétrahydrofurane	3	1	10,1 (0,70-146)	1	36,7** (1,40-959)	0	-	0	-	2	8,20* (1,14-59,3)
Ether éthylique	88	2	0,31 (0,07-1,40)	2	1,71 (0,29-9,90)	3	0,74 (0,18-3,04)	8	0,51 (0,22-1,19)	10	0,91 (0,40-2,06)
Cétones	83	11	2,66* (1,17-6,07)	2	1,23 (0,22-6,78)	5	1,93 (0,59-6,26)	14	1,24 (0,62-2,48)	13	1,58 (0,77-3,25)
Alcools	365	22	0,90 (0,46-1,75)	10	1,93 (0,61-6,11)	16	1,43 (0,57-3,56)	41	0,59* (0,36-0,96)	42	1,02 (0,61-1,73)

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; OR : Odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

4.4.1.6 Métiers et secteurs d'activité occupés par les femmes exposées au trichloréthylène et perchloréthylène

Les Figure 14 et Figure 15 montrent, parmi les femmes exposées au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle au trichloréthylène, les secteurs d'activité et les professions occupés lors d'un épisode exposant. Les trois principaux secteurs pourvoyeurs d'exposées au trichloréthylène étaient ceux de l'industrie du cuir et de la chaussure, de la blanchisserie et coiffure et de la fabrication d'équipements de radio et télévision.

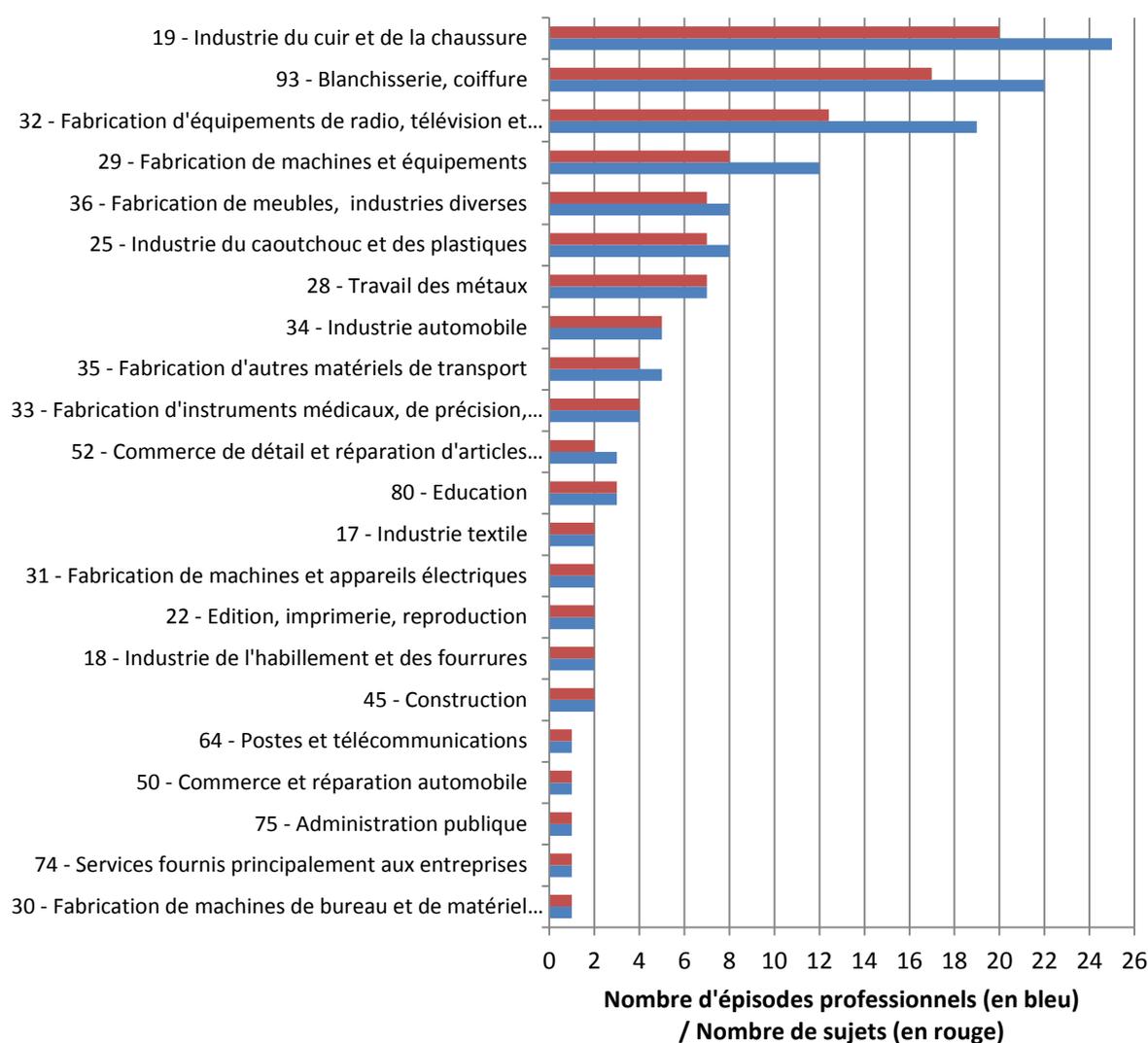


Figure 14 : Liste des secteurs occupés lors d'un épisode exposant au trichloréthylène – Cas et témoins

En regard des secteurs, on retrouvait principalement les professions d’ouvrières de la chaussure, blanchisseuses, dégraisseuses, ouvrières de fabrication d’articles en caoutchouc, monteuses en appareillage électrique et électronique et les soudeuses.

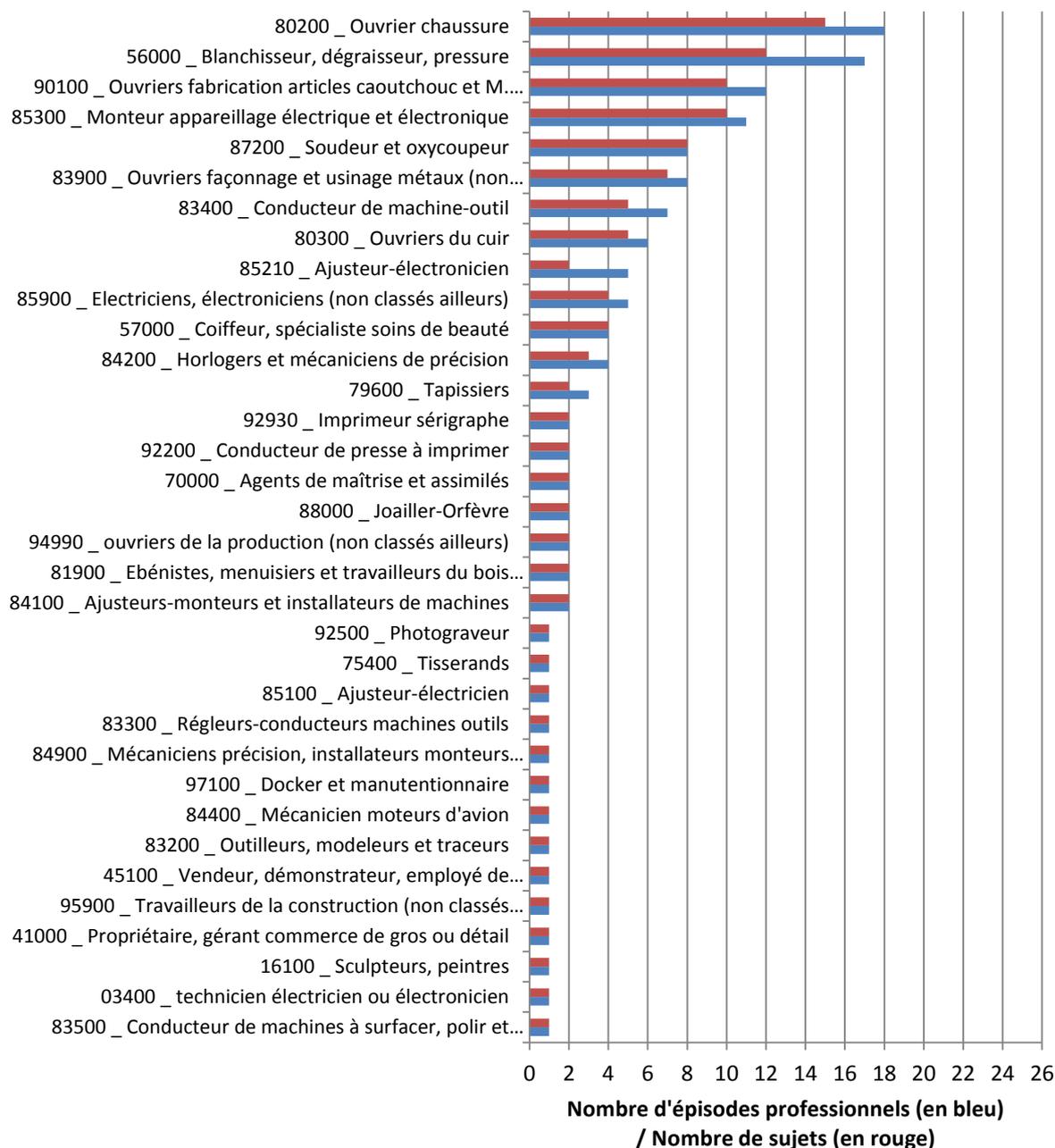


Figure 15 : Liste des professions occupées lors d’un épisode exposant au trichloréthylène – Cas et témoins

Les Figure 16 et Figure 17 montrent, parmi les femmes exposées au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle au perchloréthylène, les secteurs d'activité et les professions occupés lors d'un épisode exposant.

Comme attendu, les deux secteurs de la blanchisserie en gros et en détail étaient les principaux secteurs à l'origine de l'exposition au perchloréthylène chez les cas et les témoins.

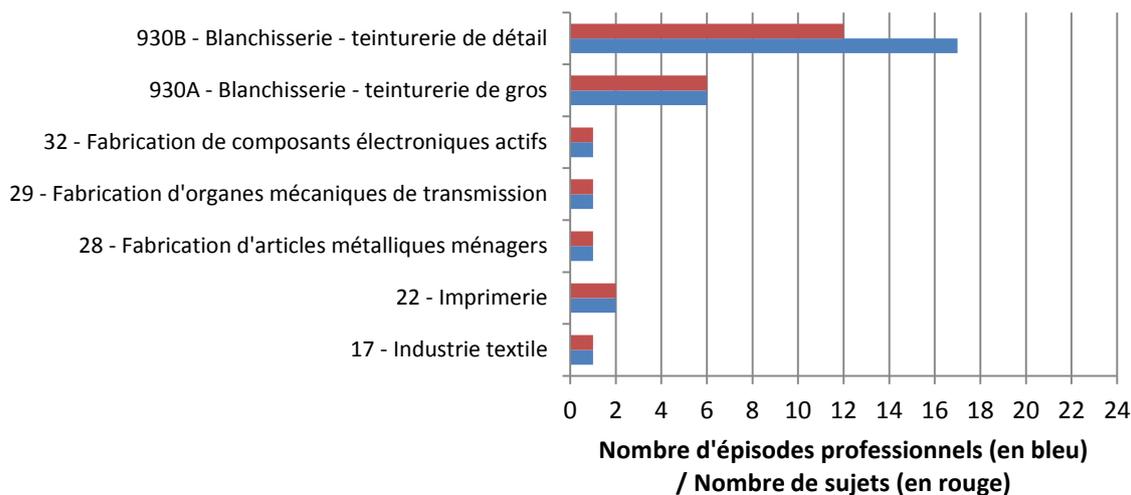


Figure 16 : Liste des secteurs occupés lors d'un épisode exposant au perchloréthylène – Cas et témoins

Pour les professions, on constatait que l'exposition au perchloréthylène était essentiellement le fait des blanchisseuses et dégraisseuses.

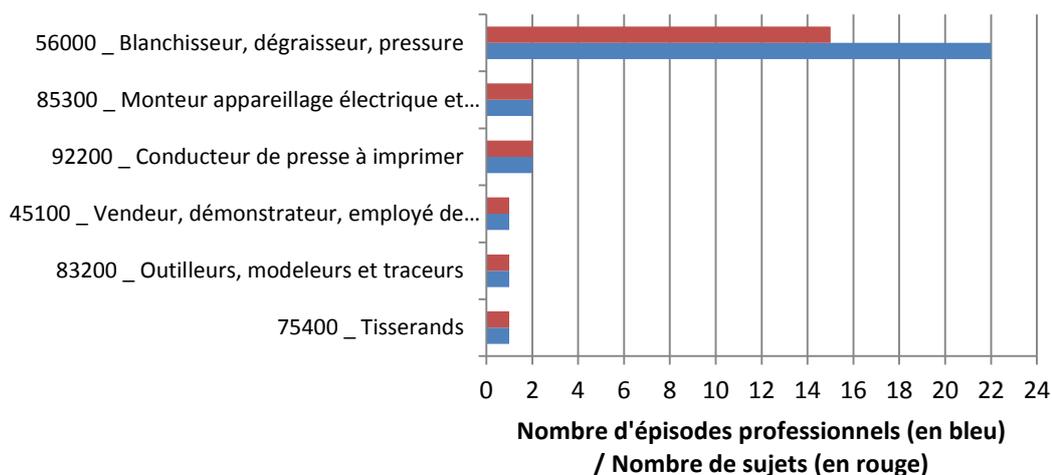


Figure 17 : Liste des professions occupées lors d'un épisode exposant au perchloréthylène – Cas et témoins

4.4.1.7 Expositions aux solvants - Ajustements complémentaires

Afin d'éliminer une confusion résiduelle pouvant être à l'origine des résultats obtenus pour le trichloréthylène et le perchloréthylène, nous avons examiné l'effet d'ajustements complémentaires sur la dernière PCS, l'exposition à l'amiante, facteur de risque reconnu des cancers du larynx, et l'exposition au benzène, qui a pu exister dans l'industrie de la chaussure.

Tableau 20 : Ajustements complémentaires des OR de cancers des VADS associés au trichloréthylène et au perchloréthylène

	Modèle 1			Modèle 1 + PCS			Modèle 1 + exposition à l'amiante			Modèle 1 + exposition au benzène		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Trichloréthylène												
Exposé	2,15**	1,21-3,81	0,009	1,93*	1,07-3,47	0,03	2,25**	1,24-4,10	0,008	2,05*	1,04-4,01	0,04
ICE												
< médiane	2,16*	1,02-4,58	0,04	1,95	0,92-4,17	0,08	2,27*	1,05-4,91	0,04	2,06	0,90-4,72	0,09
≥ médiane	2,13	0,94-4,84	0,07	1,90	0,82-4,42	0,14	2,23	0,97-5,16	0,06	2,03	0,83-4,96	0,12
Durée												
< 10 ans	1,67	0,86-3,24	0,13	1,55	0,79-3,03	0,20	1,76	0,89-3,47	0,11	1,60	0,75-3,39	0,22
≥ 10 ans	4,44**	1,56-12,6	0,005	3,79*	1,29-11,2	0,02	4,77**	1,64-13,8	0,004	4,23*	1,40-12,8	0,01
Perchloréthylène												
Exposé	2,97*	1,05-8,45	0,04	2,41	0,85-6,88	0,10	2,98*	1,04-8,53	0,04	2,50	0,83-7,52	0,10
ICE												
< médiane	4,09*	1,15-14,6	0,029	3,32	0,93-11,8	0,06	4,12*	1,15-14,8	0,03	3,57	0,98-13,1	0,05
≥ médiane	1,44	0,18-11,6	0,73	1,17	0,15-9,34	0,88	1,45	0,18-11,7	0,73	1,07	0,12-9,29	0,95
Durée												
< 10 ans	2,66	0,75-9,40	0,13	2,17	0,61-7,67	0,23	2,66	0,75-9,51	0,13	2,37	0,65-8,66	0,19
≥ 10 ans	3,75	0,64-22,0	0,14	3,01	0,51-17,8	0,22	3,75	0,64-22,0	0,14	2,84	0,45-18,1	0,27

Modèle 1 : ajustement sur le département, l'âge à l'interview, les consommations d'alcool et tabac (et termes d'interactions)

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

L'ajustement sur la dernière PCS occupée ramenait légèrement tous les OR vers la valeur 1. La prise en compte supplémentaire de l'exposition à l'amiante, en plus des consommations d'alcool et de tabac, ne modifiait quasiment pas les OR associés aux expositions au trichloréthylène et au perchloréthylène. L'ajustement supplémentaire sur l'exposition au benzène modifiait aussi très peu les OR associés au trichloréthylène et au perchloréthylène même si certains OR devenaient non significatifs au seuil de 5 %.

4.4.2 Expositions aux poussières et aux fibres

Parmi les sept poussières faisant l'objet d'une matrice dans Matgéné, trois (ciment, silice et fibres céramiques réfractaires) n'ont pu être considérées dans nos analyses en raison d'un nombre de cas exposés trop faible, inférieur à 4.

Nous avons donc étudié les associations entre l'exposition aux poussières d'amiante, de laines minérales, de cuir et de farine et le risque de cancer des VADS.

4.4.2.1 Expositions aux poussières – 'Oui/Non'

Aucune association entre les expositions aux fibres d'amiante et aux poussières de cuir n'était mise en évidence, avant ou après ajustement sur les consommations d'alcool et tabac (Tableau 21). L'OR associé à l'exposition aux laines minérales était supérieur à 1 mais non significativement. Pour l'exposition aux poussières de farine, l'OR était significativement élevé (OR=2,30 ; IC 95 % : 1,24-4,28) et non modifié par l'ajustement complémentaire sur les consommations d'alcool et tabac (OR=2,31 ; IC 95 % : 1,09-4,88).

Tableau 21 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d'exposition

Nuisances	T	C	Modèle 1			Modèle 2		
	n	n	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Amiante	152	49	0,89	0,61-1,29	0,524	1,04	0,65-1,65	0,872
Laines minérales	13	8	1,89	0,75-4,76	0,179	1,77	0,56-5,61	0,329
Cuir	25	7	0,87	0,36-2,13	0,764	0,92	0,32-2,68	0,878
Farine	27	22	2,30**	1,24-4,28	0,008	2,31*	1,09-4,88	0,028

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

Modèle 1 : ajustement sur le département et l'âge à l'interview

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur les consommations d'alcool et tabac (et termes d'interactions)

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

Lorsque le seuil de probabilité qui définit les femmes ayant déjà été exposées au moins une fois au cours de leur vie professionnelle était augmenté (Tableau 22), les intervalles de confiance étaient sensiblement élargis en raison de la diminution des effectifs de cas et de témoins exposés.

L'estimation de l'OR associé à l'exposition à l'amiante au seuil de 50 % était cependant augmentée (de 1,04 à 1,40) mais l'OR restait non significativement différent de 1 (p=0,41). Pour l'exposition à la farine, la force de l'association mesurée par l'OR était légèrement renforcée. Pour l'exposition aux laines minérales, l'OR était augmenté mais les effectifs de femmes exposées avec

une probabilité maximale supérieure à 50 % étaient alors très faibles (2 témoins et 4 cas) et l'intervalle de confiance à 95 % de l'OR était très large.

Tableau 22 : Variation du seuil de probabilité maximale pour définir l'exposition

Nuisances	Exposées : P>0 %					Exposées : P> 50 %				
	T	C	OR _a	IC 95 %	p	T	C	Seuil		
	n	n				n	n	OR _a	IC 95 %	p
Amiante	152	49	1,04	0,65-1,65	0,87	32	16	1,40	0,63-3,12	0,41
Laines minérales	13	8	1,77	0,56-5,61	0,33	2	4	3,04	0,36-25,9	0,31
Cuir	25	7	0,92	0,32-2,68	0,88	17	4	0,79	0,22-2,84	0,72
Farine	27	22	2,31*	1,09-4,88	0,028	21	19	2,96**	1,33-6,58	0,008

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; ORa : Odds ratio ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

* : p <0,05 ; ** : p<0,01

4.4.2.2 Expositions aux poussières - Durée

L'analyse des durées d'exposition (Tableau 23) ne mettait pas en évidence de relation durée-réponse pour l'amiante et le cuir. Pour les laines minérales, seul l'OR associé aux expositions de 10 ans et plus était significativement élevé (OR=7,32 ; IC 95 % : 1,22-43,9) avec une tendance linéaire à la limite de la significativité (p=0,13). Le faible effectif de femmes exposées aux poussières de laines minérales ne permettait pas d'affiner la forme de la relation avec la durée. Le risque élevé lié à l'exposition aux poussières de farine observé précédemment était limité aux durées d'exposition inférieures à 10 ans, sans relation durée-réponse.

Tableau 23 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Durée d'exposition

	Durée d'exposition < 10 ans				Durée d'exposition > 10 ans				Durée d'exposition en continu		
	T	C	OR ^a	IC 95 %	T	C	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	p
Amiante	90	31	1,04	0,60-1,83	62	17	1,02	0,50-2,07	1,00	0,97-1,02	0,81
Laines minérales	10	3	0,79	0,17-3,60	3	5	7,32*	1,22-43,9	1,06	0,98-1,14	0,13
Cuir	18	6	0,80	0,24-2,60	7	1	1,74	0,20-15,2	0,96	0,83-1,11	0,58
Farine	19	17	2,64*	1,13-6,17	8	4	1,49	0,34-6,65	1,02	0,95-1,09	0,58

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p <0,05 ; ** : p<0,01

4.4.2.3 Expositions aux poussières - Indice cumulé d'exposition

Avec l'indice cumulé d'exposition (Tableau 24), dichotomisé à la médiane de sa distribution chez les témoins ou en continu, aucune poussière n'était associée significativement à la survenue d'un cancer des VADS.

Tableau 24 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières – Indice cumulé d'exposition (ICE)

	ICE < Médiane [#]				ICE > Médiane [#]				ICE en continu		P
	T	C	OR ^a	IC 95 %	T	C	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	
Amiante	76	13	0,71	0,34-1,49	76	35	1,30	0,74-2,28	1,03	0,94-1,13	0,57
Laines minérales	6	4	2,19	0,46-10,5	7	4	1,41	0,27-7,45	2,32	0,00-353	0,82
Cuir	13	5	1,56	0,39-6,29	12	2	0,49	0,09-2,77	0,98	0,93-1,04	0,60
Farine	14	11	2,01	0,70-5,74	13	10	2,62	0,93-7,38	1,03	1,00-1,06	0,07

[#]: Médiane de la distribution de l'ICE chez les témoins ; T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p <0,05 ; ** : p<0,01

On notait toutefois, pour l'exposition aux poussières de farine, une tendance à la limite de la significativité ($p_{\text{tendance linéaire}}=0,07$). Ce résultat contrastait avec celui de la durée d'exposition pour laquelle la tendance linéaire était nettement non significative ($p_{\text{tendance linéaire}}=0,58$). Les associations avec la probabilité et le niveau d'exposition ont été examinées de façon plus détaillée. La classe la plus élevée de la probabilité maximale d'exposition ($P>90\%$) était associée au risque le plus élevé (Tableau 25) ; selon le niveau d'exposition, aucune tendance n'était mise en évidence.

Tableau 25 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières de farine – Probabilité maximale et niveau maximal

Exposition aux poussières de farine					
	T	C	OR ^a	IC 95 %	p
Probabilité maximale					
P≤1 %	737	260	1	Réf.	
1<P≤10 %	0	1	-	-	
10<P≤50 %	6	2	0,23	0,03-1,75	0,16
50<P≤90 %	4	1	0,99	0,09-10,7	0,99
P>90 %	17	18	3,52**	1,49-8,29	0,004
Niveau maximal (mg/m³)					
N=0	737	260	1	Réf.	
0<N<2,5	15	11	1,89	0,68-5,26	0,22
2,5≤N<5	6	6	3,67	0,86-15,6	0,08
5≤N<10	6	5	2,25	0,49-10,3	0,30
10≤N<20	0	0	-	-	

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

* : p <0,05 ; ** : p<0,01

Une légère augmentation de l'OR avec l'ICE était également observée pour l'exposition aux fibres d'amiante. L'analyse en fonction de la probabilité et de l'intensité d'exposition (Tableau 26), montrait une augmentation assez nette bien que non significative des OR avec la probabilité d'exposition. Lorsque la probabilité maximale était considérée comme ordinale, l'OR était égal à 1,08 (IC 95 % : 0,88-1,32 ; p=0,47). En revanche, aucune association n'était observée avec l'intensité. On notait que les différents indices d'exposition étaient le plus fréquemment bas et que très peu de femmes avaient été exposées à des probabilités ou intensités élevées.

Tableau 26 : Association entre cancer des VADS et exposition aux poussières d'amiante – Probabilité maximale et intensité

Exposition aux poussières d'amiante					
	T	C	OR ^a	IC 95 %	p
Probabilité maximale					
P≤1 %	615	235	1	Réf.	
1<P≤5 %	66	10	0,70	0,31-1,60	0,40
5<P≤30 %	54	23	1,14	0,59-2,22	0,70
30<P≤70 %	23	10	1,21	0,46-3,20	0,70
P>70 %	9	6	1,88	0,46-7,63	0,37
Intensité maximale liée aux tâches (f.ml)					
I≤0,0001	643	246	1	Réf.	
0,0001<I≤0,01	28	6	0,72	0,25-2,11	0,56
0,01<I≤0,1	53	11	1,21	0,55-2,70	0,63
0,1<I≤1	23	11	1,15	0,43-3,09	0,77
1<I≤10	16	8	1,06	0,36-3,13	0,91
I>10	4	2	0,43	0,04-4,94	0,50
Intensité maximale liée à l'ambiance					
I≤0,0001	699	251	1	Réf.	
0,0001<I≤0,01	10	6	2,80	0,86-9,10	0,09
0,01<I≤0,1	56	25	1,18	0,61-2,26	0,62
0,1<I≤1					
1<I≤10	2	2	1,57	0,16-15,1	0,70
I>10					

T : nombre de témoins exposés ; C : nombre de cas exposés

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

4.4.2.4 Expositions aux poussières – Analyses par localisation

Les analyses par localisation sont présentées dans le Tableau 27 pour l'exposition considérée en 'Oui/Non' ; les résultats détaillés avec la durée cumulée d'exposition et l'ICE figurent en Annexe 9.

Pour les fibres d'amiante, on constate que les OR sont supérieurs à 1 pour le larynx, l'oropharynx et les cancers de la 'cavité orale, pharynx et non précisée'. Pour le larynx et l'oropharynx, on note une augmentation des OR avec l'ICE mais non significativement.

Pour les poussières de farine, les OR étaient augmentés pour toutes les localisations. On constatait des OR particulièrement élevés pour l'hypopharynx mais sans relation nette avec la dose cumulée ou la durée. Pour les cancers de la cavité orale et du larynx, il existait une augmentation des OR avec l'augmentation de l'ICE et de la durée.

Pour les poussières de laines minérales et de cuir, les effectifs par localisation étaient faibles et les intervalles de confiance très larges. Aucune femme atteinte d'un cancer de l'oropharynx, de l'hypopharynx et de la 'cavité orale, pharynx et non précisée' n'avait été exposée aux poussières de cuir.

Tableau 27 : Risque de cancer des VADS par localisation associé aux expositions aux poussières

	T		Cavité orale		Oropharynx			Hypopharynx			Cavité orale ou pharynx non spécifié			Larynx		
	n	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %
Amiante	152	14	0,92	0,47-1,81	19	1,04	0,56-1,92	3	0,72	0,18-2,89	4	1,19	0,32-4,45	9	1,24	0,53-2,87
Laines minérales	13	3	2,18	0,53-8,94	3	1,54	0,32-7,36	-			1	5,15	0,44-60,5	1	1,41	0,16-12,8
Cuir	25	4	1,77	0,52-6,02	-			-			-			3	2,17	0,46-10,2
Farine	27	6	2,55	0,92-7,08	8	2,16	0,83-5,61	4	5,28*	1,33-21,0	2	2,44	0,38-15,6	4	2,30	0,67-7,86

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; OR : Odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$

4.4.2.5 Expositions aux poussières – Ajustements complémentaires

Afin d'éliminer une confusion résiduelle pouvant être à l'origine des résultats obtenus pour les expositions aux poussières de farine et aux laines minérales, nous avons examiné l'effet d'ajustements complémentaires sur la dernière PCS et l'exposition à l'amiante.

Tableau 28 : Ajustements complémentaires des OR associés aux poussières de farine et aux laines minérales

	Modèle 1			Modèle 1 + dernière PCS			Modèle 1 + exposition à l'amiante			Modèle 1 + dernière PCS + exposition à l'amiante		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Poussières de farine												
Exposé	2,31	1,09-4,88	0,03	1,93	0,89-4,20	0,10	2,31	1,09-4,88	0,03	1,96	0,89-4,27	0,09
ICE												
< médiane	2,01	0,70-5,74	0,19	1,82	0,62-5,34	0,28	2,00	0,70-5,74	0,20	1,85	0,63-5,48	0,26
≥ médiane	2,62	0,93-7,38	0,07	2,05	0,70-6,05	0,19	2,62	0,93-7,38	0,07	2,06	0,70-6,10	0,19
Durée												
< 10 ans	2,64	1,13-6,17	0,02	2,28	0,94-5,52	0,07	2,64	1,12-6,19	0,03	2,33	0,96-5,66	0,06
≥ 10 ans	1,49	0,34-6,65	0,60	1,18	0,26-5,35	0,83	1,49	0,34-6,64	0,60	1,18	0,26-5,36	0,83
Fibres de laines minérales												
Exposé	1,77	0,56-5,61	0,33	2,02	0,60-6,78	0,25	1,79	0,53-6,04	0,34	2,28	0,64-8,20	0,21
ICE												
< médiane	2,19	0,46-10,6	0,33	3,06	0,57-16,5	0,19	2,22	0,44-11,1	0,33	3,43	0,61-19,5	0,16
≥ médiane	1,41	0,27-7,45	0,69	1,37	0,25-7,45	0,71	1,43	0,26-7,91	0,68	1,56	0,27-8,89	0,62
Durée												
< 10 ans	0,79	0,17-3,60	0,76	0,89	0,18-4,31	0,88	0,80	0,17-3,82	0,78	1,00	0,19-5,16	0,99
≥ 10 ans	7,32	1,22-43,9	0,03	8,63	1,27-58,5	0,03	7,35	1,18-45,9	0,03	9,61	1,35-68,3	0,02

Modèle 1 : ajustement sur le département, l'âge à l'interview, les consommations d'alcool et tabac (et termes d'interactions)

L'ajustement sur la dernière PCS ramenait les OR associés aux poussières de farine vers la valeur 1 mais renforçait légèrement les OR associés aux laines minérales. La prise en compte de l'exposition à l'amiante ne modifiait quasiment pas les OR associés aux poussières de farine et aux laines minérales. De même, l'ajustement supplémentaire conjoint sur l'amiante et la dernière PCS ne modifiait pas sensiblement les OR associés aux poussières de farine et aux laines minérales par rapport à l'ajustement complémentaire sur la seule PCS.

Les résultats étaient similaires lorsque, pour définir l'exposition à l'amiante, seules les femmes ayant occupé au moins un emploi associé à une probabilité d'exposition à l'amiante supérieure à 30 % étaient considérées comme exposées.

4.4.2.6 Expositions conjointes à l'amiante et aux laines minérales

Les expositions conjointes à l'amiante et aux laines minérales ont également été étudiées (Tableau 29).

Tableau 29 : Exposition conjointe à l'amiante et aux laines minérales

	Témoins (n=758)	Cas (n=277)	OR ^a	IC 95 %	p
Ni AM ni LM	605	228	1		
LM seul	1	1	2,10	0,02-266	0,77
AM seul	140	41	0,99	0,60-1,62	0,96
AM + LM	12	7	1,75	0,54-5,74	0,35

AM: amiante, LM: laines minérales

^a : OR ajustés sur le département, l'âge à l'interview et les consommations d'alcool et tabac

Seules deux femmes (un cas et un témoin) avaient été exposées aux laines minérales sans avoir été exposées à l'amiante. L'OR associé à une exposition conjointe aux laines minérales et à l'amiante était plus élevé que l'OR associé à l'exposition à l'amiante seul. Cependant, les femmes exposées à la fois à l'amiante et aux laines minérales avaient des niveaux d'exposition cumulés à l'amiante plus élevés ($ICE_{moyen}=5,2$) que les femmes exposées exclusivement à l'amiante ($ICE_{moyen}=0,31$). Les faibles effectifs ne permettaient pas d'analyse plus détaillée.

5. Discussion

5.1 Professions et secteurs d'activité

Globalement, les résultats mettent en évidence plusieurs professions et secteurs d'activité associés à des risques augmentés de cancer des VADS. C'est le cas des professions telles que les *Propriétaires et gérantes de commerce*, les *VRP*, les *Vendeuses, employées de commerce* et les *Vendeuses ambulantes ou à domicile* et aussi les *Nettoyeuses et employées de ménage*, les *Boulangères, pâtissières, confiseuses*, les *Monteuses en appareillage électrique et électronique* et les *Soudeuses*. Pour les secteurs d'activité, il s'agit du *Commerce de véhicule automobile*, de *l'Entretien et réparation de véhicules automobiles*, du *Commerce de détail en magasin non spécialisé*, du *Commerce de détail hors magasin* et de la *Fabrication d'équipements de radio, télé et communication*.

Nos résultats mettent aussi en évidence des risques diminués de cancer des VADS associés aux professions d'*Enseignantes* et aux secteurs d'activité de *l'Enseignement*.

5.1.1 Enseignantes et secteurs de l'enseignement

Chez les enseignantes, nous observons une diminution significative du risque de cancer des VADS, et une tendance significative avec la durée d'emploi. Ce résultat est confirmé par l'analyse par secteur d'activité avec aussi une diminution du risque avec la durée d'emploi. Il existe tout de même une exception pour le secteur de la *Formation permanente et autres activités d'enseignement*, qui comprend les écoles de conduite et la formation pour adultes, pour lequel le risque est élevé, avec une tendance à l'accroissement du risque avec la durée d'emploi. Ces résultats (moindre risque associé aux professions d'enseignants et au secteur de l'éducation) ont déjà été retrouvés par d'autres, chez les hommes [Wortley P. et coll. 1992, Paget-Bailly S. et coll. 2013] comme chez les femmes [Richiardi L. et coll. 2011].

5.1.2 Monteuses en appareillage électrique et électronique

Nous avons trouvé un OR élevé, augmentant avec la durée d'emploi pour les *Monteuses en appareillage électrique et électronique*. Cette augmentation est également retrouvée dans le secteur de la *Fabrication d'équipement de radio, télévision et communication*. Pour ces professions, la littérature est partagée.

Chez les femmes, deux études cas-témoins [Huebner W.W. et coll. 1992, Richiardi L. et coll. 2011] ont rapporté des OR proches de 1 pour les *Monteuses en électricité et électronique*. A l'inverse, une étude menée à partir des registres des cancers des pays nordiques [Pukkala E. et coll. 2009] met en évidence un SIR significativement élevé de cancers du larynx chez les femmes ayant occupé cette profession.

Les études portant chez les hommes ou principalement chez les hommes sont également peu cohérentes : deux études [De Stefani E. et coll. 1998, Dietz A. et coll. 2004] ne mettent en évidence aucune augmentation de risque de cancer des VADS associée à ces professions tandis que deux études plus récentes [Richiardi L. et coll. 2011, Paget-Bailly S. et coll. 2013], dont une conduite à partir d'Icare, montrent une augmentation de risque chez les hommes ayant occupé ces professions.

5.1.3 Soudeuses et oxycoupeuses

Des résultats similaires à ceux des *Monteuses en appareillage électrique et électronique* ont été mis en évidence pour les *Soudeuses et oxycoupeuses*. Ces dernières professions peuvent exposer aux fumées de soudage, à l'amiante utilisé en protection et à des agents dégraissant utilisés avant le soudage.

Plusieurs études [Huebner W.W. et coll. 1992, Schildt E.B. et coll. 1999, Dietz A. et coll. 2004] n'ont pas mis en évidence de risque associé à cette profession tandis que d'autres [Brown L.M. et coll. 1988, Shangina O. et coll. 2006, Paget-Bailly S. et coll. 2013] montraient une augmentation de risque. Les femmes soudeuses incluses dans Icare pratiquaient principalement de la brasure et utilisaient donc des flux de brasage contenant de la colophane. Il a été montré [Smith P.A. et coll. 2000] que la dégradation thermique de la colophane produit de grandes quantités de formaldéhyde, classé cancérigène avéré par le CIRC pour son association avec le cancer du nasopharynx, la leucémie et son lien possible avec le cancer naso-sinusien (cf.1.2.2.2.1). Par ailleurs, les femmes pratiquant des soudures rapportaient également qu'elles utilisaient de l'acide chlorhydrique ou sulfurique pour dégraisser les pièces métalliques avant soudage. Ces acides forts pourraient aussi être à l'origine de l'excès de risque observé.

5.1.4 Ouvrières de l'alimentation et des boissons

Globalement, avoir déjà occupé la profession d'*Ouvrières de l'alimentation et des boissons* était associé à un risque élevé. Ce risque concernait principalement les *Boulangères, pâtissières et confiseuses*. Des augmentations de risque ont également été rapportées par d'autres auteurs chez

les hommes [De Stefani E. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2000, Boffetta P. et coll. 2003, Dietz A. et coll. 2004, Paget-Bailly S. et coll. 2013] et chez les femmes [Pukkala E. et coll. 2009]. Des augmentations de risque, d'ampleur plus faible, sont aussi retrouvées pour les secteurs de l'agro-alimentaire. L'utilisation de conservateurs comme les nitrosamines et d'agents nettoyant et désinfectant comme le formaldéhyde ou le trichlorure d'azote peuvent être à l'origine d'expositions des ouvriers de fabrication de ce secteur [Massin N. et coll. 2007]. D'autres études [Huebner W.W. et coll. 1992, Richiardi L. et coll. 2011] n'ont pas mis en évidence de risque élevé chez les femmes ayant travaillé dans des secteurs ou des professions en relation avec la fabrication d'aliments.

5.1.5 Ouvrières agricoles d'élevage de bétail laitier et ouvrières pépiniéristes, jardinières

Ces deux professions agricoles étaient associées dans notre étude à des OR élevés, entre 2 et 4.

Dans la littérature, un risque élevé associé au travail dans l'agriculture a été retrouvé, chez les femmes, dans une étude [Huebner W.W. et coll. 1992] avec un OR ajusté sur les consommations d'alcool et de tabac de 2,8 (IC 95 % : 0,98-8,02). Une autre étude, rapportant des résultats également chez les femmes, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque en lien avec l'agriculture [Richiardi L. et coll. 2011]. Les résultats des études conduites chez les hommes ou principalement chez les hommes sont également discordants. Certaines études rapportent des risques élevés [Flanders W.D. et coll. 1984, Zagraniski R.T. et coll. 1986, Boffetta P. et coll. 2003, Richiardi L. et coll. 2011] et d'autres ne rapportent pas d'augmentation de risque [Brown L.M. et coll. 1988, Haguenoer J.M. et coll. 1990, Merletti F. et coll. 1991, Huebner W.W. et coll. 1992, Wortley P. et coll. 1992, De Stefani E. et coll. 1998, Elci O.C. et coll. 2001, Pukkala E. et coll. 2009].

Le travail dans l'agriculture peut exposer à un large éventail de produits chimiques, d'herbicides, d'insecticides, de carburants, de fumées de moteurs, de poussières et d'organismes pathogènes (virus, bactéries, champignons).

5.1.6 Vendeuses ambulantes, gérantes de commerce

Nous avons mis en évidence des OR élevés associés aux professions de *Vendeuses ambulantes* ou *Gérantes de commerce de gros ou de détail*. Aucune étude rapportant des résultats sur ces professions en lien avec la survenue de cancer des VADS n'a été retrouvée dans la littérature et nous n'avons pas trouvé d'autre explication possible qu'un effet du hasard.

5.1.7 Coiffeuses

Le risque de cancer des VADS en lien avec les métiers de la coiffure fait l'objet d'un débat dans la littérature en raison de l'utilisation de produits potentiellement dangereux. Le CIRC [IARC 2010] a classé ce métier comme cancérogène probable (groupe 2A) pour ses liens avec le cancer de la vessie.

Chez les femmes, deux études ont trouvé des risques légèrement élevés mais sans ajustement sur la consommation d'alcool ou de tabac. La première rapporte l'incidence des cancers dans une cohorte de coiffeurs et coiffeuses en Suède [Czene K. et coll. 2003] et met en évidence un SIR de 1,24 (IC 95 % : 0,87-1,72) chez les femmes et de 1,51 (IC 95 % : 1,13-1,99) chez les hommes. La seconde [Ji J. et coll. 2005], menée aussi en Suède, à partir du registre national des cancers et des informations statistiques sur les emplois, met en évidence un SIR de 1,57 (IC 95 % : 1,02–2,23) chez les femmes et de 1,39 (IC 95 % : 1,03–1,81) chez les hommes.

D'autres études [Huebner W.W. et coll. 1992, Richiardi L. et coll. 2011] mais de type cas-témoins avec ajustement sur les consommations de tabac et d'alcool n'ont, comme nous, pas retrouvé d'association entre le cancer des VADS et cette profession.

5.1.8 Métiers du nettoyage à sec, blanchisserie

A partir des données de la même étude cas-témoins Icare, mais limitée aux hommes, un risque important de cancers des VADS, avec un OR de l'ordre de 7, avait été mis en évidence en association avec le fait d'avoir occupé un emploi de *Nettoyeurs à sec et blanchisseurs* [Paget-Bailly S. et coll. 2013]. Ces professions peuvent être exposées à des solvants chlorés, perchloréthylène surtout et trichloréthylène dans une moindre mesure. Dans le reste de la littérature, les deux études cas-témoins présentant des résultats pour les femmes [Huebner W.W. et coll. 1992, Richiardi L. et coll. 2011] ne mettent pas non plus en évidence de risque accru pour cette profession.

