



HAL
open science

Exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures

Christine Barul

► **To cite this version:**

Christine Barul. Exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures. Cancer. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS588 . tel-01693782

HAL Id: tel-01693782

<https://theses.hal.science/tel-01693782v1>

Submitted on 26 Jan 2018

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.

NNT : 2017SACLS588

THÈSE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE A
L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD
ÉCOLE DOCTORALE DE SANTÉ PUBLIQUE N° 570

Spécialité du doctorat : Santé publique-Épidémiologie

par

Christine Barul

Thèse présentée et soutenue publiquement à Villejuif le 21 Décembre 2017

**EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS ET RISQUE DE CANCER DES
VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES**

JURY

Madame Claudine BERR	Directrice de recherche, Inserm U 1061	Rapporteur
Madame Bénédicte CLIN-GODARD	PU-PH, Université de Caen	Rapporteur
Monsieur Alain BERGERET	PU-PH, Université de Lyon 1	Président
Madame Karine LIGIER	Directrice, Registre des Cancers de Lille et sa région	Examinatrice
Monsieur Alexis DESCATHA	PU-PH, Université Versailles Saint-Quentin	Examineur
Madame Danièle LUCE	Directrice de recherche, Inserm U 1085	Directrice de thèse

Titre : Exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures
Mots clés : cancer des voies aéro-digestives supérieures, solvants, expositions professionnelles, cavité buccale, pharynx, larynx.

Résumé

Contexte : Le rôle de l'exposition professionnelle aux solvants dans la survenue de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), suggéré dans quelques études, n'a été que peu examiné, malgré leur utilisation très répandue en milieu de travail.

Objectif : L'objectif de cette thèse était d'évaluer les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et le risque de cancer des VADS.

Méthodes : Ce travail est basé sur les données de l'étude Icare, une large étude cas-témoins en population générale conduite en France entre 2001-2007. L'analyse a été restreinte aux hommes et a porté sur 1857 cas de carcinome épidermoïde de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, et 2780 témoins. L'histoire professionnelle détaillée ainsi que les consommations de tabac et d'alcool ont été recueillies par questionnaire. Les expositions aux solvants ont été évaluées à l'aide de matrices emplois-expositions et incluaient cinq solvants chlorés (perchloroéthylène, trichloroéthylène, chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone), cinq solvants pétroliers (benzène ; essences carburant ; gazole, fiouls et kérosène ; essences spéciales ; white spirits) et cinq solvants oxygénés (cétones et esters ; alcools ; éther éthylique ; éthylène glycol ; tétrahydrofurane).

Les odds-ratios ajustés sur les consommations de tabac et d'alcool et d'autres facteurs de confusion potentiels, et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés par régression logistique. **Résultats :** Aucune association significative n'a été mise en évidence entre exposition professionnelle aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés étudiés et le risque de cancer de l'ensemble des VADS. Dans l'analyse par localisation, le risque de cancer du larynx augmentait significativement avec l'exposition cumulée au perchloroéthylène. Des risques élevés de cancer de l'hypopharynx, bien que non significatifs, étaient observés pour les hommes exposés à des niveaux élevés de chlorure de méthylène, de white spirits et de tétrahydrofurane. Une association entre exposition au tétrahydrofurane et cancer de la cavité buccale était également suggérée. Aucune association claire n'était observée pour les autres solvants, quelle que soit la localisation de cancer. **Conclusion :** Des associations positives ont été observées avec plusieurs solvants spécifiques. Toutefois, dans l'ensemble, nos résultats ne sont pas en faveur d'un rôle majeur de l'exposition aux solvants dans la survenue de cancer des VADS.

Title: Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer

Keywords: head and neck cancer, solvents, occupational exposure, oral cavity, pharynx, larynx

Abstract

Background: The role of occupational exposure to solvents in the risk of head and neck cancer has been suggested in some studies but has been few investigated, despite their widespread use in the workplace. **Objective:** The objective of this thesis was to examine the associations between occupational exposure to solvents and the risk of head and neck cancer. **Methods:** This work is based on data from the ICARE study, a large population-based case-control study conducted in France between 2001 and 2007. The analysis was restricted to men and included 1857 cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx and 2,780 controls. Detailed occupational lifetime as well as alcohol and tobacco consumptions were collected by questionnaires. Exposure to solvents was assessed by job exposure matrices and included five chlorinated solvents (perchloroethylene, trichloroethylene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride), five petroleum-based solvents (benzene; gasoline; diesel, fuels and kerosene; special petroleum products; white spirits) and

five oxygenated solvents (ketones and esters; alcohols; diethyl ether; ethylene glycol; tetrahydrofuran). Odds-ratios adjusted for smoking, alcohol drinking and other potential confounders and 95% confidence intervals were estimated with logistic models. **Results:** No significant association was found between occupational exposure to chlorinated, petroleum-based and oxygenated solvents and the risk of head and neck cancer overall. In subsite analysis, the risk of laryngeal cancer increased with cumulative exposure to perchloroethylene. Non-significantly elevated risks of hypopharyngeal cancer were found in men exposed to high cumulative levels of methylene chloride, white spirits and tetrahydrofuran. An association between exposure to tetrahydrofuran and oral cavity cancer was also suggested. No other clear association was found for the other solvents under study, for any cancer site. **Conclusion:** Although positive associations were observed for several solvents, overall the results do not suggest a substantial role of exposure to solvents in head and neck cancer risk.

Remerciements

Je remercie ma Directrice de thèse, Mme Danièle Luce, pour cette belle opportunité qu'elle m'a offerte en acceptant de m'encadrer pour ce travail de thèse. Je te remercie pour toute la confiance et l'attention que tu m'as accordées tout au long de ces années. Je te remercie également pour ta disponibilité, tes précieux conseils, ta pédagogie et ta bonne humeur. Merci de m'avoir fait partager ton expérience, ta rigueur et de m'avoir permis de découvrir le champ passionnant de l'épidémiologie en milieu professionnel ainsi que toutes ses spécificités. Merci d'avoir rendu le plus négligeable possible l'effet de l'éloignement géographique sur l'ensemble de ma formation doctorale grâce à tous les déplacements que j'ai eu la chance et le véritable plaisir d'effectuer dans le cadre de ma formation à tes côtés. Merci pour cette belle collaboration que nous avons eue à travers cette belle expérience de recherche.

Je remercie très vivement Mme Claudine Berr et Mme le Professeur Bénédicte Clin-Godard d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse.

Je remercie sincèrement M. le Professeur Alain Bergeret de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Mes remerciements vont également à Mme Karine Jéhannin-Ligier et M. Le Professeur Alexis Descatha, d'avoir accepté d'être les examinateurs de mon jury de thèse.

Je remercie M. Jean Bouyer, le Directeur de l'Ecole Doctorale de Santé Publique (EDSP),
Je vous remercie vivement de m'avoir accueillie au sein de cette prestigieuse école doctorale qu'est l'EDSP. Merci pour votre disponibilité, votre patience et votre attention. Merci pour le rayonnement que vous offrez à l'EDSP et dont j'ai la chance de bénéficier dans le cadre de ce travail de thèse.

Je remercie Mme Audrey Bourgeois et Mme Fabienne Renoirt, ex-assistante et assistante actuelle de l'EDSP, Pour leur disponibilité, leur sympathie et leur efficacité tout au long de ce travail de thèse.

Je remercie également M. Bernard Jégou, Directeur de l'Unité Inserm 1085, de m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de son unité de recherche. Je le remercie pour sa disponibilité et pour cette motivation qu'il a davantage renforcée en venant nous rendre visite aux Antilles.

J'adresse un grand merci à l'ensemble des membres de mon équipe, l'équipe Ester
Et particulièrement à mes collègues de bureau,

Je vous remercie tous pour votre bonne humeur, votre disponibilité et pour tous ces bons moments que nous avons partagés ensemble. Merci à toi Julien, notre statisticien, d'avoir été si disponible, patient et pédagogue lors de mes déconvenues en statistique. Ton aide m'a été très précieuse et a également contribué à ma formation tout au long de ces trois années et quelques mois. Merci à toi, Aviane mon collègue doctorant, dont la venue a été similaire à un bol d'air frais. Merci pour ta bonne humeur, ton soutien, ton enthousiasme et pour nos échanges au bureau qui m'ont été très stimulants au quotidien.

Je remercie chaleureusement ma famille, marraine, tonton et particulièrement toi Maman sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour ton soutien sans faille, ton amour, ton dévouement permanent, pour tous tes encouragements, merci ! Ma réussite est aussi la tienne ! Je remercie aussi mon frère, merci Poupou pour tout ton soutien et tes encouragements ; j'espère que je te rends aussi fier que je le suis de toi.

Je remercie également très chaleureusement mon compagnon, Nicolas. Je te remercie pour ton inébranlable soutien, tes encouragements perpétuels, tous tes conseils bienveillants, pour ta disponibilité, ton dévouement et pour l'amour quotidien que tu m'as apportés dans les bons comme dans les moments plus difficiles tout au long de ce travail de thèse.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail,
Je vous remercie.

*« Non recedat volumen legis huius de ore tuo, sed meditaberis in eo diebus ac noctibus ut custodias et facias
omnia quae scripta sunt in eo, tunc diriges viam tuam et intelleges eam »
Joshua 1.8
Deo gratias.*

Productions scientifiques

Productions scientifiques relatives au travail de thèse

Articles

Barul Christine, Fayossé Aurore, Carton Matthieu, Pilorget Corinne, Woronoff Anne-Sophie, Stücker Isabelle, Danièle Luce and ICARE study group. Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. *Environ. Health* . 2017;16:77(1)

Barul Christine, Carton Matthieu, Radoï Lorédana, Menvielle Gwenn, Pilorget Corinne, Bara Simona, Stücker Isabelle, Luce Danièle and ICARE study group .Occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and hypopharyngeal and laryngeal cancer in France: the ICARE study (*BMC Cancer*, en révision)

Barul Christine, Carton Matthieu, Radoï Lorédana, Menvielle Gwenn, Stücker Isabelle, Luce Danièle and ICARE study group.Oral cancer and exposure to petroleum-based and oxygenated solvents: the ICARE study (en préparation)

Présentation orale

Barul Christine, Fayossé Aurore, Stücker Isabelle, Luce Danièle. Exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer des voies aérodigestives supérieures. 16^{ème} Colloque de l'Aderest, Lyon, France, 16-17 Avril, 2015. *Arch Mal Prof Environ*. 2015; 76(4):394

Communication affichée

Barul Christine, Stücker Isabelle, Luce Danièle. P039 Head and neck cancer and occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents: results from the ICARE study.25th Epicoh congress, Barcelona,Spain, September 4-7,2016. *Occup Environ Med*. 2016; 73(Suppl 1):A133.2-A134.

Autres productions scientifiques relatives à l'étude Icare

Article

Carton Matthieu, **Barul Christine**, Menvielle Gwenn, Cyr Diane, Sanchez Marie, Pilorget Corinne, Trétarre Brigitte, Stücker Isabelle, Luce Danièle and 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;7:e012833.

Présentation orale

Barul Christine, Matrat Mireille, Stücker Isabelle, Luce Danièle. Welding and the risk of head and neck cancer: results from the ICARE study.26th Epicoh congress,Edinburgh, Scotland, August 27-31,2017 *Occup Environ Med*. 2017; 10.1136/oemed-2017-104636.320

Communication affichée

Gérazime Aurélie, **Barul Christine**, Menvielle Gwenn, Stücker Isabelle, Luce Danièle.Occupational exposure to diesel motor exhaust and the risk of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx : the ICARE study.*Occup Environ Med* Aug 2017,74(Suppl1)A121;DOI:10.1136/oemed-2017-104636.318.

Table des matières

1	Introduction.....	15
1.1	Voies aéro-digestives supérieures.....	15
1.1.1	Anatomie, histologie et fonction.....	15
1.1.2	Cancers des VADS.....	16
1.2	Epidémiologie des cancers des VADS.....	17
1.2.1	Incidence et mortalité.....	17
1.2.2	Survie.....	19
1.3	Facteurs de risque des cancers des VADS.....	20
1.3.1	Facteurs de risque non professionnels.....	20
1.3.2	Facteurs de risque professionnels.....	23
1.4	Evaluation rétrospective des expositions professionnelles.....	31
1.5	Solvants organiques.....	34
1.5.1	Généralités.....	34
1.5.2	Solvants chlorés.....	35
1.5.3	Solvants pétroliers.....	39
1.5.4	Solvants oxygénés.....	43
1.5.5	Solvants organiques et cancer.....	47
1.5.6	Exposition professionnelle aux solvants organiques et cancer des VADS.....	47
2	Objectifs de la thèse.....	51
3	Matériels et méthodes.....	53
3.1	Schéma d'étude.....	53
3.2	Population d'étude.....	55
3.3	Recueil des données.....	58
3.3.1	Données sociodémographiques.....	58
3.3.2	Histoire résidentielle.....	58
3.3.3	Antécédents médicaux personnels et familiaux.....	58
3.3.4	Données anthropométriques.....	58
3.3.5	Consommation de tabac.....	58
3.3.6	Consommation d'alcool.....	59
3.3.7	Histoire professionnelle.....	59
3.3.8	Questionnaire résumé.....	61
3.3.9	Données cliniques et biologiques.....	61
3.4	Evaluation des expositions professionnelles aux solvants par matrices emplois-expositions.....	62
3.5	Variables utilisées.....	67
3.5.1	Variables d'exposition principales.....	67
3.5.2	Variables d'exposition secondaires.....	67
3.5.3	Variables dépendantes.....	68
3.5.4	Variables d'ajustement.....	68
3.6	Analyse statistique.....	71

4	Résultats	73
4.1	Description de la population d'étude	73
4.2	Exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS	75
4.2.1	Description de l'exposition professionnelle aux solvants chlorés	75
4.2.2	Association entre exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS 78	
4.3	Exposition professionnelle aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS	92
4.3.1	Description de l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers	92
4.3.2	Association entre exposition professionnelle aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS 94	
4.4	Exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS	108
4.4.1	Description de l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés	108
4.4.2	Association entre exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS 111	
4.5	Co-expositions professionnelles aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés et risque de cancer des VADS 125	
4.5.1	Corrélations entre solvants	125
4.5.2	Exposition aux solvants et risque de cancer des VADS : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	127
4.5.3	Exposition professionnelle aux combinaisons d'au moins un solvant chloré, pétrolier et oxygéné et risque de cancer des VADS.....	135
5	Discussion	139
5.1	Rappel des résultats	139
5.2	Comparaison avec la littérature	139
5.2.1	Exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS	139
5.2.2	Exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS	141
5.2.3	Expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS	141
5.2.4	Mécanismes potentiels	141
5.3	Validité de l'étude	143
5.3.1	Biais de sélection	143
5.3.2	Biais d'information.....	144
5.3.3	Facteurs de confusion	145
5.3.4	Puissance statistique.....	147
5.3.5	Tests multiples	147
6	Conclusion et perspectives	148
7	Bibliographie.....	150
8	Annexes	161

Liste des abréviations

ALC : alcools
BZ : benzène
CET : cétones et esters
CF : chloroforme
CIRC : centre international de recherche sur le cancer
Cl : chlore
CM : chlorure de méthylène
CSP : catégorie socioprofessionnelle
EC : essences carburant
EE : éther éthylique
EG : éthylène glycol
ESP : essences spéciales
GA : gazole, fiouls et kérosène
HPV : papillomavirus humain
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
LNH : lymphome non Hodgkinien
MEE : matrice emplois-expositions
OR : odds ratio
PCE : perchloroéthylène
PMR : proportionate mortality ratio
SIR : standardized incidence ratio
SMR : standardized mortality ratio
TC : tétrachlorure de carbone
TCE : trichloroéthylène
THF : tétrahydrofurane
VADS : voies aéro-digestives supérieures
VR : variation relative
WS : white spirits

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux signes cliniques selon la topographie tumorale.	16
Tableau 2 : Taux d'incidence standardisés des cancers des VADS sur la période 2000-2004 par sexe et localisation anatomique.....	19
Tableau 3 : Agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées de la cavité buccale, du pharynx et du larynx.....	23
Tableau 4 : Principaux solvants chlorés	35
Tableau 5: Solvants ou familles de solvants oxygénés.....	43
Tableau 6 : Distribution de la population active par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité en 1999 : France entière et zone géographique couverte par Icare.....	54
Tableau 7 : Périodes retenues pour l'élaboration des MEE aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	64
Tableau 8: Catégories des indices d'exposition et valeurs des poids utilisés pour les calculs des indices cumulés.	65
Tableau 9: Paramètres d'exposition à l'amiante et poids utilisés pour le calcul des ICE.....	70
Tableau 10: Caractéristiques générales des cas et des témoins.	73
Tableau 11 : Localisations des cancers des VADS inclus dans notre étude et codes topographiques associés... ..	73
Tableau 12 : Description de la population d'étude –consommations de tabac et d'alcool.....	74
Tableau 13: Proportion d'exposés aux solvants chlorés selon le statut cas-témoins.....	76
Tableau 14: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS.....	79
Tableau 15: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec un ajustement supplémentaire sur la CSP	80
Tableau 16: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec un ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude	81
Tableau 17 : Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx.....	83
Tableau 18 : Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx.....	86
Tableau 19 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants chlorés et risque de cancer des VADS	89
Tableau 20 : Association entre expositions aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants chlorés	91
Tableau 21 : Proportion d'exposés aux solvants pétroliers selon le statut cas-témoin.....	93
Tableau 22 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS.....	95
Tableau 23 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur la CSP	96
Tableau 24 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude	97
Tableau 25 : Association entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx.....	99
Tableau 26 : Association entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx.....	102
Tableau 27 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants pétroliers et risque de cancer des VADS	105
Tableau 28 : Association entre expositions aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants pétroliers	107
Tableau 29 : Proportion d'exposés aux solvants oxygénés selon le statut cas-témoin	110
Tableau 30 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS.....	112
Tableau 31 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec l'ajustement supplémentaire sur la CSP	113

Tableau 32 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec l'ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude	114
Tableau 33 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx	116
Tableau 34 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants oxygénés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx	119
Tableau 35 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants oxygénés et risque de cancer des VADS	122
Tableau 36 : Association entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants oxygénés.....	124
Tableau 37 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	128
Tableau 38 : Association entre exposition professionnelle à l'éthylène glycol et risque de cancer des VADS selon l'exposition aux essences spéciales (ESP) : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés.....	129
Tableau 39 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des VADS par localisation : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	131
Tableau 40 : Associations entre expositions professionnelles à l'éthylène glycol et risque de cancer des VADS, par localisation selon l'exposition aux essences spéciales (ESP) : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés	134
Tableau 41 : Associations entre exposition professionnelle aux combinaisons de familles de solvants et risque de cancer des VADS.....	135
Tableau 42 : Associations entre exposition professionnelle aux combinaisons des familles de solvants et risque de cancer des VADS par localisation	137

Liste des figures

Figure 1: Schéma des principales régions anatomiques des VADS chez l'humain	16
Figure 2 : Incidence et mortalité standardisées sur l'âge (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx dans 20 pays européens	17
Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité standardisée sur l'âge (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx entre 1980 et 2012 - France.....	18
Figure 4: Evolution de l'incidence et de la mortalité standardisée sur l'âge (taux pour 100 000 personnes-années) du cancer du larynx 1980 et 2012-France	18
Figure 5 : Historique des utilisations principales des solvants chlorés	38
Figure 6 : Schéma des étapes de distillation du pétrole brut et produits pétroliers associés	39
Figure 7 : Historique des utilisations principales des solvants pétroliers	42
Figure 8 : Historique des utilisations principales des solvants oxygénés	46
Figure 9: Représentation des 10 registres français inclus dans l'étude ICARE.....	53
Figure 10 : Diagramme de flux représentant la sélection des cas de notre échantillon d'étude	56
Figure 11: Diagramme de flux de recrutement des témoins masculins de l'étude Icare.	57
Figure 12: Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants chlorés chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).....	75
Figure 13 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants chlorés et à l'amiante chez les témoins	76
Figure 14 : Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).	92
Figure 15 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants pétroliers et à l'amiante chez les témoins	93
Figure 16 : Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).	108
Figure 17 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants oxygénés et à l'amiante chez les témoins	109
Figure 18 : Coefficients de corrélations de Spearman des ICE aux solvants chlorés, pétroliers, oxygénés et à l'amiante chez les témoins.....	126

1 Introduction

1.1 Voies aéro-digestives supérieures

1.1.1 Anatomie, histologie et fonction

Les voies aéro-digestives supérieures (VADS) correspondent à la partie supérieure des appareils digestif et respiratoire. La voie respiratoire s'étend de la cavité nasale au larynx en comprenant la cavité nasale, les sinus de la face, le nasopharynx, l'oropharynx et le larynx. La voie digestive s'étend des lèvres à l'hypopharynx et comprend les lèvres, la cavité buccale, l'oropharynx et l'hypopharynx). Selon les études, des variations existent dans la définition de cette zone complexe : les cavités naso-sinusiennes ne sont pas toujours incluses dans les VADS alors que l'œsophage peut parfois y être associé. Cependant, les histologies et étiologies des cancers des cavités naso-sinusiennes et du nasopharynx étant très spécifiques, seules les quatre localisations les plus fréquentes ont été considérées dans ce travail de thèse : la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx :

- La cavité buccale constitue le premier segment de l'appareil digestif. Elle est limitée en haut par la voûte et le voile du palais, en bas par la langue et le plancher buccal, en arrière par l'isthme du gosier et latéralement par les joues. Sur son versant externe, elle est recouverte d'un épithélium pavimenteux kératinisé qui fait transition avec un épithélium de type épidermoïde non kératinisé sur sa face interne.

Dans son ensemble, le pharynx est un carrefour qui met en communication la bouche et l'œsophage d'une part, les fosses nasales et le larynx d'autre part. Il est divisé en deux parties, l'oropharynx et l'hypopharynx.

- L'oropharynx constitue la partie buccale du pharynx qui s'ouvre en avant sur la cavité buccale, est en arrière en rapport avec les trois premières vertèbres cervicales et contient sur sa face latérale l'amygdale palatine. Il est tapissé par un épithélium pluristratifié de type épidermoïde non kératinisé.
- L'hypopharynx, tapissé par le même type d'épithélium, constitue la partie laryngée qui est en rapport en avant avec le larynx et en arrière avec les 4^{ème} et 5^{ème} vertèbres cervicales
- Le larynx fait communiquer le pharynx et la trachée au niveau de la 6^{ème} vertèbre cervicale et est divisé en trois étages : glottique, supra-glottique et infra-glottique (sous glotte). Il assure des fonctions phonatoire, sphinctérienne et respiratoire grâce aux cartilages hyalin et élastique qui le composent.

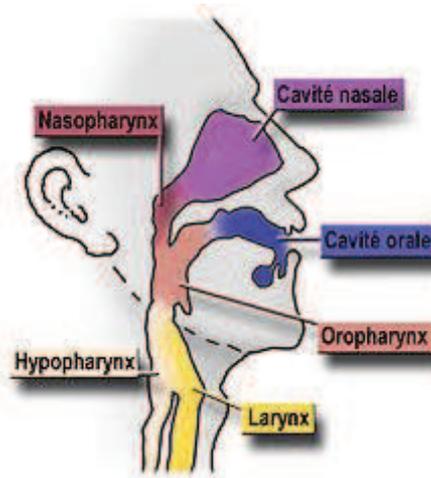


Figure 1: Schéma des principales régions anatomiques des VADS chez l'humain

1.1.2 Cancers des VADS

1.1.2.1 Anatomopathologie

Dans 95% des cas, les cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes invasifs. Ces carcinomes peuvent être plus ou moins différenciés et comporter des variations histologiques répertoriées dans la classification de l'OMS en 2005 (1). Le carcinome épidermoïde conventionnel peut être observé dans toutes les localisations des VADS et résulte d'une prolifération reproduisant de façon plus ou moins fidèle la structure d'un épithélium pavimenteux pluristratifié. Les autres types histologiques (carcinomes indifférenciés, adénocarcinomes) concernent essentiellement les cancers du nasopharynx, des cavités naso-sinusiennes ou des glandes salivaires.

1.1.2.2 Signes cliniques et diagnostic

Les cancers des VADS sont généralement peu symptomatiques. Les principaux signes cliniques évocateurs, liés au siège de la tumeur, sont présentés ci-dessous.

Tableau 1 : Principaux signes cliniques selon la topographie tumorale.

Topographie de la tumeur	Signes cliniques
Cavité buccale Oropharynx	Ulcération souvent indolore et persistante, tuméfaction, trouble de la mobilité de la langue, otalgie, mobilité dentaire, gingivorragie, gêne ou douleur pharyngée à la déglutition...
Hypopharynx	Dysphagie, otalgie, dysphonie, douleur...
Larynx	Dysphonie, dysphagie, dyspnée...
Toute topographie	Adénopathie cervicale isolée

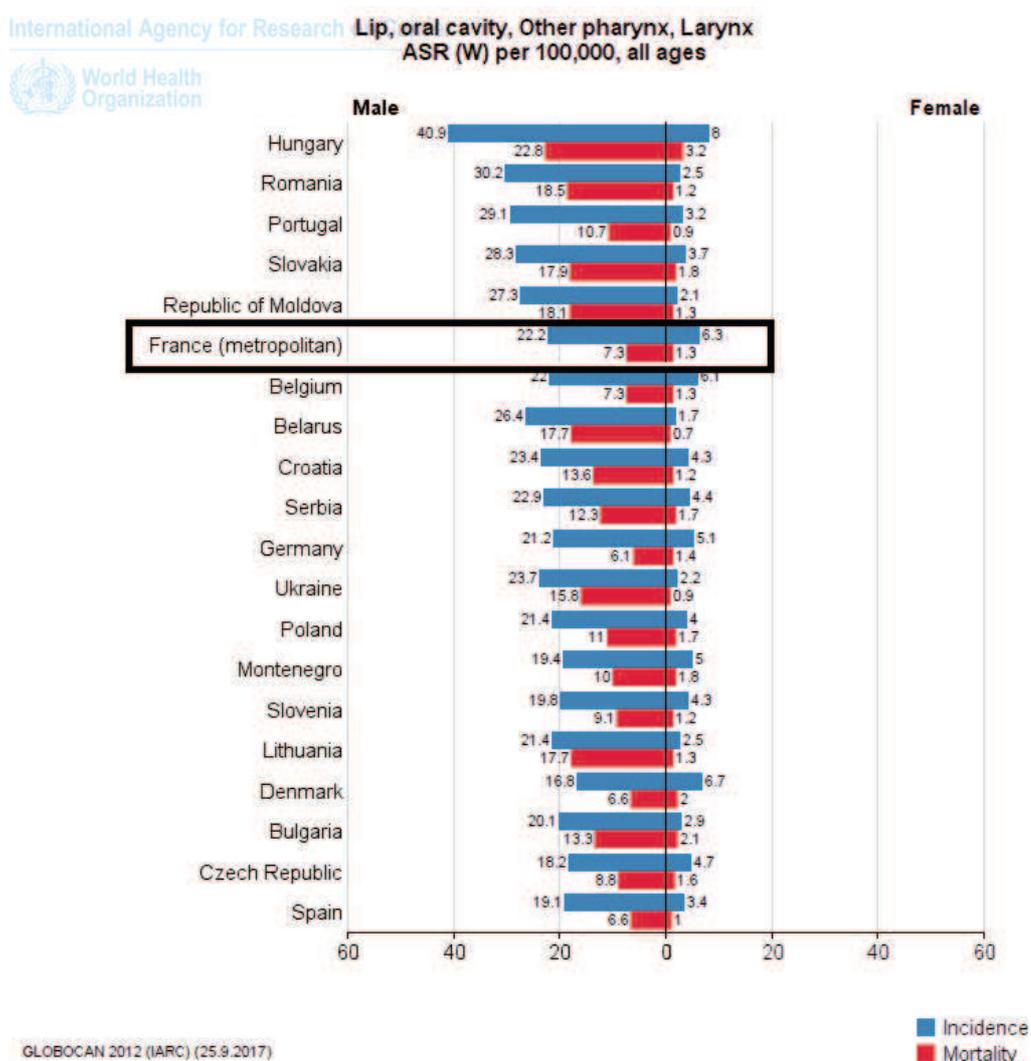
Afin de confirmer le diagnostic, un interrogatoire et un examen clinique sont systématiquement réalisés. Les potentiels facteurs de risque sont investigués et toute suspicion sur une exposition professionnelle doit faire l'objet d'un certificat médical initial établissant le lien possible entre la maladie et son origine professionnelle. Des examens complémentaires subséquents comprennent des examens endoscopiques (biopsie, recherche

d'extension, dépistage de tumeur synchrone), anatomopathologie (analyse histologique de la biopsie) ainsi que des examens d'imagerie (scanner, imagerie par résonance magnétique).

1.2 Epidémiologie des cancers des VADS

1.2.1 Incidence et mortalité

L'incidence des cancers des VADS en France demeure l'une des plus élevées des pays d'Europe en 2012. Selon GLOBOCAN 2012, le taux d'incidence standardisé sur l'âge (monde) des cancers des lèvres, de la cavité buccale, du pharynx (hors nasopharynx) et du larynx était de 22,2 cas/100 000 chez les hommes et 6,3 cas/100 000 chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic en France est de 65 ans chez les hommes et de 62 ans chez les femmes. La France se retrouve ainsi respectivement aux 10^{ème} et 3^{ème} positions sur 20 pays Européens.



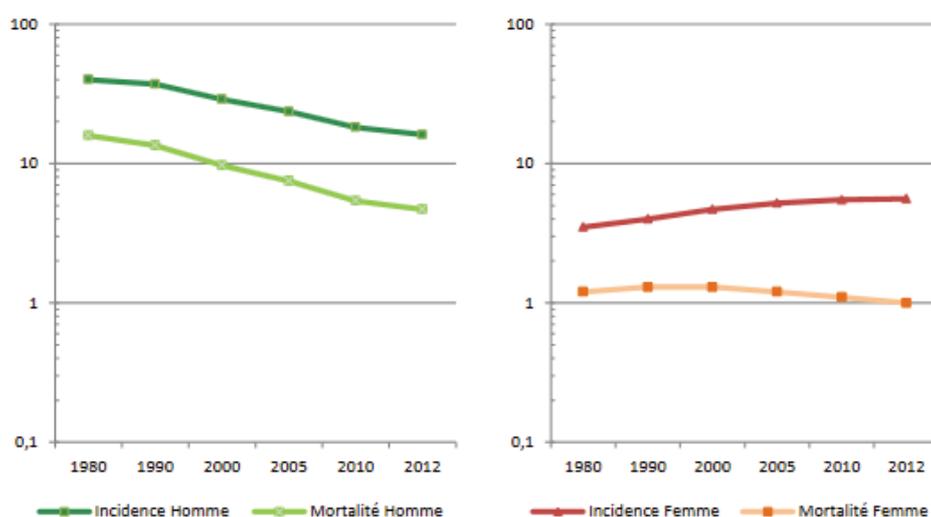
Source : GLOBOCAN 2012 [IARC 2012](2).

Figure 2 : Incidence et mortalité standardisées sur l'âge (taux pour 100 000 personnes-années) des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx dans 20 pays européens

En 2012, par localisation de cancer des VADS, les incidences standardisées sur l'âge des cancers de la cavité buccale et du pharynx étaient de 18,2 cas/100 000 chez les hommes et de 4,9 cas/100 000 chez les femmes en France.

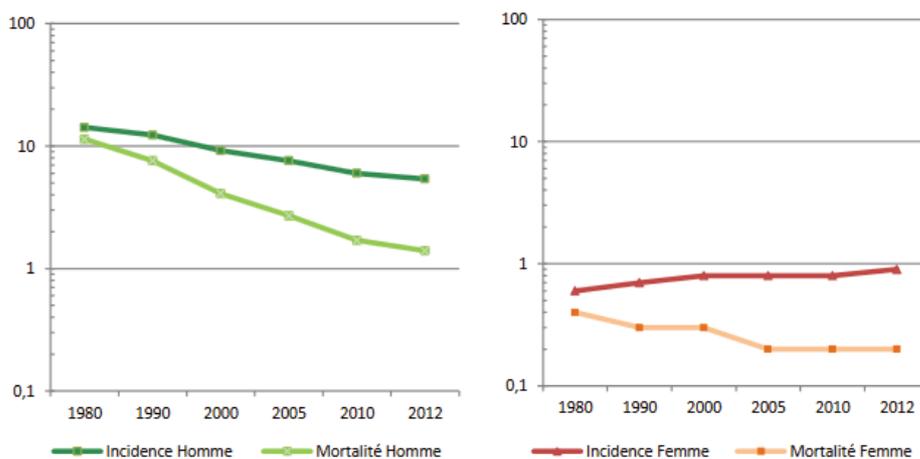
L'incidence du cancer du larynx était chez les hommes de 8,8 cas/100 000 et chez les femmes de 0,8 cas/100 000 (3).

Durant les trois dernières décennies, l'évolution de l'incidence des cancers des VADS s'est effectuée de manière antagoniste selon le genre. En effet sur l'ensemble de cette période, l'incidence des cancers des lèvres, de la cavité orale, du pharynx et du larynx n'a cessé de décroître chez les hommes contrairement aux femmes chez qui une augmentation de l'incidence est observée depuis les années 1980.



Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012(4).

Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité standardisée sur l'âge (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(4).

Figure 4: Evolution de l'incidence et de la mortalité standardisée sur l'âge (taux pour 100 000 personnes-années) du cancer du larynx 1980 et 2012-France

En ce qui concerne la mortalité par cancer des VADS en France, les taux standardisés de mortalité par cancer de l'ensemble des cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx étaient de 4,4/100 000 chez les hommes et de 1,0/100 000 chez les femmes. En ce qui concerne le cancer du larynx, les taux standardisés de mortalité associés étaient de 1,1/100 000 chez les hommes et de dix fois moins chez les femmes 0,1/100 000 (5).

Les estimations regroupent les cancers de la cavité buccale et du pharynx. Les données observées dans les registres de cancer en France permettent d'avoir des informations plus précises sur les différentes localisations de cancer des VADS (6). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (monde) sur la période 2000-2004 sont présentés dans le tableau suivant chez les hommes et les femmes. Sur cette période, chez les hommes comme chez les femmes, les localisations de cancer des VADS les plus fréquentes étaient le larynx et la langue. Pour toutes les localisations de cancer des VADS, les taux d'incidence standardisés étaient considérablement plus faibles chez les femmes que chez les hommes.

Tableau 2 : Taux d'incidence standardisés des cancers des VADS sur la période 2000-2004 par sexe et localisation anatomique.

Localisations anatomiques	Taux d'incidence standardisés (/100 000)	
	Hommes	Femmes
Lèvres	0,78	0,17
Langue	4,30	0,88
Gencive	0,46	0,19
Plancher buccal	2,47	0,35
Palais	1,28	0,33
Autres parties de la bouche	1,28	0,35
Glandes salivaires	0,64	0,46
Amygdales	3,23	0,60
Oropharynx	2,85	0,36
Sinus pyriforme	3,92	0,23
Hypopharynx	1,89	0,13
Pharynx sans autre précision	1,00	0,10
Larynx	7,50	0,69

Source: "Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980-2005 and projection to 2010".(6).

1.2.2 Survie

La survie après un cancer des VADS est relativement défavorable, le plus souvent en lien avec un stade trop avancé au diagnostic corrélé à un mauvais état de santé général. D'après l'étude en population générale SUDCAN réalisée sur la période 2000-2004, la survie nette standardisée sur l'âge en France est l'une des plus faibles des pays d'Europe Latine avec 31% chez les hommes et 46% chez les femmes (7). Sur la période 2005-2010, la survie nette à 5 ans après standardisation sur l'âge, était légèrement améliorée chez les femmes (49%) et chez les hommes (34%) (8). La survie après un cancer des VADS est aussi liée à sa localisation anatomique. Elle est la plus basse après un cancer de l'hypopharynx chez les hommes et les femmes (28% ; 34%) et la plus élevée après un cancer du larynx avec respectivement 56% chez les hommes et 59% chez les femmes. Les survies après un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx sont nettement plus élevées chez les femmes (53% ; 50%) que chez les hommes (39% ; 35%) (8).

1.3 Facteurs de risque des cancers des VADS

Les principaux facteurs de risque connus et suspectés des cancers des VADS sont présentés ci-dessous.

1.3.1 Facteurs de risque non professionnels

1.3.1.1 Consommation de tabac et d'alcool

Les consommations d'alcool et de tabac sont les deux facteurs de risque majeurs des cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Les évolutions d'incidence antagonistes chez les hommes et les femmes sont probablement dues à la baisse de la consommation d'alcool chez les hommes et à l'augmentation du tabagisme chez les femmes.

- **Consommation de tabac**

La consommation de tabac sous toutes ses formes (cigarette, pipe, cigare) est reconnue comme un des principaux facteurs de risque des cancers des VADS (9).

Dans l'étude de Vineis *et al.*, quand les fumeurs étaient comparés aux non fumeurs, le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx était multiplié par 5 et par 10 quand il s'agissait d'un cancer du larynx (10). Dans ces localisations, au-delà d'une consommation de 15 cigarettes par jour, les effets de la durée du tabagisme sont plus importants que ceux de la quantité fumée quotidiennement (11).

Dans une étude regroupant 15 études cas-témoins portant sur des participants non consommateurs d'alcool, un excès de risque de cancer des VADS était associé au statut tabagique et des relations dose-effet significatives étaient retrouvées en lien avec le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, la durée de consommation de tabac ou encore le nombre de paquet-années (12).

- **Tabagisme passif**

Les études portant sur le tabagisme passif et le risque de cancer des VADS sont rares. Toutefois, dans une analyse combinée de six études-cas témoins, une exposition au tabagisme passif au-delà de 15 ans était associée à une augmentation du risque de cancer du pharynx et du larynx mais pas de la cavité buccale (13).

- **Consommation d'alcool**

La consommation d'alcool est une cause reconnue des cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx (14). Une consommation d'alcool supérieure ou égale à quatre verres par jour (l'équivalent de 50 grammes d'alcool pur) a été associée à des RR de l'ordre de 5 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (15) et de 2,5 pour le cancer du larynx (16).

A l'inverse de ce qui est observé pour le tabac, la quantité d'alcool consommée quotidiennement a un effet plus délétère que la durée de consommation d'alcool (11).

- **Effets conjoints des consommations de tabac et d'alcool**

Les effets conjoints de l'alcool et du tabac sont au moins multiplicatifs. Une analyse combinée internationale a montré que les effets conjoints des consommations de tabac et d'alcool sont plus que multiplicatifs pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx. Pour les cancers du larynx, les résultats sont compatibles avec un effet conjoint multiplicatif. Pour l'ensemble des cancers des VADS, la fraction attribuable (FA) au tabac et à l'alcool est de 72% (Intervalle de Confiance (IC) à 95%, 61%-79%) dont 4% pour l'alcool seul, 33% pour le tabac seul et 35% pour l'effet conjoint du tabac et de l'alcool. Cette FA varie notamment selon le sexe ; chez les hommes, la FA au tabac et à l'alcool est de 74 % dont 1% pour l'alcool, 29% au tabac, et 44% à la consommation conjointe du tabac et de l'alcool). Plus faible chez les femmes, la FA au tabac et à l'alcool est estimée à 57% dont 2% à l'alcool, 31% au tabac et 24% à la consommation conjointe du tabac et de l'alcool. La FA varie également selon la localisation. La FA due au tabac et à l'alcool est de 64% (IC95% : 45%-75%) pour la cavité buccale, 72% (IC95% : 58%-80%) pour le pharynx, et 89% (IC95% : 82%-92%) pour le larynx (17).

1.3.1.2 Autres facteurs de risque liés au mode de vie

- **Alimentation**

Une forte consommation de fruits et légumes est associée à un risque diminué de cancer des VADS (18). Similairement, une alimentation riche en vitamines C et E (19) en acides gras polyinsaturés ou en ail et oignon (20) a été également associée à un risque diminué de cancer des VADS. Ce type d'alimentation pourrait s'inscrire dans le cadre d'une hygiène de vie comprenant notamment une alimentation variée, dont l'effet bénéfique a déjà été suggéré en lien avec les cancers de la cavité buccale, du pharynx (21) et du larynx (22).

- **Indice de masse corporelle (IMC)**

Contrairement à ce qui est observé pour la plupart des cancers, le risque de cancer des VADS est augmenté chez les sujets maigres et diminué chez les sujets en surpoids et obèses. Dans l'étude de Gaudet et *al.*, un IMC correspondant à la maigreur était associé à un risque deux fois plus élevé de cancer des VADS comparativement aux participants avec un IMC normal. En revanche, les participants qui avaient un IMC correspondant au surpoids ou à l'obésité avaient un risque diminué de cancer (OR=0,62 ; IC95% : 0,44-0,86). Cependant ces résultats n'étaient pas observés chez les participants non consommateurs de tabac et d'alcool (23). En revanche, une étude prospective n'a retrouvé aucune association entre l'IMC et l'incidence des cancers des VADS. Une association entre IMC et mortalité par cancer des VADS est néanmoins observée dans cette même étude, avec une surmortalité liée aux cancers des VADS chez les sujets maigres (HR=1,28 ; IC95% : 1,11-1,47) alors que les sujets en surpoids et obèses avaient un risque moindre de décès par ces cancers [HR=0,76 ; IC95% : (0,67 ; 0,87) – HR=0,78 ; IC95% : (0,63-0,97)] (24).

- **Santé bucco-dentaire**

Plusieurs études épidémiologiques ont investigué le lien entre hygiène et santé bucco-dentaire et risque de cancer des VADS. Dans une analyse combinée regroupant douze études cas-témoins, des excès de cancer de la

cavité buccale et de l'oropharynx ont été associés à l'utilisation de solution de bain de bouche contenant de l'alcool (25) . A partir des données issues du même consortium, Hashim et *al.* ont retrouvé des risques diminués de cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx en lien avec au moins un brossage quotidien des dents, une visite annuelle chez le dentiste et une dentition ne présentant pas plus de cinq dents manquantes, suggérant l'implication potentielle des infections ou de l'inflammation chronique dans la cancérogenèse des VADS (26).

1.3.1.3 Facteurs viraux

Depuis les années 1990, le rôle des agents viraux a fait l'objet d'un intérêt croissant dans les études épidémiologiques investiguant les cancers des VADS. L'infection à papillomavirus (HPV) de type 16 a été classée comme cancérogène pour la cavité buccale et l'oropharynx, avec des éléments de preuve plus forts pour les carcinomes épidermoïdes de la base de la langue et des amygdales (27–29) tandis que l'infection à HPV 18 est suspectée dans le cancer de la cavité buccale mais avec des indications limitées.

1.3.1.4 Histoire familiale et facteurs génétiques

- **Histoire familiale**

Une histoire familiale de cancer des VADS chez les apparentés du premier degré augmente le risque de cancer des VADS d'un sujet. Toutefois cette augmentation du risque n'est retrouvée que chez les sujets fumeurs et est considérablement plus marquée chez les sujets fumeurs et consommateurs d'alcool (30).

- **Facteurs génétiques**

Le rôle des polymorphismes des gènes codant pour des enzymes intervenant dans le métabolisme de l'alcool tels l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) a été investigué en lien avec le risque de cancer des VADS par Hashibe et *al.* La présence des allèles ADH1C et ALDH2 était associée à un excès de risque de cancer des VADS (31) alors que d'autres allèles tels que ADH7 et ADH1B étaient associés à une réduction du risque de cancer des VADS (32).

Dans une étude pangénomique récente, cinq allèles communs en lien avec le cancer des VADS ont été mis en évidence mais leur combinaison n'expliquait qu'environ 4% du risque familial de cancer des VADS (33).

1.3.1.5 Inégalités sociales

De fortes inégalités sociales sont observées dans l'incidence des cancers des VADS (34,35). Quel que soit l'indicateur utilisé pour caractériser le niveau social (niveau d'éducation, catégorie-socio-professionnelle), un excès de risque de cancer des VADS dans les catégories les plus défavorisées est systématiquement retrouvé. Les comportements de santé sont des facteurs explicatifs plausibles. Cependant, ce risque persiste le plus souvent après la prise en compte des consommations de tabac et d'alcool et de l'alimentation (34) ; De plus, un faible niveau d'éducation ou un faible revenu du foyer ont été associés à un risque augmenté de cancer des VADS chez des sujets non-fumeurs et non consommateurs d'alcool. Les comportements individuels ne suffisent

donc pas à expliquer les inégalités sociales observées. Un aspect non expliqué des inégalités sociales pourrait être lié aux expositions professionnelles (36).

1.3.2 Facteurs de risque professionnels

L'inhalation est la voie d'entrée principale de nombreux agents présents en milieu professionnel, ce qui fait des VADS une région anatomique directement en contact avec ces nuisances. Plusieurs expositions professionnelles sont facteurs de risque plausibles pour les cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx, en particulier les cancérogènes pulmonaires ou les facteurs de risque reconnus pour d'autres localisations des VADS, nasopharynx et cavités naso-sinusiennes. Le lien entre expositions professionnelles et cancer des VADS n'a été pourtant que peu investigué. Dans les paragraphes qui suivent, les principaux facteurs de risque professionnels connus ou suspectés seront décrits. L'exposition professionnelle aux solvants fait l'objet d'un chapitre séparé.

1.3.2.1 Facteurs de risque professionnels connus des cancers des VADS

Parmi les agents reconnus par le CIRC comme cancérogènes dans les Groupe 1 (avéré), 2A (probable) et 2B (possible), quatre sont en lien avec les cancers des VADS considérés dans ce travail de thèse (voir tableau 3). Ces agents cancérogènes sont aussi bien des substances spécifiques que des activités pour lesquelles l'agent cancérogène en cause n'a pas encore été identifié.

Tableau 3 : Agents cancérogènes avec indications suffisantes ou limitées de la cavité buccale, du pharynx et du larynx

Agents cancérogènes pour l'homme		
Localisations	Indications suffisantes	Indications limitées
Cavité buccale	Aucun	Aucun
Pharynx	Aucun	Amiante Procédés d'impression
Larynx	Amiante Brouillards d'acides forts inorganiques	Industrie de fabrication du caoutchouc

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

Classées dans le Groupe 1 par le CIRC, les expositions à l'amiante et aux brouillards d'acide minéraux fort sont les deux facteurs de risque professionnels avérés du cancer du larynx (37,38).

- **Exposition à l'amiante et cancer du larynx**

L'amiante est une fibre minérale naturelle largement utilisée pendant plus d'un siècle, dans de très nombreux produits à destination industrielle ou domestique, pour ses performances techniques remarquables associées à un faible coût. La cancérogénicité de l'amiante a d'abord été reconnue pour le poumon et le mésothéliome (39), puis pour les ovaires et le larynx (37).

- **Exposition aux brouillards d'acide minéraux forts et cancer du larynx**

Les brouillards d'acides minéraux, contenant notamment de l'acide sulfurique, sont des aérosols liquides qui se forment par suite de la condensation de vapeurs d'acide sulfurique ou de la vaporisation de l'acide sulfurique liquide. La quantité de brouillard formée dépend du procédé industriel utilisé, de la concentration de la solution et des conditions atmosphériques. L'exposition professionnelle aux brouillards d'acides forts contenant de l'acide sulfurique est reconnue comme cancérigène pour le larynx(38).

1.3.2.2 Facteurs de risque suspectés des cancers des VADS

Plusieurs agents chimiques ou activités sont suspectés d'être cancérigènes pour les VADS, notamment certains agents classés dans les groupes 2A ou 2B par le CIRC.

- *Amiante*

La cancérigénicité de l'amiante en lien avec la cavité buccale et le pharynx n'est pas clairement établie (37). Cependant, dans une méta-analyse incluant 8 études cas-témoins et 55 études de cohortes, l'exposition à l'amiante était significativement associée à un risque augmenté de cancer de la cavité buccale et du pharynx (méta-RR=1,25 IC95% : [1,10 ; 1,42]) (40) . Similairement, dans une étude cas-témoins en population générale américaine portant sur 190 cas et 203 témoins, un excès de risque significatif de cancer du pharynx était retrouvé en lien avec l'exposition à l'amiante chez les hommes (OR=1,41 ; IC95% : 1,01 ; 1,97) (41). Ce résultat était également retrouvé dans une étude de cohorte prospective hollandaise, l'exposition à l'amiante est associée à un HR de 2,20 (IC95% : 1,08 ; 4,49) pour le cancer du pharynx (42).

- *Procédés d'impression*

Procédé d'impression le plus ancien, la typographie a été progressivement remplacée par quatre grands procédés : l'offset (plus de 40%), la flexographie, la gravure et la sérigraphie. Les principaux procédés d'impression nécessitent de multiples encres et agents chimiques. Certains sont suspectés d'être toxiques et/ou cancérigènes, en particulier les solvants auxquels les travailleurs sont exposés pendant les phases de nettoyage des rouleaux ou des pinceaux avec des solutions de lavage qui en contiennent.

Les expositions professionnelles liées aux procédés d'impression ont été classées comme cancérigène possible chez l'humain pour le pharynx (43). Plusieurs études ont investigué les expositions liées aux procédés d'impression et le risque de cancer de la cavité buccale, du pharynx ou du larynx. Dans une étude danoise chez les travailleurs de l'impression et des reliures, Lynge et al. ont trouvé un SIR de 1,89 à la limite de la significativité pour le cancer de la cavité buccale chez des travailleurs de l'industrie de l'impression. Des SIR augmentés non significatifs ont été retrouvés pour le cancer du pharynx (SIR=1,31 ; IC95% 0,62 ; 2,40) et du larynx (SIR =1,21 ; IC95% 0,76 ; 1,81) (44). Une étude plus récente a mis en évidence des SIR significativement augmentés chez les assistants d'imprimeurs ou relieurs de livres pour le cancer de la cavité buccale (SIR=2,12 ; IC95% 1,06 ; 3,79) et du larynx (SIR=2,03 ; IC95% 1,20 ; 3,21) (45). Inversement, dans une étude cas-témoins en

population générale, Huebner et *al.* ont observé un OR inférieur à 1 non significatif pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx chez les travailleurs de l'impression (46).