Dans notre étude, limitée aux femmes, 10 cas et 20 témoins avaient déjà occupé au moins une fois dans leur vie professionnelle un tel emploi et aucun risque associé n'a été mis en évidence (OR=1,06 ; IC 95 % : 0,38-2,95). Compte tenu des effectifs concernés, notre résultat ne peut pas s'expliquer complètement par un manque de puissance. Plus vraisemblablement, les femmes exerçant ces emplois ne réalisent pas les mêmes tâches que les hommes. Parmi ces 30 femmes ayant exercé cette profession, seules 16 l'ont exercée spécifiquement dans le secteur de la blanchisserie. Or, c'est sans doute dans ce secteur que surviennent les expositions les plus

importantes aux solvants chlorés tandis que la profession de blanchisseuses dans d'autres secteurs est sûrement moins susceptible d'exposer à ces solvants qu'à des produits de lavage « classiques », non solvantés. Ainsi, la matrice Matgéné ne considère pas l'ensemble des *560-Blanchisseuses, dégraisseuses* comme exposées au perchloréthylène mais uniquement celles ayant exercé cette profession dans les secteurs de la blanchisserie de gros ou de détail (NAF 930.A et 930.B). En considérant les 16 femmes ayant occupé les professions de *560-Blanchisseuses, dégraisseuses* dans les secteurs *93.0A-Blanchisserie-teinturerie de gros* ou *93.0B-Blanchisserie-teinturerie de détail*, l'OR ajusté était de 1,90 (IC 95 % : 0,51-7,12), plus élevé que celui estimé pour les 30 femmes ayant été *560-Blanchisseuses, dégraisseuses* quel que soit le secteur (OR=1,06 ; IC 95 % : 0,38-2,95). Il s'agit donc là, au moins pour partie, d'une explication plausible à l'absence de résultats observée dans l'analyse par profession.

5.1.9 Métiers du nettoyage et du ménage industriel et de bureau

Nous avons mis en évidence une augmentation modérée et non significative du risque de cancer des VADS pour les *Nettoyeuses, employées de ménage*. Cette profession a pourtant été retrouvée associée à des OR élevés dans les études portant sur des hommes [Merletti F. et coll. 1991, Muscat J.E. et coll. 1992, Pukkala E. et coll. 2009, Richiardi L. et coll. 2011, Paget-Bailly S. et coll. 2013]. Dans les deux études cas témoins rapportant des résultats sur les femmes, la première [Richiardi L. et coll. 2011] ne retrouve pas d'augmentation de risque et la seconde [Huebner W.W. et coll. 1992] un risque modéré, non significatif.

5.1.10 Synthèse de l'étude des intitulés d'emploi

Par rapport aux résultats des mêmes analyses menées chez les hommes d'Icare [Paget-Bailly S. et coll. 2013], nos résultats sur les femmes sont globalement moins nombreux et moins significatifs. Une des raisons tient bien sûr à la différence d'effectifs, les cas de cancer des VADS chez les hommes étant bien plus nombreux. Une autre tient au fait que les femmes n'exercent pas les mêmes emplois que les hommes. Sur les 10 professions avec des risques élevés et une relation significative avec la durée d'emploi observée chez les hommes d'Icare, six n'ont jamais été occupées par les femmes, cas ou témoins, de notre échantillon. Il s'agit des *Pompiers, Ouvriers de la production et du traitement des métaux, des Plombiers et tuyauteurs, des Monteurs de charpentes et de structures métalliques, des Maçons, briqueteurs et carreleurs* et des *Couvreurs*.

Nous avons choisi de présenter préférentiellement les résultats des analyses sans ajustement sur le diplôme. Cet ajustement est très discuté dans les analyses par intitulé d'emploi. Pour certains

[Richiardi L. et coll. 2002], il permet de prendre en compte une confusion résiduelle liée au mode de vie (alimentation, hygiène...). Pour d'autres [Brisson C. et coll. 1987], il risque d'avoir pour effet un surajustement, la profession étant très liée au diplôme. Dans notre étude, l'ajustement supplémentaire sur le diplôme générerait très peu de changements sur les estimations des OR et ne remettrait pas en cause le sens ni la force des associations observées.

En résumé, nous avons identifié plusieurs professions et secteurs d'activité associés à un risque élevé de cancer des VADS. Ces professions ou secteurs (*Ouvrières de l'alimentation et des boissons, Monteuses en appareillage électrique ou électronique, Soudeuses et oxycoupeuses*) peuvent être à l'origine d'expositions professionnelles aux solvants, aux métaux, aux fumées de soudage et à diverses poussières. Le risque observé chez les *Boulangères, pâtissières* peut aussi évoquer un rôle des poussières de farine.

Ces résultats ont donc aidé à formuler des hypothèses sur les nuisances que nous avons investiguées, au moins pour certaines, dans la seconde partie de ce travail en utilisant des matrices emplois-expositions spécifiques pour différentes nuisances.

5.2 Expositions professionnelles aux solvants

Globalement, nos résultats mettent en évidence des associations entre le risque de cancer des VADS et l'exposition au perchloréthylène et au trichloréthylène. Ces associations persistent après l'ajustement sur les consommations d'alcool et de tabac ainsi que sur d'autres facteurs de confusion possibles comme le niveau d'étude, la dernière PCS, l'exposition au benzène ou l'exposition à l'amiante. Pour ces deux solvants chlorés, les OR augmentent avec la durée d'exposition et, pour le trichloréthylène, avec l'indice cumulé d'exposition. Les risques associés aux autres solvants sont parfois légèrement augmentés mais non significativement et sans relation dose ou durée-effet.

5.2.1 Résultats pour le trichloréthylène

Le trichloréthylène est un des solvants chlorés le plus utilisé. Il est largement utilisé comme intermédiaire de synthèse dans l'industrie de la chimie organique, comme solvant pour le dégraissage des pièces métalliques, le nettoyage à sec (dans une moindre mesure que le perchloréthylène) et comme diluant de colles, adhésifs et peintures. Le trichloréthylène a été récemment classé en cancérogène avéré (groupe 1) par le CIRC en raison de son lien causal avec le cancer du rein et de son association avec les lymphomes non hodgkiniens et l'hépatocarcinome.

La majorité des informations épidémiologiques sur les associations entre le cancer et l'exposition professionnelle au trichloréthylène provient de cohortes qui incluent peu de cas de cancer des VADS, particulièrement chez les femmes. En 2000, Wartenberg et coll. [Wartenberg D. et coll. 2000] ont réalisé une revue de la littérature et une méta-analyse sur le lien entre trichloréthylène et cancer. Ils ont conclu à une faible suggestion d'une augmentation du risque du cancer du larynx mais à l'absence d'association avec les cancers de la cavité orale et les cancers du pharynx, malgré une forte hétérogénéité entre les études. Cette absence d'association avec les cancers de la cavité orale et du pharynx est confirmée par une autre méta-analyse, plus récente et portant sur des études supplémentaires [Paget-Bailly S. et coll. 2011]. Il est toutefois important de noter que ce dernier résultat porte sur les solvants sans distinction entre le trichloréthylène et les autres solvants.

En 2003, Raaschou-Nielsen et coll. [Raaschou-Nielsen O. et coll. 2003] ont analysé les données d'une cohorte danoise incluant les salariés de 340 entreprises ayant une utilisation documentée de trichloréthylène. Ils ont observé chez les femmes des SIR de 1,8 pour les cancers de la cavité orale

et du pharynx (10 cas observés) et de 1,7 pour les cancers du larynx (3 cas observés). Chez les hommes, les SIR étaient plus faibles, autour de 1,1 et 1,2 respectivement.

En 2013, Hansen et coll. [Hansen J. et coll. 2013] ont regroupé les données de 5 553 travailleurs de Finlande, Suède et Danemark avec des données d'exposition individuelle au trichloréthylène. Ils ont mis en évidence un SIR de cancer de la cavité orale et du pharynx de 1,7 (IC 95 % : 0,7-3,4) chez les hommes (8 cas observés) et de 2,9 (IC 95 % : 0,4-10,6) chez les femmes (2 cas observés). Pour le larynx, le SIR était de 1,5 (IC 95 % : 0,7-2,6) chez les hommes (11 cas observés) et aucun cas féminin n'avait été enregistré.

Dans une cohorte d'ouvriers de maintenance aérienne, Radican et coll. [Radican L. et coll. 2008] ont observé un risque relatif de décès par cancer de la cavité orale et du pharynx non significativement élevé chez les ouvriers exposés au trichloréthylène par rapport aux non exposés ; le risque relatif était de 1,2 chez les hommes (10 cas exposés, IC 95 % : 0,3-4,4) et de 1,08 chez les femmes (2 cas exposés, IC 95 % : 0,2-6,5) ; aucune tendance avec l'exposition cumulée n'était mise en évidence.

Au total, plusieurs études portant sur le lien entre l'exposition au trichloréthylène et la survenue de cas de cancer des VADS (cavité orale, pharynx et larynx) ont mis en évidence des risques non significativement augmentés. Le faible nombre de cas inclus et le manque de données sur les facteurs de confusion rendent l'interprétation de ces résultats difficile. En effet, nous avons vu que l'ajustement sur les consommations d'alcool et de tabac (cf. § 4.4.1.1 et Tableau 13), facteurs de risque majeurs, peut renforcer l'estimation de l'OR (c'est particulièrement le cas pour le perchloréthylène).

Nos résultats mettent en évidence une augmentation significative du risque de cancer des VADS avec l'exposition au trichloréthylène. Par rapport à la littérature, ces résultats sont concordants mais ils se basent sur des effectifs plus élevés et ils ont été ajustés sur les deux principaux facteurs de risque des cancers des VADS (consommations d'alcool et de tabac).

Nous avons également mis en évidence une relation durée-réponse avec une augmentation importante du risque avec la durée d'exposition. Pour la dose cumulée, approchée par l'indice cumulé d'exposition, les résultats sont moins nets car le risque associé aux ICE inférieurs à la médiane est du même ordre que celui associé aux ICE supérieurs à la médiane. L'examen de la relation avec l'ICE en quartiles montrait un risque important pour le premier quartile (OR=2,4 ; IC

95 % : 0,9-6,2), modéré pour le 2^{ème} quartile (OR=1,8 ; IC 95 % : 0,6-5,9), inférieur à 1 pour le troisième quartile (OR=0,7 ; IC 95 % : 0,2-2,8) et très élevé pour le 4^{ème} quartile (OR=4,3 ; IC 95 % : 1,6-12,1). Toutefois, il n’y avait pas d’écart significatif à la linéarité, le test de chi2 du rapport de vraisemblance entre le modèle contenant les 3 splines cubiques restreints et celui contenant uniquement le premier spline cubique était non significatif (Chi2=3,77 ; p=0,15). Nous avons choisi de présenter aussi l’ICE en continu (OR=1,02 ; IC 95 % : 1,00-1,04 ; p=0,027). Il était en effet difficile de chercher une meilleure modélisation de l’effet de l’ICE du trichloréthylène en raison d’effectifs limités et de la difficulté de présenter des résultats obtenus à partir de modélisations plus complexes.

Par localisation, l’augmentation de risque était plus élevée pour le larynx (OR=3,8 ; IC 95 % : 1,6-9,3 ; 10 cas exposés) que pour l’oropharynx (OR=1,7 ; IC 95 % : 0,8-3,5 ; 13 cas exposés) et la cavité orale (OR=2,1 ; IC 95 % : 0,97-4,6 ; 12 cas exposés) mais aucune localisation n’était spécifiquement liée à l’exposition au trichloréthylène.

5.2.2 Résultats pour le perchloréthylène

Depuis les années 50, le perchloréthylène a été très utilisé dans le nettoyage à sec, le dégraissage des métaux et le nettoyage de machines ou d’équipements. Le CIRC l’a classé comme cancérigène probable pour l’homme. Depuis les années 1990, son usage comme dégraissant des métaux s’est réduit [SFC 2016] mais il reste utilisé, sous des conditions plus strictes, pour le nettoyage à sec des vêtements. Les données de la littérature sur le lien entre l’exposition professionnelle au perchloréthylène et le risque de cancer des VADS sont très limitées.

Dans une cohorte de nettoyeurs à sec, Blair et coll. [Blair A. et coll. 2003] ont trouvé un SMR de cancer du larynx significativement augmenté chez les ouvriers exposés aux niveaux les plus élevés de perchloréthylène. En revanche, aucun excès de décès par cancer de la cavité orale ou du pharynx n’était observé. Calvert et coll. [Calvert G.M. et coll. 2011], également à partir d’une cohorte d’ouvriers du nettoyage à sec, ont mis en évidence un SMR pour le cancer de la langue de 4,5 (5 décès observés, IC 95 % : 1,5-10,5) et de 2,1 (3 décès observés, IC 95 % : 0,4-6,2) pour le cancer du larynx. Les résultats de ces deux cohortes portent sur des effectifs très faibles et n’ont pas pu prendre en compte d’informations sur les facteurs de confusion.

Une étude cas-témoins portant sur l’exposition au perchloréthylène [Vaughan T.L. et coll. 1997] a mis en évidence, après ajustement sur les consommations d’alcool et de tabac, un OR augmenté de 1,6

(15 cas exposés, IC 95 % : 0,6-4,4). Dans notre analyse, nous trouvons des résultats similaires chez les femmes avec un OR de 2,97 (10 cas exposés, IC 95 % : 1,1-8,5) et un risque particulièrement élevé pour le larynx (4 cas exposés, OR=7,9 ; IC 95 % : 1,5-9,3).

Les résultats pour le perchloréthylène doivent être interprétés avec prudence car l'exposition à cette nuisance est très associée à l'exposition au trichloréthylène. Parmi les 10 cas exposés au perchloréthylène dans notre étude, toutes avaient également été exposées au trichloréthylène. Il s'agissait exclusivement d'expositions simultanées qui concernaient très majoritairement des professions de la blanchisserie (18 épisodes professionnels sur 22). Il n'a donc pas été possible de distinguer l'effet lié au perchloréthylène de celui lié au trichloréthylène. Toutefois, nous avons étudié les combinaisons exclusives des différents solvants chlorés et les résultats montrent que l'exposition combinée à ces deux solvants chlorés est associée à un risque sensiblement plus élevé (9 cas exposés ; OR=4,5 ; IC 95 % : 1,3-15,8) que celui de l'exposition au seul trichloréthylène (20 cas exposés ; OR=1,8 ; IC 95 % : 0,8-4,0). Cela plaide donc pour un effet propre du perchloréthylène.

Dans l'étude Icare, chez les hommes, les premières analyses réalisées [Fayossé A. et coll. 2014] montrent également un risque augmenté et une relation dose-réponse de cancer du larynx chez les hommes exposés au perchloréthylène. En revanche, aucune association n'a été mise en évidence avec le trichloréthylène, après ajustement sur l'exposition à l'amiante. Dans notre analyse, l'ajustement supplémentaire sur l'exposition à l'amiante ne modifiait pas les OR associés à l'exposition au trichloréthylène.

La différence observée entre les résultats chez les hommes et chez les femmes pourrait être liée au rôle confondant de l'exposition à l'amiante. Chez les hommes, la majorité des exposés au trichloréthylène ont été également exposés à l'amiante. Chez les femmes, les emplois exposés au trichloréthylène sont principalement ceux du travail du cuir, du nettoyage à sec ou du montage en appareillage électrique ou électronique, professions qui sont peu susceptibles d'être associées à une exposition à l'amiante.

Une autre explication à ces résultats discordants entre hommes et femmes serait l'existence d'une réelle différence liée au sexe. En effet, quelques études citées plus haut, basées sur des effectifs faibles, montrent des risques relatifs plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Bien que certaines études aient suggéré un métabolisme du trichloréthylène et du

perchloréthylène différent selon le sexe [Sato A. 1993, Fisher J.W. et coll. 1998, Rusyn I. et coll. 2014], il est peu probable que cela puisse être à l'origine des différences entre hommes et femmes. En effet, pour les VADS, le mécanisme d'action le plus plausible est un contact direct favorisant l'irritation et l'inflammation des muqueuses.

5.2.3 Résultats pour les autres solvants

Les résultats pour les autres solvants chlorés (chloroforme, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone), les solvants pétroliers et les solvants oxygénés, dont certains sont largement utilisés par les femmes, ne mettent pas en évidence d'association franche avec la survenue d'un cancer des VADS.

Pour le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, les expositions concernent principalement les professionnels manipulant des matériaux biologiques (biologistes, bactériologiques...) et les secteurs de fabrication de produits chimiques, plastiques, caoutchoucs, de médicaments ou d'huiles essentielles. Nos résultats ne montrent aucune augmentation de risque en lien avec ces deux solvants. Pour le chlorure de méthylène, les résultats sont plus contrastés avec certains OR augmentés. Toutefois, les expositions au chlorure de méthylène sont très associées au trichloréthylène et perchloréthylène ; après prise en compte de ces deux co-expositions, les résultats n'étaient pas en faveur d'une association propre avec le chlorure de méthylène.

Dans la littérature, aucune étude ne s'est attachée à rechercher le rôle des expositions professionnelles à ces 3 solvants (chloroforme, tétrachlorure de carbone et chlorure de méthylène) dans la genèse des cancers des VADS. Le CIRC [IARC 1999] a classé le chloroforme et le tétrachlorure de carbone dans le groupe des cancérogènes possibles (2B) pour l'homme principalement en raison de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal et le chlorure de méthylène est classé 2A pour son lien possible avec les cancers des voies biliaires et les lymphomes malins non hodgkiniens.

Les résultats pour les solvants pétroliers ne mettent pas non plus en évidence d'association significative avec le risque de cancer des VADS. Les OR ajustés associés aux expositions à ces solvants sont légèrement augmentés, autour de 1,5 mais non significativement et sans relation durée ou dose réponse. Par localisation, le seul résultat notable est un risque significativement augmenté de cancer de la cavité orale associé à l'exposition professionnelle au white-spirit pour

les durées d'exposition de plus de 10 ans et une tendance à l'augmentation du risque avec l'indice cumulé d'exposition.

Les résultats des analyses des associations entre expositions professionnelles aux solvants oxygénés et cancer des VADS sont également peu concluants. Seul un OR significativement élevé de cancer du larynx associé à l'exposition aux cétones a été mis en évidence ; toutefois, aucune relation dose ou durée réponse n'était observée. Ce résultat, ainsi que l'absence d'association significative avec les autres localisations et les autres solvants, nécessitera d'être confirmé par d'autres études ou par d'autres approches pour l'estimation de l'exposition.

5.3 Expositions professionnelles aux poussières et fibres

Les matrices Matgéné fournissaient une évaluation des expositions professionnelles à sept poussières. Parmi celles-ci, trois (ciment, silice et fibres céramiques réfractaires) n'ont pu être étudiées en raison des effectifs de femmes exposées trop faibles. Parmi les 4 restantes, seules les expositions à l'amiante et à la farine offraient des effectifs de cas exposés supérieurs à 10.

5.3.1 Résultats pour la farine

Globalement, nos résultats mettent en évidence une association significative avec l'exposition aux poussières de farine, avec un OR ajusté élevé de 2,3 (IC 95 % : 1,1-4,9), renforcé lorsque le seuil de probabilité définissant l'exposition était relevé à plus de 50 % (OR=3,0 ; IC 95 % : 1,3-6,6). Cet excès de risque semble toutefois limité aux durées d'exposition inférieures à 10 ans et aux femmes exposées de manière quasi-certaine ($OR_{p_{max>90\%}}=3,5$; IC 95 % : 1,5-8,3). En fonction de l'ICE, le risque augmentait avec l'exposition cumulée ($OR_{ICE<médiane}=2,0$ et $OR_{ICE>médiane}=2,6$) et une tendance à la limite de la significativité était mise en évidence ($OR_{linéaire}=1,03$; $p=0,07$).

Très peu d'études se sont attachées à rechercher le rôle de l'exposition professionnelle à la farine dans la survenue des cancers. Une étude [Laakkonen A. et coll. 2006], menée à partir du registre national finlandais et de la matrice emplois-expositions Finjem, a inclus plus de 2 100 cas masculins et 130 cas féminins de cancer du larynx. Aucun excès significatif de cancer du larynx n'a été mis en évidence en lien avec l'exposition aux poussières de farine mais les SIR associés aux expositions les plus élevées étaient augmentés dans les deux sexes. Pour les femmes et les hommes exposés à

des niveaux supérieurs à 40 mg/m³.années, les SIR étaient respectivement de 1,8 (2 cas exposés, IC 95 % : 0,2-6,5) et 1,5 (10 cas exposés, IC 95 % : 0,7-2,8).

La seule étude cas témoin retrouvée [Laforest L. et coll. 2000] a été menée en France auprès de cas masculins de cancer du larynx (296 cas) et de l'hypopharynx (201 cas). L'exposition professionnelle aux poussières de farine a été estimée par une matrice emplois-expositions. Les résultats montraient des OR ajustés augmentés, non significativement, pour les sujets ayant été exposés aux poussières de farine (larynx : OR=1,5 ; IC 95 % : 0,7-3,3 ; hypopharynx : OR=1,9 ; IC 95 % : 0,8-4,5). Néanmoins, les risques étaient limités aux probabilités d'exposition inférieures à 90 %, aux durées d'exposition cumulées inférieures à 3 ans et au niveau cumulé faible (< 20 mg/m³).

Nos résultats, qui montrent un possible excès de risque en lien avec l'exposition professionnelle aux poussières de farine, sont donc compatibles avec les quelques résultats publiés. Ils sont toutefois basés sur des effectifs peu élevés et nécessitent d'être confirmés par d'autres études. L'analyse en cours des cas de cancer des VADS masculins d'Icare en lien avec cette exposition pourrait contribuer à renforcer nos résultats.

5.3.2 Résultats pour l'amiante

Le rôle étiologique de l'exposition aux poussières d'amiante sur la survenue des cancers du larynx a été établi par le CIRC avec des preuves suffisantes en 2009 [Straif K. et coll. 2009]. Pour le pharynx, le CIRC considérait que les preuves chez l'humain étaient limitées.

Les mêmes conclusions ont été dressées dans une méta-analyse du « US Committee on Asbestos » [Asbestos: Selected Cancers 2006]. Pour le larynx, les méta-risques relatifs variaient selon le type de comparaison et la qualité de la méthode d'évaluation de l'exposition entre 1,4 (IC 95 % : 1,2-1,6) et 2,6 (IC 95 % : 1,5-4,5) pour les cohortes (environ 250 cas exposés au total) et entre 1,2 (IC 95 % : 1,0-1,4) et 2,6 (IC 95 % : 1,2-5,4) pour les études cas-témoins (plus de 1 000 cas exposés). Pour le pharynx, les méta-risques relatifs étaient plus faibles et variaient entre 0,9 (IC 95 % : 0,2-4,2) et 1,4 (IC 95 % : 1,0-2,0) pour les cohortes (≈130 cas exposés au total) et entre 1,2 (IC 95 % : 0,7-2,3) et 1,5 (IC 95 % : 1,1-2,0) pour les études cas-témoins (≈280 cas exposés).

Une autre méta-analyse a calculé les méta-risques relatifs de cancer de la cavité orale et du pharynx liés à l'exposition aux fibres d'amiante [Paget-Bailly S. et coll. 2012]. Les méta-risques relatifs étaient estimés à 1,2 (IC 95 % : 0,8-1,6) pour la cavité orale et à 1,3 (IC 95 % : 0,98-1,7) pour le

pharynx. On constate donc que les risques associés à l'exposition à l'amiante pour ces 2 localisations des cancers des VADS sont relativement faibles, souvent autour de 1,5.

Dans notre analyse, nous mettons en évidence des OR associés aux ICE élevés (supérieurs à la médiane de la distribution chez les témoins) de 1,5 (IC 95 % : 0,6-4,0) pour le larynx et de 1,5 (IC 95 % : 0,7-3,0) pour l'oropharynx. Toutes localisations confondues, pour les expositions définies à partir d'une probabilité supérieure à celle de la population générale, nous n'observons pas de risque augmenté (OR=1,04). Lorsque l'exposition est définie à partir d'une probabilité d'exposition supérieure à 50 %, l'OR est renforcé à 1,4 mais reste non significatif (16 cas exposés). Au seuil de 70 %, l'OR augmente à 1,9 (6 cas exposés, IC 95 % : 0,5-7,6). Cela peut laisser penser que la puissance n'était pas suffisante pour mettre en évidence un risque faible, limité à des expositions certaines et à des niveaux élevés.

En considérant que la vraie valeur de l'OR associé à l'exposition à l'amiante définie au seuil de 70 % est de 1,5 et en considérant que la fréquence, chez nos témoins, d'une telle exposition est de 1,2 %, et avec nos effectifs de cas et de témoins (296 et 775), un risque de première espèce de 5 %, la puissance serait alors de 13 % [Bouyer J. et coll. 1995b]. La puissance de notre étude était donc vraisemblablement trop faible pour mettre en évidence ce risque.

De plus, les expositions professionnelles à l'amiante sont mieux documentées chez les hommes que chez les femmes. Il est donc possible que la matrice élaborée *a priori* soit moins performante pour évaluer les expositions professionnelles des femmes. Une matrice tâches-exposition à l'amiante a également été élaborée pour l'étude Icare, à partir des réponses au questionnaire [Guida F. et coll. 2013]. Nous n'avons pas utilisé cette matrice en première intention, car les tâches identifiées comme associées à des expositions étaient essentiellement masculines. Nous avons cependant également étudié l'association avec l'exposition à l'amiante chez les femmes à l'aide de cette matrice tâches-exposition. Les résultats sont similaires à ceux observés avec la matrice emplois-expositions. L'OR associé au fait d'avoir été exposé au moins une fois au cours de sa vie était de 1,2 (IC 95 % : 0,8-1,8) et celui associé au quatrième quartile de l'ICE était de 1,6 (IC 95 % : 0,8-3,0). Il faut aussi noter que quelle que soit la méthode utilisée pour évaluer l'exposition, les estimations des OR ajustés que nous avons retrouvés sont proches de celles publiées dans la littérature.

5.3.3 Résultats pour les autres poussières

Pour les expositions aux poussières de cuir et de laines minérales, les effectifs sont faibles et nos résultats doivent être regardés avec beaucoup de prudence.

Dans la littérature, plusieurs études ont retrouvé un risque augmenté de cancer des VADS [Gustavsson P. et coll. 1998, Boffetta P. et coll. 2003, Tarvainen L. et coll. 2008] en lien avec l'exposition aux poussières de cuir ou aux métiers de la chaussure. D'autres [Garabrant D.H. et coll. 1984, Laforest L. et coll. 2000] n'ont pas retrouvé d'association. Dans notre échantillon, seules 7 femmes atteintes d'un cancer des VADS avaient été exposées au moins une fois dans leur vie professionnelle aux poussières de cuir, dont 3 avec une probabilité d'exposition inférieure à 50 %. Il est donc difficile d'interpréter nos résultats avec ces faibles effectifs.

Il en est de même pour les fibres de laines minérales avec seulement 8 cas exposés. Une méta-analyse de 2009 [Lipworth L. et coll. 2009] a mis en évidence des méta-risques relatifs significatifs de cancer des VADS de l'ordre de 1,3 pour les travailleurs exposés lors de la fabrication ou de l'utilisation des laines minérales. Chez les hommes d'Icare [Paget-Bailly S. et coll. 2014], aucun excès de risque n'a été mis en évidence en lien avec les laines minérales après ajustement sur l'exposition à l'amiante. Nous observons un excès de risque important pour les femmes exposées 10 ans ou plus (OR=7,3 ; IC 95 % : 1,2-43,9) mais ni l'OR associé à la durée d'exposition en continu ni l'ICE ne sont significatifs. Compte tenu des effectifs (8 cas et 13 témoins exposés), il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats.

5.4 Validité de l'étude

La discussion précédente des résultats doit également s'apprécier en fonction des forces et limites potentielles de l'étude et des analyses conduites. Icare étant une étude cas-témoins, il est nécessaire de discuter la possibilité d'un biais induit par la sélection des cas et des témoins, d'un biais de classement, d'un biais d'information ainsi que de la prise en compte optimale des facteurs de confusion. Enfin, la puissance statistique doit également être discutée.

5.4.1 Biais de sélection

Un biais de sélection peut survenir lorsque l'échantillon étudié n'est qu'une représentation biaisée de la population source [Bouyer J. et coll. 1995b].

5.4.1.1 Sélection des cas

L'étude Icare s'est appuyée sur les registres des cancers pour identifier l'ensemble des cas de cancer des VADS survenus sur la période d'étude (2002-2007) et dans les départements considérés. Il s'agit là d'un premier niveau de sélection puisque l'étude s'est restreinte à une période donnée et à un périmètre géographique donné. Comme il n'existe pas d'enregistrement exhaustif des cas de cancer au niveau national, il était inévitable de limiter les cas à ceux survenus dans les départements bénéficiant d'un registre des cancers des VADS. Les 11 départements ne présentent pas de différence importante par rapport à l'ensemble du territoire en termes de distribution des catégories sociales et des secteurs d'activité (cf. Tableau 2).

Si les registres assurent une excellente qualité du diagnostic des cancers, de leurs localisations et formes histologiques, ils travaillent avec un décalage temporel d'environ 3 ans entre la date d'incidence du cancer et l'enregistrement dans leurs bases de données. Pour éviter un biais de survie, Icare a basé son recrutement sur une procédure active de repérage des cas possibles en amont des registres, auprès des services hospitaliers et laboratoires d'anatomo-pathologie pourvoyeurs de cas. Le délai moyen entre le diagnostic et l'interview était ainsi réduit à 3 mois. Les cas repérés ont ensuite été confirmés ou non par les registres.

Néanmoins, parmi les 591 cas éligibles (cf. Figure 10), seuls 439 ont pu être contactés (82 n'ont pas été retrouvés, 39 étaient décédés avant l'inclusion et 31 étaient trop malades) et 361 cas ont été inclus. Au total, Icare a donc inclus 61 % des cas éligibles. Il a été vérifié que la répartition par âge au diagnostic et la répartition par localisation étaient similaires entre les cas de cancer des VADS chez les femmes inclus dans Icare et les cas survenus en France selon les estimations fournies par les registres (cf. Annexe 11).

Au total, ces différents éléments montrent que les cas inclus dans Icare ne sont vraisemblablement pas très différents de l'ensemble des cas de cancer des VADS en France. Il n'y a donc pas d'argument en faveur d'un biais de sélection ou d'un biais de survie important.

5.4.1.2 Sélection des témoins

Le groupe témoin doit, idéalement, être représentatif de l'ensemble des sujets non malades de la population source d'où est issu le groupe de cas [Bouyer J. et coll. 1995b]. Dans Icare, le groupe témoin est un échantillon aléatoire de la population source des cas, stratifié sur les distributions par âge,

sexe et département des cas de cancer des VADS et du poumon. Il a de plus été stratifié sur distribution de la catégorie sociale et professionnelle de la population générale de chaque département. Le taux de participation est élevé (80,6 %).

La procédure de sélection et de recrutement des témoins était basée sur un contact téléphonique avec un téléphone fixe. Etaient donc exclus les témoins ne possédant pas de numéro de téléphone fixe, ce qui induit une sélection pouvant être à l'origine d'un biais. Néanmoins, d'après l'enquête « Conditions de vie et Aspirations des Français » du Crédoc [Bigot R. 2003], seuls 8 % des 40-59 ans et 5 % des 60-65 ans ne disposaient pas en 2003 d'un téléphone fixe à leur domicile.

Par ailleurs, nous avons vérifié que la répartition par catégorie sociale des témoins, standardisée sur l'âge, ne différait pas de celle de la population générale des dix départements inclus (cf. Annexe 12) et que les estimations des prévalences d'exposition chez les témoins étaient comparables à celles observées dans un échantillon représentatif de la population française en termes de sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle et région (Annexe 13).

Il est donc peu probable que les témoins soient issus d'une représentation très biaisée de la population générale.

5.4.2 Biais d'information

Même sans connaissance médicale, les enquêteurs ne pouvaient sans doute pas ignorer le statut de cas ou de témoin des sujets qu'ils interviewaient. Les questionnaires n'ont donc pas été complétés à l'aveugle du statut cas ou témoin, ce qui peut conduire à des biais d'information (biais de mémorisation). Toutefois, ni les sujets inclus, ni les enquêteurs n'étaient informés des hypothèses de l'étude. Les questionnaires avaient été conçus avec de nombreuses questions fermées et ciblées laissant peu de place à l'interprétation de l'enquêteur et de l'enquêté.

On note (cf. Tableau 6) une différence moyenne de 0,4 épisodes professionnels entre les cas (moyenne= $\mu=3,3$) et les témoins ($\mu=3,7$). La durée totale en emploi était également plus faible pour les cas ($\mu=21,4$; IC 95 % : 19,8-23,0) que pour les témoins ($\mu=27,5$; IC 95 % : 26,6-28,5). Comme les questionnaires résumés ont été plus fréquemment complétés par des cas que par des témoins, nous avons vérifié que ces différences persistaient aussi après exclusion de ces questionnaires. Ces différences pourraient être liées à un recueil différentiel des calendriers professionnels selon le statut cas ou témoin, par exemple en raison de la fatigue des cas. Ceci est peu probable car les enquêteurs avaient reçu pour consigne de prendre un soin particulier au

recueil du calendrier professionnel, quitte à réaliser l'entretien en plusieurs séances afin de permettre au sujet de se reposer. Une autre explication tient au fait que les cas, en raison de leur maladie, ont eu une carrière plus courte et moins d'épisodes professionnels. Cela témoignerait donc moins d'un biais que d'un effet de la survenue du cancer.

5.4.3 Biais de classement

5.4.3.1 Biais de classement sur le statut cas-témoin et sur les localisations cancéreuses

Compte tenu de la source utilisée (les registres des cancers) pour définir les cas, il n'est pas possible que certains sujets puissent avoir été mal classés et être indemnes de cancer des VADS.

Pour l'analyse par localisation, la situation est plus complexe et des erreurs de classement sont possibles. Nous avons utilisé le codage fourni par les registres des cancers. Celui-ci est réalisé selon des procédures standardisées établies au plan international [Tyczynski J.E. et coll. 2003] et largement utilisées. Toutefois, l'anatomie des VADS est très complexe et l'envahissement local lors de la découverte du cancer peut rendre l'établissement de la localisation initiale difficile. De plus, certaines tumeurs, d'emblée multiples, sont particulièrement difficiles à coder. Il n'est donc pas exclu que certaines tumeurs aient pu faire l'objet d'erreurs de classement sur leur localisation. Nous avons vérifié que l'exclusion de ces formes multiples, rares dans notre échantillon puisque les localisations d'emblée multiples ne concernaient que 7 cas (2,4 %), ne modifiait pas les résultats par localisation.

5.4.3.2 Biais de classement sur les expositions

Les informations sources utilisées pour définir l'exposition, que ce soit par intitulé d'emploi ou par nuisance à l'aide de Matgéné, sont issues du calendrier professionnel codé. Le recueil et le codage des calendriers professionnels pourraient constituer une première source potentielle de biais de classement. Toutefois, le codage des professions et secteurs d'activité ayant été réalisé à l'aveugle du statut cas ou témoin, ces erreurs de classement seraient non différentielles.

A partir des codes affectés aux professions et aux secteurs d'activité, et des années d'emploi, les matrices emplois-expositions permettent d'affecter des indices d'exposition. Cette affectation présente toutefois des limites puisqu'elle ne rend pas compte de la variabilité des situations d'exposition au sein d'un même couple profession/secteur. Il en résulte donc des erreurs de classement qui sont alors non différentielles. Les erreurs de classement non différentielles se

traduisent habituellement par une baisse de puissance, sous réserve que celles-ci soient bien strictement non différentielles [Jurek A.M. et coll. 2005]. L'étude des indices et des combinaisons de ces indices comme dans l'ICE ou le niveau moyen permet de pallier pour partie à la perte de puissance induite par les erreurs de classement non différentielles [Bouyer J. et coll. 1995a].

5.4.4 Puissance statistique

L'étude Icare a été conçue pour offrir une puissance de 80 % de détecter au risque de première espèce de 5 % des OR entre 1,2 (avec une prévalence du facteur de risque étudié de 20 %) et 1,8 (avec une prévalence du facteur de risque de 1 %) pour les cancers des VADS. Ces estimations sont basées sur l'ensemble des cas de cancer des VADS, toutes formes histologiques et tous sexes confondus.

Notre analyse s'est intéressée spécifiquement aux femmes atteintes d'une forme épidermoïde de cancer des VADS excluant le nasopharynx. Avec ces critères, le nombre de cas diminuait de 2 415 cas à 296 cas, soit 12 % de l'effectif sur lequel portaient les calculs de puissance précédents. La diminution de la puissance était donc très sensible. Avec cet effectif de 296 cas, 775 témoins, une prévalence de l'exposition au facteur de risque dans la population de 1 %, 5 %, 10 % et 20 %, l'OR minimal que l'on pouvait mettre en évidence avec une puissance de 80 % était de 3.8, 2.1, 1.8 et 1.6, respectivement. Cela a parfois été limitant dans les analyses, en particulier pour celles concernant des expositions peu fréquentes.

Néanmoins, notre échantillon de cas féminins bien définis est un des plus importants de la littérature. Nous avons porté une attention particulière à la prise en compte des facteurs de confusion (cf. 5.4.5.1) pour préserver au mieux la puissance de nos analyses.

5.4.5 Méthodes d'analyse

5.4.5.1 Prise en compte des facteurs de confusion

Les consommations d'alcool et de tabac sont des facteurs de risque majeurs des cancers des VADS, y compris chez les femmes. Les OR associés à ces consommations sont très élevés et la prise en compte la plus optimale possible est nécessaire pour éviter une confusion résiduelle. Pour cela, nous avons attaché un soin particulier à la prise en compte des effets de l'alcool et du tabac dans nos modèles ajustés. L'utilisation de splines offre la possibilité de modéliser finement l'effet de variables avec un « coût » en degré de liberté modeste.

Lorsque cela était nécessaire ou intéressant, nous avons également ajusté sur d'autres facteurs de confusion possibles. Cela a été le cas dans les analyses par intitulé d'emploi dans lesquelles l'ajustement supplémentaire sur le diplôme a été examiné. Dans notre étude, l'ajustement supplémentaire sur le diplôme générait très peu de changements sur les estimations des OR et ne remettait en cause ni le sens ni la force des associations observées. L'ajustement sur la catégorie socioprofessionnelle utilisé dans les analyses par nuisance modifiait également peu les résultats.

De même, nous avons aussi recherché si les associations mises en évidence entre certains solvants chlorés et la survenue d'un cancer des VADS pouvaient être expliquées par des co-expositions à l'amiante ou au benzène ; cela n'était pas le cas.

Certains facteurs de risque non professionnels n'ont pas été pris en compte dans nos analyses car ils n'étaient pas disponibles. Il s'agit de facteurs liés au mode de vie (cf. §1.2.1), autres que les consommations d'alcool et de tabac, comme l'hygiène bucco-dentaire ou des facteurs nutritionnels ainsi que l'infection à HPV. Néanmoins, il est peu probable que ces facteurs aient, dans la population générale, des distributions très différentes selon nos variables d'exposition d'intérêt et puissent être responsables d'un biais de confusion important.

5.4.5.2 Codage des variables d'exposition

Dans les modèles logistiques, le codage des variables d'intérêt, comme celui des facteurs de confusion, est important et nécessite une attention particulière. Nous avons utilisé plusieurs codages pour les variables quantitatives ou les variables ordinales. Les variables continues comme la durée d'exposition ou l'indice cumulé d'exposition ont été systématiquement étudiées en continu et en classes à k modalités. Elles ont été introduites dans les modèles logistiques soit en continu, soit en $k-1$ variables binaires. Les variables ordinales ont été codées soit en une variable à k modalités, soit en $k-1$ variables binaires pour ne pas imposer de relation log-linéaire entre les niveaux.

L'absence d'écart à la linéarité a été vérifiée pour toutes les variables continues par l'utilisation de splines cubiques restreints en testant la nullité des paramètres associés aux 2^{ème} et 3^{ème} splines [Bouyer J. 2012]. Ces tests nous ont permis de ne pas rejeter la linéarité pour les variables continues et d'estimer et présenter les OR associés à l'augmentation d'une unité de la durée ou de l'indice cumulé d'exposition. Plus que la valeur de l'OR associé, cette estimation permettait de tester l'association et d'examiner si la relation était positive ($OR > 1$) ou négative ($OR < 1$).

5.4.5.3 Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été menées pour évaluer la robustesse de nos résultats.

Pour les intitulés d'emploi, nous avons vérifié que l'exclusion des sujets ayant complété un questionnaire résumé ne modifiait pas nos résultats. De même nous avons étudié les intitulés d'emploi en prenant en compte des temps de latence de 10, 20 et 30 ans. Les résultats étaient similaires.

Pour les nuisances, nous avons vérifié que les résultats avec la version 'stricte' des variables n'étaient pas différents (cf. §3.2.2 et Annexe 10).

5.4.5.4 Tests multiples

La question de savoir s'il faut ou non appliquer systématiquement une correction du risque de première espèce lors de comparaisons multiples est débattue depuis de nombreuses années dans la littérature épidémiologique [Savitz D.A. et coll. 1995, Goodman S.N. 1998, Thompson J.R. 1998, Rothman K.J. 2014]. Il existe une inflation du risque de première espèce consenti avec le nombre de tests effectués [Goodman S.N. 1998, Thompson J.R. 1998]. Cependant ceci n'est vrai que dans le cas où toutes ces hypothèses nulles sont vraies (« hypothèse nulle universelle »). Par ailleurs, ajuster le risque de première espèce aux comparaisons multiples entraîne une augmentation du risque de deuxième espèce et donc une diminution de la puissance. Il s'agit donc d'évaluer le coût et la fréquence relative de chaque type d'erreur.

Dans ce travail de thèse, le nombre de tests statistiques est en effet important mais nous n'avons pas mis en œuvre de méthodes d'ajustements du risque de première espèce. En effet, notre objectif était de générer des hypothèses dans un contexte d'une littérature peu abondante en résultats portant sur les femmes. Toutefois, nous avons examiné la durée d'exposition pour les analyses par intitulé d'emploi et la durée d'exposition et l'indice cumulé d'exposition pour les analyses par nuisances. Cet examen permettait d'apprécier la robustesse des résultats des variables binaires, « Exposé »/« Non exposé ».