Dans les études de mortalité, des résultats incohérents ont été retrouvés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx. Alors que Lloyd et *al.* ont retrouvé un PMR de 2,4 significatif chez les opérateurs de presse (47), un SMR inférieur à 1 non significatif a été retrouvé chez les opérateurs de presse dans une autre étude (48). Un SMR de 2,0 non significatif pour le cancer du larynx a été observé chez des travailleurs italiens employés depuis plus de 5 ans dans une usine de journaux (49).

- *Travail dans l'industrie du caoutchouc*

Le caoutchouc est un matériau obtenu soit par la transformation du latex sécrété par certains végétaux, soit de façon synthétique. Le travail dans l'industrie du caoutchouc a été reconnu comme cancérigène avéré pour l'homme par le CIRC, en lien avec les cancers de la vessie, de l'estomac, du poumon, les leucémies et les lymphomes. Les indications de cancérigénicité étaient limitées pour le larynx (39). Le caoutchouc entraîne des expositions variées et complexes qui dépendent des procédés utilisés, de la période considérée et du lieu de travail. Les expositions professionnelles courantes qui y sont liées sont les amines aromatiques, les nitrosamines, les poussières et vapeurs générées lors de la transformation du caoutchouc, l'amiante, le talc, le noir de carbone ou les solvants, en particulier le benzène.

Dans une revue systématique de la littérature, des excès de risque de cancer du larynx étaient systématiquement retrouvés dans les cohortes et études cas-témoins mais ceux-ci n'étaient pas significatifs. Seulement deux études concernaient les cancers de la cavité buccale et du pharynx, avec des résultats contradictoires (50).

Dans une méta-analyse portant sur le cancer du larynx, un risque augmenté de cancer était retrouvé en lien avec l'industrie du caoutchouc (méta-RR =1,39 : IC95% 1,13 ; 1,71) (51).

Une autre méta-analyse a synthétisé les résultats de plusieurs études de mortalité et de morbidité portant sur les travailleurs de la production de caoutchouc synthétique. Dans cette étude, des métas-SIR augmentés ont été retrouvés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (SIR=1,53 ; IC95% 0,95 ; 2,67) et du larynx (SIR=1,39 ; IC95% 0,75 ; 2,59) et les métas-SMR pour ces localisations étaient respectivement de 0,91 et de 1,19 sans atteindre la significativité (52).

- *Formaldéhyde*

Le formaldéhyde est à température ambiante, un gaz incolore, suffocant et inflammable. Il est en général commercialisé sous forme liquide (formol) et est utilisé comme désinfectant ou biocide, comme fixateur ou encore comme liant dans des résines. Ses effets toxiques s'exercent principalement par voie aérienne et par exposition directe.

En 2012, le formaldéhyde a été confirmé en tant que cancérigène avéré chez l'homme par le CIRC en lien avec le cancer du nasopharynx et la leucémie, et depuis 2009, le cancer du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle en France.

Pour les autres localisations du pharynx, et pour les cancers de la cavité buccale et du larynx, les résultats sont moins clairs.

Dans une méta-analyse d'études de cohortes publiées entre 1994 et 2006, Bosetti et al. n'ont retrouvé que des métras-RR proche de 1 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx chez les travailleurs de l'industrie du formaldéhyde (RR=1,09 ; IC95% 0,88 ; 1,34) et chez ceux exposés au formaldéhyde dans d'autres secteurs d'activité (RR=0,96 ; IC95% 0,75 ; 1,24).

Bien que, certaines études aient retrouvé des associations positives entre exposition professionnelle au formaldéhyde et risque de cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (51), les résultats restent incohérents (53).

- *Industrie textile, poussières de textile*

L'industrie textile rassemble l'ensemble des activités de conception, de fabrication et de commercialisation des textiles. Cette industrie comprend de très nombreux métiers tout au long d'une chaîne de fabrication composée de fabricants de tissus, des fabricants de produits finis et de distributeurs, qui transforment des matières premières fibreuses en produits semi-ouvrés ou entièrement manufacturés.

En 1990, le CIRC a classé le travail dans l'industrie textile comme cancérigène possible chez l'homme pour les cancers naso-sinusiens (54).

Dans une méta-analyse publiée en 2012, Paget-Bailly et al. ont retrouvé pour le cancer du larynx un métras-RR significatif de 1,4 chez les travailleurs du textile. Cette excès de risque était constant aussi bien dans les études de cohorte (métras-RR =1,2 ; IC95% 0,8 ; 1,8) que dans les études cas-témoins (métras-RR=1,6 ; IC95% 1,1 ; 2,3)(51).

Les résultats pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx sont moins cohérents. Dans une étude cas-témoins américaine, un excès de risque de cancer de la cavité buccale a été retrouvé chez des participantes qui avaient été exposés entre 1 et 4 ans aux poussières de l'industrie textile (OR=3,9 ; IC95% 1,2 ; 12,0) (55). Dans une autre étude, Haguenoer et al. ont mis en évidence un OR significatif de 2,4 pour le cancer du pharynx chez des travailleurs de l'industrie textile depuis plus de 15 ans alors qu'aucun excès de risque n'était retrouvé pour

le cancer de la cavité buccale (56). Chez des tailleurs et couturiers italiens, Merletti et al. ont retrouvé un OR significatif de 6,8 en lien avec les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx et un OR non significatif de 2,5 chez les travailleurs de l'industrie du textile pour ces cancers (57).

D'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer de la cavité buccale ou du pharynx en lien avec l'exposition aux poussières de textile (46,58,59). Une méta-analyse a plus récemment rapporté un risque augmenté de cancer de la cavité buccale et du pharynx (méta-RR=1,9 ; IC95% 1,2 ; 2,6) chez les préparateurs de fibres et des méta-RR >1 mais non significatifs pour le cancer du larynx chez les préparateurs de fibres, les teinturiers, les tisseurs et les filateurs (60).

- *Fumées de soudage*

Les différents procédés de soudage et/ou coupage sont susceptibles d'émettre des fumées qui peuvent être inhalées sur le lieu de travail. Les fumées de soudage ont une composition complexe, variable selon la nature des métaux et des alliages soudés, le procédé de soudage et les éventuels traitements de surface du métal (peinture, graisse, huile, solvant). Elles comprennent deux fractions distinctes : une phase gazeuse provenant essentiellement de la décomposition de l'air (CO, CO₂, ozone, vapeurs nitreuses, phosgène...) et une phase particulaire formée de fumées et de poussières inhalables provenant du métal soudé et/ou du métal d'apport (aluminium, cadmium, plomb, chrome, cobalt...).

En 2017, les fumées de soudage ont été reconnues comme une cause de cancer du poumon chez l'homme par le CIRC (61).

Quelques études ont investigué les associations entre activité de soudage en lien avec les cancers des VADS. Dans une étude cas-témoins suédoise, Gustavsson et al. ont retrouvé des excès de risque significatifs de cancer du pharynx et du larynx chez les participants exposés depuis plus de 8 ans aux fumées de soudage (OR=2,26 ; IC95% 1,09 ; 4,68 ; OR=1,95 ; IC95% 1,03 ; 3,69) (59). Dans l'étude Icare, Paget-Bailly et al. ont retrouvé un excès de risque de cancer des VADS chez les soudeurs et oxycoupeurs (OR=1,9 ; IC95% 1,3 ; 2,8) et le risque augmentait avec la durée ($p=0,01$). De plus par localisation, les OR étaient tous supérieurs à 1 et des OR significatifs de 1,9 , 2,1, et 2,4 étaient respectivement retrouvés pour la cavité buccale, l'hypopharynx et le larynx (62). Dans une étude cas-témoins, un OR de 2,3 non significatif a été retrouvé chez les soudeurs pour le cancer de la cavité buccale (63). Dans une autre étude, un OR de 1,46 non significatif a également été retrouvé pour le cancer du larynx chez les soudeurs et oxycoupeurs (64). A l'inverse d'autres études n'ont pas retrouvé d'excès de risque de cancer des VADS en lien avec l'activité de soudage ou les fumées associées (46,57,58,65). Enfin dans une récente méta-analyse portant sur les professions et le cancer du larynx, Bayer et al. ont retrouvé un méta-RR de 1,17 (IC95% 0,98 ; 1,39) chez les soudeurs et les plombiers (66).

Peu d'études existent sur les différents procédés de soudage en lien avec les cancers des VADS. Dans une étude cas-témoins multicentrique européenne, un excès de risque non significatif de cancer de l'hypopharynx a été retrouvé en lien avec les fumées liées au soudage à l'arc. En revanche, aucun excès de risque de cancer du larynx n'était retrouvé en lien avec ces fumées ou celles liées au soudage au chalumeau (67).

- *Gaz d'échappement de moteurs*

Les gaz d'échappement sont des produits de résidus gazeux qui résultent d'un processus de combustion. La combustion du carburant génère des substances inoffensives comme la vapeur d'eau, le dioxyde de carbone ou l'azote, mais aussi des émissions nocives comme le monoxyde de carbone, l'oxyde d'azote et les particules d'hydrocarbures. Depuis peu, les émissions de moteurs diesel et essence sont respectivement classées cancérigènes avéré et probable pour le poumon par le CIRC (68).

Dans une étude par appariement de fichiers menée sur des travailleurs suédois, des SIR significatifs de 1,64 et 1,05 ont été retrouvés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx, respectivement chez les femmes et chez les hommes, et le risque était particulièrement augmenté pour l'intensité d'exposition la plus basse chez ces derniers (RR=1,20 ; IC95% 1,11 ; 1,26) (69). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude du même type en lien avec les gaz d'échappement de moteurs diesel et de moteurs essences (70).

En revanche d'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du risque de cancer des VADS en lien avec les gaz d'échappement de moteurs (71–75). Pour le cancer du larynx, une méta-analyse a mis en évidence des méta-RR de 1,3 (IC95% 1,1 ; 1,5) et de 1,1 (IC95% 1,0 ; 1,2) pour les études cas-témoins et de cohortes, respectivement (51).

- *Poussières de bois*

Les poussières de bois sont émises lors d'opérations de transformation ou usinage du bois. L'exposition aux poussières de bois peut entraîner des atteintes cutanées, des affections des voies respiratoires (rhinite, sinusite...) et est aussi classée cancérigène avéré pour l'homme en raison de son lien avec les cancers des cavités naso-sinusiennes et du nasopharynx (76).

Selon leur diamètre aérodynamique, les poussières de bois peuvent pénétrer plus ou moins profondément dans les voies aériennes (77). Des localisations anatomiques proches du nasopharynx telles que la cavité buccale, le pharynx et le larynx font ainsi l'objet de fortes suspicions dans les études investiguant la cancérigénicité des poussières de bois dans le milieu professionnel.

Dans une étude européenne, des risques significativement augmentés de cancer de l'hypopharynx et du larynx ont été retrouvés en lien avec l'exposition aux poussières de bois mais seulement chez les participants âgés de 55 ans ou plus (OR=2,1 ; IC95% 1,2 ; 3,7 ; OR=1,7 ; IC95% 1,2 ; 2,6) (78). Un risque significativement augmenté de cancer de l'oropharynx a été retrouvé par Vlajinac et *al.* chez des travailleurs serbes (OR=4,16 ; IC95% 1,45 ; 11,91) (79). Inversement, plusieurs études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'excès de risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx (59,80,81) et dans une méta-analyse incluant 18 études cas-témoins et 4 cohortes, un risque diminué non significatif de cancer du larynx a été retrouvé chez les travailleurs exposés aux poussières de bois (62).

- *Poussières de ciment*

Le ciment est un matériau minéral finement moulu qui mélangé à l'eau forme une pâte qui durcit par suite de réactions et de processis d'hydratation. Les risques liés aux ciments concernent toutes les professions ayant à fabriquer ou à mettre en œuvre des bétons, colles, mortiers dans les secteurs du bâtiment, des travaux publics et dans l'industrie de la préfabrication d'éléments en béton.

Plusieurs études ont investigué le lien potentiel entre exposition aux poussières de ciment et cancer des VADS. Dans une étude portant sur les travailleurs du béton, Knutsson et *al.* ont retrouvé des SIR proches de 1 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx et un SIR de 1,13 (IC95% 0,83 ; 1,52) pour le cancer du larynx (82). Chez des travailleurs de la production de ciment, un OR de 1,6 non significatif a été retrouvé en lien avec le cancer de l'oropharynx dans une étude-cas-témoin serbe (69). Dans une étude suédoise, Purdue et *al.* ont retrouvé un risque significativement augmenté de cancer du pharynx (RR=1,9 ; IC95% 1,2 ; 3,1) chez des travailleurs de la construction tandis que les RR pour les cancers de la cavité buccale et du larynx étaient proches de 1 et non significatifs (83). Enfin, dans une méta-analyse portant uniquement sur le cancer du larynx, un méta-RR de 1,11 (IC95% 0,90 ; 1,38) a été retrouvé en lien avec l'exposition aux poussières de ciment pour l'ensemble des 12 études incluses (40).

- *Poussières de cuir*

L'industrie et l'artisanat de la transformation du cuir exposent ses travailleurs à des risques chimiques importants, du fait de la présence de solvants contenus dans les teintures, les vernis et les colles (néoprène...) et de celle des poussières de cuir dans l'air des ateliers. Les opérations de polissage et le ponçage en particulier génèrent une quantité importante de poussières de cuir très fines reconnues cancérogènes pour l'homme en lien avec les cancers naso-sinusiens (84).

Les résultats de la littérature sont contrastés concernant le lien entre l'exposition professionnelle aux poussières de cuir et risque de cancer des VADS. Alors que certains ont retrouvé des OR augmentés pour les cancers de la cavité buccale (59), du pharynx (59,70,85) et du larynx (59,85), d'autres n'ont pas retrouvé d'excès de risque (80,86).

- *Fibres minérales artificielles*

La famille des fibres minérales artificielles siliceuses vitreuses regroupe les fibres céramiques réfractaires (FCR) et les laines minérales. Leur propriété isolante a permis pour certaines applications et certaines fibres de les utiliser en substitution de l'amiante. Les FCR sont classées cancérogène possible chez l'homme par le CIRC alors que les laines minérales sont inclassables pour leur cancérogénicité chez l'homme (87).

Dans une méta-analyse portant sur les expositions professionnelles aux laines de verre et de roche, Lipworth et *al.* ont retrouvé un méta-RR significatif de 1,36 (IC95% 1,13 ; 1,63) chez l'ensemble des travailleurs des FMA et un méta RR significatif de 1,44 (IC95% 1,01 ; 2,04) chez ceux de la production de FMA (88). Peu d'études ont

examiné les travailleurs exposés lors de l'utilisation ou la dépose des fibres minérales artificielles, opérations pourtant pendant lesquelles ceux-ci sont exposés à des niveaux plus élevés.

- *Silice cristalline libre*

La silice cristalline peut être utilisée comme matière première dans certains procédés industriels comme la fabrication du verre. Elle se retrouve également sous forme de poussières dans l'air dans de nombreuses activités : extraction de granulats et minéraux industriels, taille de la pierre, industries de la céramique et de la porcelaine, industries des briques et des tuiles etc. En milieu professionnel, les silices quartz et cristobalite sont les formes étudiées (89) et les matériaux les plus couramment rencontrés en milieu professionnel peuvent être classés en trois catégories suivant leur taux de silice : faiblement siliceux contenant 1 à 10% de silice (charbon, ciment), moyennement siliceux contenant de 11 à 50% de silice (ardoise, argile, béton...) et fortement siliceux avec plus de 50% de silice (sable, grès, quartz...). Depuis 1997, la silice cristalline libre est reconnue cancérigène avéré pour le poumon chez l'homme (90).

Dans une étude cas-témoins turque, un excès de risque significatif de cancer du larynx a été retrouvé chez des hommes exposés aux poussières de silice (OR=1,5 ; IC95% 1,2 ; 1,9). D'autres études cas-témoins n'ont en revanche retrouvé aucune association significative entre exposition (91) ou plus particulièrement durée (80,92), probabilité et niveau d'exposition (80) aux poussières de silice. Dans une méta-analyse investiguant le lien entre exposition aux poussières de silice et risque de cancer du larynx, Chen et *al.* ont retrouvé un excès modéré du risque dans les 3 cohortes et 6 études cas-témoins incluses (méta-SIR=1,5 ; IC95% 1,0 ; 2,0 ; méta-OR=1,4 ; IC95% 1,2 ; 1,7). Dans 2 études de cohorte portant sur des travailleurs de la porcelaine (93) ou de sable (94) des SMR augmentés mais non significatifs ont été retrouvés pour le cancer du larynx (94,95).

Concernant les cancers de la cavité buccale et du pharynx, une étude finlandaise a retrouvé des SIR augmentés non significatifs chez les sujets moyennement (entre 1 et 10 mg/m³-année) ou fortement exposés (> 10 mg/m³) aux poussières de silice cristalline (SIR=1,23 IC95% 0,97 ; 1,52 ; SIR=1,17 IC95% 0,43 ; 2,54) (70). Dans une étude cas-témoins française, Laforest et *al.* n'ont retrouvé aucun excès de risque de cancer de l'hypopharynx en lien avec l'exposition globale, la probabilité, la durée ou encore le niveau d'exposition à la silice (80). Enfin, dans une cohorte allemande portant sur des travailleurs de la porcelaine, un SMR de 1,13 non significatif a été rapporté chez les hommes (93).

- *Autres nuisances, secteurs et professions*

Des augmentations significatives du risque de cancer du larynx (89,91) et de l'hypopharynx (80) ont également été retrouvées en lien avec l'exposition aux poussières de charbon.

Plus globalement, des excès de risque de cancer des VADS ont également été retrouvés dans plusieurs professions ou des secteurs d'activité : les employés de nettoyage (57,62,96,97), les blanchisseurs et nettoyeurs à sec (62), les coiffeurs (65,98), certains ouvriers agricoles (85,97,99,100), les peintres (46,101,102), les travailleurs de l'assemblage électrique et électronique (62,97,102) ou encore les travailleurs de l'industrie des boissons et de l'alimentation (62,92,101-103).

1.4 Evaluation rétrospective des expositions professionnelles

L'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie nécessite la mise en place d'outils adaptés à la connaissance et à l'analyse de situations professionnelles dans de larges populations, pour des facteurs de nature différente (physiques, chimiques, psychosociaux) ou des conditions de travail variées, parfois peu renseignées. Il existe ainsi plusieurs méthodes d'évaluation des expositions dont le choix dépend du schéma d'étude, des données disponibles notamment météorologiques, des ressources humaines disponibles et de la maladie étudiée. En l'absence de données météorologiques, il convient souvent d'utiliser des méthodes indirectes afin d'évaluer de manière optimale les expositions professionnelles. Cette évaluation est particulièrement complexe lorsqu'elle est rétrospective, ce qui est souvent le cas en épidémiologie des cancers. Dans tous les cas chaque méthode possède des avantages et des inconvénients et la performance de l'évaluation est très souvent améliorée par l'utilisation de combinaisons de différentes méthodes d'évaluation de l'exposition. Dans la suite de cette partie, nous parcourons les différentes méthodes d'évaluation rétrospective des expositions qui sont utilisées en épidémiologie professionnelle.

- *Déclaration des sujets*

En épidémiologie professionnelle, cette méthode de recueil simple et rapide, consiste à poser des questions fermées aux participants à propos de techniques particulières ou substances spécifiques sur leur lieu de travail. Cette méthode présente néanmoins plusieurs inconvénients qui peuvent ensuite conduire à des biais. Les individus peuvent, par exemple, ne pas connaître ou ne pas se souvenir de toutes les substances auxquelles ils ont pu être exposés, ignorer la composition des produits qu'ils utilisent ou encore l'évolution des techniques. Ceci peut générer des biais de mémorisation, qui sont différentiels si la réponse de l'individu est liée au fait qu'il soit atteint ou non par la maladie étudiée (104).

- *Intitulés d'emploi*

Dans de nombreuses études épidémiologiques, l'activité professionnelle des participants est basée sur l'interrogation sur le dernier intitulé d'emploi occupé ou sur l'emploi le plus longuement exercé au cours de leur vie professionnelle.

Lorsqu'il s'agit d'évaluer l'exposition à une nuisance, dont la présence (ancienne ou brève) est susceptible d'avoir impacté la santé des sujets, cette méthode devient inadaptée. Il devient nécessaire de décrire de manière exhaustive l'ensemble de leurs activités professionnelles afin de reconstituer leur histoire d'exposition en établissant un calendrier professionnel (*cursus labori*). Celui-ci comprend l'ensemble des emplois occupés au cours de la vie, avec des dates de début et de fin et les professions et secteurs d'activité correspondant. A l'aide de diverses nomenclatures, les professions et les secteurs d'activité sont ensuite codés de manière standardisée.

L'utilisation des intitulés d'emploi permet au travers d'analyses exploratoires de générer des hypothèses de lien entre des nuisances et des risques identifiés. Le principal avantage de cette méthode est sa facilité d'utilisation et son bas coût.

- *Questionnaires spécialisés et expertise*

Les informations recueillies dans le calendrier professionnel peuvent être complétées de questionnaires spécialisés. Ces questionnaires visent à décrire les tâches susceptibles d'exposer à des nuisances professionnelles, les produits et processus utilisés, les expositions générées par les tâches exercées par d'autres travailleurs à proximité. Les expositions professionnelles sont ensuite évaluées à partir des questionnaires par des hygiénistes industriels. Cette méthode nécessite à la fois l'administration d'un questionnaire professionnel détaillé ainsi que le jugement d'un ou plusieurs experts sur les réponses à celui-ci afin de définir des niveaux ou catégories d'exposition pour chaque participant ou plus globalement pour les classer selon leur statut exposé/non exposé.

Les experts se prononcent alors au cas par cas et en aveugle du statut malade/non malade. Cette méthode est considérée comme la méthode de référence ou «gold standard».

- *Les matrices emploi-expositions*

Les matrices emploi-expositions (MEE) sont des tableaux qui établissent la correspondance entre intitulé d'emploi et nuisances et qui fournissent des indices d'exposition à ces nuisances pour chaque croisement. Une période d'exposition dans le temps peut également être une composante de la matrice ce qui permet de prendre en compte l'évolution des activités et des expositions au cours du temps. Lorsque ces matrices sont croisées avec l'histoire professionnelle des participants, des indices d'exposition aux nuisances leur sont automatiquement attribués.

Les MEE peuvent être construites a posteriori à partir de données métrologiques ou a priori par expertise. Il en existe différents types : les matrices multi-nuisances en population générale, les MEE spécifiques d'une nuisance ou d'une catégorie de nuisances mais appliquées en population générale, les MEE spécifiques d'une entreprise ou d'une industrie ou encore d'un secteur d'activité.

L'inconvénient des MEE est qu'elles attribuent la même exposition à tous les travailleurs d'un même emploi, sans prendre en compte la variabilité des expositions au sein de l'emploi. Elles génèrent donc par construction des erreurs de classement, qui sont cependant non différentielles.

Les MEE présentent en revanche des avantages substantiels : elles peuvent être utilisées à grande échelle sur des études comportant un grand nombre de sujets ayant chacun plusieurs épisodes professionnels et peuvent être utilisées sur différentes populations ce qui permet une comparaison de leurs résultats.

- *Marqueurs biologiques*

La mesure biologique a pour but l'estimation de la pénétration d'une substance dans l'organisme quelle que soit la voie d'entrée (digestive, inhalation, cutanée) et permet la quantification directe de l'importance de l'exposition d'un individu. Elle est effectuée dans des liquides biologiques (urine, plasma, salive) et est basée sur la recherche de la nuisance elle-même, de ses métabolites ou encore de ses effets sur les tissus biologiques. Dans le cas des cancers professionnels, il n'existe pas de marqueurs biologiques qui reflètent l'exposition cumulée à une substance et seule une mesure répétée d'un marqueur biologique peut permettre de retracer l'historique de l'exposition. L'interprétation et l'utilisation des résultats doivent cependant prendre en compte la variabilité liée à la chronobiologie, à l'intermittence des tâches accomplies, la variabilité métabolique individuelle ou encore les interférences avec d'autres substances apportées notamment par l'alimentation.

1.5 Solvants organiques

1.5.1 Généralités

Un solvant est une substance liquide ou supercritique (état entre liquide et gazeux) capable de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances chimiques sans aucune modification chimique de part et d'autre. L'eau en est l'exemple le plus universel mais ne peut dissoudre les graisses ce qui la rend inadaptée pour de nombreuses applications industrielles.

Les solvants organiques sont des composés qui contiennent des atomes de carbone et qui ont la propriété de dissoudre des graisses en fonction de leur groupement chimique. Ils peuvent être classés selon leur nature chimique, en solvants hydrocarbonés (aliphatiques, aromatiques), oxygénés et halogénés. En milieu industriel, ces solvants sont utilisés lors d'opérations de dégraissage, nettoyage, décapage, d'extraction, de séparation chimique, ou de purification. Ils peuvent également être utilisés pour le stockage, le transport sous forme liquide ou encore la modification de la texture d'un produit. Outre l'industrie chimique, les solvants organiques sont largement utilisés dans des domaines industriels très divers tels que l'industrie du nettoyage (teinturerie, nettoyage des sols...), l'industrie des plastiques, l'industrie métallurgique (traitement de surface, dégraissage des métaux, l'industrie alimentaire ou pharmaceutique (extraction des huiles), l'agriculture (solvants de pesticides), le bâtiment (utilisation de peintures, colles) etc.

Ils sont classés dans diverses classifications à l'échelle internationale ou européenne mais la plus répandue est la classification internationale du Chemical Abstract Service (numéro CAS) qui définit neuf familles de solvants organiques : les hydrocarbures aromatiques, les solvants pétroliers, les alcools, les esters, les cétones, les éthers, les éthers de glycol, les hydrocarbures halogénés (essentiellement des hydrocarbures chlorés), et enfin un dernier groupe contenant des solvants très spécifiques et non inclus dans les catégories précédentes .

En 2004, la consommation globale de solvants en France s'élevait à 548 000 tonnes dont la majeure partie incluait les solvants oxygénés (52%), suivis des solvants pétroliers (41%), des solvants chlorés (5%) et d'autres solvants (2%). La consommation de solvants chlorés incluait : 46% de chlorure de méthylène, 38% de perchloroéthylène, 15% de trichloroéthylène et 1% de chlorobenzène. La consommation de solvants pétroliers incluait : 62% de solvants non aromatiques et 38% de solvants aromatiques. La consommation de solvants oxygénés incluait : majoritairement des alcools (45%), des esters et des cétones à consommation égale (20%), 8% d'éther glycol et 7% d'autres éthers (105).

En 2003, l'enquête Sumer portant sur l'exposition au risque et à la pénibilité du travail en France a révélé que 14,7% des salariés étaient exposés aux solvants, principalement des ouvriers et des employés de commerce et de service (106). L'exposition à au moins un solvant est restée relativement stable en France avec 13,1 % de l'ensemble des salariés exposés à au moins un solvant dans l'enquête élargie de 2010 (107).

1.5.2 Solvants chlorés

Les solvants chlorés sont des hydrocarbures dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par un ou plusieurs atomes de chlore (Cl). Ils appartiennent à la famille des hydrocarbures halogénés.

Le tableau ci-dessous présente les solvants chlorés les plus communs.

Tableau 4 : Principaux solvants chlorés

	Noms communs	Formule
MÉTHANES CHLORES		
Chlorométhane	Chlorure de méthyle	CH ₃ Cl
Dichlorométhane	Chlorure de méthylène (CM)	CH ₂ Cl ₂
Trichlorométhane	Chloroforme (CF)	CHCl ₃
Tétrachlorométhane	Tétrachlorure de carbone (CT)	CCl ₄
ÉTHANES CHLORÉS		
1,1,1- Trichloroéthane		CH ₃ -CCl ₃
ETHENES CHLORÉS		
Trichloroéthylène	Trichloroéthylène (TCE)	CHCl=CCl ₂
Tétrachloroéthylène	Perchloroéthylène (PCE)	CCl ₂ =CCl ₂

Source : Santé Publique France. *Eléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés, 2009(108).*

Les solvants chlorés sont en général utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse dans divers secteurs de la chimie. Ils ont de bonnes propriétés de dissolution et ont été très largement utilisés au début du 20^{ème} siècle, particulièrement pour le dégraissage des métaux et des textiles. Cependant, depuis les années 1970, des réglementations visant à préserver l'environnement et la santé ont été mises en place ce qui a conduit à la diminution progressive de leur utilisation.

La plupart des solvants chlorés sont toxiques ou irritants. Leur exposition peut occasionner des effets aigus (dépression du système nerveux central, dommages pulmonaires, cardiaques, rénaux ou hépatiques) ou des effets chroniques (dépression du système nerveux se manifestant par des maux de tête, troubles de la mémoire et asthénie). Des effets reprotoxiques ont également été rapportés. Certains solvants chlorés sont cancérogènes pour l'homme.

En 2007, 9,26% des hommes en France avaient été exposés à au moins un solvant chloré au cours de leur vie professionnelle. L'exposition au TCE était la plus fréquente (8,46%), loin devant l'exposition au CM, placée en seconde position avec 1,17% d'exposés (109).

La figure suivante schématise brièvement l'historique des utilisations principales des différents solvants chlorés ainsi que leur classification vis-à-vis du risque de cancer.

Trichloroéthylène

A partir de 1950
-Dégraissage de métaux et de textile
-Nettoyage de machine et de matériel d'industrie (colle, peinture, adhésif, plastique etc)

Remplacement partiel du TCE par 1,1,1-trichloroéthane (moins de toxicité lors d'opérations de dégraissage)

France : fixation de valeurs limite et moyenne d'exposition au TCE

Période de suspicions croissantes sur la cancérogénicité du TCE

Interdiction du 1,1,1-trichloroéthane
- Remise en service du TCE
- Diminution de l'utilisation courante du TCE

Dernière Classification du CIRC :

Groupe 1

- Rein : preuves suffisantes
- Foie et lymphôme non-Hodgkinien (LNH) : preuves limitées

1950

1970

1993

1995

2012

Temps (année)

Perchloroéthylène

A partir de 1950
-Nettoyage à sec des vêtements
-Dégraissage de métaux
-Nettoyage de machine et de matériel d'industrie (colle, peinture, adhésif, plastique etc)

Période de suspicions croissantes sur la cancérogénicité du PCE

- Période d'évolution de la réglementation
- Diminution d'utilisation du PCE pour dégraissage le des métaux
- 1993 : Fixation de valeurs limite et moyenne d'exposition au PCE en France

Mise en place de mesures d'encadrement lors du dégraissage des métaux

Dernière Classification du CIRC :

Groupe 2A

- Vessie : preuves limitées

1950

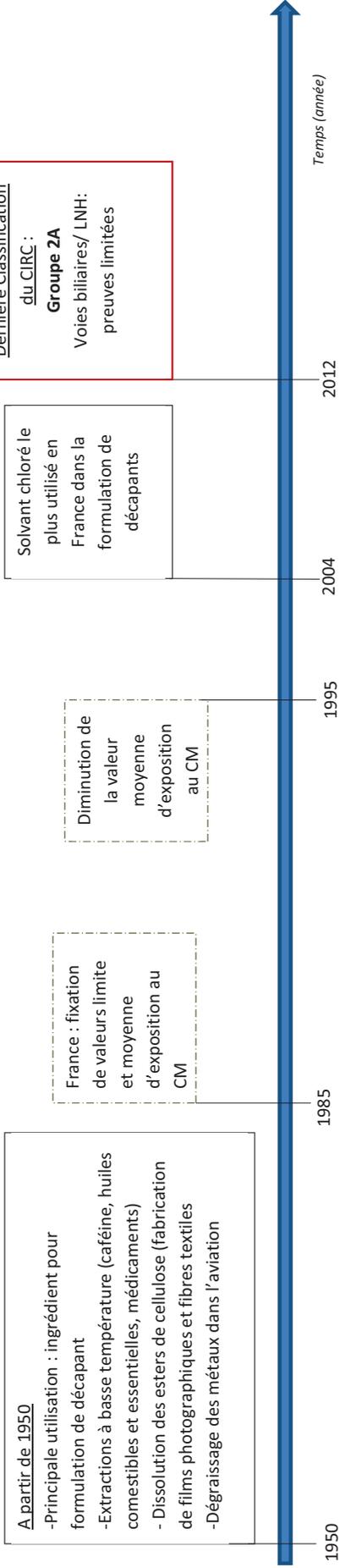
1993

1995

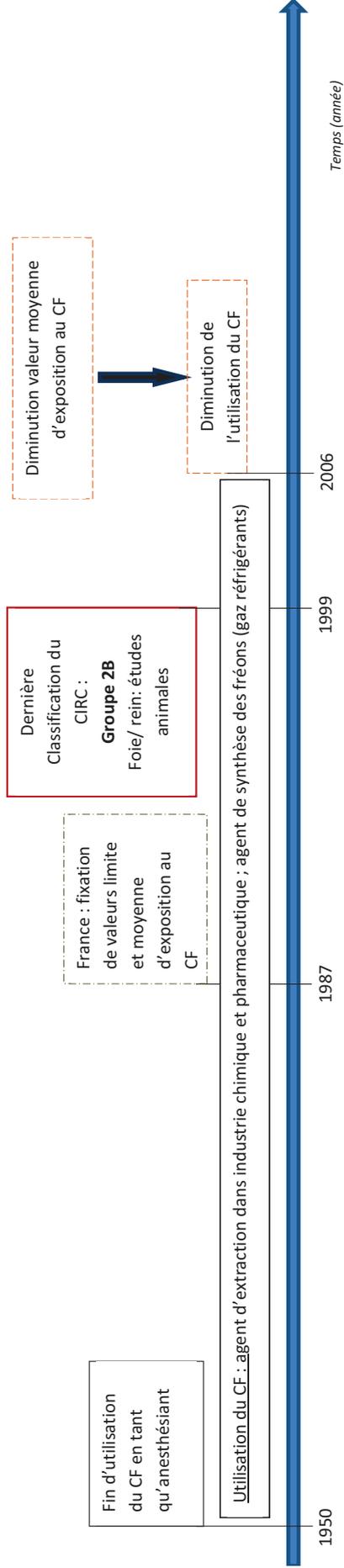
2012

Temps (année)

Chlorure de méthylène



Chloroforme



Tétrachlorure de carbone

Période d'importantes mesures de régulation visant à un meilleur encadrement de l'utilisation du TC

- Nombreuses intoxications chimiques
- Suspensions croissantes sur cancérogénicité
- Suspensions sur un effet destructeur de la couche d'ozone

A partir de 1950

- Extraction des graisses
- Composé d'extincteurs
- Solvant des caoutchoucs
- Détachage de textiles
- Dégraissage des métaux

Utilisation interdite dans l'Union Européenne (exception si dérogation)

Dernière Classification du CIRC :
Groupe 2B
Foie: études animales

1950

1995

1999

Temps (année)

Légende

Information sur l'utilisation du solvant

Réglementation

Suspensions concernant la cancérogénicité du solvant / effets délétères du solvant

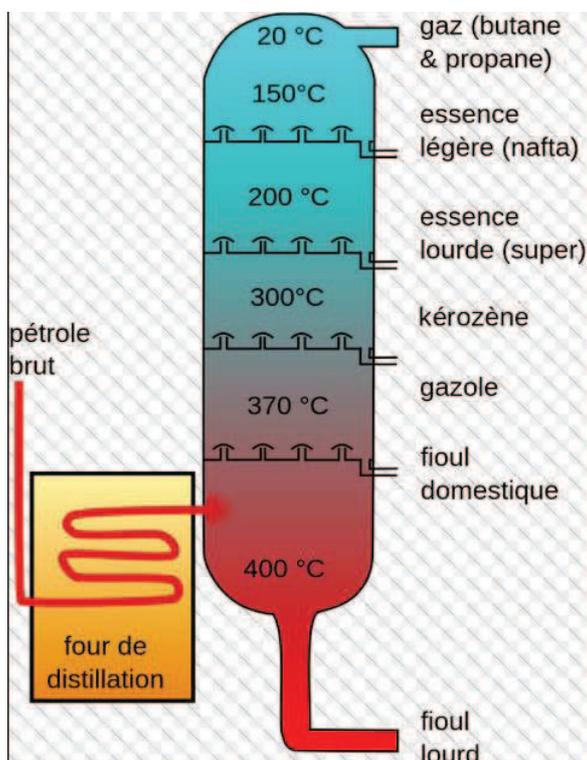
Dernière classification du CIRC

Sources : (108,110–113)

Figure 5 : Historique des utilisations principales des solvants chlorés

1.5.3 Solvants pétroliers

Les solvants pétroliers sont produits par raffinage du pétrole tout comme les carburants. Ils sont composés d'hydrocarbures non substitués et leur composition varie selon la température de distillation des coupes pétrolières (114).



Source : wikimedia commons

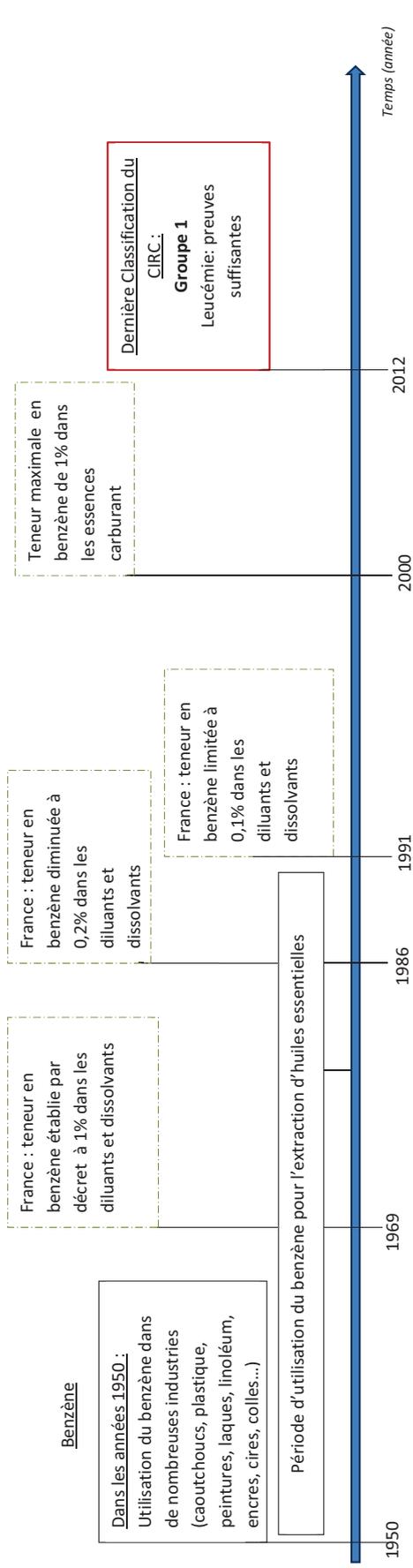
Figure 6 : Schéma des étapes de distillation du pétrole brut et produits pétroliers associés

On distingue deux groupes de solvants pétroliers : les solvants aromatiques composés d'un ou plusieurs cycles benzéniques (benzène, toluène, xylènes...), et les solvants pétroliers non aromatiques constitués d'hydrocarbures linéaires ou cycliques et qui ont des propriétés de dissolution plus faibles.

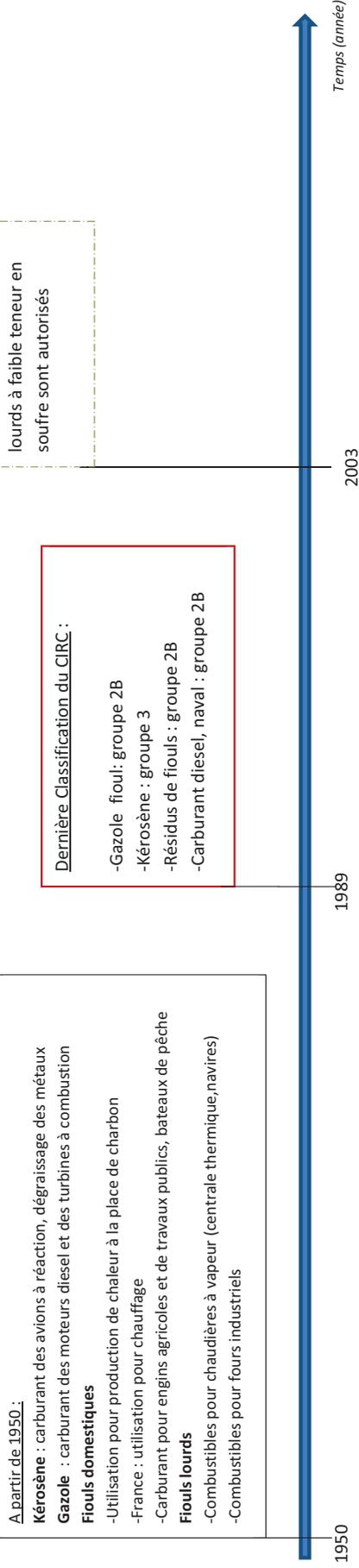
Les solvants pétroliers sont très largement utilisés dans l'industrie principalement comme carburant, solvant ou diluant ou comme agent de dégraissage. Souvent résultats de mélange, leur pouvoir solvant est moyen mais suffit pour de nombreuses applications face à des salissures moyennement tenaces.

En 2005, la consommation française de solvants pétroliers (hors aromatiques) représentait 27% de la consommation totale de solvants (105). Globalement, en France en 2007, 37% des hommes avaient été exposés à au moins un solvant pétrolier au cours de leur carrière, l'exposition au benzène était la plus fréquente (12,5%)(115).

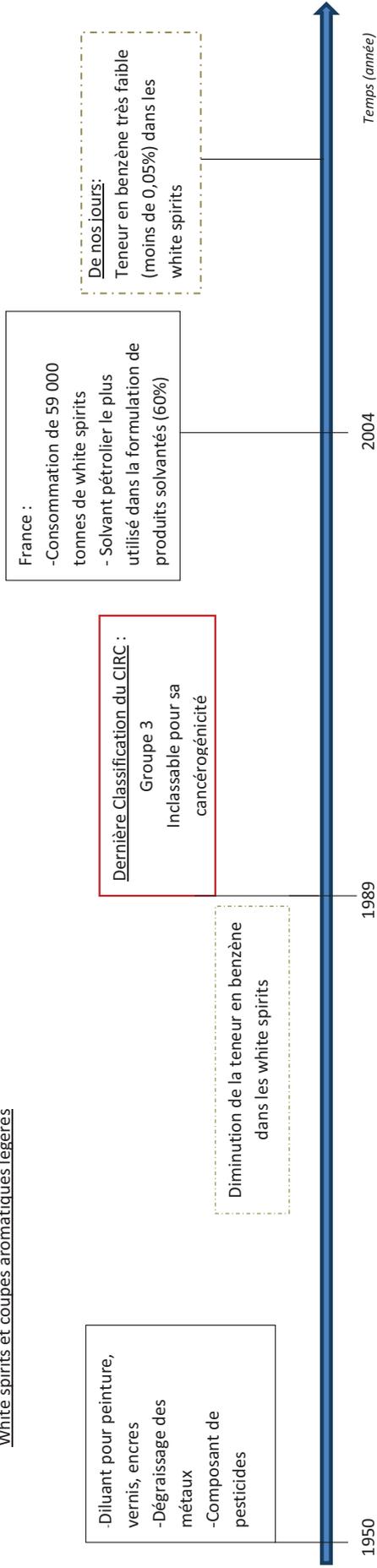
La figure suivante schématise l'historique des utilisations principales des différents solvants pétroliers ainsi que leur classification par le CIRC.



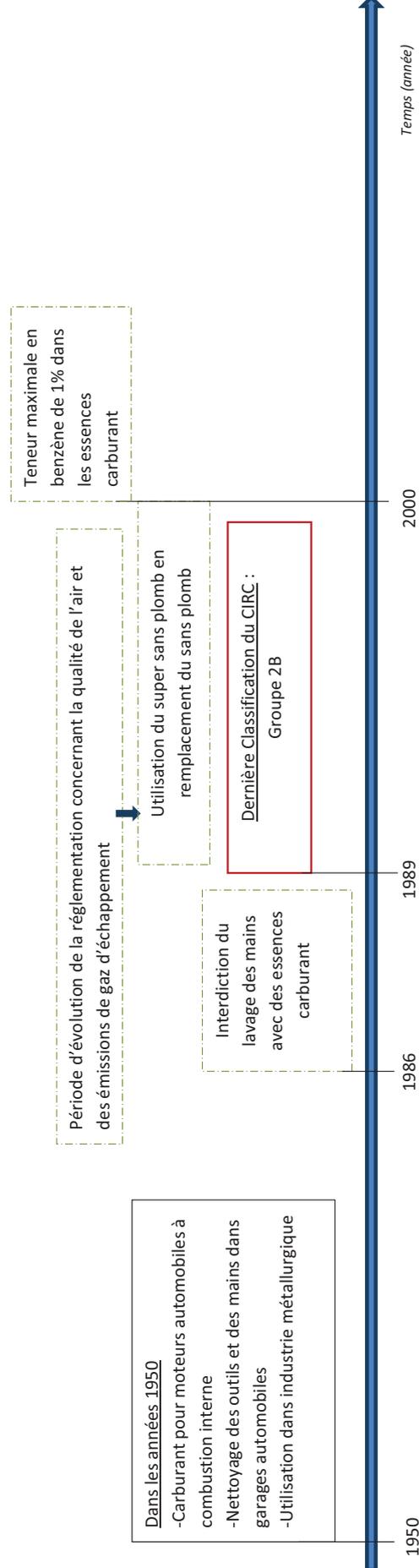
Gazole, fiouls et kérosène



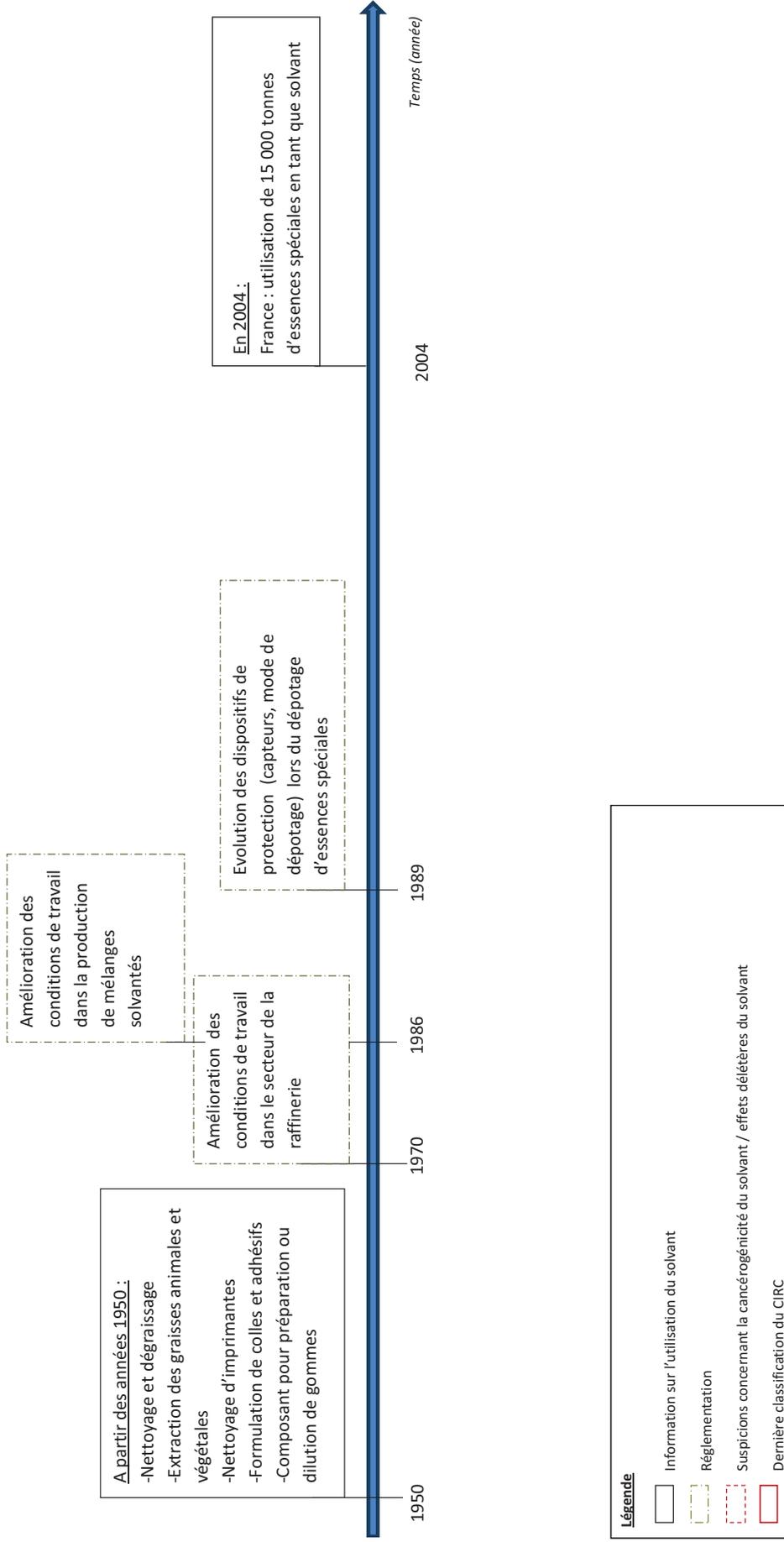
White spirits et coupes aromatiques légères



Essences carburant



Essences spéciales



Sources : (116-118)

Figure 7 : Historique des utilisations principales des solvants pétroliers

1.5.4 Solvants oxygénés

Les solvants oxygénés sont des hydrocarbures comportant un ou plusieurs atomes d'oxygène. Ils peuvent être aliphatiques ou aromatiques et font pour la plupart partie de composés organiques volatiles (COV). En fonction de leur structure chimique, ils peuvent être classés en plusieurs grandes familles. Le tableau ci-dessous présente les différentes familles de solvants oxygénés.

Tableau 5: Solvants ou familles de solvants oxygénés

Familles	Solvants
<i>Cétones</i>	Acétone Méthyléthylcétone Cyclohexanone
<i>Esters</i>	Acétate d'éthyle Acétate de n-butyle Acétate de n-propyle
<i>Alcools</i>	Ethanol n-butanol Isopropanol
<i>Ethers</i>	Ether éthylique Tétrahydrofurane (THF)
<i>Glycols</i>	Ethylène glycol

Source : Santé Publique France, Eléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants ou familles de solvants oxygénés (119).

Les solvants oxygénés sont utilisés dans de très nombreuses formulations et leur efficacité est reconnue dans la préparation de résines. Leur toxicité est relativement faible; ils sont néanmoins très inflammables et engendrent des atmosphères explosives. En milieu industriel, ils doivent donc être manipulés avec précaution. De plus, leur caractère volatile est encadré par la Directive Européenne sur les émissions de solvants (1999) et par diverses certifications visant à réduire les émissions de COV.

En 2004, 52% des solvants utilisés en France étaient des solvants oxygénés dont 90% de type aliphatique. Leur utilisation était prépondérante dans la préparation de formulations à base de solvants ou en tant que solvant propre (105).

En France en 2007 19,3% des hommes avaient été exposés à au moins un solvant oxygéné au cours de leur vie professionnelle. L'exposition la plus fréquente chez les hommes au cours de leur carrière était l'exposition aux alcools (10,9%) suivie de près par l'exposition aux cétones et esters (8,5%). (120).

La figure suivante schématise les historiques des utilisations principales des différents solvants oxygénés ainsi que leur classification par le CIRC.

Cétones et esters

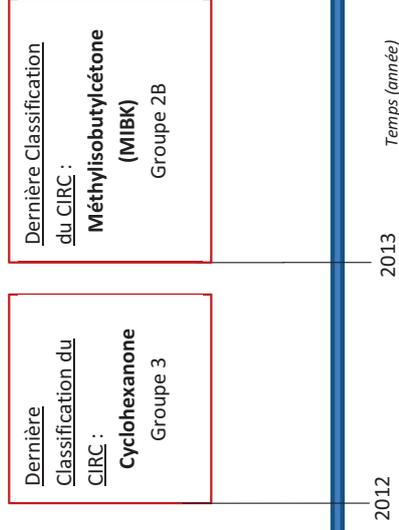
Cétones
-Intermédiaires de synthèse
-Agent d'extraction
-Composant pour formulation (peinture, vernis, encre adhésif)
Esters
-Solvant réactionnel
-Extraction
-Industrie pharmaceutique
-Formulation d'adhésifs

1950

Alcools

-Diluants des encres d'imprimerie, des résines, vernis, peintures, colles
-Agent déshydratant (dégraissant, séchage, nettoyage tenace)
-Excipients pour produits pharmaceutiques ou cosmétiques
-Milieu réactionnel dans l'industrie chimique
-Désinfectant dans le milieu médical
Isopropanol
-Procédé d'impression offset

1950



1999

2012

2013

Temps (année)

Mesures de réglementation des rejets de COV dans l'atmosphère

Mesures de réglementation des rejets de COV dans l'atmosphère

Dernière Classification du CIRC : **Isopropanol** : Groupe 3

1999

Temps (année)

Ether éthylique

Dans les années 1950

Médecine

-Nettoyage des restes de colle liés aux pansements adhésifs

Précédemment utilisé en tant qu'anesthésiant, l'éther éthylique a été remplacé en 1840 par le chloroforme à cause de ses effets secondaires

Chimie

-Solvant réactionnel

-Extraction dans l'industrie et dans laboratoires

1950

1999

Temps (année)

Mesures de réglementation des rejets de COV dans l'atmosphère

Ethylène glycol

Utilisation industrielle de l'EG :

-Antigel et fluide réfrigérant

-Dégivrants pour pare-brise et moteurs à réaction

-Base chimique dans les industries pétrochimiques

1937

1999

Temps (année)

Mesures de réglementation des rejets de COV dans l'atmosphère

Tétrahydrofurane

Utilisation du THF en chimie
-Solvent réactionnel dans l'industrie chimique (principalement pharmaceutique)
-Formulation d'adhésifs
-Diluant pour les résines rigides de PVC

1950

2017

Temps (année)

Dernière classification
du CIRC
Group 2B

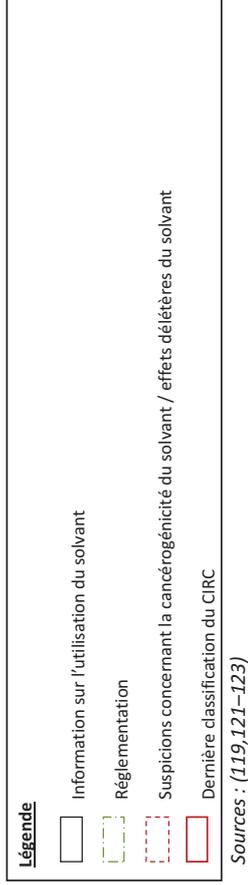


Figure 8 : Historique des utilisations principales des solvants oxygénés

1.5.5 Solvants organiques et cancer

La cancérogénicité des solvants organiques, quelle que soit la localisation de cancer, est revue dans les paragraphes ci-dessous, à travers la classification du CIRC.

1.5.5.1 Solvants chlorés et cancer

Parmi les solvants chlorés, ce sont les effets du TCE et du PCE sur la santé qui sont les plus étudiés.

Le TCE a été classé cancérogène avéré (Groupe 1) par le CIRC chez les humains en raison de son lien causal avec le cancer du rein. Un niveau de preuve élevé a été reconnu en lien avec une augmentation du risque de cancer du foie et du lymphome non-hodgkinien (LNH) (110).

En 2013, le PCE a été classé cancérogène probable en raison de nombreuses associations positives dans les études entre l'exposition professionnelle au PCE et le risque de cancer de la vessie. Quelques associations positives ont également été observées en lien avec le cancer du col de l'utérus, du rein, de l'œsophage et le LNH (110,124) . Néanmoins, les méthodes d'évaluation de l'exposition au PCE sont hétérogènes dans la littérature. Peu d'études ont en effet investigué de manière spécifique l'exposition au PCE en utilisant des indicateurs d'expositions quantitatifs, la plupart ayant utilisé les professions ou les industries dans lesquelles l'exposition au PCE était probable, en particulier le nettoyage à sec.

Parmi les autres solvants chlorés, le CM, le CF et le TC ont été classés cancérogènes possibles pour l'Homme (111–113).

1.5.5.2 Solvants pétroliers et cancer

Dès l'année 1982, l'exposition au benzène a été reconnue cancérogène pour l'homme (groupe 1) en raison de son lien causal dans l'augmentation du risque de leucémie (117), particulièrement de leucémie aigüe non lymphocytaire (39).

1.5.5.3 Solvants oxygénés et cancer

Le potentiel effet cancérogène des solvants oxygénés a très peu été évalué par le CIRC. Dans la famille des cétones, la cyclohexanone et la MIBK ont été classées dans les groupes 3 et 2B (121,122). Par ailleurs, le THF a très récemment été classé dans le groupe 2B (123).

1.5.6 Exposition professionnelle aux solvants organiques et cancer des VADS

Les liens entre les expositions professionnelles aux solvants organiques et les cancers des VADS sont encore à ce jour très peu investigués.

Dans la plupart des études existantes, les méthodes d'évaluation des expositions aux solvants sont hétérogènes : des catégories de travailleurs spécifiques sont parfois considérées et constituent des proxys des expositions professionnelles aux solvants ; quelques autres études ont rassemblé les solvants chlorés,

pétroliers et oxygénés dans une catégorie « tous solvants » ce qui ne permet pas de mettre en évidence l'effet propre de l'exposition professionnelle à un solvant spécifique et ces études sont peu informatives, d'autant plus que leurs résultats sont inconstants. Des excès de risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx (125), et de l'hypopharynx et du larynx (78) ont été retrouvés en lien avec l'exposition professionnelle aux solvants en général alors que d'autres n'ont pas retrouvé d'association (126).

1.5.6.1 Solvants chlorés et cancer des VADS

Une étude européenne de type cas-témoins multicentrique a été conduite entre 1999 et 2002 par Shangina et *al.* L'objectif de cette étude était d'examiner le risque de cancer du larynx lié aux expositions professionnelles. Des hommes âgés de 15 à 79 ans avec des cancers incidents du larynx confirmés histologiquement ont été inclus. Les témoins, de type hospitalier, ont été recrutés et inclus dans les 6 mois après le recrutement des cas. Les expositions professionnelles ont été évaluées au cas par cas par des experts à partir de questionnaires. Au total, 316 cas et 728 témoins ont été inclus dans l'étude. Les analyses étaient ajustées sur l'âge, le pays de résidence, le statut tabagique et la consommation d'alcool. Au final, Shangina et *al.* ont mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer du larynx en lien avec l'exposition aux solvants chlorés chez les hommes (OR=2,18 ; IC95% 1,03 à 4,61) (15 cas/30 témoins). Cependant aucune relation dose-effet n'était retrouvée et l'information sur le type de solvant chloré n'était pas disponible (67).

- **Trichloroéthylène**

Peu d'études ont investigué l'exposition professionnelle au TCE et le risque de cancer des VADS ou d'une de ses localisations anatomiques en particulier et la plupart des études existantes sont des études de cohorte dans lesquelles le nombre de cas de cancers des VADS est faible et les consommations de tabac et d'alcool ne sont pas prises en compte.

Une étude de mortalité, portant sur 14457 travailleurs de la réparation et de la maintenance d'appareils dans l'aviation pendant au moins un an a révélé un ratio de mortalité standardisé proche de 1 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx chez les participants pourtant les plus exposés au TCE (>25 unités-années ; 4 décès ; SMR=1,1 ; IC95% 0,2 ; 5,4). Inversement, dans une étude d'incidence de plusieurs cancers, portant sur plus de 40 000 ouvriers employés depuis au moins trois mois dans des entreprises utilisant du TCE, Raaschou-Nielsen et *al.* ont retrouvé des élévations modérées non significatives de l'incidence de cancer de la cavité buccale et du pharynx (SIR=1,1 ; IC95% 0,90 ; 1,36) et du larynx (SIR=1,2 ; IC95% 0,87 ; 1,52). Ces résultats ont été corroborés par ceux d'Hansen et *al.* qui dans une cohorte nordique poolée, ont retrouvé des SIR augmentés non significatifs pour les cancers du pharynx (SIR= 1,71 ; IC95% 0,74 ; 3,38) et du larynx (SIR=1,46 ; IC95% 0,72 ; 2,61) chez des travailleurs exposés au TCE (127). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Radican et *al.* , dans laquelle un Hazard Ratio (HR) augmenté pour le décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx a été retrouvé chez les travailleurs les plus exposés au TCE (HR=1,33 ; IC95% 0,30 ; 5,97 ; 4 décès) (128). Des SMR élevés non significatifs ont également été rapportés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (SMR=1,25 ; IC95% 0,34 ; 3,21) et du larynx (SMR=1,45 IC95% 0,18 ; 5,25) chez des travailleurs de la fabrication de moteurs de fusée exposés au TCE (129).

- **Perchloroéthylène**

Les études qui ont investigué le lien entre exposition au PCE et le risque de cancer des VADS sont rares et les résultats existants sont inconstants.

Dans une étude portant sur les travailleurs de la fabrication d'aéronefs, Boice et *al.* ont retrouvé des SMR inférieurs à 1 pour les décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx (SMR=0,55 ; IC95% 0,07 ; 1,99) et du larynx (SMR=0,64 ; IC95% 0,02 ; 3,55). Cependant ces analyses portaient sur un faible nombre de cas de décès (2 pour la cavité buccale et le pharynx, 1 pour le larynx) (129). Inversement, dans une cohorte portant sur 1708 travailleurs du nettoyage à sec exposés au PCE, Ruder et *al.* ont reporté un SMR de 2,07 (IC95% 0,94 ; 3,93) pour les décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx (130). Des SMR augmentés mais non significatifs ont été similairement retrouvés dans une cohorte américaine portant sur 5369 travailleurs du nettoyage à sec dont la mortalité par cancer était comparée à celle de la population générale américaine (cavité buccale/pharynx, SMR=1,1 ; (IC95% 0,5 ; 2,0) ; larynx : SMR=1,7 ; (IC95% 0,6 ; 3,7).

Par ailleurs, dans une étude cas-témoins en population générale, Vaughan et *al.* ont examiné l'exposition au PCE chez des travailleurs américains du nettoyage à sec. Dans cette étude, en plus de leur intitulé d'emploi, les participants étaient classés selon leur probabilité d'exposition au PCE (possible : >20% /probable : >50%), et les niveaux cumulés d'exposition au PCE (en ppm/années) étaient également examinés. Contrairement aux études citées précédemment, cette étude était ajustée en plus de l'âge, du sexe et du niveau d'étude, sur les consommations de tabac et d'alcool. Des OR élevés ont été retrouvés chez les travailleurs les plus exposés au PCE, pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (OR=1,4 ; IC95% 0,2 ; 8,7 ; 4 cas exposés) et pour le cancer du larynx (OR=2,5, IC95% 0,3 ; 19,1 ; 2 cas exposés). Des excès de risque modérés non significatifs de ces cancers étaient également retrouvés en lien avec une probabilité d'exposition au PCE supérieure à 20% (131).

- **Chlorure de méthylène**

Seules deux études de cohorte portant sur des travailleurs exposés au CM ont rapporté des résultats en lien avec les cancers des VADS et ces études ne prenaient pas en compte les consommations de tabac et d'alcool. Dans une cohorte d'employés dans la fabrication de films photographique, exposés au MC, Hearne et *al.* n'ont pas retrouvé de surmortalité par cancer de la cavité buccale et du pharynx (SMR=1,0 ; IC95% 0,2 ; 2,9) (132) . Inversement, dans une cohorte portant sur des travailleurs de la production des fibres de cellulose, Laney et *al.* ont trouvé un SMR de 1,50 en lien avec la mortalité par cancer de la cavité buccale, mais ce résultat n'était pas significatif (133).

- **Chloroforme et tétrachlorure de carbone**

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour examiné le lien entre exposition professionnelle au CF ou au TC en lien avec les cancers des VADS.

1.5.6.2 Solvants pétroliers et cancer des VADS

Peu d'études ont à ce jour examiné le lien entre expositions aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS.

Dans une étude de cohorte multicentrique nordique portant sur 19 000 travailleurs de station-service, Lynge et *al.* ont examiné l'exposition aux vapeurs d'essence en lien avec l'incidence de plusieurs cancers. Des surmortalités à la limite de la significativité ont été reportées pour le cancer du pharynx (SIR=1,7 ; IC95% 0,9 ; 2,8) et du larynx (SIR=1,5 IC95% 0,9 ; 2,2) (44). L'étude européenne multicentrique sur le cancer du larynx décrite précédemment a mis en évidence des augmentations modérées de risque associées à l'exposition à l'essence (OR=1,31 ; IC95% 0,88 ; 1,95) et au gazole, fiouls et kérosène (OR=1,20 ; IC 95% 0,80 ; 1,82). En revanche, aucun excès de risque de cancer du larynx n'était retrouvé en lien avec l'exposition aux white spirits (OR=0,81 ; IC95% 0,51 ; 1,30). Les résultats concernant l'hypopharynx n'étaient pas présentés en raison d'un trop faible nombre de cas exposés (<10) (67). Un risque augmenté de cancer du larynx chez les hommes exposés plus de 20 ans aux vapeurs d'essence (OR=1,7 ; IC95% 0,9 ; 3,5) a également été rapporté dans une étude cas-témoins en Uruguay (92).

1.5.6.3 Solvants oxygénés et cancer des VADS

Parmi les solvants oxygénés considérés dans ce travail de thèse, la MIBK, le THF et la cyclohexanone ont été évalués par le CIRC et classés cancérigènes possibles pour les deux premiers et inclassable pour le dernier (voir paragraphe 1.5.5.3). A notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'a examiné le lien entre l'exposition aux solvants oxygénés et le risque de cancer des VADS.

En somme, peu d'études ont, à ce jour, examiné le lien entre expositions professionnelles aux solvants et le risque de cancer des VADS. Cependant, quelques études suggèrent des associations et des risques élevés de cancers des VADS dans des professions exposées aux solvants.

2 Objectifs de la thèse

Le rôle potentiel de certains solvants organiques utilisés en milieu professionnel dans la survenue des cancers des VADS reste encore très peu étudié. Ces substances ont été ou sont encore très largement répandues dans plusieurs industries ; par conséquent un très grand nombre de travailleurs sont exposés.

A ce jour, les études épidémiologiques et animales n'ont permis au CIRC de classer que peu de solvants quant à leur cancérogénicité et le niveau de preuve reste encore insuffisant en ce qui concerne leur lien avec les cancers des VADS.

Dans ce travail de thèse, notre objectif était d'examiner les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et le risque de cancer des VADS, à partir des données d'une étude cas-témoins en population générale, l'étude Icare.

Les solvants ont été étudiées par famille (chlorés, pétroliers, oxygénés). Les analyses ont été restreintes aux hommes, les expositions professionnelles des femmes ayant déjà fait l'objet d'une étude spécifique (134).

3 Matériels et méthodes

3.1 Schéma d'étude

L'étude ICARE (Investigation sur les Cancers Respiratoires et l'Environnement professionnel) est une large étude cas-témoins multicentrique en population générale, conduite en France entre 2001 et 2007 (135). L'objectif général de cette étude était d'examiner des facteurs de risque professionnels des cancers des VADS et du poumon, dans un contexte de connaissances épidémiologiques insuffisantes. L'étude a été réalisée dans des départements couverts par des registres des cancers. Dix registres de cancers sur onze existants lors de la mise en place de l'étude ont accepté de collaborer (Isère, Hérault, Somme, Manche, Calvados, Loire-Atlantique, Vendée, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Doubs). Ces registres couvrent une population représentant en tout 13% de la population générale française.

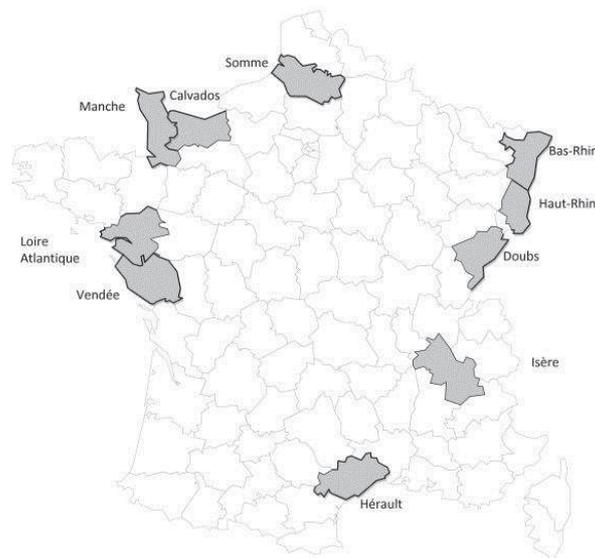


Figure 9: Représentation des 10 registres français inclus dans l'étude ICARE

La distribution de la population active de ces départements par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité était similaire à celle de la population française active en 1999.

Tableau 6 : Distribution de la population active par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité en 1999 : France entière et zone géographique couverte par Icare.

	France* (%)	Zone géographique couverte par ICARE** (%)
Catégorie socio-professionnelle		
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
Electricité, 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
Education	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

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

3.2 Population d'étude

- *Sélection des cas*

Les cas comprenaient tous les patients âgés entre 18 et 75 ans, résidant dans les départements inclus dans Icare, diagnostiqués pendant la période d'étude d'une tumeur maligne primitive de la cavité buccale, du pharynx, des cavités naso-sinusiennes, du larynx ou du poumon confirmée histologiquement (codes de la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} Révision C00-C14; C30-C32 ; C34). Tous les types histologiques étaient pris en compte.

Une procédure particulière a été utilisée pour le recrutement des cas, afin de pallier leur survie parfois courte et le délai d'enregistrement par les registres de cancer. En premier lieu, tous les services hospitaliers et laboratoires d'anatomopathologie qui traitaient ou diagnostiquaient de futurs cas étaient régulièrement contactés par des enquêteurs. Les noms et adresses des cas éligibles ainsi que les coordonnées de leur médecin traitant étaient recueillis. Ces derniers étaient par la suite contactés et lorsqu'ils donnaient leur accord, les patients étaient sollicités pour participer à l'étude. Le contact s'établissait soit par courrier, soit par directement lors d'une consultation ou d'une hospitalisation. Chaque volontaire qui avait signé un consentement était alors interrogé par un enquêteur lors d'un entretien mené face à face puis un prélèvement cytologique buccal sur brosette était réalisé.

Parmi les 4047 cas de cancer des VADS éligibles, 596 (14,7%) n'ont pas été retrouvés, 299 (7,4%) sont décédés avant l'entretien, et 225 (5,6%) n'ont pas pu être interrogés en raison de leur état de santé. Parmi les 2927 cas contactés, 82,5 % soit 2415 cas ont accepté de participer et ont été interrogés dans un délai moyen de 3 mois après leur diagnostic.

Chez les hommes, parmi les 3456 cas de cancer des VADS éligibles, 514 cas (14,9%) n'ont pas été retrouvés, 260 cas (7,5%) sont décédés avant l'entretien et 194 cas (5,6%) avaient un état de santé trop altéré pour être inclus. Parmi les 2488 cas qui ont alors pu être contactés, 434 cas (17,4%) ont refusé de participer à l'étude. Au final, ce sont 2054 cas masculins qui ont été inclus dans l'étude Icare.

Seuls les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (soit 1905 cas) ont été considérés dans ce travail de thèse. Les cas atteints de cancers affectant plusieurs localisations (48 cas) ont été exclus et au total 1857 cas de cancer des VADS ont été inclus dans nos analyses. La figure suivante synthétise les étapes qui ont mené à l'échantillon de cas inclus dans notre étude.

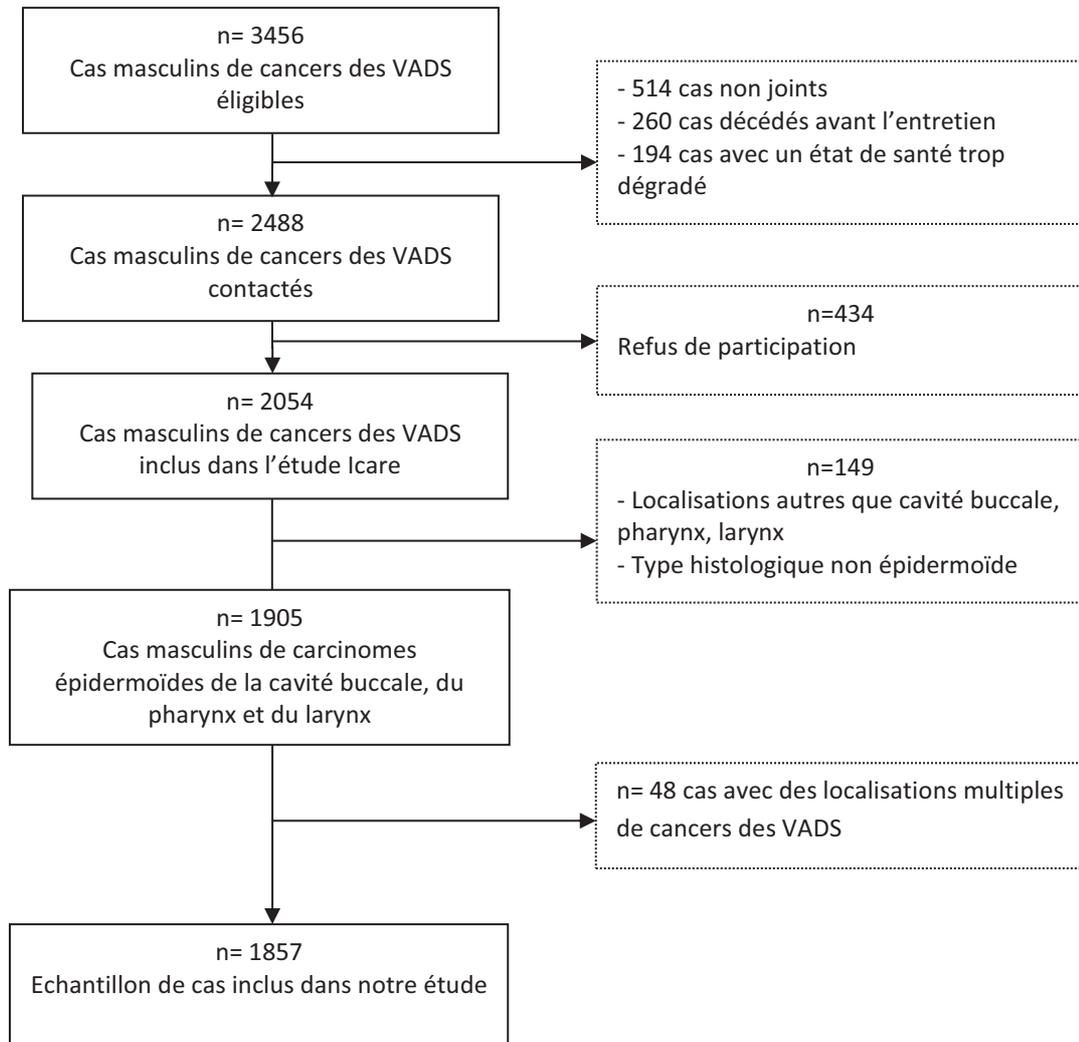


Figure 10 : Diagramme de flux représentant la sélection des cas de notre échantillon d'étude

- **Sélection des témoins**

Les témoins ont été recrutés dans les mêmes départements que les cas de manière aléatoire. Pour ce faire, un institut de sondage a été chargé de mener une procédure d'appels téléphoniques au hasard à partir de l'annuaire téléphonique. Une liste de 53 000 numéros de téléphones fixes a été tirée au sort et à ceux-ci étaient additionnés le chiffre 1 afin d'atteindre les numéros placés sur liste rouge. Les appels ont été effectués par des recruteurs formés, du lundi au samedi et à différents moments de la journée afin de garantir l'équiprobabilité de réponse pour tous les foyers contactés.

Lorsqu'un témoin éligible était contacté chez lui, il était informé des objectifs de l'étude ainsi que des modalités de participation (durée de l'entretien, prélèvement buccal...), et son consentement lui était demandé. En cas d'accord, une lettre d'information lui était envoyée et le témoin éligible était contacté par un enquêteur d'Icare afin qu'un rendez-vous pour l'entretien face à face soit fixé.

Le recrutement a été stratifié de façon à obtenir une distribution par département de résidence, sexe et âge des témoins comparable à celle de l'ensemble des cas (VADS et poumon). Une stratification supplémentaire a

été réalisée afin de rendre la distribution des témoins par catégorie socioprofessionnelle comparable à celle de la population générale vivant dans les départements inclus.

Parmi les 4673 témoins éligibles identifiés, 230 (4,9%) n'ont pas pu être joints par l'enquêteur, 5 (0,1%) sont décédés avant l'entretien et 27 (0,6%) étaient dans un état de santé trop dégradé pour répondre au questionnaire. Parmi les 4411 témoins contactés, 3555 témoins soit 80,6% ont accepté de participer et ont été inclus dans l'étude.

Après restriction aux hommes, parmi les 3169 témoins éligibles identifiés, 190 (6%) n'ont pu être joints, 4 (0,1%) sont décédés avant l'entretien et 19 (0,6%) étaient dans un état de santé trop dégradé pour répondre au questionnaire. Parmi les 3406 témoins masculins contactés, 626 (18,3%) ont refusé de participer à l'étude. Au total, 2780 témoins masculins, soit 81,7% des témoins masculins contactés ont été inclus dans l'étude. La figure suivante synthétise les étapes de recrutement des témoins qui ont mené à l'échantillon de témoins inclus

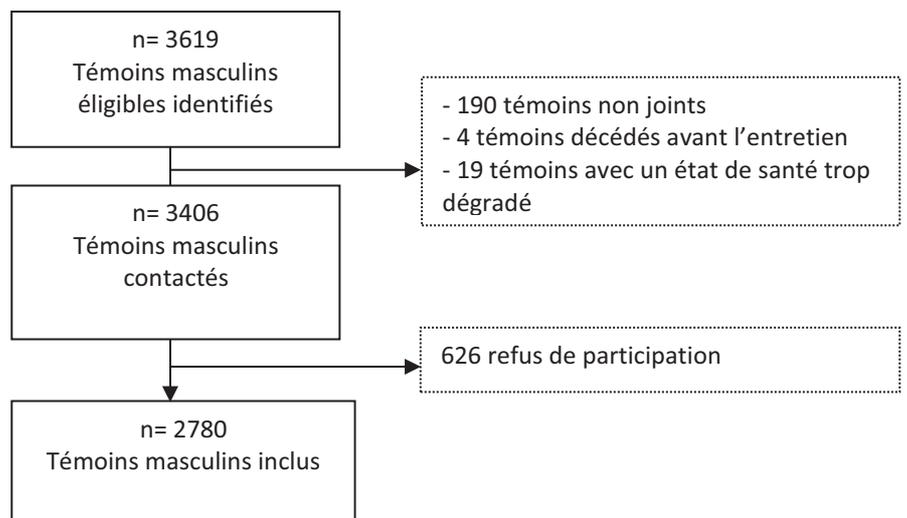


Figure 11: Diagramme de flux de recrutement des témoins masculins de l'étude Icare.

3.3 Recueil des données

Les sujets inclus ont été interrogés par un enquêteur en face à face. Un questionnaire général standardisé leur était administré ; ce dernier comportait des caractéristiques sociodémographiques, l'histoire résidentielle complète, les antécédents médicaux personnels et familiaux, des données anthropométriques, les consommations de tabac et d'alcool ainsi que l'histoire professionnelle détaillée.

3.3.1 Données sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques suivantes ont été recueillies :

- Sexe
- Date de naissance
- Statut marital
- Niveau d'étude le plus élevé (certificat d'étude, certificat d'aptitude professionnelle/ brevet d'études professionnelles/brevet d'études du premier cycle, baccalauréat, études supérieures, autres)

3.3.2 Histoire résidentielle

Les lieux de résidence des participants depuis leur naissance ainsi que le type de logement et la période de construction de celui-ci étaient recueillis. Pour les résidences hors de France, la ville et le pays étaient relevés.

3.3.3 Antécédents médicaux personnels et familiaux

Les antécédents médicaux personnels et familiaux des participants ont été recueillis. Concernant le participant, pour chaque maladie déclarée, l'âge de début de la maladie, la confirmation ou non de la maladie par un médecin et le traitement pris étaient relevés. Pour ce qui relevait des antécédents familiaux, les cas d'asthme, de diabète, ou de cancer au sein de la famille proche du participant (père, mère, frère, sœur) étaient systématiquement recueillis.

3.3.4 Données anthropométriques

Les données anthropométriques recueillies sont le poids et la taille à l'inclusion, le poids dans un délai de 2 ans précédant l'entretien ainsi que le poids à l'âge de 30 ans.

3.3.5 Consommation de tabac

Un sujet était considéré fumeur s'il avait fumé au moins 100 cigarettes au cours de sa vie. L'histoire détaillée de la consommation de cigarettes de chaque sujet était recueillie. Elle incluait des informations sur l'âge de début et de fin du tabagisme (si approprié) ainsi que le statut tabagique au moment de l'entretien. Des périodes de consommation étaient définies par plusieurs paramètres recueillis (âge de début et de fin d'une période de consommation), la consommation quotidienne de tabac, le type de tabac (brun, blond ; filtre ou non ; roulé manuellement ou non), la marque de tabac ainsi que le mode d'inhalation.

Dès qu'une variation d'au moins un de ces paramètres était observée, une nouvelle période de consommation de tabac était définie par l'enquêteur. Les autres formes de tabac (cigares, pipes, cigarillos, tabac à rouler) étaient similairement recueillies.

Toutes les périodes de cessation du tabagisme d'une durée au moins égale à un an étaient relevées.

La durée totale du tabagisme (hors chique et prise) a été calculée, en excluant les chevauchements de périodes de consommation de types de tabac différents. Ceci permettait de calculer des consommations moyennes de tabac « tous types de tabac confondus ». Les quantités étaient rapportées en « nombre/jour » et ont été exprimées en équivalent-grammes (g) de tabac. Une cigarette équivalait à 1 g de tabac, une pipe et un cigarillo à 2 g de tabac et un cigare, à 4 g de tabac.

3.3.6 Consommation d'alcool

Le recueil de la consommation d'alcool s'est effectué de manière similaire à celle de la consommation de tabac. Les dates de début et de fin de consommation et le type d'alcool (vin, bière, cidre, apéritifs, alcools forts) ont été recueillis pour chaque période de consommation régulière. Pour chaque type de boisson, la fréquence de consommation ainsi que le nombre de verres étaient recueillis. Les consommations étaient recueillies en verres standard, un verre standard contenant la même quantité d'alcool pur (environ 12 g) quel que soit le type d'alcool. Si le participant indiquait sa consommation en litres ou en bouteilles, des conversions en nombre de verres étaient réalisées : une bouteille de vin = 6 verres ; un litre de vin = 8 verres ; une canette de bière = 1 verre ; un litre de bière ou de cidre = 4 verres ; une bouteille d'alcool fort = 25 verres.

3.3.7 Histoire professionnelle

Le questionnaire professionnel permettant de retracer la vie professionnelle détaillée des sujets a été réalisé en collaboration avec des hygiénistes industriels. Un premier questionnaire, le calendrier professionnel, a permis de recueillir l'ensemble des épisodes professionnels des sujets. Chaque épisode professionnel était renseigné des dates de début et de fin, du nom et de l'adresse de l'employeur, et de l'intitulé du poste de travail. De plus, en cas de période d'inactivité professionnelle, le motif ainsi que les dates de début et de fin inhérents à cette période étaient relevés.

Dans un second temps, pour chaque épisode professionnel, des paramètres supplémentaires étaient recueillis : le secteur d'activité ou de production de l'entreprise, la quotité de temps de travail (temps plein ou non et sinon, le nombre de mois au total), la description des tâches effectuées (tâche principale, tâches secondaires, fréquence d'exercice, matériel utilisé), ainsi que l'environnement de travail notamment les expositions à certaines nuisances et l'utilisation d'équipement de protection individuelle.

Enfin, si au moins un des épisodes professionnels correspondait à un des 20 secteurs d'activité ou professions d'intérêt dans l'étude Icare, un questionnaire spécialisé était administré aux participants et permettait de guider l'enquêteur lorsque des éléments plus techniques étaient attendus.

- **Questionnaires spécialisés**

Vingt questionnaires spécialisés comportant des questions spécifiques aux professions, tâches ou secteurs d'intérêt suivants ont été élaborés :

1. Agriculture/ Elevage
2. Bâtiment, travaux publics (peintres inclus, plombiers non inclus)
3. Peinture (bâtiment, industrielle, ou autre)
4. Plombiers tuyauteurs
5. Soudage/brasage/ découpage des 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 de travail
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 professions et des secteurs d'activité***

Tous les emplois couvrant l'ensemble de la vie professionnelle de chaque sujet, ont été codés en utilisant la Classification Internationale Type des Professions du Bureau International du travail (CITP-1968) (136) pour les professions et la Nomenclature d'activités Française (NAF) de l'Insee(137) pour le secteur d'activité. Les codeurs ont au préalable été spécifiquement formés afin d'assurer la standardisation du codage et ce dernier a été et réalisé à l'aveugle du statut cas-témoin et régulièrement contrôlé. Les classifications qui ont été choisies et utilisées devaient répondre à plusieurs paramètres. Premièrement, elles devaient permettre une description précise des professions, particulièrement en ce qui concerne les emplois manuels qui faisaient l'objet d'un intérêt particulier dans l'étude des facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires. Parallèlement, elles devaient garantir une comparaison aisée avec d'autres études internationales et enfin permettre l'utilisation de matrices emplois-expositions en population générale. Ainsi la CITP-1968 était la classification optimale car elle regroupait à elle seule tous ces paramètres et elle incluait de surcroît des emplois qui ont désormais disparu et qui ne figurent donc pas dans les classifications plus récentes. Egalement la plus appropriée dans les études épidémiologiques examinant des substances potentiellement dangereuses en milieu professionnel en lien avec des maladies à longue latence, la CITP-1968 a été largement utilisée : les matrices emplois-expositions que nous avons utilisées sont basées sur cette CITP (138,139).

En ce qui concerne le secteur d'activité, la NAF a été choisie car elle est emboîtée dans les classifications européennes (NACE : Nomenclature des Activités économiques dans la Communauté Européenne) et internationale (ICIC : International Standard Industrial Classification).

3.3.8 Questionnaire résumé

Lorsque l'état de santé des participants ne leur permettait de répondre au questionnaire complet (état général altéré/ état de fatigue important) ou si un proche répondait à leur place, une version résumée du questionnaire était administrée. Cette version incluait principalement des informations sur la consommation de tabac et d'alcool, le calendrier professionnel ainsi que le détail de quelques tâches ou expositions spécifiques. Au total, cette version a concerné 210 cas (11,3%) et 60 (2,2%) témoins masculins.

3.3.9 Données cliniques et biologiques

A l'issue de l'entretien, sous le contrôle de l'enquêteur, les sujets s'auto-prélevaient des cellules buccales à l'aide de brochettes (4 par sujet) afin qu'une banque d'ADN soit par la suite constituée.

Des procédures standardisées propres aux registres inclus ont été mises en œuvre afin de valider tous les cas de cancers inclus dans le respect des recommandations internationales (140). La classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3) a été utilisée pour le codage topographique et histologique des tumeurs.

3.4 Evaluation des expositions professionnelles aux solvants par matrices emplois-expositions

Les expositions professionnelles aux solvants organiques ont été évaluées à l'aide de matrice emplois-expositions (MEE), disponible pour chaque familles de solvants.

Pour rappel, les MEE sont des tableaux qui établissent la correspondance entre des intitulés d'emplois (souvent des combinaisons de codes de professions et de secteur d'activité) et plusieurs indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Lorsque ces matrices sont croisées avec l'histoire professionnelle des sujets, plusieurs indices d'exposition à cette ou ces nuisances sont alors obtenus pour chaque sujet.

Les MEE que nous avons utilisées dans ce travail de thèse ont été développées par la Direction Santé-Travail de Santé publique France dans le cadre du programme Matgéné. Elles ont été réalisées par des experts en hygiène industrielle et sont adaptées à la population générale française. Chaque MEE est spécifique d'une substance (ou une famille de substance) et comprend tous les secteurs d'activité et professions susceptibles d'occasionner un niveau d'exposition supérieur à celui de la population hors activité professionnelle. La CITP-1968 et la NAF-2000 ont été utilisées pour le codage des professions et activités, respectivement. Pour chaque substance, différentes périodes calendaires ont été considérées afin de prendre en compte l'évolution de la réglementation et les variations de son utilisation au cours du temps.

Dans ce travail de thèse, nous avons considéré quinze solvants pour lesquels des matrices emplois-expositions étaient disponibles, regroupés en trois grandes familles de solvants :

- ✓ Les solvants chlorés : trichloroéthylène (TCE), perchloroéthylène ou tétrachloroéthylène (PCE), chlorure de méthylène ou dichlorométhane (CM), le chloroforme ou trichlorométhane (CF), et tétrachlorure de carbone (TC)
- ✓ Les solvants pétroliers : benzène (BZ), white spirits (WS), gazole (fiouls et kérosène) (GA), essences carburant (EC) et essences spéciales (ESP)
- ✓ Les solvants oxygénés : cétones et esters (CET), alcools (ALC), éther éthylique (EE), éthylène glycol (EG), tétrahydrofurane (THF)

Chaque MEE fournissait 3 indices d'exposition :

- La **probabilité d'exposition** : cet indice correspond à la proportion de travailleurs exposés à la nuisance d'intérêt dans un emploi donné.
- L'**intensité d'exposition** : cet indice correspond à la concentration moyenne à laquelle est exposée un travailleur pendant l'exécution de tâches occasionnant l'exposition à la nuisance d'intérêt, selon la nature de ces tâches et l'environnement de travail.
- La **fréquence d'exposition** : cet indice correspond à la proportion moyenne du temps de travail durant lequel le travailleur est exposé.

Pour chaque famille de solvants, une MEE supplémentaire a été réalisée afin de fournir des indices d'exposition à *au moins un solvant* de la famille considérée. Pour cette matrice, les hygiénistes ont défini un niveau

d'exposition. Ce dernier indice est un niveau moyen d'exposition sur une journée de travail, construit à l'aide des intensités et fréquences d'exposition de tous les solvants de la famille considérée.

Nous disposons des variables d'exposition suivantes :

- **Le statut d'exposition** (exposé/non exposé) : un sujet est considéré comme exposé si la probabilité d'exposition est non nulle pour au moins un épisode professionnel
- **Probabilité maximale d'exposition** : probabilité la plus élevée rencontrée sur l'ensemble de la carrière du sujet
- **L'intensité maximale d'exposition** : intensité d'exposition la plus forte associée à l'épisode professionnel
- **La fréquence maximale d'exposition** : fréquence d'exposition la plus forte associée à l'épisode professionnel
- **La durée cumulée d'exposition** : somme des durées des épisodes professionnels associés à une probabilité non nulle d'exposition (unité : année)
- **Indice cumulé d'exposition (ICE)** : correspond à la somme des produits de la probabilité, de l'intensité, de la fréquence et de la durée d'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle.

$$ICE = \sum_{\text{vie}} \text{entière} (\text{poids durée} * \text{poids Probabilité} * \text{poids Intensité} * \text{poids Fréquence})$$

Les poids des indices utilisés pour le calcul de l'ICE sont définis comme le milieu des classes des indices fournis par les matrices de Santé Publique France. 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 qui ont élaboré les matrices.

Pour chaque famille de solvants, des périodes ont été retenues pour l'élaboration des MEE. Ces périodes ont été définies par rapport à la législation concernant l'utilisation des solvants (voir figures 5, 6, 7), l'évolution des technologies et l'introduction de systèmes de protection. D'une manière générale, on estime que des améliorations notables dans la mise en place de systèmes de protection dans le milieu industriel ont eu lieu dans les années 1970, puis dans le milieu des années 1980. Dans la famille des solvants pétroliers, les périodes retenues étaient relativement hétérogènes car elles étaient définies par rapport à la teneur en benzène dans les produits pétroliers.

Le tableau suivant résume les différentes périodes prises en compte pour chaque famille de solvants.

Tableau 7 : Périodes retenues pour l'élaboration des MEE aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Famille de solvants	Périodes retenues pour les MEE	Evolutions notables
Solvants chlorés		
Trichloroéthylène, perchloroéthylène, chlorure de méthylène, chloroforme	1950-1969	
	1970-1984	1970 : mise en place de systèmes de protection dans le milieu industriel
	1985-1994	1980 : mise en place de systèmes de protection dans le milieu industriel
	1995-2007	
Tétrachlorure de carbone (TC)	1950-1994	1995 : production et importation interdite dans l'Union Européenne sauf en cas de dérogation
Solvants pétroliers		
Benzène	1970	Décret de 1969 : prise en compte de l'utilisation du benzène dans les activités non spécifiques Amélioration des conditions de travail dans le secteur de la raffinerie et production d'huile essentielle Evolution de la consommation des carburants pour les engins agricoles et du BTP (essence vers gazole)
	1975	Décret de 1973 : disparition de l'utilisation du benzène dans les activités spécifiques Evolution de la consommation des carburants pour les automobiles et les poids lourd (essence vers gazole)
	1980	Décret de 1986 : Réglementation concernant la teneur en benzène de préparations solvantées
	1986	
	1989	Diminution de la teneur en benzène dans l'essence Evolution des solvants d'extraction dans la production d'huiles essentielles
	1995	
Gazole, fiouls et kérosène/ essence carburant	1974-1969	Années 60 : les machines agricoles et de BTP fonctionnent principalement à l'essence
	1970-2005	Années 70 : le gazole a largement remplacé l'essence
	1947-1979 1980-2005	Changement de carburant des voitures et des camions ; changement de l'exposition des pompistes (introduction des stations libre-service)
Kérosène/White-spirit	Avant 1960	Le kérosène est largement utilisé pour le dégraissage des métaux Le kérosène est autant utilisé que les white spirits pour le dégraissage des métaux
	1960-1974	
White spirits	Après 1975	Le kérosène n'est plus utilisé pour le dégraissage des métaux
	1947-1969	Evolution technologique, mise en place de système de protection pour la synthèse des mélanges à base de white-spirit, évolution de la réglementation
	1970-1985 1986-2005	
	1947-1985 1986-2005	Périodes définies pour les postes de production
Essences spéciales	1947-1969	Evolution technologique, mise en place de système de protection pour la synthèse des mélanges à base d'essences spéciales, évolution de la réglementation
	1970-1985 1986-2005	
	1947-1985	
	1986-2005	Périodes définies pour les postes de production
Solvants oxygénés		
	1950-1979	Année 80 : mise en place de systèmes de protection dans le milieu industriel
	1980-2012	

Source : Santé Publique France

Le tableau suivant présente les catégories d'exposition fournies par les matrices pour tous les solvants que nous avons étudiés.

Tableau 8: Catégories des indices d'exposition et valeurs des poids utilisés pour les calculs des indices cumulés.

Probabilité d'exposition	Poids	Fréquence d'exposition	Poids	Solvant	Intensité d'exposition	Poids	Au moins à un solvant Niveau d'exposition	Poids
Solvants chlorés								
≤ 1%	0	≤ 1%	0	Trichloroéthylène	≤ 5 ppm	0	Non exposés	0
2 - 10%	0,05	2 - 10%	0,05	Perchloroéthylène	5 - 25 ppm	15,0	Très faiblement	1
11 - 20%	0,15	11 - 20%	0,15	Chlorure de méthylène	25 - 50 ppm	37,5	Faiblement	2
21 - 30%	0,25	21 - 30%	0,25		50 - 100 ppm	75,0	Moyennement	3
31 - 40%	0,35	31 - 40%	0,35		> 100 ppm	150,0	Fortement	4
41 - 50%	0,45	41 - 50%	0,45		Chloroforme	Non exposés	0	
51 - 60%	0,55	51 - 60%	0,55	Très faiblement		3,125		
61 - 70%	0,65	61 - 70%	0,65	Faiblement		9,375		
71 - 80%	0,75	71 - 80%	0,75	Moyennement		18,750		
81 - 90%	0,85	81 - 90%	0,85	Fortement		50,0		
> 90%	0,95	> 90%	0,95	Tétrachlorure de carbone	Non exposés	0		
					Très faiblement	1,5		
					Faiblement	4,5		
					Moyennement	9,0		
					Fortement	24,0		
Solvants pétroliers								
≤ 1%	0	≤ 0,5%	0	Benzène	Non exposés	0	Non exposés	0
2 - 10%	0,05	0,5 - 5%	0,025		≤ 1 ppm	0,5	Faiblement (1 - 6 ppm)	3,5
11 - 50%	0,30	5 - 30%]	0,175		1 - 5 ppm	3	Moyennement (6 - 40 ppm)	18,0
51 - 90%	0,70	30 - 70%	0,50		5 - 15 ppm	10	Fortement (40 - 100 ppm)	70,0
91 - 100%	0,95	> 70%	0,85	White spirits	> 15 ppm	20		
					≤ 1 ppm	0		
					1 - 20 ppm	10		
					20 - 50 ppm	35		
					≥ 50 ppm	65		
				Essences carburant	≤ 1 ppm	0		
					1 - 50 ppm	25		
					50 - 150 ppm	100		
					> 150 ppm	200		
				Gazole /fiouls/kérosène ; Essences spéciales	Non exposés	0		
					Faiblement	15		
					Moyennement	35		

Probabilité d'exposition	Poids	Fréquence d'exposition	Poids	Solvant	Intensité d'exposition	Poids	Au moins à un solvant Niveau d'exposition	Poids
					Fortement	65		
Solvants oxygénés								
≤ 1%	0	≤ 1%	0	Cétones/esters	Non exposés Très	0	Non exposés	0
2 - 10%	0,05	2 - 10%	0,05	Alcools	faiblement	1	Très faiblement	1
11 - 20%	0,15	11 - 20%	0,15		Faiblement	4	Faiblement	4
21 - 30%	0,25	21 - 30%	0,25		Moyennement	8	Moyennement	8
31 - 40%	0,35	31 - 40%	0,35		Fortement	16	Fortement	16
41 - 50%	0,45	41 - 50%	0,45					
51 - 60%	0,55	51 - 60%	0,55	Ether éthylique	Non exposés	0		
61 - 70%	0,65	61 - 70%	0,65	Ethylène glycol	Faiblement	1		
71 - 80%	0,75	71 - 80%	0,75	Tétrahydrofurane	Moyennement	3		
81 - 90%	0,85	81 - 90%	0,85		Fortement	6		
> 90%	0,95	> 90%	0,95					

Dans l'étude Icare, deux méthodes de calcul ont été utilisées pour les variables d'exposition ce qui a généré deux versions de ces variables. Dans une première version dite « stricte », les variables d'exposition n'étaient calculées que pour les participants n'ayant aucun épisode professionnel manquant dans leur calendrier professionnel. Dans une seconde version, dite « souple » les variables d'exposition étaient calculées pour tous les participants, même si le calendrier professionnel était incomplet.

Dans ce travail de thèse, toutes les variables d'exposition ont été considérées dans leur version « souple », ce qui permettait d'avoir des effectifs plus élevés et de bénéficier d'une meilleure puissance statistique. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec les variables dans leur version « stricte ».