5.5 Conclusion et perspectives

Les résultats présentés dans cette thèse mettent en évidence le rôle de certaines expositions professionnelles dans la survenue d'un cancer des VADS chez les femmes. Les analyses ont été

conduites en deux temps. Dans un premier temps, nous avons recherché des associations entre les professions ou les secteurs d'activité et le cancer des VADS afin de générer des hypothèses sur les nuisances pouvant être à l'origine des associations observées. Dans un second temps, nous avons recherché des liens entre l'exposition professionnelle à différentes nuisances, évaluée à l'aide de matrices emplois-expositions et la survenue d'un cancer des VADS.

De nombreuses professions ou secteurs d'activité habituellement à risque de cancer des VADS comme les métiers du bâtiment, les plombiers ou soudeurs, les pompiers ou les bouchers n'ont pas été retrouvés associés à des risques élevés, principalement car ces professions ou secteurs d'activité sont très rarement occupés par des femmes. Toutefois, plusieurs professions ou secteurs d'activité ont été identifiés comme associés à des risques augmentés de cancer des VADS. Parmi ces professions, *Ouvrières de l'alimentation, Monteuses en appareillage électrique et électroniques, Braseuses*, peuvent exposer à des nuisances telles que des solvants, des fumées de soudage ou des poussières variées.

Parmi les nuisances pouvant être à l'origine des résultats précédemment observés, nous avons pu étudier le rôle des solvants oxygénés, pétroliers et chlorés ainsi que les poussières d'amiante, de cuir, de farine et de laines minérales. Nos résultats sont en faveur d'un rôle des expositions professionnelles au trichloréthylène, au perchloréthylène et aux poussières de farine dans la survenue des cancers des VADS chez les femmes. En revanche, nos résultats ne sont pas en faveur d'un rôle important des expositions aux solvants pétroliers et oxygénés dans l'étiologie des cancers des VADS chez les femmes.

Les risques mis en évidence pour le trichloréthylène et le perchloréthylène sont intéressants car ils témoignent, s'ils sont confirmés, de l'importance de réaliser des études incluant des femmes. D'une part, de telles études permettent de rechercher des risques liés à des professions quasi-exclusivement occupées par des femmes, et donc de générer des hypothèses qui n'auraient pas été soulevées par des études limitées aux hommes. D'autre part, les circonstances d'exposition et les cursus professionnels des femmes peuvent permettre de s'affranchir de certaines co-expositions difficiles à prendre en compte chez les hommes.

Ainsi, nous avons vu que les risques liés au trichloréthylène ou au perchloréthylène n'étaient pas modifiés par la prise en compte de l'exposition à l'amiante, contrairement à ce qui se produit chez les hommes pour lesquels le risque diminue très fortement. Or, chez les hommes, l'exposition à

l'amiante est plus fréquente et plus importante, principalement du fait de leur carrière. Chez les hommes, l'exposition au trichloréthylène ou au perchloréthylène est très souvent associée, sur l'ensemble de la carrière, à une exposition importante à l'amiante et il est souvent impossible de déterminer le rôle propre de chacune de ces nuisances. Chez les femmes, cette co-exposition existe mais elle est moindre et cela permet d'étudier le rôle propre de certaines expositions.

Nos résultats demandent toutefois à être approfondis et confirmés par d'autres analyses, par exemple en utilisant d'autres sources d'estimation des expositions. En plus des intitulés d'emplois et des matrices emplois-expositions, les données d'Icare comportent une grande quantité d'informations sur les tâches, les matériaux et les composés chimiques utilisés dans les questionnaires spécifiques de certaines professions et certains secteurs d'activité. Ces informations pourraient être utiles d'une part pour affiner et conforter ces résultats et d'autre part pour explorer le rôle d'autres nuisances ou circonstances d'exposition.

6. Bibliographie

Alder N., Fenty J., Warren F., Sutton A. J., Rushton L., Jones D. R. and Abrams K. R. (2006). "Meta-analysis of mortality and cancer incidence among workers in the synthetic rubber-producing industry." *Am J Epidemiol* **164**(5): 405-420.

Arbuckle T. E. (2006). "Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting?" *Environ Res* **101**(2): 195-204.

Asbestos: Selected Cancers (2006). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC), National Academies Press (US). 159-192.

Baan R., Grosse Y., Straif K., Secretan B., El G. F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L. and Coglianò V. (2009). "A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations." *Lancet Oncol* **10**(12): 1143-1144.

Berrino F., Richiardi L., Boffetta P., Esteve J., Belletti I., Raymond L., Troschel L., Pisani P., Zubiri L., Ascunce N., Guberan E., Tuyns A., Terracini B. and Merletti F. (2003). "Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland." *Cancer Causes Control* **14**(3): 213-223.

Bigot R. (2003). "La diffusion des technologies de l'information dans la société française." Paris, Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de Vie (CREDOC): 1-164.

Binder-Foucard F., Belot A., Delafosse P., Remontet L., Woronoff A.-S. and Bossard N. (2013). "Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-122.

Birk T., Mundt K. A., Guldner K., Parsons W. and Luippold R. S. (2009). "Mortality in the German porcelain industry 1985-2005: first results of an epidemiological cohort study." *J Occup Environ Med* **51**(3): 373-385.

Blair A., Petralia S. A. and Stewart P. A. (2003). "Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners." *Ann Epidemiol* **13**(1): 50-56.

Blair A., Zahm S. H. and Silverman D. T. (1999). "Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations." *Am J Ind Med* **36**(1): 6-17.

Boffetta P., Dosemeci M., Gridley G., Bath H., Moradi T. and Silverman D. (2001). "Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women." *Cancer Causes Control* **12**(4): 365-374.

Boffetta P., Gridley G., Gustavsson P., Brennan P., Blair A., Ekstrom A. M. and Fraumeni J. F., Jr. (2000). "Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden." *Cancer Causes Control* **11**(7): 627-633.

Boffetta P., Hayes R. B., Sartori S., Lee Y. C., Muscat J., Olshan A., Winn D. M., Castellsague X., Zhang Z. F., Morgenstern H., Chen C., Schwartz S. M., Vaughan T. L., Wunsch-Filho V., Purdue M., Koifman S., Curado M. P., Vilensky M., Gillison M., Fernandez L., Menezes A., Daudt A. W., Schantz S., Yu G., D'Souza G., Haddad R. I., La Vecchia C. and Hashibe M. (2016). "Mouthwash use and cancer of the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *Eur J Cancer Prev* **25**(4): 344-348.

Boffetta P., Richiardi L., Berrino F., Esteve J., Pisani P., Crosignani P., Raymond L., Zubiri L., Del M. A., Lehmann W., Donato F., Terracini B., Tuyns A. and Merletti F. (2003). "Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland." *Cancer Causes Control* **14**(3): 203-212.

Borgia P., Forastiere F., Rapiti E., Rizzelli R., Magliola M. E., Perucci C. A. and Axelson O. (1994). "Mortality among taxi drivers in Rome: a cohort study." *Am J Ind Med* **25**(4): 507-517.

Bosetti C., McLaughlin J. K., Tarone R. E., Pira E. and La Vecchia C. (2008). "Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006." *Ann Oncol* **19**(1): 29-43.

- Bouyer J. (2012) "Régression logistique - Modélisation des variables quantitatives. Master. *Epidémiologie quantitative, Master Recherche Santé Publique*." <https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-00794996/document>.
- Bouyer J., Dardenne J. and Hemon D. (1995a). "Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors." *Scand J Work Environ Health* **21**(4): 265-271.
- Bouyer J. and Hemon D. (1993). "Studying the performance of a job exposure matrix." *Int.J.Epidemiol.* **22 Suppl 2**: S65-S71.
- Bouyer J. and Hemon D. (1994). "[Job exposure matrices]." *Rev Epidemiol Sante Publique* **42**(3): 235-245.
- Bouyer J., Hemon D., Cordier S., Derriennic F., Stucker I., Stengel B. and Clavel J. (1995b). *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*, Inserm.
- Brisson C., Loomis D. and Pearce N. (1987). "Is social class standardisation appropriate in occupational studies?" *J Epidemiol Community Health* **41**(4): 290-294.
- Brown L. M., Mason T. J., Pickle L. W., Stewart P. A., Buffler P. A., Burau K., Ziegler R. G. and Fraumeni J. F., Jr. (1988). "Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast." *Cancer Res* **48**(7): 1960-1964.
- Calvert G. M., Ruder A. M. and Petersen M. R. (2011). "Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers." *Occup Environ Med* **68**(10): 709-716.
- CCHST. (2016). "Soudage - Fumées et gaz de soudage." Consulté le 19/10/2016, http://www.cchst.com/oshanswers/safety_haz/welding/fumes.html.
- Chen M. and Tse L. A. (2012). "Laryngeal cancer and silica dust exposure: a systematic review and meta-analysis." *Am J Ind Med* **55**(8): 669-676.
- Chenu A. and Guglielmetti F. (2000). "Coder la profession : nouvelles procédures, nouveaux enjeux." VIIèmes Journées de Méthodologie Statistique, Paris.
- Coggon D. (1995). "Questionnaire based exposure assessment methods." *Sci Total Environ* **168**(2): 175-178.
- Cogliano V. J., Baan R., Straif K., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L. and Wild C. P. (2011). "Preventable exposures associated with human cancers." *J Natl Cancer Inst* **103**(24): 1827-1839.
- Conway D. I., Brenner D. R., McMahon A. D., Macpherson L. M., Agudo A., Ahrens W., Bosetti C., Brenner H., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Curioni O. A., Dal Maso L., Daudt A. W., de Gois Filho J. F., D'Souza G., Edefonti V., Fabianova E., Fernandez L., Franceschi S., Gillison M., Hayes R. B., Healy C. M., Herrero R., Holcatova I., Jayaprakash V., Kelsey K., Kjaerheim K., Koifman S., La Vecchia C., Lagiou P., Lazarus P., Levi F., Lissowska J., Luce D., Macfarlane T. V., Mates D., Matos E., McClean M., Menezes A. M., Menvielle G., Merletti F., Morgenstern H., Moysich K., Muller H., Muscat J., Olshan A. F., Purdue M. P., Ramroth H., Richiardi L., Rudnai P., Schantz S., Schwartz S. M., Shangina O., Simonato L., Smith E., Stucker I., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Thomson P., Vaughan T. L., Wei Q., Winn D. M., Wunsch-Filho V., Yu G. P., Zhang Z. F., Zheng T., Znaor A., Boffetta P., Chuang S. C., Ghodrati M., Amy Lee Y. C., Hashibe M. and Brennan P. (2015). "Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries." *Int J Cancer* **136**(5): 1125-1139.
- Conway D. I., McKinney P. A., McMahon A. D., Ahrens W., Schmeisser N., Benhamou S., Bouchardy C., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Lagiou P., Minaki P., Bencko V., Holcatova I., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Talamini R., Barzan L., Canova C., Simonato L., Lowry R. J., Znaor A., Healy C. M., McCartan B. E., Marron M., Hashibe M. and Brennan P. (2010). "Socioeconomic factors associated with risk of upper aerodigestive tract cancer in Europe." *Eur J Cancer* **46**(3): 588-598.

- Conway D. I., Petticrew M., Marlborough H., Berthiller J., Hashibe M. and Macpherson L. M. (2008). "Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies." *Int J Cancer* **122**(12): 2811-2819.
- Czene K., Tiikkaja S. and Hemminki K. (2003). "Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels." *Int J Cancer* **105**(1): 108-112.
- Dananché B., Févotte J. and Matgéné G. d. t. (2009). "Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés. Quelques applications à un échantillon de population en France." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire - Umrestte: 1-29.
- Dananché B., Févotte J., Pilorget C., El Yamani M. and Matgéné G. d. t. (2015). "Éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants ou familles de solvants oxygénés aliphatiques. Présentation de matrices emplois-expositions : aux alcools, aux cétones et esters, à l'éthylène glycol, au diéthyléther, au tétrahydrofurane, à au moins un de ces cinq solvants ou familles de solvants." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-45.
- De Matteis S., Consonni D., Pesatori A. C., Bergen A. W., Bertazzi P. A., Caporaso N. E., Lubin J. H., Wacholder S. and Landi M. T. (2013). "Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke?" *Am J Epidemiol* **177**(7): 601-612.
- De Stefani E., Boffetta P., Oreggia F., Ronco A., Kogevinas M. and Mendilaharsu M. (1998). "Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay." *Am J Ind Med* **33**(6): 537-542.
- Delabre L., Pilorget C., Garras L., Févotte J. and Matgéné G. d. t. (2010). "Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre. Présentation d'une matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-15.
- Delabre L., Thuret A., Pilorget C., Févotte J. and Matgéné G. d. t. (2007). "Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux poussières alvéolaires de ciment. Matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de ciment." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-13.
- Dietz A., Ramroth H., Urban T., Ahrens W. and Becher H. (2004). "Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study." *Int J Cancer* **108**(6): 907-911.
- Ducamp S. and Matgéné G. d. t. (2008). "Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles. Matrices emplois-expositions aux fibres minérales artificielles : laines minérales, fibres céramiques réfractaires." Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-15.
- Edefonti V., Hashibe M., Parpinel M., Turati F., Serraino D., Matsuo K., Olshan A. F., Zevallos J. P., Winn D. M., Moysich K., Zhang Z. F., Morgenstern H., Levi F., Kelsey K., McClean M., Bosetti C., Galeone C., Schantz S., Yu G. P., Boffetta P., Amy Lee Y. C., Chuang S. C., La Vecchia C. and Decarli A. (2015). "Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *Int J Cancer* **137**(2): 448-462.
- Elci O. C., Akpınar-Elci M., Blair A. and Dosemeci M. (2002). "Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey." *Scand J Work Environ Health* **28**(4): 278-284.
- Elci O. C., Dosemeci M. and Blair A. (2001). "Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey." *Scand J Work Environ Health* **27**(4): 233-239.
- Esteve J., Riboli E., Pequignot G., Terracini B., Merletti F., Crosignani P., Ascunce N., Zubiri L., Blanchet F., Raymond L., Repetto F. and Tuyns A. J. (1996). "Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe." *Cancer Causes Control* **7**(2): 240-252.
- EUROCARE-5 (2016). "Survival of Cancer Patients in Europe The EUROCARE-5 Study." <http://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>.

- Fayossé A., Menvielle G., Cyr D., Sanchez M., Stucker I. and Luce D. (2014). "Head and neck cancer and occupational exposure to chlorinated solvents: results from the ICARE study." *Occupational and Environmental Medicine* **71**(Suppl 1): A99-A100.
- Fevotte J., Dananche B., Delabre L., Ducamp S., Garras L., Houot M., Luce D., Orlowski E., Pilorget C., Lacourt A., Brochard P., Goldberg M. and Imbernon E. (2011). "Matgene: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France." *Ann Occup Hyg* **55**(8): 865-878.
- Fisher J. W., Mahle D. and Abbas R. (1998). "A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol." *Toxicol Appl Pharmacol* **152**(2): 339-359.
- Flanders W. D., Cann C. I., Rothman K. J. and Fried M. P. (1984). "Work-related risk factors for laryngeal cancer." *Am J Epidemiol* **119**(1): 23-32.
- Freedman N. D., Park Y., Subar A. F., Hollenbeck A. R., Leitzmann M. F., Schatzkin A. and Abnet C. C. (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.
- Galeone C., Turati F., Zhang Z. F., Guercio V., Tavani A., Serraino D., Brennan P., Fabianova E., Lissowska J., Mates D., Rudnai P., Shangina O., Szeszenia-Dabrowska N., Vaughan T. L., Kelsey K., McClean M., Levi F., Hayes R. B., Purdue M. P., Bosetti C., Brenner H., Pelucchi C., Lee Y. C., Hashibe M., Boffetta P. and La Vecchia C. (2015). "Relation of allium vegetables intake with head and neck cancers: evidence from the INHANCE consortium." *Mol Nutr Food Res* **59**(9): 1641-1650.
- Garabrant D. H. and Wegman D. H. (1984). "Cancer mortality among shoe and leather workers in Massachusetts." *Am J Ind Med* **5**(4): 303-314.
- Gaudet M. M., Olshan A. F., Chuang S. C., Berthiller J., Zhang Z. F., Lissowska J., Zaridze D., Winn D. M., Wei Q., Talamini R., Szeszenia-Dabrowska N., Sturgis E. M., Schwartz S. M., Rudnai P., Eluf-Neto J., Muscat J., Morgenstern H., Menezes A., Matos E., Bucur A., Levi F., Lazarus P., La Vecchia C., Koifman S., Kelsey K., Herrero R., Hayes R. B., Franceschi S., Wunsch-Filho V., Fernandez L., Fabianova E., Daudt A. W., Dal Maso L., Curado M. P., Chen C., Castellsague X., Benhamou S., Boffetta P., Brennan P. and Hashibe M. (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.
- Goodman S. N. (1998). "Multiple comparisons, explained." *Am J Epidemiol* **147**(9): 807-812; discussion 815.
- Guberan E., Usel M., Raymond L., Bolay J., Fioretta G. and Puissant J. (1992). "Increased risk for lung cancer and for cancer of the gastrointestinal tract among Geneva professional drivers." *Br J Ind Med* **49**(5): 337-344.
- Gueguen A., Goldberg M., Bonenfant S. and Martin J. C. (2004). "Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix." *Occup Environ Med* **61**(7): 586-593.
- Guha N., Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Baan R., Mattock H., Straif K. and International Agency for Research on Cancer Monograph Working G. (2012). "Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites." *Lancet Oncol* **13**(12): 1192-1193.
- Guida F., Paget-Bailly S., Lamkarkach F., Gaye O., Ducamp S., Menvielle G., Papadopoulos A., Matrat M., Fevotte J., Cenee S., Cyr D., Schmaus A., Carton M., Radoi L., Lapotre-Ledoux B., Molinier F., Luce D. and Stucker I. (2013). "Risk of lung cancer associated with occupational exposure to mineral wools: updating knowledge from a french population-based case-control study, the ICARE study." *J Occup Environ Med* **55**(7): 786-795.
- Gunnarsdottir H. K., Kjaerheim K., Boffetta P., Rafnsson V. and Zahm S. H. (1999). "Women's Health: Occupation, Cancer, and Reproduction. A conference overview." *Am J Ind Med* **36**(1): 1-5.

Gustavsson P., Jakobsson R., Johansson H., Lewin F., Norell S. and Rutkvist L. E. (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.

Haguenoer J. M., Cordier S., Morel C., Lefebvre J. L. and Hemon D. (1990). "Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers." *Br J Ind Med* **47**(6): 380-383.

Hansen J., Sallmen M., Selden A. I., Anttila A., Pukkala E., Andersson K., Bryngelsson I. L., Raaschou-Nielsen O., Olsen J. H. and McLaughlin J. K. (2013). "Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies." *J Natl Cancer Inst* **105**(12): 869-877.

Harrell F. (2015). *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*, Springer.

Hashibe M., Boffetta P., Zaridze D., Shangina O., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Janout V., Fabianova E., Bencko V., Moullan N., Chabrier A., Hung R., Hall J., Canzian F. and Brennan P. (2006). "Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**(4): 696-703.

Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Dal M. L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wunsch-Filho V., Franceschi S., Hayes R. B., Herrero R., Koifman S., La V. C., Lazarus P., Levi F., Mates D., Matos E., Menezes A., Muscat J., Eluf-Neto J., Olshan A. F., Rudnai P., Schwartz S. M., Smith E., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Wei Q., Winn D. M., Zaridze D., Zatonski W., Zhang Z. F., Berthiller J. and Boffetta P. (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.

Hashibe M., Brennan P., Chuang S. C., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Dal M. L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wunsch-Filho V., Franceschi S., Hayes R. B., Herrero R., Kelsey K., Koifman S., La V. C., Lazarus P., Levi F., Lence J. J., Mates D., Matos E., Menezes A., McClean M. D., Muscat J., Eluf-Neto J., Olshan A. F., Purdue M., Rudnai P., Schwartz S. M., Smith E., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Wei Q., Winn D. M., Shangina O., Pilarska A., Zhang Z. F., Ferro G., Berthiller J. and Boffetta P. (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.

Hashibe M., Brennan P., Strange R. C., Bhisey R., Cascorbi I., Lazarus P., Oude Ophuis M. B., Benhamou S., Foulkes W. D., Katoh T., Coutelle C., Romkes M., Gaspari L., Taioli E. and Boffetta P. (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.

Hashibe M., McKay J. D., Curado M. P., Oliveira J. C., Koifman S., Koifman R., Zaridze D., Shangina O., Wunsch-Filho V., Eluf-Neto J., Levi J. E., Matos E., Laggiou P., Laggiou A., Benhamou S., Bouchardy C., Szeszenia-Dabrowska N., Menezes A., Dall'Agnol M. M., Merletti F., Richiardi L., Fernandez L., Lence J., Talamini R., Barzan L., Mates D., Mates I. N., Kjaerheim K., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Simonato L., Canova C., Holcatova I., Agudo A., Castellsague X., Lowry R., Janout V., Kollarova H., Conway D. I., McKinney P. A., Znaor A., Fabianova E., Bencko V., Lissowska J., Chabrier A., Hung R. J., Gaborieau V., Boffetta P. and Brennan P. (2008). "Multiple *ADH* genes are associated with upper aerodigestive cancers." *Nat Genet* **40**(6): 707-709.

Hashim D., Sartori S., Brennan P., Curado M. P., Wunsch-Filho V., Divaris K., Olshan A. F., Zavallos J. P., Winn D. M., Franceschi S., Castellsague X., Lissowska J., Rudnai P., Matsuo K., Morgenstern H., Chen C., Vaughan T. L., Hofmann J. N., D'Souza G., Haddad R. I., Wu H., Lee Y. C., Hashibe M., La Vecchia C. and Boffetta P. (2016). "The role of oral hygiene in head and neck cancer: Results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium." *Ann Oncol*.

- Heilskov-Hansen T., Svendsen S. W., Frolund Thomsen J., Mikkelsen S. and Hansson G. A. (2014). "Sex differences in task distribution and task exposures among Danish house painters: an observational study combining questionnaire data with biomechanical measurements." *PLoS One* **9**(11): e110899.
- Hoar S. K., Morrison A. S., Cole P. and Silverman D. T. (1980). "An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis." *J Occup Med* **22**(11): 722-726.
- Hohenadel K., Raj P., Demers P. A., Zahm S. H. and Blair A. (2015). "The inclusion of women in studies of occupational cancer: a review of the epidemiologic literature from 1991-2009." *Am J Ind Med* **58**(3): 276-281.
- Huebner W. W., Schoenberg J. B., Kelsey J. L., Wilcox H. B., McLaughlin J. K., Greenberg R. S., Preston-Martin S., Austin D. F., Stemhagen A. and Blot W. J. (1992). "Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study." *Epidemiology* **3**(4): 300-309.
- IARC (1973). "Some Inorganic and Organometallic Compounds. Volume 2." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **2**: 1-182.
- IARC (1982). "Some industrial chemicals and dyestuffs. Volume 29." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **29**: 1-417.
- IARC (1988). "Man-made mineral fibres." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **43**: 39-171.
- IARC (1990). "Chromium, nickel and welding." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **49**: 1-648.
- IARC (1995). "Human papillomaviruses. Volume 64." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **64**: 1-378.
- IARC (1997). "Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils. Volume 68." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **68**: 1-475.
- IARC (1999). "Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances. VOLUME 73." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **73**: 131-182.
- IARC (2002). "Man-made vitreous fibres." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **81**: 1-381.
- IARC (2007). "Human papillomaviruses. Volume 90." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **90**: 1-636.
- IARC (2009). "Arsenic, metals, fibres, and dusts. Volume 100C." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **100**(Pt C): 11-465.
- IARC (2010). "Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **99**: 1-658.
- IARC (2012a). "Biological agents. Volume 100 B." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **100**(Pt B): 1-441.
- IARC (2012b). "Chemical agents and related occupations. Volume 100F." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **100**(Pt F): 9-562.
- IARC (2012c). "GLOBOCAN-2012." <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> 2016.
- IARC (2012d). "Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. ." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **100**(Pt E): 1-538.
- IARC (2012e). "Radiation. Volume 100D." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **100**(Pt D): 7-303.
- IARC (2014). "Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Volume 105." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **105**: 9-699.
- ILO (1968). "International Standard Classification of Occupations." Geneva (Switzerland), International Labour Office.
- Insee (2000). "Nomenclature des Activités Françaises, Révision 1." France, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

- Jayaprakash V., Natarajan K. K., Moysich K. B., Rigual N. R., Ramnath N., Natarajan N. and Reid M. E. (2008). "Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males." Occup Environ Med **65**(10): 647-654.
- Ji J. and Hemminki K. (2005). "Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden." J Occup Environ Med **47**(8): 785-795.
- Jurek A. M., Greenland S., Maldonado G. and Church T. R. (2005). "Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations." Int J Epidemiol **34**(3): 680-687.
- Kauppinen T., Toikkanen J. and Pukkala E. (1998). "From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix." Am J Ind Med **33**(4): 409-417.
- Kennedy S. M. and Koehoorn M. (2003). "Exposure assessment in epidemiology: does gender matter?" Am J Ind Med **44**(6): 576-583.
- Kiyohara C. and Ohno Y. (2010). "Sex differences in lung cancer susceptibility: a review." Gend Med **7**(5): 381-401.
- Knutsson A., Damber L. and Jarvholm B. (2000). "Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33,668 workers." Occup Environ Med **57**(4): 264-267.
- Kogevinas M., Sala M., Boffetta P., Kazerouni N., Kromhout H. and Hoar-Zahm S. (1998). "Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence." Occup Environ Med **55**(1): 1-12.
- Kogevinas M. and Zahm S. H. (2003). "Introduction: epidemiologic research on occupational health in women." Am J Ind Med **44**(6): 563-564.
- Koh D. H., Chung E. K., Jang J. K., Lee H. E., Ryu H. W., Yoo K. M., Kim E. A. and Kim K. S. (2014). "Cancer incidence and mortality among temporary maintenance workers in a refinery/petrochemical complex in Korea." Int J Occup Environ Health **20**(2): 141-145.
- Laakkonen A., Kyyronen P., Kauppinen T. and Pukkala E. I. (2006). "Occupational exposure to eight organic dusts and respiratory cancer among Finns." Occup Environ Med **63**(11): 726-733.
- Laforest L., Luce D., Goldberg P., Begin D., Gerin M., Demers P. A., Brugere J. and Leclerc A. (2000). "Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France." Occup Environ Med **57**(11): 767-773.
- Lee Y. C., Boffetta P., Sturgis E. M., Wei Q., Zhang Z. F., Muscat J., Lazarus P., Matos E., Hayes R. B., Winn D. M., Zaridze D., Wunsch-Filho V., Eluf-Neto J., Koifman S., Mates D., Curado M. P., Menezes A., Fernandez L., Daudt A. W., Szeszenia-Dabrowska N., Fabianova E., Rudnai P., Ferro G., Berthiller J., Brennan P. and Hashibe M. (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.
- Ligier K., Belot A., Launoy G., Velten M., Bossard N., Iwaz J., Righini C. A., Delafosse P. and Guizard A. V. (2011). "Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010." Oral Oncol **47**(4): 302-307.
- Lipworth L., La V. C., Bosetti C. and McLaughlin J. K. (2009). "Occupational exposure to rock wool and glass wool and risk of cancers of the lung and the head and neck: a systematic review and meta-analysis." J Occup Environ Med **51**(9): 1075-1087.
- Locke S. J., Colt J. S., Stewart P. A., Armenti K. R., Baris D., Blair A., Cerhan J. R., Chow W. H., Cozen W., Davis F., De Roos A. J., Hartge P., Karagas M. R., Johnson A., Purdue M. P., Rothman N., Schwartz K., Schwenn M., Severson R., Silverman D. T. and Friesen M. C. (2014). "Identifying gender differences in reported occupational information from three US population-based case-control studies." Occup Environ Med **71**(12): 855-864.
- Lubin J. H., Purdue M., Kelsey K., Zhang Z. F., Winn D., Wei Q., Talamini R., Szeszenia-Dabrowska N., Sturgis E. M., Smith E., Shangina O., Schwartz S. M., Rudnai P., Neto J. E., Muscat J., Morgenstern H., Menezes A., Matos E., Mates I. N., Lissowska J., Levi F., Lazarus P., La V. C., Koifman S., Herrero R., Franceschi S., Wunsch-

- Filho V., Fernandez L., Fabianova E., Daudt A. W., Maso L. D., Curado M. P., Chen C., Castellsague X., Brennan P., Boffetta P., Hashibe M. and Hayes R. B. (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.
- Luce D., Leclerc A., Morcet J. F., Casal-Lareo A., Gerin M., Brugere J., Haguenoer J. M. and Goldberg M. (1992). "Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France." *Am J Ind Med* **21**(2): 163-175.
- Luce D., Stucker I. and Group I. S. (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.
- Lynge E., Andersen A., Nilsson R., Barlow L., Pukkala E., Nordlinder R., Boffetta P., Grandjean P., Heikkila P., Horte L. G., Jakobsson R., Lundberg I., Moen B., Partanen T. and Riise T. (1997). "Risk of cancer and exposure to gasoline vapors." *Am J Epidemiol* **145**(5): 449-458.
- Mannetje A., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P., Legoza J., Szeremi M., Paldy A., Brzezniccki S., Gromiec J., Ruxanda-Artenie C., Stanescu-Dumitru R., Ivanov N., Shterengorz R., Hettychova L., Krizanova D., Cassidy A., van Tongeren M. and Boffetta P. (2003a). "Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies." *Epidemiology* **14**(5): 585-592.
- Mannetje A. and Kromhout H. (2003b). "The use of occupation and industry classifications in general population studies." *Int J Epidemiol* **32**(3): 419-428.
- Massin N., Hecht G., Ambroise D., Hery M., Toamain J. P., Hubert G., Dorotte M. and Bianchi B. (2007). "Respiratory symptoms and bronchial responsiveness among cleaning and disinfecting workers in the food industry." *Occup Environ Med* **64**(2): 75-81.
- McDonald A. D., McDonald J. C., Rando R. J., Hughes J. M. and Weill H. (2001). "Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes." *Ann Occup Hyg* **45**(3): 193-199.
- McGuire V., Nelson L. M., Koepsell T. D., Checkoway H. and Longstreth W. T., Jr. (1998). "Assessment of occupational exposures in community-based case-control studies." *Annu Rev Public Health* **19**: 35-53.
- McKay J. D., Truong T., Gaborieau V., Chabrier A., Chuang S. C., Byrnes G., Zaridze D., Shangina O., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Bucur A., Bencko V., Holcatova I., Janout V., Foretova L., Laggiou P., Trichopoulos D., Benhamou S., Bouchardy C., Ahrens W., Merletti F., Richiardi L., Talamini R., Barzan L., Kjaerheim K., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Simonato L., Canova C., Agudo A., Castellsague X., Lowry R., Conway D. I., McKinney P. A., Healy C. M., Toner M. E., Znaor A., Curado M. P., Koifman S., Menezes A., Wunsch-Filho V., Neto J. E., Garrote L. F., Boccia S., Cadoni G., Arzani D., Olshan A. F., Weissler M. C., Funkhouser W. K., Luo J., Lubinski J., Trubicka J., Lener M., Oszutowska D., Schwartz S. M., Chen C., Fish S., Doody D. R., Muscat J. E., Lazarus P., Gallagher C. J., Chang S. C., Zhang Z. F., Wei Q., Sturgis E. M., Wang L. E., Franceschi S., Herrero R., Kelsey K. T., McClean M. D., Marsit C. J., Nelson H. H., Romkes M., Buch S., Nukui T., Zhong S., Lacko M., Manni J. J., Peters W. H., Hung R. J., McLaughlin J., Vatten L., Njolstad I., Goodman G. E., Field J. K., Liloglou T., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Gonzalez C. A., Quiros J. R., Martinez C., Navarro C., Ardanaz E., Larranaga N., Khaw K. T., Key T., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P. H., Trichopoulou A., Linseisen J., Boeing H., Hallmans G., Overvad K., Tjonneland A., Kumle M., Riboli E., Valk K., Vooder T., Metspalu A., Zelenika D., Boland A., Delepine M., Foglio M., Lechner D., Blanche H., Gut I. G., Galan P., Heath S., Hashibe M., Hayes R. B., Boffetta P., Lathrop M. and Brennan P. (2011). "A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium." *PLoS Genet* **7**(3): e1001333.
- Menvielle G., Kunst A. E., Stirbu I., Borrell C., Bopp M., Regidor E., Heine Strand B., Deboosere P., Lundberg O., Leclerc A., Costa G., Chastang J. F., Esnaola S., Martikainen P. and Mackenbach J. P. (2007a). "Socioeconomic inequalities in alcohol related cancer mortality among men: to what extent do they differ between Western European populations?" *Int J Cancer* **121**(3): 649-655.

- Menvielle G., Leclerc A., Chastang J. F., Melchior M., Luce D. and Evolution Des Inegalites Sociales Par Causes Medicales de Deces g. (2007b). "Changes in socioeconomic inequalities in cancer mortality rates among French men between 1968 and 1996." *Am J Public Health* **97**(11): 2082-2087.
- Menvielle G., Luce D., Goldberg P. and Leclerc A. (2004). "Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer." *Int J Epidemiol* **33**(4): 799-806.
- Menvielle G., Rey G., Jouglu E. and Luce D. (2013). "Diverging trends in educational inequalities in cancer mortality between men and women in the 2000s in France." *BMC Public Health* **13**: 823.
- Merletti F., Boffetta P., Ferro G., Pisani P. and Terracini B. (1991). "Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy." *Scand J Work Environ Health* **17**(4): 248-254.
- Merlo F., Costantini M., Reggiardo G., Ceppi M. and Puntoni R. (1991). "Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study." *Epidemiology* **2**(4): 299-305.
- Messing K., Dumais L., Courville J., Seifert A. M. and Boucher M. (1994). "Evaluation of exposure data from men and women with the same job title." *J Occup Med* **36**(8): 913-917.
- Messing K., Punnett L., Bond M., Alexanderson K., Pyle J., Zahm S., Wegman D., Stock S. R. and de G. S. (2003). "Be the fairest of them all: challenges and recommendations for the treatment of gender in occupational health research." *Am J Ind Med* **43**(6): 618-629.
- Mistretta V. and Charlier C. (2013). "[Biomonitoring of exposure to chemical products in environmental and workplace toxicology]." *Ann Biol Clin (Paris)* **71**(3): 257-267.
- Muscat J. E. and Wynder E. L. (1992). "Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer." *Cancer* **69**(9): 2244-2251.
- Negri E., Boffetta P., Berthiller J., Castellsague X., Curado M. P., Dal Maso L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wunsch-Filho V., Franceschi S., Hayes R. B., Herrero R., Koifman S., Lazarus P., Lence J. J., Levi F., Mates D., Matos E., Menezes A., Muscat J., Eluf-Neto J., Olshan A. F., Rudnai P., Shangina O., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Wei Q., Winn D. M., Zaridze D., Lissowska J., Zhang Z. F., Ferro G., Brennan P., La Vecchia C. and Hashibe M. (2009). "Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *Int J Cancer* **124**(2): 394-401.
- Niedhammer I., Saurel-Cubizolles M. J., Piciotti M. and Bonenfant S. (2000). "How is sex considered in recent epidemiological publications on occupational risks?" *Occup Environ Med* **57**(8): 521-527.
- Oberdorster G., Oberdorster E. and Oberdorster J. (2005). "Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles." *Environ Health Perspect* **113**(7): 823-839.
- Paget-Bailly S., Cyr D., Carton M., Guida F., Stucker I. and Luce D. (2014). "0234 Head and neck cancer and occupational exposure to asbestos, mineral wools and silica: results from the ICARE study." *Occupational and Environmental Medicine* **71**(Suppl 1): A90.
- Paget-Bailly S., Cyr D. and Luce D. (2011). "Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review." *Int Arch Occup Environ Health*.
- Paget-Bailly S., Cyr D. and Luce D. (2012). "Occupational Exposures and Cancer of the Larynx-Systematic Review and Meta-analysis." *J Occup Environ Med* **54**(1): 71-84.
- Paget-Bailly S., Guida F., Carton M., Menvielle G., Radoi L., Cyr D., Schmaus A., Cenee S., Papadopoulos A., Fevotte J., Pilorget C., Velten M., Guizard A. V., Stucker I. and Luce D. (2013). "Occupation and Head and Neck Cancer Risk in Men: Results From the ICARE Study, a French Population-Based Case-Control Study." *J Occup Environ Med*.
- Papadopoulos A., Guida F., Leffondre K., Cenee S., Cyr D., Schmaus A., Radoi L., Paget-Bailly S., Carton M., Menvielle G., Woronoff A. S., Tretarre B., Luce D. and Stucker I. (2014). "Heavy smoking and lung cancer: are women at higher risk? Result of the ICARE study." *Br J Cancer* **110**(5): 1385-1391.

- Perneger T. V. (2001). "Sex, smoking, and cancer: a reappraisal." J Natl Cancer Inst **93**(21): 1600-1602.
- Peters E. S., Luckett B. G., Applebaum K. M., Marsit C. J., McClean M. D. and Kelsey K. T. (2008). "Dairy products, leanness, and head and neck squamous cell carcinoma." Head Neck **30**(9): 1193-1205.
- Petersen A., Hansen J., Olsen J. H. and Netterstrom B. (2010). "Cancer morbidity among Danish male urban bus drivers: A historical cohort study." Am J Ind Med **53**(7): 757-761.
- Pilorget C., Dananche B., Luce D. and Fevotte J. (2007). "Eléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers - Matrice emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers." Saint-Maurice (Fra), Umrestte - Lyon (Fra), Institut de veille sanitaire: 1-21.
- Pilorget C., Imbernon E., Goldberg M., Bonenfant S., Spyckerelle Y., Fournier B., Steinmetz J. and Schmaus A. (2003). "Evaluation of the quality of coding of job episodes collected by self questionnaires among French retired men for use in a job-exposure matrix." Occup Environ Med **60**(6): 438-443.
- Potter L. M., Zahm S. H., Sieber S. S., Schneider I. J., LaRosa J. H., Brown D. P., Collman G. W., Fingerhut M. A. and Waters M. A. (1994). "Occupational cancer among women: a conference overview." J Occup Med **36**(8): 809-813.
- Pukkala E., Martinsen J. I., Lynge E., Gunnarsdottir H. K., Sørensen P., Tryggvadottir L., Weiderpass E. and Kjaerheim K. (2009). "Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries." Acta Oncol **48**(5): 646-790.
- Purdue M. P., Jarvholm B., Bergdahl I. A., Hayes R. B. and Baris D. (2006). "Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers." Scand J Work Environ Health **32**(4): 270-275.
- Raaschou-Nielsen O., Hansen J., McLaughlin J. K., Kolstad H., Christensen J. M., Tarone R. E. and Olsen J. H. (2003). "Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study." Am J Epidemiol **158**(12): 1182-1192.
- Radican L., Blair A., Stewart P. and Wartenberg D. (2008). "Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up." J Occup Environ Med **50**(11): 1306-1319.
- Richiardi L., Boffetta P. and Merletti F. (2002). "Analysis of nonresponse bias in a population-based case-control study on lung cancer." J Clin Epidemiol **55**(10): 1033-1040.
- Richiardi L., Corbin M., Marron M., Ahrens W., Pohlabeln H., Lagiou P., Minaki P., Agudo A., Castellsague X., Slamova A., Schejbalova M., Kjaerheim K., Barzan L., Talamini R., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Canova C., Simonato L., Conway D. I., McKinney A., Sneddon L., Thomson P., Znoar A., Healy C. M., McCartan B. E., Benhamou S., Bouchardy C., Hashibe M., Brennan P. and Merletti F. (2011). "Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: The ARCAGE study." Int J Cancer.
- Risch H. A., Howe G. R., Jain M., Burch J. D., Holowaty E. J. and Miller A. B. (1993). "Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type." Am J Epidemiol **138**(5): 281-293.
- Riviere P. (1995). "SICORE : système de chiffrage automatique." 11ème Journées de Méthodologie Statistique, Paris.
- Rothman K. J. (2014). "Six persistent research misconceptions." J Gen Intern Med **29**(7): 1060-1064.
- Rusyn I., Chiu W. A., Lash L. H., Kromhout H., Hansen J. and Guyton K. Z. (2014). "Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard." Pharmacol Ther **141**(1): 55-68.
- Sato A. (1993). "Confounding factors in biological monitoring of exposure to organic solvents." Int Arch Occup Environ Health **65**(1 Suppl): S61-S67.
- Savitz D. A. and Olshan A. F. (1995). "Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data." Am J Epidemiol **142**(9): 904-908.