3.5 Variables utilisées

3.5.1 Variables d'exposition principales

Dans la plupart des analyses, chacun des solvants a été analysé séparément. Pour chacun des solvants, les variables résumant l'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle suivantes ont été utilisées :

- **Le statut exposé/non exposé** : avoir une probabilité non nulle d'avoir été exposé au solvant considéré durant sa carrière professionnelle
- **La durée cumulée d'exposition [année]** : correspond à la somme de toutes les durées des emplois exposés au solvant considéré. Dans les analyses, cette variable était considérée en tant que variable qualitative à 4 modalités (non exposé ; exposition courte ; exposition intermédiaire ; exposition longue). La catégorie de référence contenait des sujets qui n'avaient pas été exposés au solvant considéré. Les 3 autres modalités ont été construites à partir des tertiles de durée d'exposition des témoins, qui ont ensuite été arrondis pour une meilleure interprétation.
- **L'indice cumulé d'exposition (ICE)** : exprimé en ppm-année pour le PCE, TCE, CM, BZ, ESP, et EC et en mg/m³-année pour le CF, le CT, le WS, et le GA. Pour chaque solvant, l'ICE était obtenue en sommant les produits de la probabilité (p), de la fréquence (f), de l'intensité (i) et de la durée (d) de chaque épisode professionnel (i), sur l'ensemble de la carrière professionnelle de chaque participant (voir formule ci-dessous) :

$$ICE = \sum_i p_i * f_i * i_i * d_i$$

Nous avons catégorisé l'ICE en variable qualitative à 4 modalités. La catégorie de référence contenait les sujets non-exposés au solvant considéré. Les 3 autres modalités ont été construites selon les percentiles de la distribution de l'ICE chez les témoins : faible : <50^{ème} ; moyen : entre le 50^{ème} et le 90^{ème} ; élevé : > 90^{ème}. Ce découpage avait l'avantage d'examiner le risque de cancer des VADS chez les sujets les plus exposés au solvant considéré.

Pour le CF et le TC, les catégories « moyen » et « élevé » ont été regroupées en raison d'effectifs faibles.

Des analyses portant sur les fréquences, probabilités et intensités maximales d'exposition ont également été réalisées, mais n'apportaient pas d'information complémentaire ; elles ne sont donc pas présentées dans ce document.

3.5.2 Variables d'exposition secondaires

Dans un second temps, pour chaque famille de solvant (chlorés, pétroliers, oxygénés), nous avons défini des variables d'exposition à des combinaisons de solvants. Les combinaisons qui regroupaient au moins 10 cas exposés étaient retenues pour les analyses. La catégorie de référence contenait les sujets qui n'étaient exposés à aucun des solvants de la famille concernée.

3.5.3 Variables dépendantes

La variable dépendante était le statut cas-témoin, c'est-à-dire avoir été diagnostiqué d'un cancer des VADS ou non, au moment de l'entretien.

Dans des analyses par localisation, cinq groupes de localisations ont été définis : cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx et 'cavité buccale ou pharynx non spécifié'. Pour une meilleure clarté, les résultats concernant la dernière catégorie 'cavité buccale ou pharynx non spécifié', par ailleurs difficilement interprétables, ont été rapportés en annexe 1.

3.5.4 Variables d'ajustement

Les analyses ont systématiquement été ajustées sur les variables de stratification, âge et département de résidence, ainsi que sur les consommations de tabac et d'alcool. Dans la majorité des analyses, l'exposition professionnelle à l'amiante a été également prise en compte. Dans un second temps, des ajustements sur la catégorie socio-professionnelle (CSP) et le niveau d'étude ont également été effectués lors d'analyses complémentaires ;

- **Âge à l'entretien** : a été considéré en variable qualitative à 5 classes (< 40 ans ; 40 à 49 ans, 50 ans à 59 ans ; 60 à 69 ans ; ≥ 70 ans).
- **Département de résidence** : a été considéré en variable qualitative nominale à 10 modalités, après que le département du Doubs et le Territoire de Belfort aient été réunis.

- **Consommation de tabac**

La consommation de tabac a été prise en compte à l'aide de trois variables : la quantité de tabac consommée par jour, la durée cumulée du tabagisme et le statut tabagique.

- La quantité de tabac consommée par jour (en gramme/jour). Cette variable a été considérée en tant que variable qualitative à 5 modalités. La modalité de référence représentait les non fumeurs (0 g/j), et les autres modalités ont été construites selon les quartiles de consommation des témoins :] 0-10] ; [11-20] ; [21-25] ; ≥ 25).
- La durée cumulée du tabagisme était la somme des durées de tous les épisodes tabagiques. Elle était exprimée en « années » et était une variable qualitative à 5 modalités définies comme pour la quantité de tabac consommée à partir des quartiles de consommation des témoins. En plus de la modalité contenant les non fumeurs (durée de consommation =0), les modalités étaient les suivantes :] 0-20] ; [21- 30] ; [31- 40] ; ≥ 40).
- Le statut tabagique
Le statut tabagique était considéré en tant que variable qualitative à 3 modalités (non fumeur, ex-fumeur, fumeur actuel). Les ex-fumeurs étaient ceux qui avaient arrêté de fumer depuis au moins 2 ans au moment de l'entretien. Les « fumeurs actuels » étaient ceux qui fumaient encore ou qui avaient arrêté depuis moins de 2 ans au moment de l'entretien.

▪ **Consommation d'alcool**

La consommation d'alcool, exprimée en nombre de verre/jour, a été considérée en tant que variable qualitative à 5 modalités. La modalité de référence contenait les sujets qui avaient une consommation alcoolique quotidienne considérée comme occasionnelle (<0,03 verre/jour). Les autres modalités étaient les suivantes : [0,03-2,00] ; [2,01-5,00] ; [5,01-8,00] ; [8,01-12,00] ; > 12.

▪ **Interaction entre les consommations de tabac et d'alcool**

Il n'y avait pas d'interaction significative entre les consommations de tabac et d'alcool dans notre étude. Nous n'avons donc pas ajusté nos analyses sur ce facteur d'interaction.

▪ **Exposition professionnelle à l'amiante**

Une MEE spécifique pour l'exposition à l'amiante a été développée dans le cadre du programme Matgéné. La méthodologie de construction de cette MEE était similaire à celles des solvants à quelques exceptions près. En effet dans le cas de l'amiante, la fréquence et l'intensité d'exposition étaient fournies à la fois pour des tâches spécifiques effectuées dans les emplois, mais également pour l'exposition due à l'environnement de travail. Les potentielles variations d'exposition au cours du temps étaient également prises en compte en utilisant plusieurs périodes calendaires s'étalant de 1947 à 2007.

L'exposition à l'amiante a été considérée sous forme d'indice cumulé d'exposition (ICE) et catégorisée en 4 classes.

Cet indice cumulé a été calculé selon la formule suivante :

$$ICE_{\text{amiante}} = \sum \{p_i * [(f_{si} * i_{si}) + (f_{ai} * i_{ai})] * d_i\}$$

f_{si} et i_{si} : poids des fréquences et des intensités d'exposition liés aux tâches spécifiques d'un emploi i

f_{ai} et i_{ai} : poids des fréquences et des intensités d'exposition liés à l'environnement d'un emploi.

La catégorie de référence contenait les sujets qui n'avaient jamais été exposés à l'amiante ($ICE_{\text{amiante}}=0$) et les autres modalités ont été construites selon les tertiles d'exposition à l'amiante chez les témoins.

Les poids utilisés correspondaient aux centres de classes de chaque paramètre d'exposition à l'amiante et sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 9: Paramètres d'exposition à l'amiante et poids utilisés pour le calcul des ICE

	Intensité d'exposition (f/ml)				Probabilité d'exposition		Fréquence d'exposition	
	Poids				Poids		Poids	
	Directe	Indirecte	Passive					
< 0,0001	0	0	0	≤ 1%	0	0	0	0
0,0001 - 0,01	0,005	0,0025	0,0005	1 - 5%	0,025] 0 - 5%]	0,025	0,025
0,01 - 0,1	0,05	0,025	0,005	6 - 30%	0,175] 5 - 30%]	0,175	0,175
0,1 - 1	0,5	0,25	0,05	31 - 70%	0,500] 30 - 70%]	0,500	0,500
1 - 10	5	2,5	0,5	> 71 %	0,850	> 70%	0,850	0,850
> 10	20	10	2					

Abréviations : f/ml = fibre par millilitre

▪ **Niveau d'étude**

Le niveau d'étude a été considéré en tant que variable qualitative à 5 modalités (certificat d'étude, CAP/BEP/Brevet, BAC, études supérieures, autres).

▪ **Catégorie socio-professionnelle (CSP)**

La CSP considérée était la catégorie d'actif dont la durée d'exercice était la plus longue durant la vie professionnelle. Cette variable qualitative était catégorisée en 6 catégories : agriculteurs, artisans, cadres, professions intermédiaires, employés et ouvriers.

▪ **Exposition à d'autres solvants**

Dans certaines analyses supplémentaires, l'exposition à un ou plusieurs autres solvants considérés dans ce travail de thèse, a été ajoutée en tant que facteur de confusion.

3.6 Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS (V9.3). Les OR et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés par régression logistique multivariée. Tous les modèles logistiques ont été systématiquement ajustés sur les variables de stratification (âge, département de résidence) et le seuil de significativité retenu était une p-value $\leq 0,05$.

Les analyses statistiques se sont déclinées en 3 grandes parties correspondant globalement chacune à l'étude des 5 solvants d'une famille spécifique. Enfin, une quatrième partie a permis d'aborder la co-exposition à des solvants appartenant à des familles différentes.

Pour chaque famille de solvants, les analyses ont été déclinées selon le plan d'analyse suivant :

- **Analyse descriptive**

Dans une phase d'analyse descriptive, nous avons calculé :

- ✓ les prévalences d'exposition vie entière à chaque solvant.

Pour ce faire, les centres de classes de chaque catégorie de probabilités maximale d'exposition étaient multipliés par le nombre de cas ou de témoins exposés à cette catégorie. Les produits obtenus étaient ensuite sommés puis divisés par le nombre total de sujets de la population considérée.

- ✓ les probabilités d'exposition à chaque solvant
- ✓ les coefficients de corrélations de Spearman entre les indices cumulés d'exposition aux solvants d'une même famille

Enfin, nous avons rapporté les emplois exposés à chacun des solvants.

- **Analyse multivariée**

Les associations entre les différentes variables d'exposition aux solvants et le risque de cancer des VADS ont été étudiées, d'abord pour l'ensemble des cancers des VADS, toutes localisations confondues, puis par localisation (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx et larynx), en utilisant les mêmes variables d'ajustement. Les analyses ont, dans un premier temps, été ajustées sur la durée totale du tabagisme, la consommation de tabac, le statut tabagique, la consommation d'alcool, en plus de l'âge et du département de résidence. Dans un second temps, nous avons ajouté au modèle l'exposition professionnelle à l'amiante. L'ajustement sur l'exposition à l'amiante modifiait le plus souvent les estimations ; dans la suite, les principaux résultats présentés sont donc ceux ajustés sur l'exposition à l'amiante.

Les interactions entre variables d'exposition et tabac, variables d'exposition et alcool, variables d'exposition et exposition à l'amiante ont été testées par des tests de rapports de vraisemblance. Aucune de ces interactions n'était statistiquement significative.

Dans des analyses complémentaires, nous avons ensuite ajouté le niveau d'étude et la CSP dans les modèles.

Pour la durée et l'ICE d'exposition à chacun des solvants, des tests de tendance linéaire ont été effectués en modélisant les médianes des catégories d'exposition au solvant considéré comme une variable continue. Nous avons préalablement vérifié l'absence d'écart à la linéarité en utilisant des splines cubiques restreints (141).

- **Analyses secondaires**

Nous avons examiné le risque de cancer des VADS en lien avec chacun des solvants en ajoutant aux variables d'ajustement de l'analyse principale, les quatre autres solvants de la famille de solvants considérée.

Enfin nous avons examiné les associations entre l'exposition à des combinaisons de solvants et le risque global de cancer des VADS et par localisation.

4 Résultats

4.1 Description de la population d'étude

Le tableau suivant présente les caractéristiques générales de notre échantillon d'étude.

La distribution de l'âge différait légèrement entre les cas et les témoins, mais leur moyenne d'âge était similaire (cas : 58,01±8,50 ; témoins : 58,07±9,92). Les cas avaient un niveau d'étude plus faible que les témoins et étaient plus souvent des ouvriers (63,3% vs 37,9%).

Tableau 10: Caractéristiques générales des cas et des témoins.

	Cas (n=1857)	Témoins (n=2780)
	n (%)	n (%)
Age (années)		
< 40	24 (1,3)	76 (2,7)
[40;49]	286 (15,4)	555 (20,0)
[50;59]	786 (42,3)	825 (29,7)
[60;69]	548 (29,5)	939 (33,8)
≥ 70	213 (11,5)	385 (13,9)
Manquant	0 (0,0)	0 (0,0)
Moyenne ±écart-type	58,01±8,50	58,07±9,92
Niveau d'étude		
Certificat d'étude primaire	544 (29,3)	521 (18,7)
CAP/BEP/Brevet	761 (41,0)	1 081 (38,9)
Baccalauréat	120 (6,5)	310 (11,2)
Etudes supérieures	163 (8,8)	752 (27,1)
Autres	26 (1,4)	19 (0,7)
Manquant	243 (13,1)	97 (3,5)
Catégorie socio-professionnelle (la plus longuement exercée)		
Agriculteurs	49 (2,6)	168 (6,0)
Artisans, commerçants	117 (6,3)	152 (5,5)
Cadres	115 (6,2)	544 (19,6)
Professions intermédiaires	191 (10,3)	564 (20,3)
Employés	190 (10,2)	297 (10,7)
Ouvriers	1175 (63,3)	1 053 (37,9)
Manquant	20 (1,1)	2 (0,1)

Le tableau ci-dessous présente les différentes localisations de cancer incluses dans notre échantillon ainsi que les codes topographiques associés. Notre échantillon de cas incluait 350 cas de cancer de la cavité buccale (18,9%), 543 cas de cancer de l'oropharynx (29,2%), 383 cas de cancer de l'hypopharynx (20,6%), 454 cas de cancer du larynx (24,5%) et 127 cas de cancer de la cavité buccale ou du pharynx non spécifié (6,8%).

Tableau 11 : Localisations des cancers des VADS inclus dans notre étude et codes topographiques associés

Localisation	n (%)	Codes CIM-O-3
Cavité buccale	350 (18,9)	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	543 (29,2)	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	383 (20,6)	C12.9, C13.0-C13.2, C13.8 et C13.9
Cavité buccale ou pharynx non spécifié	127 (6,8)	C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2, C14.8
Larynx	454 (24,5)	C32.0-C32.3 et C32.8-C32.9

Le tableau 12 présente les principales caractéristiques des consommations d'alcool et de tabac des cas et des témoins. Comme attendu, les cas avaient une consommation quotidienne d'alcool supérieure à celle des témoins (> 12 verres/jour : 17,8% vs 2,7%) et étaient plus fréquemment des fumeurs (70,7% vs 26,7%).

Tableau 12 : Description de la population d'étude –consommations de tabac et d'alcool

Consommation d'alcool (verres/jour)	Cas (n=1725) n (%)	Témoins (n=2686) n (%)	OR* [IC95%]
[0,00 ; 0,03]	73 (3,9)	203 (7,6)	1
]0,03 ; 2,00]	235 (12,7)	1157 (43,1)	0,53 [0,39 ; 0,72]
]2,00 ; 5,00 [440 (23,7)	827 (30,8)	1,36 [1,01 ; 1,85]
]5,00 ; 8,00 [384 (20,7)	297 (11,1)	3,39 [2,47 ; 4,66]
]8,00 ; 12,00 [328 (17,7)	130 (4,8)	6,59 [4,66 ; 9,31]
≥ 12,00	331 (17,8)	72 (2,7)	12,68 [8,67 ; 18,54]
Manquant	66 (3,6)	23 (0,8)	
Statut tabagique			
Non fumeur	50 (2,9)	747 (27,8)	1
Ex-fumeur	456 (26,4)	1223 (45,5)	4,92 [3,64 ; 6,64]
Fumeur	1219 (70,7)	716 (26,7)	26,27 [19,50 ; 35,39]
Manquant	7 (0,4)	5 (0,18)	
Quantité de tabac consommée (gramme/jour)			
Non fumeurs	50 (2,9)	747 (27,8)	1
] 0,00 ; 10,00]	199 (11,5)	661 (24,6)	4,20 [3,04 ; 5,80]
]10,00 ;20,00[555 (32,2)	721 (26,8)	10,55 [7,79 ; 14,28]
]20,00 ; 25,00]	359 (20,8)	258 (9,6)	19,43 [14,04 ; 26,89]
>25,00	562 (32,6)	299 (11,1)	28,25 [20,58 ; 38,78]
Manquant	84 (4,5)	72 (2,6)	
Durée totale de tabagisme (années)			
Non fumeurs	50 (2,9)	747 (27,8)	1
] 0 ; 20]	105 (6,1)	735 (27,4)	2,03 [1,44 ; 2,86]
] 20 ; 30]	318 (18,4)	505 (18,8)	8,55 [6,24 ; 11,71]
] 30 ; 40]	718 (41,6)	415 (15,5)	24,02 [17,61 ; 32,76]
> 40	534 (31,0)	284 (10,6)	38,23 [27,52 ; 53,11]
Manquant	15 (0,8)	8 (0,3)	

OR : Odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

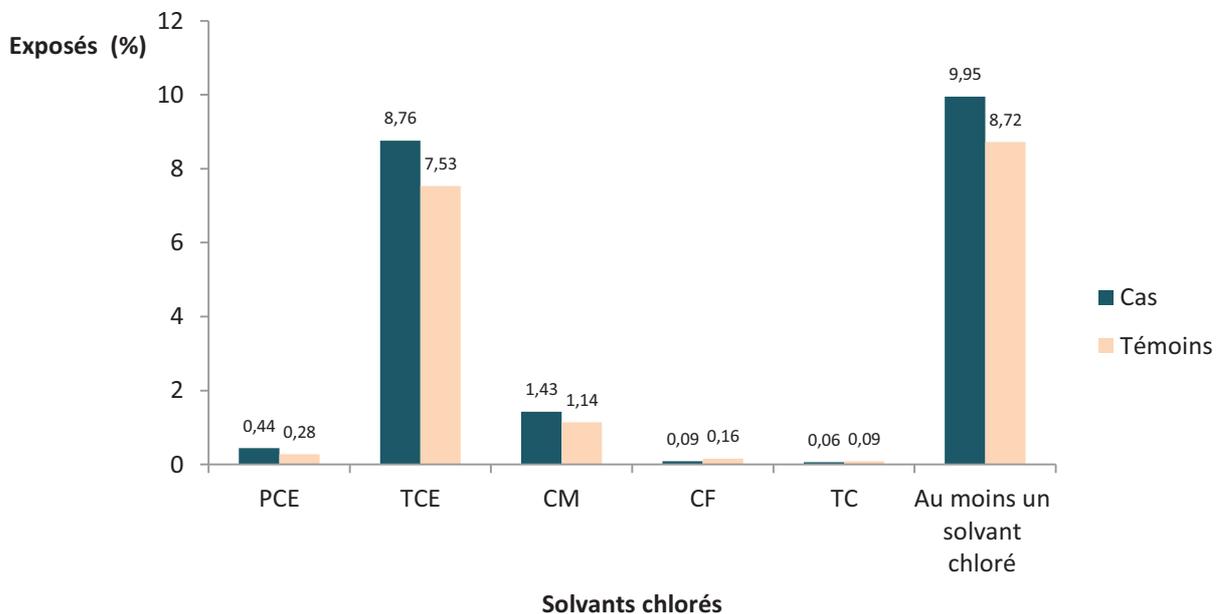
* OR ajusté sur l'âge à l'entretien et le département de résidence

4.2 Exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS

4.2.1 Description de l'exposition professionnelle aux solvants chlorés

- **Prévalences d'exposition vie entière aux solvants chlorés selon le statut cas-témoin**

La figure suivante présente les prévalences d'exposition vie entière aux solvants chlorés chez les cas et chez les témoins. L'exposition la plus fréquente était de loin celle au TCE avec 8,76% des cas et 7,53% des témoins, suivie de l'exposition au CM avec 1,43% des cas et 1,14% des témoins exposés. Les prévalences d'exposition au PCE, CF et CT étaient les plus faibles avec respectivement, 0,44 %, 0,09% et 0,06% des cas et 0,28%, 0,16% et 0,09% des témoins. Globalement, sur l'ensemble de la carrière professionnelle, la prévalence d'exposition à au moins un solvant chloré était plus faible chez les témoins que chez les cas (8,72% vs 9,95%).

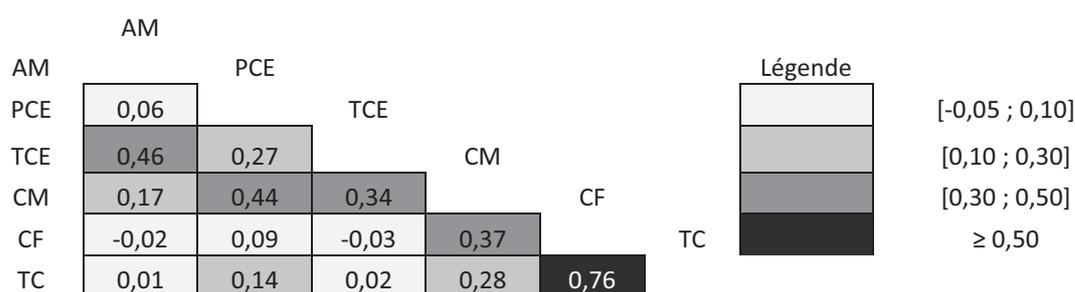


Abréviations : PCE=perchloroéthylène ; TCE=trichloroéthylène ; CM = chlorure de méthylène ; CF =chloroforme ; TC= tétrachlorure de carbone

Figure 12: Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants chlorés chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).

- **Corrélations entre les différents solvants chlorés et entre solvants chlorés et amiante**

La figure 13 présente les corrélations entre les différents solvants chlorés, et entre les solvants chlorés et l'amiante. Les expositions au PCE, CF, TC et au CM étaient très faiblement à faiblement corrélées à l'exposition à l'amiante ($\rho=0,06$; $\rho=-0,02$; $\rho=0,01$; $\rho=0,17$) alors qu'une corrélation moyenne existait entre l'exposition au TCE et l'exposition à l'amiante ($\rho=0,46$). En ce qui concerne les corrélations entre les solvants chlorés, les expositions au PCE, CM et TCE étaient moyennement corrélées entre elles et il en était de même entre le CM, le CF et le TC. Une assez forte corrélation existait entre le chloroforme et le tétrachlorure de carbone ($\rho=0,76$), alors que de très faibles corrélations existaient entre le PCE et le CF ($\rho=0,09$), le TCE et le CF ($\rho=-0,03$) et le TCE et le TC ($\rho=0,02$).



Abréviations : AM=amiante ; PCE=perchloroéthylène ; TCE = trichloroéthylène ; CM= chlorure de méthylène ; CF= chloroforme ; TC= tétrachlorure de carbone.

Figure 13 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants chlorés et à l'amiante chez les témoins

- **Proportion d'exposés aux solvants chlorés selon le statut cas-témoin**

Le tableau 13 présente la proportion d'exposés (ayant une probabilité d'exposition non nulle) aux solvants chlorés en fonction du statut cas-témoin. Les cas étaient en proportion plus nombreux que les témoins à avoir des probabilités d'exposition non nulles au perchloroéthylène (4,14% vs 3,40), au trichloroéthylène (45,40% vs 36,98%) et au chlorure de méthylène (11,29% vs 8,90%), ou plus globalement à au moins un solvant chloré (45,84% vs 38,46%).

Tableau 13: Proportion d'exposés aux solvants chlorés selon le statut cas-témoins

	Cas n (%)	Témoins n (%)
Exposition aux solvants chlorés		
Probabilité non nulle d'exposition		
Perchloroéthylène	76 (4,17)	94 (3,40)
Trichloroéthylène	830 (45,40)	1024 (36,98)
Chlorure de méthylène	206 (11,29)	246 (8,90)
Chloroforme	15 (0,82)	52 (1,88)
Tétrachlorure de carbone	21 (1,15)	49 (1,77)
Au moins un des 5 solvants chlorés	838 (45,84)	1065 (38,46)

- **Emplois exposés aux solvants chlorés**

La distribution des épisodes professionnels exposés aux solvants chlorés par profession est présentée en annexe 2. Les emplois exposés au PCE concernent principalement les ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux (7,4%) suivis de près par les agents de maîtrise (6,7%). Les ajusteurs-monteurs représentaient 13,4% des emplois exposés au TCE, devant les plombiers, soudeurs et tôliers (11,0% des emplois exposés). Les emplois exposés au CM étaient principalement des emplois de travailleurs de la construction (10,6%), et de plombiers, soudeurs et tôliers (9,6%). La majorité des emplois exposés au CF et au TC étaient des biologistes et agronomes (25,1% et 17,4%) respectivement.

4.2.2 Association entre exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS

4.2.2.1 Cancer des VADS, toutes localisations confondues

Les analyses portant sur chaque solvant séparément n'ont pas révélé d'association significative entre les expositions au PCE, TCE, CM, CF et TC et le risque de cancer des VADS (tableau 14). Cependant, une augmentation non significative de risque de cancer était observée chez les sujets les plus exposés au PCE et CM comparés aux non-exposés (OR = 1,81 ; IC95% [0,68 à 4,82] ; OR = 1,42 ; IC95% [0,70 à 2,87], respectivement). Des ajustements supplémentaires sur la CSP (tableau 15) ou le niveau d'étude (tableau 16) ne faisaient varier que marginalement les estimations.

Tableau 14: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS

Exposition	Perchloroéthylène			Trichloroéthylène			Chlorure de méthylène			Chloroforme			Tétrachlorure de carbone			Au moins un des solvants chlorés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2581	1635	1	1686	938	1	2432	1508	1	2619	1691	1	2622	1686	1	1645	930	1	
Oui	89	70	1,04 [0,69 ; 1,59]	989	770	0,93 [0,77 ; 1,36]	238	197	0,91 [0,69 ; 1,18]	51	14	0,58 [0,27 ; 1,26]	48	19	0,60 [0,30 ; 1,19]	1030	778	0,91 [0,75 ; 1,10]	
Durée ²																			
Courte	41	31	1,05 [0,56 ; 1,94]	289	215	0,86 [0,66 ; 1,14]	93	88	0,96 [0,65 ; 1,43]	21	7	0,76 [0,26 ; 2,20]	25	10	0,56 [0,22 ; 1,43]	291	213	0,87 [0,66 ; 1,14]	
Intermédiaire	25	23	1,27 [0,60 ; 2,74]	390	290	0,97 [0,76 ; 1,24]	66	46	0,73 [0,44 ; 1,22]	13	2	0,20 [0,03 ; 1,34]	10	3	0,36 [0,06 ; 2,00]	409	295	0,93 [0,73 ; 1,19]	
Longue	23	16	0,83 [0,37 ; 1,88]	310	265	0,95 [0,73 ; 1,23]	79	63	0,97 [0,62 ; 1,52]	17	5	0,69 [0,18 ; 2,60]	13	6	0,87 [0,25 ; 2,97]	330	270	0,93 [0,72 ; 1,20]	
p-tendance			0,88			0,85			0,67			0,23			0,38			0,69	
ICE																			
Faible	44	36	1,15 [0,64 ; 2,07]	497	391	0,95 [0,75 ; 1,19]	114	107	1,03 [0,71 ; 1,48]	25	5	0,56 [0,16 ; 1,90]	24	7	0,44 [0,15 ; 1,29]	518	397	0,95 [0,75 ; 1,19]	
Moyen	34	20	0,65 [0,31 ; 1,36]	397	313	0,95 [0,74 ; 1,21]	100	63	0,65 [0,43 ; 1,00]	26	9	0,60 [0,22 ; 1,61]	24	12	0,74 [0,30 ; 1,83]	408	291	0,85 [0,67 ; 1,10]	
Elevé	11	14	1,81 [0,68 ; 4,82]	95	66	0,82 [0,54 ; 1,23]	24	27	1,42 [0,70 ; 2,87]							104	90	0,94 [0,64 ; 1,38]	
p-tendance			0,48			0,38			0,97			0,05			0,39			0,51	

Abréviations: ICE= indice cumulé d'exposition ; T= témoins

1-OR ajustés sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante.

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : pour le PCE: durée : < 5, intermédiaire: 5-15, longue : > 15; pour le TCE et l'exposition à au moins 1 des 5 solvants chlorés : courte: <5, intermédiaire : 5-20, longue : > 20; pour le CM et le TC , courte : < 5, intermédiaire : 5 à 15, longue : > 15; pour le CF courte : < 10, intermédiaire : 10 à 20, longue : > 20.

Tableau 15: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec un ajustement supplémentaire sur la CSP

Exposition	Perchloroéthylène			Trichloroéthylène			Chlorure de méthylène			Chloroforme			Tétrachlorure de carbone			Au moins un des solvants chlorés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2581	1635	1	1686	938	1	2432	1508	1	2619	169	262	1686	1	1645	930			
Oui	89	70	0,95 [0,62 ; 1,45]	989	770	0,84 [0,69 ; 1,02]	238	197	0,87 [0,66 ; 1,13]	51	14	0,73 [0,33 ; 1,63]	48	19	0,69 [0,34 ; 1,41]	1030	778	0,84 [0,69 ; 1,01]	
Durée ²																			
Courte	41	31	1,00 [0,53 ; 1,86]	289	215	0,84 [0,63 ; 1,11]	93	88	0,92 [0,62 ; 1,36]	21	7	0,94 [0,31 ; 2,82]	25	10	0,63 [0,24 ; 1,67]	291	213	0,86 [0,65 ; 1,13]	
Intermédiaire	25	23	1,13 [0,53 ; 2,44]	390	290	0,89 [0,70 ; 1,15]	66	46	0,71 [0,43 ; 1,19]	13	2	0,22 [0,03 ; 1,63]	10	3	0,43 [0,07 ; 2,50]	409	295	0,87 [0,68 ; 1,12]	
Longue	23	16	0,79 [0,32 ; 1,61]	310	265	0,78 [0,60 ; 1,02]	79	63	0,92 [0,59 ; 1,44]	17	5	0,91 [0,24 ; 3,49]	13	6	1,05 [0,30 ; 3,63]	330	270	0,78 [0,60 ; 1,01]	
ICE																			
Faible	44	36	1,10 [0,61 ; 1,99]	497	391	0,90 [0,71 ; 1,13]	114	107	1,00 [0,69 ; 1,45]	25	5	0,80 [0,23 ; 2,78]	24	7	0,51 [0,16 ; 1,55]	518	397	0,93 [0,74 ; 1,17]	
Moyen	34	20	0,58 [0,27 ; 1,24]	397	313	0,83 [0,64 ; 1,06]	100	63	0,62 [0,40 ; 0,95]	26	9	0,69 [0,25 ; 1,94]	24	12	0,87 [0,34 ; 2,18]	408	291	0,75 [0,58 ; 0,96]	
Elevé	11	14	1,39 [0,53 ; 3,65]	95	66	0,64 [0,42 ; 1,097]	24	27	1,27 [0,62 ; 2,58]							104	90	0,76 [0,51 ; 1,11]	

Abréviations: ICE= indice cumulé d'exposition ; T= témoins

1-OR ajustés sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et CSP

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : pour le PCE: durée : < 5, intermédiaire: 5-15, longue : > 15; pour le TCE et l'exposition à au moins 1 des 5 solvants chlorés : courte: <5, intermédiaire : 5-20, longue : > 20; pour le CM et le TC , courte : < 5, intermédiaire : 5 à 15, longue : > 15; pour le CF courte : < 10, intermédiaire : 10 à 20, longue : > 20.

Tableau 16: Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec un ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude

Exposition	Perchloroéthylène			Trichloroéthylène			Chlorure de méthylène			Chloroforme			Tétrachlorure de carbone			Au moins un des solvants chlorés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2 498	1445	1	1646	808	1	2354	1323	1	2 534	1 494	1	2 537	1490	1	1 605	801	1	
Oui	86	63	0,93 [0,80 ; 1,19]	943	703	0,97 [0,80 ; 1,19]	230	185	0,92 [0,70 ; 1,21]	50	14	0,83 [0,38 ; 1,83]	47	18	0,71 [0,35 ; 1,47]	984	710	0,96 [0,79 ; 1,17]	
Durée ²																			
Courte	40	29	1,03 [0,54 ; 1,94]	275	194	0,86 [0,66 ; 1,14]	89	83	1,05 [0,70 ; 1,56]	20	2	0,94 [0,31 ; 2,82]	24	10	0,71 [0,27 ; 1,90]	277	193	0,95 [0,71 ; 1,26]	
Intermédiaire	23	18	0,94 [0,41 ; 2,16]	373	271	0,97 [0,76 ; 1,24]	63	40	0,65 [0,38 ; 1,11]	13	1	0,22 [0,03 ; 1,63]	10	3	0,52 [0,10 ; 2,83]	392	274	0,98 [0,76 ; 1,27]	
Longue	23	16	0,78 [0,35 ; 1,76]	295	238	0,95 [0,73 ; 1,23]	78	62	0,99 [0,62 ; 1,57]	17	2	0,91 [0,24 ; 3,49]	13	5	0,88 [0,23 ; 3,29]	315	243	0,93 [0,71 ; 1,22]	
ICE																			
Faible	43	32	1,06 [0,58 ; 1,95]	473	357	1,01 [0,80 ; 1,28]	109	97	1,05 [0,71 to 1,54]	25	3	0,93 [0,28 ; 3,08]	23	7	0,53 [0,17 ; 1,62]	495	363	1,02 [0,81 ; 1,29]	
Moyen	32	19	0,58 [0,27 ; 1,24]	378	285	0,98 [0,79 ; 1,26]	97	61	0,64 [0,41 ; 0,99]	25	2	0,77 [0,27 ; 2,15]	24	11	0,89 [0,35 ; 2,26]	388	263	0,89 [0,69 ; 1,15]	
Elevé	11	12	1,49 [0,54 ; 4,11]	92	61	0,79 [0,52 ; 1,21]	24	27	1,50 [0,73 ; 3,06]				101	84		101	84	0,93 [0,63 ; 1,38]	

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition

1-OR ajustés sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et niveau d'étude

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : pour le PCE: durée : < 5, intermédiaire: 5-15, longue : > 15; pour le TCE et « l'exposition à au moins un des 5 solvants chlorés » : courte: <5, intermédiaire : 5-20, longue : > 20; pour le CM et le TC , courte : < 5, intermédiaire : 5 à 15, longue : > 15; pour le CF, courte : < 10, intermédiaire : 10 à 20, longue : > 20

4.2.2.2 Par localisation de cancer des VADS

Les analyses non ajustées sur l'exposition à l'amiante sont présentées en annexe 3. Un excès de risque significativement augmenté de cancer de la cavité buccale était observé en lien avec un niveau cumulé d'exposition moyen au TCE. Par ailleurs, toujours concernant le risque de cancer de la cavité buccale, l'exposition à au moins un solvant chloré présentait un OR légèrement augmenté non loin de la significativité et plus globalement, un résultat similaire était retrouvé en lien avec le niveau moyen d'exposition à au moins un solvant chloré.

Dans les résultats ajustés sur l'exposition à l'amiante et concernant le risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx (tableau 17), aucune association significative n'était retrouvée et tous les OR associés aux probabilités non nulles d'exposition aux solvants étaient inférieurs à 1.

Tableau 17 : Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

Solvants chlorés	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Perchloroéthylène</i>							
Non exposé	2 581	319	1	Ref	482	1	Ref
Exposé	89	10	0,70	[0,33 ; 1,49]	20	0,99	[0,54 ; 1,80]
<u>Durée</u> ²							
Courte	41	2	0,29	[0,06 ; 1,30]	9	1,02	[0,42 ; 2,48]
Intermédiaire	25	4	1,11	[0,32 ; 3,88]	7	1,48	[0,53 ; 4,17]
Longue	23	4	1,06	[0,30 ; 3,80]	4	0,59	[0,17 ; 2,07]
p-tendance			0,76			0,70	
<u>ICE</u>							
Faible	44	4	0,55	[0,18 ; 1,69]	12	1,39	[0,14 ; 1,40]
Moyen	34	6	0,97	[0,35 ; 2,67]	4	0,44	[0,14 ; 1,40]
Elevé	11	0	-		4	1,81	[0,49 ; 6,62]
p-tendance			0,40			0,79	
<i>Trichloroéthylène</i>							
Non exposé	1 686	172	1	Ref	281	1	Ref
Exposé	989	157	0,99	[0,73 ; 1,35]	223	0,89	[0,68 ; 1,16]
<u>Durée</u> ²							
Courte	289	45	0,92	[0,59 ; 1,42]	67	0,88	[0,60 ; 1,29]
Intermédiaire	390	61	1,02	[0,69 ; 1,52]	81	0,86	[0,60 ; 1,22]
Longue	310	51	1,03	[0,67 ; 1,58]	75	0,93	[0,64 ; 1,34]
p-tendance			0,78			0,72	
<u>ICE</u>							
Faible	497	77	1,00	[0,70 ; 1,42]	121	0,99	[0,73 ; 1,34]
Moyen	397	69	1,20	[0,83 ; 1,74]	84	0,88	[0,63 ; 1,23]
Elevé	95	11	0,87	[0,43 ; 1,76]	18	0,81	[0,45 ; 1,76]
p-tendance			0,90			0,34	
<i>Chlorure de méthylène</i>							
Non exposé	2 432	297	1	Ref	443	1	Ref
Exposé	238	32	0,74	[0,47 ; 1,16]	59	0,91	[0,47 ; 1,16]
<u>Durée</u> ²							
Courte	93	12	0,64	[0,32 ; 1,30]	28	1,00	[0,58 ; 1,73]
Intermédiaire	66	7	0,54	[0,22 ; 1,32]	14	0,76	[0,37 ; 1,56]
Longue	79	13	1,09	[0,54 ; 2,21]	17	0,92	[0,49 ; 1,75]
p-tendance			0,65			0,58	
<u>ICE</u>							
Faible	114	13	0,57	[0,30 ; 1,08]	33	1,07	[0,67 ; 1,72]
Moyen	100	15	0,81	[0,43 ; 1,51]	21	0,73	[0,41 ; 1,27]
Elevé	24	4	1,19	[0,37 ; 3,85]	5	0,88	[0,30 ; 2,57]
p-tendance			0,93			0,51	

Solvants chlorés	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Chloroforme</i>							
Non exposé	2 619	327	1	Ref	496	1	Ref
Exposé	51	2	0,37	[0,08 ; 1,69]	6	0,93	[0,35 ; 2,49]
<u>Durée²</u>							
Courte	21	2	0,80	[0,16 ; 4,04]	3	1,15	[0,29 ; 4,51]
Intermédiaire	13	0	-		1	0,45	[0,04 ; 5,12]
Longue	17	0	-		2	0,91	[0,16 ; 5,33]
p-tendance			0,24			0,65	
<u>ICE</u>							
Faible	25	1	0,45	[0,05 ; 3,91]	1	0,42	[0,05 ; 3,57]
Moyen							
Elevé	26	1	0,35	[0,04 ; 3,43]	5	1,16	[0,37 ; 3,71]
p-tendance			0,47			0,27	
<i>Tétrachlorure de carbone</i>							
Non exposé	2622	328	1	Ref	495	1	Ref
Exposé	48	1	0,13	[0,02 ; 1,00]	7	0,77	[0,23 ; 2,58]
<u>Durée²</u>							
Courte	25	1	0,24	[0,03 ; 1,94]	4	0,77	[0,23 ; 2,58]
Intermédiaire	10	0	-		1	0,59	[0,05 ; 6,69]
Longue	13	0	-		2	0,92	[0,15 ; 5,44]
p-tendance			0,16			0,84	
<u>ICE</u>							
Faible	24	0	-		3	0,74	[0,19 ; 2,91]
Moyen	24	1	0,30	[0,04 ; 2,42]	4	0,92	[0,27 ; 3,12]
Elevé							
p-tendance			0,18			0,84	
<i>Au moins un solvant chloré</i>							
Non exposé	1645	172	1	Ref	276	1	Ref
Exposé	1030	157	0,95	[0,70 ; 1,29]	228	0,90	[0,69 ; 1,17]
<u>Durée²</u>							
Courte	291	44	0,90	[0,58 ; 1,40]	67	0,92	[0,63 ; 1,34]
Intermédiaire	409	61	0,95	[0,64 ; 1,41]	85	0,87	[0,61 ; 1,23]
Longue	330	52	0,99	[0,65 ; 1,51]	76	0,92	[0,64 ; 1,33]
p-tendance			0,96			0,71	
<u>ICE</u>							
Faible	518	77	0,97	[0,69 ; 1,38]	117	0,97	[0,71 ; 1,31]
Moyen	408	64	1,05	[0,72 ; 1,52]	89	0,93	[0,67 ; 1,29]
Elevé	104	16	1,05	[0,57 ; 1,96]	22	0,82	[0,48 ; 1,39]
p-tendance			0,75			0,48	

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : pour le PCE: durée : < 5, intermédiaire: 5-15, longue : > 15; pour le TCE et « l'exposition à au moins un des 5 solvants chlorés »: courte: <5, intermédiaire : 5-20, longue : > 20; pour le CM et le TC , courte : < 5, intermédiaire : 5 à 15, longue : > 15; pour le CF, courte : < 10, intermédiaire : 10 à 20, longue: >

Les analyses non ajustées sur l'exposition à l'amiante en lien avec le risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx sont présentées en annexe 3. Un risque significativement augmenté de cancer de l'hypopharynx a été retrouvé en lien avec l'exposition au TCE, l'exposition à un niveau cumulé élevé de CM et avec l'exposition à au moins un solvant chloré. En ce qui concerne le risque de cancer du larynx, un excès de risque significatif était observé pour un niveau cumulé d'exposition élevé au PCE.

Le tableau 18 présente les associations entre exposition professionnelle aux solvants chlorés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx, ajustées sur l'exposition à l'amiante.

Après ajustement sur l'exposition à l'amiante, les sujets les plus fortement exposés au PCE avaient un risque significativement élevé de cancer du larynx par rapport aux non exposés (OR=3,86 ; IC95% 1,30 ; 11,48) et le risque augmentait significativement avec la durée d'exposition ($p=0,04$).

Parallèlement, un excès de risque de cancer de l'hypopharynx à la limite de la significativité était observé chez les sujets les plus exposés au CM (OR=2,36 ; IC95% [0,98 ; 5,85]) comparativement aux non exposés, mais sans indication de relation dose-effet avec le niveau d'exposition ($p=0,22$). Il n'y avait pas d'autre association significative entre l'exposition professionnelle aux solvants chlorés et le risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx.

Les résultats concernant les associations entre l'exposition aux solvants chlorés et le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx non spécifié sont présentés en annexe 1 et globalement, aucune association significative n'était retrouvée.

Tableau 18 : Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

Solvants chlorés	Témoins		Hypopharynx n = 338		Larynx n = 423		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Perchloroéthylène</i>							
Non exposés	2 581	324	1	Ref	400	1	Ref
Exposé	89	14	1,15	[0,58 ; 2,27]	23	1,29	[0,73 ; 2,28]
<u>Durée</u> ²							
Courte	41	9	1,46	[0,59 ; 3,57]	9	1,17	[0,49 ; 2,76]
Intermédiaire	25	4	1,15	[0,33 ; 4,04]	7	1,56	[0,55 ; 4,39]
Longue	23	1	0,28	[0,03 ; 2,39]	7	1,47	[0,52 ; 4,15]
p-tendance			0,54			0,10	
<u>ICE</u>							
Faible	44	8	1,47	[0,61 ; 3,51]	10	1,29	[0,59 ; 2,85]
Moyen	34	5	0,79	[0,26 ; 2,36]	5	0,69	[0,24 ; 1,99]
Elevé	11	1	0,72	[0,08 ; 6,18]	8	3,86	[1,30 ; 11,48]
p-tendance			0,79			0,04	
<i>Trichloroéthylène</i>							
Non exposés	1 686	176	1	Ref	241	1	Ref
Exposé	989	162	1,04	[0,76 ; 1,41]	182	0,92	[0,69 ; 1,21]
<u>Durée</u> ²							
Courte	289	35	0,74	[0,46 ; 1,18]	53	0,86	[0,57 ; 1,28]
Intermédiaire	390	57	1,02	[0,79 ; 1,60]	78	1,12	[0,79 ; 1,60]
Longue	310	70	1,32	[0,89 ; 1,97]	51	0,75	[0,50 ; 1,11]
p-tendance			0,48			0,09	
<u>ICE</u>							
Faible	497	71	0,86	[0,60 ; 1,24]	101	0,99	[0,72 ; 1,35]
Moyen	397	74	1,08	[0,74 ; 1,56]	65	0,78	[0,55 ; 1,12]
Elevé	95	17	1,05	[0,57 ; 1,96]	16	0,69	[0,38 ; 1,28]
p-tendance			0,60			0,11	
<i>Chlorure de méthylène</i>							
Non exposés	2 432	295	1	Ref	373	1	Ref
Exposé	238	43	1,01	[0,67 ; 1,54]	50	1,01	[0,69 ; 1,48]
<u>Durée</u> ²							
Courte	93	15	0,87	[0,45 ; 1,65]	28	1,37	[0,81 ; 2,32]
Intermédiaire	66	11	0,96	[0,44 ; 2,10]	10	0,76	[0,35 ; 1,66]
Longue	79	17	1,24	[0,64 ; 2,41]	12	0,75	[0,37 ; 1,52]
p-tendance			0,48			0,41	
<u>ICE</u>							
Faible	114	19	0,90	[0,51 ; 1,59]	35	1,46	[0,92 ; 2,32]
Moyen	100	14	0,70	[0,37 ; 1,35]	8	0,37	[0,17 ; 0,80]
Elevé	24	10	2,36	[0,98 ; 5,85]	7	1,51	[0,58 ; 3,94]
p-tendance			0,22			0,69	

Solvants chlorés	Témoins		Hypopharynx n = 338		Larynx n = 423		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Chloroforme</i>							
Non exposés	2 619	334	1	Ref	422	1	Ref
Exposé	51	4	0,70	[0,20 ; 2,47]	1	0,12	[0,02 ; 0,96]
<u>Durée²</u>							
Courte	21	1	0,80	[0,09 ; 7,12]	1	0,41	[0,05 ; 3,63]
Intermédiaire	13	1	0,38	[0,03 ; 4,96]	0	-	
Longue	17	2	0,81	[0,13 ; 5,13]	0	-	
p-tendance			0,48			0,41	
<u>ICE</u>							
Faible	25	2	1,45	[0,27 ; 7,83]	1	0,40	[0,05 ; 3,43]
Moyen	26	2	0,80	[0,16 ; 4,00]	0	-	-
Elevé							
p-tendance			0,26			0,01	
<i>Tétrachlorure de carbone</i>							
Non exposés	2 622		1	Ref		1	Ref
Exposé			0,62	[0,20 ; 1,88]		0,36	[0,12 ; 1,12]
<u>Durée²</u>							
Courte	25	3	0,61	[0,13 ; 2,78]	1	0,19	[0,02 ; 1,58]
Intermédiaire	10	1	0,92	[0,08 ; 10,07]	1	0,52	[0,05 ; 5,48]
Longue	13	1	0,45	[0,05 ; 4,30]	2	0,44	[0,05 ; 4,14]
p-tendance			0,31			0,19	
<u>ICE</u>							
Faible	24	2	0,65	[0,13 ; 3,38]	1	0,25	[0,03 ; 2,43]
Moyen	24	3	1,08	[0,28 ; 4,20]	3	0,64	[0,17 ; 2,43]
Elevé							
<i>Au moins un solvant chloré</i>							
Non exposés	1 645		1	Ref		1	Ref
Exposé			1,01	[0,74 ; 1,37]		0,86	[0,65 ; 1,13]
<u>Durée²</u>							
Courte	291	34	0,73	[0,45 ; 1,17]	53	0,85	[0,57 ; 1,27]
Intermédiaire	409	58	0,98	[0,65 ; 1,47]	78	1,03	[0,73 ; 1,47]
Longue	330	72	1,28	[0,86 ; 1,89]	51	0,69	[0,46 ; 1,02]
p-tendance			0,12			0,22	
<u>ICE</u>							
Faible	518	73	0,87	[0,61 ; 1,25]	108	1,02	[0,75 ; 1,39]
Moyen	408	64	0,93	[0,64 ; 1,36]	53	0,61	[0,42 ; 0,89]
Elevé	104	27	1,38	[0,81 ; 2,36]	21	0,80	[0,46 ; 1,39]
p-tendance			0,26			0,07	

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : pour le PCE: durée : < 5, intermédiaire: 5-15, longue : > 15; pour le TCE et 'l'exposition à au moins 1 des 5 solvants chlorés ': courte: <5, intermédiaire : 5-20, longue : > 20; pour le CM et le TC , courte : < 5, intermédiaire : 5 à 15, longue : > 15; pour le CF, courte : < 10, intermédiaire : 10 à 20, longue : > 20

4.2.2.3 Association entre exposition aux combinaisons de solvants chlorés et risque de cancer des VADS

Dans l'analyse portant sur les combinaisons de solvants chlorés (tableau 19), aucune association significative n'a été retrouvée entre l'exposition aux différentes combinaisons de solvants étudiées et le risque de cancer des VADS, ou d'une localisation spécifiquement. Cependant, bien qu'aucune augmentation du risque de cancer du larynx n'était observée chez les sujets uniquement exposés au TCE (OR=0,84 ; IC95% [0,63 ; 1,12]), ou à la combinaison TCE et CM (OR=0,95 ; IC95% [0,63 ; 1,12]), le risque de cancer du larynx était non significativement augmenté chez les sujets exposés à la combinaison TCE, PCE et CM (OR=1,32 ; IC95% [0,68 ; 2,55]).