- Schildt E. B., Eriksson M., Hardell L. and Magnuson A. (1999). "Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study." *Oncol Rep* **6**(2): 317-320.
- SFC. (2016). "Les solvants." Consulté le 07/04/2016, <http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/donnees/mine/soch/texsoch.htm>.
- Shangina O., Brennan P., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Fabianova E., Fletcher T., t'Mannetje A., Boffetta P. and Zaridze D. (2006). "Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe." *Am J Epidemiol* **164**(4): 367-375.
- Siemiatycki J., Richardson L., Straif K., Latreille B., Lakhani R., Campbell S., Rousseau M. C. and Boffetta P. (2004). "Listing occupational carcinogens." *Environ Health Perspect* **112**(15): 1447-1459.
- Smith P. A., Bowerbank C. R., Lee M. L., Solberg M., Drown D. B., Alexander W. and Still K. R. (2000). "Airborne aldehydes from heating rosin core solder and liquid rosin flux to soldering temperatures." *AIHAJ* **61**(1): 95-101.
- Soll-Johanning H., Bach E., Olsen J. H. and Tuchsén F. (1998). "Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study." *Occup Environ Med* **55**(9): 594-598.
- Steenland K. and Beaumont J. (1989). "Further follow-up and adjustment for smoking in a study of lung cancer and acid mists." *Am J Ind Med* **16**(4): 347-354.
- Stewart P. A., Carel R., Schairer C. and Blair A. (2000). "Comparison of industrial hygienists' exposure evaluations for an epidemiologic study." *Scand J Work Environ Health* **26**(1): 44-51.
- Straif K., brahim-Tallaa L., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El G. F., Bouvard V., Guha N., Freeman C., Galichet L. and Coglianò V. (2009). "A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres." *Lancet Oncol* **10**(5): 453-454.
- Tarvainen L., Kyyronen P., Kauppinen T. and Pukkala E. (2008). "Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]." *Int J Cancer* **123**(3): 653-659.
- Teschke K., Olshan A. F., Daniels J. L., De Roos A. J., Parks C. G., Schulz M. and Vaughan T. L. (2002). "Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement." *Occup Environ Med* **59**(9): 575-593; discussion 594.
- Thompson J. R. (1998). "Invited commentary: Re: "Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data"." *Am J Epidemiol* **147**(9): 801-806.
- Tyczynski J. E., Démaret E. and Parkin D. M. (2003). *Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe, Vol. I*. Lyon, International Agency for Cancer Research.
- Vaughan T. L. (1989). "Occupation and squamous cell cancers of the pharynx and sinonasal cavity." *Am J Ind Med* **16**(5): 493-510.
- Vaughan T. L., Stewart P. A., Davis S. and Thomas D. B. (1997). "Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus." *Occup Environ Med* **54**(9): 692-695.
- Vlajinac H. D., Marinkovic J. M., Sipetic S. B., Andrejic D. M., Adanja B. J. and Stosic-Divjak S. L. (2006). "Case-control study of oropharyngeal cancer." *Cancer Detect Prev* **30**(2): 152-157.
- Wartenberg D., Reyner D. and Scott C. S. (2000). "Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence." *Environ Health Perspect* **108 Suppl 2**: 161-176.
- Winn D. M., Blot W. J., Shy C. M. and Fraumeni J. F., Jr. (1982). "Occupation and oral cancer among women in the South." *Am J Ind Med* **3**(2): 161-167.
- Wizemann T. M. and Pardue M. L. (2001). *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* T. M. Wizemann and M. L. Pardue. Washington (DC).

Wong O., Morgan R. W., Kheifets L., Larson S. R. and Whorton M. D. (1985). "Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions." Br J Ind Med **42**(7): 435-448.

Wortley P., Vaughan T. L., Davis S., Morgan M. S. and Thomas D. B. (1992). "A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer." Br J Ind Med **49**(12): 837-844.

Zagraniski R. T., Kelsey J. L. and Walter S. D. (1986). "Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975-1980." Am J Epidemiol **124**(1): 67-76.

Zahm S. H., Pottern L. M., Lewis D. R., Ward M. H. and White D. W. (1994). "Inclusion of women and minorities in occupational cancer epidemiologic research." J Occup Med **36**(8): 842-847.

Zang E. A. and Wynder E. L. (1996). "Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence." J Natl Cancer Inst **88**(3-4): 183-192.

Zheng W., Blot W. J., Shu X. O., Gao Y. T., Ji B. T., Ziegler R. G. and Fraumeni J. F., Jr. (1992). "Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China." Am J Epidemiol **136**(2): 178-191.

7. ANNEXES

Annexe 1.	OR associés aux professions (CITP à 3 chiffres).....	139
Annexe 2.	OR associés aux professions (CITP à 3 chiffres) – Ajustement supplémentaire sur le diplôme.	143
Annexe 3.	OR associés aux secteurs d’activité (NAF à 3 caractères).....	147
Annexe 4.	OR associés aux secteurs d’activité (NAF à 3 caractères) – Ajustement supplémentaire sur le diplôme	151
Annexe 5.	Effet de l’ajustement supplémentaire sur le diplôme – Analyse par profession	155
Annexe 6.	Effet de l’ajustement supplémentaire sur le diplôme – Analyse par secteur d’activité	157
Annexe 7.	Lien entre les expositions aux solvants chez les témoins – Valeur des OR et IC à 95 % d’être exposé au solvant X selon l’exposition au solvant Y.....	159
Annexe 8.	Risque de cancer des VADS par localisation selon les ICE et durée d’exposition aux solvants.	160
Annexe 9.	Risque de cancer des VADS par localisation selon les ICE et durée d’exposition aux poussières	163
Annexe 10.	Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d’exposition – Variables ‘strictes’	164
Annexe 11.	Comparaison des cas inclus dans Icare aux cas survenus en 2005.	165
Annexe 12.	Comparaison de la répartition de la catégorie sociale, standardisée sur l’âge, des témoins d’Icare et de la population active des 10 départements inclus.....	166
Annexe 13.	Prévalence vie entière chez les femmes témoins d’Icare et en France en 2007	166
Annexe 14.	Publications issues de ce travail de thèse	167

Annexe 1. OR associés aux professions (CITP à 3 chiffres)

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
011-Chimiste (non précisé)	1/1	6,84	(0,32-145)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,09
025-Ingénieur chimiste (spécialité non précisée)	1/1	2,39	(0,12-47,6)	1/1	2,39	(0,12-47,6)	-	-	-	0,946
032-Dessinateur (spécialité non précisée)	1/5	0,36	(0,02-8,01)	1/3	0,63	(0,02-26,0)	0/2	-	-	0,643
036-Technicien chimie industrielle (spécialité non précisée)	1/2	1,96	(0,08-47,1)	1/1	3,23	(0,07-144)	0/1	-	-	0,816
054-Technicien sciences biologiques et agronomiques	2/6	0,18	(0,02-1,53)	1/2	0,17	(0,01-2,89)	1/4	0,20	(0,01-4,69)	0,282
061-Médecin ou chirurgien	1/1	5,12	(0,24-108)	-	-	-	1/1	5,12	(0,24-108)	0,271
068-Assistant pharmacien	1/8	0,79	(0,08-7,90)	0/3	-	-	1/5	2,69	(0,29-24,6)	0,805
071-Infirmier diplômé (soins)	10/32	0,77	(0,31-1,93)	2/4	2,60	(0,24-28,4)	8/28	0,66	(0,24-1,76)	0,371
072-Personnel infirmier NCA	4/13	0,83	(0,20-3,49)	4/12	0,88	(0,20-3,79)	0/1	-	-	0,836
076-Physiothérapeute, ergothérapeute	1/1	2,83	(0,16-50,1)	-	-	-	1/1	2,83	(0,16-50,1)	0,943
077-Techniciens de radiologie médicale	1/1	0,84	(0,01-58,9)	-	-	-	1/1	0,84	(0,01-58,9)	0,807
110-Comptables	3/5	3,45	(0,56-21,2)	1/2	3,14	(0,22-45,3)	2/3	3,73	(0,33-41,6)	0,282
129-Juriste NCA	1/1	6,99	(0,20-246)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,576
131-Personnel enseignant (3ème degré)	4/4	1,22	(0,12-12,3)	3/1	15,5	(0,07-3301)	1/3	0,28	(0,01-6,83)	0,463
132-Personnel enseignant second degré	6/45	0,16	(0,05-0,52)	2/11	0,33	(0,05-2,22)	4/34	0,12	(0,03-0,49)	0,002
133-Personnel enseignant du premier degré	6/48	0,34	(0,11-1,04)	3/16	0,43	(0,09-2,19)	3/32	0,29	(0,06-1,30)	0,143
134-Personnel enseignant écoles maternelles	2/31	0,30	(0,07-1,39)	1/14	0,29	(0,03-2,70)	1/17	0,31	(0,04-2,54)	0,207
135-Personnel enseignant éducation spéciale	2/6	1,08	(0,14-8,52)	0/4	-	-	2/2	3,96	(0,37-42,6)	0,256
139-Personnel enseignant NCA	3/15	0,46	(0,08-2,57)	2/9	0,23	(0,02-2,24)	1/6	1,25	(0,14-11,5)	0,619
159-Rédacteurs, journalistes	2/4	1,56	(0,15-16,3)	2/4	1,56	(0,15-16,3)	-	-	-	0,769
162-Décorateur, étalagiste, créateur de modèle	2/4	1,53	(0,12-19,5)	0/2	-	-	2/2	2,28	(0,13-40,7)	0,943
172-Chorégraphe et danseurs	1/1	1,19	(0,00-875)	-	-	-	1/1	1,19	(0,00-875)	0,916
193-Travailleur social	4/26	0,43	(0,12-1,56)	3/17	0,36	(0,07-1,73)	1/9	0,63	(0,07-5,36)	0,581
211-Directeur Général (entreprise, service d'intérêt pu	2/3	0,52	(0,04-6,81)	1/1	1,25	(0,01-105)	1/2	0,31	(0,01-9,44)	0,49
219-Directeur de département industriel (sauf production)	3/19	0,38	(0,08-1,80)	1/7	0,14	(0,00-8,58)	2/12	0,47	(0,09-2,43)	0,208
300-Chef de groupe d'employés de bureau	1/13	0,41	(0,04-3,79)	0/5	-	-	1/8	0,89	(0,10-8,33)	0,918
310-Agents administratifs (administration publique)	2/21	0,11	(0,02-0,73)	1/6	0,11	(0,01-2,52)	1/15	0,11	(0,01-1,16)	0,057

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
321-Sténographe, dactylographe ou sténotypiste	46/112	0,96	(0,58-1,60)	29/50	1,30	(0,67-2,52)	17/62	0,67	(0,32-1,42)	0,27
331-Employés de comptabilité, caissiers	28/89	0,64	(0,35-1,16)	16/50	0,45	(0,20-1,01)	12/39	0,95	(0,42-2,17)	0,538
339-Employé banque, paye, calcul	5/18	0,46	(0,11-1,90)	2/14	0,39	(0,07-2,13)	3/4	0,72	(0,05-11,2)	0,184
341-Opérateur machine comptable et machine à calculer	1/4	0,91	(0,09-9,07)	1/4	0,91	(0,09-9,07)	-	-	-	0,892
342-Opérateur sur machine à traitement automatique des	2/5	1,46	(0,20-10,5)	1/4	0,92	(0,07-11,6)	1/1	4,49	(0,09-212)	0,39
370-Facteur, messenger, coursier	5/19	0,70	(0,20-2,53)	3/9	1,23	(0,24-6,40)	2/10	0,36	(0,05-2,62)	0,499
380-Opérateur téléphone, télégraphe	4/11	1,06	(0,22-5,15)	2/8	0,73	(0,11-4,98)	2/3	3,03	(0,15-62,7)	0,401
391-Employé approvisionnement	4/9	0,56	(0,12-2,60)	2/6	1,05	(0,16-6,69)	2/3	0,26	(0,03-2,33)	0,287
393-Employé de service administratif	25/75	0,62	(0,32-1,18)	15/40	0,47	(0,20-1,10)	10/35	0,87	(0,35-2,18)	0,441
394-Réceptionniste, hôtesse d'accueil	8/33	0,72	(0,26-2,01)	5/16	1,34	(0,36-5,02)	3/17	0,37	(0,08-1,75)	0,458
395-Employés bibliothèque et classement	1/5	2,06	(0,22-19,7)	1/5	2,06	(0,22-19,7)	-	-	-	0,879
399-Employé de bureau NCA	4/4	1,40	(0,19-10,2)	3/1	5,22	(0,30-90,2)	1/3	0,30	(0,01-9,28)	0,708
410-Propriétaire, gérant commerce de gros ou détail	10/20	1,80	(0,67-4,84)	2/11	0,32	(0,04-2,60)	8/9	4,39	(1,31-14,7)	0,024
421-Chef des ventes (gros ou détail)	1/4	0,87	(0,08-10,1)	1/3	0,94	(0,08-11,6)	0/1	-	-	0,977
432-Voyageur de commerce, représentant, placier	4/9	0,84	(0,17-4,22)	2/7	0,28	(0,03-2,40)	2/2	4,89	(0,46-51,5)	0,154
441-Agent d'assurance, agent immobilier, courtier valeur	3/4	1,38	(0,20-9,39)	2/2	1,67	(0,15-18,1)	1/2	0,97	(0,04-26,0)	0,885
451-Vendeur, démonstrateur, employé de commerce gros et	56/116	1,21	(0,75-1,94)	42/81	1,18	(0,69-2,03)	14/35	1,29	(0,56-2,96)	0,689
452-Vendeur ambulant ou à domicile	6/6	3,27	(0,77-14,0)	4/4	3,18	(0,51-20,0)	2/2	3,43	(0,34-34,8)	0,212
510-Propriétaire-gérant hôtel, café ou restaurant	11/18	0,38	(0,12-1,20)	5/8	1,10	(0,20-5,96)	6/10	0,17	(0,04-0,77)	0,024
520-Intendant collectivité	1/5	0,07	(0,00-1,78)	1/4	0,17	(0,00-10,8)	0/1	-	-	0,318
531-Cuisiniers, serveurs, barmen	11/43	0,71	(0,29-1,75)	6/29	0,83	(0,29-2,37)	5/14	0,51	(0,10-2,60)	0,841
532-Serveur, barman	29/52	1,23	(0,63-2,41)	17/33	1,32	(0,59-2,98)	12/19	1,08	(0,36-3,28)	0,463
540-Employé de maison	42/129	0,98	(0,60-1,60)	27/83	0,89	(0,49-1,62)	15/46	1,16	(0,54-2,50)	0,526
551-Concierge, gardien d'immeuble	2/7	1,19	(0,14-9,83)	0/3	-	-	2/4	1,78	(0,19-16,4)	0,861
552-Nettoyeurs, employés ménage	50/120	1,45	(0,89-2,36)	31/78	1,27	(0,70-2,30)	19/42	1,83	(0,87-3,82)	0,093
560-Blanchisseur, dégraisseur, pression	10/20	1,06	(0,38-2,95)	8/11	1,18	(0,34-4,07)	2/9	0,83	(0,13-5,29)	0,517
570-Coiffeur, spécialiste soins de beauté	8/11	1,50	(0,49-4,66)	6/5	2,12	(0,53-8,53)	2/6	0,75	(0,09-6,26)	0,432
589-Personnel de sécurité et de protection	1/2	1,33	(0,04-43,4)	1/2	1,33	(0,04-43,4)	-	-	-	0,923
599-Autres travailleurs spécialisés des services	13/46	0,58	(0,26-1,31)	7/21	0,71	(0,22-2,28)	6/25	0,50	(0,17-1,48)	0,483
612-Exploitant agricole spécialisé	3/18	0,68	(0,15-3,22)	0/5	-	-	3/13	1,14	(0,23-5,64)	0,851

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p -value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
621-Garçon de ferme, polyvalent	4/41	0,82	(0,27-2,50)	2/23	0,74	(0,16-3,36)	2/18	0,93	(0,19-4,50)	0,215
622-Ouvrier agricole cultures de plein champ et maraîcher	2/4	1,87	(0,17-20,1)	2/3	2,12	(0,18-24,9)	0/1	-	-	0,972
623-Ouvrier agricole arbres et arbustes	1/6	0,54	(0,05-6,35)	1/5	0,66	(0,05-8,54)	0/1	-	-	0,628
625-Ouvrier agricole élevage bétail laitier	5/19	2,32	(0,71-7,61)	3/10	2,19	(0,45-10,8)	2/9	2,46	(0,46-13,2)	0,222
627-Ouvrier pépiniériste, jardinier	5/2	4,05	(0,40-40,6)	4/2	3,68	(0,34-39,9)	1/0	Inf,	-	0,43
752-Fileur et bobineur	2/10	0,24	(0,03-2,21)	1/9	0,25	(0,02-3,33)	1/1	0,22	(0,00-14,0)	0,432
754-Tisserands	4/11	1,87	(0,42-8,33)	3/8	2,52	(0,48-13,2)	1/3	0,87	(0,06-13,8)	0,876
755-Tricoteurs et ouvriers bonneterie	3/2	7,86	(0,77-80,3)	2/2	6,69	(0,54-82,4)	1/0	Inf,	-	0,129
759-Ouvriers du textile NCA	1/2	0,62	(0,03-15,6)	1/2	0,62	(0,03-15,6)	-	-	-	0,93
773-Boucher et ouvriers du travail des viandes	1/3	2,25	(0,21-24,2)	0/2	-	-	1/1	9,14	(0,50-165)	0,367
774-Ouvriers de la conserve	1/2	1,01	(0,06-18,0)	1/2	1,01	(0,06-18,0)	-	-	-	0,688
776-Boulangier-Pâtissier-Confiseur	5/3	4,66	(0,76-28,5)	5/3	4,66	(0,76-28,5)	-	-	-	0,056
779-Ouvriers alimentation et boissons	2/1	3,18	(0,05-189)	1/1	2,86	(0,04-208)	1/0	Inf,	-	0,605
791-Tailleur et couturier	16/59	0,62	(0,28-1,35)	12/47	0,54	(0,22-1,35)	4/12	0,88	(0,21-3,63)	0,7
793-Modiste	1/2	6,18	(0,46-82,5)	0/2	-	-	1/0	Inf,	-	0,093
794-Patronnier et coupeur	1/6	0,24	(0,01-3,92)	1/6	0,24	(0,01-3,92)	-	-	-	0,279
795-Couseur et brodeur	7/34	0,62	(0,21-1,81)	5/23	0,74	(0,20-2,69)	2/11	0,44	(0,07-2,87)	0,341
796-Tapissiers	1/3	1,63	(0,12-22,1)	1/0	Inf,	-	0/3	-	-	0,764
802-Ouvrier chaussure	3/12	1,23	(0,27-5,57)	2/11	0,79	(0,13-4,72)	1/1	7,53	(0,29-193)	0,892
803-Ouvriers du cuir	1/4	0,93	(0,09-9,61)	1/4	0,93	(0,09-9,61)	-	-	-	0,622
832-Outilleurs, modeleurs et traceurs	1/1	4,81	(0,26-89,4)	1/0	Inf,	-	0/1	-	-	0,438
834-Conducteur de machine-outil	3/3	2,47	(0,24-25,2)	3/2	4,59	(0,26-79,7)	0/1	-	-	0,762
839-Ouvriers façonnage et usinage métaux NCA	3/4	1,43	(0,12-16,9)	2/3	1,03	(0,06-18,2)	1/1	5,24	(0,01-2666)	0,555
842-Horlogers et mécaniciens de précision	1/2	2,02	(0,00-1608)	0/2	-	-	1/0	Inf,	-	0,8
852-Ajusteur-électronicien	1/1	6,79	(0,38-120)	1/1	6,79	(0,38-120)	-	-	-	0,198
853-Monteur appareillage électrique et électronique	6/4	3,33	(0,60-18,4)	2/4	0,89	(0,09-8,60)	4/0	Inf,	-	0,133
859-Electriciens, électroniciens NCA	1/3	0,31	(0,01-6,97)	1/3	0,31	(0,01-6,97)	-	-	-	0,441
872-Soudeur et oxycoupeur	4/6	3,26	(0,51-20,7)	1/5	0,26	(0,01-4,41)	3/1	34,8	(2,57-472)	0,02
901-Ouvriers fabrication articles caoutchouc et M, plastiques	3/7	1,84	(0,34-10,0)	3/5	2,52	(0,41-15,4)	0/2	-	-	0,631
910-Confectionneur d'articles papier et carton	2/4	0,92	(0,11-7,42)	2/3	1,19	(0,13-11,0)	0/1	-	-	0,804

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
922-Conducteur de presse à imprimer	1/1	12,7	(0,67-239)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,104
929-Compositeurs typographes NCA	1/1	3,06	(0,09-103)	1/1	3,06	(0,09-103)	-	-	-	0,839
949-Autres ouvriers de la production et assimilés	14/29	2,00	(0,86-4,64)	10/19	2,39	(0,90-6,33)	4/10	1,30	(0,27-6,22)	0,733
971-Docker et manutentionnaire	23/43	1,15	(0,56-2,32)	19/32	1,20	(0,54-2,65)	4/11	0,97	(0,22-4,29)	0,901
985-Conducteur véhicule à moteur	1/11	0,51	(0,06-4,56)	0/3	-	-	1/8	0,66	(0,07-6,44)	0,85
999-Manœuvre	5/16	0,98	(0,27-3,60)	4/14	0,68	(0,16-2,90)	1/2	5,09	(0,41-62,6)	0,721

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

Annexe 2. OR associés aux professions (CITP à 3 chiffres) – Ajustement supplémentaire sur le diplôme

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p-value
011-Chimiste (non précisé)	1/1	11,6	(0,54-250)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,043
025-Ingénieur chimiste (spécialité non précisée)	1/1	4,19	(0,20-87,0)	1/1	4,59	(0,22-95,9)	-	-	-	0,685
032-Dessinateur (spécialité non précisée)	1/5	0,54	(0,03-10,5)	1/3	1,04	(0,03-36,1)	0/2	-	-	0,656
036-Technicien chimie industrielle (spécialité non précisée)	1/2	2,01	(0,08-48,6)	1/1	3,40	(0,07-157)	0/1	-	-	0,805
054-Technicien sciences biologiques et agronomiques	2/6	0,27	(0,03-2,12)	1/2	0,20	(0,01-3,01)	1/4	0,38	(0,02-8,74)	0,339
061-Médecin ou chirurgien	1/1	9,85	(0,42-229)	-	-	-	1/1	9,73	(0,42-226)	0,151
068-Assistant pharmacien	1/8	0,98	(0,10-9,42)	0/3	-	-	1/5	3,37	(0,37-31,1)	0,889
071-Infirmier diplômé (soins)	10/32	1,40	(0,51-3,83)	2/4	3,96	(0,38-41,6)	8/28	1,18	(0,40-3,47)	0,867
072-Personnel infirmier NCA	4/13	1,16	(0,27-5,02)	4/12	1,23	(0,28-5,48)	0/1	-	-	0,972
076-Physiothérapeute, ergothérapeute	1/1	4,24	(0,24-76,3)	-	-	-	1/1	4,09	(0,23-73,7)	0,856
077-Techniciens de radiologie médicale	1/1	1,27	(0,02-70,1)	-	-	-	1/1	1,29	(0,02-71,0)	0,953
110-Comptables	3/5	3,74	(0,6-23,4)	1/2	4,63	(0,27-78,6)	2/3	3,51	(0,32-38,1)	0,310
129-Juriste NCA	1/1	8,41	(0,21-335)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,596
131-Personnel enseignant (3ème degré)	4/4	1,66	(0,14-19,3)	3/1	23,63	(0,07-8403)	1/3	0,39	(0,01-10,9)	0,608
132-Personnel enseignant second degré	6/45	0,22	(0,06-0,75)	2/11	0,42	(0,06-3,21)	4/34	0,17	(0,04-0,74)	0,011
133-Personnel enseignant du premier degré	6/48	0,39	(0,12-1,23)	3/16	0,69	(0,14-3,50)	3/33	0,23	(0,04-1,18)	0,108
134-Personnel enseignant écoles maternelles	2/31	0,34	(0,08-1,57)	1/14	0,33	(0,04-2,98)	1/17	0,34	(0,04-2,73)	0,229
135-Personnel enseignant éducation spéciale	2/6	1,90	(0,23-15,8)	0/4	-	-	2/2	7,15	(0,62-82,2)	0,115
139-Personnel enseignant NCA	3/15	0,74	(0,13-4,33)	2/9	0,35	(0,03-3,67)	1/6	2,11	(0,22-19,9)	0,940
159-Rédacteurs, journalistes	2/4	2,35	(0,23-24,2)	2/4	2,40	(0,23-24,9)	-	-	-	0,570
162-Décorateur, étalagiste, créateur de modèle	2/4	1,67	(0,15-18,4)	0/2	-	-	2/2	2,85	(0,17-46,5)	0,864
172-Chorégraphe et danseurs	1/1	1,65	(0,01-244)	-	-	-	1/1	1,57	(0,01-248)	0,807
193-Travailleur social	4/26	0,40	(0,10-1,64)	3/18	0,30	(0,06-1,66)	1/9	0,91	(0,11-7,85)	0,764
211-Directeur Général (entreprise, service d'intérêt pu	2/3	0,92	(0,07-12,6)	1/1	2,09	(0,03-150)	1/2	0,51	(0,01-18,7)	0,743
219-Directeur de département industriel (sauf production)	3/19	0,51	(0,11-2,44)	1/7	0,18	(0-9,57)	2/12	0,65	(0,12-3,60)	0,349
300-Chef de groupe d'employés de bureau	1/13	0,44	(0,04-4,54)	0/5	-	-	1/8	1,15	(0,12-11,1)	0,908
310-Agents administratifs (administration publique)	2/21	0,09	(0,01-0,73)	1/6	0,07	(0,01-3,29)	1/15	0,10	(0,01-1,13)	0,049

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
321-Sténographe, dactylographe ou sténotypiste	46/112	1,10	(0,65-1,86)	29/50	1,48	(0,76-2,92)	17/62	0,75	(0,35-1,61)	0,468
331-Employés de comptabilité, caissiers	28/89	0,68	(0,37-1,26)	16/50	0,45	(0,20-1,05)	12/39	1,10	(0,48-2,52)	0,792
339-Employé banque, paye, calcul	5/18	0,48	(0,12-1,90)	2/14	0,41	(0,08-2,17)	3/4	0,77	(0,05-11,0)	0,183
341-Opérateur machine comptable et machine à calculer	1/4	1,41	(0,14-14,6)	1/4	1,36	(0,13-14,0)	-	-	-	0,885
342-Opérateur sur machine à traitement automatique des	2/5	1,98	(0,26-14,9)	1/4	1,13	(0,08-15,6)	1/1	5,65	(0,16-202)	0,290
370-Facteur, messenger, coursier	5/19	0,76	(0,21-2,73)	3/9	1,31	(0,25-6,77)	2/10	0,37	(0,05-2,94)	0,582
380-Opérateur téléphone, télégraphe	4/11	1,29	(0,26-6,40)	2/8	0,91	(0,13-6,52)	2/3	3,14	(0,16-60,3)	0,378
391-Employé approvisionnement	4/9	0,68	(0,15-3,20)	2/6	1,01	(0,14-7,01)	2/3	0,35	(0,03-3,70)	0,463
393-Employé de service administratif	25/75	0,75	(0,39-1,45)	15/40	0,58	(0,24-1,38)	10/35	1,04	(0,41-2,62)	0,693
394-Réceptionniste, hôtesse d'accueil	8/33	0,74	(0,27-2,04)	5/16	1,05	(0,27-4,04)	3/17	0,49	(0,11-2,25)	0,573
395-Employés bibliothèque et classement	1/5	2,36	(0,25-22,3)	1/5	2,28	(0,24-21,5)	-	-	-	0,939
399-Employé de bureau NCA	4/4	1,55	(0,19-12,5)	3/1	5,79	(0,31-108)	1/3	0,24	(0,01-11,6)	0,691
410-Propriétaire, gérant commerce de gros ou détail	10/20	1,66	(0,62-4,43)	2/11	0,36	(0,05-2,86)	8/9	3,83	(1,12-13,0)	0,047
421-Chef des ventes (gros ou détail)	1/4	1,15	(0,10-13,4)	1/3	1,18	(0,10-14,5)	0/1	-	-	0,827
432-Voyageur de commerce, représentant, placier	4/9	0,94	(0,20-4,36)	2/7	0,35	(0,05-2,72)	2/2	3,75	(0,41-34,2)	0,235
441-Agent d'assurance, agent immobilier, courtier valeur	3/4	2,67	(0,5-14,25)	3/2	4,53	(0,55-37,6)	1/2	1,13	(0,06-21,8)	0,687
451-Vendeur, démonstrateur, employé de commerce gros et	56/116	1,14	(0,71-1,84)	42/81	1,10	(0,63-1,90)	15/35	1,24	(0,55-2,78)	0,776
452-Vendeur ambulant ou à domicile	6/6	3,76	(0,99-14,3)	5/4	2,70	(0,49-14,9)	3/2	6,05	(0,63-58,6)	0,131
510-Propriétaire-gérant hôtel, café ou restaurant	11/18	0,39	(0,13-1,23)	5/8	1,21	(0,23-6,29)	6/10	0,16	(0,03-0,73)	0,018
520-Intendant collectivité	1/5	0,12	(0,01-2,38)	1/4	0,24	(0,01-10,2)	0/1	-	-	0,309
531-Cuisiniers, serveurs, barmen	11/43	0,54	(0,22-1,37)	6/29	0,60	(0,20-1,77)	5/14	0,44	(0,08-2,53)	0,929
532-Serveur, barman	29/52	1,06	(0,54-2,05)	17/33	1,19	(0,53-2,67)	12/19	0,83	(0,28-2,44)	0,448
540-Employé de maison	42/129	0,79	(0,48-1,31)	27/83	0,72	(0,39-1,32)	16/46	0,98	(0,46-2,10)	0,499
551-Concierge, gardien d'immeuble	2/7	1,11	(0,13-9,51)	0/3	-	-	2/4	2,10	(0,20-21,7)	0,845
552-Nettoyeurs, employés ménage	50/120	1,11	(0,66-1,84)	32/78	0,98	(0,53-1,81)	22/42	1,37	(0,64-2,90)	0,296
560-Blanchisseur, dégraisseur, pression	10/20	0,72	(0,25-2,05)	8/11	0,77	(0,22-2,66)	2/9	0,65	(0,10-4,29)	0,320
570-Coiffeur, spécialiste soins de beauté	8/11	1,65	(0,52-5,22)	6/5	2,13	(0,52-8,70)	2/6	0,89	(0,11-7,48)	0,406
589-Personnel de sécurité et de protection	1/2	2,06	(0,06-72,2)	1/2	2,05	(0,06-74,3)	-	-	-	0,907
599-Autres travailleurs spécialisés des services	13/46	0,67	(0,30-1,48)	7/21	0,89	(0,28-2,85)	6/25	0,53	(0,18-1,55)	0,562
612-Exploitant agricole spécialisé	3/18	0,64	(0,14-3,01)	0/6	-	-	3/13	0,87	(0,17-4,36)	0,700

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
621-Garçon de ferme, polyvalent	4/41	0,60	(0,19-1,86)	2/23	0,50	(0,11-2,37)	2/18	0,76	(0,16-3,64)	0,431
622-Ouvrier agricole cultures de plein champ et maraîcher	2/4	1,26	(0,11-13,7)	2/3	1,47	(0,12-18,2)	0/1	-	-	0,863
623-Ouvrier agricole arbres et arbustes	1/6	0,53	(0,04-6,28)	1/5	0,67	(0,05-8,69)	0/1	-	-	0,622
625-Ouvrier agricole élevage bétail laitier	5/19	1,58	(0,47-5,28)	3/10	1,55	(0,31-7,79)	2/9	1,66	(0,31-9,00)	0,469
627-Ouvrier pépiniériste, jardinier	5/2	4,21	(0,40-44,2)	4/2	4,03	(0,36-45,6)	1/0	Inf,	-	0,411
752-Fileur et bobineur	2/10	0,14	(0,02-1,38)	1/9	0,15	(0,01-2,09)	1/1	0,13	(0,01-8,02)	0,276
754-Tisserands	4/11	1,22	(0,24-6,17)	3/8	1,90	(0,33-10,8)	1/3	0,41	(0,02-7,82)	0,751
755-Tricoteurs et ouvriers bonneterie	3/2	5,14	(0,46-58,0)	2/2	4,80	(0,38-61,3)	1/0	Inf,	-	0,180
759-Ouvriers du textile NCA	1/2	0,35	(0,02-8,08)	1/2	0,35	(0,01-8,01)	-	-	-	0,809
773-Boucher et ouvriers du travail des viandes	1/3	1,64	(0,16-16,8)	0/2	-	-	1/1	5,67	(0,32-98,9)	0,512
774-Ouvriers de la conserve	1/2	0,73	(0,04-13,8)	1/2	0,69	(0,04-13,2)	-	-	-	0,509
776-Boulangier-Pâtissier-Confiseur	5/3	4,19	(0,63-27,9)	5/3	4,36	(0,65-29,1)	-	-	-	0,064
779-Ouvriers alimentation et boissons	2/1	2,47	(0,03-210)	1/1	2,27	(0,02-250)	1/0	Inf,	-	0,703
791-Tailleur et couturier	16/59	0,49	(0,21-1,11)	12/47	0,43	(0,16-1,13)	4/12	0,70	(0,15-3,29)	0,853
793-Modiste	1/2	4,19	(0,31-57,1)	0/2	-	-	1/0	Inf,	-	0,104
794-Patronnier et coupeur	1/6	0,27	(0,01-5,69)	1/6	0,27	(0,01-5,62)	-	-	-	0,381
795-Couseur et brodeur	7/34	0,37	(0,11-1,22)	5/23	0,36	(0,08-1,56)	2/11	0,35	(0,05-2,43)	0,200
796-Tapissiers	1/3	1,07	(0,06-17,8)	1/0	Inf,	-	0/3	-	-	0,686
802-Ouvrier chaussure	3/12	0,82	(0,17-3,84)	2/11	0,57	(0,09-3,50)	1/1	4,79	(0,17-131)	0,867
803-Ouvriers du cuir	1/4	0,97	(0,09-10,0)	1/4	0,93	(0,09-9,65)	-	-	-	0,616
832-Outilleurs, modeleurs et traceurs	1/1	3,52	(0,2-63,08)	1/0	Inf,	-	0/1	-	-	0,595
834-Conducteur de machine-outil	3/3	1,81	(0,15-21,9)	3/2	3,81	(0,17-85,4)	0/1	-	-	0,719
839-Ouvriers façonnage et usinage métaux NCA	3/4	0,73	(0,06-9,28)	2/3	0,57	(0,03-9,91)	1/1	2,51	(0,01-2384)	0,761
842-Horlogers et mécaniciens de précision	1/2	1,38	(0,01-333)	0/2	-	-	1/0	Inf,	-	0,801
852-Ajusteur-électronicien	1/1	8,58	(0,48-154)	1/1	8,61	(0,47-156)	-	-	-	0,182
853-Monteur appareillage électrique et électronique	6/4	2,20	(0,38-12,6)	2/4	0,63	(0,06-6,46)	4/0	Inf,	-	0,273
859-Electriciens, électroniciens NCA	1/3	0,28	(0,01-6,49)	1/3	0,28	(0,01-6,56)	-	-	-	0,417
872-Soudeur et oxycoupeur	4/6	2,18	(0,33-14,4)	1/5	0,18	(0,01-3,13)	3/1	21,7	(1,54-304)	0,054
901-Ouvriers fabrication articles caoutchouc et M, plastiques	3/7	1,37	(0,25-7,71)	3/5	1,82	(0,29-11,4)	0/2	-	-	0,800
910-Confectionneur d'articles papier et carton	2/4	0,59	(0,07-4,95)	2/3	0,67	(0,07-6,08)	0/1	-	-	0,777

	C/T	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
922-Conducteur de presse à imprimer	1/1	7,82	(0,41-149)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,157
929-Compositeurs typographes NCA	1/1	1,68	(0,06-45,2)	1/1	1,68	(0,06-45,0)	-	-	-	0,904
949-Autres ouvriers de la production et assimilés	14/29	1,35	(0,57-3,20)	10/19	1,68	(0,62-4,57)	4/10	0,81	(0,17-3,86)	0,857
971-Docker et manutentionnaire	23/43	0,80	(0,39-1,67)	19/32	0,96	(0,43-2,17)	4/11	0,48	(0,10-2,28)	0,296
985-Conducteur véhicule à moteur	1/11	0,44	(0,04-4,41)	0/3	-	-	1/8	0,53	(0,05-5,79)	0,735
999-Manœuvre	5/16	0,77	(0,21-2,81)	4/14	0,57	(0,13-2,40)	1/2	2,94	(0,24-36,4)	0,925

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^b : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac et le diplôme.

Annexe 3. OR associés aux secteurs d'activité (NAF à 3 caractères)

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
011-Culture	9/19	1,49	(0,52-4,23)	5/14	1,13	(0,30-4,25)	4/5	2,49	(0,46-13,6)	0,159
012-Elevage	3/23	0,82	(0,22-3,09)	1/9	0,57	(0,06-5,41)	2/14	1,02	(0,21-4,99)	0,467
013-Culture et élevage associés	7/60	0,91	(0,36-2,30)	4/22	1,36	(0,38-4,90)	3/38	0,67	(0,19-2,37)	0,902
151-Industrie des viandes	3/11	1,09	(0,25-4,81)	1/9	0,28	(0,03-2,88)	2/2	7,75	(0,89-67,2)	0,258
152-Industrie du poisson	2/1	6,97	(0,47-104)	2/1	6,97	(0,47-104)	-	-	-	0,172
153-Industrie des fruits et légumes	4/3	2,79	(0,43-18,2)	4/1	6,65	(0,47-94,3)	0/2	-	-	0,686
156-Travail des grains ; fabrication de produits amylacés	1/1	4,27	(0,00-3880)	-	-	-	1/1	4,27	(0,00-3880)	0,81
158-Autres industries alimentaires	25/34	1,69	(0,83-3,46)	20/26	1,94	(0,87-4,33)	5/8	1,07	(0,25-4,65)	0,787
159-Industrie des boissons	2/3	0,80	(0,10-6,30)	2/3	0,80	(0,10-6,30)	-	-	-	0,402
171-Filature	3/6	1,13	(0,16-8,06)	2/4	1,37	(0,17-11,4)	1/2	0,41	(0,00-72,0)	0,365
172-Tissage	1/9	0,25	(0,02-3,34)	0/7	-	-	1/2	2,80	(0,11-73,7)	0,826
174-Fabrication d'articles textiles	3/4	0,47	(0,06-3,48)	3/4	0,47	(0,06-3,48)	-	-	-	0,98
177-Fabrication d'articles à maille	4/9	1,58	(0,35-7,13)	2/7	1,11	(0,15-8,35)	2/2	2,82	(0,24-33,2)	0,314
182-Fabrication de vêtements en textile	26/79	0,79	(0,43-1,48)	19/58	0,93	(0,45-1,91)	7/21	0,55	(0,18-1,70)	0,793
193-Fabrication de chaussures	4/15	0,79	(0,19-3,33)	3/13	0,52	(0,10-2,73)	1/2	3,69	(0,25-54,9)	0,722
205-Fabrication d'objets divers en bois, liège ou vannerie	1/5	0,55	(0,01-25,3)	1/3	0,79	(0,01-67,4)	0/2	-	-	0,752
212-Fabrication d'articles en papier ou en carton	5/9	0,71	(0,18-2,84)	5/8	0,96	(0,23-3,98)	0/1	-	-	0,28
221-Edition	1/4	0,13	(0,01-1,64)	1/4	0,13	(0,01-1,64)	-	-	-	0,508
222-Imprimerie	6/8	2,52	(0,68-9,33)	3/5	2,45	(0,46-13,0)	3/3	2,64	(0,33-21,3)	0,844
232-Raffinage de pétrole	1/3	1,04	(0,07-14,4)	1/2	3,63	(0,30-43,6)	0/1	-	-	0,426
233-Elaboration et transformation de matières nucléaires	1/1	6,08	(0,27-136)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,353
241-Industrie chimique de base	1/1	1,27	(0,02-77,6)	1/1	1,27	(0,02-77,6)	-	-	-	0,843
244-Industrie pharmaceutique	4/5	1,29	(0,22-7,54)	3/3	1,22	(0,16-9,47)	1/2	1,50	(0,05-44,8)	0,872
245-Fabrication de savons, de parfums et de produits d'en	3/3	2,76	(0,26-29,0)	2/2	3,25	(0,19-54,2)	1/1	1,96	(0,03-121)	0,657
246-Fabrication d'autres produits chimiques	1/1	0,51	(0,00-163)	1/1	0,51	(0,00-163)	-	-	-	0,956
252-Transformation des matières plastiques	3/7	2,41	(0,44-13,3)	2/3	2,00	(0,17-23,6)	1/4	2,87	(0,30-27,8)	0,491
281-Fabrication d'éléments en métal pour la construction	2/1	1,92	(0,06-65,7)	1/1	1,68	(0,04-71,8)	1/0	Inf,	-	0,659
282-Fabrication de réservoirs métalliques et de chaudière	1/2	0,76	(0,02-34,4)	1/2	0,76	(0,02-34,4)	-	-	-	0,808

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire <i>p</i> -value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	<i>p</i>
285-Traitement des métaux ; mécanique générale	1/3	1,59	(0,04-71,1)	1/2	1,92	(0,03-111)	0/1	-	-	0,836
287-Fabrication d'autres ouvrages en métaux	1/6	0,23	(0,02-3,05)	1/4	0,27	(0,02-3,97)	0/2	-	-	0,479
291-Fabrication d'équipements mécaniques	1/2	2,91	(0,25-34,1)	0/1	-	-	1/1	5,71	(0,34-96,0)	0,833
292-Fabrication de machines d'usage général	1/2	0,59	(0,00-96,1)	1/1	0,74	(0,00-209)	0/1	-	-	0,786
297-Fabrication d'appareils domestiques	3/5	1,14	(0,16-8,06)	1/5	0,33	(0,03-4,31)	2/0	Inf,	-	0,239
300-Fabrication de machines de bureau et de matériel info	2/4	1,46	(0,2-10,6)	2/2	2,59	(0,25-26,9)	0/2	-	-	0,988
314-Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques	1/1	3,19	(0,08-122)	1/1	3,19	(0,08-121)				0,094
316-Fabrication d'autres matériels électriques	2/1	11,7	(0,88-153)	1/1	4,23	(0,20-90,1)	1/0	Inf,	-	0,091
321-Fabrication de composants électroniques	4/10	1,35	(0,31-5,95)	2/8	0,99	(0,15-6,73)	2/2	2,38	(0,20-27,9)	0,795
322-Fabrication d'appareils d'émission et de transmission	3/3	1,29	(0,14-11,6)	1/2	0,21	(0,01-3,61)	2/1	15,4	(0,91-259)	0,056
323-Fabrication d'appareils de réception, enregistrement	2/2	0,52	(0,03-9,26)	2/1	0,67	(0,03-17,1)	0/1	-	-	0,578
335-Horlogerie	1/6	Inf,	-	1/3	Inf,	-	0/3	-	-	0,987
341-Construction de véhicules automobiles	1/8	0,54	(0,05-6,21)	1/7	0,6	(0,05-7,30)	0/1	-	-	0,394
343-Fabrication d'équipements automobiles	2/7	1,37	(0,22-8,49)	1/6	1,49	(0,15-14,7)	1/1	1,21	(0,07-21,4)	0,589
351-Construction navale	2/1	2,29	(0,10-53,9)	-	-	-	2/1	2,29	(0,10-53,9)	0,669
354-Fabrication de motocycles et de bicyclettes	2/3	0,90	(0,01-63,6)	1/1	0,85	(0,00-166)	1/2	0,98	(0,00-1320)	0,876
361-Fabrication de meubles	5/8	2,14	(0,46-9,96)	4/5	3,44	(0,58-20,4)	1/3	0,26	(0,00-33,9)	0,773
362-Bijouterie	2/1	29,8	(0,39-2281)	2/1	29,8	(0,39-2281)	-	-	-	0,093
364-Fabrication d'articles de sport	1/1	5,31	(0,22-126)	1/0	Inf,	-	0/1	-	-	0,869
365-Fabrication de jeux et jouets	1/3	0,41	(0,03-6,52)	1/3	0,41	(0,03-6,52)				0,831
366-Autres industries diverses	1/1	6,96	(0,38-128)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,184
401-Production et distribution d'électricité	1/5	1,14	(0,09-14,6)	1/2	2,22	(0,11-46,7)	0/3	-	-	0,728
452-Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil	4/6	1,13	(0,18-7,21)	2/4	1,80	(0,19-17,2)	2/2	0,64	(0,05-8,41)	0,877
453-Travaux d'installation	1/4	0,82	(0,05-14,9)	0/4	-	-	1/0	Inf,	-	0,655
454-Travaux de finition	3/8	0,65	(0,08-4,99)	2/8	0,52	(0,05-5,14)	1/0	Inf,	-	0,768
501-Commerce de véhicules automobiles	5/2	11,9	(1,98-71,1)	2/2	5,73	(0,67-49,3)	3/0	Inf,	-	0,067
502-Entretien et réparation de véhicules automobiles	3/4	3,49	(0,54-22,5)	2/2	2,27	(0,18-29,5)	1/2	5,41	(0,45-65,6)	0,2
504-Commerce et réparation de motocycles	1/1	0,57	(0,02-15,4)	1/1	0,57	(0,02-15,4)	-	-	-	0,614
505-Commerce de détail de carburants	4/5	0,77	(0,15-3,97)	4/2	1,24	(0,18-8,66)	0/3	-	-	0,454
511-Intermédiaires du commerce de gros	1/6	1,25	(0,13-12,1)	1/4	1,49	(0,14-15,6)	0/2	-	-	0,9