Tableau 19 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants chlorés et risque de cancer des VADS

Combinaisons de solvants chlorés ²	Témoins		VADS		Cavité buccale		Oropharynx		Hypopharynx		Larynx	
	n	n= 1693	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]
Non exposés aux solvants chlorés												
TCE	1645	930	171	1	276	1	174	1	241	1	241	1
TCE, PCE	761	557	124	0,93 [0,77 ; 1,13]	159	1,18 [0,87 ; 1,59]	117	0,93 [0,71 ; 1,21]	127	0,99 [0,73 ; 1,35]	127	0,84 [0,63 ; 1,12]
TCE, PCE, CM	19	12	1	0,90 [0,36 ; 2,23]	4	0,39 [0,05 ; 3,19]	2	1,13 [0,33 ; 3,50]	3	0,99 [0,20 ; 4,94]	3	0,90 [0,24 ; 3,16]
TCE, CM	122	131	21	0,91 [0,65 ; 1,27]	39	0,81 [0,47 ; 1,40]	28	0,93 [0,59 ; 1,46]	32	0,99 [0,60 ; 1,65]	32	0,95 [0,59 ; 1,53]
TCE, PCE, CM	62	49	9	1,05 [0,64 ; 1,73]	13	1,00 [0,45 ; 2,26]	10	0,91 [0,45 ; 1,84]	16	1,11 [0,51 ; 2,43]	16	1,32 [0,68 ; 2,55]

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2-Combinaisons contenant au moins 10 cas

Abréviations: PCE=perchloroéthylène; TCE=trichloroéthylène; CM=chlorure de méthylène; CF=chloroforme; TC=tétrachlorure de carbone; OR= odds ratio; IC= intervalle de confiance

4.2.2.4 Association entre exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS avec ajustement supplémentaire sur les autres solvants chlorés

Après avoir vérifié qu'il n'y avait pas d'interaction entre les expositions aux solvants chlorés, nous avons réalisé une analyse secondaire en ajoutant dans les modèles ajustés sur les variables de stratification, les consommations de tabac et d'alcool, et l'exposition à l'amiante, les expositions aux autres solvants chlorés en tant que facteurs de confusion (tableau 20). Aucune association significative n'était retrouvée entre l'exposition aux solvants chlorés et le risque de cancer des VADS. Par rapport aux résultats de l'analyse principale (tableau 14), les OR associées aux probabilités d'exposition (nulle/non nulle) ne variaient que très peu avec des variations relatives (VR) inférieures à 20% (PCE : VR=13% ; TCE : VR= 0% ; CM : VR= 4% ; TC : VR=15%) excepté pour le CF dont l'OR ajusté sur les autres solvants chlorés augmentait de manière non négligeable (VR=38%) mais n'atteignait pas la significativité.

Tableau 20 : Association entre expositions aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants chlorés

Exposition	PCE			TCE			CM			CF			TC		
	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]
Non exposés	2581	1635	1 1,17	1686	938	1 0,93	2432	1508	1 0,95	2619	1691	1 0,80	2622	1686	1 0,69
Exposés	89	70	[0,73 ; 1,87]	984	767	[0,76 ; 1,14]	238	197	[0,69 ; 1,31]	51	14	[0,25 ; 2,52]	48	19	[0,25 ; 1,90]
ICE															
Faible	44	36	1,20 [0,63 ; 2,29]	494	389	0,95 [0,75 ; 1,20]	114	107	1,10 [0,72 ; 1,69]	25	5	0,70 [0,15 ; 3,17]	24	7	0,47 [0,14 ; 1,55]
Moyen	34	20	[0,40 ; 2,08]	395	312	[0,73 ; 1,23]	100	63	[0,42 ; 1,10]	26	9	0,68 [0,14 ; 3,21]	24	12	1,05 [0,24 ; 4,58]
Elevé	11	14	[0,83 ; 7,08]	95	66	[0,49 ; 1,19]	24	27	[0,68 ; 2,94]			-			0,53
p-tendance			0,25			0,27			0,33			-			0,53

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante, expositions aux autres solvants chlorés

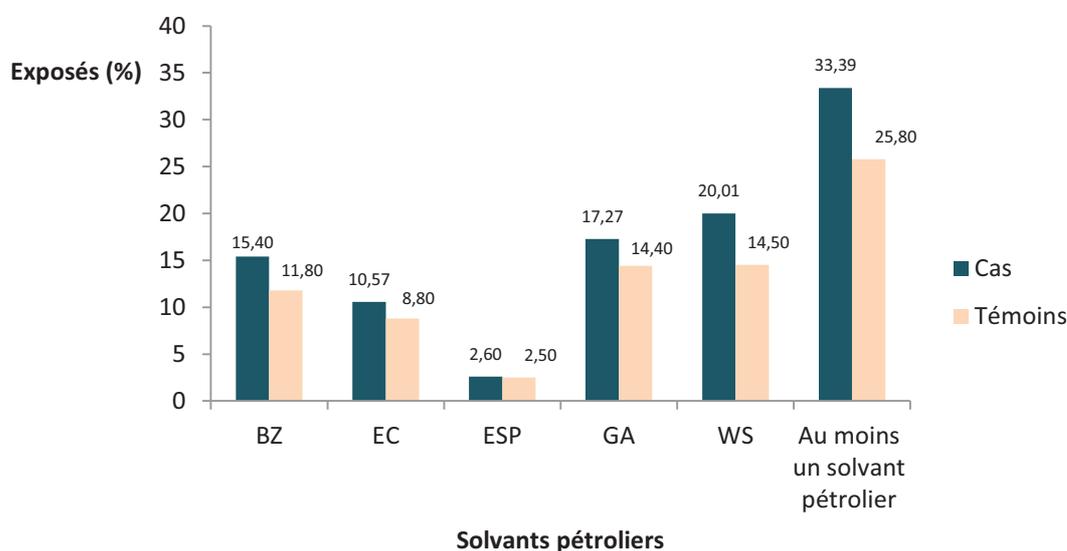
Abbréviations: PCE=perchloroéthylène; TCE=trichloroéthylène; CM=chlorure de méthylène; CF=tétrachlorure de carbone; T= témoins ; Ca =cas ; OR= odds ratio; IC= intervalle de confiance ; ICE= indice cumulé d'exposition

4.3 Exposition professionnelle aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS

4.3.1 Description de l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers

- **Prévalences d'exposition vie entière aux solvants pétroliers selon le statut cas-témoin**

La figure suivante présente les prévalences d'exposition vie entière aux solvants pétroliers chez les cas et chez les témoins. L'exposition la plus fréquente était celle aux WS avec 20,01% des cas et 14,50% des témoins, suivie de l'exposition au GA avec 17,27% des cas et 14,40% des témoins exposés. Les prévalences d'exposition au BZ suivaient de près avec 15,40% chez les cas et 11,80% chez les témoins. Les prévalences d'expositions aux EC et aux ESP étaient les plus faibles avec respectivement, 10,57% et 2,60% des cas et 8,80% et 2,50% des témoins. Globalement, sur l'ensemble de la carrière professionnelle, la prévalence d'exposition à au moins un solvant pétrolier était plus faible chez les témoins que chez les cas (25,80% vs 33,39%).



Abréviations : BZ=benzène ; EC=essences carburant ; ESP = essences spéciales ; GA = gazole, fiouls et kérosène ; WS = white spirits

Figure 14 : Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).

- **Corrélations entre les différents solvants pétroliers, et entre solvants pétroliers et amiante**

La figure 15 présente les corrélations entre les différents solvants pétroliers et l'amiante. L'exposition aux essences spéciales était très faiblement corrélée à l'exposition à l'amiante ($\rho=0,06$) alors qu'une corrélation moyenne existait entre les expositions au BZ, EC, GA et l'exposition à l'amiante ($\rho=0,35$; $\rho=0,29$; $\rho=0,39$). En revanche l'exposition aux WS présentait une assez forte corrélation avec l'exposition à l'amiante ($\rho=0,65$).

En ce qui concerne les corrélations entre les solvants pétroliers, l'exposition au BZ était moyennement corrélée aux expositions aux ESP, EC, GA ($\rho=0,42$; $\rho=0,55$; $\rho=0,46$), et assez fortement aux WS ($\rho=0,62$). De très faibles à faibles corrélations existaient entre les expositions aux ESP et à l'EC ($\rho=0,09$), aux ESP et au GA ($\rho=0,11$), et aux ESP et aux WS ($\rho=0,35$).

L'exposition à l'EC était faiblement corrélée aux WS ($\rho=0,34$) alors qu'elle l'était fortement au GA ($\rho=0,69$). Les expositions aux GA et WS étaient moyennement corrélées ($\rho=0,47$).

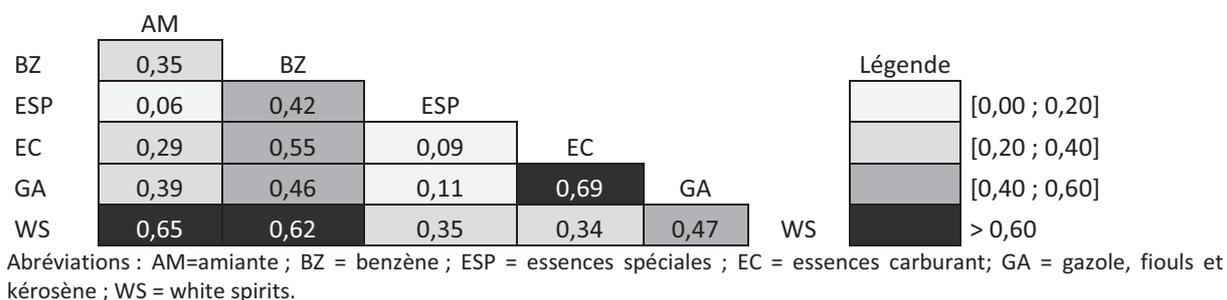


Figure 15 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants pétroliers et à l'amiante chez les témoins

- **Proportion d'exposés aux solvants pétroliers selon le statut cas-témoin**

Le tableau 21 présente la proportion d'exposés (probabilité d'exposition non nulle) aux solvants pétroliers en fonction du statut cas-témoin. Les cas étaient en proportion plus nombreux à avoir des probabilités d'exposition non nulles à tous les solvants pétroliers considérés et plus globalement à au moins un solvant pétrolier (69,42% vs 53,86%), comparativement aux témoins.

Tableau 21 : Proportion d'exposés aux solvants pétroliers selon le statut cas-témoin

	Cas n (%)	Témoins n (%)
Expositions aux solvants pétroliers		
Probabilité non nulle d'exposition		
Benzène	455 (24,92)	568 (20,54)
Essences carburant	426 (23,34)	526 (19,02)
Essences spéciales	166 (9,11)	240 (8,67)
Gazole, fiouls et kérosène	812 (44,44)	952 (34,43)
White spirits	1095 (59,67)	1281 (46,25)
Au moins un des 5 solvants pétroliers	1276 (69,42)	1492 (53,86)

- **Emplois exposés aux solvants pétroliers**

Les professions les plus fréquentes parmi les emplois exposés aux solvants pétroliers sont présentées en annexe 2.

Parmi tous les emplois exposés aux différents solvants pétroliers, les ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision étaient les plus fréquents, pour chacun des solvants pétroliers considérés. Les maçons et charpentiers représentaient également une part importante des emplois exposés au benzène (8,48%), aux white spirits (10,35%) et aux essences spéciales (6,93%). Les emplois de plombiers, soudeurs et tôliers représentaient également une proportion importante des emplois exposés aux différents solvants pétroliers. Les expositions aux essences spéciales concernaient les compositeurs typographes (7,65%) ainsi que les architectes, ingénieurs et techniciens (6,35%).

4.3.2 Association entre exposition professionnelle aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS

4.3.2.1 Cancer des VADS, toutes localisations confondues

Les résultats portant sur les associations entre l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers et le risque de cancer des VADS ont été reportés dans le tableau 22. Aucune association significative n'était retrouvée entre l'exposition au BZ, aux EC, aux ESP, et aux WS et le risque de cancer des VADS. Un léger excès de risque non significatif était observé chez les sujets qui avaient une durée intermédiaire (entre 5 et 15 ans) d'exposition au gazole, fiouls et kérosène comparativement aux sujets non exposés (OR=1,21 ; IC95% [0,94 ; 1,55]), mais l'ajustement ultérieur sur la CSP (tableau 23) ou sur le niveau d'étude (tableau 24) diminuaient les estimations (OR=1,07 ; IC95% [0,83 ; 1,38] ; OR=1,11 ; IC95% [0,83 ; 1,38]). Quel que soit l'ajustement, une diminution significative inattendue du risque de cancer était observée lorsque le niveau d'exposition au gazole, fiouls et kérosène augmentait avec en particulier un risque de cancer des VADS diminué à la limite de la significativité chez les sujets les plus exposés à ces solvants (OR=0,64 ; IC95% [0,42 ; 1,00]) comparativement aux non exposés. Les OR restaient relativement stables après ajustement sur la CSP (tableau 23) ou sur le niveau d'étude (tableau 24) mais l'association se renforçait et devenait significative (OR=0,55 ; [0,36 ; 0,86] ; OR=0,63 ; [0,40 ; 0,98]).

En ce qui concerne, l'exposition à au moins un solvant pétrolier, les sujets exposés à un niveau moyen présentaient un excès de risque significatif de cancer des VADS (OR=1,27 ; IC95% [1,01 ; 1,62]) mais il n'y avait pas d'indication de relation dose-effet avec le niveau d'exposition ($p=0,20$). L'ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude (tableau 24) diminuait légèrement l'estimation et entraînait une perte de la significativité (OR=1,12 ; IC95% [0,87 ; 1,44]). En revanche, l'ajustement supplémentaire sur la CSP (tableau 23) entraînait une diminution sensible de l'estimation d'environ 23,6% (OR=0,97 ; IC95% [0,40 ; 0,98]). De manière inattendue, avec ce même ajustement, un risque diminué non significatif apparaissait chez les sujets les plus exposés à au moins un solvant pétrolier comparativement aux non exposés (OR=0,58 ; IC95% 0,40 ; 0,85) et le risque diminuait significativement au fur et à mesure que le niveau d'exposition augmentait ($p=0,01$). Des résultats similaires étaient observés chez les sujets les plus exposés au BZ qui présentaient, après ajustement sur la CSP (tableau 23), un risque significativement diminué de cancer des VADS (OR=0,55 ; IC95% [0,32 ; 0,94]).

Tableau 22 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS

Exposition	Benzène			Essences carburant			Essences spéciales			Gazole, fiouls et kérosène			White-spirits			Au moins un des solvants pétroliers		
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]
Non	2198	1371	1	2239	1399	1	2527	1657	1	1813	1015	1	1489	740	1,03	1278	562	1
			0,88			0,91			0,93			1,06						1,13
Oui	568	455	[0,72 ; 1,07]	526	426	[0,75 ; 1,11]	240	166	[0,70 ; 1,23]	952	812	[0,89 ; 1,27]	1281	1095	[0,84 ; 1,27]	1492	1276	[0,92 ; 1,39]
Durée²																		
Courte	541	562	[0,67 ; 1,21]	185	142	[0,66 ; 1,25]	91	70	[0,60 ; 1,41]	338	272	[0,72 ; 1,20]	465	380	[0,81 ; 1,34]	541	397	[0,81 ; 1,33]
			0,96			0,89			1,01			1,21			0,97			1,15
Intermédiaire	501	397	[0,71 ; 1,29]	184	158	[0,66 ; 1,20]	80	59	[0,63 ; 1,61]	324	276	[0,94 ; 1,55]	439	348	[0,74 ; 1,25]	501	440	[0,89 ; 1,47]
			0,77			0,90			0,83			1,05			1,08			1,20
Longue	450	440	[0,56 ; 1,07]	157	124	[0,65 ; 1,25]	69	37	[0,48 ; 1,44]	290	260	[0,82 ; 1,35]	377	364	[0,83 ; 1,41]	450	435	[0,93 ; 1,55]
p-tendance			0,15			0,26			0,46			0,57			0,63			0,10
ICE																		
Faible	285	216	[0,65 ; 1,11]	263	233	[0,73 ; 1,22]	120	77	[0,60 ; 1,34]	476	428	[0,89 ; 1,37]	640	494	[0,84 ; 1,34]	746	563	[0,84 ; 1,34]
			0,98			0,95			0,98			1,12			0,98			1,27
Moyen	141	196	[0,74 ; 1,30]	211	163	[0,71 ; 1,28]	96	78	[0,64 ; 1,49]	380	321	[0,88 ; 1,41]	512	456	[0,76 ; 1,25]	596	592	[1,01 ; 1,62]
			0,64			0,52			0,84			0,64			1,08			0,78
Elevé	142	42	[0,37 ; 1,08]	525	28	[0,28 ; 0,94]	24	11	[0,35 ; 2,01]	96	59	[0,42 ; 1,00]	129	142	[0,76 ; 1,55]	150	117	[0,54 ; 1,12]
p-tendance			0,16			0,12			0,39			0,03			0,87			0,20

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2-Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : (benzène et essences carburant) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 10] ; « longue » > 10 ; (essences spéciales) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » > 20 ; (white spirits) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25] ; « longue » > 25 ; gazole, fiouls et kérosène : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15] ; « longue » > 15 ; (au moins un des 5 solvants pétroliers) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 30] ; « longue » : > 30.

Tableau 23 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur la CSP

Exposition	Benzène			Essences carburant			Essences spéciales			Gazole, fiouls et kérosène			White spirits			Au moins un des solvants pétroliers		
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]
Non	2198	1371	1	2239	1399	1	2527	1657	1	1813	1015	1	1489	740	1	1278	562	1
			0,83			0,78			0,91			0,93			0,91			0,93
Oui	568	455	[0,67 ; 1,01]	526	426	[0,64 ; 0,96]	240	166	[0,68 ; 1,21]	952	812	[0,78 ; 1,12]	1281	1095	[0,74 ; 1,13]	1492	1276	[0,75 ; 1,16]
Durée²																		
Courte	541	562	[0,64 ; 1,18]	185	142	[0,62 ; 1,16]	91	70	[0,56 ; 1,34]	338	272	[0,69 ; 1,15]	465	380	[0,78 ; 1,30]	541	397	[0,75 ; 1,25]
			0,90			0,76			1,04			1,07			0,84			0,90
Intermédiaire	501	397	[0,67 ; 1,22]	184	158	[0,56 ; 1,03]	80	59	[0,65 ; 1,68]	324	276	[0,83 ; 1,38]	439	348	[0,64 ; 1,09]	501	440	[0,69 ; 1,18]
			0,70			0,73			0,82			0,84			0,86			0,88
Longue	450	440	[0,51 ; 0,97]	157	124	[0,52 ; 1,02]	69	37	[0,47 ; 1,41]	290	260	[0,64 ; 1,09]	377	364	[0,66 ; 1,13]	450	435	[0,67 ; 1,16]
p-tendance			0,04			0,02			0,43			0,27			0,18			0,39
ICE																		
Faible	285	216	[0,65 ; 1,10]	263	233	[0,62 ; 1,05]	120	77	[0,66 ; 1,51]	476	428	[0,81 ; 1,25]	640	494	[0,78 ; 1,26]	746	563	[0,75 ; 1,21]
			0,84			0,81			0,99			1,01			0,99			0,95
Moyen	141	196	[0,67 ; 1,17]	211	163	[0,62 ; 1,13]	96	78	[0,58 ; 1,36]	380	321	[0,74 ; 1,20]	512	456	[0,63 ; 1,05]	596	592	[0,76 ; 1,26]
			0,55			0,44			0,63			0,55			0,87			0,58
Elevé	142	42	[0,32 ; 0,94]	525	28	[0,24 ; 0,81]	24	11	[0,27 ; 1,51]	96	59	[0,36 ; 0,86]	129	142	[0,60 ; 1,24]	150	117	[0,40 ; 0,85]
p-tendance			0,05			0,05			0,20			0,01			0,37			0,01

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et CSP

2-- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : (benzène et essences carburant) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 10] , « longue » > 10 ; (essences spéciales) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] , « longue » > 20 ; (white spirits) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25] , « longue » > 25 ; gazole , fiouls et kérosène : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15] , « longue » > 15 ; (au moins un des 5 solvants pétroliers) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 30] , « longue » : > 30.

Tableau 24 : Associations entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude

Exposition	Benzène			Essences carburant			Essences spéciales			Gazole, fiouls et kérosène			White spirits			Au moins un des solvants pétroliers			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2057	1130	1	2093	1154	1	2361	1362	1	1701	837	1	1404	606	1	1204	462	1	
			0,87			0,82			0,94			0,97			1,05			1,03	
Oui	529	379	[0,71 ; 1,07]	492	354	[0,66 ; 1,01]	226	146	[0,70 ; 1,26]	884	671	[0,80 ; 1,16]	1186	906	[0,84 ; 1,30]	1386	1050	[0,83 ; 1,29]	
Durée²																			
Courte	190	139	[0,66 ; 1,22]	174	122	[0,61 ; 1,17]	89	65	[0,60 ; 1,45]	321	226	[0,67 ; 1,13]	431	326	[0,85 ; 1,44]	503	340	[0,77 ; 1,30]	
			0,96			0,81			0,99			1,11			0,97			1,05	
Intermédiaire	181	131	[0,70 ; 1,31]	173	127	[0,59 ; 1,10]	72	49	[0,61 ; 1,60]	296	229	[0,86 ; 1,45]	405	290	[0,74 ; 1,28]	469	364	[0,81 ; 1,37]	
			0,76			0,78			0,89			0,91			1,05			1,02	
Longue	158	131	[0,54 ; 1,05]	145	104	[0,55 ; 1,10]	65	32	[0,51 ; 1,56]	267	214	[0,70 ; 1,19]	350	290	[0,80 ; 1,39]	414	345	[0,77 ; 1,34]	
p-tendance			0,11			0,05			0,54			0,55			0,98			0,75	
ICE																			
Faible	267	178	[0,65 ; 1,12]	247	195	[0,63 ; 1,07]	115	65	[0,65 ; 1,49]	443	359	[0,82 ; 1,29]	597	410	[0,87 ; 1,42]	695	463	[0,78 ; 1,28]	1,00
			0,97			0,89			0,96			0,96			0,96			1,12	
Moyen	210	164	[0,73 ; 1,30]	198	134	[0,66 ; 1,22]	89	70	[0,62 ; 1,47]	352	258	[0,75 ; 1,23]	469	378	[0,74 ; 1,25]	551	483	[0,87 ; 1,44]	
			0,58			0,46			0,74			0,63			1,04			0,74	
Elevé	52	37	[0,34 ; 1,00]	47	24	[0,25 ; 0,85]	22	11	[0,31 ; 1,77]	89	52	[0,40 ; 0,98]	120	118	[0,72 ; 1,51]	140	103	[0,50 ; 1,08]	
p-tendance			0,12			0,06			0,31			0,04			0,92			0,14	

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et le niveau d'étude

2-- Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : (Benzène et essences carburant) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 10], « longue » >10 ; (essences spéciales) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20], « longue » > 20 ; (white spirits) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » > 25 ; gazole, fiouls et kérosène : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15.; (au moins un des 5 solvants pétroliers) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 30], « longue » : > 30.

4.3.2.2 Par localisation de cancer des VADS

Les analyses non ajustées sur l'exposition à l'amiante sont présentées en annexe 3. Les associations entre l'exposition aux white spirits et plus globalement à au moins un des cinq solvants pétroliers et le risque de cancer de l'oropharynx étaient significatives avec des OR modérément augmentés. L'exposition aux white spirits et à au moins un solvant pétrolier était significativement associée à un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx et du larynx, respectivement. L'exposition au gazole, fiouls et kérosène était également significativement associée à un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx et était à la limite de la significativité pour le cancer du larynx.

Le tableau 25 présente les associations entre l'exposition aux solvants pétroliers et le risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx. Après ajustement sur l'exposition à l'amiante, aucune association significative n'a été retrouvée. Dans la cavité buccale, un OR élevé de 2,16 (IC95% [0,56 ; 8,29]) était retrouvé en lien avec les niveaux d'exposition les plus élevés aux essences spéciales mais il n'y avait pas d'indication de relation dose-effet entre le niveau d'exposition et le risque de cancer de la cavité buccale ($p=0,88$). Une augmentation modérée non significative du risque de cancer de l'oropharynx était observée en lien avec l'exposition aux white spirits (OR=1,15 ; IC95% [0,85 ; 1,56] et plus globalement avec l'exposition à au moins un des solvants pétroliers (OR=1,28 IC95% [0,94 ; 1,74]). Enfin, une longue durée d'exposition à au moins un solvant pétrolier était associée avec une augmentation modérée du risque de cancer de l'oropharynx proche de la significativité (OR=1,36 IC95% [0,92 ; 2,00]).

Tableau 25 : Association entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

	Témoins	Cavité buccale			Oropharynx		
	n	n Ca	OR ¹	[IC95%]	n Ca	OR ¹	[IC95%]
Solvants pétroliers							
<i>Benzène</i>							
Non exposés	2120	256	1	Ref	386	1	Ref
Exposés	552	73	0,77	[0,54 ; 1,09]	116	0,79	[0,59 ; 1,07]
<u>Durée²</u>							
Courte	232	26	0,61	[0,37 ; 1,02]	48	0,72	[0,47 ; 1,09]
intermédiaire	127	19	0,91	[0,49 ; 1,70]	24	0,74	[0,42 ; 1,29]
Longue	193	28	0,90	[0,53 ; 1,51]	44	0,94	[0,61 ; 1,44]
p-tendance			0,48			0,54	
<u>ICE</u>							
Faible	279	34	0,69	[0,43 ; 1,10]	59	0,85	[0,58 ; 1,24]
Moyen	220	34	0,95	[0,37 ; 1,02]	44	0,68	[0,45 ; 1,05]
Elevé	53	5	0,47	[0,15 ; 1,47]	13	1,05	[0,49 ; 2,23]
p-tendance			0,36			0,76	
<i>Essences carburant</i>							
Non exposés	2161	263	1	Ref	388	1	Ref
Exposés	510	66	0,72	[0,50 ; 1,03]	115	0,83	[0,62 ; 1,11]
<u>Durée²</u>							
Courte	203	29	0,88	[0,53 ; 1,45]	51	0,93	[0,61 ; 1,02]
Intermédiaire	97	10	0,51	[0,23 ; 1,13]	25	0,87	[0,50 ; 1,53]
Longue	210	26	0,68	[0,41 ; 1,14]	38	0,68	[0,44 ; 1,06]
p-tendance			0,05			0,77	
<u>ICE</u>							
Faible	257	33	0,72	[0,45 ; 1,13]	70	0,98	[0,69 ; 1,40]
Moyen	205	28	0,82	[0,49 ; 1,38]	36	0,63	[0,40 ; 1,00]
Elevé	48	4	0,34	[0,10 ; 1,21]	8	0,62	[0,25 ; 1,54]
p-tendance			0,18			0,40	
<i>Essences spéciales</i>							
Non exposés	2439	303	1	Ref	458	1	Ref
Exposés	234	26	0,84	[0,50 ; 1,39]	44	0,92	[0,60 ; 1,40]
<u>Durée²</u>							
Courte	116	13	0,74	[0,37 ; 1,48]	24	0,91	[0,52 ; 1,60]
Intermédiaire	42	6	1,20	[0,42 ; 3,41]	9	1,27	[0,53 ; 3,09]
Longue	76	7	0,80	[0,31 ; 2,11]	11	0,71	[0,31 ; 1,63]
p-tendance			0,88			0,25	
<u>ICE</u>							
Faible	118	11	0,70	[0,33 ; 1,50]	20	0,79	[0,43 ; 1,46]
Moyenne	93	12	0,79	[0,38 ; 1,67]	21	1,02	[0,56 ; 1,88]
Elevé	23	3	2,16	[0,56 ; 8,29]	3	1,16	[0,28 ; 4,72]
p-tendance			0,88			0,46	

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n Ca	OR ¹	[IC95%]	n Ca	OR ¹	[IC95%]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>							
Non exposés	1753	183	1	Ref	291	1	Ref
Exposés	918	146	0,99	[0,73 ; 1,34]	212	0,92	[0,71 ; 1,19]
<u>Durée²</u>							
Courte	309	59	1,24	[0,82 ; 1,87]	66	0,78	[0,54 ; 1,14]
Intermédiaire	290	39	0,91	[0,57 ; 1,45]	64	1,02	[0,40 ; 1,49]
Longue	319	46	0,83	[0,54 ; 1,28]	81	0,93	[0,66 ; 1,33]
p-tendance			0,08			0,59	
<u>ICE</u>							
Faible	460	74	1,10	[0,76 ; 1,59]	131	1,12	[0,83 ; 1,51]
Moyen	366	62	1,03	[0,69 ; 1,52]	64	0,69	[0,48 ; 1,00]
Elevé	92	8	0,39	[0,16 ; 0,95]	16	0,68	[0,35 ; 1,29]
p-tendance			0,05			0,07	
<i>White spirits</i>							
Non exposés	1436	132	1	Ref	199	1	Ref
Exposés	1240	197	0,97	[0,68 ; 1,38]	306	1,15	[0,85 ; 1,56]
<u>Durée²</u>							
Courte	489	69	0,82	[0,54 ; 1,26]	133	1,25	[0,88 ; 1,77]
Intermédiaire	336	59	1,07	[0,67 ; 1,69]	60	0,89	[0,58 ; 1,36]
Longue	415	69	1,11	[0,72 ; 1,73]	112	1,21	[0,83 ; 1,77]
p-tendance			0,22			0,45	
<u>ICE</u>							
Faible	620	86	0,93	[0,62 ; 1,39]	136	1,17	[0,83 ; 1,65]
Moyen	494	89	0,98	[0,64 ; 1,49]	131	1,10	[0,77 ; 1,59]
Elevé	126	22	1,16	[0,62 ; 2,14]	38	1,18	[0,70 ; 1,99]
p-tendance			0,43			0,83	
<i>Au moins un solvant pétrolier</i>							
Non exposés	1231	102	1	Ref	149	1	Ref
Exposés	1445	227	1,03	[0,72 ; 1,48]	356	1,28	[0,94 ; 1,74]
<u>Durée²</u>							
Courte	495	64	0,89	[0,57 ; 1,38]	119	1,27	[0,88 ; 1,82]
Intermédiaire	542	95	1,14	[0,75 ; 1,73]	121	1,17	[0,81 ; 1,68]
Longue	408	67	1,06	[0,67 ; 1,68]	115	1,36	[0,92 ; 2,00]
p-tendance			0,39			0,25	
<u>ICE</u>							
Faible	722	106	1,05	[0,70 ; 1,57]	168	1,32	[0,94 ; 1,85]
Moyen	577	98	1,06	[0,70 ; 1,60]	152	1,24	[0,87 ; 1,77]
Elevé	146	22	0,78	[0,41 ; 1,50]	31	0,89	[0,52 ; 1,55]
p-tendance			0,27			0,48	

Abréviations : ICE= Indice cumulé d'exposition ; 1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante.

2-: Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : (benzène et essences carburant) « non exposés » : 0; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 10], « longue » >10 ; (essences spéciales) : « non exposés » : 0; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20], « longue » > 20 ; (white spirits) : « non exposés » : 0; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » > 25 ; gazole, fiouls et kérosène : « non exposés » : 0; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15.; (au moins un des 5 solvants pétroliers) : « non exposés » : 0; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 30], « longue » : > 30.

Les résultats ajustés sur l'exposition à l'amiante pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx sont présentés dans le tableau 26. Aucune association significative n'était retrouvée. Concernant le cancer de l'hypopharynx, les OR étaient légèrement élevés pour chaque solvant, de l'ordre de 1,2, mais sans indication de relation dose-effet à l'exception des white spirits pour lesquels l'OR associé au niveau d'exposition le plus élevé était de 1,46 (IC95%= [0,88 ; 2,43] ; p-tendance=0,09). Concernant le risque de cancer du larynx, les OR étaient autour de 1 pour tous les solvants.

En raison de l'association précédemment retrouvée entre exposition au PCE et cancer du larynx, nous avons mené une analyse supplémentaire dans laquelle nous avons ajusté les OR pour le cancer du larynx sur l'exposition au PCE. Globalement, les estimations ne variaient que très peu (annexe 4). L'exposition au PCE n'était donc pas un facteur confondant dans la relation entre l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers et le risque de cancer du larynx.

Les résultats concernant les cancers de la cavité buccale et du pharynx non spécifié sont présentés en annexe 1, et globalement, aucune association significative n'était retrouvée.

Tableau 26 : Association entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

Solvants pétroliers	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Benzène</i>							
Non exposés	2120	237	1	Ref	314	1	Ref
Exposés	552	102	1,07	[0,80 ; 1,45]	109	0,94	[0,71 ; 1,24]
<u>Durée²</u>							
Courte	232	39	0,89	[0,57 ; 1,39]	55	1,09	[0,74 ; 1,61]
Intermédiaire	127	22	1,01	[0,56 ; 1,81]	21	0,83	[0,47 ; 1,45]
Longue	193	41	1,15	[0,74 ; 1,79]	33	0,75	[0,48 ; 1,17]
p-tendance			0,72			0,10	
<u>ICE</u>							
Faible	279	51	1,15	[0,78 ; 1,69]	46	0,81	[0,55 ; 1,18]
Moyen	220	39	1,02	[0,67 ; 1,57]	56	1,27	[0,87 ; 1,84]
Elevé	53	12	0,90	[0,43 ; 1,89]	7	0,42	[0,18 ; 1,01]
p-tendance				0,98		0,21	
<i>Essences carburant</i>							
Non exposés	2161	243	1	Ref	323	1	Ref
Exposés	510	96	1,11	[0,83 ; 1,50]	100	0,93	[0,70 ; 1,23]
<u>Durée²</u>							
Courte	203	32	0,91	[0,56 ; 1,35]	35	0,81	[0,52 ; 1,27]
Intermédiaire	97	24	1,43	[0,81 ; 2,54]	25	1,11	[0,64 ; 1,90]
Longue	210	40	1,04	[0,67 ; 1,60]	40	0,69	[0,46 ; 1,06]
p-tendance			0,28			0,41	
<u>ICE</u>							
Faible	257	54	1,19	[0,82 ; 1,72]	51	0,89	[0,62 ; 1,27]
Moyen	205	32	1,02	[0,65 ; 1,61]	46	1,19	[0,80 ; 1,77]
Elevé	48	10	0,93	[0,42 ; 2,06]	3	0,23	[0,07 ; 0,79]
p-tendance			0,87			0,03	
<i>Essences spéciales</i>							
Non exposés	2439	300	1	Ref	384	1	Ref
Exposés	234	38	1,20	[0,79 ; 1,82]	39	0,93	[0,63 ; 1,39]
<u>Durée²</u>							
Courte	116	21	1,08	[0,59 ; 1,97]	22	0,92	[0,52 ; 1,62]
Intermédiaire	42	7	0,97	[0,37 ; 2,54]	9	1,11	[0,48 ; 2,59]
Longue	76	10	1,09	[0,49 ; 2,43]	8	0,60	[0,26 ; 1,37]
p-tendance			0,43			0,47	
<u>ICE</u>							
Faible	118	18	1,22	[0,68 ; 2,20]	17	0,86	[0,48 ; 1,54]
Moyen	93	17	1,21	[0,65 ; 2,24]	20	1,07	[0,61 ; 1,89]
Elevé	23	3	1,10	[0,29 ; 4,17]	2	0,64	[0,14 ; 2,94]
p-tendance			0,55			0,75	

Solvants pétroliers	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>							
Non exposés	1753	175	1	Ref	239	1	Ref
Exposés	918	164	1,19	[0,90 ; 1,56]	184	1,05	[0,82 ; 1,35]
<u>Durée</u> ²							
Courte	309	44	0,84	[0,54 ; 1,31]	45	0,69	[0,46 ; 1,04]
Intermédiaire	290	55	1,32	[0,87 ; 2,00]	61	1,06	[0,73 ; 1,56]
Longue	319	65	1,26	[0,87 ; 1,83]	78	0,94	[0,66 ; 1,35]
p-tendance			0,22			0,95	
<u>ICE</u>							
Faible	460	80	1,12	[0,80 ; 1,56]	88	1,01	[0,74 ; 1,37]
Moyen	366	69	1,36	[0,96 ; 1,93]	80	1,21	[0,88 ; 1,67]
Elevé	92	15	0,92	[0,48 ; 1,75]	16	0,80	[0,43 ; 1,48]
p-tendance			0,61			0,41	
<i>White spirits</i>							
Non exposés	1436	125	1	Ref	186	1	Ref
Exposés	1240	216	1,14	[0,82 ; 1,58]	237	0,93	[0,70 ; 1,24]
<u>Durée</u> ²							
Courte	489	76	1,08	[0,71 ; 1,63]	101	1,01	[0,71 ; 1,45]
Intermédiaire	336	53	1,11	[0,71 ; 1,76]	53	0,69	[0,45 ; 1,06]
Longue	415	87	1,28	[0,84 ; 1,93]	83	0,72	[0,49 ; 1,06]
p-tendance			0,25			0,36	
<u>ICE</u>							
Faible	620	93	1,15	[0,80 ; 1,67]	112	0,99	[0,71 ; 1,37]
Moyen	494	86	0,99	[0,67 ; 1,47]	94	0,84	[0,59 ; 1,20]
Elevé	126	37	1,46	[0,88 ; 2,43]	31	0,97	[0,58 ; 1,60]
p-tendance			0,09			0,70	
<i>Au mois un solvant pétrolier</i>							
Non exposés	1231	95	1	Ref	143	1	Ref
Exposés	1445	247	1,22	[0,87 ; 1,71]	280	1,04	[0,77 ; 1,39]
<u>Durée</u> ²							
Courte	495	61	0,87	[0,56 ; 1,36]	87	0,94	[0,64 ; 1,36]
Intermédiaire	542	91	1,35	[0,89 ; 2,05]	104	1,09	[0,76 ; 1,57]
Longue	408	95	1,45	[0,95 ; 2,22]	89	0,98	[0,67 ; 1,45]
p-tendance			0,02			0,14	
<u>ICE</u>							
Faible	722	95	1,03	[0,70 ; 1,50]	124	0,98	[0,70 ; 1,36]
Moyen	577	121	1,47	[1,01 ; 2,14]	132	1,19	[0,85 ; 1,66]
Elevé	146	31	1,04	[0,60 ; 1,79]	24	0,64	[0,37 ; 1,11]
p-tendance			0,88			0,66	

Abréviations : ICE= Indice cumulé d'exposition

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2-: Les catégories des durées d'exposition aux solvants ont été définies de la manière suivante : (Benzène et essences carburant) « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 10], « longue » >10 ; (essences spéciales) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » : [5 ; 20], « longue » > 20 ; (white spirits) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » > 25 ; gazole, fiouls et kérosène : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (au moins un des 5 solvants pétroliers) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 30], « longue » : > 30.

4.3.2.3 Association entre exposition professionnelle aux combinaisons de solvants pétroliers et risque de cancer des VADS et par localisation de cancer

Nous avons réalisé des analyses en considérant l'exposition à des combinaisons de solvants pétroliers (tableau 27). L'exposition exclusive aux WS présentait des OR élevés en lien avec les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (OR=1,26 ; IC95% [0,79 ; 2,00] ; OR=1,32 ; IC95% [0,88 ; 2,00]). Lorsque le GA était ajouté aux WS, des risques augmentés de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx à la limite de la significativité étaient retrouvés (OR=1,57 ; IC95% [0,96 ; 2,56] ; OR=1,44 ; IC95% [0,93 ; 2,22]). Par ailleurs, l'exposition à la combinaison du BZ et des white spirits était significativement associée à un risque augmenté de cancer de l'oropharynx (OR=2,04 ; IC95% [1,16 ; 3,59]).

Les résultats portant sur l'hypopharynx et le larynx sont en revanche davantage contrastés. Globalement, aucune association significative n'était retrouvée en lien avec l'exposition aux combinaisons de solvants pétroliers. L'exposition exclusive aux WS présentait un OR élevé en lien avec le risque de cancer de l'oropharynx et de l'hypopharynx (OR=1,32 ; IC95% [0,88 ; 2,00] ; OR=1,40 ; IC95% [0,85 ; 2,32]) et une tendance similaire était observée pour les combinaisons qui contenaient du WS.

Les participants exposés aux cinq solvants pétroliers présentaient un excès de risque de cancer de l'hypopharynx à la limite de la significativité (OR=2,12 ; IC95% [0,98 ; 4,61]). Une augmentation modérée du risque était retrouvée en lien avec l'exposition au GA (OR=1,62 ; IC95% [0,89 ; 2,96]), mais ceci n'était pas retrouvé pour les autres combinaisons qui en contenaient.

Tableau 27 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants pétroliers et risque de cancer des VADS

Combinaisons de solvants pétroliers ²	Témoins		VADS		Cavité buccale		Oropharynx		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]
Aucun solvant pétrolier	1231	532	1	102	1	149	1	95	1	143	1	396	
White spirits	316	251	1,15 [0,85 ; 1,55]	59	1,26 [0,79 ; 2,00]	79	1,32 [0,88 ; 2,00]	46	1,40 [0,85 ; 2,32]	55	0,98 [0,63 ; 1,51]		
Gazole*	90	69	1,31 [0,85 ; 2,01]	13	1,19 [0,58 ; 2,44]	20	1,34 [0,73 ; 2,47]	9	0,92 [0,41 ; 2,11]	23	1,62 [0,89 ; 2,96]		
Benzène, white spirits	74	96	1,38 [0,89 ; 2,11]	12	0,95 [0,45 ; 2,01]	34	2,04 [1,16 ; 3,59]	19	1,55 [0,79 ; 3,03]	26	1,27 [0,70 ; 2,29]		
White spirits, gazole*	242	226	1,28 [0,94 ; 1,74]	52	1,57 [0,96 ; 2,56]	69	1,44 [0,93 ; 2,22]	44	1,47 [0,88 ; 2,45]	46	0,90 [0,57 ; 1,43]		
Benzène, essences spéciales, white spirits	86	45	0,85 [0,51 ; 1,40]	9	0,97 [0,42 ; 2,23]	8	1,28 [0,65 ; 2,53]	10	1,07 [0,47 ; 2,45]	7	0,41 [0,17 ; 1,00]		
Essences carburant, white spirits, gazole*	95	82	1,06 [0,69 ; 1,63]	10	0,63 [0,28 ; 1,42]	28	1,33 [0,87 ; 2,78]	20	1,48 [0,75 ; 2,90]	20	0,93 [0,50 ; 1,73]		
Benzène, essences carburant, white spirits, gazole*	233	165	0,91 [0,65 ; 2,17]	28	0,77 [0,44 ; 1,35]	41	0,83 [0,51 ; 1,35]	41	1,27 [0,75 ; 2,15]	44	0,86 [0,54 ; 1,39]		
Tous les solvants pétroliers	55	55	1,46 [0,86 ; 2,47]	102	1,40 [0,79 ; 3,96]	149	1,02 [0,47 ; 2,25]	15	2,12 [0,98 ; 4,61]	14	1,28 [0,60 ; 2,71]		

* : Gazole, fiouls et kérosène

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2-Combinaisons contenant au moins 10 témoins

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

4.3.2.4 Association entre exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les autres solvants pétroliers.

Dans des analyses supplémentaires, nous avons examiné le risque de cancer des VADS en lien avec l'ensemble des expositions aux solvants pétroliers (tableau 28). En plus des variables de stratification, des consommations de tabac et d'alcool et de l'exposition à l'amiante, tous les solvants pétroliers ont été inclus dans le modèle. Un léger excès de risque de cancer des VADS chez les sujets exposés au GA était retrouvé, mais ce résultat n'était pas significatif (OR=1,15 ; IC95% [0,92 ; 1,45]). Aussi, de manière inattendue, les sujets les plus exposés aux EC avaient un risque significativement diminué de cancer des VADS (OR=0,50 ; IC95% [0,26 ; 0,95]), mais il n'y avait pas d'indication de relation dose-effet (p=0,19). Il n'y avait pas d'autre association significative entre l'exposition aux solvants pétroliers et le risque de cancer des VADS.

Tableau 28 : Association entre expositions aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants pétroliers

Exposition	Benzène			Essences carburant			Essences spéciales			Gazole, fiouls et kérosène			White spirits		
	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]	T	Ca	OR ¹ [IC95%]
Non exposés	2120	1282	1 [0,68 ; 1,14]	2161	1304	1 0,86	2439	1549	1 0,99	1753	954	1 1,15	1436	699	1 1,06
Exposés	550	424		509	402		231	157		917	752		1234	1007	
ICE															
Faible	278	198	0,84 [0,62 ; 1,14]	256	223	0,86 [0,64 ; 1,16]	116	73	0,95 [0,62 ; 1,45]	459	398	1,14 [0,89 ; 1,45]	616	451	1,07 [0,83 ; 1,37]
Moyen	219	186	1,00 [0,72 ; 1,38]	205	150	0,91 [0,63 ; 1,32]	92	73	1,05 [0,67 ; 1,66]	366	294	1,21 [0,91 ; 1,61]	493	420	1,02 [0,76 ; 1,36]
Elevé	53	40	0,66 [0,37 ; 1,16]	48	27	0,50 [0,26 ; 0,95]	23	11	0,91 [0,37 ; 2,24]	92	57	0,75 [0,45 ; 1,24]	125	135	1,27 [0,82 ; 1,96]
p-tendance			0,25			0,19			0,51			0,07			0,75

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante, exposition aux autres solvants pétroliers

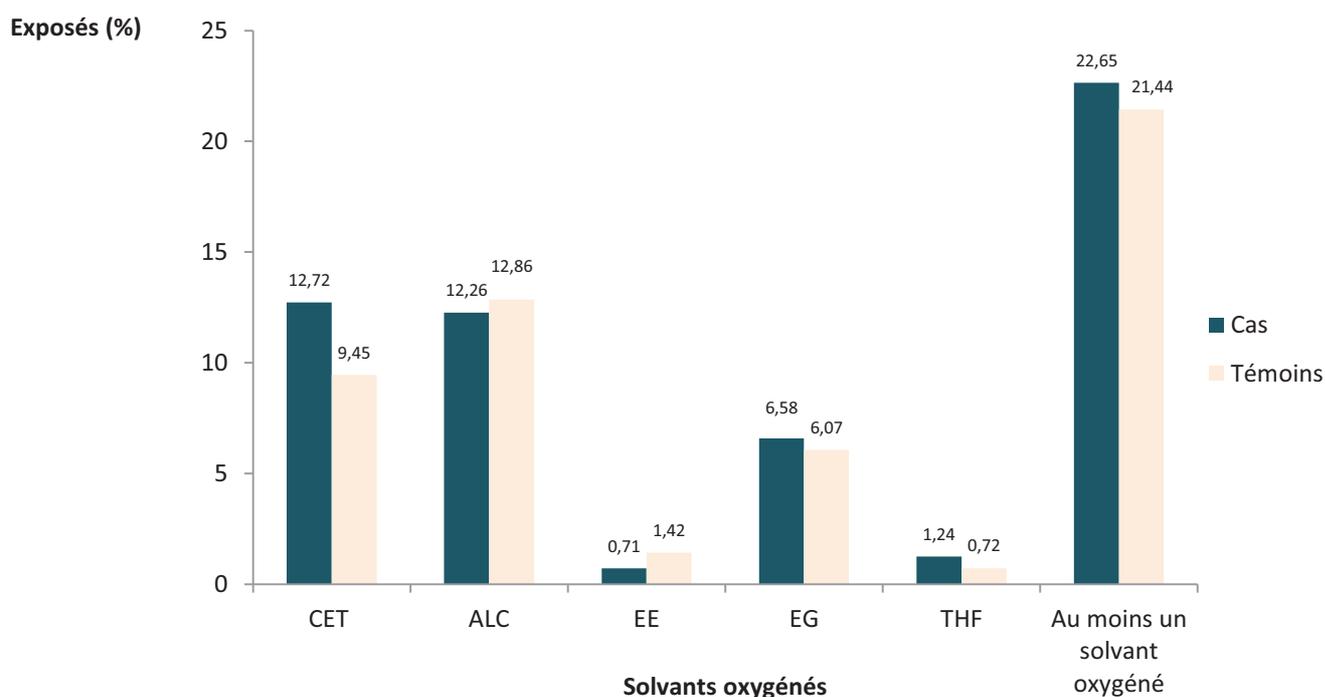
Abréviations : T=témoins ; Ca= cas ; ICE = indice cumulé d'exposition

4.4 Exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS

4.4.1 Description de l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés

- **Prévalences d'exposition vie entière aux solvants oxygénés selon le statut cas-témoins**

La figure suivante présente les prévalences d'exposition vie entière aux solvants oxygénés chez les cas et chez les témoins. Les expositions les plus fréquentes chez les cas et chez les témoins étaient l'exposition aux ALC et l'exposition aux CET. Les témoins étaient légèrement plus exposés aux ALC que les cas (12,86% vs 12,26%) alors qu'ils étaient notablement moins exposés aux CET (9,45% vs 12,72%) et légèrement moins exposés à l'EG (6,07% vs 6,58%). Les prévalences d'exposition à l'EE et au THF étaient les plus faibles. Par rapport aux témoins, les cas étaient plus exposés au THF (1,24% vs 0,72%) mais moins exposés à l'EE (0,71% vs 1,42%). Enfin, globalement la prévalence d'exposition à au moins un solvant oxygéné sur l'ensemble de la carrière professionnelle était plus élevée chez les cas que chez les témoins (22,65% vs 21,44%).



Abréviations : CET = cétones et esters ; ALC = alcools ; EE = éther éthylique ; EG = éthylène glycol ; THF = tétrahydrofurane

Figure 16 : Prévalence vie entière de l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés chez les cas (n= 1857) et les témoins (n= 2780).

- **Corrélations entre les différents solvants oxygénés, et entre solvants oxygénés et amiante**

La figure 17 présente les corrélations entre les différents solvants oxygénés et l'amiante. Les expositions aux solvants oxygénés étaient très faiblement à faiblement corrélées à l'amiante ($\rho < 0,30$) excepté pour les CET dont l'exposition était moyennement corrélée à l'exposition à l'amiante ($\rho=0,35$).

En ce qui concerne les corrélations entre les solvants oxygénés, l'exposition aux CET était fortement corrélée à l'exposition aux ALC, moyennement corrélée aux expositions à l'EG ($\rho=0,46$), THF ($\rho=0,29$) et faiblement corrélée à l'exposition à l'EE.

Parallèlement, l'exposition aux ALC était moyennement corrélée à l'EE et de très faiblement à faiblement corrélée aux expositions à l'EG et au THF ($\rho=0,25$; $\rho=0,06$).

Enfin, l'exposition à l'EE était très faiblement corrélée à l'exposition à l'EG ($\rho=-0,05$) et au THF ($\rho=0,05$) et il en était de même entre les expositions à ces deux derniers solvants ($\rho=-0,02$).

	AM								
CET	0,35	CET							
ALC	0,09	0,64	ALC						
EE	-0,07	0,08	0,32	EE					
EG	0,24	0,46	0,25	-0,05	EG				
THF	0,15	0,29	0,06	0,05	-0,02	THF			

Légende	
	[-0,07 ; 0,10]
	[0,10 ; 0,30 [
	[0,30 ; 0,60]
	> 0,60

Abréviations : AM=amiante ; CET = cétones et esters ; ALC = alcools ; EE = éther éthylique ; ETG = éthylène glycol ; THF= tétrahydrofurane.

Figure 17 : Coefficients de corrélations de Spearman (ρ) des ICE aux solvants oxygénés et à l'amiante chez les témoins

- **Emplois exposés aux solvants oxygénés**

La répartition des emplois exposés aux solvants oxygénés en fonction de la profession est présentée en annexe 2. Parmi les emplois exposés aux CET et à l'EG, les ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens étaient les plus fréquents (12,91% ; 34,04)%. Les maçons, charpentiers, travailleurs de la construction et les plombiers, soudeurs et tôliers représentaient une part importante des emplois exposés aux CET (10,06% ; 10,34%) et au THF (19,35% ; 29,45%). Dans l'ensemble des emplois exposés à l'EE, on retrouvait des emplois spécifiques, médecins, dentistes, vétérinaires (31,10%), biologistes et agronomes (10,22%) ou encore le personnel enseignant (7,51%). Les emplois exposés aux ALC étaient des emplois d'enseignants, de travailleurs de la construction (7,71%) et d'architectes (6,28%).

- **Proportion d'exposés aux solvants oxygénés selon le statut cas-témoin**

Le tableau 29 présente les proportions d'exposés (probabilité d'exposition non nulle) aux solvants oxygénés en fonction du statut cas-témoin. Comparativement aux témoins, les cas étaient en proportion plus nombreux à avoir des probabilités d'exposition non nulles aux CET (29,03% vs 22,91%), à l'EG (7,68% vs 6,91%) et au THF (4,17% vs 2,42%). En revanche, ils étaient moins exposés aux ALC (31,66% vs 33,68%) et à l'EE (1,43% vs 3,33%). Globalement autant de cas que de témoins avaient une probabilité non nulle d'exposition à au moins un solvant oxygéné (51,05% vs 51,04%).

Tableau 29 : Proportion d'exposés aux solvants oxygénés selon le statut cas-témoin

Exposition aux solvants oxygénés	Cas n (%)	Témoins n (%)
Probabilité non nulle d'exposition		
Cétones et esters	530 (29,03)	634 (22,91)
Alcools	579 (31,66)	932 (33,68)
Ether éthylique	26 (1,43)	92 (3,33)
Ethylène glycol	140 (7,68)	191 (6,91)
Tétrahydrofurane	76 (4,17)	67 (2,42)
Au moins un des 5 solvants oxygénés	1413 (51,05)	934 (51,04)

4.4.2 Association entre exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS

4.4.2.1 Cancer des VADS, toutes localisations confondues

Nous avons examiné les associations entre l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés et le risque de cancer des VADS (tableau 30). Aucune association significative n'était retrouvée et les estimations ne variaient que très peu avec l'ajustement supplémentaire sur la CSP (tableau 31) ou sur le niveau d'étude (tableau 32).

Tableau 30 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS

Exposition	Cétones et esters			Alcools			Ether éthylique			Éthylène glycol			Tétrahydrofurane			Au moins un des solvants oxygénés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2055	1206	1	1775	1163	1	2580	1680	1	2487	1572	1	2603	1632	1	2603	1632	1	1
			1,05			0,94			0,68			0,88			1,29			0,82	
Oui	618	500	[0,87;1,28]	898	543	[0,79;1,12]	90	25	[0,39;1,21]	183	133	[0,65;1,20]	67	73	[0,83;2,00]	67	73	[0,69;0,98]	
Durée²																			
Courte	207	172	[0,80;1,41]	315	197	[0,68;1,12]	31	10	[0,25;1,41]	62	49	[0,57;1,54]	26	23	[0,47;1,87]	452	300	[0,67;1,07]	
			1,14			1,01			0,42			1,21			1,82			0,81	
Intermédiaire	206	169	[0,86;1,51]	291	187	[0,78;1,30]	30	5	[0,13;1,35]	63	53	[0,75;1,94]	19	33	[0,88;3,79]	466	282	[0,64;1,02]	
			1,01			0,98			1,23			0,56			1,12			0,79	
Longue	205	159	[0,76;1,35]	291	160	[0,75;1,27]	29	10	[0,52;2,993]	58	31	[0,33;0,97]	22	17	[0,50;2,52]	453	287	[0,62;0,99]	
p-tendance			0,74			0,75			0,60			0,07			0,49			0,05	
ICE																			
Faible	309	246	[0,93;1,50]	447	247	[0,74;1,16]	45	12	[0,27;1,33]	92	90	[0,16;2,45]	35	33	[0,64;22,48]	686	349	[0,56;0,85]	
			0,98			0,95			0,72			0,63			1,22			0,98	
Moyen	245	198	[0,75;1,27]	359	231	[0,75;1,20]	36	11	[0,32;1,64]	72	35	[0,12;3,31]	26	34	[0,71;2,12]	548	423	[0,79;1,21]	
			0,98			1,04			1,76			0,91						0,78	
Elevé	64	56	[0,61;1,56]	91	66	[0,69;1,57]	9	2	[0,33;9,37]	19	8	[0,67;1,25]	6	6	-	137	97	[0,54;1,11]	
p-tendance			0,55			0,97			0,79			0,06			0,88			0,48	

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants oxygénés ont été définies de la manière suivante : (cétones et esters, alcools, tétrahydrofurane et éthylène glycol) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (éther éthylique) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » >25 ; (au moins un solvant oxygéné) : « non exposé » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » : > 20.

Tableau 31 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec l'ajustement supplémentaire sur la CSP

Exposition	Cétones et esters			Alcools			Ether éthylique			Éthylène glycol			Tétrahydrofurane			Au moins un des solvants oxygénés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	2055	1203	1	1775	1160	1	2580	1677	1	2487	1572	1	2603	1629	1	1303	836	1	
			0,97			0,97			0,83			0,86			1,17			0,83	
Oui	618	500	[0,80 ; 1,17]	898	544	[0,81 ; 1,15]	90	25	[0,47 ; 1,50]	183	133	[0,63 ; 1,18]	67	73	[0,75 ; 1,82]	1371	870	[0,70 ; 1,00]	
Durée²																			
Courte	207	172	[0,75 ; 1,34]	315	197	[0,69 ; 1,17]	31	10	[0,28 ; 1,66]	62	49	[0,59 ; 1,65]	26	23	[0,50 ; 2,05]	452	300	[0,74 ; 1,20]	
			1,04			1,05			0,42			1,19			1,64			0,85	
Intermédiaire	206	169	[0,77 ; 1,39]	291	187	[0,80 ; 1,37]	30	5	[0,12 ; 1,46]	63	53	[0,73 ; 1,95]	19	33	[0,78 ; 3,45]	466	282	[0,67 ; 1,08]	
			0,86			0,97			1,68			0,50			0,94			0,72	
Longue	205	159	[0,64 ; 1,16]	291	159	[0,74 ; 1,29]	29	10	[0,67 ; 4,19]	58	31	[0,29 ; 0,86]	22	17	[0,42 ; 2,11]	453	286	[0,57 ; 0,92]	
p-tendance			0,46			0,76			0,84			0,05			0,81			0,01	
ICE																			
Faible	309	246	[0,84 ; 1,39]	447	247	[0,80 ; 1,27]	45	12	[0,29 ; 1,59]	92	90	[0,90 ; 2,02]	35	33	[0,62 ; 2,11]	686	349	[0,60 ; 0,93]	
			0,86			0,93			0,88			0,51			1,37			0,94	
Moyen	245	198	[0,65 ; 1,13]	359	230	[0,73 ; 1,19]	36	11	[0,37 ; 2,08]	72	35	[0,30 ; 0,86]	26	34	[0,70 ; 2,71]	548	422	[0,76 ; 1,17]	
			0,88			0,97			1,93			0,37			0,67			0,75	
Elevé	64	56	[0,55 ; 1,43]	91	66	[0,63 ; 1,49]	9	2	[0,35 ; 10,71]	19	8	[0,14 ; 1,00]	6	6	[0,17 ; 2,59]	137	97	[0,52 ; 1,08]	
p-tendance			0,22			0,97			0,35			0,06			0,87			0,23	

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition ; OR= odds ratio

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et CSP

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants oxygénés ont été définies de la manière suivante : (cétones et esters, alcools, tétrahydrofurane et éthylène glycol) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (ether éthylique) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » >25 ; (au moins un solvant oxygéné) : « non exposé » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » : > 20.

Tableau 32 : Associations entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec l'ajustement supplémentaire sur le niveau d'étude

Exposition	Cétones et esters			Alcools			Ether éthylique			Éthylène glycol			Tétrahydrofurane			Au moins un des solvants oxygénés			
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	
Non	1 992	1 055	1	1 716	1 018	1	2 496	1 484	1	2 407	1 390	1	2 519	1 440	1	1 267	728	1	
			1,04			1,00			0,89			0,88			1,29				0,91
Oui	595	454	[0,86 ; 1,27]	871	491	[0,83 ; 1,20]	88	24	[0,50 ; 1,61]	177	118	[0,64 ; 1,22]	64	68	[0,82 ; 2,03]	1 321	781		[0,76 ; 1,10]
Durée²																			
Courte	200	154	[0,78 ; 1,40]	304	174	[0,69 ; 1,19]	29	9	[0,27 ; 1,71]	59	43	[0,58 ; 1,66]	25	23	[0,60 ; 2,51]	441	272		[0,77 ; 1,25]
			1,11			1,08			0,47			1,30			1,96				0,90
Intermédiaire	195	153	[0,82 ; 1,50]	281	168	[0,82 ; 1,42]	30	5	[0,14 ; 1,61]	61	48	[0,78 ; 2,16]	18	33	[0,93 ; 4,12]	445	251		[0,70 ; 1,16]
			0,99			1,03			1,89			0,49			0,74				0,85
Longue	200	147	[0,73 ; 1,34]	285	148	[0,78 ; 1,38]	29	10	[0,76 ; 4,73]	57	27	[0,27 ; 0,86]	22	12	[0,30 ; 1,83]	435	257		[0,67 ; 1,10]
p-tendance			0,74			0,75			0,60			0,04			0,49				0,05
ICE																			
Faible	298	219	[0,86 ; 1,44]	435	219	[0,79 ; 1,28]	43	11	[0,29 ; 1,69]	89	80	[0,90 ; 2,05]	33	32	[0,73 ; 2,56]	661	314		[0,65 ; 1,03]
			0,95			0,97			0,98			0,55			1,38				1,01
Moyen	235	179	[0,72 ; 1,16]	348	208	[0,76 ; 1,25]	36	11	[0,41 ; 2,31]	69	31	[0,32 ; 0,95]	26	30	[0,68 ; 2,79]	527	372		[0,80 ; 1,26]
			1,09			1,07			1,86			0,33			0,72				0,91
Elevé	62	56	[0,67 ; 1,78]	87	63	[0,69 ; 1,66]	9	2	[0,34 ; 10,17]	19	7	[0,12 ; 0,92]	6	6	[0,18 ; 2,81]	133	94		[0,62 ; 1,58]
p-tendance			0,55			0,97			0,79			0,06			0,88				0,48

Abréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition ; OR= odds ratio

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante et le niveau d'étude

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants oxygénés ont été définies de la manière suivante : (Cétones et esters, alcools, tétrahydrofurane et éthylène glycol) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (éther éthylique) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » >25 ; (au moins un solvant oxygéné) : « non exposé » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » > : 20.

4.4.2.2 Par localisation de cancer des VADS

Les résultats des analyses sans ajustement sur l'exposition à l'amiante sont présentés en annexe 3. Dans ces analyses, les OR étaient élevés pour la plupart. Un OR élevé était retrouvé en lien avec l'exposition à un niveau élevé d'EE et le risque de cancer de l'oropharynx. Des risques augmentés significatifs de cancer de l'hypopharynx et du larynx étaient associés avec l'exposition au THF et aux CET, respectivement. Des OR particulièrement élevés mais non significatifs étaient observés en lien avec la durée et l'ICE au THF pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx.

Les résultats ajustés sur l'exposition à l'amiante sont présentés dans le tableau 33 pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Après ajustement sur l'exposition à l'amiante, les sujets exposés au THF avaient un risque augmenté de cancer de la cavité buccale à la limite de la significativité (OR=1,87 IC95% [0,96 ; 3,65]) comparés aux non exposés. De plus, un OR particulièrement élevé proche de la significativité en lien avec l'exposition à l'EE était retrouvé pour le risque de cancer de l'oropharynx chez les sujets les plus exposés (OR=5,21 IC95% [0,95 ; 28,51]), mais il n'y avait pas de relation dose-effet (p=0,19). Enfin de manière inattendue, un OR inférieur à 1 significatif était retrouvé chez les sujets moyennement exposés à l'EG en lien avec le risque de cancer de la cavité buccale (OR=0,29 ; IC95% [0,10 ; 0,83]). Aucune autre association pertinente n'était observée.

Tableau 33 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Cétones et esters</i>							
Non exposés	2055	238	1	Ref	353		
Exposés	618	91	0,98	[0,71 ; 1,36]	150	1,11	[0,85 ; 1,46]
<u>Durée</u>							
Courte	207	29	0,77	[0,47 ; 1,27]	53	1,09	[0,72 ; 1,64]
Intermédiaire	179	29	1,10	[0,65 ; 1,85]	43	1,21	[0,78 ; 1,89]
Longue	232	33	1,14	[0,70 ; 1,85]	54	1,05	[0,70 ; 1,57]
p-tendance			0,97			0,30	
<u>ICE</u>							
Faible	309	45	0,94	[0,61 ; 1,44]	78	1,23	[0,87 ; 1,75]
Moyen	245	36	0,95	[0,59 ; 1,51]	55	0,95	[0,64 ; 1,42]
Elevé	64	10	1,37	[0,61 ; 3,08]	17	1,14	[0,57 ; 2,28]
p-tendance			0,81			0,73	
<i>Alcools</i>							
Non exposés	1775	232	1	Ref	339	1	Ref
Exposés	898	97	0,84	[0,62 ; 1,14]	166	0,96	[0,75 ; 1,24]
<u>Durée</u>							
Courte	289	30	0,70	[0,43 ; 1,12]	57	0,83	[0,56 ; 1,22]
Intermédiaire	280	38	0,94	[0,59 ; 1,49]	53	1,12	[0,76 ; 1,65]
Longue	328	29	0,94	[0,58 ; 1,52]	56	1,00	[0,68 ; 1,46]
p-tendance			0,91			0,27	
<u>ICE</u>							
Faible	447	47	0,86	[0,58 ; 1,29]	72	0,88	[0,62 ; 1,22]
Moyen	359	40	0,78	[0,50 ; 1,21]	74	1,09	[0,77 ; 1,53]
Elevé	91	10	1,09	[0,51 ; 2,35]	20	1,03	[0,55 ; 1,92]
p-tendance			0,45			0,72	
<i>Ether éthylique</i>							
Non exposés	2580	326	1	Ref	490	1	Ref
Exposés	90	3	0,33	[0,09 ; 1,22]	12	1,07	[0,51 ; 2,24]
<u>Durée</u>							
Courte	29	2	0,77	[0,16 ; 3,72]	6	1,39	[0,49 ; 3,96]
Intermédiaire	26	0	-		2	0,41	[0,07 ; 2,30]
Longue	35	1	0,29	[0,03 ; 3,11]	4	1,39	[0,41 ; 4,64]
p-tendance			0,26			0,85	
<u>ICE</u>							
Faible	45	1	0,13	[0,02 ; 1,15]	8	1,11	[0,43 ; 2,91]
Moyen	36	2	0,80	[0,17 ; 3,80]	2	0,51	[0,11 ; 2,35]
Elevé	9	0	-		2	5,21	[0,95 ; 28,51]
p-tendance			0,90			0,19	

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Ethylène glycol</i>							
Non exposés	2487	307	1	Ref	466	1	Ref
Exposés	183	22	0,65	[0,37 ; 1,15]	36	0,74	[0,47 ; 1,18]
<u>Durée</u>							
Courte	68	9	0,72	[0,30 ; 1,70]	16	0,88	[0,44 ; 1,78]
Intermédiaire	57	9	1,01	[0,41 ; 2,47]	10	0,73	[0,32 ; 1,66]
Courte	58	4	0,31	[0,10 ; 1,02]	10	0,60	[0,27 ; 1,35]
p-tendance			0,05			0,20	
<u>ICE</u>							
Faible	92	15	1,05	[0,52 ; 2,12]	21	0,97	[0,53 ; 1,75]
Moyen	72	5	0,29	[0,10 ; 0,83]	13	0,81	[0,39 ; 1,67]
Elevé	19	2	0,58	[0,11 ; 3,02]	2	0,42	[0,09 ; 2,11]
p-tendance			0,06			0,14	
<i>Tétrahydrofurane</i>							
Non exposés	2603	312	1	Ref	486	1	Ref
Exposés	67	17	1,87	[0,96 ; 3,65]	16	0,99	[0,50 ; 1,94]
<u>Durée</u>							
Courte	29	6	1,45	[0,51 ; 4,19]	5	0,70	[0,23 ; 2,12]
Intermédiaire	19	7	2,30	[0,78 ; 6,79]	6	1,33	[0,43 ; 4,13]
Longue	19	4	2,10	[0,59 ; 7,49]	5	1,11	[0,33 ; 3,72]
p-tendance			0,18			0,68	
<u>ICE</u>							
Faible	35	8	1,72	[0,68 ; 4,36]	8	1,11	[0,46 ; 2,70]
Moyen	26	8	2,41	[0,89 ; 6,56]	7	1,05	[0,35 ; 3,12]
Elevé	6	1	0,94	[0,09 ; 9,99]	1	0,35	[0,03 ; 4,08]
p-tendance			0,60			0,56	
<i>Au moins un solvant oxygéné</i>							
Non exposés	1303	162	1	Ref	248	1	Ref
Exposés	1371	167	0,84	[0,62 ; 1,13]	257	0,82	[0,64 ; 1,06]
<u>Durée</u>							
Courte	314	36	0,75	[0,47 ; 1,20]	70	0,85	[0,58 ; 1,25]
Intermédiaire	567	69	0,80	[0,54 ; 1,17]	99	0,86	[0,62 ; 1,19]
Longue	490	61	0,96	[0,64 ; 1,42]	88	0,76	[0,54 ; 1,07]
p-tendance			0,40			0,25	
<u>ICE</u>							
Faible	686	74	0,75	[0,52 ; 1,08]	107	0,70	[0,51 ; 0,95]
Moyen	548	76	0,92	[0,63 ; 1,33]	119	0,95	[0,70 ; 1,31]
Elevé	137	16	0,95	[0,49 ; 1,81]	31	0,92	[0,55 ; 1,56]
p-tendance			0,83			0,99	

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amianté

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants oxygénés ont été définies de la manière suivante : (Cétones et esters, alcools, tétrahydrofurane et éthylène glycol) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (éther éthylique) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » >25 ; (au moins un solvant oxygéné) : « non exposé » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » > 20.

Les résultats ajustés sur l'exposition à l'amiante pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx sont présentés dans le tableau 34. Des OR élevés non significatifs ont été retrouvés en lien avec l'exposition au THF pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx. Il y avait une indication de relation dose-effet pour le cancer de l'hypopharynx avec un OR plus élevé chez les sujets avec les niveaux d'exposition les plus élevés (OR=2,63; IC95% [0,55; 12,65]; $p = 0,07$). Parallèlement, nous avons retrouvé un risque significativement augmenté de cancer du larynx chez les sujets qui avaient les plus faibles niveaux d'exposition à l'EG (OR=1,75; IC95%= [1,04 ; 2,94] avec une relation dose effet négative significative ($p=0,04$). Il n'y avait pas d'autre association significative entre le statut non exposé/exposé, la durée d'exposition et l'ICE aux autres solvants oxygéné et le risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx.

Nous avons mené une analyse supplémentaire dans laquelle nous avons ajusté les analyses portant sur le larynx, sur l'exposition au PCE. Globalement, les estimations ne variaient que très peu (annexe 4). L'exposition au PCE n'était donc pas un facteur confondant dans la relation entre l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés et le risque de cancer du larynx.

Les résultats sur les associations entre l'exposition aux solvants oxygénés et le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx non spécifié sont présentés en annexe 1, et globalement, aucune association significative n'était retrouvée.

Tableau 34 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants oxygénés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Cétones et esters</i>							
Non exposés	2055	238	1	Ref	297	1	Ref
Exposés	618	100	1,01	[0,74 ; 1,37]	126	1,10	[0,84 ; 1,45]
<u>Durée</u>							
Courte	207	28	0,77	[0,47 ; 1,27]	50	1,21	[0,81 ; 1,80]
Intermédiaire	179	30	1,24	[0,75 ; 2,04]	38	1,28	[0,82 ; 2,00]
Longue	232	42	1,07	[0,69 ; 1,65]	38	0,87	[0,57 ; 1,33]
p-tendance			0,40			0,88	
<u>ICE</u>							
Faible	309	46	1,05	[0,71 ; 1,56]	62	1,24	[0,88 ; 1,75]
Moyen	245	38	0,89	[0,58 ; 1,35]	53	1,08	[0,74 ; 1,56]
Elevé	64	16	1,34	[0,70 ; 2,59]	11	0,87	[0,42 ; 1,79]
p-tendance			0,52			0,62	
<i>Alcools</i>							
Non exposés	1775	225	1	Ref	290	1	Ref
Exposés	898	113	0,95	[0,72 ; 1,27]	133	0,90	[0,70 ; 1,17]
<u>Durée</u>							
Courte	289	28	0,61	[0,38 ; 0,98]	49	0,92	[0,63 ; 1,36]
Intermédiaire	280	40	1,23	[0,80 ; 1,90]	42	0,99	[0,66 ; 1,48]
Longue	328	44	1,09	[0,72 ; 1,65]	42	0,82	[0,55 ; 1,21]
p-tendance			0,18			0,49	
<u>ICE</u>							
Faible	447	45	0,85	[0,59 ; 1,25]	64	0,99	[0,71 ; 1,37]
Moyen	359	50	1,07	[0,74 ; 1,55]	53	0,86	[0,60 ; 1,22]
Elevé	91	17	1,25	[0,68 ; 2,31]	16	0,93	[0,51 ; 1,72]
p-tendance			0,31			0,87	
<i>Ether éthylique</i>							
Non exposés	2580	333	1	Ref	419	1	Ref
Exposés	90	5	0,59	[0,20 ; 1,70]	4	0,37	[0,12 ; 1,11]
<u>Durée</u>							
Courte	29	1	0,38	[0,04 ; 3,45]	0	-	-
Intermédiaire	26	1	0,44	[0,04 ; 4,29]	2	0,77	0,77 [0,15 ; 3,90]
Longue	35	3	0,87	[0,20 ; 3,75]	2	0,46	0,46 [0,09 ; 2,31]
p-tendance			0,96			0,41	
<u>ICE</u>							
Faible	45	1	0,28	[0,04 ; 2,19]	1	0,20	[0,03 ; 1,53]
Moyen	36	4	1,41	[0,43 ; 4,67]	3	0,73	[0,20 ; 2,65]
Elevé	9	0	-	-	0	-	
p-tendance				0,90			0,41

	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Ethylène glycol</i>							
Non exposés	2487	312	1	Ref	387	1	Ref
Exposés	183	26	0,82	[0,49 ; 1,36]	36	1,00	[0,64 ; 1,56]
<u>Durée</u>							
Courte	68	9	0,76	[0,33 ; 1,75]	18	1,41	[0,73 ; 2,73]
Intermédiaire	57	8	0,94	[0,39 ; 2,26]	12	1,16	[0,56 ; 2,41]
Longue	58	9	0,80	[0,35 ; 1,81]	6	0,47	[0,19 ; 1,19]
p-tendance			0,52			0,12	
<u>ICE</u>							
Faible	92	15	1,08	[0,57 ; 2,04]	28	1,75	[1,04 ; 2,94]
Moyen	72	11	0,83	[0,39 ; 1,74]	6	0,39	[0,16 ; 0,96]
Elevé	19	0	-	-	2	0,34	[0,07 ; 1,64]
p-tendance			0,10			0,04	
<i>Tétrahydrofurane</i>							
Non exposés	2603	319	1	Ref	406	1	Ref
Exposés	67	19	1,67	[0,87 ; 3,21]	17	1,39	[0,73 ; 2,63]
<u>Durée</u>							
Courte	29	7	1,54	[0,57 ; 4,14]	10	2,03	[0,86 ; 4,81]
Intermédiaire	19	8	2,34	[0,80 ; 6,88]	4	1,12	[0,33 ; 3,79]
Longue	19	4	1,12	[0,29 ; 4,27]	3	0,77	[0,19 ; 3,09]
p-tendance			0,73			0,80	
<u>ICE</u>							
Faible	35	7	1,33	[0,53 ; 3,35]	9	1,50	[0,66 ; 3,35]
Moyen	26	8	1,57	[0,61 ; 4,08]	8	1,62	[0,65 ; 4,07]
Elevé	6	4	2,63	[0,55 ; 12,65]	0	-	-
p-tendance			0,07			0,80	
<i>Au moins un solvant oxygéné</i>							
Non exposés	1303	163	1	Ref	206	1	Ref
Exposés	1371	175	0,81	[0,61 ; 1,08]	217	0,86	[0,66 ; 1,11]
<u>Durée</u>							
Courte	314	314	0,65	[0,41 ; 1,04]	59	0,96	[0,65 ; 1,41]
Intermédiaire	567	567	0,79	[0,54 ; 1,14]	91	0,94	[0,68 ; 1,31]
Longue	490	490	0,91	[0,63 ; 1,31]	67	0,69	[0,48 ; 0,98]
p-tendance			0,67			0,06	
<u>ICE</u>							
Faible	686	66	0,63	[0,45 ; 0,90]	83	0,71	[0,52 ; 0,97]
Moyen	548	83	0,93	[0,66 ; 1,30]	115	1,12	[0,83 ; 1,50]
Elevé	137	26	0,99	[0,59 ; 1,68]	19	0,63	[0,36 ; 1,11]
p-tendance			0,56			0,28	

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme et l'exposition à l'amiante

2- Les catégories des durées d'exposition aux solvants oxygénés ont été définies de la manière suivante : (Cétones et esters, alcools, tétrahydrofurane et éthylène glycol) : « non exposés » : 0 ; « courte » : [0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 15], « longue » >15 ; (éther éthylique) : « non exposés » : 0 ; « courte » :] 0 ; 10] ; « intermédiaire » :] 10 ; 25], « longue » >25 ; (au moins un solvant oxygéné) : « non exposé » : 0 ; « courte » :] 0 ; 5] ; « intermédiaire » :] 5 ; 20] ; « longue » : > 20.

4.4.2.3 Association entre exposition professionnelle aux combinaisons de solvants oxygénés et risque de cancer des VADS et par localisation de cancer

Dans l'analyse portant sur l'exposition aux combinaisons de solvants oxygénés (tableau 35), nous n'avons retrouvé aucune association significative en lien avec le risque de cancer des VADS. Par localisation, nous n'avons retrouvé aucune association significative entre l'exposition aux combinaisons de solvants oxygénés et le risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx ; l'exposition exclusive à la combinaison ALC/CET présentait une légère élévation non significative du risque de cancer de l'oropharynx (OR=1,27 ; IC95% [0,90 ; 1,79]) et l'ajout du THF à cette combinaison augmentait légèrement l'estimation (OR=1,69 ; IC95% [0,58 ; 4,97]). De plus l'exposition à cette dernière combinaison était significativement associée à un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx (OR=2,79; IC95%= [1,12 ; 6,95]. Un OR élevé était également retrouvé en lien avec le cancer du larynx (OR=2,25; IC95%= [0,94 ; 5,38] mais ce résultat n'était pas significatif. Aucun excès de risque n'a été retrouvé en lien avec les autres combinaisons incluant les ALC et CET. Aucun sujet n'était exposé exclusivement au THF.

Tableau 35 : Association entre exposition aux combinaisons de solvants oxygénés et risque de cancer des VADS

Combinaisons de solvants oxygénés ²	Témoins		VADS		Cavité buccale		Oropharynx		Hypopharynx		Larynx	
	n	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]
Aucun solvant oxygéné	1684	1081	216	1	319	1	207	1	268	1	268	1
Cétones*	36	38	6	0,95 [0,52 ; 1,74]	10	0,88 [0,31 ; 2,51]	9	0,87 [0,35 ; 2,19]	10	1,40 [0,57 ; 3,48]	10	1,26 [0,55 ; 2,92]
Alcools et cétones*	305	256	47	1,11 [0,87 ; 1,42]	85	1,06 [0,70 ; 1,62]	45	1,27 [0,90 ; 1,79]	66	0,95 [0,63 ; 1,43]	66	1,15 [0,81 ; 1,63]
Alcools et éthylène glycol	314	111	19	0,77 [0,57 ; 1,04]	30	0,67 [0,38 ; 1,18]	29	0,64 [0,40 ; 1,01]	24	1,02 [0,63 ; 1,65]	24	0,64 [0,40 ; 1,05]
Alcools, cétones* et tétrahydrofurane	25	32	7	1,61 [0,81 ; 3,18]	3	1,69 [0,58 ; 1,97]	3	0,59 [0,16 ; 2,23]	10	2,79 [1,12 ; 6,95]	10	2,25 [0,94 ; 5,38]
Alcools, cétones* et éthylène glycol	158	114	21	0,89 [0,64 ; 1,24]	32	0,75 [0,71 ; 1,35]	32	0,76 [0,47 ; 1,20]	27	0,84 [0,49 ; 1,45]	27	0,86 [0,52 ; 1,41]

*Cétones et esters

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante

2-Combinaisons contenant au moins 10 témoins

Abbréviations : OR=odds ratio ; IC =intervalle de confiance

4.4.2.4 Association entre exposition professionnelle aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec l'ajustement supplémentaire sur les autres solvants oxygénés

Dans des analyses supplémentaires, nous avons ajouté les cinq solvants oxygénés au modèle déjà ajusté sur les variables de stratification et les consommations de tabac et d'alcool (tableau 36). Aucune association significative n'était retrouvée dans cette analyse bien que des OR légèrement élevés étaient retrouvés en lien avec l'exposition aux CET (OR=1,21 ; IC95% [0,90 ; 1,62]) et au THF (OR=1,19 ; IC95% [0,74 ; 1,92]).

Tableau 36 : Association entre expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS, avec ajustement supplémentaire sur les expositions aux autres solvants oxygénés

Exposition	Cétones et esters			Alcools			Ethylène glycol			Ether éthylique			Tétrahydrofurane		
	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]	T	Cas	OR ¹ [IC95%]
Non exposés	2055	1207	1 [0,90 ; 1,62]	1775	1164	1 0,88	2487	1573	1 0,84	2580	1681	1 0,69	2603	1633	1 1,19
Exposés	615	499		895	542	[0,69 ; 1,13]	183	133	[0,59 ; 1,18]	90	25	[0,38 ; 1,24]	67	73	[0,74 ; 1,92]
ICE															
Faible	309	246	1,29 [0,93 ; 1,78]	447	247	0,88 [0,67 ; 1,17]	92	90	1,24 [0,81 ; 1,91]	45	12	0,58 [0,25 ; 1,30]	35	33	1,21 [0,64 ; 2,29]
Moyen	243	197	1,13 [0,79 ; 1,61]	356	228	0,89 [0,64 ; 1,22]	72	35	0,51 [0,29 ; 0,89]	36	11	0,71 [0,30 ; 1,70]	26	34	1,33 [0,65 ; 2,71]
Elevé	63	56	1,08 [0,62 ; 1,86]	91	66	0,91 [0,56 ; 1,47]	19	8	0,38 [0,14 ; 1,03]	9	2	1,56 [0,28 ; 8,77]	6	6	0,67 [0,17 ; 2,64]
p-tendance			0,41			0,95			0,05			0,64			0,74

Abbréviations : T=témoins ; ICE= indice cumulé d'exposition ; OR= odds ratio

1-OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante, exposition aux autres solvants oxygénés

Abbréviations : T=témoins ; Ca= cas ; OR= odds ratio ; IC=intervalle de confiance ; ICE= indice cumulé d'exposition

4.5 Co-expositions professionnelles aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés et risque de cancer des VADS

4.5.1 Corrélations entre solvants

Nous avons examiné les corrélations entre les expositions aux différents solvants chlorés, pétroliers et oxygénés. Les corrélations entre les différents solvants et l'exposition à l'amiante, déjà présentées plus haut, sont également rappelées.

De fortes corrélations existaient entre les expositions aux solvants de la même famille [CF et TC ($\rho=0,81$), BZ et WS ($\rho=0,62$), EC et GA ($\rho=0,69$), CET et ALC ($\rho=0,64$)] mais les corrélations entre solvants de différentes familles n'étaient que de très faibles à moyennes (figure 18).

4.5.2 Exposition aux solvants et risque de cancer des VADS : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

4.5.2.1 Cancer des VADS, toutes localisations confondues

Dans cette dernière partie, nous avons investigué le risque de cancer des VADS en relation avec l'ensemble des solvants chlorés, pétroliers et oxygénés étudiés dans ce travail de thèse.

Dans le tableau suivant (tableau 37), sont présentés les résultats des analyses dans lesquelles les expositions aux quinze solvants étudiés ont été ajoutées au modèle de régression. Nous avons ensuite répété les analyses sans et avec l'exposition à l'amiante (modèle 1 et modèle 2) en tant que facteur de confusion puis nous avons examiné l'effet de confusion de la CSP (modèle 3).

Dans les analyses non ajustées sur l'exposition à l'amiante (modèle 1), l'exposition aux WS était significativement associée à un risque augmenté de cancer des VADS (OR=1,39 ; IC95% [1,10 ; 1,77] ; l'ajustement sur l'exposition à l'amiante (modèle 2) entraînait une diminution de l'OR avec une variation relative (VR) associée de 19% (OR=1,12 ; IC95% [0,93 ; 1,49]) ; avec l'ajustement supplémentaire sur la CSP, plus aucune association n'était observée avec un OR de 1,00.

Parallèlement, l'exposition aux CET était significativement associée à un risque augmenté de cancer des VADS (OR=1,44 ; IC95% [1,03 ; 2,01]). L'estimation restait stable après l'ajustement sur l'exposition à l'amiante (OR=1,43 ; IC95% [1,02 ; 2,00]) mais diminuait après ajustement sur la CSP (OR= 1,22 ; IC95% [0,87 ; 1,71]) avec une perte de la significativité. Il n'y avait pas d'autre association significative entre l'exposition aux solvants et le risque de cancer des VADS.

Tableau 37 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Solvants	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<i>Perchloroéthylène</i>						
Exposés	1,09	[0,68 ; 1,76]	1,11	[0,69 ; 1,79]	1,04	[0,65 ; 1,69]
<i>Trichloroéthylène</i>						
Exposés	0,90	[0,71 ; 1,13]	0,85	[0,67 ; 1,08]	0,82	[0,65 ; 1,05]
<i>Chlorure de méthylène</i>						
Exposés	0,85	[0,59 ; 1,24]	0,86	[0,59 ; 1,24]	0,84	[0,58 ; 1,22]
<i>Chloroforme</i>						
Exposés	0,90	[0,25 ; 3,18]	0,84	[0,23 ; 3,00]	1,02	[0,27 ; 3,77]
<i>Tétrachlorure de carbone</i>						
Exposés	0,65	[0,23 ; 1,87]	0,75	[0,27 ; 2,12]	0,69	[0,23 ; 2,04]
<i>Benzène</i>						
Exposés	0,97	[0,74 ; 1,28]	0,97	[0,74 ; 1,29]	0,94	[0,71 ; 1,25]
<i>Essences carburant</i>						
Exposés	0,87	[0,66 ; 1,15]	0,86	[0,65 ; 1,13]	0,75	[0,57 ; 1,00]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>						
Exposés	1,23	[0,98 ; 1,55]	1,18	[0,93 ; 1,49]	1,13	[0,89 ; 1,43]
<i>White spirits</i>						
Exposés	1,39	[1,10 ; 1,77]	1,12	[0,93 ; 1,49]	1,00	[0,76 ; 1,30]
<i>Cétones et esters</i>						
Exposés	1,44	[1,03 ; 2,01]	1,43	[1,02 ; 2,00]	1,22	[0,87 ; 1,71]
<i>Alcools</i>						
Exposés	0,86	[0,66 ; 1,10]	0,87	[0,68 ; 1,12]	1,02	[0,78 ; 1,32]
<i>Ether éthylique</i>						
Exposés	0,81	[0,41 ; 1,60]	0,87	[0,44 ; 1,73]	0,95	[0,47 ; 1,90]
<i>Tétrahydrofurane</i>						
Exposés	1,26	[0,78 ; 2,05]	1,24	[0,76 ; 2,01]	1,17	[0,72 ; 1,89]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, expositions aux autres solvants chlorés, pétroliers et oxygénés et interaction entre essences spéciales et éthylène glycol

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

- **Interaction entre expositions aux essences spéciales et à l'éthylène glycol et cancer des VADS**

Nous avons retrouvé une interaction significative entre les expositions à l'EG et aux ESP. Les résultats de l'investigation de cette interaction sont présentés dans le tableau 38. Chez les sujets non exposés aux ESP, aucun excès de risque de cancer des VADS n'était associé à l'exposition à l'EG. En revanche, chez les sujets exposés aux ESP, un OR élevé non significatif était associé à l'exposition à l'EG, avec un IC large (OR=2,82 ; IC95% [0,89 ; 8,92]). Les ajustements supplémentaires sur l'exposition à l'amiante ou sur l'exposition à l'amiante et la CSP ne faisaient que très peu varier l'estimation (OR=2,30 ; IC95% [0,71 ; 7,46] ; OR=2,80 ; IC95% [0,83 ; 9,68], ce qui donnait une indication sur le faible effet de confusion de ces variables.

Tableau 38 : Association entre exposition professionnelle à l'éthylène glycol et risque de cancer des VADS selon l'exposition aux essences spéciales (ESP) : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
<i>Non exposés aux ESP</i>						
<i>Ethylène glycol</i>	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
Non exposés	1	Ref	1	Ref	1	Ref
Exposés	0,69	[0,43 ; 1,11]	0,70	[0,44 ; 1,14]	0,81	[0,50 ; 1,32]
<i>Exposés aux ESP</i>						
Non exposés	1	Ref	1	Ref	1	Ref
Exposés	2,82	[0,89 ; 8,92]	2,30	[0,71 ; 7,46]	2,83	[0,83 ; 9,68]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, expositions aux autres solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

4.5.2.2 Par localisation de cancer des VADS

Les analyses prenant en compte l'ensemble des solvants étudiés ont également été menées par localisation de cancer des VADS (tableau 39). L'interaction entre les expositions aux ESP et à l'EG n'était pas significative pour le larynx ($p=0,64$), à l'inverse de la cavité buccale ($p=0,03$), l'oropharynx ($p=0,003$) et l'hypopharynx ($p=0,003$).

Dans le modèle 1 ajusté sur l'âge, le département de résidence, les consommations de tabac et d'alcool, l'exposition aux autres solvants et l'interaction entre ESP et EG, les sujets exposés au GA avaient un risque significativement augmenté de cancer de la cavité buccale par rapport aux non exposés (OR=1,50 IC95% [1,05 ; 2,14]). Les ajustements supplémentaires sur l'exposition à l'amiante (modèle 2) puis sur l'exposition à l'amiante et la CSP (modèle 3) ne modifiaient que marginalement l'OR et la force des associations (OR=1,43 ; IC95% [1,00 ; 2,04] ; OR=1,43 ; IC95% [1,00 ; 2,06]). Dans le modèle 1, l'exposition aux WS était significativement associée à un risque élevé de cancer de l'oropharynx (OR=1,73 ; IC95% [1,25 ; 2,39]) qui persistait, bien que diminué, après ajustement sur l'exposition à l'amiante (modèle 2) (OR=1,47 ; IC95% [1,03 ; 2,10]). Cependant l'ajustement supplémentaire sur la CSP (modèle 3) diminuait l'OR et la force de l'association qui n'atteignait plus la significativité (OR=1,28 ; IC95% [0,89 ; 1,84]). Similairement, un risque significativement augmenté de cancer de l'hypopharynx était retrouvé dans le modèle 1 en lien avec l'exposition aux WS (OR=1,57 ; IC95% [1,07 ; 2,29]) mais l'association ne persistait pas après les ajustements sur l'exposition à l'amiante (OR=1,28 ; IC95% [0,85 ; 1,93]) et sur l'exposition à l'amiante et la CSP (OR=1,12 ; IC95% [0,74 ; 1,71]).

En ce qui concerne les solvants oxygénés, l'exposition aux CET était associée à un risque significativement élevé de cancer de l'oropharynx dans les 3 modèles d'ajustement même si les ajustements des modèles 2 et 3 diminuaient les estimations (modèle 1 : OR=1,87 IC95% ; [1,18 ; 2,95], modèle 2 : OR=1,85 IC95% ; [1,18 ; 2,93], modèle 3 : OR=1,51 ; IC95% [0,95 ; 2,41]). Pour le cancer du larynx, l'association était moins claire malgré des OR élevés mais non significatifs (modèle 1 : OR=1,52 IC95% ; [0,91 ; 2,55] ; modèle 2 : OR=1,53 ; IC95% ; [0,91 ; 2,57], modèle 3 : OR=1,36 ; IC95% [0,80 ; 2,31]).

Enfin, l'exposition au THF était significativement associée à un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx dans le modèle 1 (OR= 2,08 ; IC95% [1,01 ; 4,29]) ; l'association restait relativement stable dans le modèle 2 et le modèle 3 (modèle 2 : OR = 2,04 ; IC95% [0,99 ; 4,20]) ; modèle 3 : OR= 1,97 ; IC95% [0,95 ; 4,07]).

Tableau 39 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des VADS par localisation : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Solvants	Cavité buccale			Oropharynx			Hypopharynx			Larynx		
	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1* OR [IC95%]	Modèle 2* OR [IC95%]	Modèle 3* OR [IC95%]
<i>PCE</i>												
Exposés	0,81 [0,35 ; 1,85]	0,81 [0,36 ; 1,88]	0,76 [0,33 ; 1,75]	1,03 [0,53 ; 2,03]	1,05 [0,54 ; 2,06]	0,96 [0,49 ; 1,88]	0,94 [0,44 ; 2,04]	0,96 [0,45 ; 2,08]	0,88 [0,41 ; 1,91]	1,72 [0,87 ; 3,37]	1,75 [0,89 ; 3,45]	1,66 [0,84 ; 3,27]
<i>TCE</i>												
Exposés	1,10 [0,75 ; 1,59]	1,04 [0,72 ; 1,52]	1,02 [0,70 ; 1,49]	0,80 [0,58 ; 1,11]	0,77 [0,56 ; 1,07]	0,75 [0,54 ; 1,04]	0,84 [0,58 ; 1,21]	0,80 [0,55 ; 1,16]	0,78 [0,54 ; 1,14]	0,88 [0,61 ; 1,26]	0,81 [0,56 ; 1,17]	0,79 [0,55 ; 1,14]
<i>CM</i>												
Exposés	0,65 [0,36 ; 1,20]	0,66 [0,36 ; 1,21]	0,66 [0,36 ; 1,20]	0,74 [0,44 ; 1,23]	0,74 [0,44 ; 1,23]	0,74 [0,44 ; 1,24]	0,79 [0,44 ; 1,41]	0,79 [0,45 ; 1,42]	0,79 [0,44 ; 1,41]	1,19 [0,70 ; 2,04]	1,23 [0,72 ; 2,11]	1,20 [0,70 ; 2,06]
<i>CF</i>												
Exposés	3,59 [0,39 ; 32,91]	3,17 [0,34 ; 29,87]	3,83 [0,39 ; 37,17]	1,25 [0,23 ; 6,96]	1,18 [0,21 ; 6,66]	1,28 [0,22 ; 7,65]	2,10 [0,30 ; 14,50]	1,90 [0,27 ; 13,38]	2,25 [0,31 ; 16,34]	0,16 [0,01 ; 2,41]	0,13 [0,01 ; 1,97]	0,17 [0,01 ; 2,77]
<i>TC</i>												
Exposés	0,10 [0,01 ; 1,23]	0,10 [0,01 ; 1,33]	0,10 [0,01 ; 1,35]	0,61 [0,15 ; 2,58]	0,63 [0,15 ; 2,68]	0,61 [0,13 ; 2,92]	0,54 [0,11 ; 2,54]	0,57 [0,12 ; 2,68]	0,61 [0,13 ; 2,92]	0,61 [0,12 ; 3,17]	0,68 [0,13 ; 3,54]	0,66 [0,12 ; 3,54]
<i>BZ</i>												
Exposés	1,04 [0,66 ; 1,62]	1,04 [0,67 ; 1,62]	1,03 [0,66 ; 1,61]	0,84 [0,57 ; 1,41]	0,84 [0,57 ; 1,23]	0,80 [0,54 ; 1,18]	1,24 [0,81 ; 1,90]	1,25 [0,81 ; 1,91]	1,20 [0,78 ; 1,85]	1,00 [0,66 ; 1,52]	0,99 [0,65 ; 1,50]	0,94 [0,62 ; 1,44]
<i>EC</i>												
Exposés	0,66 [0,43 ; 1,04]	0,65 [0,42 ; 1,02]	0,57 [0,36 ; 0,90]	0,95 [0,65 ; 1,39]	0,94 [0,64 ; 1,37]	0,79 [0,54 ; 1,16]	1,04 [0,68 ; 1,58]	1,02 [0,67 ; 1,55]	0,88 [0,57 ; 1,34]	0,81 [0,53 ; 1,24]	0,80 [0,52 ; 1,22]	0,73 [0,48 ; 1,12]
<i>GA</i>												
Exposés	1,50 [1,05 ; 2,14]	1,43 [1,00 ; 2,04]	1,43 [1,00 ; 2,06]	1,04 [0,76 ; 1,43]	1,01 [0,73 ; 1,38]	0,96 [0,70 ; 1,33]	1,26 [0,87 ; 1,83]	1,21 [0,84 ; 1,75]	1,19 [0,82 ; 1,73]	1,15 [0,80 ; 1,41]	1,08 [0,76 ; 1,54]	1,03 [0,72 ; 1,48]
<i>WS</i>												
Exposés	1,33 [0,91 ; 1,94]	1,05 [0,70 ; 1,59]	0,94 [0,62 ; 1,43]	1,73 [1,25 ; 2,39]	1,47 [1,03 ; 2,10]	1,28 [0,89 ; 1,84]	1,57 [1,07 ; 2,29]	1,28 [0,85 ; 1,93]	1,12 [0,74 ; 1,71]	1,22 [0,85 ; 1,74]	0,92 [0,63 ; 1,36]	0,83 [0,56 ; 1,22]

Solvants	Cavité buccale			Oropharynx			Hypopharynx			Larynx		
	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1* OR [IC95%]	Modèle 2* OR [IC95%]	Modèle 3* OR [IC95%]
ESP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,85	0,90	0,98
Exposés										[0,49 ; 1,46]	[0,52 ; 1,56]	[0,56 ; 1,70]
CET	1,32	1,32	1,12	1,87	1,85	1,51	1,07	1,06	0,85	1,52	1,53	1,36
Exposés	[0,78 ; 2,24]	[0,78 ; 2,23]	[0,66 ; 1,91]	[1,18 ; 2,95]	[1,18 ; 2,93]	[0,95 ; 2,41]	[0,62 ; 1,82]	[0,62 ; 1,82]	[0,49 ; 1,47]	[0,91 ; 2,55]	[0,91 ; 2,57]	[0,80 ; 2,31]
ALC	0,94	0,96	1,12	0,80	0,82	0,99	1,04	1,06	1,32	0,70	0,71	0,80
Exposés	[0,62 ; 1,42]	[0,63 ; 1,45]	[0,73 ; 1,71]	[0,56 ; 1,16]	[0,57 ; 1,17]	[0,68 ; 1,44]	[0,69 ; 1,57]	[0,70 ; 1,60]	[0,86 ; 2,03]	[0,48 ; 1,04]	[0,48 ; 1,06]	[0,53 ; 1,20]
EE	0,41	0,45	0,47	1,14	1,20	1,45	0,49	0,52	0,56	0,82	0,96	1,03
Exposés	[0,09 ; 1,80]	[0,10 ; 2,02]	[0,11 ; 2,06]	[0,46 ; 2,85]	[0,48 ; 3,00]	[0,57 ; 3,68]	[0,13 ; 1,79]	[0,14 ; 1,94]	[0,15 ; 2,12]	[0,25 ; 2,68]	[0,29 ; 3,20]	[0,31 ; 3,46]
EG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,19	1,23	1,39
Exposés										[0,63 ; 2,27]	[0,65 ; 2,35]	[0,72 ; 2,65]
THF	1,68	1,64	1,65	0,77	0,76	0,71	2,08	2,04	1,97	1,19	1,17	1,12
Exposés	[0,80 ; 3,50]	[0,79 ; 3,43]	[0,79 ; 3,45]	[0,38 ; 1,56]	[0,38 ; 1,54]	[0,35 ; 1,44]	[1,01 ; 4,29]	[0,99 ; 4,20]	[0,95 ; 4,07]	[0,58 ; 2,44]	[0,57 ; 2,40]	[0,54 ; 2,32]

Abréviations : PCE : perchloroéthylène, TCE : trichloroéthylène, CM : chlorure de méthylène, CF : chloroforme, TC : tétrachlorure de carbone, BZ : benzène, EC : essences carburant, GA : gazole, fiouls et kérosène, WS : white spirits, ESP : essences spéciales ; CET : cétones et esters, ALC : alcools, EE : éther éthylique, EG : éthylène glycol, THF : tétrahydrofurane

Modèles : 1* , 2* , 3* : non ajusté sur l'interaction entre ESP et EG

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition aux autres solvants chlorés, pétroliers et oxygénés et interaction entre ESP et EG

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

- **Interaction entre expositions aux essences spéciales et à l'éthylène glycol et cancer des VADS par localisation**

L'interaction entre les expositions aux ESP et à l'EG était significative pour les cancers de la cavité buccale, l'oropharynx et l'hypopharynx. Nous avons investigué cette interaction pour ces différentes localisations (tableau 40).