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire <i>p</i> -value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	<i>p</i>
513-Commerce de gros de produits alimentaires	3/13	0,41	(0,09-1,95)	3/10	0,63	(0,12-3,36)	0/3	-	-	0,303
514-Commerce de gros de biens de consommation non aliment	4/5	3,92	(0,72-21,2)	3/4	5,15	(0,83-32,0)	1/1	1,29	(0,03-54,0)	0,818
515-Commerce de gros de produits intermédiaires non agric	1/3	1,70	(0,09-32,1)	1/3	1,70	(0,09-32,1)	-	-	-	0,673
516-Commerce de gros d'équipements industriels	2/1	4,96	(0,29-85,6)	1/0	Inf,	-	1/1	0,55	(0,01-45,0)	0,839
521-Commerce de détail en magasin non spécialisé	20/64	0,93	(0,48-1,81)	11/50	0,49	(0,21-1,17)	9/14	2,89	(1,08-7,78)	0,289
522-Commerce de détail alimentaire en magasin spécialisé	10/26	0,76	(0,27-2,14)	7/16	0,61	(0,17-2,24)	3/10	1,12	(0,22-5,63)	0,636
523-Commerce de détail de produits pharmaceutiques et de	3/14	0,89	(0,19-4,19)	1/6	0,15	(0,01-2,15)	2/8	3,56	(0,70-18,2)	0,848
524-Autres commerces de détail en magasin spécialisé	34/69	0,98	(0,54-1,78)	26/43	1,28	(0,64-2,53)	8/26	0,49	(0,16-1,53)	0,125
526-Commerce de détail hors magasin	9/5	6,18	(1,47-26,0)	3/4	1,24	(0,14-11,0)	6/1	24,2	(2,33-250)	0,04
527-Réparation d'articles personnels et domestiques	2/2	7,08	(0,80-63,0)	1/0	Inf,	-	1/2	2,66	(0,18-38,5)	0,267
551-Hôtels	16/25	1,05	(0,43-2,52)	11/16	1,02	(0,36-2,94)	5/9	1,10	(0,23-5,20)	0,518
552-Autres moyens d'hébergement de courte durée	4/5	3,09	(0,57-16,8)	4/5	3,09	(0,57-16,8)	-	-	-	0,125
553-Restaurants	29/40	1,51	(0,75-3,02)	16/26	1,76	(0,73-4,26)	13/14	1,19	(0,40-3,52)	0,42
554-Cafés	14/12	1,61	(0,49-5,31)	8/7	2,47	(0,56-10,8)	6/5	0,78	(0,11-5,37)	0,572
555-Cantines et traiteurs	6/24	0,83	(0,26-2,63)	4/13	0,96	(0,25-3,66)	2/11	0,57	(0,06-5,58)	0,944
601-Transports ferroviaires	1/2	2,22	(0,15-32,6)	1/0	Inf,	-	0/2	-	-	0,743
602-Transports urbains et routiers	2/9	0,23	(0,03-1,56)	1/5	0,22	(0,02-2,58)	1/4	0,24	(0,01-5,15)	0,599
631-Manutention et entreposage	2/2	1,70	(0,16-18,4)	1/1	2,33	(0,09-59,2)	1/1	1,17	(0,03-39,8)	0,66
641-Activités de poste et de courrier	3/25	0,36	(0,08-1,54)	2/10	0,58	(0,09-3,85)	1/15	0,19	(0,02-2,15)	0,16
642-Télécommunications	3/2	5,64	(0,65-49,2)	1/1	9,38	(0,54-163)	2/1	3,04	(0,13-71,3)	0,393
651-Intermédiation monétaire	5/23	0,92	(0,28-2,98)	4/11	1,71	(0,42-7,03)	1/12	0,23	(0,02-3,23)	0,363
660-Assurance	8/23	0,95	(0,33-2,75)	5/15	1,03	(0,28-3,83)	3/8	0,83	(0,15-4,73)	0,963
702-Location de biens immobiliers	2/10	0,98	(0,17-5,76)	1/4	0,93	(0,07-12,5)	1/6	1,02	(0,09-11,4)	0,709
703-Activités immobilières pour compte de tiers	1/6	0,20	(0,01-7,56)	0/4	-	-	1/2	0,37	(0,00-41,5)	0,557
721-Conseil en systèmes informatiques	1/2	1,54	(0,10-23,0)	1/1	6,03	(0,31-117)	0/1	-	-	0,93
731-Recherche-développement en sciences physiques et natu	3/6	0,64	(0,09-4,69)	2/5	0,96	(0,08-11,5)	1/1	0,35	(0,02-7,64)	0,623
741-Activités juridiques, comptables et de conseil de ges	6/43	0,47	(0,16-1,44)	4/22	0,53	(0,12-2,32)	2/21	0,42	(0,08-2,27)	0,225
742-Activités d'architecture et d'ingénierie	2/4	0,83	(0,05-14,1)	2/2	1,16	(0,04-30,3)	0/2	-	-	0,76
744-Publicité	5/4	2,35	(0,29-18,7)	4/4	2,24	(0,27-18,7)	1/0	Inf,	-	0,589
745-Sélection et fourniture de personnel	3/8	1,19	(0,23-6,15)	3/6	1,50	(0,26-8,58)	0/2	-	-	0,901

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	C/T	OR ^a	IC 95 %	p
746-Enquêtes et sécurité	2/2	1,53	(0,09-24,7)	0/1	-	-	2/1	8,82	(0,53-147)	0,257
747-Activités de nettoyage	15/34	0,94	(0,41-2,15)	11/26	1,05	(0,42-2,60)	4/8	0,58	(0,09-3,93)	0,999
748-Services divers principalement aux entreprises	7/12	0,56	(0,16-1,99)	5/9	0,57	(0,13-2,42)	2/3	0,54	(0,05-6,37)	0,497
751-Administration générale, économique et sociale	14/56	0,65	(0,29-1,41)	6/18	0,91	(0,24-3,42)	8/38	0,55	(0,21-1,43)	0,159
752-Services de prérogative publique	4/12	2,13	(0,57-7,96)	2/6	2,06	(0,31-13,9)	2/6	2,20	(0,36-13,4)	0,609
753-Sécurité sociale obligatoire	8/14	1,44	(0,43-4,87)	6/5	2,04	(0,44-9,50)	2/9	0,76	(0,08-7,41)	0,591
801-Enseignement primaire	10/67	0,44	(0,19-1,03)	4/21	0,30	(0,07-1,22)	6/46	0,55	(0,20-1,53)	0,098
802-Enseignement secondaire	27/121	0,56	(0,32-0,99)	21/73	0,95	(0,50-1,80)	6/48	0,16	(0,05-0,49)	0,001
803-Enseignement supérieur	8/20	1,19	(0,40-3,52)	6/10	1,97	(0,55-7,13)	2/10	0,43	(0,06-3,16)	0,557
804-Formation permanente et autres activités d'enseignement	12/20	2,18	(0,86-5,55)	10/16	2,01	(0,74-5,50)	2/4	3,51	(0,36-34,2)	0,077
851-Activités pour la santé humaine	41/104	0,90	(0,53-1,51)	20/39	1,16	(0,53-2,55)	21/65	0,76	(0,39-1,47)	0,468
852-Activités vétérinaires	1/2	0,50	(0,01-34,3)				1/2	0,50	(0,01-34,3)	0,848
853-Action sociale	32/120	0,59	(0,34-1,04)	18/56	0,51	(0,24-1,09)	14/64	0,70	(0,33-1,47)	0,342
911-Organisations économiques	1/6	1,43	(0,16-12,9)	1/2	4,31	(0,35-53,7)	0/4	-	-	0,745
913-Autres organisations associatives	1/13	0,13	(0,01-1,31)	1/7	0,15	(0,01-1,54)	0/6	-	-	0,263
922-Activités de radio et de télévision	2/1	1,85	(0,01-284)	1/1	0,95	(0,00-817)	1/0	Inf,	-	0,799
923-Autres activités de spectacle	3/7	0,75	(0,11-5,06)	1/5	0,32	(0,02-4,92)	2/2	2,23	(0,13-37,6)	0,912
926-Activités liées au sport	1/4	0,79	(0,06-9,51)	0/4	-	-	1/0	Inf,	-	0,714
927-Activités récréatives	3/5	1,34	(0,18-9,67)	3/4	1,60	(0,20-13,0)	0/1	-	-	0,752
930-Services personnels	16/21	2,04	(0,88-4,74)	13/10	3,10	(1,09-8,82)	3/11	0,91	(0,19-4,40)	0,384
950-Services domestiques	33/111	1,03	(0,61-1,76)	20/80	0,74	(0,38-1,43)	13/31	1,93	(0,85-4,36)	0,394
990-Activités extra-territoriales	2/1	1,51	(0,01-443)	2/0	Inf,	(0,-)	0/1	-	-	0,902

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

Annexe 4. OR associés aux secteurs d'activité (NAF à 3 caractères) – Ajustement supplémentaire sur le diplôme

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p-value
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
011-Culture	9/19	1,22	(0,43-3,49)	5/14	0,99	(0,26-3,76)	4/5	1,81	(0,33-10,1)	0,348
012-Elevage	3/23	0,62	(0,16-2,42)	1/9	0,45	(0,04-4,53)	2/14	0,75	(0,15-3,74)	0,312
013-Culture et élevage associés	7/60	0,67	(0,26-1,70)	4/23	0,83	(0,22-3,06)	3/38	0,57	(0,16-1,99)	0,634
151-Industrie des viandes	3/11	1,10	(0,25-4,78)	1/9	0,27	(0,03-2,68)	2/2	8,54	(0,99-73,4)	0,222
152-Industrie du poisson	2/1	5,71	(0,38-86,4)	2/1	5,85	(0,39-88,0)	-	-	-	0,225
153-Industrie des fruits et légumes	4/3	1,72	(0,28-10,7)	4/1	3,94	(0,30-51,9)	0/2	-	-	0,570
156-Travail des grains ; fabrication de produits amylacés	1/1	8,33	(0,01-9965)	-	-	-	1/1	9,06	(0,01-11607)	0,627
158-Autres industries alimentaires	25/34	1,45	(0,70-3,00)	20/26	1,69	(0,74-3,86)	5/8	1,01	(0,24-4,25)	0,865
159-Industrie des boissons	2/3	0,78	(0,09-6,63)	2/3	0,79	(0,09-6,67)	-	-	-	0,474
171-Filature	3/6	0,63	(0,09-4,63)	2/4	0,74	(0,09-6,45)	1/2	0,28	(0,01-61,0)	0,681
172-Tissage	1/9	0,13	(0,01-1,79)	0/7	-	-	1/2	1,61	(0,03-76,9)	0,565
174-Fabrication d'articles textiles	3/4	0,21	(0,03-1,51)	3/4	0,19	(0,03-1,43)	-	-	-	0,420
177-Fabrication d'articles à maille	4/9	1,22	(0,25-6,03)	2/7	1,08	(0,14-8,27)	2/2	1,50	(0,10-21,6)	0,586
182-Fabrication de vêtements en textile	26/79	0,65	(0,34-1,23)	19/58	0,73	(0,35-1,52)	7/21	0,47	(0,14-1,54)	0,598
193-Fabrication de chaussures	4/15	0,47	(0,11-2,03)	3/13	0,32	(0,06-1,64)	1/2	2,73	(0,16-45,8)	0,430
205-Fabrication d'objets divers en bois, liège ou vannerie	1/5	0,35	(0,01-18,5)	1/3	0,51	(0,01-47,6)	0/2	-	-	0,717
212-Fabrication d'articles en papier ou en carton	5/9	0,56	(0,14-2,15)	5/8	0,68	(0,17-2,80)	0/1	-	-	0,286
221-Edition	1/4	0,16	(0,01-1,86)	1/4	0,16	(0,01-1,86)	-	-	-	0,618
222-Imprimerie	6/8	2,27	(0,60-8,55)	3/5	2,22	(0,4-12,23)	3/3	2,26	(0,28-18,2)	0,944
232-Raffinage de pétrole	1/3	1,39	(0,09-21,5)	1/2	5,18	(0,43-63,2)	0/1	-	-	0,436
233-Elaboration et transformation de matières nucléaires	1/1	8,22	(0,35-195)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,325
241-Industrie chimique de base	1/1	1,86	(0,04-90,0)	1/1	1,87	(0,04-90,0)	-	-	-	0,709
244-Industrie pharmaceutique	4/5	1,06	(0,18-6,15)	3/3	0,97	(0,12-7,83)	1/2	1,48	(0,06-34,9)	0,911
245-Fabrication de savons, de parfums et de produits d'en	3/3	3,22	(0,38-27,4)	2/2	3,94	(0,28-54,5)	1/1	2,28	(0,07-78,9)	0,617
246-Fabrication d'autres produits chimiques	1/1	0,87	(0,01-457)	1/1	0,86	(0,01-439)	-	-	-	0,919
252-Transformation des matières plastiques	3/7	1,51	(0,26-8,91)	2/3	1,27	(0,09-17,4)	1/4	1,92	(0,20-18,8)	0,732

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p -value
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
281-Fabrication d'éléments en métal pour la construction	2/1	2,96	(0,06-145)	1/1	2,52	(0,05-129)	1/0	Inf,	-	0,647
282-Fabrication de réservoirs métalliques et de chaudière	1/2	0,64	(0,01-39,5)	1/2	0,65	(0,01-40,4)	-	-	-	0,790
285-Traitement des métaux ; mécanique générale	1/3	1,27	(0,01-189)	1/2	1,55	(0,01-391)	0/1	-	-	0,939
287-Fabrication d'autres ouvrages en métaux	1/6	0,15	(0,01-2,02)	1/4	0,19	(0,01-2,97)	0/2	-	-	0,374
291-Fabrication d'équipements mécaniques	1/2	1,71	(0,14-21,1)	0/1	-	-	1/1	3,75	(0,22-64,3)	0,994
292-Fabrication de machines d'usage général	1/2	0,49	(0,01-110)	1/1	0,71	(0,01-383)	0/1	-	-	0,765
297-Fabrication d'appareils domestiques	3/5	0,72	(0,09-5,47)	1/5	0,19	(0,01-2,61)	2/0	Inf,	-	0,419
300-Fabrication de machines de bureau et de matériel info	2/4	1,54	(0,20-11,9)	2/2	2,72	(0,24-30,6)	0/2	-	-	0,908
314-Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques	1/1	2,34	(0,08-67,6)	1/1	2,27	(0,08-63,5)	-	-	-	0,170
316-Fabrication d'autres matériels électriques	2/1	12,0	(0,87-165)	1/1	3,27	(0,18-60,2)	1/0	Inf,	-	0,103
321-Fabrication de composants électroniques	4/10	1,47	(0,32-6,69)	2/8	1,17	(0,16-8,31)	2/2	2,15	(0,18-26,0)	0,783
322-Fabrication d'appareils d'émission et de transmission	3/3	1,13	(0,13-9,61)	1/2	0,25	(0,02-3,76)	2/1	9,48	(0,55-162)	0,098
323-Fabrication d'appareils de réception, enregistrement	2/2	0,44	(0,02-8,81)	2/1	0,68	(0,02-24,9)	0/1	-	-	0,517
335-Horlogerie	1/6	0,31	(0,02-5,23)	1/3	0,48	(0,02-12,0)	0/3	-	-	0,907
341-Construction de véhicules automobiles	1/8	0,48	(0,04-6,02)	1/7	0,53	(0,04-7,07)	0/1	-	-	0,376
343-Fabrication d'équipements automobiles	2/7	1,03	(0,15-6,81)	1/6	1,37	(0,14-13,4)	1/1	0,65	(0,04-11,7)	0,845
351-Construction navale	2/1	1,97	(0,06-67,2)	-	-	-	2/1	2,03	(0,06-69,4)	0,729
354-Fabrication de motocycles et de bicyclettes	2/3	0,53	(0,01-35,4)	1/1	0,49	(0,01-77,5)	1/2	0,60	(0,01-2092)	0,950
361-Fabrication de meubles	5/8	1,56	(0,33-7,41)	4/5	2,42	(0,41-14,33)	1/3	0,33	(0,01-19,5)	0,713
362-Bijouterie	2/1	34,1	(0,12-9547)	2/1	33,2	(0,14-8142)	-	-	-	0,145
364-Fabrication d'articles de sport	1/1	5,92	(0,20-177)	1/0	Inf,	-	0/1	-	-	0,929
365-Fabrication de jeux et jouets	1/3	0,43	(0,03-7,31)	1/3	0,43	(0,03-7,16)	-	-	-	0,813
366-Autres industries diverses	1/1	5,18	(0,25-107)	0/1	-	-	1/0	Inf,	-	0,289
401-Production et distribution d'électricité	1/5	1,93	(0,15-24,4)	1/2	3,01	(0,16-57,6)	0/3	-	-	0,778
452-Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil	4/6	1,36	(0,21-8,58)	2/4	1,94	(0,21-18,2)	2/2	0,85	(0,06-12,6)	0,730
453-Travaux d'installation	1/4	1,17	(0,06-21,4)	0/4	1,00	(0-0)	1/0	Inf,	-	0,596
454-Travaux de finition	3/8	0,75	(0,09-6,29)	2/8	0,64	(0,06-6,68)	1/0	-	-	0,729
501-Commerce de véhicules automobiles	5/2	15,4	(2,46-96,7)	2/2	8,28	(0,95-72,1)	3/0	Inf,	-	0,050
502-Entretien et réparation de véhicules automobiles	3/4	3,60	(0,58-22,2)	2/2	2,59	(0,21-32,1)	1/2	5,01	(0,41-61,2)	0,217
504-Commerce et réparation de motocycles	1/1	0,79	(0,03-20,0)	1/1	0,77	(0,03-19,4)	-	-	-	0,631

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire <i>p</i> -value
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	<i>p</i>
505-Commerce de détail de carburants	4/5	0,95	(0,17-5,19)	4/2	1,59	(0,21-12,3)	0/3	-	-	0,481
511-Intermédiaires du commerce de gros	1/6	1,79	(0,17-18,5)	1/4	2,10	(0,19-23,5)	0/2	-	-	0,671
513-Commerce de gros de produits alimentaires	3/13	0,40	(0,08-1,94)	3/10	0,68	(0,12-3,76)	0/3	-	-	0,254
514-Commerce de gros de biens de consommation non aliment	4/5	5,11	(0,96-27,1)	3/4	6,94	(1,11-43,4)	1/1	1,82	(0,05-65,6)	0,631
515-Commerce de gros de produits intermédiaires non agric	1/3	1,84	(0,08-40,1)	1/3	1,82	(0,09-37,8)	-	-	-	0,639
516-Commerce de gros d'équipements industriels	2/1	6,23	(0,34-114)	1/0	Inf,	-	1/1	0,73	(0,01-62,5)	0,766
521-Commerce de détail en magasin non spécialisé	20/64	0,88	(0,46-1,71)	11/50	0,45	(0,19-1,09)	10/14	2,50	(0,95-6,63)	0,274
522-Commerce de détail alimentaire en magasin spécialisé	10/26	0,76	(0,28-2,05)	7/16	0,46	(0,12-1,71)	4/10	1,63	(0,41-6,51)	0,265
523-Commerce de détail de produits pharmaceutiques et de	3/14	0,95	(0,21-4,37)	1/6	0,18	(0,01-2,44)	2/8	3,84	(0,73-20,2)	0,795
524-Autres commerces de détail en magasin spécialisé	34/69	0,92	(0,51-1,69)	26/43	1,29	(0,64-2,58)	8/26	0,42	(0,14-1,29)	0,065
526-Commerce de détail hors magasin	9/5	5,66	(1,44-22,3)	4/4	1,96	(0,29-13,3)	6/1	17,6	(1,82-170)	0,066
527-Réparation d'articles personnels et domestiques	2/2	9,06	(1,00-81,9)	1/0	Inf,	-	1/2	3,70	(0,25-54,5)	0,229
551-Hôtels	16/25	0,88	(0,37-2,13)	11/16	0,91	(0,32-2,64)	5/9	0,84	(0,18-3,92)	0,491
552-Autres moyens d'hébergement de courte durée	4/5	3,09	(0,56-17,1)	4/5	3,10	(0,56-17,2)	-	-	-	0,107
553-Restaurants	29/40	1,33	(0,66-2,67)	16/26	1,52	(0,63-3,64)	13/14	1,02	(0,34-3,04)	0,451
554-Cafés	14/12	1,61	(0,48-5,39)	8/7	2,41	(0,54-10,9)	6/5	0,83	(0,13-5,48)	0,608
555-Cantines et traiteurs	6/24	0,65	(0,21-2,05)	4/13	0,81	(0,22-2,99)	2/11	0,33	(0,03-3,70)	0,764
601-Transports ferroviaires	1/2	1,95	(0,12-31,9)	1/0	Inf,	-	0/2	-	-	0,760
602-Transports urbains et routiers	2/9	0,28	(0,04-1,90)	1/5	0,29	(0,02-3,42)	1/4	0,27	(0,01-5,36)	0,699
631-Manutention et entreposage	2/2	1,96	(0,18-21,9)	1/1	2,11	(0,07-63,9)	1/1	1,84	(0,06-57,5)	0,528
641-Activités de poste et de courrier	3/25	0,42	(0,10-1,78)	2/10	0,64	(0,10-4,01)	1/15	0,23	(0,02-2,58)	0,201
642-Télécommunications	3/2	7,22	(0,79-65,9)	1/1	10,6	(0,60-189)	2/1	4,69	(0,16-139)	0,293
651-Intermédiation monétaire	5/23	1,28	(0,39-4,17)	4/11	2,42	(0,59-9,88)	1/12	0,32	(0,02-4,67)	0,553
660-Assurance	8/23	1,02	(0,35-2,98)	5/15	1,12	(0,30-4,23)	3/8	0,90	(0,15-5,19)	0,861
702-Location de biens immobiliers	2/10	1,23	(0,21-7,23)	1/4	1,13	(0,08-16,5)	1/6	1,24	(0,12-12,9)	0,809
703-Activités immobilières pour compte de tiers	1/6	0,22	(0,00-12,4)	0/4	-	-	1/2	0,43	(0,01-72,3)	0,658
721-Conseil en systèmes informatiques	1/2	1,54	(0,1-24,46)	1/1	6,64	(0,29-152)	0/1	-	-	0,939
731-Recherche-développement en sciences physiques et natu	3/6	1,04	(0,14-7,84)	2/5	1,50	(0,12-18,8)	1/1	0,73	(0,03-17,9)	0,990
741-Activités juridiques, comptables et de conseil de ges	6/43	0,75	(0,27-2,13)	5/22	0,98	(0,26-3,67)	2/21	0,48	(0,09-2,66)	0,324
742-Activités d'architecture et d'ingénierie	2/4	1,07	(0,07-15,9)	2/2	1,68	(0,07-42,6)	0/2	-	-	0,762

	C/T	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans			10 ans ou plus			Test de tendance linéaire p -value
		OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	C/T	OR ^b	IC 95 %	p
744-Publicité	5/4	2,40	(0,30-19,5)	4/4	2,31	(0,27-20,2)	1/0	Inf,	-	0,548
745-Sélection et fourniture de personnel	3/8	1,54	(0,29-8,19)	3/6	1,89	(0,32-11,3)	0/2	-	-	0,838
746-Enquêtes et sécurité	2/2	1,63	(0,12-22,8)	0/1	-	-	2/1	8,06	(0,46-140)	0,305
747-Activités de nettoyage	15/34	0,88	(0,38-2,03)	11/26	0,86	(0,34-2,18)	5/8	0,84	(0,14-5,04)	0,706
748-Services divers fournis principalement aux entreprises	7/12	0,52	(0,14-1,90)	5/9	0,54	(0,12-2,34)	2/3	0,46	(0,03-7,41)	0,424
751-Administration générale, économique et sociale	14/56	0,67	(0,30-1,49)	6/18	0,92	(0,24-3,49)	8/38	0,59	(0,22-1,58)	0,244
752-Services de prérogative publique	4/12	2,24	(0,58-8,68)	2/6	2,12	(0,30-15,3)	2/6	2,45	(0,39-15,6)	0,547
753-Sécurité sociale obligatoire	8/14	1,79	(0,51-6,31)	6/5	2,82	(0,58-13,7)	2/9	0,85	(0,08-8,80)	0,630
801-Enseignement primaire	10/67	0,47	(0,19-1,15)	4/21	0,36	(0,09-1,54)	6/47	0,51	(0,17-1,56)	0,109
802-Enseignement secondaire	27/121	0,62	(0,34-1,11)	21/74	0,96	(0,50-1,86)	6/48	0,20	(0,06-0,65)	0,006
803-Enseignement supérieur	8/20	1,74	(0,57-5,35)	7/10	3,02	(0,78-11,7)	2/10	0,55	(0,07-4,07)	0,818
804-Formation permanente et autres activités d'enseignement	12/20	3,17	(1,21-8,30)	10/16	2,90	(1,03-8,13)	2/4	5,37	(0,52-55,3)	0,021
851-Activités pour la santé humaine	41/104	1,11	(0,65-1,90)	20/39	1,26	(0,56-2,81)	21/65	1,04	(0,52-2,07)	0,870
852-Activités vétérinaires	1/2	0,88	(0,02-43,4)	-	-	-	1/2	0,87	(0,02-44,3)	0,956
853-Action sociale	32/120	0,58	(0,33-1,03)	18/56	0,51	(0,23-1,11)	15/64	0,68	(0,31-1,46)	0,319
911-Organisations économiques	1/6	1,63	(0,18-14,8)	1/2	5,20	(0,41-65,4)	0/4	-	-	0,802
913-Autres organisations associatives	1/13	0,17	(0,02-1,71)	1/7	0,19	(0,02-2,07)	0/6	-	-	0,307
922-Activités de radio et de télévision	2/1	2,64	(0,02-359)	1/1	1,60	(0,01-821)	1/0	Inf,	-	0,798
923-Autres activités de spectacle	3/7	1,03	(0,15-7,15)	1/5	0,32	(0,01-6,78)	2/2	3,17	(0,23-44,2)	0,753
926-Activités liées au sport	1/4	0,90	(0,08-10,6)	0/4	1,00	(0-0)	1/0	Inf,	-	0,706
927-Activités récréatives	3/5	1,61	(0,19-13,4)	3/4	1,86	(0,20-17,2)	0/1	-	-	0,648
930-Services personnels	16/21	1,93	(0,82-4,55)	13/10	2,93	(1,03-8,38)	3/11	0,83	(0,17-4,08)	0,404
950-Services domestiques	33/111	0,77	(0,44-1,35)	21/80	0,57	(0,29-1,13)	15/31	1,33	(0,58-3,06)	0,321
990-Activités extra-territoriales	2/1	2,36	(0,01-791)	2/0	Inf,	-	0/1	-	-	0,989

C/T : effectif des cas et des témoins exposés, OR : Odds ratio, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^b : tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac et le diplôme.

Annexe 5. Effet de l'ajustement supplémentaire sur le diplôme – Analyse par profession

Profession (CITP 1968)	C\T	Ajustement âge, département, tabac, alcool							Ajustement supplémentaire sur le diplôme						
		Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		P*	Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		p*
		OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)		OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	
071-Infirmière diplômée (soins)	10\32	0,77	(0,31-1,93)	2,60	(0,24-28,4)	0,66	(0,24-1,76)	0,37	1,40	(0,51-3,83)	3,96	(0,38-41,6)	1,18	(0,40-3,47)	0,87
072-Personnel infirmier NCA	4\13	0,83	(0,20-3,49)	0,88	(0,20-3,79)	--		0,84	1,16	(0,27-5,02)	1,23	(0,28-5,48)	-	-	0,97
131-Personnel enseignant (3ème degré)	4\4	1,22	(0,12-12,3)	15,50	(0,07-330)	0,28	(0,01-6,83)	0,46	1,66	(0,14-19,3)	23,63	(0,07-8403)	0,39	(0,01-10,9)	0,61
132-Personnel enseignant second degré	6\45	0,16	(0,05-0,52)	0,33	(0,05-2,22)	0,12	(0,03-0,49)	0	0,22	(0,06-0,75)	0,42	(0,06-3,21)	0,17	(0,04-0,74)	0,011
133-Personnel enseignant du premier degré	6\48	0,34	(0,11-1,04)	0,43	(0,09-2,19)	0,29	(0,06-1,30)	0,14	0,39	(0,12-1,23)	0,69	(0,14-3,50)	0,23	(0,04-1,18)	0,11
321-Sténographe, dactylographe	46\112	0,96	(0,58-1,60)	1,30	(0,67-2,52)	0,67	(0,32-1,42)	0,27	1,10	(0,65-1,86)	1,48	(0,76-2,92)	0,75	(0,35-1,61)	0,47
331-Employées de comptabilité, caissières	28\89	0,64	(0,35-1,16)	0,45	(0,20-1,01)	0,95	(0,42-2,17)	0,54	0,68	(0,37-1,26)	0,45	(0,20-1,05)	1,10	(0,48-2,52)	0,79
391-Employée approvisionnement	4\9	0,56	(0,12-2,60)	1,05	(0,16-6,69)	0,26	(0,03-2,33)	0,29	0,68	(0,15-3,20)	1,01	(0,14-7,01)	0,35	(0,03-3,70)	0,46
393-Employée de service administratif	25\75	0,62	(0,32-1,18)	0,47	(0,20-1,10)	0,87	(0,35-2,18)	0,44	0,75	(0,39-1,45)	0,58	(0,24-1,38)	1,04	(0,41-2,62)	0,69
394-Réceptionniste, hôtesse d'accueil	8\33	0,72	(0,26-2,01)	1,34	(0,36-5,02)	0,37	(0,08-1,75)	0,46	0,74	(0,27-2,04)	1,05	(0,27-4,04)	0,49	(0,11-2,25)	0,57
399-Employée de bureau NCA	4\4	1,40	(0,19-10,2)	5,22	(0,30-90,2)	0,30	(0,01-9,28)	0,71	1,55	(0,19-12,5)	5,79	(0,31-108)	0,24	(0,01-11,6)	0,69
410-Propriétaire, gérante commerce	10\20	1,80	(0,67-4,84)	0,32	(0,04-2,60)	4,39	(1,31-14,7)	0,02	1,66	(0,62-4,43)	0,36	(0,05-2,86)	3,83	(1,12-13,0)	0,047
432-VRP	4\9	0,84	(0,17-4,22)	0,28	(0,03-2,40)	4,89	(0,46-51,5)	0,15	0,94	(0,20-4,36)	0,35	(0,05-2,72)	3,75	(0,41-34,2)	0,24
451-Vendeuse, employée de commerce	56\116	1,21	(0,75-1,94)	1,18	(0,69-2,03)	1,29	(0,56-2,96)	0,69	1,14	(0,71-1,84)	1,10	(0,63-1,90)	1,24	(0,55-2,78)	0,78
452-Vendeuse ambulante ou à domicile	6\6	3,27	(0,77-14,0)	3,18	(0,51-20,0)	3,43	(0,34-34,8)	0,21	3,76	(0,99-14,3)	2,70	(0,49-14,9)	6,05	(0,63-58,6)	0,13
510-Propriétaire-gérante hôtel, ou restaurant	11\18	0,38	(0,12-1,20)	1,10	(0,20-5,96)	0,17	(0,04-0,77)	0,02	0,39	(0,13-1,23)	1,21	(0,23-6,29)	0,16	(0,03-0,73)	0,018
531-Cuisinières, serveuses, barmen	11\43	0,71	(0,29-1,75)	0,83	(0,29-2,37)	0,51	(0,10-2,60)	0,84	0,54	(0,22-1,37)	0,60	(0,20-1,77)	0,44	(0,08-2,53)	0,93
532-Serveuses, barman	29\52	1,23	(0,63-2,41)	1,32	(0,59-2,98)	1,08	(0,36-3,28)	0,46	1,06	(0,54-2,05)	1,19	(0,53-2,67)	0,83	(0,28-2,44)	0,45
540-Employée de maison	42\129	0,98	(0,60-1,60)	0,89	(0,49-1,62)	1,16	(0,54-2,50)	0,53	0,79	(0,48-1,31)	0,72	(0,39-1,32)	0,98	(0,46-2,10)	0,50
552-Nettoyeuses, employées ménage	50\120	1,45	(0,89-2,36)	1,27	(0,70-2,30)	1,83	(0,87-3,82)	0,09	1,11	(0,66-1,84)	0,98	(0,53-1,81)	1,37	(0,64-2,90)	0,30
560-Blanchisseuse, dégraisseur	10\20	1,06	(0,38-2,95)	1,18	(0,34-4,07)	0,83	(0,13-5,29)	0,52	0,72	(0,25-2,05)	0,77	(0,22-2,66)	0,65	(0,10-4,29)	0,32
570-Coiffeuse, spécialiste soins de beauté	8\11	1,50	(0,49-4,66)	2,12	(0,53-8,53)	0,75	(0,09-6,26)	0,43	1,65	(0,52-5,22)	2,13	(0,52-8,70)	0,89	(0,11-7,48)	0,41
599-Autres travailleuses spécialisées des services	13\46	0,58	(0,26-1,31)	0,71	(0,22-2,28)	0,50	(0,17-1,48)	0,48	0,67	(0,30-1,48)	0,89	(0,28-2,85)	0,53	(0,18-1,55)	0,56
621-Garçon de ferme, polyvalent	4\41	0,82	(0,27-2,50)	0,74	(0,16-3,36)	0,93	(0,19-4,50)	0,21	0,60	(0,19-1,86)	0,50	(0,11-2,37)	0,76	(0,16-3,64)	0,43
625-Ouvrière agricole élevage bétail laitier	5\19	2,32	(0,71-7,61)	2,19	(0,45-10,8)	2,46	(0,46-13,2)	0,22	1,58	(0,47-5,28)	1,55	(0,31-7,79)	1,66	(0,31-9,00)	0,47
627-Ouvrière pépiniériste, jardinière	5\2	4,05	(0,40-40,6)	3,68	(0,34-39,9)	Inf, -		0,43	4,21	(0,40-44,2)	4,03	(0,36-45,6)	Inf, -	-	0,41
754-Tisserands	4\11	1,87	(0,42-8,33)	2,52	(0,48-13,2)	0,87	(0,06-13,8)	0,88	1,22	(0,24-6,17)	1,90	(0,33-10,8)	0,41	(0,02-7,82)	0,75
776-Boulangère-Pâtissière-Confiseuse	5\3	4,66	(0,76-28,5)	4,66	(0,76-28,5)	--		0,06	4,19	(0,63-27,9)	4,36	(0,65-29,1)	-	-	0,064
791-Tailleuse et couturière	16\59	0,62	(0,28-1,35)	0,54	(0,22-1,35)	0,88	(0,21-3,63)	0,72	0,49	(0,21-1,11)	0,43	(0,16-1,13)	0,70	(0,15-3,29)	0,85
795-Couseuse et brodeuse	7\34	0,62	(0,21-1,81)	0,74	(0,20-2,69)	0,44	(0,07-2,87)	0,34	0,37	(0,11-1,22)	0,36	(0,08-1,56)	0,35	(0,05-2,43)	0,20
853-Monteuse app. électrique et électronique	6\4	3,33	(0,60-18,4)	0,89	(0,09-8,60)	Inf, -		0,13	2,20	(0,38-12,6)	0,63	(0,06-6,46)	Inf, -	-	0,27

Profession (CITP 1968)	C\T	Ajustement âge, département, tabac, alcool							Ajustement supplémentaire sur le diplôme						
		Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans		10 ans ou plus			Avoir déjà occupé la profession		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		p*
		OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	P*	OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	OR	(IC 95 %)	
872-Soudeuse et oxycoupeuse	4\6	3,26	(0,51-20,7)	0,26	(0,01-4,41)	34,80	(2,57-472)	0,02	2,18	(0,33-14,4)	0,18	(0,01-3,13)	21,70	(1,54-304)	0,054
949-Autres ouvrières de la production	14\29	2,00	(0,86-4,64)	2,39	(0,90-6,33)	1,30	(0,27-6,22)	0,73	1,35	(0,57-3,20)	1,68	(0,62-4,57)	0,81	(0,17-3,86)	0,86
971-Docker et manutentionnaire	23\43	1,15	(0,56-2,32)	1,20	(0,54-2,65)	0,97	(0,22-4,29)	0,9	0,80	(0,39-1,67)	0,96	(0,43-2,17)	0,48	(0,10-2,28)	0,30
999-Manœuvre	5\16	0,98	(0,27-3,60)	0,68	(0,16-2,90)	5,09	(0,41-62,6)	0,72	0,77	(0,21-2,81)	0,57	(0,13-2,40)	2,94	(0,24-36,4)	0,93

Annexe 6. Effet de l'ajustement supplémentaire sur le diplôme – Analyse par secteur d'activité

Secteur d'activité (NAF)	C\T	Ajustement âge, département, tabac, alcool							Ajustement complémentaire sur le diplôme						
		Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		P*	Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		p
		OR _a	IC 95 %	OR _a	IC 95 %	OR _a	IC 95 %		OR ^b	IC 95 %	OR ^b	IC 95 %	OR ^b	IC 95 %	
011-Culture	9\19	1,49	(0,52-4,23)	1,13	(0,30-4,25)	2,49	(0,46-13,6)	0,16	1,22	(0,43-3,49)	0,99	(0,26-3,76)	1,81	(0,33-10,1)	0,35
013-Culture et élevage associés	7\60	0,91	(0,36-2,30)	1,36	(0,38-4,90)	0,67	(0,19-2,37)	0,90	0,67	(0,26-1,70)	0,83	(0,22-3,06)	0,57	(0,16-1,99)	0,63
153-Industrie des fruits et légumes	4\3	2,79	(0,43-18,2)	6,65	(0,47-94,3)	--		0,69	1,72	(0,28-10,7)	3,94	(0,30-51,9)	-	-	0,57
158-Autres industries alimentaires	25\34	1,69	(0,83-3,46)	1,94	(0,87-4,33)	1,07	(0,25-4,65)	0,79	1,45	(0,70-3,00)	1,69	(0,74-3,86)	1,01	(0,24-4,25)	0,87
177-Fabrication d'articles à maille	4\9	1,58	(0,35-7,13)	1,11	(0,15-8,35)	2,82	(0,24-33,2)	0,31	1,22	(0,25-6,03)	1,08	(0,14-8,27)	1,50	(0,10-21,6)	0,59
182-Fabrication de vêtements en textile	26\79	0,79	(0,43-1,48)	0,93	(0,45-1,91)	0,55	(0,18-1,70)	0,79	0,65	(0,34-1,23)	0,73	(0,35-1,52)	0,47	(0,14-1,54)	0,60
193-Fabrication de chaussures	4\15	0,79	(0,19-3,33)	0,52	(0,10-2,73)	3,69	(0,25-54,9)	0,72	0,47	(0,11-2,03)	0,32	(0,06-1,64)	2,73	(0,16-45,8)	0,43
212-Fabrication d'articles en papier ou en carton	5\9	0,71	(0,18-2,84)	0,96	(0,23-3,98)	--		0,28	0,56	(0,14-2,15)	0,68	(0,17-2,80)	-	-	0,29
222-Imprimerie	6\8	2,52	(0,68-9,33)	2,45	(0,46-13,0)	2,64	(0,33-21,3)	0,84	2,27	(0,60-8,55)	2,22	(0,4-12,23)	2,26	(0,28-18,2)	0,94
244-Industrie pharmaceutique	4\5	1,29	(0,22-7,54)	1,22	(0,16-9,47)	1,50	(0,05-44,8)	0,87	1,06	(0,18-6,15)	0,97	(0,12-7,83)	1,48	(0,06-34,9)	0,91
321-Fabrication de composants électroniques	4\10	1,35	(0,31-5,95)	0,99	(0,15-6,73)	2,38	(0,20-27,9)	0,79	1,47	(0,32-6,69)	1,17	(0,16-8,31)	2,15	(0,18-26,0)	0,78
361-Fabrication de meubles	5\8	2,14	(0,46-9,96)	3,44	(0,58-20,4)	0,26	(0,00-33,9)	0,77	1,56	(0,33-7,41)	2,42	(0,41-14,3)	0,33	(0,01-19,5)	0,71
452-Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil	4\6	1,13	(0,18-7,21)	1,80	(0,19-17,2)	0,64	(0,05-8,41)	0,88	1,36	(0,21-8,58)	1,94	(0,21-18,2)	0,85	(0,06-12,6)	0,73
501-Commerce de véhicules automobiles	5\2	11,9	(1,98-71,1)	5,73	(0,67-49,3)	Inf-		0,067	15,40	(2,46-96,7)	8,28	(0,95-72,1)	Inf-	-	0,05
502-Entretien et réparation de véhicules automobiles	3\4	3,49	(0,54-22,5)	2,27	(0,18-29,5)	5,41	(0,45-65,6)	0,20	3,60	(0,58-22,2)	2,59	(0,21-32,1)	5,01	(0,41-61,2)	0,22
505-Commerce de détail de carburants	4\5	0,77	(0,15-3,97)	1,24	(0,18-8,66)	--		0,45	0,95	(0,17-5,19)	1,59	(0,21-12,3)	-	-	0,48
514-Commerce de gros de biens de consommation non aliment	4\5	3,92	(0,72-21,2)	5,15	(0,83-32,0)	1,29	(0,03-54,0)	0,82	5,11	(0,96-27,1)	6,94	(1,11-43,4)	1,82	(0,05-65,6)	0,63
521-Commerce de détail en magasin non spécialisé	20\64	0,93	(0,48-1,81)	0,49	(0,21-1,17)	2,89	(1,08-7,78)	0,29	0,88	(0,46-1,71)	0,45	(0,19-1,09)	2,50	(0,95-6,63)	0,27
522-Commerce de détail alimentaire en magasin spécialisé	10\26	0,76	(0,27-2,14)	0,61	(0,17-2,24)	1,12	(0,22-5,63)	0,64	0,76	(0,28-2,05)	0,46	(0,12-1,71)	1,63	(0,41-6,51)	0,27
524-Autres commerces de détail en magasin spécialisé	34\69	0,98	(0,54-1,78)	1,28	(0,64-2,53)	0,49	(0,16-1,53)	0,12	0,92	(0,51-1,69)	1,29	(0,64-2,58)	0,42	(0,14-1,29)	0,065
526-Commerce de détail hors magasin	9\5	6,18	(1,47-26,0)	1,24	(0,14-11,0)	24,2	(2,33-250)	0,04	5,66	(1,44-22,3)	1,96	(0,29-13,3)	17,6	(1,82-170)	0,066
551-Hôtels	16\25	1,05	(0,43-2,52)	1,02	(0,36-2,94)	1,10	(0,23-5,20)	0,52	0,88	(0,37-2,13)	0,91	(0,32-2,64)	0,84	(0,18-3,92)	0,49
552-Autres moyens d'hébergement de courte durée	4\5	3,09	(0,57-16,8)	3,09	(0,57-16,8)	--		0,12	3,09	(0,56-17,1)	3,10	(0,56-17,2)	-	-	0,11
553-Restaurants	29\40	1,51	(0,75-3,02)	1,76	(0,73-4,26)	1,19	(0,40-3,52)	0,42	1,33	(0,66-2,67)	1,52	(0,63-3,64)	1,02	(0,34-3,04)	0,45
554-Cafés	14\12	1,61	(0,49-5,31)	2,47	(0,56-10,8)	0,78	(0,11-5,37)	0,57	1,61	(0,48-5,39)	2,41	(0,54-10,9)	0,83	(0,13-5,48)	0,61
555-Cantines et traiteurs	6\24	0,83	(0,26-2,63)	0,96	(0,25-3,66)	0,57	(0,06-5,58)	0,94	0,65	(0,21-2,05)	0,81	(0,22-2,99)	0,33	(0,03-3,70)	0,76
651-Intermédiation monétaire	5\23	0,92	(0,28-2,98)	1,71	(0,42-7,03)	0,23	(0,02-3,23)	0,36	1,28	(0,39-4,17)	2,42	(0,59-9,88)	0,32	(0,02-4,67)	0,55
660-Assurance	8\23	0,95	(0,33-2,75)	1,03	(0,28-3,83)	0,83	(0,15-4,73)	0,96	1,02	(0,35-2,98)	1,12	(0,30-4,23)	0,90	(0,15-5,19)	0,86
741-Activités juridiques, comptables et de conseil de gestion	6\43	0,47	(0,16-1,44)	0,53	(0,12-2,32)	0,42	(0,08-2,27)	0,22	0,75	(0,27-2,13)	0,98	(0,26-3,67)	0,48	(0,09-2,66)	0,32

ANNEXES

Secteur d'activité (NAF)	C\T	Ajustement âge, département, tabac, alcool							Ajustement complémentaire sur le diplôme						
		Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans		10 ans ou plus			Avoir travaillé dans le secteur		Moins de 10 ans		10 ans ou plus		
		OR _a	IC 95 %	OR _a	IC 95 %	OR _a	IC 95 %	P*	OR ^b	IC 95 %	OR ^b	IC 95 %	OR ^b	IC 95 %	p
744-Publicité	5\4	2,35	(0,29-18,7)	2,24	(0,27-18,7)	Inf,	-	0,59	2,40	(0,30-19,5)	2,31	(0,27-20,2)	Inf,	-	0,55
747-Activités de nettoyage	15\34	0,94	(0,41-2,15)	1,05	(0,42-2,60)	0,58	(0,09-3,93)	0,99	0,88	(0,38-2,03)	0,86	(0,34-2,18)	0,84	(0,14-5,04)	0,71
748-Services divers fournis principalement aux entreprises	7\12	0,56	(0,16-1,99)	0,57	(0,13-2,42)	0,54	(0,05-6,37)	0,50	0,52	(0,14-1,90)	0,54	(0,12-2,34)	0,46	(0,03-7,41)	0,42
751-Administration générale, économique et sociale	14\56	0,65	(0,29-1,41)	0,91	(0,24-3,42)	0,55	(0,21-1,43)	0,16	0,67	(0,30-1,49)	0,92	(0,24-3,49)	0,59	(0,22-1,58)	0,24
752-Services de prérogative publique	4\12	2,13	(0,57-7,96)	2,06	(0,31-13,9)	2,20	(0,36-13,4)	0,61	2,24	(0,58-8,68)	2,12	(0,30-15,3)	2,45	(0,39-15,6)	0,55
753-Sécurité sociale obligatoire	8\14	1,44	(0,43-4,87)	2,04	(0,44-9,50)	0,76	(0,08-7,41)	0,59	1,79	(0,51-6,31)	2,82	(0,58-13,7)	0,85	(0,08-8,80)	0,63
801-Enseignement primaire	10\67	0,44	(0,19-1,03)	0,30	(0,07-1,22)	0,55	(0,20-1,53)	0,10	0,47	(0,19-1,15)	0,36	(0,09-1,54)	0,51	(0,17-1,56)	0,11
802-Enseignement secondaire	27\121	0,56	(0,32-0,99)	0,95	(0,50-1,80)	0,16	(0,05-0,49)	0,001	0,62	(0,34-1,11)	0,96	(0,50-1,86)	0,20	(0,06-0,65)	0,01
803-Enseignement supérieur	8\20	1,19	(0,40-3,52)	1,97	(0,55-7,13)	0,43	(0,06-3,16)	0,56	1,74	(0,57-5,35)	3,02	(0,78-11,7)	0,55	(0,07-4,07)	0,82
804-Formation permanente et autres activités d'enseignement	12\20	2,18	(0,86-5,55)	2,01	(0,74-5,50)	3,51	(0,36-34,2)	0,08	3,17	(1,21-8,30)	2,90	(1,03-8,13)	5,37	(0,52-55,3)	0,02
851-Activités pour la santé humaine	41\104	0,90	(0,53-1,51)	1,16	(0,53-2,55)	0,76	(0,39-1,47)	0,47	1,11	(0,65-1,90)	1,26	(0,56-2,81)	1,04	(0,52-2,07)	0,87
853-Action sociale	32\120	0,59	(0,34-1,04)	0,51	(0,24-1,09)	0,70	(0,33-1,47)	0,34	0,58	(0,33-1,03)	0,51	(0,23-1,11)	0,68	(0,31-1,46)	0,32
930-Services personnels	16\21	2,04	(0,88-4,74)	3,10	(1,09-8,82)	0,91	(0,19-4,40)	0,38	1,93	(0,82-4,55)	2,93	(1,03-8,38)	0,83	(0,17-4,08)	0,40
950-Services domestiques	33\111	1,03	(0,61-1,76)	0,74	(0,38-1,43)	1,93	(0,85-4,36)	0,39	0,77	(0,44-1,35)	0,57	(0,29-1,13)	1,33	(0,58-3,06)	0,32

Annexe 7. Lien entre les expositions aux solvants chez les témoins – Valeur des OR et IC à 95 % d’être exposé au solvant X selon l’exposition au solvant Y

OR [IC 95 %]	Chlorure de méthylène	Trichloréthylène	Perchloréthylène	Essences spéciales	Gazole	Benzène	White-spirit	Ether éthylrique	Cétones
Chlorure de méthylène									
Trichloréthylène	46,85 [19,51-112,47]								
Perchloréthylène	8,37 [2,17-32,21]	46,73 [12,46-175,24]							
Essences spéciales	170,44 [55,58-522,72]	56,58 [28,00-114,34]	95,24 [20,44-443,91]						
Gazole	3,57 [1,01-12,66]	12,32 [5,40-28,11]	5,51 [1,16-26,22]	3,50 [1,26-9,70]					
Benzène	72,11 [29,44-176,63]	38,11 [19,13-75,93]	10,29 [3,23-32,79]	246,35 [99,52-609,79]	7,76 [3,18-18,92]				
White-spirit	33,42 [7,89-141,52]	20,34 [9,09-45,51]	2,53 [0,84-7,61]	14,72 [6,83-31,74]	6,51 [2,72-15,63]	13,18 [6,08-28,55]			
Ether éthylrique	2,08 [0,82-5,25]	0,53 [0,19-1,49]	0,64 [0,08-4,95]	1,44 [0,65-3,16]	0,30 [0,04-2,24]	1,86 [0,87-3,99]	0,88 [0,54-1,43]		
Cétones	353,11 [47,13-2645,4]	54,08 [27,63-105,86]		147,09 [59,01-366,68]	4,82 [2,08-11,21]	69,56 [31,69-152,67]	7,01 [4,21-11,66]	0,81 [0,38-1,75]	
Alcools	2,98 [1,30-6,82]	1,99 [1,15-3,44]		2,69 [1,47-4,93]	0,93 [0,43-2,05]	2,62 [1,40-4,90]	13,49 [9,04-20,12]		7,02 [3,81-12,94]

Vert : OR<1 ; Orange : 1<OR < 10 ; Rouge : 10<OR < 50 ; Grenat : OR>50

Annexe 8. Risque de cancer des VADS par localisation selon les ICE et durée d'exposition aux solvants

	T		Cavité orale		Oropharynx		Hypopharynx		Cavité orale ou pharynx non spécifié			Larynx				
	n	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %			
Chloroforme	10	1	0,26	0,03-2,74	1	0,25	0,03-2,34	2	0,88	0,11-7,08				1	0,44	0,04-4,56
ICE < médiane	5							1	1,35	0,07-26,3				1	1,10	0,09-13,5
ICE ≥ médiane	5	1	0,63	0,04-9,58	1	0,56	0,04-7,13	1	0,67	0,04-11,6						
Durée <10 ans	6							1	1,33	0,07-25,6				1	1,08	0,09-12,9
Durée >10 ans	4	1	0,72	0,04-12,0	1	0,63	0,04-8,81	1	0,72	0,04-13,4						
Chlorure de méthylène	30	5	1,34	0,44-4,13	2	0,42	0,09-2,02	2	1,23	0,21-7,18	1	0,94	0,09-10,1	4	2,00	0,56-7,20
ICE < médiane	15	2	1,39	0,27-7,16	2	0,92	0,17-4,94							3	3,12	0,65-14,9
ICE ≥ médiane	15	3	1,3	0,29-5,90				2	1,78	0,24-13,5	1	1,81	0,13-25,9	1	0,95	0,10-9,29
Durée <10 ans	21	2	0,79	0,16-4,04	1	0,32	0,04-2,74	1	1,11	0,10-11,9				3	2,35	0,54-10,2
Durée >10 ans	9	3	2,51	0,51-12,2	1	0,64	0,06-6,32	1	1,52	0,12-19,4	1	1,87	0,13-26,6	1	1,51	0,14-16,6
Tétrahydrocarbène	12	1	0,21	0,02-2,33	3	0,58	0,11-2,99	2	0,67	0,08-5,63						
ICE < médiane	6				3	0,94	0,15-6,07	1	0,63	0,04-9,53						
ICE ≥ médiane	6	1	0,50	0,03-9,16				1	0,79	0,03-22,2						
Durée <10 ans	7				3	0,9	0,14-5,67	1	0,62	0,04-9,20						
Durée >10 ans	5	1	0,52	0,03-10,1				1	0,82	0,03-23,4						
Perchloréthylène	13	1	0,98	0,11-8,42	5	3,44	1,00-11,8							4	7,95**	1,92-32,9
ICE < médiane	7	1	1,59	0,17-14,7	3	3,76	0,75-18,9							4	15,7***	3,19-77,8
ICE ≥ médiane	6				2	2,59	0,32-20,7									
Durée <10 ans	9				4	3,55	0,80-15,7							4	9,96**	2,04-48,5
Durée >10 ans	4	1	9,50	0,89-101	1	3,22	0,33-31,5									
Trichloréthylène	60	12	2,12	0,97-4,60	13	1,66	0,78-3,54	3	2,45	0,57-10,5	1	0,91	0,10-8,47	10	3,80**	1,55-9,32
ICE < médiane	30	4	1,38	0,42-4,57	9	2,30	0,93-5,71	1	1,22	0,12-12,1				6	4,22*	1,34-13,2
ICE ≥ médiane	30	8	2,73*	1,02-7,32	4	0,97	0,28-3,42	2	4,13	0,72-23,7	1	1,27	0,12-13,4	4	3,25	0,92-11,4
Durée <10 ans	47	6	1,15	0,42-3,20	9	1,48	0,62-3,49	3	2,31	0,52-10,3				8	3,47*	1,28-9,41
Durée >10 ans	13	6	6,84**	2,11-22,1	4	2,54	0,63-10,3				1	3,47	0,29-41,7	2	4,73	0,86-26,0

	T		Cavité orale		Oropharynx		Hypopharynx			Cavité orale ou pharynx non spécifié			Larynx			
	n	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %
Esence carburant	9				3	3,24	0,62-16,8				1	9,25	0,44-195			
ICE < médiane	5				3	5,61	0,84-37,5				1	13,3	0,57-311			
ICE ≥ médiane	4															
Durée <10 ans	6				2	3,66	0,52-25,8				1	13,1	0,52-335			
Durée >10 ans	3				1	2,35	0,12-45,6									
Essences spéciales	54	10	1,79	0,78-4,09	7	0,87	0,35-2,17	2	1,05	0,19-5,78	1	0,81	0,08-8,02	7	2,24	0,82-6,09
ICE < médiane	27	7	1,86	0,66-5,25	5	0,86	0,28-2,64	2	1,43	0,24-8,63				7	3,12*	1,04-9,33
ICE ≥ médiane	27	3	1,81	0,50-6,59	2	0,96	0,20-4,57				1	6,39	0,51-80,9			
Durée <10 ans	30	5	1,30	0,43-3,97	6	1,12	0,39-3,18	1	0,79	0,08-7,41				7	3,31*	1,12-9,74
Durée >10 ans	24	5	2,75	0,85-8,85	1	0,39	0,05-3,19	1	1,55	0,13-19,0	1	3,07	0,23-41,6			
Diesel	26	2	0,88	0,18-4,32	5	1,90	0,60-6,03	2	3,60	0,55-23,4	1	3,25	0,28-38,0	4	2,51	0,66-9,53
ICE < médiane	12				3	1,81	0,38-8,53	1	3,24	0,24-44,3				2	1,62	0,25-10,6
ICE ≥ médiane	14	2	1,91	0,37-9,78	2	1,80	0,33-9,89	1	3,58	0,27-47,2	1	12,9	0,65-253	2	3,6	0,62-20,8
Durée <10 ans	16	2	1,62	0,30-8,65	4	3,03	0,80-11,5	1	3,38	0,28-41,1	1	10,2	0,68-153	4	4,42*	1,04-18,8
Durée >10 ans	10				1	0,62	0,06-6,36	1	4,87	0,33-71,7						
Benzène	50	9	1,79	0,76-4,22	9	1,39	0,58-3,31	2	0,97	0,17-5,43	2	2,03	0,34-12,3	6	2,07	0,72-5,97
ICE < médiane	25	6	1,86	0,63-5,52	6	1,17	0,40-3,43	1	0,78	0,08-7,72	1	0,97	0,10-9,83	5	2,57	0,75-8,78
ICE ≥ médiane	25	3	1,61	0,42-6,20	3	2,05	0,53-7,98	1	1,20	0,10-14,7	1	27,6*	1,26-603	1	0,89	0,09-8,76
Durée <10 ans	35	5	1,47	0,51-4,29	8	1,72	0,67-4,42	1	0,87	0,09-8,12	1	1,38	0,14-13,8	6	3,03*	1,00-9,18
Durée >10 ans	15	4	2,32	0,57-9,48	1	0,56	0,06-5,07	1	0,93	0,06-13,6	1	4,36	0,27-69,6			
White-spirit	247	33	1,54	0,90-2,66	22	0,54*	0,30-0,95	11	1,67	0,65-4,29	8	2,32	0,71-7,57	20	1,70	0,86-3,37
ICE < médiane	117	12	1,20	0,56-2,54	10	0,53	0,25-1,15	8	2,75	0,91-8,32	5	2,94	0,74-11,6	10	1,77	0,75-4,17
ICE ≥ médiane	129	20	1,75	0,91-3,37	11	0,51	0,23-1,09	2	0,52	0,10-2,71	3	1,95	0,39-9,63	10	1,70	0,71-4,06
Durée <10 ans	152	14	0,97	0,48-1,96	11	0,41*	0,20-0,85	9	2,02	0,70-5,84	5	2,20	0,57-8,54	14	1,68	0,77-3,64
Durée >10 ans	94	18	2,51**	1,25-5,01	10	0,75	0,33-1,69	1	0,47	0,05-4,23	3	2,99	0,59-15,2	6	1,73	0,62-4,83

ANNEXES

	T		Cavité orale		Oropharynx			Hypopharynx			Cavité orale ou pharynx non spécifié			Larynx		
	n	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %
Ether éthylique	88	10	0,91	0,40-2,06	8	0,51	0,22-1,19	3	0,74	0,18-3,04	2	1,71	0,29-9,90	2	0,30	0,07-1,40
ICE < médiane	44	6	1,57	0,56-4,42	3	0,47	0,13-1,68	1	0,64	0,07-5,82	2	3,35	0,52-21,6	1	0,43	0,05-3,45
ICE ≥ médiane	44	4	0,51	0,15-1,74	5	0,51	0,17-1,56	2	0,74	0,12-4,58				1	0,21	0,02-1,86
Durée <10 ans	25	4	1,49	0,42-5,35	2	0,64	0,13-3,09	1	0,98	0,10-9,76	1	6,58	0,46-93,1	1	0,77	0,09-6,62
Durée >10 ans	63	6	0,71	0,26-1,95	6	0,47	0,18-1,23	2	0,65	0,12-3,64	1	0,89	0,09-8,91	1	0,18	0,02-1,48
Cétones	83	13	1,58	0,77-3,25	14	1,24	0,62-2,48	5	1,93	0,59-6,26	2	1,23	0,22-6,78	11	2,66*	1,17-6,07
ICE < médiane	42	8	2,08	0,83-5,23	10	1,94	0,82-4,58	4	4,37*	1,13-16,9				7	3,46*	1,24-9,65
ICE ≥ médiane	41	5	1,17	0,40-3,42	4	0,66	0,21-2,06	1	0,51	0,05-4,87	2	3,71	0,52-26,5	4	2,04	0,60-6,98
Durée <10 ans	55	8	1,35	0,56-3,26	11	1,43	0,65-3,15	3	1,70	0,42-6,94	1	0,98	0,10-9,24	10	3,34**	1,38-8,10
Durée >10 ans	28	5	2,19	0,70-6,81	3	0,85	0,23-3,20	2	2,46	0,37-16,4	1	1,60	0,14-18,0	1	0,94	0,11-8,00
Alcools	365	42	1,02	0,61-1,73	41	0,59*	0,36-0,96	16	1,43	0,57-3,56	10	1,93	0,61-6,10	22	0,90	0,46-1,75
ICE < médiane	180	17	0,80	0,40-1,58	18	0,48*	0,25-0,91	11	1,86	0,67-5,16	4	1,25	0,30-5,24	11	0,77	0,34-1,77
ICE ≥ médiane	184	24	1,22	0,66-2,27	22	0,68	0,37-1,25	4	0,73	0,20-2,70	6	2,99	0,77-11,6	11	1,03	0,45-2,37
Durée <10 ans	168	20	1,05	0,55-2,01	20	0,62	0,33-1,15	10	1,91	0,68-5,38	6	2,44	0,65-9,17	15	1,24	0,58-2,64
Durée >10 ans	196	21	0,96	0,50-1,83	20	0,54	0,29-1,01	5	0,82	0,23-2,87	4	1,55	0,37-6,57	7	0,57	0,22-1,46

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; OR : Odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

Annexe 9. Risque de cancer des VADS par localisation selon les ICE et durée d'exposition aux poussières

	T		Cavité orale		Oropharynx		Hypopharynx		Cavité orale ou pharynx non spécifié			Larynx				
	n	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %	n	OR	IC 95 %
Amiante	152	14	0,92	0,47-1,81	19	1,04	0,56-1,92	3	0,72	0,18-2,89	4	1,19	0,32-4,45	9	1,24	0,53-2,87
ICE < médiane	76	7	1,05	0,42-2,62	4	0,53	0,17-1,66							2	0,84	0,18-3,97
ICE ≥ médiane	76	7	0,85	0,34-2,10	15	1,45	0,71-2,96	3	1,14	0,27-4,87	3	1,53	0,34-6,86	7	1,54	0,59-4,04
Durée <10 ans	90	8	0,84	0,36-1,97	11	0,95	0,44-2,03	2	0,95	0,19-4,80	1	0,36	0,04-3,31	9	1,85	0,77-4,48
Durée >10 ans	62	6	1,06	0,40-2,82	8	1,21	0,49-3,04	1	0,42	0,04-4,49	2	3,64	0,53-25,2			
Laines minérales	13	3	2,18	0,53-8,94	3	1,54	0,32-7,36				1	5,15	0,44-60,5	1	1,41	0,16-12,8
ICE < médiane	6	2	3,05	0,49-19,0	1	1,54	0,15-15,9							1	3,17	0,29-34,7
ICE ≥ médiane	7	1	1,47	0,15-14,2	2	1,49	0,17-13,0				1	7,75	0,46-131,7			
Durée <10 ans	10	1	0,83	0,09-7,32							1	4,64	0,34-63,0	1	1,65	0,17-15,9
Durée >10 ans	3	2	9,28*	1,24-69,7	3	7,63	1,00-58,3									
Cuir	25	4	1,77	0,52-6,02										3	2,17	0,46-10,2
ICE < médiane	13	3	2,96	0,64-13,6										2	3,67	0,54-24,8
ICE ≥ médiane	12	1	0,93	0,11-7,73										1	1,17	0,09-15,8
Durée <10 ans	18	3	1,45	0,36-5,91										3	2,17	0,44-10,6
Durée >10 ans	7	1	3,73	0,40-34,3												
Farine	27	6	2,55	0,92-7,08	8	2,16	0,83-5,61	4	5,28*	1,33-21,0	2	2,44	0,38-15,6	4	2,3	0,67-7,86
ICE < médiane	14	2	1,31	0,26-6,62	5	2,52	0,74-8,63	3	5,66*	1,05-30,6	1	2,94	0,24-36,6	2	1,76	0,32-9,72
ICE ≥ médiane	13	4	4,67*	1,22-17,9	3	1,77	0,40-7,78	1	4,38	0,43-44,5				2	3,34	0,61-18,1
Durée <10 ans	19	4	2,38	0,71-7,93	8	3,18*	1,16-8,74	4	7,85**	1,84-33,5	1	1,69	0,15-18,3	2	1,69	0,34-8,53
Durée >10 ans	8	2	3,38	0,54-21,3										2	3,81	0,59-24,7

T : Témoins ; n : effectifs exposés ; OR : Odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tous les OR ont été ajustés sur l'âge à l'interview, le département, les consommations d'alcool et de tabac

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

Annexe 10. Association entre cancer des VADS et exposition aux solvants – Avoir eu au moins un emploi avec une probabilité non nulle d'exposition – Variables 'strictes'

Nuisances	Témoins exposés	Cas exposés	Modèle 1			Modèle 2		
	N (%)	N (%)	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Chloroforme	5 (0,8)	4 (1,9)	1,75	0,45-6,79	0,42	0,38	0,07-1,95	0,25
Chlorure de méthylène	21 (3,5)	10 (4,7)	1,24	0,55-2,77	0,60	0,94	0,34-2,59	0,91
Tétrachlorure de carbone	8 (1,3)	4 (1,9)	1,29	0,37-4,55	0,69	0,27	0,05-1,47	0,13
Perchloréthylène	10 (1,6)	7 (3,3)	2,08	0,74-5,85	0,16	3,31	0,93-11,8	0,07
Trichloréthylène	49 (8,1)	29 (13,7)	1,99*	1,17-3,36	0,01	2,17*	1,12-4,18	0,02
Essences carburants	7 (1,2)	2 (0,9)	0,84	0,15-4,56	0,84	0,90	0,12-6,84	0,92
Essences spéciales	42 (6,9)	20 (9,4)	1,47	0,82-2,63	0,20	1,35	0,65-2,80	0,42
Gazole	19 (3,1)	8 (3,8)	1,36	0,55-3,38	0,50	1,52	0,51-4,55	0,46
Benzène	39 (6,4)	20 (9,4)	1,55	0,85-2,82	0,15	1,24	0,58-2,65	0,58
White-spirit	185 (30,3)	68 (31,6)	1,18	0,82-1,68	0,37	1,32	0,84-2,05	0,22
Tétrahydrofurane	3 (0,5)	4 (1,9)	3,75	0,76-18,4	0,10	4,69	0,81-27,0	0,08
Ether éthylique	71 (11,7)	19 (9,0)	0,69	0,40-1,21	0,19	0,57	0,28-1,14	0,11
Cétones	65 (10,6)	31 (14,6)	1,46	0,90-2,37	0,13	1,33	0,72-2,44	0,37
Alcools	291 (47,5)	97 (45,1)	0,91	0,65-1,26	0,56	0,83	0,54-1,26	0,38
Amiante	131 (19,2)	43 (17,5)	0,93	0,62-1,39	0,71	1,18	0,72-1,92	0,52
Laines minérales	7 (1,1)	8 (3,8)	3,33*	1,16-9,54	0,02	2,61	0,70-9,64	0,15
Cuir	22 (3,3)	7 (3,0)	1,05	0,42-2,63	0,91	1,25	0,43-3,63	0,69
Farine	20 (3,0)	17 (7,2)	2,34*	1,15-4,75	0,02	1,91	0,80-4,55	0,14

Modèle 1 : ajustement sur le département et l'âge à l'interview

Modèle 2 : ajustement supplémentaire sur les consommations d'alcool et tabac (et termes d'interactions)

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01

Annexe 11. Comparaison des cas inclus dans Icare aux cas survenus en 2005

Comparaison par âge

Age	Hommes		Femmes		Total	
	Icare	France [#]	Icare	France [#]	Icare	France [#]
20-25	0,1 %	0,2 %	0,4 %	0,8 %	0,1 %	0,3 %
25-30	0,1 %	0,0 %	0,6 %	0,8 %	0,2 %	0,1 %
30-35	0,3 %	0,4 %	1,2 %	1,1 %	0,4 %	0,5 %
35-40	1,3 %	1,1 %	2,5 %	1,4 %	1,5 %	1,1 %
40-45	4,8 %	4,0 %	5,8 %	5,3 %	5,0 %	4,2 %
45-50	11,9 %	13,3 %	11,6 %	10,8 %	11,8 %	13,0 %
50-55	18,9 %	18,6 %	17,2 %	19,7 %	18,6 %	18,8 %
55-60	22,3 %	23,2 %	20,6 %	17,2 %	22,0 %	22,3 %
60-65	14,8 %	16,8 %	14,9 %	16,9 %	14,8 %	16,8 %
65-70	13,1 %	11,3 %	12,8 %	13,3 %	13,0 %	11,6 %
70-74	12,5 %	11,1 %	12,4 %	12,7 %	12,5 %	11,3 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

France[#] : estimations Hospices Civils de Lyon/Institut de Veille Sanitaire/Francim, restreintes aux 20-74 ans, pour l'année 2005

Comparaison par localisation

Localisation	Code CIM10	Hommes		Femmes	
		Icare	France [#]	Icare	France
Cavité orale	C000-C069	30,2	31,6	42,4	42,7
Glandes salivaires	C070-C089	1,7	1,9	4,3	8,6
Oropharynx	C090-CI09	19,1	18,3	22,0	17,9
Nasopharynx	CI10-CI19	1,3	1,7	3,5	3,6
Hypopharynx	C120-C139	18,9	17,3	8,3	6,7
Cavité orale, pharynx non spécifié	C140-C149	3,0	3,0	1,6	1,9
Cavités naso-sinusiennes	C300-C319	3,1	3,3	4,6	5,8
Larynx	C320-C329	22,6	22,5	13,4	12,9

France[#] : Ligier et coll [Ligier K. et coll. 2011]

Annexe 12. Comparaison de la répartition de la catégorie sociale, standardisée sur l'âge, des témoins d'Icare et de la population active des 10 départements inclus

	Hommes		Femmes	
	<i>Insee 2006</i>	<i>Icare</i>	<i>Insee 2006</i>	<i>Icare</i>
Agriculteurs	3,7	6,1	2,1	2,5
Artisans	10,5	5,8	4,5	5,3
Cadres	20,4	23,2	10,3	14,9
Professions intermédiaires	22,2	21,6	23,6	22,0
Employés	9,5	9,5	47,0	41,9
Ouvriers	33,7	33,8	12,5	13,4

Annexe 13. Prévalence vie entière chez les femmes témoins d'Icare et en France en 2007

Prévalence vie entière chez les femmes (%)		
	Témoins Icare	France #
Chloroforme	<0,1	0,2
Tétrachlorure de carbone	0,1	<0,1
Chlorure de méthylène	0,3	0,3
Trichloréthylène	1,1	1,0
Perchloréthylène	0,9	0,5
Essence carburant	0,5	0,2
Essence spéciales	1,8	1,3
Gazole	1,2	0,9
Benzène	2,2	1,1
White-spirit	3,7	3,1
Ethylène glycol	0,4	<0,1
Tétrahydrofurane	0,1	<0,1
Ether éthylique	6,5	4,8
Cétones	4,7	4,0
Alcools	26,8	22,1
Amiante	4,1	2,7
Ciment	0,1	0,1
Silice	0,4	0,8
Laines minérales	0,3	0,5
Fibres céramiques réfractaires	<0,1	0,1
Cuir	2,1	1,3
Farine	2,7	4,2

: Source : Echantillon représentatif de la population en France en 2007 en termes de sexe, d'âge, de catégorie socioprofessionnelle et de région. Santé Publique France. [Fevotte J. et coll. 2011]

Annexe 14. Publications issues de ce travail de thèse

Occupation and Head and Neck Cancer in Women—Results of the ICARE Study

Matthieu Carton, MD,^{1,2} Florence Guida, PharmD,^{3,4} Sophie Paget-Bailly, PhD,^{1,2} Diane Cyr, MS,^{1,2}
Loredana Radoi, PhD,^{1,2} Marie Sanchez, MS,^{3,4} Annie Schmaus, MS,^{1,2} Sylvie Cénéé, MS,^{3,4}
Alexandra Papadopoulou, PhD,^{3,4} Gwenn Menvielle, PhD,^{1,2} Joëlle Févotte, MS,⁵
Corinne Pilorget, PhD,^{5,6} Florence Molinié, MD,⁷ Simona Bara, MD,⁸
Isabelle Stücker, PhD,^{3,4} and Danièle Luce, PhD^{9*}

Background Few occupational studies have addressed head and neck cancer, and these studies have been predominantly conducted in men. Accordingly, our objective was to investigate the association between head and neck cancer and occupation in women.

Methods ICARE, a French population-based case-control study, included 296 squamous cell carcinomas of the head and neck in women and 775 controls. Lifelong occupational history was collected. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI), adjusted for smoking, alcohol drinking and education level, were estimated for occupations and industries.

Results An elevated OR was observed for working proprietors working for 10 years or more (OR = 3.83, 95% CI: 1.12–13.0) with a significant trend with duration of employment ($P = 0.047$). Elevated but non-significant ORs were observed for street vendors (OR = 3.76, 95% CI: 0.99–14.3, P for trend = 0.13), bakers (OR = 4.19, 95% CI: 0.63–27.9, P for trend = 0.06), and welders and flame cutters (OR = 2.18, 95% CI: 0.33–14.4, P for trend = 0.05).

Conclusions This exploratory study suggests a role of occupational exposures in the development of HN cancer in women. Further investigations of exposures to specific agents are needed. Am. J. Ind. Med. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: oral cavity; pharynx; larynx; cancer; occupational exposures; women

INTRODUCTION

Compared to other European Union countries, head and neck cancers are relatively frequent in France [Ferlay et al., 2010]. The world standardized cancer incidence rates in 2010 in France are greater than 16 per 100,000 for lip, oral cavity and pharynx (LOCP) cancers and 5.5 per 100,000 for laryngeal cancer in men, and greater than 5 per 100,000 for LOCP and 0.9 per 100,000 for laryngeal cancer in women. Moreover, in 1980–2005, the incidence of LOCP cancer and laryngeal cancer increased by 48% and 67%, respectively, in women, while it decreased by 43% and 50%, respectively, in men [Ligier et al., 2011].

Cigarette smoking and alcohol consumption are well-established major risk factors for these cancers [Secretan et al., 2009], and the joint effect of tobacco and alcohol is greater than multiplicative [Hashibe et al., 2009]. However,

¹Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health Team, Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, UMRS 1018, Villejuif, France

²UMRS 1018, University of Versailles St-Quentin, Villejuif, France

³Environmental Epidemiology of Cancer Team, Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, UMRS 1018, Villejuif, France

⁴UMRS 1018, University Paris-Sud, Villejuif, France

⁵UMRESTTE (Epidemiological Research and Surveillance Unit in Transport, Occupation and Environment), University Claude Bernard, Lyon, France

⁶Department of Occupational Health, French Institute for Public Health Surveillance, Saint Maurice, France

⁷Loire-Atlantique Cancer Registry, Nantes, France

⁸Manche Cancer Registry, Cherbourg, France

⁹Faculté de Médecine, Institut de Recherche Santé Environnement & Travail (IRSET), Inserm U 1085, Pointe-à-Pitre, France

*Correspondence to: Danièle Luce, PhD, Inserm U 1085—Irset, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole, BP 145, 97154 Pointe-à-Pitre, France.
E-mail: danièle.luce@inserm.fr

Accepted 4 September 2014
DOI 10.1002/ajim.22394. Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com).

the population attributable risk fraction explained by alcohol and tobacco is only 57% in women, compared to 74% in men [Hashibe et al., 2009]. In some studies of dietary factors [Zheng et al., 1992; Esteve et al., 1996; Lagiou et al., 2009], a reduction in risk was observed for fruit or vegetable consumption, and an increase in risk was observed for red meat consumption. However, a substantial proportion of head and neck cancers cannot be attributed to tobacco, alcohol, or diet. A recent study [Conway et al., 2010] has also demonstrated an independent effect of social status and education level after adjustment for alcohol consumption, smoking, and dietary habits. However, the effect was lower in women than in men, and it was not significant.

Asbestos and strong inorganic acids are carcinogens for the larynx [Baan et al., 2009; Straif et al., 2009]. Increased risks of head and neck cancer have been observed in numerous exposures and occupations. Associations have been suggested between head and neck cancers and coal dust [Laforest et al., 2000; Shangina et al., 2006], metalworking fluid [Calvert et al., 1998], cement [Dietz et al., 2004], silica [Elci et al., 2001, 2002], welding fumes [Gustavsson et al., 1998], formaldehyde [Laforest et al., 2000; Coglianò et al., 2005], and man-made vitreous fibers [Lipworth et al., 2009].

Studies of occupational risk factors for head and neck cancer have been mainly focused on men and very few results are available for women. However, there is a need for gender-specific occupational cancer research [Eng et al., 2011; Quinn, 2011]. Indeed, there are gender differences in the distribution of occupations, in tasks within occupations, or in the use of protective equipment as well as in metabolism, genetics, and other biological and non-occupational factors.

ICARE, one of the largest population-based case-control studies of head and neck cancer, offers the opportunity to study the link between cancer of the head and neck and occupational factors in women. The objective of this study was to examine the associations between lifetime occupation and industry titles and head and neck cancer in women, in order to generate hypotheses.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

ICARE has been described in detail previously [Luce et al., 2011]. Briefly, ICARE is a multi-center, population-based case-control study, which included a group of 2,926 lung cancer cases, a group of 2,415 head and neck cancer cases, and a common control group of 3,555 subjects. Incident cases were identified in collaboration with cancer registries in 10 geographical areas in France. All incident primary cancer cases of the head and neck diagnosed between 2001 and 2007 were included, comprising malignant neo-

plasms of the LOCP (C00-C14), nasal cavity and accessory sinuses (C30.0, C31) and larynx (C32) as coded by the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3). Included cases were all histologically confirmed cases, aged 18–75 years at diagnosis. All histological types were included. The control group was a random sample of the population of the same geographical areas, with a distribution by sex and age comparable to that of both head and neck cancer and lung cancer cases, and a distribution by socioeconomic status comparable to that of the French population. Subjects were interviewed face to face, using a standardized questionnaire collecting information on lifetime tobacco and alcohol consumption, residential history, and a detailed description of occupational history. Participation rates were 80.6% among controls and 82.5% among cases [Luce et al., 2011].

Each subject gave written informed consent. The 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).

Study Sample

Only women were considered in this analysis. In all, 361 female head and neck cancer cases were included in the ICARE study. The present analysis was restricted to squamous cell carcinomas of the following cancer sites: (i) oral cavity, 88 cases (29.7%): codes 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–C06.2, C06.8, and C06.9; (ii) oropharynx, 111 cases (37.5%): codes C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0–C10.4, C10.8, and C10.9; (iii) hypopharynx, 28 cases (9.5%): codes C12.9, C13.0–C13.2, C13.8, and C13.9; (iv) oral cavity, pharynx unspecified or overlapping, 22 cases (7.4%): codes C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2, and C14.8; (v) larynx, 47 cases (15.9%): codes C32.0–C32.3 and C32.8–C32.9. There were 296 cases and 775 controls in the final study group.

Coding of Job Titles

Each job held for at least 1 month was coded using the International Standard Classification of Occupations (ISCO) [International Labour Office, 1968] and the Nomenclature des Activités Françaises (NAF) [Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2000], the French classification for industrial activities. NAF is a slightly more detailed version of the European classification of economic activities (NACE) [European Commission, 1990] but these two classifications are similar when considering the three digit-codes. Occupational histories were coded by specially trained coders blind to the case-control status.

Statistical Analysis

Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (95% CI) of head and neck cancers. We first used a dichotomous variable “ever having worked” in a given occupation versus “never having worked” in a given occupation. We then studied the effect of duration of employment (10 years or less vs. more than 10 years). We also tested for linear trend using duration of employment as a continuous variable. Occupations and industries were defined by the two- or three-digit level of the ISCO code and by the two-digit level of the NAF code, respectively. Analyses were also conducted with an induction period of 10, 15, and 20 years, so that the 10, 15, and 20 years prior to the date of interview were not considered in the occupational history. ORs were also estimated for each cancer subsite using polytomous logistic regression.

All ORs were adjusted for age (<50 years, 50–60 years, 60–70 years, and ≥70 years), geographic area (10 “départements”), education level, alcohol consumption in drink-years (never drinker, <2.8, 2.8–16.4, 16.4–65.0, and ≥65.0), smoking status (never smoker, former smoker and current smoker), tobacco consumption in pack-years (never smoker, <6.9, 6.9–20.0, 20.0–35.25, and ≥35.25). Since interactions between smoking status and alcohol consumption and between smoking status and tobacco consumption were significant, all models included these interaction terms. Categories for alcohol and tobacco consumption were based on the distribution among cases and controls, with quartiles used as cutoff points. Since education level was missing for 47 subjects (27 cases and 20 controls) and alcohol consumption for 12 subjects (10 cases and 2 controls), we decided to impute missing values for these two variables. Five imputed datasets were generated. In addition to case/control status, the imputation model included geographic area, age, tobacco status, tobacco consumption and socioeconomic status, and each occupational variable in turn. (The imputation procedure was repeated for each occupational variable.) Multiple imputations were performed using the MICE procedure in STATA 12 (StataCorp LP 2014).

RESULTS

The main characteristics of cases and controls are presented in Table I. On average, cases were 2 years younger than controls. This is explained by the fact that controls were stratified on age (in four categories: <40 years, 40–54 years, 55–64 years, and >65 years) based on the distribution of both head and neck cancer cases and lung cancer cases. The educational level of cases was lower than that of controls. Cases were less likely to be never smokers or never drinkers during their lifetime than controls.

We chose to present results for two-digit and three-digit occupation and industry codes with at least four cases exposed.

Selected results for occupations and duration of employment are presented in Table II (see Supplementary material—Table SI for complete results). Ever having been a teacher was associated with an OR of head and neck cancer significantly lower than 1 (ISCO = 1–3, OR = 0.34, 95% CI: 0.16–0.73); there was also a significant negative trend with duration of employment. This negative association was also observed for “Secondary education teachers” (ISCO = 1–32, OR = 0.22, 95% CI: 0.06–0.75) but not for “University and higher education teachers” (ISCO = 1–31, OR = 1.66, 95% CI: 0.14–19.3).

The risk of head and neck cancer was greater than 1 for ever having been a “Working proprietor” (ISCO = 4–10, OR = 1.66, 95% CI: 0.62–4.46), particularly for those having worked for 10 years or more (OR = 3.83, 95% CI: 1.12–13.0). Trend tests with a *P*-value lower than 0.15 for duration of employment were observed for “4–52: Street vendors, canvassers and newsvendors” (*P* = 0.131), “7–76: Bakers, pastry cooks and confectionery makers” (*P* = 0.064), and “8–72: Welders and flame cutters” (*P* = 0.054). Non-significant but elevated risks were observed for “5–70: Hairdressers, barbers, beauticians,” “7–54: Weavers,” “8–3: Blacksmiths, toolmakers and machine-tool operators,” “8–53: Electrical and electronic equipment assemblers,” and “9–2: Printers and related workers.”

The occupation-specific results changed only marginally when lag times of 10, 15, or 20 years were taken into account (data not shown).

We also analyzed associations with specific cancer sites for the occupations presented in Table II (results not shown). The increase in risk observed for street vendors was limited to oropharynx (ISCO = 4–52, 3 cases exposed, OR = 3.08, 95% CI: 0.52–18.4) and oral cavity (3 cases exposed, OR = 6.17, 95% CI: 1.13–33.8). The association with being a blacksmith was only observed for cancers of the larynx (ISCO = 8–3, 4 cases exposed, OR = 5.80, 95% CI: 0.98–34.5) and the hypopharynx (1 case exposed, OR = 8.29, 95% CI: 0.44–156). In addition, a non-significantly elevated risk of laryngeal cancer was found for charworkers (ISCO = 5–52, 11 cases exposed, OR = 1.88, 95% CI: 0.76–4.61). No other occupation was exclusively related to any particular site.

Selected results for industries and duration of employment are presented in Table III (see Supplementary material—Table SII). Several industries were associated with increased ORs. The elevated ORs were not always significant owing to the small number of cases. Elevated ORs were noted in the following industrial sectors: “Sale of motor vehicles” (NACE = 50.1, OR = 15.4, 95% CI: 2.46–96.7), “Maintenance and repair of vehicles” (NACE = 50.2, OR = 3.60, 95% CI: 0.58–22.2), “Manufacture of furniture” (NACE = 36, OR = 2.05, 95% CI: 0.68–6.16) and “Retail sale not in stores” (NACE = 52.6, OR = 5.66, 95% CI: 1.44–22.3) which also showed a trend with duration of employment (*P* = 0.066).

TABLE I. Main Characteristics of Cases and Controls

	Cases		Controls		
	n	%	n	%	
Département					<i>P</i> = 0.003
Calvados	23	7.8	104	13.4	
Doubs + territoire de belfort	1	0.3	31	4.0	
Hérault	44	14.9	90	11.6	
Isère	37	12.5	94	12.1	
Loire atlantique	38	12.8	93	12.0	
Manche	37	12.5	65	8.4	
Bas-Rhin	33	11.2	109	14.1	
Haut-Rhin	9	3.0	29	3.7	
Somme	54	18.2	112	14.5	
Vendée	20	6.8	48	6.2	
Age at interview, years					<i>P</i> < 0.0001
Mean (95% CI)	58.0 (56.9–59.0)		60.4 (59.6–61.2)		
Class					
<49.9 years	51	17.2	160	20.6	
50–59.9 years	109	36.8	157	20.3	
60–69.9 years	99	33.4	246	31.8	
≥70 years	37	12.6	212	27.3	
Number of jobs held					<i>P</i> = 0.01
Mean (95% CI)	3.3 (2.9–3.6)		3.7 (3.4–3.8)		
Range	0–18		0–13		
Highest educational level					<i>P</i> = 0.0001
Elementary or less	118	43.9	242	32.1	
Secondary (ordinary level)	82	30.5	270	35.8	
Secondary (advanced level)	27	10.0	90	11.9	
University	35	13.0	149	19.7	
Other	4	2.6	7	0.5	
Missing	20	—	27	—	
Smoking					<i>P</i> < 0.0001
Never ^a	60	20.3	509	66.1	
Former smokers ^b	46	15.5	134	17.4	
Current smokers	190	64.2	127	16.5	
Missing	—	—	5	—	
Pack-years (former and current)					<i>P</i> < 0.0001
<6.89	23	9.9	100	38.5	
6.9–19.9	34	14.6	87	33.5	
20.0–35.24	78	33.5	47	18.1	
≥35.25	98	42.1	26	10.0	
Missing	3	—	6	—	
Drinking (drink-years)					<i>P</i> < 0.0001
Never	44	15.4	177	22.9	
<2.79	39	13.6	173	22.4	
2.8–16.3	35	12.2	172	22.3	
16.4–64.9	51	17.8	155	20.0	
≥65.0	117	40.9	96	12.4	
Missing	10	—	2	—	

^aNonsmokers were subjects who had smoked fewer than 100 cigarettes or equivalent in their lifetime.^bFormer smokers were subjects who had stopped smoking at least 2 years before diagnosis (cases)/interview (controls).

Occupation and Head and Neck Cancer in Women—Results of the ICARE Study

5

TABLE II. Odds Ratio of Head and Neck Cancers in Selected Occupations

Occupation (ISCO code)	Ca/Co	Ever employed			Duration of employment <10 years			Duration of employment ≥10 years			Test for linear trend P-value
		OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	P	
071-Professional nurses	10/32	1.40	(0.51–3.83)	2/4	3.96	(0.38–41.6)	8/28	1.18	(0.40–3.47)	0.87	
072-Nursing personnel not elsewhere classified	4/13	1.16	(0.27–5.02)	4/12	1.23	(0.28–5.48)	0/1	—	—	0.97	
1-3 Teachers	21/115	0.34	(0.16–0.73)	8/27	0.46	(0.14–1.52)	13/88	0.29	(0.12–0.73)	0.003	
131-University and higher education teachers	4/4	1.66	(0.14–19.3)	3/1	23.63	(0.07–8403)	1/3	0.39	(0.01–10.9)	0.61	
132-Secondary education teachers	6/45	0.22	(0.06–0.75)	2/11	0.42	(0.06–3.21)	4/34	0.17	(0.04–0.74)	0.01	
133-Primary education teachers	6/49	0.39	(0.12–1.23)	3/16	0.69	(0.14–3.50)	3/33	0.23	(0.04–1.18)	0.11	
193-Social workers	4/27	0.40	(0.10–1.64)	3/18	0.30	(0.06–1.66)	1/9	0.91	(0.11–7.85)	0.76	
321-Stenographers, typists and teletypists	46/112	1.10	(0.65–1.86)	29/50	1.48	(0.76–2.92)	17/62	0.75	(0.35–1.61)	0.47	
331-Bookkeepers and cashiers	28/89	0.68	(0.37–1.26)	16/50	0.45	(0.20–1.05)	12/39	1.10	(0.48–2.52)	0.79	
339-Bookkeepers, cashiers and related workers nec ^a	5/18	0.48	(0.12–1.90)	2/14	0.41	(0.08–2.17)	3/4	0.77	(0.05–11.0)	0.18	
370-Mail distribution clerks	5/19	0.76	(0.21–2.73)	3/9	1.31	(0.25–6.77)	2/10	0.37	(0.05–2.94)	0.58	
380-Telephone and telegraph operators	4/11	1.29	(0.26–6.40)	2/8	0.91	(0.13–6.52)	2/3	3.14	(0.16–60.3)	0.38	
391-Stock clerks	4/9	0.68	(0.15–3.20)	2/6	1.01	(0.14–7.01)	2/3	0.35	(0.03–3.70)	0.46	
393-Correspondence and reporting clerks	25/75	0.75	(0.39–1.45)	15/40	0.58	(0.24–1.38)	10/35	1.04	(0.41–2.62)	0.69	
394-Receptionists and travel agency clerks	8/33	0.74	(0.27–2.04)	5/16	1.05	(0.27–4.04)	3/17	0.49	(0.11–2.25)	0.57	
399-Clerks not elsewhere classified	4/4	1.55	(0.19–12.5)	3/1	5.79	(0.31–108)	1/3	0.24	(0.01–11.6)	0.69	
410-Working proprietors (wholesale and retail trade)	10/20	1.66	(0.62–4.43)	2/11	0.36	(0.05–2.86)	8/9	3.83	(1.12–13.0)	0.047	
432-Commercial travellers and manufacturers' agents	4/9	0.94	(0.20–4.36)	2/7	0.35	(0.05–2.72)	2/2	3.75	(0.41–34.2)	0.24	
441-Insurance, real estate and securities salesmen	4/4	2.67	(0.50–14.3)	3/2	4.53	(0.55–37.6)	1/2	1.13	(0.06–21.8)	0.69	
451-Salesmen, shop assistants and demonstrators	57/116	1.14	(0.71–1.84)	42/81	1.10	(0.63–1.90)	15/35	1.24	(0.55–2.78)	0.78	
452-Street vendors, canvassers and newsvendors	8/6	3.76	(0.99–14.3)	5/4	2.70	(0.49–14.9)	3/2	6.05	(0.63–58.6)	0.13	
510-Working proprietors (catering and lodging services)	11/18	0.39	(0.13–1.23)	5/8	1.21	(0.23–6.29)	6/10	0.16	(0.03–0.73)	0.018	
531-Cooks	11/43	0.54	(0.22–1.37)	6/29	0.60	(0.20–1.77)	5/14	0.44	(0.08–2.53)	0.93	
532-Waiters, bartenders and related workers	29/52	1.06	(0.54–2.05)	17/33	1.19	(0.53–2.67)	12/19	0.83	(0.28–2.44)	0.45	
540-Maids and related housekeeping service workers nec ^a	43/129	0.79	(0.48–1.31)	27/83	0.72	(0.39–1.32)	16/46	0.98	(0.46–2.10)	0.50	
5-5 Building caretakers, char workers, cleaners and related workers	56/125	1.04	(0.63–1.73)	31/79	0.87	(0.47–1.63)	25/46	1.35	(0.66–2.77)	0.31	
552-Charworkers, cleaners and related workers	55/120	1.11	(0.66–1.84)	32/78	0.98	(0.53–1.81)	22/42	1.37	(0.64–2.90)	0.30	

(Continued)

TABLE II. (Continued)

Occupation (ISCO code)	Ca/Co	Ever employed		Duration of employment <10 years			Duration of employment ≥10 years			Test for linear trend <i>P</i> -value
		OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	<i>P</i>
560-Launderers, dry-cleaners and pressers	10/20	0.72	(0.25–2.05)	8/11	0.77	(0.22–2.66)	2/9	0.65	(0.10–4.29)	0.32
570-Hairdressers, barbers, beauticians and related workers	8/11	1.65	(0.52–5.22)	6/5	2.13	(0.52–8.70)	2/6	0.89	(0.11–7.48)	0.41
599-Other service workers	13/46	0.67	(0.30–1.48)	7/21	0.89	(0.28–2.85)	6/25	0.53	(0.18–1.55)	0.56
621-General farm workers	4/41	0.60	(0.19–1.86)	2/23	0.50	(0.11–2.37)	2/18	0.76	(0.16–3.64)	0.43
625-Dairy farm workers	5/19	1.58	(0.47–5.28)	3/10	1.55	(0.31–7.79)	2/9	1.66	(0.31–9.00)	0.47
627-Nursery workers and gardeners	5/2	4.21	(0.40–44.2)	4/2	4.03	(0.36–45.6)	1/0	Infinite	—	0.41
754-Weavers and related workers	4/11	1.22	(0.24–6.17)	3/8	1.90	(0.33–10.8)	1/3	0.41	(0.02–7.82)	0.75
7-7 Food and beverage processors	10/11	2.28	(0.76–6.89)	7/9	1.65	(0.45–6.02)	3/2	4.86	(0.64–36.9)	0.33
776-Bakers, pastrycooks and confectionery makers	5/3	4.19	(0.63–27.9)	5/3	4.19	(0.63–27.9)	—	—	—	0.06
791-Tailors and dressmakers	16/59	0.49	(0.21–1.11)	12/47	0.43	(0.16–1.13)	4/12	0.70	(0.15–3.29)	0.85
795-Sewers and embroiderers	7/34	0.37	(0.11–1.22)	5/23	0.36	(0.08–1.56)	2/11	0.35	(0.05–2.43)	0.20
8-0 Shoemakers and leather goods makers	4/16	0.88	(0.24–3.22)	3/15	0.66	(0.15–2.81)	1/1	4.73	(0.18–125)	0.62
802-Shoe cutters, lasters, sewers and related workers	3/12	0.82	(0.17–3.84)	2/11	0.57	(0.09–3.50)	1/1	4.79	(0.17–131)	0.87
8-3 Blacksmiths, toolmakers and machine-tool operators	6/10	1.17	(0.26–5.25)	5/6	1.71	(0.30–9.60)	1/4	0.38	(0.02–9.25)	0.80
853-Electrical and electronic equipment assemblers	6/4	2.20	(0.38–12.6)	2/4	0.63	(0.06–6.46)	4/0	Infinite	—	0.27
872-Welders and flame-cutters	4/6	2.18	(0.33–14.4)	1/5	0.18	(0.01–3.13)	3/1	21.7	(1.54–304)	0.05
9-2 Printers and related workers	4/5	2.05	(0.38–11.1)	3/5	1.14	(0.16–7.97)	1/0	Infinite	—	0.12
949-Other production and related workers	14/29	1.35	(0.57–3.20)	10/19	1.68	(0.62–4.57)	4/10	0.81	(0.17–3.86)	0.86
971-Dockers and freight handlers	23/43	0.80	(0.39–1.67)	19/32	0.96	(0.43–2.17)	4/11	0.48	(0.10–2.28)	0.30
999-Labourers not elsewhere classified	5/16	0.77	(0.21–2.81)	4/14	0.57	(0.13–2.40)	1/2	2.94	(0.24–36.4)	0.92

ISCO: International Standard Classification of Occupations; Ca/Co: numbers of exposed cases and controls; OR: odds ratio adjusted for geographical area, age, education, alcohol drinking, tobacco smoking, and interaction between tobacco and alcohol; 95% CI: 95% confidence intervals.

^anec: not elsewhere classified. Boldface was used to indicate statistically significant results, i.e. *P*-value < 0.05 or 95% confidence intervals not including the value 1.

“Education” was significantly associated with a decreased risk of head and neck cancer (NACE = 80, OR = 0.69, 95% CI: 0.43–1.12). The results for the subcategories are contrasted (see Supplementary material—Table SII): “Primary education” (NACE = 80.1, OR = 0.47, 95% CI: 0.19–1.15) and “Secondary education” (NACE = 80.2, OR = 0.62, 95% CI: 0.34–1.11) were also associated with ORs smaller than 1, but this was not the case for “Higher education” (NACE = 80.3, OR = 1.74, 95% CI: 0.57–5.35) and “Adult and other education” (NACE = 80.4, OR = 3.17, 95% CI: 1.21–8.30).

The industrial sector “Manufacture of radio, television and communication equipment and apparatus” was associated with a high OR for duration of employment higher than 10 years (NACE = 32, OR = 4.00, 95% CI: 0.61–26.3). The

sector “Other service activities” (NACE = 93), which includes washing and dry-cleaning of textiles, hairdressing and funeral services, was also associated with an increased risk of head and neck cancer but without a trend with duration of employment.

The industry-specific results changed only marginally when lag times of 10, 15, or 20 years were taken into account (data not shown).

DISCUSSION

This analysis studied occupational history in relation to head and neck cancer risk in women in France. Some occupations or industries associated with an increased risk of

Occupation and Head and Neck Cancer in Women—Results of the ICARE Study 7

TABLE III. Odds Ratio of Head and Neck Cancers in Selected Industries

Industry (NACE code)	Ever employed			Duration of employment <10 years			Duration of employment ≥10 years			Test for linear trend
	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	P
01.1-Growing of crops; market gardening; horticulture	9/19	1.22	(0.43–3.49)	5/14	0.99	(0.26–3.76)	4/5	1.81	(0.33–10.1)	0.35
01.3-Growing of crops combined with farming of animals (mixed farming)	7/61	0.67	(0.26–1.70)	4/23	0.83	(0.22–3.06)	3/38	0.57	(0.16–1.99)	0.63
15-Manufacture of food products and beverages	37/55	1.41	(0.79–2.53)	29/41	1.40	(0.72–2.70)	8/14	1.45	(0.48–4.35)	0.79
15.3-Processing and preserving of fruit and vegetables	4/3	1.72	(0.28–10.7)	4/1	3.94	(0.30–51.9)	0/2	—	—	0.57
15.8-Manufacture of other food products	25/34	1.45	(0.70–3.00)	20/26	1.69	(0.74–3.86)	5/8	1.01	(0.24–4.25)	0.87
17.7-Manufacture of knitted and crocheted articles	4/9	1.22	(0.25–6.03)	2/7	1.08	(0.14–8.27)	2/2	1.50	(0.10–21.6)	0.59
18.2-Manufacture of other wearing apparel and accessories	26/79	0.65	(0.34–1.23)	19/58	0.73	(0.35–1.52)	7/21	0.47	(0.14–1.54)	0.60
19.3-Manufacture of footwear	4/15	0.47	(0.11–2.03)	3/13	0.32	(0.06–1.64)	1/2	2.73	(0.16–45.8)	0.43
21.2-Manufacture of articles of paper and paperboard	5/9	0.56	(0.14–2.15)	5/8	0.68	(0.17–2.80)	0/1	—	—	0.29
22.2-Printing and service activities related to printing	6/8	2.27	(0.60–8.55)	3/5	2.22	(0.40–12.2)	3/3	2.26	(0.28–18.2)	0.94
24.4-Manufacture of pharmaceuticals, medicinal chemicals and botanical products	4/5	1.06	(0.18–6.15)	3/3	0.97	(0.12–7.83)	1/2	1.48	(0.06–34.9)	0.91
32-Manufacture of radio, television and communication equipment and apparatus	9/14	1.24	(0.37–4.00)	5/11	0.65	(0.14–3.00)	4/3	4.00	(0.61–26.3)	0.64
32.1-Manufacture of electronic valves and tubes and other electronic components	4/10	1.47	(0.32–6.69)	2/8	1.17	(0.16–8.31)	2/2	2.15	(0.18–26.0)	0.78
36-Manufacture of furniture, manufacturing not elsewhere classified	10/4	2.05	(0.68–6.16)	8/10	2.17	(0.61–7.65)	2/4	1.74	(0.18–17.0)	0.73
36.1-Manufacture of furniture, manufacturing not elsewhere classified	5/8	1.56	(0.33–7.41)	4/5	2.42	(0.41–14.3)	1/3	0.33	(0.01–19.5)	0.71
45.2-Building of complete constructions or parts thereof; civil engineering	4/6	1.36	(0.21–8.58)	2/4	1.94	(0.21–18.2)	2/2	0.85	(0.06–12.6)	0.73
50-Sale, maintenance and repair of motor vehicles and motorcycles; retail sale of automotive fuel	13/11	2.99	(1.10–8.16)	9/6	2.94	(0.78–11.0)	4/5	2.98	(0.65–13.6)	0.12
50.1-Sale of motor vehicles	5/2	15.4	(2.46–96.7)	2/2	8.28	(0.95–72.1)	3/0	Infinite	—	0.05
50.5-Retail sale of automotive fuel	4/5	0.95	(0.17–5.19)	4/2	1.59	(0.21–12.3)	0/3	—	—	0.48
51.4-Wholesale of household goods	4/5	5.11	(0.96–27.1)	3/4	6.94	(1.11–43.4)	1/1	1.82	(0.05–65.6)	0.63
52-Retail trade, except of motor vehicles and motorcycles; repair of personal and household goods	69/158	1.07	(0.69–1.68)	38/97	0.69	(0.39–1.24)	3/61	1.78	(0.98–3.23)	0.28
52.1-Retail sale in non-specialized stores	21/64	0.88	(0.46–1.71)	11/50	0.45	(0.19–1.09)	10/14	2.50	(0.95–6.63)	0.27
52.2-Retail sale of food, beverages and tobacco in specialized stores	11/26	0.76	(0.28–2.05)	7/16	0.46	(0.12–1.71)	4/10	1.63	(0.41–6.51)	0.27
52.4-Other retail sale of new goods in specialized stores	34/69	0.92	(0.51–1.69)	26/43	1.29	(0.64–2.58)	8/26	0.42	(0.14–1.29)	0.07
52.6-Retail sale not in stores	10/5	5.66	(1.44–22.3)	4/4	1.96	(0.29–13.3)	6/1	17.6	(1.82–170)	0.07
55-Hotels and restaurants	56/95	1.10	(0.66–1.83)	31/53	1.39	(0.73–2.66)	25/42	0.80	(0.38–1.69)	0.27

(Continued)

TABLE III. (Continued)

Industry (NACE code)	Ever employed			Duration of employment <10 years			Duration of employment ≥10 years			Test for linear trend
	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	Ca/Co	OR	95% CI	P
55.1-Hotels	16/25	0.88	(0.37–2.13)	11/16	0.91	(0.32–2.64)	5/9	0.84	(0.18–3.92)	0.49
55.2-Camping sites and other provision of short-stay accommodation	4/5	3.09	(0.56–17.1)	4/5	3.09	(0.56–17.1)	—	—	—	0.11
55.3-Restaurants	29/40	1.33	(0.66–2.67)	16/26	1.52	(0.63–3.64)	13/14	1.02	(0.34–3.04)	0.45
55.4-Bars	14/12	1.61	(0.48–5.39)	8/7	2.41	(0.54–10.9)	6/5	0.83	(0.13–5.48)	0.61
55.5-Canteens and catering	6/24	0.65	(0.21–2.05)	4/13	0.81	(0.22–2.99)	2/11	0.33	(0.03–3.70)	0.76
65.1-Monetary intermediation	5/23	1.28	(0.39–4.17)	4/11	2.42	(0.59–9.88)	1/12	0.32	(0.02–4.67)	0.55
66.0-Insurance and pension funding, except compulsory social security	8/23	1.02	(0.35–2.98)	5/15	1.12	(0.30–4.23)	3/8	0.90	(0.15–5.19)	0.86
74.1-Legal, accounting, book-keeping and auditing activities; tax consultancy; market research and public opinion polling; business and management consultancy; holdings	7/43	0.75	(0.27–2.13)	5/22	0.98	(0.26–3.67)	2/21	0.48	(0.09–2.66)	0.32
74.4-Advertising	5/4	2.40	(0.30–19.5)	4/4	2.31	(0.27–20.2)	1/0	Infinite	—	0.55
74.7-Industrial cleaning	16/34	0.88	(0.38–2.03)	11/26	0.86	(0.34–2.18)	5/8	0.84	(0.14–5.04)	0.71
74.8-Miscellaneous business activities nec ^a	7/12	0.52	(0.14–1.90)	5/9	0.54	(0.12–2.34)	2/3	0.46	(0.03–7.41)	0.42
75.1-Administration of the State and the economic and social policy	14/56	0.67	(0.30–1.49)	6/18	0.92	(0.24–3.49)	8/38	0.59	(0.22–1.58)	0.24
75.2-Provision of services to the community as a whole	4/12	2.24	(0.58–8.68)	2/6	2.12	(0.30–15.3)	2/6	2.45	(0.39–15.6)	0.55
75.3-Compulsory social security activities	8/14	1.79	(0.51–6.31)	6/5	2.82	(0.58–13.7)	2/9	0.85	(0.08–8.80)	0.63
80-Education	53/207	0.69	(0.43–1.12)	34/101	0.97	(0.55–1.70)	19/106	0.38	(0.17–0.83)	0.003
80.2-Secondary education	27/122	0.62	(0.34–1.11)	21/74	0.96	(0.50–1.86)	6/48	0.20	(0.06–0.65)	0.006
80.3-Higher education	9/20	1.74	(0.57–5.35)	7/10	3.02	(0.78–11.7)	2/10	0.55	(0.07–4.07)	0.82
80.4-Adult and other education	12/20	3.17	(1.21–8.30)	10/16	2.90	(1.03–8.13)	2/4	5.37	(0.52–55.3)	0.02
85.1-Human health activities	41/104	1.11	(0.65–1.90)	20/39	1.26	(0.56–2.81)	21/65	1.04	(0.52–2.07)	0.87
85.3-Social work activities	33/120	0.58	(0.33–1.03)	18/56	0.51	(0.23–1.11)	15/64	0.68	(0.31–1.46)	0.32
93.0-Other service activities	16/21	1.93	(0.82–4.55)	13/10	2.93	(1.03–8.38)	3/11	0.83	(0.17–4.08)	0.40
95.0-Activities of households as employers of domestic staff	36/111	0.77	(0.44–1.35)	21/80	0.57	(0.29–1.13)	15/31	1.33	(0.58–3.06)	0.32

NACE: Statistical Classification of Economic Activities in the European Community; Ca/Co: numbers of exposed cases and controls; OR: odds ratio adjusted for geographical area, age, alcohol drinking, tobacco smoking, education level and interaction between tobacco and alcohol; 95% CI: 95% confidence intervals.

^anec: not elsewhere classified. Boldface was used to indicate statistically significant results, i.e. P -value < 0.05 or 95% confidence intervals not including the value 1.

cancer have been identified. This was the case for street vendors, working proprietors, food and beverage processors, electrical and electronic equipment assemblers, welders and flame cutters and printers. Analyses by industry identified some sectors at risk: sale, maintenance, and repair of vehicles, retail sale, manufacture of furniture, and manufacture of radio, television, and communication equipment.

Few studies have focused specifically on occupational risk factors for head and neck cancers in women. Many case-control studies did not include female cases. The few studies among both men and women usually did not present separate results for women [Flanders et al., 1984; Olsen and Sabroe,

1984; Wortley et al., 1992; Vaughan et al., 1997; Schildt et al., 1999; Dietz et al., 2004; Becher et al., 2005; Hashibe et al., 2007; Lagioui et al., 2009].

We observed a decreased risk of head and neck cancer among teachers, with a significant negative trend with duration of employment. This result was confirmed by the results by sector. The risk was significantly reduced for the education sector. These findings agree with previously reported associations, both in men [Wortley et al., 1992; Paget-Bailly et al., 2013] and in women [Richiardi et al., 2012].

An elevated OR, increasing with duration of employment, was found for food and beverage processors, mainly for

bakers. Such risks have already been reported in numerous studies both in men [De Stefani et al., 1998; Boffetta et al., 2000, 2003; Dietz et al., 2004; Paget-Bailly et al., 2013] and in women [Pukkala et al., 2009]. Exposure to food preservatives such as nitrosamines, to cleaning agents, or to disinfection agents such as formaldehyde or nitrogen trichloride, may occur in the food industry [Massin et al., 2007]. However, two studies [Huebner et al., 1992; Richiardi et al., 2012] have reported no elevated OR for women involved in food-related occupations or industries.

We found an elevated OR, increasing with duration of employment, for electrical and electronic equipment assemblers. This result may be related to that observed for the manufacture of radio, television, and communication equipment industry. For these occupations, the literature is inconsistent. In women, two case-control studies [Huebner et al., 1992; Richiardi et al., 2012] reported an OR of around 1 for electrical and electronic assemblers. By contrast, a study from the cancer registries of the Nordic countries [Pukkala et al., 2009] showed a significantly elevated SIR (standardized incidence ratio) of cancer of the larynx for women in this occupation. In studies conducted among men, or mostly among men, the same inconsistency in results was observed: two studies [De Stefani et al., 1998; Dietz et al., 2004] found no evidence of an increased risk while two more recent studies [Richiardi et al., 2012; Paget-Bailly et al., 2013] showed an increased risk for men in this occupation.

Similar results were observed for welders and flame-cutters, who may be exposed to welding fumes and to asbestos. Some studies [Huebner et al., 1992; Schildt et al., 1999; Dietz et al., 2004] found no evidence of increased risk, others [Brown et al., 1988; Shangina et al., 2006; Paget-Bailly et al., 2013] showed an excess risk. In our study, women mostly did soldering, using fluxes often containing rosin. It has been shown [Smith et al., 2000] that the heat-induced degradation of rosin produces large amounts of formaldehyde. ICARE women also reported using hydrochloric or sulfuric acids to clean parts before welding.

An elevated OR, increasing with duration of employment, was found among printers and related workers. This two-digit ISCO category includes a number of very different occupations and it was not possible to perform more detailed analyses because of small numbers. However, some studies [Huebner et al., 1992; Dietz et al., 2004; Pukkala et al., 2009] found an excess risk for among printers, while other studies [Zagraniski et al., 1986; Richiardi et al., 2012; Paget-Bailly et al., 2013] reported no such excess.

Some of the observed associations were unexpected, such as the high OR found among street vendors and working proprietors (wholesale and retail trade). To our knowledge, no study has demonstrated an excess risk in these occupations. However, we do not have an explanation for this finding other than the possibility of a chance observation.

Two agricultural occupations, dairy farm workers and nursery workers and gardeners, were associated with increased risks in our study. In women, Richiardi et al. [2012] reported ORs of around 1 for the agricultural industry but Huebner et al. [1992] reported an adjusted OR of 2.8 (95% CI: 0.98–8.02). While some studies conducted among men, or mostly among men [Flanders et al., 1984; Zagraniski et al., 1986; Boffetta et al., 2003; Richiardi et al., 2012], reported elevated risks, others [Brown et al., 1988; Hagenoer et al., 1990; Merletti et al., 1991; Huebner et al., 1992; Wortley et al., 1992; De Stefani et al., 1998; Elci et al., 2001; Pukkala et al., 2009] showed ORs of around 1. Agricultural workers may be exposed to a broad range of chemicals, herbicides, insecticides, engine fuels, exhaust fumes, dusts, and viruses.

The risk of head and neck cancer among hairdressers is the subject of debate in the literature. Two studies found a slightly elevated risk but there was no adjustment for alcohol or tobacco consumption. The first [Czene et al., 2003], conducted in a cohort of hairdressers, observed a SIR of 1.24 (95% CI: 0.87–1.72) in women. The second [Ji and Hemminki, 2005] showed an OR of 1.57 (95% CI: 1.02–2.23). Others [Huebner et al., 1992; Richiardi et al., 2012] did not find any link with this occupation. For hairdressers, we did not observe a significantly elevated OR, or an increase with duration of employment.

Some occupations previously associated with higher risks of head and neck cancer were not found to be so in our study. This was the case in particular for launderers. For this occupation, the ICARE study in men [Paget-Bailly et al., 2013] showed a very high risk, with an adjusted OR of about 7. Launderers, dry-cleaners, and pressers are exposed to solvents, mainly perchloroethylene and trichloroethylene. In our study, 10 cases and 20 controls had been employed in that occupation. Our results are thus unlikely to be due to lack of power. It is probable that women in these occupations do not perform the same tasks as men. For example, they are more likely to be at the reception or checkout counter and would therefore be somewhat less exposed to chlorinated solvents. The two case-control studies [Huebner et al., 1992; Richiardi et al., 2012] for which results are available for women did not show excess risk for this occupation either.

We did not find an increased risk among building caretakers or charworkers and cleaners, also shown in other studies to have elevated risk, although we observed a non-significantly elevated risk of laryngeal cancer. Exposure to cleaning agents, solvents, and dust are possible in these occupations. Some studies [Merletti et al., 1991; Muscat and Wynder, 1992; Pukkala et al., 2009; Richiardi et al., 2012; Paget-Bailly et al., 2013] reported elevated risks in men; the two studies that showed results in women found either no excess risk [Richiardi et al., 2012] or a moderate, non-significantly increased risk [Huebner et al., 1992].

Other occupations and exposures associated with an increased risk of head and neck cancers are mainly experienced by men. It was therefore expected that these associations would not be observed in our study sample of women. Thus, among the 10 occupations associated with elevated risks increasing with duration of employment among men in ICARE [Paget-Bailly et al., 2013], six were never occupied by any female case or control in our sample (5–81: Fire-fighters, 7–29: Metal processors, 8–71: Plumbers and pipe fitters, 8–74: Structural metal preparers and erectors, 9–51: Bricklayers and 9–53: Roofers). Conversely, some occupations (8–72: Welders and flame-cutters, 9–01: Plastic product makers) were associated with higher risks among women, but with wider CI due to smaller numbers.

One strength of our study is that it included almost 300 female incident cases of well characterized squamous cell head and neck cancers. This makes it one of the largest case-control studies in women. The design of ICARE was population-based; cases were incident and were identified by qualified cancer registries in 10 French geographical areas. It was verified that the distribution of the main occupational and economic activity characteristics of the active population in these regions was similar to their distribution in France [Luce et al., 2011]. The control group was a random sample of the population of these areas and the distribution of socioeconomic characteristics was also similar to their distribution in the general population. Participation rates were high for a population-based case-control study, 80.6% for controls and 82.5% for cases [Luce et al., 2011]. Distribution by age, sex, and cancer site of the head and neck cancer cases included in ICARE was similar to that observed for head and neck cancer cases in all of France. Thus, selection bias is unlikely, and was probably marginal if it occurred at all.

Our study has some limitations. Since this is a case-control study, recall bias is possible. However, it should be very limited since the number of jobs reported by cases and controls was similar (on average 3.3 for cases and 3.7 for controls). Although occupations and industries are self-reported, it is unlikely that this bias would be differential between cases and controls because occupational exposures are not widely known to be risk factors for head and neck cancers, particularly in women. Coding occupation and industry is difficult and often not reproducible. However, coders received special training and were blind as to case-control status. If coding errors were made, they were therefore not differential. Residual confounding is always a possibility. But we took into account age, alcohol, tobacco, the interaction between alcohol and tobacco, and the level of education. Therefore, residual confounding is unlikely to be a major problem in this study.

Few associations reached the 5% significance level and we conducted many tests. As a consequence, some associations could be due to chance. However, it is unusual to correct for multiple testing in this type of exploratory

analysis, which is conducted to generate hypotheses for future studies focusing on agents. We paid particular attention to the most suggestive results: occupations and industries for which the ORs increased with duration of employment, and for which increased risks had been reported in the literature.

In conclusion, this large population-based case-control study, conducted among French women, argues in favor of a potentially substantial role of certain occupational exposures in the development of head and neck cancers. Many occupations or industries usually at risk of head and neck cancers were not observed in our study because these occupations or sectors are rarely occupied by women. Nevertheless, we found occupations and industries associated with a high risk of head and neck cancers. Some of these occupations (food and beverage processors, electrical and electronic equipment assemblers, welders and flame cutters, and printers) may entail exposure to agents such as solvents, metals, welding fumes, or flour dust. Future analyses among women in ICARE will focus on these occupational exposures.

ACKNOWLEDGMENTS

The ICARE study was funded by the French National Research Agency (ANR); French National Cancer Institute (INCA); French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES); French Institute for Public Health Surveillance (InVS); Fondation pour la Recherche Médicale (FRM); Fondation de France; Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC); Ministry of Labour (Direction Générale du Travail); Ministry of Health (Direction Générale de la Santé).

The present work was supported by a grant from the “Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.”

REFERENCES

- Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El GF, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, et al. 2009. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 10:1143–1144.
- Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmeizer P, Dietz A. 2005. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 116:451–457.
- Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, Brennan P, Blair A, Ekstrom AM, Fraumeni JF Jr. 2000. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 11:627–633.
- Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Esteve J, Pisani P, Crosignani P, Raymond L, Zubiri L, Del MA, Lehmann W, et al. 2003. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: An international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control* 14:203–212.
- Brown LM, Mason TJ, Pickle LW, Stewart PA, Buffler PA, Burau K, Ziegler RG, Fraumeni JF Jr. 1988. Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast. *Cancer Res* 48:1960–1964.

- Calvert GM, Ward E, Schnorr TM, Fine LJ. 1998. Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: A systematic review. *Am J Ind Med* 33:282–292.
- Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El GF. 2005. Meeting report: Summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 113:1205–1208.
- Conway DI, McKinney PA, McMahon AD, Ahrens W, Schmeisser N, Benhamou S, Bouchardy C, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Lagiou P, et al. 2010. Socioeconomic factors associated with risk of upper aerodigestive tract cancer in Europe. *Eur J Cancer* 46:588–598.
- Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. 2003. Cancer risks in hairdressers: Assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 105:108–112.
- De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Ronco A, Kogevinas M, Mendilaharsu M. 1998. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am J Ind Med* 33:537–542.
- Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. 2004. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: Results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 108:907–911.
- Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. 2002. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 28:278–284.
- Elci OC, Dosemeci M, Blair A. 2001. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 27:233–239.
- Eng A, 't MA, McLean D, Ellison-Loschmann L, Cheng S, Pearce N. 2011. Gender differences in occupational exposure patterns. *Occup Environ Med* 68:888–894.
- Esteve J, Riboli E, Pequinot G, Terracini B, Merletti F, Crosignani P, Ascunce N, Zubiri L, Blanchet F, Raymond L, et al. 1996. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: The IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 7:240–252.
- European Commission. 1990. Statistical classification of economic activities in the European Community (NACE), rev1, 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the EC. Ref Type: Online Source.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. 2010. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 46:765–781.
- Flanders WD, Cann CI, Rothman KJ, Fried MP. 1984. Work-related risk factors for laryngeal cancer. *Am J Epidemiol* 119:23–32.
- 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* 55:393–400.
- Haguenoer JM, Cordier S, Morel C, Lefebvre JL, Hemon D. 1990. Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers. *Br J Ind Med* 47:380–383.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal ML, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, 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, Curado MP, Dal ML, Daudt AW, Fabianova E, 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.
- Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, Preston-Martin S, Austin DF, Stembagen A, Blot WJ. 1992. Oral and pharyngeal cancer and occupation: A case-control study. *Epidemiology* 3:300–309.
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. National de la Statistique et des Etudes Economiques. Nomenclature des Activités Françaises, Révision 1. 2000. France. Ref Type: Online Source.
- International Labour Office. International Standard Classification of Occupations. 1968. Geneva (Switzerland). Ref Type: Online Source.
- Ji J, Hemminki K. 2005. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: A follow-up study in Sweden. *J Occup Environ Med* 47:785–795.
- Lafrestre L, Luce D, Goldberg P, Begin D, Gerin M, Demers PA, Brugere J, Leclerc A. 2000. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: A case-control study in France. *Occup Environ Med* 57:767–773.
- Lagiou P, Talamini R, Samoli E, Lagiou A, Ahrens W, Pohlabein H, Benhamou S, Bouchardy C, Slamova A, Schejbalova M, et al. 2009. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 124:2671–2676.
- Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, Righini CA, Delafosse P, Guizard AV. 2011. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncol* 47:302–307.
- Lipworth L, La VC, Bosetti C, McLaughlin JK. 2009. Occupational exposure to rock wool and glass wool and risk of cancers of the lung and the head and neck: A systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med* 51:1075–1087.
- 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.
- Massin N, Hecht G, Ambroise D, Hery M, Toamain JP, Hubert G, Dorotte M, Bianchi B. 2007. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness among cleaning and disinfecting workers in the food industry. *Occup Environ Med* 64:75–81.
- Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B. 1991. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health* 17:248–254.
- Muscat JE, Wynder EL. 1992. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 69:2244–2251.
- Olsen J, Sabroe S. 1984. Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health* 38:117–121.
- Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoi L, Cyr D, Schmaus A, Cenee S, Papadopoulos A, Fevotte J, et al. 2013. Occupation and head and neck cancer risk in men: Results from the ICARE study, a French population-based case-control study. *J Occup Environ Med* 55:1065–1073.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, Gunnarsdottir HK, Sparen P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. 2009. Occupation and cancer—Follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48:646–690.
- Quinn MM. 2011. Why do women and men have different occupational exposures? *Occup Environ Med* 68:861–862.
- Richiardi L, Corbin M, Marron M, Ahrens W, Pohlabein H, Lagiou P, Minaki P, Agudo A, Castellsague X, Slamova A, et al. 2012. Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 130:2397–2406.

- Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. 1999. Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study. *Oncol Rep* 6:317–320.
- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El GF, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, et al. 2009. A review of human carcinogens—Part E: Tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10:1033–1034.
- Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, Mannetje A, Boffetta P, Zaridze D. 2006. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 164:367–375.
- Smith PA, Bowerbank CR, Lee ML, Solberg M, Drown DB, Alexander W, Still KR. 2000. Airborne aldehydes from heating rosin core solder and liquid rosin flux to soldering temperatures. *AIHAJ* 61:95–101.
- Straif K, brahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El GF, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, et al. 2009. A review of human carcinogens—Part C: Metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10:453–454.
- 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* 54:692–695.
- Wortley P, Vaughan TL, Davis S, Morgan MS, Thomas DB. 1992. A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med* 49:837–844.
- Zagraniski RT, Kelsey JL, Walter SD. 1986. Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975–1980. *Am J Epidemiol* 124:67–76.
- Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Ziegler RG, Fraumeni JF Jr. 1992. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 136:178–191.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

Institution at which the work was performed: Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, UMRS1018.

Disclosure Statement: The authors report no conflicts of interests.

BMJ Open Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France

Matthieu Carton,^{1,2} Christine Barul,³ Gwenn Menvielle,⁴ Diane Cyr,^{1,2} Marie Sanchez,^{5,6} Corinne Pilorget,^{7,8} Brigitte Trétarre,⁹ Isabelle Stücker,^{5,6} Danièle Luce,³ for the ICARE Study Group

To cite: Carton M, Barul C, Menvielle G, *et al*. Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France. *BMJ Open* 2017;7:e012833. doi:10.1136/bmjopen-2016-012833

► Prepublication history and additional material is available. To view please visit the journal (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012833>).

Received 30 May 2016
Revised 26 September 2016
Accepted 11 November 2016



For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Danièle Luce;
daniele.luce@inserm.fr

ABSTRACT

Objective: Our objective was to investigate the association between head and neck cancer and occupational exposure to chlorinated, oxygenated and petroleum solvents in women.

Methods: Investigation of occupational and environmental CAuses of REspiratory cancers (ICARE), a French population-based case-control study, included 296 squamous cell carcinomas of the head and neck (HNSCC) in women and 775 female controls. Lifelong occupational history was collected. Job-exposure matrices allowed to assess exposure to 5 chlorinated solvents (carbon tetrachloride; chloroform; methylene chloride; perchloroethylene; trichloroethylene), 5 petroleum solvents (benzene; special petroleum product; gasoline; white spirits and other light aromatic mixtures; diesel, fuels and kerosene) and 5 oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran). OR and 95% CIs, adjusted for smoking, alcohol drinking, age and geographical area, were estimated with logistic models.

Results: Elevated ORs were observed among women ever exposed to perchloroethylene (OR=2.97, 95% CI 1.05 to 8.45) and trichloroethylene (OR=2.15, 95% CI 1.21 to 3.81). These ORs increased with exposure duration (OR=3.75, 95% CI 0.64 to 21.9 and OR=4.44, 95% CI 1.56 to 12.6 for 10 years or more, respectively). No significantly increased risk of HNSCC was found for occupational exposure to the other chlorinated, petroleum or oxygenated solvents.

Conclusions: These findings suggest that exposure to perchloroethylene or trichloroethylene may increase the risk of HNSCC in women. In our study, there is no clear evidence that the other studied solvents are risk factors for HNSCC.

INTRODUCTION

Compared with other European Union countries, head and neck cancers are frequent in France.¹ Age-standardised (world population) incidence rates in 2012 in France were 16.1

Strengths and limitations of this study

- Little is known about occupational risk factors for head and neck cancer in women. Our study is one of the largest studies on this topic.
- The study was population-based; exposure to solvents was assessed from the entire occupational history, obtained from in-person interviews.
- Special attention was paid to adjustment for alcohol and tobacco consumption.
- Exposure assessment through job-exposure matrices may entail misclassification of exposure, which is likely to be non-differential.
- Despite a relatively large number of cases, statistical power was limited for in-depth analyses by cancer sites.

per 100 000 for lip, oral cavity and pharynx (LOCP) cancers and 5.4 per 100 000 for laryngeal cancer in men, and 5.6 per 100 000 for LOCP and 0.9 per 100 000 for laryngeal cancer in women. Moreover, in 1980–2012, the incidence of LOCP cancer and laryngeal cancer increased by 60% and 50%, respectively, in women, while it decreased by 60% and 62%, respectively, in men.²

Tobacco smoking and alcohol consumption are well established major risk factors for these cancers,³ and the joint effect of tobacco and alcohol is at least multiplicative.⁴

In addition to these major risk factors, several studies have investigated the role of occupational exposures in the occurrence of head and neck cancers. Thus, some occupations in men^{5–17} and women^{14 18–21} were associated with the risk of developing head and neck cancer.

In a previous analysis by occupation among women,²² we found a high risk of head and neck cancer associated with various

occupations and industries, among them electrical and electronic equipment assemblers, radio, television and communication equipment manufacturing, flame cutters, welders and printers, which suggested a possible role of exposure to solvents. Some studies have shown an increased risk of head and neck cancer associated with exposure to solvents.^{23–24} Some solvents such as trichloroethylene (TCE),²⁵ perchloroethylene (PCE)²⁵ or benzene²⁶ are classified as proven or probable carcinogens by International Agency for Research on Cancer (IARC), but for cancer sites other than head and neck.

The majority of results on the association between solvent exposures and cancers of the upper aerodigestive tract were observed in studies conducted in men and very few studies were conducted among women. However, chlorinated and oxygenated solvents are commonly used by women.²⁷ In addition, circumstances of exposure can vary between men and women and some studies have suggested gender differences in the toxicokinetics of solvents.^{28–29} Investigation of occupational and environmental CAuses of REspiratory cancers (ICARE), one of the largest population-based case-control studies of head and neck cancer, offers the opportunity to study the association between cancer of the head and neck and occupational exposures to chlorinated, oxygenated and petroleum solvents in women.

MATERIALS AND METHODS

Study population

ICARE has been described in detail previously.³⁰ Briefly, ICARE is a multicentre, population-based case-control study, which included a group of 2926 lung cancer cases, a group of 2415 head and neck cancer cases and a common control group of 3555 subjects. Incident cases were identified in collaboration with cancer registries in 10 geographical areas in France. All incident primary cancer cases of the head and neck diagnosed between 2001 and 2007 were included, comprising malignant neoplasms of the LOCP (C00-C14), nasal cavity and accessory sinuses (C30.0, C31) and larynx (C32) as coded by the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3). Included cases were histologically confirmed cases, aged 18 years to 75 years at diagnosis. All histological types were included. The control group was a random sample of the population of the same geographical areas, with a distribution by sex and age comparable to that of head and neck cancer and lung cancer cases, and a distribution by socioeconomic status (SES) comparable to that of the general population. Subjects were interviewed face to face, using a standardised questionnaire collecting information on lifetime tobacco and alcohol consumption, residential history and a detailed description of occupational history. Participation rates were 80.6% among controls and 82.5% among cases.³⁰

Each subject gave written informed consent.

Study sample

Only women were considered in this analysis. In all, 361 female head and neck cancer cases were included in the ICARE study. The present analysis was restricted to squamous cell carcinomas of the following cancer sites: (1) oral cavity, 88 cases (29.7%): ICD-O-3 codes C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03, C04, C05.0 and C06; (2) oropharynx, 111 cases (37.5%): codes C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09 and C10; (3) hypopharynx, 28 cases (9.5%): codes C12–C13; (4) oral cavity, pharynx unspecified or overlapping, 22 cases (7.4%): codes C02.8, C02.9, C05.8, C05.9 and C14; (5) larynx, 47 cases (15.9%): codes C32. There were 296 cases and 775 controls in the final study group.

Coding of job titles

Each job held for at least 1 month was coded using the International Standard Classification of Occupations (ISCO)³¹ and the Nomenclature des Activités Françaises (NAF),³² the French classification for industrial activities. Occupational histories were coded by specially trained coders blind as to the case-control status.

Exposure assessment

Occupational exposure to five chlorinated solvents (carbon tetrachloride; chloroform; methylene chloride; PCE; TCE), five petroleum solvents (benzene; special petroleum product; gasoline; white spirits and other light aromatic mixtures; diesel, fuels and kerosene) and five oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran) was assessed using job-exposure matrices (JEMs) developed for the French population by the French Institute of Health Surveillance.³³ For each combination of ISCO and NAF codes, the JEMs assigned three exposure indices: (1) probability of exposure expressed as the percentage of exposed workers, (2) intensity of exposure and (3) frequency of exposure. For these three indices, different categories were used depending on the solvent considered (see online supplementary material table S1).

To account for changes in exposure over time, different indices were provided for different calendar periods from 1947 to 2007. Exposure information for the earliest period was used for jobs held before 1947.

'Ever exposed' to a specific solvent refers to subjects having had at least one job with probability of exposure >0. Cumulative duration of exposure was computed by summing all exposed periods.

Cumulative Exposure Indices (CEIs) were obtained by summing the product of exposure probability, frequency, intensity and duration for each job period, over the lifetime occupational history, using the central value of each of the three classes. We also calculated the average exposure intensity, as the CEI divided by the total duration of exposure.

Statistical analysis

Exposure duration, average exposure intensity and CEI were used as continuous variables. We first used restricted cubic splines (4 knots) to check the linearity assumption. None of the tests for departure from linearity were significant. Exposure variables were also categorised (cut points: 10 years for duration, median of the distributions among controls for average intensity and CEI). In all analyses, 'never exposed' refers to subjects never exposed to a specific solvent and was used as the reference category.

Owing to the low exposure prevalence for most solvents among women, we favoured sensitivity over specificity by using a broad definition of ever exposure (probability >0). We also conducted additional analyses using different cut-off points for probability, in order to increase specificity.

Unconditional logistic regression was used to estimate ORs and corresponding 95% CIs of head and neck cancers. Analyses were adjusted for geographical area (ten 'départements'), age, smoking status (never smoker, former smoker and current smoker), tobacco consumption in pack-years and alcohol consumption in drink-years. Cubic splines were used for alcohol and tobacco because they allowed to better take into account their effects, according to the Bayesian information criterion. Since interactions between smoking status and alcohol consumption, and between smoking status and tobacco consumption, were significant, all models included these interaction terms.

Additional adjustments were made for SES assessed by the last occupation held and by the longest held occupation. Since additional adjustment for SES did not markedly change the results, while it increased the number of parameters to be estimated, the ORs reported in the results section are those not adjusted for SES. Adjustment for asbestos exposure was also performed but did not modify the estimates and these results are not presented here.

ORs were also estimated for each cancer site (as described above: oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx) using polytomous logistic regression.

Statistical analyses were performed using STATA software (StataCorp LP 2015; V. 13.1). All p values were two-sided and a p value ≤ 0.05 was used as a threshold for statistical significance.

RESULTS

The main characteristics of cases and controls are presented in table 1. On average, cases were 2 years younger than controls. This is explained by the fact that controls were stratified on age (in four categories: <40 years, 40–54 years, 55–64 years and >65 years) based on the age distribution of head and neck cancer cases and lung cancer cases. The SES of cases was lower than that of controls. Cases were less likely to be never smokers or never drinkers than controls. Table 2 shows

the numbers and proportions of cases and controls exposed to the various chlorinated, petroleum and oxygenated solvents. The prevalence of exposure was low (10% or less among controls) for most of the specific solvents, with the exception of white spirits and alcohols, for which 32% and 48% of the controls were exposed, respectively.

Ever exposure to TCE and to PCE was associated with significantly elevated ORs. No other significant association was found. Additional analyses using a more specific cut point to define ever exposure (probability >10% for methylene chloride, probability >30% for TCE, probability >50% for the other solvents) produced similar results, although the CIs were wider due to the smaller number of exposed women (data not shown).

The number of women ever exposed to chloroform, carbon tetrachloride, motor gasoline, ethylene glycol and tetrahydrofuran was very low; for this reason, these five solvents were excluded from further analyses. Associations between head and neck cancer risk and other exposure variables are given in table 3.

Chlorinated solvents

The risk of head and neck cancer increased with the duration of exposure to TCE (table 3). A similar increase in risk with duration of exposure was found for exposure to PCE. No clear relationship was observed between head and neck cancer and average intensity or cumulative exposure to TCE in the categorical analysis, the highest ORs being observed in the lowest cumulative exposure category. However, when average intensity and CEI were considered as continuous variables, significant trends were observed for both. On the other hand, for PCE, average intensity and cumulative exposure were not associated with head and neck cancer.

The distribution of job periods exposed to TCE by occupation (see online supplementary material figure 1) shows that the most frequently exposed occupations were shoes and leather workers, dry cleaners and laundrers, rubber and plastics workers, welders and electronics workers. The most frequent sector of activity exposed to TCE was the leather and footwear industry.

Since leather workers may have also been exposed to benzene in the past, we also estimated mutually adjusted ORs for the association between head and neck cancer and exposure to TCE and benzene. The OR for TCE remained significantly elevated (OR=2.05, 95% CI 1.04 to 4.01) whereas no association with benzene exposure was found (OR=1.11, 95% CI 0.52 to 2.36).

The distribution of job periods exposed to PCE by occupation (see online supplementary material figure 2) shows that the most frequently exposed occupations were dry cleaners laundrers, degreasers and assemblers in electrical and electronic equipment. The most frequent sector of activity was laundry and dry cleaning.

Exposures to TCE and PCE were strongly correlated, and were also correlated to methylene chloride exposure, which makes the interpretation of mutually adjusted

Table 1 Main characteristics of cases and controls

	Cases		Controls		
	n	Per cent	n	Per cent	
Département					p=0.003
Calvados	23	7.8	104	13.4	
Doubs+Territoire de Belfort	1	0.3	31	4.0	
Hérault	44	14.9	90	11.6	
Isère	37	12.5	94	12.1	
Loire Atlantique	38	12.8	93	12.0	
Manche	37	12.5	65	8.4	
Bas-Rhin	33	11.2	109	14.1	
Haut-Rhin	9	3.0	29	3.7	
Somme	54	18.2	112	14.5	
Vendée	20	6.8	48	6.2	
Age at interview, years					p<0.0001
Mean (95% CI)	58.0 (56.9 to 59.0)		60.4 (59.6 to 61.2)		
Class (years)					
<50	51	17.2	160	20.6	
50–59.9	109	36.8	157	20.3	
60–69.9	99	33.4	246	31.8	
≥70	37	12.6	212	27.3	
Number of jobs held					p=0.01
Mean (95% CI)	3.3 (2.9 to 3.6)		3.7 (3.4 to 3.8)		
Range	18		13		
Socioeconomic status (the longest duration)					p=0.001
Farmers	3	1.1	29	3.8	
Self-employed workers	14	5.1	25	3.3	
Managers	19	6.9	74	9.7	
Intermediate white-collar workers	28	10.1	131	17.3	
Office and sales employees	150	54.1	375	49.4	
Blue-collar workers	63	22.7	125	16.5	
Missing	19	–	16	–	
Smoking					p<0.0001
Never*	60	20.3	509	66.1	
Former smokers†	46	15.5	134	17.4	
Current smokers	190	64.2	127	16.5	
Missing	–	–	5	–	
Pack-years (former and current)					p<0.0001
<6.89	23	9.9	100	38.5	
6.9–19.9	34	14.6	87	33.5	
20.0–35.24	78	33.5	47	18.1	
≥35.25	98	42.1	26	10.0	
Missing	3	–	6	–	
Drinking (drink-years)					p<0.0001
Never	44	15.4	177	22.9	
<2.79	39	13.6	173	22.4	
2.8–16.3	35	12.2	172	22.3	
16.4–64.9	51	17.8	155	20.0	
≥65.0	117	40.9	96	12.4	
Missing	10	–	2	–	

*Non-smokers were subjects who had smoked fewer than 100 cigarettes or equivalent in their lifetime.

†Former smokers were subjects who had stopped smoking at least 2 years before diagnosis (cases)/interview (controls).

ORs difficult. Instead, we studied exposure to exclusive combinations of chlorinated solvents (table 4). No case was exposed only to PCE. The OR associated with TCE alone was high (OR=1.81, 95% CI 0.81 to 4.04), but lower than in the analysis reported in table 2 (OR=2.15, 95% CI 1.21 to 3.81). Exposure to methylene chloride alone was associated with an OR lower than 1 (OR=0.50,

95% CI 0.11 to 2.18). A high OR was associated with joint exposure to TCE and PCE (OR=4.47, 95% CI 1.27 to 15.8).

Analyses by cancer sites are presented in table 5. The OR associated with TCE exposure was elevated for larynx (OR=3.80, 95%CI 1.55 to 9.32) and oral cavity (OR=2.12, 95%CI 0.97 to 4.60), the latter showing a

Table 2 Association between head and neck cancer and ever exposure to solvents

	Never exposed				Ever exposed				OR*
	Cases		Controls		Cases		Controls		
	n	Per cent	n	Per cent	n	Per cent	n	Per cent	
Chloroform	272	98.2	748	98.7	5	1.8	10	1.3	0.36 0.09 to 1.49
Carbon tetrachloride	271	97.9	746	98.4	6	2.1	12	1.6	0.36 0.09 to 1.55
Methylene chloride	264	95.1	728	96.1	14	4.9	30	3.9	1.09 0.46 to 2.57
Trichloroethylene	240	86.6	697	92.2	38	13.4	60	7.8	2.15 1.21 to 3.81
Perchloroethylene	268	96.5	744	98.3	10	3.5	13	1.7	2.97 1.05 to 8.45
Motors gasoline	273	98.6	748	98.8	4	1.4	9	1.2	1.54 0.36 to 6.63
Special petroleum product	251	90.5	705	93	27	9.5	54	7.0	1.40 0.74 to 2.65
Diesel	264	95.1	731	96.6	14	4.9	26	3.4	1.79 0.75 to 4.29
Benzene	250	90.1	709	93.5	28	9.9	50	6.5	1.65 0.87 to 3.13
White-spirits	188	68.3	513	67.8	87	31.7	247	32.2	1.08 0.73 to 1.60
Ethylene glycol	276	99.6	752	99.3	1	0.4	5	0.7	1.75 0.17 to 18.4
Tetrahydrofuran	273	98.6	754	99.6	4	1.4	3	0.4	4.97 0.86 to 28.8
Diethyl ether	252	91.2	669	88.5	25	8.8	88	11.5	0.65 0.36 to 1.19
Ketones	234	84.5	675	89.2	44	15.5	83	10.8	1.61 0.96 to 2.70
Alcohols	152	55.6	394	52.4	123	44.4	364	47.6	0.83 0.57 to 1.20

*OR adjusted for age at interview, geographical area, alcohol and tobacco consumption.

dose–response relation with duration and cumulative exposure (see online supplementary material table SII; OR=6.84, 95% CI 2.11 to 22.1 for duration >10 years; OR=2.73, 95% CI 1.02 to 7.30 for CEI> median). There was also a suggestion of an increase in laryngeal cancer risk by duration of exposure. PCE exposure was associated with an increased risk of laryngeal (OR=7.95, 95% CI 1.92 to 32.9) and oropharyngeal cancers (OR=3.43, 95% CI 1.01 to 11.8). The small numbers of exposed cases made it difficult to study dose–response relationships.

Petroleum solvents

The study of the association between head and neck cancer and exposure to petroleum solvents (table 2) showed slight, non-significant elevations in risk for benzene (OR=1.65, 95% CI 0.87 to 3.13), diesel (OR=1.79, 95% CI 0.75 to 4.29) and special petroleum products (OR=1.40, 95% CI 0.74 to 2.65). No dose–response relationship was found with the duration of exposure, with the average intensity or with CEI (table 3). Exposure to white spirit (table 5) was associated with a non-significantly increased risk of oral cavity cancer (OR=1.54, 95% CI 0.90 to 2.66), which increased with CEI (OR=1.20, 95% CI 0.56 to 2.54 for CEI< median; OR=1.75, 95% CI 0.91 to 3.37 for CEI> median) and duration of exposure (OR=0.97, 95% CI 0.48 to 1.96 for <10 years; OR=2.51, 95% CI 1.25 to 5.02 for 10 years or more) (see online supplementary material table SIII).

Oxygenated solvents

With regard to oxygenated solvents (table 2), no elevated risks were associated with diethyl ether (OR=0.65, 95% CI 0.36 to 1.19) or alcohols (OR=0.83, 95% CI 0.57 to 1.20) exposure. An elevated but not significant OR (OR=1.61, 95% CI 0.96 to 2.70) was associated with

ketones exposure but without dose–response relationship with duration of exposure, average intensity or CEI (table 3). The OR associated with ever exposure to ketones was significantly elevated for laryngeal cancer (OR=2.66, 95% CI 1.17 to 6.07) but there was no increase in risk with duration of exposure or CEI (see online supplementary material table SIV).

DISCUSSION

We studied occupational exposures to chlorinated, petroleum and oxygenated solvents in relation to head and neck cancer risk in women in France. Some solvent exposures associated with an increased risk of cancer in women have been identified, notably exposure to TCE and PCE, with high and significant risks. For TCE, a clear and significant duration–response relationship was found and there was also some evidence of an increase in risk with intensity and cumulative exposure. For PCE, however, the increase in risk with duration was not significant and there was no indication of a dose–response relation with intensity or cumulative exposure. Risks associated with other solvents were sometimes slightly elevated but not significantly so, or without a duration–response relationship.

TCE is one of the most commonly used chlorinated solvents. It has been used as a metal degreasing product and was also widely used for manually degreasing textiles, or cleaning machinery and equipment when applying paints, glues, adhesives, plastics, rubbers and so on. TCE was recently classified as carcinogenic to humans (Group 1) based on sufficient epidemiological evidence for cancer of the kidney. Most of the information on the association between TCE and cancer risk derives from cohort studies which include only a small number of head and neck cancers, especially among women, and

Table 4 Association between head and neck cancer and exclusive exposure to combinations of chlorinated solvents

	Cases (n=284)	Controls (n=767)	OR*	95% CI
Never exposed to TRI, PER or MC	246	693	1	
TRI only	20	32	1.81	0.81 to 4.04
PER only	0	3	–	–
TRI and PER	9	7	4.47	1.27 to 15.8
MC only	5	8	0.50	0.11 to 2.18
TRI and MC	8	18	1.66	0.58 to 4.77
TRI and PER and MC	1	3	2.16	0.19 to 24.1

*OR adjusted for age at interview, geographical area, alcohol and tobacco consumption.
MC, methylene chloride; PER, perchloroethylene; TRI, trichloroethylene.

sometimes do not report results for these cancer sites. Wartenberg *et al*³⁴ reviewed data on exposure to TCE and cancer in a meta-analysis. They concluded that there was a weak suggestion of an increased risk of laryngeal cancer, and on average no evidence of an association with oral and pharyngeal cancer, despite substantial heterogeneity between studies. More recently, Raaschou-Nielsen³⁵ found Standardised Incidence Ratios (SIRs) of 1.8 for buccal cavity and pharynx cancers (10 observed) and 1.7 for larynx cancers (three observed) in women exposed to TCE in a Danish cohort study including more than 340 companies with documented use of TCE. Interestingly, the SIRs among men were lower, around 1.1 to 1.2. Boice *et al*³⁶ reported not significantly elevated Standardised Mortality Ratio (SMR) for buccal cavity and pharynx cancers (four observed) and for larynx cancers (two observed) among men exposed to TCE in a rocket engine testing facility. In 2013, Hansen *et al*³⁷ established a pooled cohort including 5553 workers with well-documented individual exposure to TCE in Finland, Sweden and Denmark. They observed an SIR for buccal and pharyngeal cancers of 1.71 (95% CI 0.74 to 3.38) and 2.94 (95% CI 0.36 to 10.6) respectively among men (eight observed) and among women (two observed). For laryngeal cancers, the SIR was 1.46 (95% CI 0.72 to 2.61) in men (11 observed) and no case was observed in women. In a cohort of aircraft maintenance workers,³⁸ a non-significantly increased risk of oral and pharyngeal cancer was observed for workers exposed versus not exposed to TCE among men (11 exposed cases, OR=1.23, 95% CI 0.34 to 4.43) and among women (two exposed cases, OR=1.08, 95% CI 0.18 to 6.47), but no gradient with cumulative exposure was apparent. Overall, several studies of workers exposed to TCE have reported elevated but not statistically significant relative risks for oral, pharyngeal and/or laryngeal cancer, but the small number of cases and the lack of data on confounding factors make interpretation difficult. Our finding of a significantly increased risk of head and neck cancer associated with TCE exposure, based on a case-control study with larger numbers of exposed cases and with thorough adjustment for alcohol and tobacco consumption is globally consistent with the literature. We also observed a duration-response relationship. Concerning cumulative exposure, our results are

less conclusive, with similar ORs below and above the median, but a globally significant trend with CEI. The increase in risk associated with TCE was larger for laryngeal cancer (OR=3.80, 95% CI 1.55 to 9.32), and somewhat smaller for cancer of the oral cavity (OR=2.12, 95% CI 0.97 to 4.60).

Since the 1950s, PCE, another widely used chlorinated solvent, was used extensively in dry cleaning, metal degreasing and for cleaning machinery and equipment. IARC classified PCE as 'probably carcinogenic to humans'.²⁵ Since the 1990s, its use has been more limited, particularly for metal degreasing, but it continues to be used for dry degreasing of clothes, albeit under stricter conditions. The literature on the risks of head and neck cancers related to exposure to PCE is very limited. Mundt *et al*³⁹ reviewed the risk of cancer linked to PCE exposure. They concluded that the possibility of an association between oral, pharyngeal and laryngeal cancer and PCE appeared unlikely. In a cohort of dry cleaners, a significantly elevated SMR was observed for laryngeal cancer among workers with the highest estimated level of exposure to dry cleaning solvents, primarily PCE.⁴⁰ Deaths from cancer of the buccal cavity and pharynx were not in excess in this cohort. In another cohort of dry cleaners, exposure to PCE was found to be associated with a significant increase in tongue cancer, but not in laryngeal cancer.⁴¹ As for TCE, these findings rely on small numbers of cases, and information on confounding factors was not available. A case-control study showed a high, although not significant, OR associated with exposure to PCE, after adjustment for alcohol and tobacco consumption.⁴² In another case-control study, in which smoking and alcohol drinking were controlled for, a significantly increased risk of laryngeal cancer was also found to be associated with exposure to chlorinated solvents, but information on specific solvents was not available.²⁴ In line with these results, we observed elevated ORs for laryngeal cancers in relation with PCE (four exposed cases, OR=7.95, 95% CI 1.92 to 32.9).

In our study, it is not possible to distinguish precisely the risks associated with TCE from those associated with PCE. Indeed, no woman in our study was exposed only to PCE. However, the study of combinations of exposures to different chlorinated solvents suggests that the risk for

Table 5 Association between head and neck cancer sites and ever exposure to selected solvents

Ever exposure to	Oral cavity		Oropharynx		Hypopharynx		Larynx			
	Controls	Cases	OR*	CI 95%	Cases	OR*	CI 95%	Cases	OR*	CI 95%
Methylene chloride	30	5	1.34	0.44 to 4.13	2	0.42	0.09 to 2.02	4	1.23	0.21 to 7.18
Trichloroethylene	60	12	2.12	0.97 to 4.60	13	1.66	0.78 to 3.54	10	2.45	0.57 to 10.5
Perchloroethylene	13	1	0.98	0.11 to 8.47	5	3.43	1.01 to 11.8	4	—	—
Special petroleum product	54	10	1.79	0.78 to 4.09	7	0.87	0.35 to 2.17	7	1.05	0.19 to 5.78
Diesel	26	2	0.88	0.18 to 4.32	5	1.90	0.60 to 6.03	4	3.60	0.55 to 23.4
Benzene	50	9	1.79	0.76 to 4.22	9	1.39	0.58 to 3.31	6	0.97	0.17 to 5.43
White spirits	247	32	1.54	0.90 to 2.66	21	0.54	0.30 to 0.95	20	1.67	0.65 to 4.29
Diethyl ether	88	10	0.91	0.41 to 2.06	8	0.51	0.22 to 1.20	2	0.74	0.18 to 3.05
Ketones	83	13	1.58	0.77 to 3.25	14	1.24	0.62 to 2.48	11	1.93	0.59 to 6.26
Alcohols	365	41	1.02	0.61 to 1.73	40	0.59	0.36 to 0.97	22	1.43	0.57 to 3.56

*OR adjusted for age at interview, geographical area, alcohol and tobacco consumption.

joint exposure to TCE and PCE (nine exposed cases, OR=4.47, 95% CI 1.27 to 15.8) is higher than for exposure to TCE only (20 exposed cases, OR=1.81, 95% CI 0.81 to 4.04).

Overall, our results are consistent with an effect of occupational exposure to these two chlorinated solvents on the occurrence of head and neck cancers, particularly with laryngeal cancer. Among men in the ICARE study,⁴³ there was also an increased risk of laryngeal cancer associated with high levels of exposure to PCE. However, no association was found between head and neck cancer and exposure to TCE in men, after adjustment for asbestos exposure. This difference in results between men and women is probably due to confounding by asbestos. In women, jobs involving exposure to TCE, mainly related to leather work or dry cleaning, are unlikely to entail exposure to asbestos, and actually adjusting for asbestos had no or very limited effect on the risk related to TCE in women. In men, the stronger correlation between asbestos and TCE exposure made it difficult to study an independent role of TCE. Another possible explanation is that there are true gender differences in risk. Some studies, although based on very small numbers, have suggested higher relative risks in women than in men, and gender differences in the toxicokinetics of TCE have been reported.^{28 29 44}

Petroleum solvents, and even more so oxygenated solvents, are also widely used by women in the workplace. Overall, our results do not provide evidence of a substantial role of these solvents in head and neck cancer aetiology. However, we found a significantly increased risk of cancer of the oral cavity among women exposed for more than 10 years to white spirits, as well as a significantly increased risk of laryngeal cancer associated with exposure to ketones. To the best of our knowledge, these associations have not been examined previously. Although these findings may be due to chance, they warrant further investigation.

One strength of our study is that it included almost 300 female incident cases of well-characterised squamous cell carcinomas of the head and neck (HNSCC). This makes it one of the largest case-control studies in women. The design of ICARE was population-based; cases were incident and were identified by qualified cancer registries in 10 French geographical areas. It was verified that the distribution of the main occupational and economic activity characteristics of the active population in these regions was similar to their distribution in France.³⁰ Participation rates were satisfactory for a population-based case-control study.³⁰ The control group was a random sample of the population of these areas and the distribution of socioeconomic characteristics was also similar to their distribution in the general population. Moreover, lifelong exposure prevalences among women controls were of the same order of magnitude as those estimated among women in the general population for the solvents under study.³³ Distribution by age, sex and cancer site of the head and neck cancer

cases included in ICARE was similar to that observed for head and neck cancer cases in all of France. Thus, selection bias is unlikely, and was probably marginal if it occurred at all.

Our study has some limitations. Despite a relatively large number of cases, statistical power was limited for in-depth analyses by cancer sites. As this is a case-control study, recall bias is possible. However, it should be very limited since the number of jobs reported by cases and controls was similar (on average 3.3 for cases and 3.7 for controls). Although occupations and industries are self-reported, it is unlikely that this bias would be differential between cases and controls because occupational exposures are not widely known to be risk factors for head and neck cancers, particularly among women. Coding occupation and industry is difficult and often not reproducible. However, coders received special training and were blind as to case-control status. If coding errors were made, they were therefore not differential. Residual confounding is always a possibility. But we took into account age, alcohol and tobacco consumption, the interaction between alcohol and tobacco, and socioeconomic status. Special attention was paid to adjustment for alcohol and tobacco consumption, with the use of cubic splines allowing to better account for the effect of these two confounding factors. Therefore, residual confounding in relation with alcohol and tobacco consumption is unlikely to be a major problem in this study. However, other known or suspected risk factors such as nutritional factors or human papilloma virus infection were not considered in this analysis but it is unlikely that they explain the observed associations.

Another limitation of our study is that this type of JEM analysis, based on job-specific averages, does not achieve a high level of accuracy in the exposure assessment.⁴⁵ The use of JEMs may produce misclassification of exposure, which is likely to be independent of case-control status. Non-differential misclassification bias results in an estimation of the OR biased towards 1, with an associated loss of statistical power for dichotomised exposures,⁴⁶ but may also distort exposure-response trends in multilevel exposure analyses.⁴⁷ In our categorical analyses for TCE and PCE, we found duration-response relationships, but no dose-response relation with intensity, and consequently no dose-response relation with cumulative exposure. Assessment of exposure levels is more prone to error than duration, so misclassification could partly explain our findings. Furthermore, the JEMs used are not gender specific. The construction of the JEMs³³ was based primarily on knowledge acquired from men, and misclassification may be more frequent among women. However, this type of bias cannot explain positive findings.

Finally, we assessed a large number of associations, and multiple comparisons may be an issue. Instead of applying an overly conservative adjustment, we chose to rely on the consistency of results between the different exposure variables, as well as on published results, to draw our conclusions.^{48 49}

CONCLUSION

In conclusion, our findings suggest that the exposure to TCE and PCE may increase the risk of HNSCC; in contrast, there is no clear evidence that the other solvents studied are risk factors for HNSCC. Nevertheless, further investigations are necessary to replicate these results in a larger, exposed female population.

Author affiliations

- ¹Population-based Epidemiologic Cohorts Unit, Inserm, Villejuif, France
²University of Versailles St-Quentin, Villejuif, France
³Faculté de Médecine, Inserm U 1085—Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Pointe-à-Pitre, France
⁴Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France
⁵Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif, France
⁶University Paris-Sud, Villejuif, France
⁷Department of Occupational Health, French Institute for Public Health Surveillance, Saint Maurice, France
⁸UMRESTTE (Epidemiological Research and Surveillance Unit in Transport, Occupation and Environment), University Claude Bernard, Lyon, France
⁹Hérault Cancer Registry, Montpellier, France

Collaborators Members of ICARE Study Group: Registre des cancers du Calvados, France (Anne-Valérie Guizard); Registre des cancers du Doubs, France (Arlette Danzon, Anne-Sophie Woronoff); Registre des cancers du Bas-Rhin, France (Michel Velten); Registre des cancers du Haut-Rhin, France (Antoine Buemi, Emilie Marrer); Registre des cancers de l'Hérault, France (Brigitte Trétarre); Registre des cancers de l'Isère, France (Marc Colonna, Patricia Delafosse); Registre des cancers de Loire-Atlantique-Vendée, France (Paolo Berceili, Florence Molinié); Registre des cancers de la Manche, France (Simona Bara); Registre des cancers de la Somme, France (Bénédicte Lapotre-Ledoux, Nicole Raverdy); Inserm, Centre for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif, France (Sylvie Cénée, Oumar Gaye, Florence Guida, Farida Lamkarkach, Loredana Radoi, MS, IS); Inserm Epidemiologic Cohorts Unit—UMS 011 INSERM-UVSQ, Villejuif, France (MC, DC, Annie Schmaus). University Lyon 1, UMRESTTE, Lyon, France: Joëlle Févotte. French Institute for Public Health Surveillance, Department of Occupational Health, Saint Maurice, France: CP. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France (GM). Inserm U 1085—IRSET, Pointe-à-Pitre, France (DL). Institution at which the work was performed. Inserm, Epidemiologic Cohorts Unit – UMS 011 INSERM-UVSQ, Villejuif, France.

Contributors MC and DL designed the current study, conducted the analyses and drafted the manuscript; CB and GM contributed to the statistical analysis and interpretation of the results. DC, CP and BT were involved in data collection, management and quality control. DL and IS are the principal investigators of the ICARE study, conceived this study and coordinated the original collection of the data. All the authors critically reviewed and revised the manuscript, and gave their approval for its final version.

Funding The ICARE study was funded by the French National Research Agency (ANR); French National Cancer Institute (INCA); French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES); French Institute for Public Health Surveillance (InVS); Fondation pour la Recherche Médicale (FRM); Fondation de France; Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC); Ministry of Labour (Direction Générale du Travail); Ministry of Health (Direction Générale de la Santé). The present work was supported by a grant from the 'Fondation ARC pour la recherche sur le cancer'.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research (IRB-Inserm, number 01-036) and the French Data Protection Authority (CNIL number 90 120).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:95–108.
3. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033–4.
4. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, 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.
5. Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, et al. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 2000;11:627–33.
6. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14:203–12.
7. Brown LM, Mason TJ, Pickle LW, et al. Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast. *Cancer Res* 1988;48:1960–4.
8. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am J Ind Med* 1998;33:537–42.
9. Dietz A, Ramroth H, Urban T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004;108:907–11.
10. Goldberg P, Leclerc A, Luce D, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of a case control-study. *Occup Environ Med* 1997;54:477–82.
11. Merletti F, Boffetta P, Ferro G, et al. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:248–54.
12. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1992;69:2244–51.
13. Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, et al. Occupation and head and neck cancer risk in men: results from the ICARE Study, a French Population-Based Case-Control Study. *J Occup Environ Med* 2013;55:1065–73.
14. Richiardi L, Corbin M, Marron M, et al. Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: the ARCAGE study. *Int J Cancer* 2012;130(2397–406).
15. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, et al. Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study. *Oncol Rep* 1999;6:317–20.
16. Wortley P, Vaughan TL, Davis S, et al. A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med* 1992;49:837–44.
17. Zagraniski RT, Kelsey JL, Walter SD. Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975–1980. *Am J Epidemiol* 1986;124:67–76.
18. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003;105:108–12.
19. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiology* 1992;3:300–9.
20. Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. *J Occup Environ Med* 2005;47:785–95.
21. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer—follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48:646–790.
22. Carton M, Guida F, Paget-Bailly S, et al. Occupation and head and neck cancer in women—Results of the ICARE study. *Am J Ind Med* 2014;57:1386–97.
23. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14:213–23.
24. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006;164:367–75.
25. IARC. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2014;106:1–512.
26. Cogliano VJ, Baan R, Straif K. Updating IARC's carcinogenicity assessment of benzene. *Am J Ind Med* 2011;54:165–7.
27. Dananché B. *Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés. Quelques applications à un échantillon de population en France*. Institut de veille sanitaire, 2009.
28. Fisher JW, Mahle D, Abbas R. A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;152:339–59.
29. Sato A. Confounding factors in biological monitoring of exposure to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65 (suppl): S61–7.
30. Luce D, Stucker I, ICARE Study Group. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health* 2011;11:928.
31. International Labour Office. *International standard classification of occupations*. Geneva, Switzerland, 1968.
32. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. *Nomenclature des Activités Françaises, Révision 1*. France, 2000.
33. Fevotte J, Dananche B, Delabre L, et al. Matgene: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg* 2011;55:865–78.
34. Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 2):161–76.
35. Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, et al. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1182–92.
36. Boice JD, Jr., Marano DE, Cohen SS, et al. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948–1999. *J Occup Environ Med* 2006;48:1070–92.
37. Hansen J, Sallmen M, Selden AI, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:869–77.
38. Radican L, Blair A, Stewart P, et al. Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up. *J Occup Environ Med* 2008;50:1306–19.
39. Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:473–91.
40. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol* 2003;13:50–6.
41. Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR. Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011;68:709–16.
42. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, et al. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 1997;54:692–5.
43. Fayossé A, Menvielle G, Cyr D, et al. Head and neck cancer and occupational exposure to chlorinated solvents: results from the ICARE study. *Occup Environ Med* 2014;71:A99–A100.
44. Rusyn I, Chiu WA, Lash LH, et al. Trichloroethylene: mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther* 2014;141:55–68.
45. Stengel B, Pisani P, Limasset JC, et al. Retrospective evaluation of occupational exposure to organic solvents: questionnaire and job exposure matrix. *Int J Epidemiol* 1993;22(Suppl 2):S72–82.
46. Bouyer J, Dardenne J, Hemon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(265–71).
47. Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990;132:746–8.
48. Goldberg M, Silbergeld E. On multiple comparisons and on the design and interpretation of epidemiological studies of many associations. *Environ Res* 2011;111:1007–9.
49. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43–6.

Titre : Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les femmes : analyse des données de l'étude Icare.

Mots clés : cancers des voies aérodigestives supérieures, cancers du larynx, cancers de la cavité buccale, cancers du pharynx, exposition professionnelle, femmes, cas-témoins, solvants, poussières

Résumé

Contexte : Peu d'études ont recherché le rôle des facteurs de risque professionnels dans la survenue des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ces études ont été conduites principalement chez des hommes.

Objectif : L'objectif de cette thèse est d'étudier les associations entre les cancers des VADS et les expositions professionnelles chez les femmes.

Méthodes : Icare est une étude cas-témoins en population générale incluant 296 cas féminins de cancers épidermoïdes des VADS et 775 femmes témoins. Les historiques de carrières recueillis ont été codés et croisés avec les matrices emplois-expositions du programme Matgéné. Outre les intitulés d'emplois, les expositions à 5 solvants chlorés (chloroforme, chlorure de méthylène, perchloréthylène, trichloréthylène, tétrachlorure de carbone), 5 solvants oxygénés (éthylène glycol, tétrahydrofurane, éther éthylique, cétones, alcools), 5 solvants pétroliers (essences carburants, essences spéciales, gazole, benzène, white-spirit) et à 7 poussières et fibres (amiante, farine, cuir, fibres céramiques réfractaires, ciment, laines minérales, silice) ont été étudiées. Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95 % ajustés sur l'âge, le département, les consommations de tabac et d'alcool ont été estimés par des régressions logistiques non conditionnelles.

Résultats :

Plusieurs professions et secteurs d'activité associés à un risque élevé de cancer des VADS ont été identifiés. Certaines professions (ouvrières de l'alimentation et des boissons, monteuses en appareillage électrique ou électronique, soudeuses) peuvent être à l'origine d'expositions professionnelles à des solvants, métaux, fumées de soudage et diverses poussières. Les analyses par nuisance ont mis en évidence des associations significatives entre le risque de cancer des VADS et l'exposition au perchloréthylène et au trichloréthylène. Aucune association claire n'est observée avec les solvants pétroliers et oxygénés, certains largement utilisés par les femmes. L'exposition aux poussières de farine augmente significativement le risque de cancer des VADS. Une exposition probable à l'amiante est associée à une augmentation modérée et non significative du risque. Les analyses par localisation de cancer (cavité orale, pharynx, larynx), limitées par des effectifs faibles, ne mettent pas en évidence d'association spécifique.

Conclusion : Nos résultats suggèrent un rôle des expositions professionnelles au trichloréthylène, au perchloréthylène et aux poussières de farine dans la survenue des cancers des VADS chez les femmes.

Title: Occupational risk factors for head and neck cancer in women: a population based case-control study in France, Icare.

Keywords : HNSCC, laryngeal cancer, pharyngeal cancer, oral cancer, occupational exposures, female, cases controls, solvents, dust

Background: Few occupational studies have addressed head and neck cancer, and these studies have been predominantly conducted in men.

Objective: Our objective was to investigate the associations between head and neck cancer and occupational exposures in women

Population and methods: ICARE, a French population-based case-control study, included 296 squamous cell carcinomas of the head and neck (HNSCC) in women and 775 female controls. Lifelong occupational history was collected. Job-exposure matrices were used to assess exposure to five chlorinated solvents (carbon tetrachloride; chloroform; methylene chloride; perchloroethylene; trichloroethylene), 5 petroleum solvents (benzene; special petroleum product; gasoline; white-spirits and other light aromatic mixtures; diesel, fuels and kerosene), 5 oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran) and 7 fibers and dusts (asbestos, flour dust, leather dust, refractory ceramic fibers, cement dust, mineral wools and silica). An analysis by job title was conducted, and then associations with specific occupational exposures were investigated.

Odds ratio (ORs) and 95 % confidence intervals (CI), adjusted for smoking, alcohol drinking, age and residence area, were estimated with logistic models.

Results: Significantly increased HNSCC risks were found for several jobs and industries. Some of these occupations (food and beverage processors, electrical and electronic equipment assemblers, welders and flame cutters) may entail exposure to agents such as solvents, metals, welding fumes and various dusts. Analyses for specific occupational exposures showed a significantly elevated risk of HNSCC associated with exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. There is no clear evidence that petroleum or oxygenated solvents, some of them commonly used by women, are risk factors for HNSCC. Exposure to flour dust increased significantly HNSCC risk. Probable exposure to asbestos was associated with a moderate, non-significant elevation in risk. Analyses by cancer site (oral cavity, pharynx, larynx) were hampered by small numbers and did not reveal any specific association.

Conclusion: These findings suggest that occupational exposure to perchloroethylene, trichloroethylene and flour dust may increase the risk of HNSCC in women.