Chez les non exposés aux ESP, aucune association significative n'était retrouvée entre l'exposition à l'EG et les cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx et tous les OR étaient inférieurs 1. En revanche, chez les exposés aux ESP, l'exposition à l'EG était associée à un risque fortement augmenté de cancer de l'oropharynx ce quelque-soit le modèle d'ajustement considéré (modèle 1 : OR= 5,73 ; IC95% [1,20 ; 27,46] ; modèle 2 : OR=5,15 ; IC95% [1,03 ; 25,65] ; modèle 3 : 5,91 IC95% [1,13 ; 25,65]). De plus dans les autres localisations, des OR élevés étaient également retrouvés en lien avec l'exposition à l'EG, mais les associations n'étaient pas significatives.

Tableau 40 : Associations entre expositions professionnelles à l'éthylène glycol et risque de cancer des VADS, par localisation selon l'exposition aux essences spéciales (ESP) : ajustement sur les solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

	Cavité buccale			Oropharynx			Hypopharynx		
	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]	Modèle 3 OR [IC95%]
Non exposés aux ESP									
<i>Ethylène glycol</i>									
Non exposés	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Exposés	0,62 [0,28 ; 1,36]	0,63 [0,29 ; 1,39]	0,73 [0,33 ; 1,60]	0,58 [0,30 ; 1,11]	0,59 [0,31 ; 1,13]	0,70 [0,36 ; 1,35]	0,48 [0,22 ; 1,01]	0,49 [0,23 ; 1,04]	0,56 [0,26 ; 1,19]
Exposés aux ESP									
Non exposés	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Exposés	4,61 [0,67 ; 31,77]	4,38 [0,57 ; 33,56]	5,37 [0,62 ; 46,77]	5,73 [1,20 ; 27,46]	5,15 [1,03 ; 25,65]	5,91 [1,13 ; 30,85]	2,31 [0,50 ; 10,61]	3,63 [0,66 ; 20,09]	3,93 [0,54 ; 28,60]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, expositions aux autres solvants chlorés, pétroliers et oxygénés

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

4.5.3 Exposition professionnelle aux combinaisons d'au moins un solvant chloré, pétrolier et oxygéné et risque de cancer des VADS

4.5.3.1 Cancers des VADS, toutes localisations confondues

Dans cette dernière analyse, nous avons examiné l'exposition exclusive à des combinaison de familles de solvants en prenant comme référence les sujets qui n'avaient été exposés à aucun solvant (tableau 41). Sans ajustement sur l'exposition à l'amiante, l'exposition exclusive à un solvant pétrolier était significativement associée à un risque augmenté de cancer des VADS (OR=1,61 ; IC95% [1,23 ; 2,11]) et cet excès de risque était observé dans toutes les combinaisons qui contenaient l'exposition à au moins un solvant pétrolier : au moins un solvant chloré et un solvant pétrolier : (OR=1,74 ; IC95% [1,25 ; 2,41] ; au moins un solvant pétrolier et un solvant oxygéné : (OR=1,53 ; IC95% [1,14 ; 2,05]) ; au moins un solvant chloré, pétrolier, oxygéné : (OR=1,31 ; IC95% [1,07 ; 1,61]).

En revanche, l'ajustement sur l'exposition à l'amiante diminuait les estimations et entraînait une perte de la significativité. L'exposition exclusive à au moins un solvant pétrolier demeurait tout de même associée à une élévation modérée du risque de cancer des VADS, à la limite de la significativité (OR=1,28 IC95% [0,96 ; 1,71]). Il n'y avait pas d'autre association significative dans cette analyse.

Tableau 41 : Associations entre exposition professionnelle aux combinaisons de familles de solvants et risque de cancer des VADS

Expositions aux combinaisons	Témoins n=2673		VADS n=1706	
			Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]
Aucun solvant	869	398	1	1
Seulement un solvant chloré	22	24	1,54 [0,73 ; 3,27]	1,05 [0,50 ; 2,24]
Seulement un solvant pétrolier	254	257	1,61 [1,23 ; 2,11]	1,28 [0,96 ; 1,71]
Seulement un solvant oxygéné	291	92	0,85 [0,61 ; 1,19]	0,82 [0,58 ; 1,16]
Seulement un solvant chloré et un solvant pétrolier	231	184	1,74 [1,25 ; 2,41]	1,25 [0,87 ; 1,79]
Seulement un solvant chloré et un solvant oxygéné	49	18	1,06 [0,50 ; 2,24]	0,99 [0,47 ; 2,08]
Seulement un solvant pétrolier et un solvant oxygéné	231	184	1,53 [1,14 ; 2,05]	1,06 [0,77 ; 1,48]
Un solvant chloré, pétrolier et oxygéné	799	573	1,31 [1,07 ; 1,61]	0,91 [0,70 ; 1,18]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

4.5.3.2 Par localisation de cancer des VADS

Nous avons par la suite répété ces analyses par localisation de cancers des VADS (tableau 42). Lorsque l'exposition à l'amiante n'était pas incluse dans le modèle (modèle 1), un excès de risque significatif de cancer de la cavité buccale était retrouvé chez les sujets exposés uniquement à un solvant chloré et un solvant pétrolier (OR=1,77 ; IC95% [1,07 ; 2,93]), mais ce résultat ne persistait pas après ajustement sur l'exposition à l'amiante (OR=1,22 ; IC95% [0,70 ; 2,11]) (modèle 2).

De plus, dans l'analyse non ajustée sur l'exposition à l'amiante (modèle 1), des risques significativement élevés de cancer de l'oropharynx étaient retrouvés chez les sujets exposés uniquement à un solvant pétrolier (OR=1,73 ; IC95% [1,20 ; 2,50]), et chez ceux qui étaient, en plus d'un solvant pétrolier, exposés à un solvant oxygéné (OR=1,56 ; IC95% [1,04 ; 2,34]) ou à un solvant chloré (OR=1,86 ; IC95% [1,20 ; 2,86]). Des résultats similaires étaient retrouvés pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx. Quand la combinaison n'incluait pas l'exposition à un solvant pétrolier, aucun excès de risque significatif de cancer n'était retrouvé en lien avec les différentes localisations. Enfin une augmentation significative du risque de cancer de l'hypopharynx était retrouvée en lien avec l'exposition à la combinaison des trois familles de solvants (OR=1,48 ; IC95% [1,05 ; 2,09]).

Cependant dans les analyses ajustées sur l'exposition à l'amiante (modèle 2), tous les OR diminuaient et les associations n'étaient plus significatives. Seule les expositions exclusives à un solvant pétrolier et à un solvant pétrolier et un solvant chloré restaient modérément associées à un risque augmenté de cancer de l'oropharynx à la limite de la significativité (OR=1,45 ; IC95% [0,99 ; 2,14] ; OR=1,47 ; IC95% [0,91 ; 2,37]).

Tableau 42 : Associations entre exposition professionnelle aux combinaisons des familles de solvants et risque de cancer des VADS par localisation

Combinaisons de famille de solvants	Cavité buccale		Oropharynx		Hypopharynx		Larynx	
	Modèle 1 OR [IC95%]	Modèle 2 OR [IC95%]						
Aucun solvant	1	1	1	1	1	1	1	1
Seulement un solvant chloré	2,16 [0,75 ; 6,20]	1,39 [0,46 ; 4,16]	1,13 [0,38 ; 3,37]	0,89 [0,29 ; 2,74]	2,07 [0,72 ; 5,98]	1,38 [0,46 ; 4,13]	1,75 [0,65 ; 4,73]	1,17 [0,42 ; 3,27]
Seulement un solvant pétrolier	1,51 [0,98 ; 2,33]	1,18 [0,75 ; 1,85]	1,73 [1,20 ; 2,50]	1,45 [0,99 ; 2,14]	1,83 [1,19 ; 2,20]	1,39 [0,88 ; 2,20]	1,49 [1,01 ; 2,19]	1,19 [0,79 ; 1,79]
Seulement un solvant oxygéné	0,68 [0,36 ; 1,27]	0,65 [0,35 ; 1,23]	0,87 [0,53 ; 1,42]	0,85 [0,52 ; 1,39]	0,78 [0,42 ; 1,45]	0,74 [0,39 ; 1,37]	0,90 [0,55 ; 1,48]	0,88 [0,53 ; 1,45]
Seulement un solvant chloré et un solvant pétrolier	1,77 [1,07 ; 2,93]	1,22 [0,70 ; 2,11]	1,86 [1,20 ; 2,86]	1,47 [0,91 ; 2,37]	1,95 [1,18 ; 3,22]	1,33 [0,76 ; 2,33]	1,63 [1,03 ; 2,59]	1,16 [0,70 ; 1,92]
Seulement un solvant chloré et un solvant oxygéné	1,13 [0,35 ; 3,62]	1,04 [0,33 ; 3,35]	0,58 [0,16 ; 2,11]	0,55 [0,15 ; 2,01]	1,30 [0,40 ; 4,28]	1,20 [0,36 ; 3,94]	1,68 [0,65 ; 4,33]	1,54 [0,60 ; 3,97]
Seulement un solvant pétrolier et un solvant oxygéné	1,31 [0,82 ; 2,12]	0,87 [0,51 ; 1,47]	1,56 [1,04 ; 2,34]	1,19 [0,76 ; 1,87]	1,65 [1,03 ; 2,66]	1,10 [0,64 ; 1,87]	1,81 [1,21 ; 2,72]	1,28 [0,82 ; 2,02]
Un solvant chloré, pétrolier et oxygéné	1,36 [0,98 ; 1,91]	0,91 [0,60 ; 1,37]	1,33 [0,99 ; 1,78]	1,03 [0,72 ; 1,47]	1,48 [1,05 ; 2,09]	0,98 [0,64 ; 1,50]	1,23 [0,90 ; 1,67]	0,85 [0,58 ; 1,23]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

5 Discussion

5.1 Rappel des résultats

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence un risque élevé de cancer du larynx lié à l'exposition au PCE avec une relation dose-effet positive. En ce qui concerne l'exposition aux solvants pétroliers et aux solvants oxygénés, nous n'avons pas retrouvé d'association claire avec le risque de cancer des VADS. Cependant, les résultats suggèrent une association entre l'exposition aux WS et le cancer de l'hypopharynx, ainsi qu'une association entre l'exposition au THF et les cancers de la cavité buccale et de l'hypopharynx. Si dans l'ensemble les solvants organiques ne semblent pas avoir un rôle majeur dans la survenue des cancers des VADS, certains solvants spécifiques pourraient avoir un effet délétère sur les voies respiratoires supérieures.

5.2 Comparaison avec la littérature

Les solvants organiques sont utilisés de manière très répandue dans pratiquement toutes les branches de l'industrie moderne. Ils sont utilisés principalement dans les opérations de dégraissage, nettoyage ou décapage, les opérations d'extraction, de séparation ou de purification chimiques, les opérations de stockage ou de transport sous forme liquide ou encore pour modifier la texture d'un produit. Peu d'études ont examiné les effets des solvants sur les cancers des VADS et encore moins se sont focalisées sur des solvants particuliers. Dans les études épidémiologiques existantes, les auteurs ont en majorité investigué les effets des solvants organiques de manière non spécifique. Dans une étude cas-témoins, après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, professionnels et non professionnels, un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx et du larynx était observé pour les sujets exposés aux solvants comparativement à ceux qui n'étaient pas exposés (78). Dans une moindre mesure, plusieurs autres études ont reporté une élévation non significative du risque de cancer des VADS quand les solvants étaient considérés globalement (40,51,83,125). Cependant, une comparaison directe entre nos résultats et ceux de ces études est difficile car les familles de solvants n'étaient pas clairement spécifiées.

5.2.1 Exposition aux solvants chlorés et risque de cancer des VADS

Dans une étude cas-témoins, l'exposition aux solvants chlorés en général était associée à une augmentation significative du risque de cancer du larynx, après ajustement sur l'alcool et le tabac, mais sans indication de relation dose-effet (67). Parmi les rares études qui ont investigué l'exposition au TCE, Blair et al. ont reporté un SMR proche de 1 en lien avec les cancers de la cavité buccale et du pharynx (142), tandis que Raaschou-Nielsen et al. ont trouvé une augmentation non significative de l'incidence de cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx parmi les ouvriers exposés au TCE (143). Une analyse combinée de trois cohortes nordiques, a également mis en évidence une augmentation non significative du risque de cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (127). Des résultats similaires ont été reportés dans une autre étude, dans laquelle des hazard-ratios élevés non significatifs pour le décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx étaient observés chez des travailleurs exposés au TCE (128). Une surmortalité non significative par cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx a été également rapportée en lien avec l'exposition au TCE (129).

Cependant dans ces études, les consommations de tabac et d'alcool n'étaient pas considérées. Dans notre étude, nous n'avons retrouvé aucune association entre l'exposition au TCE et le risque de cancer des VADS, après ajustement sur les consommations de tabac et d'alcool et sur l'exposition à l'amiante. Dans l'étude Icare, un excès de risque de cancer des VADS a été retrouvé chez les femmes exposées au TCE (134). Chez les femmes, l'effet de confusion lié à l'amiante était minime et l'ajustement sur cette exposition ne modifiait pas les estimations liées à l'exposition au TCE. Inversement, dans notre étude chez les hommes, l'ajustement sur l'exposition à l'amiante entraîne une diminution des OR associés à l'exposition au TCE. Plus de 90% des hommes exposés au TCE étaient également exposés à l'amiante, et par conséquent, l'inclusion de l'amiante dans les modèles statistiques a pu conduire à un sur-ajustement. Nous avons répété les analyses en ne considérant que les sujets non exposés à l'amiante (479 cas et 1159 témoins), et nous n'avons retrouvé aucune association en lien avec l'exposition au TCE (OR=1,06 ; IC95% [0,66 ; 1,70] ; 55 cas exposés), même si le risque de cancer des VADS semblait augmenter pour ceux qui avaient les niveaux d'exposition les plus élevés (OR=1,40 ; IC95% [0,48 ; 4,06] ; 8 cas exposés). Chez les hommes non exposés à l'amiante, ceux exposés uniquement au TCE avaient un risque non significativement augmenté de cancer des VADS (OR=1,30 ; IC95% [0,74 ; 2,27] ; 36 cas exposés).

Les rares études qui ont examiné l'exposition au PCE en lien avec le risque de cancer des VADS ont des résultats relativement peu cohérents. Les études de cohorte ne rapportaient pas d'excès de risque (144), ou des augmentations non significatives de la fréquence des cancers des VADS (130,145) mais ces études étaient basées sur de faibles effectifs de cas et ne prenaient pas en compte les consommations de tabac et d'alcool.

Une étude cas-témoins comportant une évaluation de l'exposition au PCE au niveau individuel et un ajustement sur le tabac et l'alcool a mis en évidence un risque augmenté de cancer de la cavité buccale et du larynx chez les sujets exposés au PCE, avec une indication de relation dose-effet, et un risque augmentant avec la durée d'exposition pour le cancer du larynx (131). Les effectifs de cas exposés étaient cependant faibles (7 cas de cancer de la cavité buccale ; 4 cas de cancer du larynx) et les résultats n'étaient pas significatifs, mais ils supportent néanmoins nos résultats sur l'association entre l'exposition professionnelle au PCE et risque de cancer du larynx. Dans l'étude Icare, l'exposition au PCE est également associée à un risque augmenté de cancer du larynx chez les femmes (134), ainsi qu'à un risque augmenté de cancer du poumon (146). L'ensemble de ces résultats apporte des éléments en faveur d'un effet cancérigène du PCE sur les voies respiratoires.

Nos résultats suggèrent également une association entre l'exposition au CM et le risque de cancer de l'hypopharynx. Aucune autre étude n'a examiné en particulier le risque de cancer des VADS en lien avec l'exposition au CM (147). Seulement deux cohortes de travailleurs exposés au CM ont rapporté des résultats sur les localisations de cancers des VADS et aucun excès de risque de cancer de la cavité buccale n'était retrouvé dans la première (132) alors qu'une augmentation de risque non significative de ce cancer était retrouvée dans la deuxième (133).

5.2.2 Exposition aux solvants pétroliers et risque de cancer des VADS

Dans ce travail de thèse, nous n'avons pas retrouvé d'excès de risque de cancer des VADS en lien avec l'exposition aux solvants pétroliers. Peu d'études ont précédemment investigué l'exposition spécifique à des solvants pétroliers ce qui rend difficile la comparaison avec nos résultats.

Comme dans notre étude, des associations modérées et non significatives ont été précédemment reportées entre le cancer du larynx et l'exposition aux EC (67,92) ou au gazole, fiouls et kérosène (67). Nos résultats fournissent une évidence limitée d'un risque augmenté de cancer de l'hypopharynx chez les hommes exposés aux WS, avec des OR élevés associés aux niveaux d'exposition les plus élevés aux WS mais également chez les hommes exclusivement exposés aux WS ou aux combinaisons de solvants pétroliers qui en contenaient. Une association entre exposition aux WS et cancer des VADS a également été mise en évidence chez les femmes de l'étude Icare (134). A notre connaissance, une seule autre étude a examiné l'association entre l'exposition aux WS et le cancer du larynx et les auteurs n'ont pas retrouvé d'association (67). Il convient de noter cependant que l'exposition aux WS a été associée à une augmentation de risque de cancer du poumon (148) et de l'œsophage (149).

5.2.3 Expositions aux solvants oxygénés et risque de cancer des VADS

Globalement, nous n'avons pas retrouvé d'excès de risque de cancer des VADS en lien avec l'exposition professionnelle aux solvants oxygénés. Nos résultats suggèrent cependant que l'exposition au THF pourrait être impliquée dans la survenue de cancer de l'hypopharynx, et dans une moindre mesure de cancer de la cavité buccale.

L'exposition au THF a été récemment classée comme possiblement cancérigène pour les humains, en raison d'un niveau de preuve suffisant de sa cancérigénicité chez l'animal mais d'une absence de données chez l'homme (150). L'association entre le THF et les cancers des voies respiratoires nécessite d'autres investigations.

5.2.4 Mécanismes potentiels

Nos résultats suggèrent un effet cancérigène de plusieurs solvants sur les voies aéro-digestives supérieures. Les mécanismes sous-jacents sont cependant inconnus. Les voies aériennes supérieures sont néanmoins en contact direct avec les agents toxiques inhalés et une irritation chronique et un phénomène d'inflammation pourraient contribuer à la promotion ou la progression de lésions initiées par ailleurs. L'exposition aux solvants pourrait également faciliter la pénétration d'autres agents cancérigènes à travers la muqueuse, bien que dans nos données, l'absence d'interaction statistique significative entre l'exposition aux solvants et les autres facteurs de risque ne soit pas en faveur de cette hypothèse. Une étude collaborative récente a par ailleurs mis en évidence une augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les cellules buccales de sujets exposés aux solvants (sans précision), comparés aux non exposés (151), montrant que des mécanismes liés à la génotoxicité pourraient également être impliqués. Ces mécanismes potentiels, génotoxiques ou non

génétoxicques, sont cependant communs à tous les solvants et n'expliquent pas les résultats sur l'action spécifique du PCE, des WS et du THF.

Les mécanismes identifiés pour les effets cancérigènes du PCE sur le foie et le rein, essentiellement en lien avec son métabolisme, ne sont probablement pas pertinents pour les cancers respiratoires (110). Il en est de même pour l'exposition au THF, cancérigène chez l'animal au niveau du foie et du rein (123) ; les mécanismes biologiques impliqués pour ces localisations sont d'origine métabolique et propres aux rongeurs (152). L'exposition aux WS n'est pas reconnue comme cancérigène pour l'animal (118). Les études sur la génotoxicité du PCE, du THF et des WS sont peu concluantes (110,153,154). L'irritation des voies aériennes supérieures consécutive à l'exposition à ces trois solvants est cependant documentée (152,155,156) et un mécanisme lié à l'irritation et l'inflammation chronique semble le plus plausible.

En conclusion, les données mécanistiques de l'action cancérigène des solvants sur les voies respiratoires des humains sont inexistantes ce qui nous limite dans l'interprétation biologique des résultats observés dans ce travail de thèse. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les mécanismes impliqués.

5.3 Validité de l'étude

Ce travail de thèse est basé sur les données d'une large étude cas-témoins. L'interprétation de l'ensemble de nos résultats doit tenir compte des forces et limites de notre étude. Les biais potentiels liés à la sélection des cas et des témoins, les biais d'information, les erreurs de classement et les facteurs de confusion sont discutés dans les paragraphes suivants. Enfin la puissance statistique et le problème des tests multiples seront également abordés.

5.3.1 Biais de sélection

- *Sélection des cas*

La collaboration avec les registres des cancers a permis d'identifier les cas dans les laboratoires d'anatomopathologie et dans tous les établissements de soin, publics ou privés, traitant les cancers des VADS des départements concernés. Tous les cas n'ont cependant pas pu être inclus dans l'étude. La procédure d'identification mise en place permettait un recrutement dans un délai très court après le diagnostic, trois mois en moyenne. Cependant, 7,5% des cas sont décédés avant d'avoir pu être interrogés et 5,6% étaient dans un état de santé trop dégradé pour permettre l'interview. De plus, 14,9% n'ont pas pu être contactés et malgré un taux de participation qui peut être considéré comme satisfaisant dans une étude en population générale, 17,4% des cas contactés ont refusé de participer. Au total, 40% des cas éligibles n'ont pas pu être inclus.

La condition pour que cette sélection entraîne un biais dans notre étude serait que les cas non inclus aient des expositions aux solvants organiques différentes de celles des cas inclus. Nous n'avons aucun moyen de vérifier cette hypothèse. Cependant, la distribution des cas de cancer des VADS inclus dans l'étude Icare par âge, sexe et localisation anatomique est similaire à celle de l'ensemble des cas de cancer des VADS enregistrés en France dans les registres pendant la même période (annexe 5). Ceci suggère qu'un biais de sélection majeur est peu probable.

- *Sélection des témoins*

Dans une étude cas-témoin, le groupe de témoins est un groupe de sujets indemnes de la maladie étudiée, représentatifs de la population dont sont issus les cas. (104).

Dans l'étude Icare, les témoins résidaient dans les mêmes départements que les cas et étaient sélectionnés au hasard. Le taux de participation des témoins est élevé avec un peu plus de 80% des témoins éligibles qui ont été finalement inclus.

La procédure de sélection uniquement sur ligne fixe peut être à l'origine d'un biais de sélection en faveur des catégories sociales les plus favorisées. Cependant, pendant la période d'inclusion de l'étude Icare, seuls 8% des 50-59 ans ne bénéficiaient pas d'une ligne de téléphone fixe et dans la classe d'âge 60-65 ans, seuls 5% des foyers étaient dans cette situation (157).

Par ailleurs, chez les hommes, la distribution par catégorie socioprofessionnelle des témoins était similaire à celle de population générale active des départements inclus, et les prévalences d'exposition vie entière aux solvants chez les témoins étaient de surcroît similaires à celles observées dans un échantillon représentatif de la population française (annexe 6). Pour les témoins comme pour les cas, un biais de sélection majeur peut raisonnablement être exclu.

5.3.2 Biais d'information

Lors des entretiens, les enquêteurs connaissaient le statut cas ou témoin des participants. Cependant, les enquêteurs avaient au préalable été spécifiquement formés et utilisaient des questionnaires standardisés. De plus, ni les enquêteurs, ni les enquêtés n'étaient informés des objectifs spécifiques de l'étude. Ceci contribuait à limiter le risque de biais de mémorisation lié à l'enquêté ainsi que le biais lié à l'enquêteur.

Les cas de cancers des VADS et les témoins ont par ailleurs en moyenne déclaré un nombre d'épisodes professionnels (4,3 vs 4,6) et une durée de carrière professionnelle en années (34,3 vs 35,5) relativement similaires. Les questionnaires résumés ont cependant été utilisés plus fréquemment pour les cas que pour les témoins. Nous avons réalisé des analyses de sensibilité en répétant nos analyses uniquement sur les sujets dont le calendrier professionnel était complet pour tous les épisodes professionnels (variables d'expositions « strictes » ; annexe7), et également en excluant les questionnaires résumés (annexe 8). Les estimations étaient généralement constantes dans l'un ou l'autre de ces cas.

Erreurs de classement sur les cancers des VADS

L'éligibilité des cas a été vérifiée avec les registres des cancers, registres qui ont également effectué le codage de la topographie et de la morphologie avec des méthodes standardisées. (140). Les erreurs de classement sont donc probablement minimales.

Erreurs de classement sur les expositions professionnelles aux solvants

La méthode utilisée pour l'évaluation des expositions professionnelles est un indicateur déterminant de la qualité des études cas-témoins comme la nôtre.

Les MEE permettent d'obtenir des niveaux d'exposition à partir de combinaisons d'intitulés d'emplois et de secteurs d'activité. Un codage standardisé de ces deux composantes est donc essentiel afin de minimiser les erreurs dans l'évaluation des expositions et dans notre étude, le codage a été réalisé par des codeurs formés et a régulièrement été vérifié. Cependant, les MEE par construction ne prennent pas en compte la variabilité de l'exposition au sein d'une même combinaison emploi/secteur d'activité ce qui génère donc des erreurs de classement. Ces erreurs étant indépendantes du statut cas-témoin, elles sont non différentielles. Les erreurs de classement non différentielles conduisent à une sous-estimation des mesures d'association et à une perte de puissance lors des analyses (158). Elles n'expliquent donc pas les associations positives. Cependant, pour les variables d'exposition à plusieurs modalités, des erreurs de classement même non différentielles peuvent entraîner une distorsion de la relation dose-effet (159).

5.3.3 Facteurs de confusion

Afin de limiter la confusion résiduelle, nous avons porté un soin particulier à la prise en compte des facteurs de risque majeurs des cancers des VADS, le tabac et l'alcool.

Toutes nos analyses ont systématiquement été ajustées sur ces deux facteurs, à l'aide de variables catégorisées. La consommation de tabac a été prise en compte au travers de 3 variables : la quantité quotidienne de tabac fumée par jour, la durée totale du tabagisme ainsi que le statut tabagique. Selon Lubin et *al.*, à partir de 15 cigarettes/jr l'effet de la durée du tabagisme devient plus délétère que celui de la quantité de tabac consommée (11); notre choix de prendre en compte ces 2 paramètres plutôt que le nombre de paquet-années de cigarettes était donc pertinent, d'autant plus que dans notre échantillon, 42,21% des témoins et 57,79% des cas avaient une consommation de tabac d'au moins 15 grammes/jour, soit l'équivalent de 15 cigarettes/jour. Parallèlement, l'ajustement sur le statut tabagique à l'entretien (non fumeur/ex-fumeur/fumeur) permettait d'éliminer la potentielle confusion liée au délai d'arrêt du tabagisme.

La consommation d'alcool a été prise en compte par la consommation quotidienne moyenne en verres par jour, paramètre plus associé au risque de cancer des VADS que la durée ou la consommation cumulée (11).

D'autres facteurs de confusion potentiels ont également été pris en compte.

- **Exposition à l'amiante**

L'exposition à l'amiante est un facteur de risque reconnu du cancer du larynx et suspecté pour le cancer du pharynx. L'exposition à l'amiante n'est pas un facteur de risque connu de cancer de la cavité buccale ; dans notre étude, elle était cependant associée à un risque augmenté de cancer de la cavité buccale. Les analyses ont donc été systématiquement ajustées sur l'exposition à l'amiante.

Des expositions à certains solvants tels que le chloroforme et le tétrachlorure de carbone n'étaient pas associées à l'exposition à l'amiante ce qui a pu générer un sur-ajustement lors des analyses portant sur ces solvants. En revanche la majorité des expositions aux autres solvants étaient associées à l'exposition à l'amiante qui était elle-même associée au risque de cancer des VADS.

Pour évaluer l'importance de l'effet de confusion de l'exposition à l'amiante, nous avons également conduit la plupart des analyses avec des modèles qui ne contenaient pas l'exposition à l'amiante.

Globalement l'ajustement sur l'exposition à l'amiante conduisait à une modification parfois sensible des OR pour la plupart des solvants, quelle que soit la localisation de cancer, ce qui témoignait d'un effet de confusion dans l'association entre exposition professionnelle aux solvants et le risque de cancer des VADS. Dans certains cas, les OR n'étaient pas modifiés, mais il n'y avait pas de perte importante de précision, ce qui nous a amené à présenter préférentiellement pour tous les solvants les analyses ajustées sur l'exposition à l'amiante.

- **Catégorie socioprofessionnelle (CSP) / niveau d'étude**

Des analyses supplémentaires ont été réalisées en ajoutant la CSP la plus longuement exercée ou le niveau d'étude en tant que facteur d'ajustement dans les modèles, afin de réduire le biais de confusion lié au statut socio-économique des sujets.

Globalement, les estimations étaient de légèrement à modérément réduites, et les résultats ne variaient pas substantiellement en considérant l'ajustement sur l'un ou l'autre facteur.

Dans les études épidémiologiques portant sur le cancer, le niveau d'étude est parfois préféré à la CSP en tant qu'indicateur du statut socio-économique (160,161). Néanmoins dans notre étude, l'ajustement sur le niveau d'étude était associé à un nombre non négligeable de données manquantes (3,49% chez les témoins vs 13,1% chez les cas) comparativement à l'ajustement sur la CSP qui ne générait qu'une perte de 0,07% de témoins vs 1,1% des cas.

L'ajustement sur la CSP dans les études professionnelles est cependant controversé dans la littérature car il est fortement associé à plusieurs facteurs de risque professionnels (162,163). En effet, la CSP est un indicateur complexe dont les divers paramètres peuvent être liés au niveau d'étude, au mode de vie (régime alimentaire, consommation d'alcool, tabagisme) mais aussi aux emplois exercés et par conséquent aux expositions professionnelles. Cet indicateur peut être donc utilisé en tant que proxy de paramètres non mesurés dans les études ou pour corriger une différence de sélection entre les cas et les témoins (164) mais l'ajustement sur la CSP peut néanmoins conduire également à un sur-ajustement menant potentiellement à la sous-estimation de la mesure d'association (163,164).

- **Facteurs non mesurés**

Dans notre étude, certains facteurs non professionnels n'étaient pas disponibles tels que l'hygiène bucco-dentaire ou la consommation de fruits et légumes. Cependant, il est relativement peu probable que ces facteurs soient associés aux expositions professionnelles aux solvants, ce qui limite le potentiel biais de confusion résiduelle. L'ajustement sur la CSP permet par ailleurs de prendre aussi partiellement en compte ces facteurs de risque comportementaux.

L'infection à HPV 16 est un facteur de risque reconnu du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx, particulièrement de la base de la langue et des amygdales (28). L'infection à HPV n'est certainement pas liée directement à l'utilisation des solvants, mais une association indirecte pourrait exister, l'infection étant associée aux pratiques sexuelles et peut-être à la catégorie socioprofessionnelle. L'infection à HPV ne concerne cependant qu'un sous-ensemble réduit des cancers des VADS. De plus, même si les comparaisons de l'évolution temporelle de l'incidence des cancers des VADS non associés ou associés à HPV suggèrent une augmentation de ces derniers dans la période la plus récente, dans la période d'inclusion de l'étude Icare la proportion de cancers des VADS associés à HPV était probablement très faible (165).

5.3.4 Puissance statistique

Lors de la conception de l'étude Icare, une puissance de 80% avec un risque α de première espèce de 5% permettait d'obtenir des OR minimaux détectables entre 1,2 et 1,8 pour respectivement des prévalences d'exposition entre 20% et 1%, pour l'ensemble des cancers des VADS et pour les deux sexes.

Nos analyses ont porté sur 1857 cas de cancers des VADS de type épidermoïde.

Avec 2780 témoins, une puissance de 80%, et des prévalences d'exposition de 1%, 5%, 10%, et 20%, les OR minimaux détectables étaient respectivement de 2,05, 1,45, 1,30 et 1,25. La puissance statistique était donc limitée pour les expositions les plus rares, comme le CF, le TC, l'EE et le THF, et pour l'évaluation des risques associés aux co-expositions à différents solvants. L'étude Icare reste cependant l'une des plus larges études de la littérature dans notre champ de recherche.

5.3.5 Tests multiples

Dans ce travail de thèse, un nombre important de tests statistiques a été réalisé et nous n'avons pas pris en compte l'inflation du risque de première espèce potentiellement occasionné. Bien que ce phénomène soit reconnu (166,167), la correction systématique du risque de première espèce lors de comparaison multiples est débattue depuis plusieurs années en épidémiologie (146,148,149). Quelques arguments sont en sa défaveur telles que la nécessité que toutes les hypothèses nulles soient vérifiées mais également le fait que la correction du risque alpha en cas de comparaisons multiples entraîne une augmentation du risque de deuxième espèce et par conséquent une diminution de la puissance ; nous avons préféré conserver notre puissance statistique afin d'alimenter la littérature relativement peu fournie dans notre thématique. Par ailleurs, plutôt que de porter une attention exagérée à la significativité statistique dans l'interprétation de nos résultats, nous avons préféré nous appuyer sur l'existence de relations dose-effet avec la durée et le niveau cumulé d'exposition, sur la stabilité des estimations avec l'ajustement sur différents facteurs de risque, et sur la cohérence avec les résultats publiés.

6 Conclusion et perspectives

Dans l'ensemble, ce travail de thèse n'a pas mis en évidence un rôle majeur des solvants organiques dans la survenue des cancers des VADS. Cependant, des associations ont été observées entre quelques solvants spécifiques et certaines localisations de cancer. L'association entre l'exposition au perchloroéthylène et le cancer du larynx nous semble le résultat le plus solide, avec une relation dose-effet significative et globalement cohérent avec la littérature. Une association moins claire entre l'exposition aux white spirits et le cancer de l'hypopharynx a également été observée. Les effets cancérigènes de l'exposition au THF n'ont jusqu'à présent jamais été étudiés chez l'homme. Nos résultats qui suggèrent une association entre l'exposition au THF et les cancers de la cavité buccale et de l'hypopharynx sont originaux et pourraient initier d'autres investigations.

D'autres études épidémiologiques examinant les expositions aux solvants et leur potentielle cancérigénicité sur les voies respiratoires sont nécessaires. L'exposition aux solvants concerne un grand nombre de travailleurs, et la majorité d'entre eux sont exposés à plusieurs solvants. Le risque de cancer des VADS lié à une co-exposition à différents solvants n'a été que partiellement abordé dans ce travail de thèse, avec des méthodes statistiques classiques. D'autres approches multidimensionnelles permettant de prendre en compte la multi-exposition à des solvants de différentes natures, certaines déjà utilisées dans l'étude Icare (170), permettraient d'alimenter la littérature scientifique tout en approchant très certainement de plus près les conditions réelles d'exposition de millions de travailleurs.

7 Bibliographie

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organ. *Classif. Tumours Pathol. Genet. Head Neck Tumors*. 2005;
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) Accessed Daymonthyear. 2013.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* . 2013;49(6):1374–403.
4. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
5. Santé Publique France. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 - Tumeurs solides [Internet]. 2015. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015-Tumeurs-solides>
6. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* . 2011 ;47(4):302–7.
7. Guizard A-V, Uhry Z, de Raucourt D, Mazzoleni G, Sánchez M-J, Ligier K. Trends in net survival from head and neck cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017;26:S16–23.
8. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Monnereau A, Bouvier AM, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013-Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice; 2016;274.
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2004;83:1–1438.
10. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004;96(2):99–106.
11. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang Z-F, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009;170(8):937–47.
12. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(10):777–89.
13. Lee Y-CA, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang Z-F, Muscat J, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2008;17(8):1974–81.

14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2010;96:3–1383.
15. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol.* .2010;46(7):497–503.
16. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation--a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* .2010;46(11):802–10.
17. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2009;18(2):541–50.
18. Chuang S-C, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control CCC* . 2012 ;23(1):69–88.
19. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Turati F, Serraino D, Matsuo K, et al. 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* . 2015;137(2):448–62.
20. Galeone C, Turati F, Zhang Z-F, Guercio V, Tavani A, Serraino D, et al. Relation of allium vegetables intake with head and neck cancers: evidence from the INHANCE consortium. *Mol. Nutr. Food Res.* .2015;59(9):1641–50.
21. Garavello W, Giordano L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Tavani A, et al. Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur. J. Nutr.* 2008;47(5):280–4.
22. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Tavani A, et al. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol.* 2009;45(1):85–9.
23. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int. J. Epidemiol.* 2010;39(4):1091–102.
24. Gaudet MM, Patel AV, Sun J, Hildebrand JS, McCullough ML, Chen AY, et al. Prospective studies of body mass index with head and neck cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2012;21(3):497–503.
25. Boffetta P, Hayes RB, Sartori S, Lee Y-CA, Muscat J, Olshan A, et al. 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. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* . 2016;25(4):344–8.
26. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, W?nsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann. Oncol.* 2016 ;27(8):1619–25.
27. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, editors. Human papillomaviruses: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans, which met in Lyon, 6 - 13 June 1995. Lyon; 1995.
28. International Agency for Research on Cancer, editor. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, Human papillomaviruses: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 February 2005. Lyon: IARC; 2007.

29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012;100(Pt B):1–441.
30. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Maso LD, et al. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int. J. Cancer* . 2009 ;124(2):394–401.
31. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* . 2006 ;15(4):696–703.
32. Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat. Genet.* 2008;40(6):707–9.
33. McKay JD, Truong T, Gaborieau V, Chabrier A, Chuang S-C, Byrnes G, et al. A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet.* . 2011;7(3):e1001333.
34. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LMD, Agudo A, Ahrens W, et al. 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* . 2015;136(5):1125–39.
35. Conway DI, McKinney PA, McMahon AD, Ahrens W, Schmeisser N, Benhamou S, et al. Socioeconomic factors associated with risk of upper aerodigestive tract cancer in Europe. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 . 2010;46(3):588–98.
36. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int. J. Epidemiol.* 2004;33(4):799–806.
37. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):453–4.
38. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 F, chemical agents and related occupations: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 20 - 27 October 2009. Lyon: IARC; 2012.
39. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Suppl. 1987;7:1–440.
40. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. 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* . 2012;85(4):341–51.
41. Langevin SM, O'Sullivan MH, Valerio JL, Pawlita M, Applebaum KM, Eliot M, et al. Occupational asbestos exposure is associated with pharyngeal squamous cell carcinoma in men from the greater Boston area. *Occup. Environ. Med.* 2013;70(12):858–63.
42. Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A A, Goldbohm RA, Keszei AP, Peters S, et al. Occupational asbestos exposure and risk of oral cavity and pharyngeal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2014 ;40(4):420–7.
43. Oko-Udu CO. Production, Optimization and Application of Printing Ink from Waste Carbon Sources . 2017

44. Lynge E, Andersen A, Nilsson R, Barlow L, Pukkala E, Nordlinder R, et al. Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am. J. Epidemiol.* 1997;145(5):449–58.
45. Kvam BMN, Romundstad PR, Boffetta P, Andersen A. Cancer in the Norwegian printing industry. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2005;31(1):36–43.
46. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiol. Camb. Mass* . 1992;3(4):300–9.
47. Lloyd JW, Decoufle P, Salvin LG. Unusual mortality experience of printing pressmen. *J. Occup. Med. Off. Publ. Ind. Med. Assoc.* 1977;19(8):543–50.
48. Paganini-Hill A, Glazer E, Henderson BE, Ross RK. Cause-specific mortality among newspaper web pressmen. *J. Occup. Med. Off. Publ. Ind. Med. Assoc.* 1980;22(8):542–4.
49. Bertazzi PA, Zocchetti C. A mortality study of newspaper printing workers. *Am. J. Ind. Med.* . 1980;1(1):85–97.
50. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup. Environ. Med.* 1998;55(1):1–12.
51. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx—systematic review and meta-analysis. *J. Occup. Environ. Med.* 2012;54(1):71–84.
52. Alder N. Meta-Analysis of Mortality and Cancer Incidence among Workers in the Synthetic Rubber-Producing Industry. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(5):405–20.
53. IARC Working Group. FORMALDEHYDE. 2012; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304432/>
54. IARC. Exposures in the textile manufacturing industry.; Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol48/mono48-18.pdf>
55. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Fraumeni JF. Occupation and oral cancer among women in the South. *Am. J. Ind. Med.* 1982;3(2):161–7.
56. Haguenoer JM, Cordier S, Morel C, Lefebvre JL, Hemon D. Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers. *Br. J. Ind. Med.* 1990;47(6):380–3.
57. Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 1991;17(4):248–54.
58. Vaughan TL. Occupation and squamous cell cancers of the pharynx and sinonasal cavity. *Am. J. Ind. Med.* 1989;16(5):493–510.
59. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L-E. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup. Environ. Med.* 1998;55(6):393–400.
60. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Lange JH. Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol. Ind. Health* . 2002;18(4):171–81.
61. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol.* 2017 ;18(5):581–2.

62. Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoi L, Cyr D, 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(9):1065-73.
63. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study. 1998; Available from:
64. Brown LM, Mason TJ, Pickle LW, Stewart PA, Buffler PA, Burau K, et al. Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast. *Cancer Res.* 1988;48(7):1960-4.
65. Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. *J. Occup. Environ. Med.* 2005;47(8):785-95.
66. Bayer O, Cámara R, Zeissig SR, Rensing M, Dietz A, Locati LD, et al. Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016;273(1):9-20.
67. Shangina O. Occupational Exposure and Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk in Central and Eastern Europe. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(4):367-75.
68. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol.* 2012 ;13(7):663-4.
69. Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control CCC* . 2001 ;12(4):365-74.
70. Tarvainen L, Kyrrönen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]: *Cancer of the Mouth and Pharynx and Occupation*. *Int. J. Cancer* . 2008 ;123(3):653-9.
71. Wong O, Morgan RW, Kheifets L, Larson SR, Whorton MD. Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions. *Br. J. Ind. Med.* 1985 ;42(7):435-48.
72. Gubéran E, Usel M, Raymond L, Bolay J, Fioretta G, Puissant J. Increased risk for lung cancer and for cancer of the gastrointestinal tract among Geneva professional drivers. *Br. J. Ind. Med.* 1992;49(5):337-44.
73. Borgia P, Forastiere F, Rapiti E, Rizzelli R, Magliola ME, Perucci CA, et al. Mortality among taxi drivers in Rome: a cohort study. *Am. J. Ind. Med.* 1994 ;25(4):507-17.
74. Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tüchsen F. Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup. Environ. Med.* 1998;55(9):594-8.
75. Petersen A, Hansen J, Olsen JH, Netterstrøm B. Cancer morbidity among Danish male urban bus drivers: A historical cohort study. *Am. J. Ind. Med.* 2010;53(7):757-61.
76. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 F, chemical agents and related occupations: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 20 - 27 October 2009. Lyon: IARC; 2012.
77. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005;113(7):823-39.

78. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, 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 CCC* . 2003;14(3):213–23.
79. Vlainjac HD, Marinkovic JM, Sipetic SB, Andrejic DM, Adanja BJ, Stosic-Divjak SL. Case-control study of oropharyngeal cancer. *Cancer Detect. Prev.* 2006;30(2):152–7.
80. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Gérin M, Demers PA, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup. Environ. Med.* 2000;57(11):767–73.
81. Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, Natarajan N, et al. Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup. Environ. Med.* . 2008 ;65(10):647–54.
82. Knutsson A, Damber L, Järvholm B. Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33 668 workers. *Occup. Environ. Med.* 2000;57(4):264–7.
83. Purdue MP, Järvholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2006;32(4):270–5.
84. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 C, arsenic, metals, fibres, and dusts: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 17 - 24 March 2009. Lyon: IARC; 2012.
85. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Estève J, Pisani P, Crosignani P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control CCC* . 2003;14(3):203–12.
86. Garabrant DH, Wegman DH. Cancer mortality among shoe and leather workers in Massachusetts. *Am. J. Ind. Med.* 1984;5(4):303–14.
87. IARC. Man-Made vitreous fibres. 2002;Volume 81:1–381.
88. Lipworth L, La Vecchia C, Bosetti C, McLaughlin JK. 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.* 2009;51(9):1075–87.
89. Delabre L, Pilorget C, Garras L, Févotte. Eléments 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. *Institu de veille sanitaire. Saint-Maurice*; 2010;15.
90. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, editors. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 October 1996. Lyon; 1997.
91. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Ziegler RG, et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am. J. Epidemiol.* 1992 ; 136(2):178–91.
92. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Ronco A, Kogevinas M, Mendilaharsu M. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am. J. Ind. Med.* 1998;33(6):537–42.
93. Birk T, Mundt KA, Guldner K, Parsons W, Luippold RS. Mortality in the German Porcelain Industry 1985–2005: First Results of an Epidemiological Cohort Study. *J. Occup. Environ. Med.* 2009;51(3):373–85.

94. McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ, Hughes JM, Weill H. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes. *Ann. Occup. Hyg.* .2001;45(3):193–99.
95. Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiol. Camb. Mass.* . 1991;2(4):299–305.
96. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer.* . 1992;69(9):2244–51.
97. Richiardi L, Corbin M, Marron M, Ahrens W, Pohlabeln H, Lagiou P, et al. Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: the ARCAGE study. *Int. J. Cancer.* . 2012;130(10):2397–406.
98. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int. J. Cancer.* . 2003;105(1):108–12.
99. Flanders WD, Cann CI, Rothman KJ, Fried MP. Work-related risk factors for laryngeal cancer. *Am. J. Epidemiol.* . 1984;119(1):23–32.
100. Zaganiski RT, Kelsey JL, Walter SD. Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975-1980. *Am. J. Epidemiol.* . 1986;124(1):67–76.
101. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int. J. Cancer.* . 2004;108(6):907–11.
102. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* . 2009;48(5):646–790.
103. Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, Brennan P, Blair A, Ekström AM, et al. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control CCC.* . 2000 ;11(7):627–33.
104. Bouyer J, Dardenne J, Hémon 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(4):265–71.
105. INRS. Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. *Hygiène Sécurité Trav.-Cah. Notes Doc.* . 2005;(199).
106. Exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003-Premiers résultats de l'enquête Sumer 2003. 2005;(101).
107. INRS. Les risques professionnels en 2010 : de fortes différences d'exposition selon les secteurs. 2013; Available from: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TF-207/tf207.pdf>
108. Dananche B, Févotte J, Groupe de travail Matgéné. Eléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés. *Santé Publique France. Saint-Maurice;* 2009;
109. Groupe de travail Matgéné. Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés- Quelques applications à un échantillon de population en France. *Saint-Maurice;* 2009;
110. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol.* . 2012;13(12):1192–3.

111. IARC Working Group. Dichloromethane. Monographs . 110. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110-04.pdf>
112. IARC Working Group. Chloroform. 73. Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-10.pdf>
113. IARC Working Group. Carbon tetrachloride. 71. Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-17.pdf>
114. Testud F, Centre de Pharmaco-Toxicovigilance (Lyon), Centre Anti-Poisons (Lyon), Hôpital E. Herriot (Lyon). Pathologie toxique en milieu de travail: Centre de Pharmaco-Toxicovigilance et Centre Anti-Poisons, Hôpital E. Herriot - Lyon. Lyon: Lacassagne; 1993.
115. Groupe de travail Matgéné. Matrice emplois-expositions aux carburant et solvants pétroliers [Internet]. 2007. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3442
116. Pilorget C, Dananche B, Luce D, Févotte, J. Eléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers. Santé Publique France. Saint-Maurice; Available from: opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=679
117. Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. . 1982 ;29:1–398.
118. IARC Working Group. Some petroleum solvents. 47. Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol47/mono47-6.pdf>
119. Dananche B, Févotte J, Pilorget C, El Yamani M, Groupe de travail Matgéné. 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 : Institut de veille sanitaire. Santé Publique France. Saint-Maurice; 2015;
120. Groupe de travail Matgéné. Présentation de matrices emplois-expositions à cinq solvants oxygénés- Quelques applications à un échantillon de population en France. Saint-Maurice; 2009;
121. Cyclohexanone. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 1999;71 Pt 3:1359–64.
122. IARC. Methyl Isobutyl Ketone [Internet]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-008.pdf>
123. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-119. 2017.
124. 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(7):473–91.
125. Coble JB, Brown LM, Hayes RB, Huang W-Y, Winn DM, Gridley G, et al. Sugarcane Farming, Occupational Solvent Exposures, and the Risk of Oral Cancer in Puerto Rico: *J. Occup. Environ. Med.* 2003;45(8):869–74.
126. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of Laryngeal Cancer by Occupational Chemical Exposure in Turkey: *J. Occup. Environ. Med.* 2003;45(10):1100–6.
127. Hansen J, Sallmen M, Selden AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of Cancer Among Workers Exposed to Trichloroethylene: Analysis of Three Nordic Cohort Studies. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2013 ;105(12):869–77.

128. Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D. Mortality of Aircraft Maintenance Workers Exposed to Trichloroethylene and Other Hydrocarbons and Chemicals: Extended Follow-Up: *J. Occup. Environ. Med.* 2008 Nov;50(11):1306–19.
129. Boice JD, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, et al. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* . 2006;48(10):1070–92.
130. Ruder. Mortality in Dry-Cleaning Workers : an Update.
131. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup. Environ. Med.* . 1997;54(9):692–5.
132. Hearne FT, Pifer JW. Mortality study of two overlapping cohorts of photographic film base manufacturing employees exposed to methylene chloride. *J. Occup. Environ. Med.* 1999 ;41(12):1154–69.
133. Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 1993 ;19(6):426–8.
134. Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D, Sanchez M, Pilorget C, 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 [Internet]* . 2017;7(1). Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e012833.abstract>
135. Luce D, Stücker I, Group I study. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health* . 2011;11(1):928.
136. International Labour Office. International Standard Classification of Occupations (ISCO). 1968.
137. INSEE. Insitut National de la Satisitque et des Etudes Economiques. Nomenclature d’activités francaise. 2000.
138. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int. J. Occup. Environ. Health* . 1998;4(4):236–40.
139. Fevotte J, Dananche B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al. Matgene: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. *Ann. Occup. Hyg.* 2011;55(8):865–78.
140. Tyczynski JE, Démaret E. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003.
141. Bouyer J. Régression logistique - Modélisation des variables quantitatives. Master. Epidémiologie quantitative, Master Recherche Santé Publique. 2012; Available from: <https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-00794996>
142. Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup. Environ. Med.* 1998;55(3):161–71.
143. Raaschou-Nielsen O. Cancer Risk among Workers at Danish Companies using Trichloroethylene: A Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2003;158(12):1182–92.
144. Boice JD, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.* 1999;56(9):581–97.

145. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann. Epidemiol.* 2003;13(1):50–6.
146. Mattei F, Guida F, Matrat M, Cenée S, Cyr D, Sanchez M, et al. Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study. *Occup. Environ. Med.* 2014;71(10):681–9.
147. Cooper GS, Scott CS, Bale AS. Insights from Epidemiology into Dichloromethane and Cancer Risk. *Int. J. Environ. Res. Public Health* . 2011;8(8):3380–98.
148. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gérin M, Richardson L, Wacholder S. Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 1987;13(6):493–504.
149. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup. Environ. Med.* 2000;57(5):325–34.
150. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. *Lancet Oncol.* 2017;
151. Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, et al. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat. Res. Mutat. Res.* 2011 ;728(3):88–97.
152. Chhabra RS, Herbert RA, Roycroft JH, Chou B, Miller RA, Renne RA. Carcinogenesis studies of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 1998 Feb;41(2):183–8.
153. Mckee RH, Adenuga MD, Carrillo J-C. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Crit. Rev. Toxicol.* 2015;45(4):273–365.
154. Fowles J, Boatman R, Bootman J, Lewis C, Morgott D, Rushton E, et al. A review of the toxicological and environmental hazards and risks of tetrahydrofuran. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013;43(10):811–28.
155. US EPA. Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) | Technology Transfer Network Air Toxics Web site | US EPA [Internet]. 2012. Available from: <http://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/tet-ethy.htm>
156. Ernstgård L, Lind B, Johanson G. Acute effects of exposure to vapours of standard and deaeromatized white spirits in humans. 1. Dose-finding study. *J. Appl. Toxicol.* 2009 ;29(3):255–62.
157. Bigot R, Croutte P, Daudey E. Conditions de vie et aspirations des français. 2013;(297).
158. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int. J. Epidemiol.* 2005;34(3):680–7.
159. Blair A, Stewart P, Lubin JH, Forastiere F. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *Am. J. Ind. Med.* . 2007;50(3):199–207.
160. Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162(11):1070–9.
161. De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Gutiérrez LP. Occupational exposures and risk of adenocarcinoma of the lung in Uruguay. *Cancer Causes Control CCC* . 2005;16(7):851–6.
162. Richiardi L, Boffetta P, Merletti F. Analysis of nonresponse bias in a population-based case-control study on lung cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 2002;55(10):1033–40.

163. Richiardi L, Barone-Adesi F, Merletti F, Pearce N. Using directed acyclic graphs to consider adjustment for socioeconomic status in occupational cancer studies. *J. Epidemiol. Community Health* . 2008;62(7):e14.
164. Brisson C, Loomis D, Pearce N. Is social class standardisation appropriate in occupational studies? *J. Epidemiol. Community Health* . 1987 ;41(4):290–4.
165. Jéhannin-Ligier K, Belot A, Guizard A-V, Bossard N, Launoy G, Uhry Z, et al. Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France using population-based cancer registries data: 1980-2012: Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France. *Int. J. Cancer* . 2017;140(9):2032–9.
166. Goodman SN. Multiple comparisons, explained. *Am. J. Epidemiol.* 1998;147(9):807–15.
167. Thompson JR. Invited commentary: Re: “Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data.” *Am. J. Epidemiol.* 1998;147(9):801–6.
168. Savitz DA, Olshan AF. Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am. J. Epidemiol.* 1995;142(9):904–8.
169. Rothman KJ. Six persistent research misconceptions. *J. Gen. Intern. Med.* 2014;29(7):1060–4.
170. Mattei F, Liverani S, Guida F, Matrat M, Cené S, Azizi L, et al. Multidimensional analysis of the effect of occupational exposure to organic solvents on lung cancer risk: the ICARE study. *Occup. Environ. Med.* . 2016 ;oemed-2015-103177.

8 Annexes

Liste des annexes

Annexe 1 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer de la cavité buccale ou du pharynx non spécifiés	163
Annexe 2 : Répartition des emplois exposés aux solvants selon la profession.....	169
Annexe 3 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS par localisation – Analyses non ajustées sur l’exposition à l’amiante.....	178
Annexe 4 : Association entre exposition professionnelle aux solvants pétroliers et oxygénés et risque de cancer du larynx, avec ajustement supplémentaire sur l’exposition au PCE.	190
Annexe 5 : Comparaison des cas de cancer des VADS inclus dans Icare et des cas de cancer des VADS en France	192
Annexe 6 : Statut socio-économique et prévalences vie entière d’exposition des témoins et de la population générale	193
Annexe 7 : Association entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS : variables d’exposition« strictes »	194
Annexe 8 : Association entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS : après exclusion des questionnaires résumés.....	196
Annexe 9 : Publications issues de ce travail de thèse	199

Annexe 1 : Associations entre exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer de la cavité buccale ou du pharynx non spécifiés

Solvants chlorés

	n Témoins	n Cas	Modèle 1		Modèle 2	
			OR	IC95%	OR	IC95%
<i>Perchloroéthylène</i>						
Non exposés	2581	111	1			
Exposé	89	3	0,65	[0,16 ; 2,34]	0,63	[0,19 ; 2,14]
<u>Durée</u>						
Courte	41	2	1,54	[0,32 ; 7,34]	1,47	[0,31 ; 6,98]
Intermédiaire	25	1	0,80	[0,07 ; 9,68]	0,70	[0,06 ; 8,50]
Longue	23	0	-	-	-	-
<u>ICE</u>						
Faible	44	2	0,97	[0,21 ; 4,42]	0,87	[0,19 ; 3,97]
Moyen	34	0				-
Elevé	11	1	1,30	[0,14 ; 11,65]	1,30	[0,14 ; 11,75]
<i>Trichloroéthylène</i>						
Non exposés	1686	69				
Exposé	989	46	0,92	[0,59 ; 1,43]	0,79	[0,49 ; 1,27]
<u>Durée</u>						
Courte	289	15	0,83	[0,41 ; 1,67]	0,67	[0,32 ; 1,39]
Intermédiaire	390	13	0,77	[0,39 ; 1,53]	0,62	[0,31 ; 1,27]
Longue	310	18	1,14	[0,62 ; 2,12]	0,91	[0,47 ; 1,74]
<u>ICE</u>						
Faible	497	21	0,90	[0,53 ; 1,53]	0,68	[0,39 ; 1,19]
Moyen	397	21	1,13	[0,66 ; 1,94]	0,83	[0,46 ; 1,47]
Elevé	95	4	0,81	[0,27 ; 2,37]	0,63	[0,21 ; 1,89]
<i>Chlorure de méthylène</i>						
Non exposés	2432	101				
Exposé	238	13	0,92	[0,45 ; 1,86]	0,87	[0,45 ; 1,69]
<u>Durée</u>						
Courte	93	5	0,94	[0,32 ; 2,73]	0,86	[0,29 ; 2,51]
Intermédiaire	66	4	1,08	[0,30 ; 3,86]	0,94	[0,26 ; 3,40]
Longue	79	4	0,78	[0,23 ; 2,61]	0,69	[0,20 ; 2,35]
<u>ICE</u>						
Faible	114	7	1,15	[0,49 ; 2,68]	1,01	[0,43 ; 2,36]
Moyen	100	5	0,83	[0,31 ; 2,21]	0,74	[0,28 ; 1,99]
Elevé	24	1	0,91	[0,11 ; 7,44]	0,72	[0,09 ; 5,95]

	Modèle 1				Modèle 2	
	n Témoins	n Cas	OR	IC95%	OR	IC95%
<i>Chloroforme</i>						
Non exposés	2619	113				
Exposé	51	1	0,43	[0,05 ; 4,00]	0,73	[0,09 ; 5,92]
<u>Durée</u>						
Courte	21	0	0,94	[0,32 ; 2,73]	0,86	[0,29 ; 2,51]
Intermédiaire	13	0	1,08	[0,30 ; 3,86]	0,94	[0,26 ; 3,40]
Longue	17	1	0,78	[0,23 ; 2,61]	0,69	[0,20 ; 2,35]
<u>ICE</u>						
Faible	25	0	-		-	
Moyen/ élevé	26	1	0,94	[0,11 ; 8,11]	0,95	[0,11 ; 8,15]
<i>Tétrachlorure de carbone</i>						
Non exposés	2622	112				
Exposé	48	2	0,58	[0,11 ; 2,94]	0,98	[0,21 ; 4,54]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	25	1	0,48	[0,05 ; 4,35]	0,50	[0,06 ; 4,41]
Intermédiaire	10	0	-		-	
Longue	13	1	0,93	[0,08 ; 11,38]	0,97	[0,07 ; 12,74]
<u>ICE</u>						
Faible	24	1	0,85	[0,10 ; 7,54]	0,83	[0,10 ; 7,31]
Moyen/élevé	24	1	0,96	[0,12 ; 8,09]	0,97	[0,12 ; 8,06]
<i>Au moins un solvant chloré</i>						
Non exposés	1645	68	1			
Exposé	1030	47	1,02	[0,66 ; 1,59]	0,72	[0,41 ; 1,26]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	291	15	0,92	[0,46 ; 1,84]	0,75	[0,36 ; 1,53]
Intermédiaire	403	13	0,70	[0,35 ; 1,39]	0,56	[0,27 ; 1,15]
Longue	330	19	1,14	[0,62 ; 2,09]	0,91	[0,48 ; 1,73]
<u>ICE</u>						
Faible	518	22	0,96	[0,57 ; 1,61]	0,72	[0,41 ; 1,26]
Moyen	408	21	1,12	[0,65 ; 1,91]	0,83	[0,47 ; 1,47]
Elevé	104	4	0,66	[0,23 ; 1,92]	0,50	[0,17 ; 1,96]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme.

Modèle 2 : modèle 1+ exposition à l'amiante

Solvants pétroliers

	n Témoins	n Cas	Modèle 1		Modèle 2	
			OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<i>Benzène</i>						
Non exposés	2120	89				
Exposé	552	25	0,83	[0,50 ; 1,40]	0,70	[0,41 ; 1,20]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	196	6	0,57	[0,22 ; 1,45]	0,50	[0,20 ; 1,28]
Intermédiaire	193	12	1,14	[0,55 ; 2,37]	0,94	[0,44 ; 1,99]
Longue	163	7	0,79	[0,32 ; 1,90]	0,66	[0,27 ; 1,62]
<u>ICE</u>						
Faible	279	9	0,51	[0,23 ; 1,13]	0,41	[0,18 ; 0,92]
Moyen	220	13	1,23	[0,62 ; 2,42]	0,92	[0,45 ; 1,87]
Elevé	53	3	1,07	[0,27 ; 4,26]	0,72	[0,18 ; 2,95]
<i>Essences carburant</i>						
Non exposés	2161	87				
Exposé	510	27	0,92	[0,55 ; 1,53]	0,81	[0,48 ; 1,37]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	181	7	0,73	[0,30 ; 1,79]	0,64	[0,26 ; 1,58]
Intermédiaire	179	10	0,91	[0,42 ; 1,99]	0,83	[0,38 ; 1,81]
Longue	150	10	1,13	[0,51 ; 2,51]	0,97	[0,43 ; 2,18]
<u>ICE</u>						
Faible	257	16	0,88	[0,46 ; 1,70]	0,80	[0,41 ; 1,55]
Moyen	205	9	0,98	[0,45 ; 2,13]	0,79	[0,36 ; 1,76]
Elevé	48	2	0,92	[0,19 ; 4,44]	0,67	[0,14 ; 3,28]
<i>Essences spéciales</i>						
Non exposés	2439	104				
Exposé	234	10	0,85	[0,40 ; 1,82]	0,80	[0,37 ; 1,72]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	90	6	0,73	[0,30 ; 1,79]	0,64	[0,26 ; 1,58]
Intermédiaire	77	2	0,91	[0,42 ; 1,99]	0,83	[0,38 ; 1,81]
Longue	67	2	1,13	[0,51 ; 2,51]	0,97	[0,43 ; 2,18]
<u>ICE</u>						
Faible	118	7	1,18	[0,45 ; 3,09]	1,29	[0,51 ; 3,27]
Moyen	93	3	0,48	[0,13 ; 1,82]	0,54	[0,15 ; 1,99]
Elevé	23	0	-		-	
<i>Gazole, fiouls, kérosène</i>						
Non exposés	1753	66				
Exposé	918	49	0,94	[0,60 ; 1,47]	0,81	[0,50 ; 1,29]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	460	25	0,77	[0,39 ; 1,52]	0,66	[0,33 ; 1,32]
Intermédiaire	366	22	1,36	[0,74 ; 2,51]	1,17	[0,62 ; 2,21]
Longue	92	2	0,76	[0,38 ; 1,53]	0,64	[0,31 ; 1,31]
<u>ICE</u>						
Faible	330	15	1,29	[0,51 ; 3,27]	1,18	[0,45 ; 3,09]
Moyen	310	21	0,54	[0,15 ; 1,99]	0,48	[0,13 ; 1,81]
Elevé	278	13	-		-	

			Modèle 1		Modèle 2	
	n Témoins	n Cas	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<i>White spirits</i>						
Non exposés	1436	57				
Exposé	1240	58	0,93	[0,60 ; 1,45]	0,67	[0,40 ; 1,13]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	449	19	0,89	[0,48 ; 1,66]	0,64	[0,32 ; 1,27]
Intermédiaire	423	20	0,97	[0,53 ; 1,77]	0,70	[0,36 ; 1,36]
Longue	368	19	0,94	[0,50 ; 1,75]	0,67	[0,33 ; 1,33]
<u>ICE</u>						
Faible	620	28	1,06	[0,61 ; 1,82]	0,67	[0,36 ; 1,24]
Moyen	494	23	0,85	[0,48 ; 1,51]	0,49	[0,25 ; 0,96]
Elevé	126	7	0,79	[0,31 ; 2,06]	0,45	[0,16 ; 1,25]
<i>Au moins un solvant pétrolier</i>						
Non exposés	1231	43				
Exposé	1445	73	0,94	[0,60 ; 1,46]	0,70	[0,41 ; 1,19]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	524	25	0,94	[0,52 ; 1,70]	0,70	[0,37 ; 1,35]
Intermédiaire	484	30	1,27	[0,72 ; 2,24]	0,95	[0,51 ; 1,78]
Longue	437	18	0,64	[0,33 ; 1,22]	0,46	[0,23 ; 0,95]
<u>ICE</u>						
Faible	564	24	0,79	[0,45 ; 1,38]	-	
Moyen	453	26	1,20	[0,71 ; 2,01]	-	
Elevé	113	5	0,56	[0,20 ; 1,58]	0,41	[0,01 ; 25,34]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme.

Modèle 2 : modèle 1+ exposition à l'amiante

Solvants oxygénés

	n témoins	n cas	Modèle 1		Modèle 2	
			OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<i>Cétones et esters</i>						
Non exposés	2055	81				
Exposé	618	33	1,38	[0,85 ; 2,23]	1,16	[0,70 ; 1,93]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	207	12	1,27	[0,62 ; 2,61]	1,14	[0,55 ; 2,37]
Intermédiaire	206	13	1,58	[0,77 ; 3,24]	1,40	[0,68 ; 2,91]
Longue	205	8	1,29	[0,56 ; 2,96]	1,12	[0,48 ; 2,64]
<u>ICE</u>						
Faible	309	15	1,32	[0,69 ; 2,52]	1,13	[0,58 ; 2,20]
Moyen	245	16	1,58	[0,83 ; 3,00]	1,32	[0,68 ; 2,57]
Elevé	64	2	0,83	[0,17 ; 4,07]	0,66	[0,13 ; 3,33]
<i>Alcools</i>						
Non exposés	1775	78				
Exposé	898	36	1,10	[0,69 ; 1,75]	1,04	[0,65 ; 1,66]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	315	15	1,48	[0,78 ; 2,81]	1,35	[0,70 ; 2,60]
Intermédiaire	291	16	1,22	[0,64 ; 2,33]	1,20	[0,63 ; 2,29]
Longue	291	5	0,57	[0,21 ; 1,55]	0,54	[0,20 ; 1,46]
<u>ICE</u>						
Faible	447	19	1,24	[0,69 ; 2,24]	1,19	[0,66 ; 2,14]
Moyen	359	14	1,08	[0,56 ; 2,10]	0,98	[0,50 ; 1,93]
Elevé	91	3	0,80	[0,22 ; 2,94]	0,68	[0,18 ; 2,58]
<i>Ether éthylique</i>						
Non exposés	2580	113				
Exposé	90	1	1,10	[0,69 ; 1,75]	1,04	[0,65 ; 1,66]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	31	0	-		-	
Intermédiaire	30	0	-		-	
Longue	29	1	1,09	[0,09 ; 13,49]	1,15	[0,09 ; 15,68]
<u>ICE</u>						
Faible	45	1	0,40	[0,04 ; 3,70]	0,45	[0,05 ; 4,15]
Moyen	36	0	-		-	
Elevé	9	0	-		-	
<i>Ethylène glycol</i>						
Non exposés	2487	101				
Exposé	183	13	1,73	[0,87 ; 3,45]	1,52	[0,75 ; 3,08]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	62	5	2,03	[0,67 ; 6,10]	1,79	[0,59 ; 5,45]
Intermédiaire	63	6	2,32	[0,83 ; 6,50]	2,04	[0,72 ; 5,78]
Longue	58	2	0,82	[0,17 ; 3,93]	0,71	[0,15 ; 3,42]
<u>ICE</u>						
Faible	92	11	3,00	[1,35 ; 6,68]	2,50	[1,10 ; 5,70]
Moyen	72	0	-		-	
Elevé	19	2	1,92	[0,37 ; 10,12]	1,49	-

	Modèle 1				Modèle 2	
	n témoins	n cas	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<i>Tétrahydrofurane</i>						
Non exposés	2603	110				
Exposé	67	4	1,79	[0,54 ; 5,92]	1,61	[0,48 ; 5,35]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	26	0	-		-	
Intermédiaire	19	4	5,88	[1,46 ; 23,71]	5,19	[[1,28 ; 21,06]
Longue	22	0			-	
<u>ICE</u>						
Faible	35	1	0,75	[0,08 ; 7,10]	0,64	[0,07 ; 6,23]
Moyen	26	3	3,91	[0,93 ; 16,41]	3,17	[0,73 ; 13,73]
Elevé	6	0	-		-	
<i>Au moins un solvant oxygéné</i>						
Non exposés	1303	60				
Exposé	1371	54	1,02	[0,66 ; 1,59]	0,88	[0,55 ; 1,40]
<u>Durée d'exposition</u>						
Courte	452	16	0,97	[0,51 ; 1,85]	0,84	[0,43 ; 1,63]
Intermédiaire	466	20	1,07	[0,59 ; 1,95]	0,95	[0,51 ; 1,75]
Longue	453	18	1,01	[0,55 ; 1,88]	0,85	[0,45 ; 1,62]
<u>ICE</u>						
Faible	686	19	0,73	[0,40 ; 1,32]	0,62	[0,33 ; 1,14]
Moyen	548	30	1,37	[0,81 ; 2,32]	1,11	[0,63 ; 1,94]
Elevé	137	5	0,99	[0,35 ; 2,80]	0,73	[0,25 ; 2,15]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme.

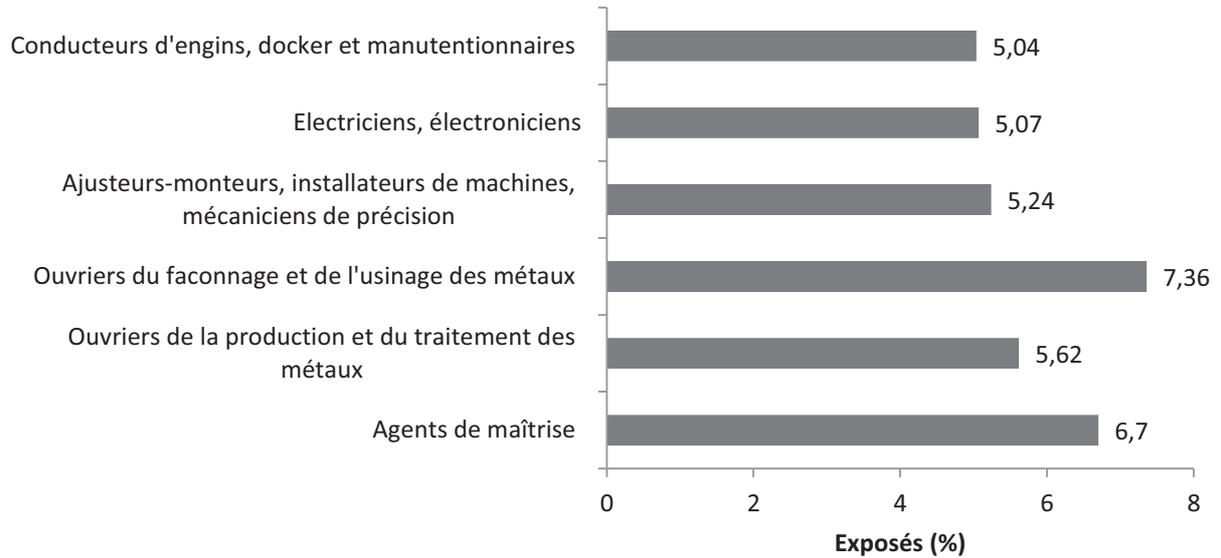
Modèle 2 : modèle 1+ exposition à l'amiante

Annexe 2 : Répartition des emplois exposés aux solvants selon la profession

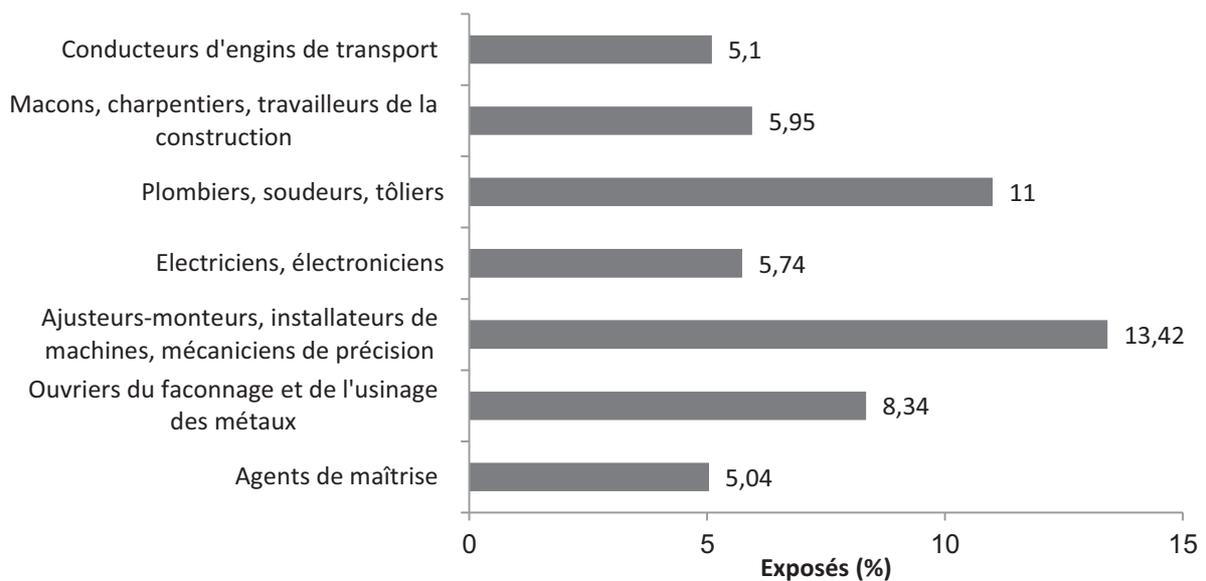
(Emplois concernant plus de 5% des exposés et codés selon la Classification Internationale Type des professions [CITP-68], code à 2 chiffres)

Emplois exposés aux solvants chlorés

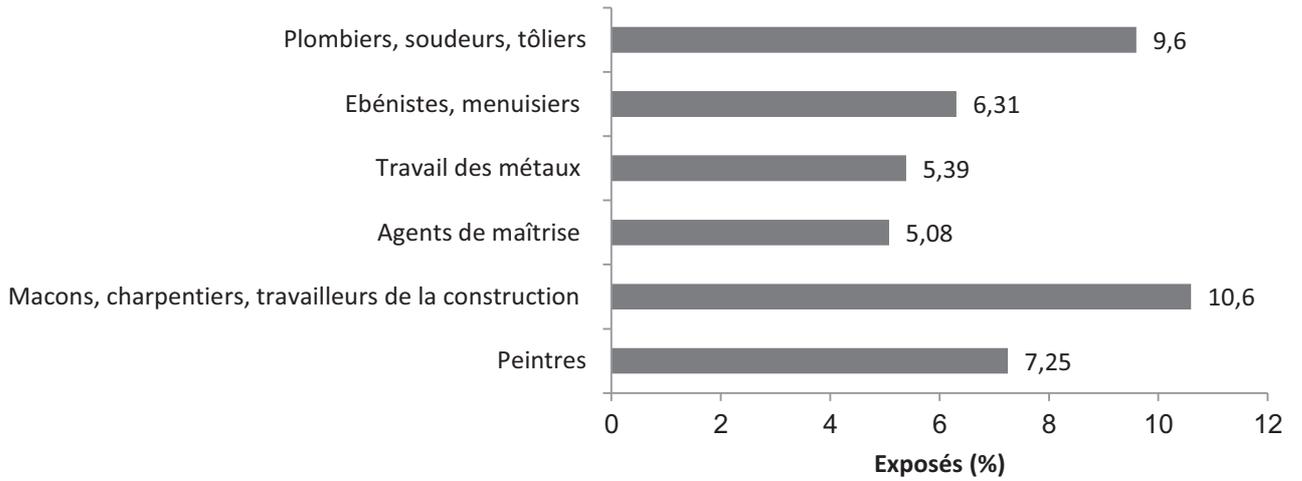
Perchloroéthylène



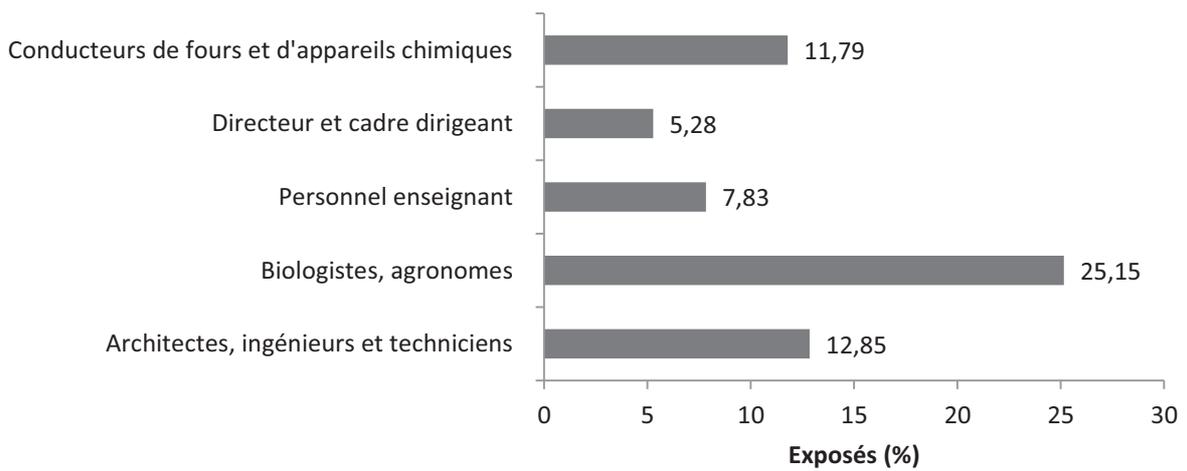
Trichloroéthylène



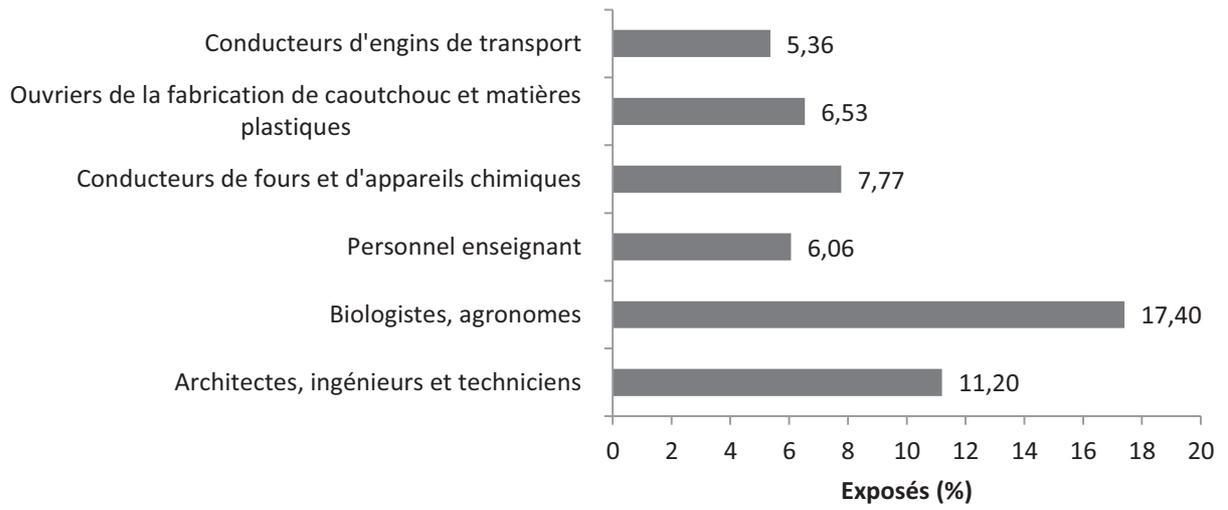
Chlorure de méthylène



Chloroforme

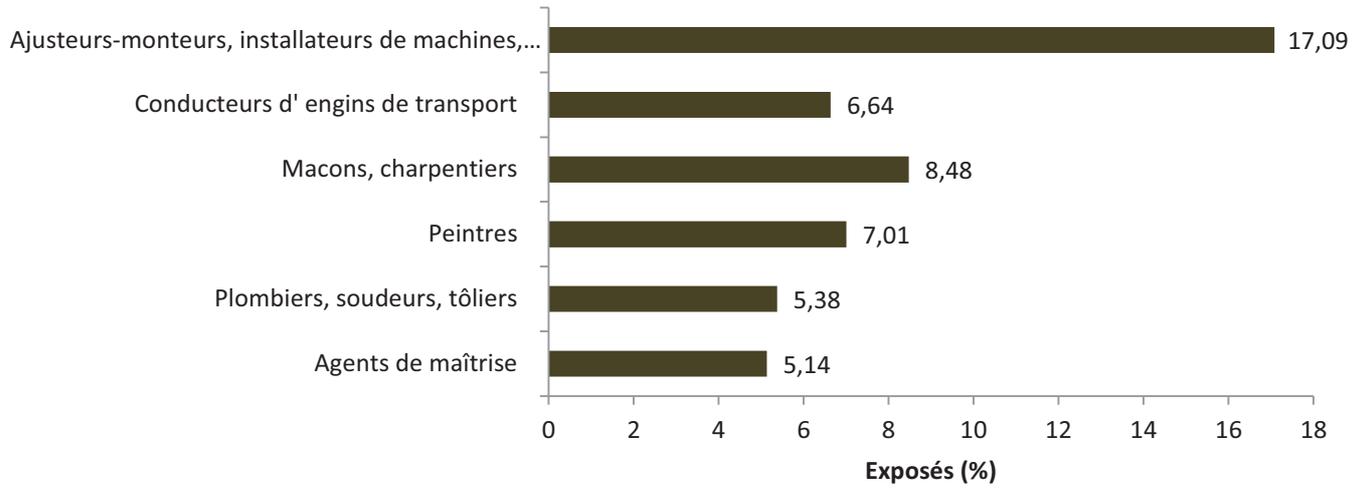


Tétrachlorure de carbone

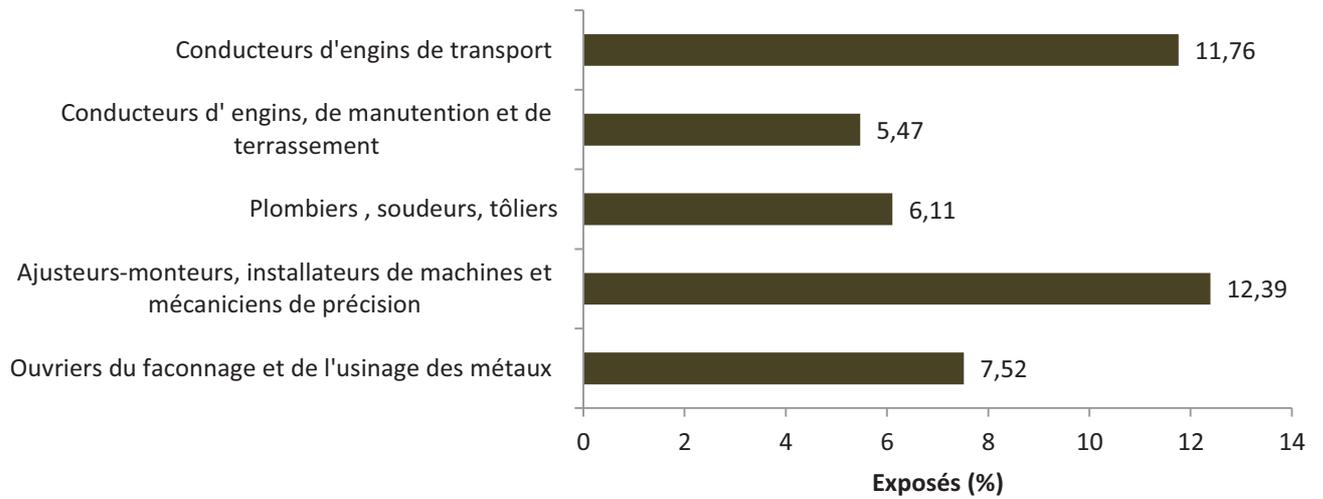


Emplois exposés aux solvants pétroliers

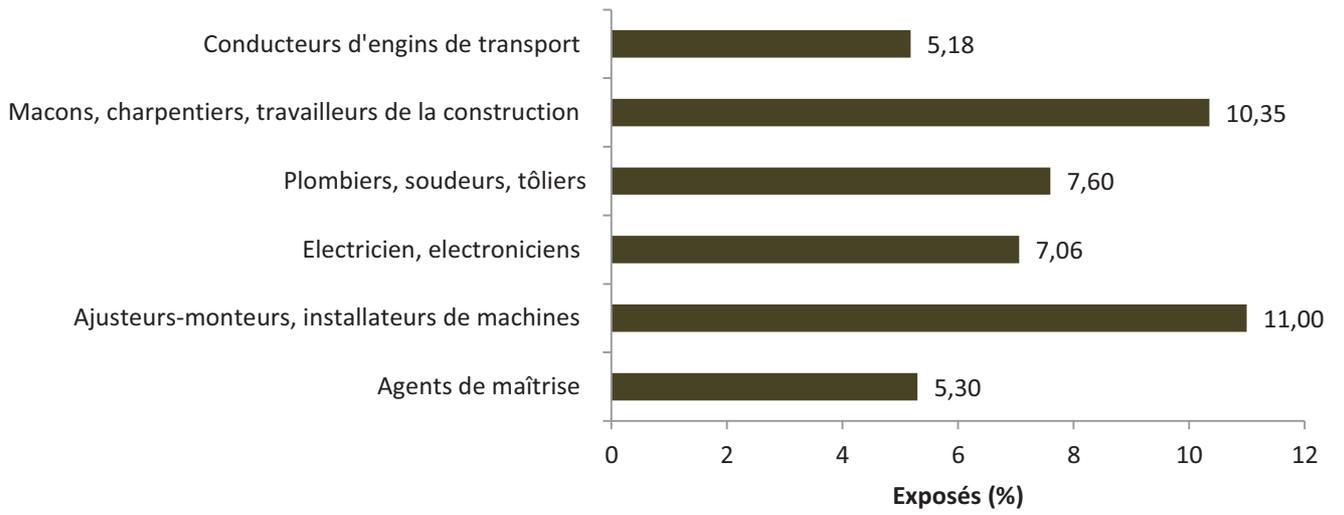
Benzène



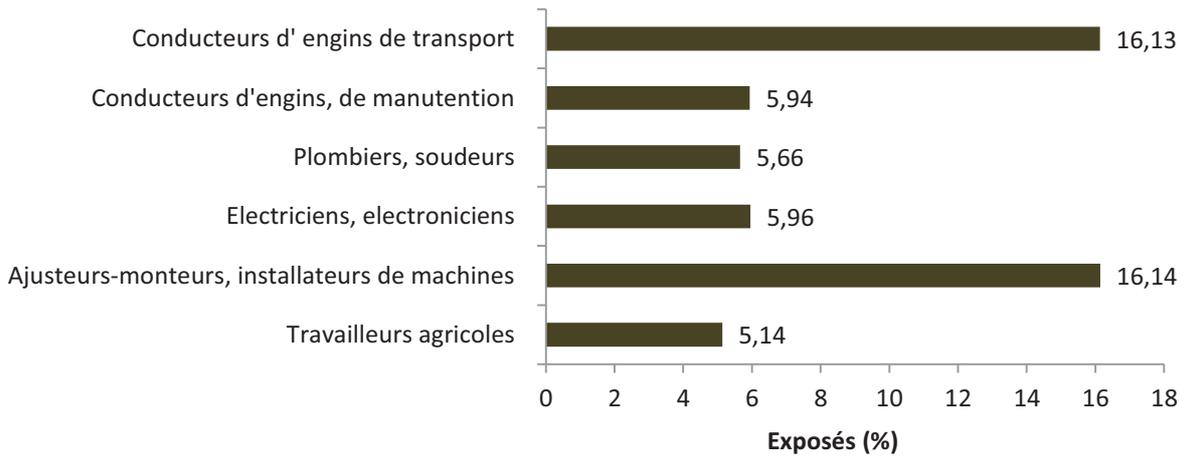
Gazole, fiouls et kérosène



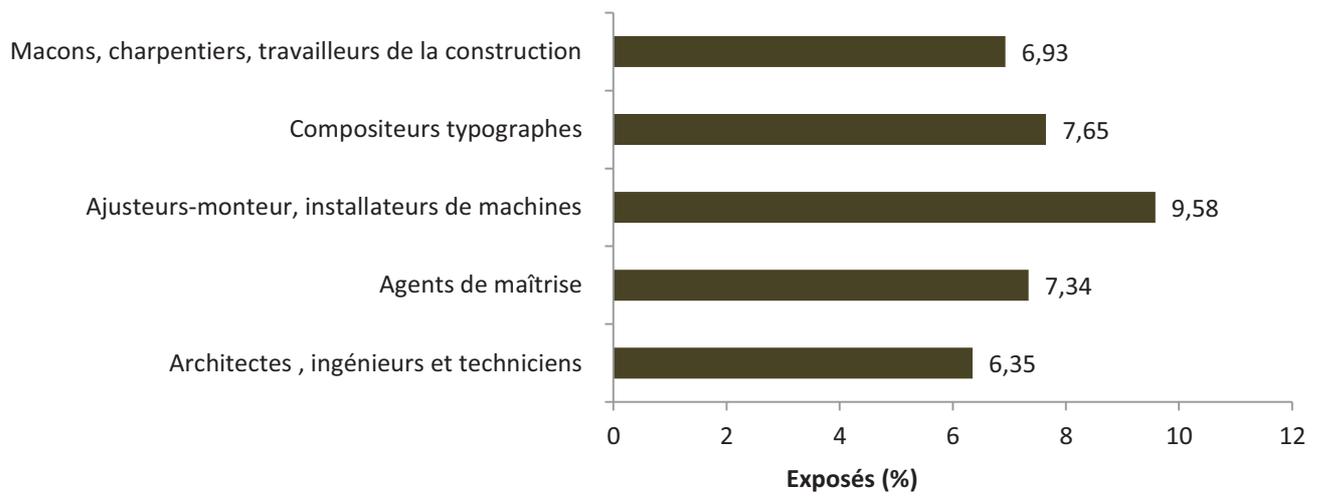
White spirits



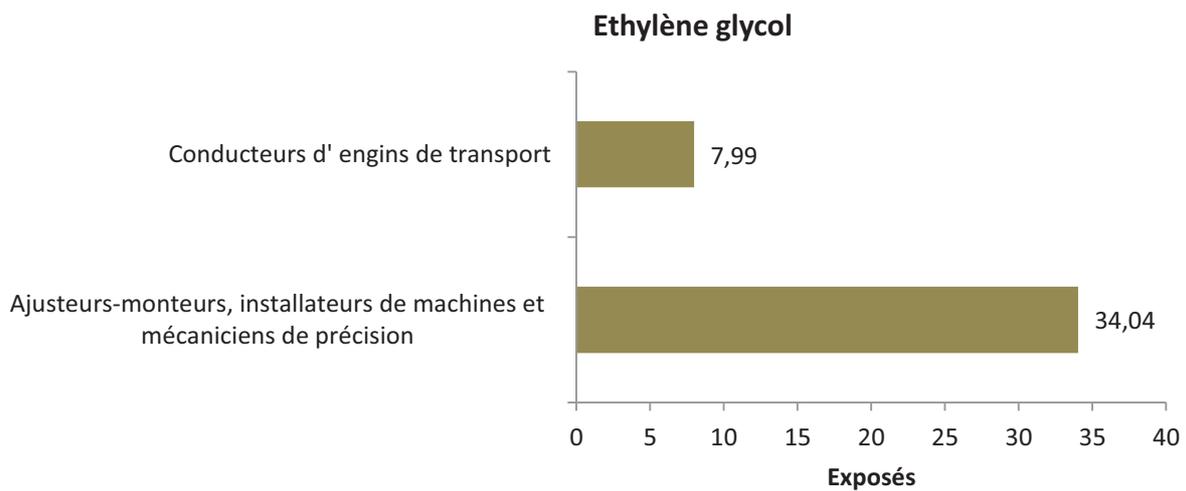
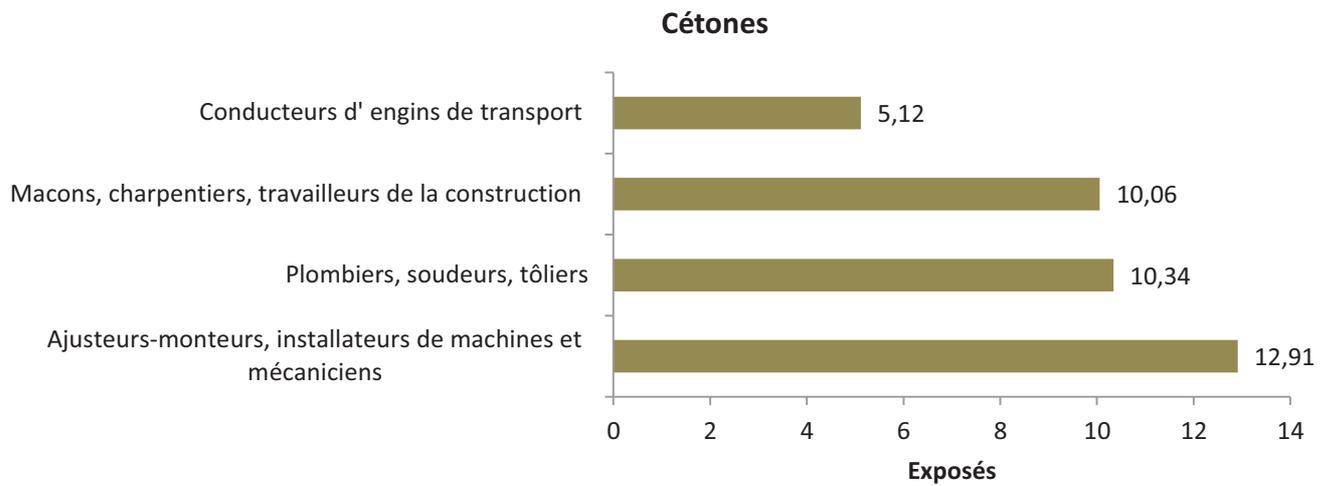
Essences carburant



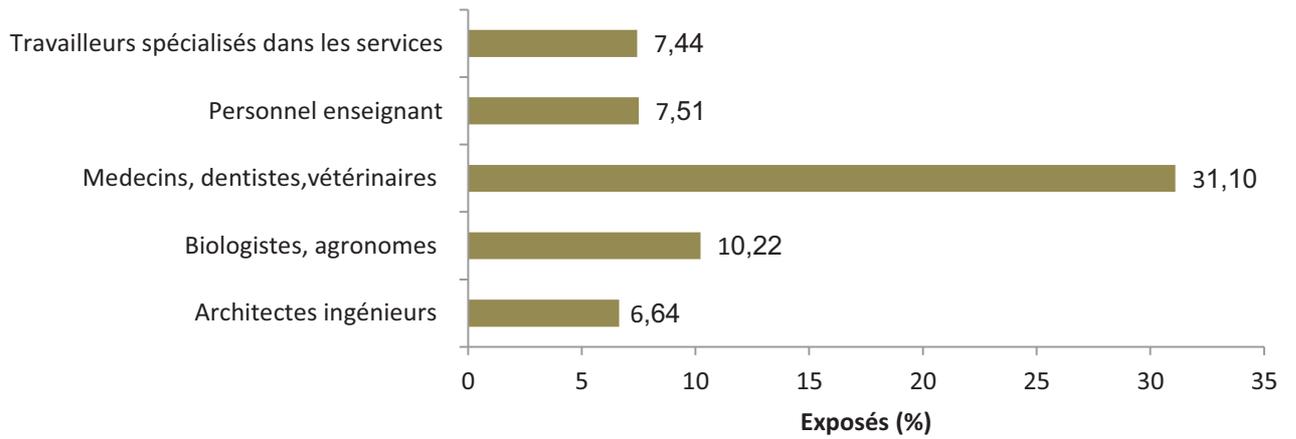
Essences spéciales



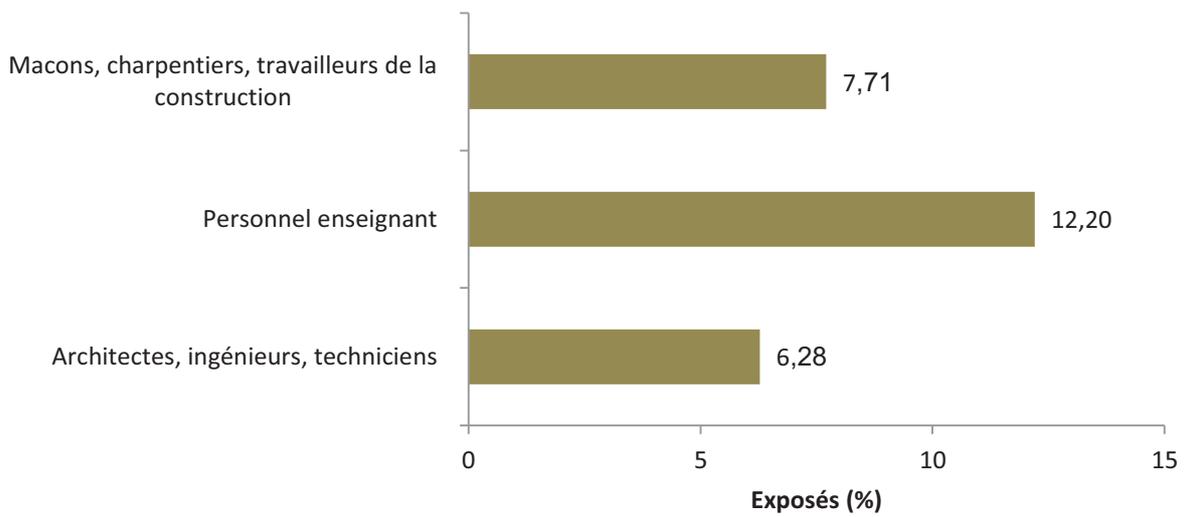
Emplois exposés aux solvants oxygénés



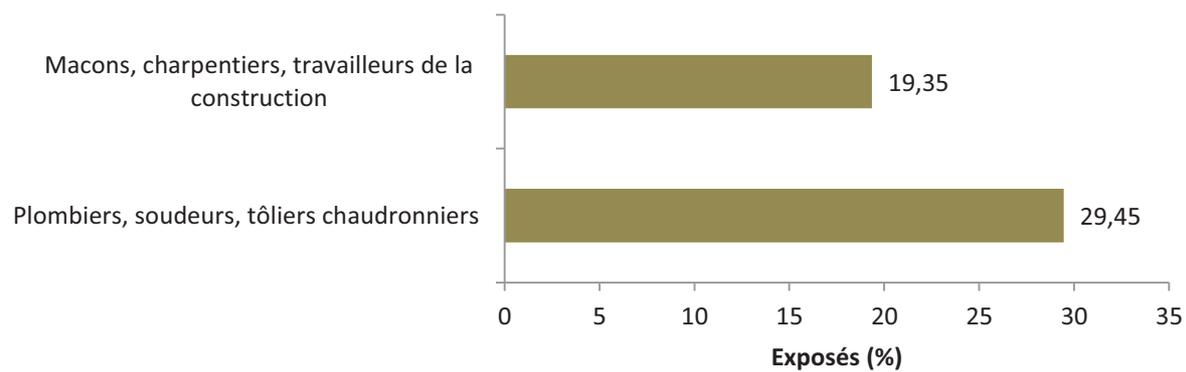
Ether éthylique



Alcools



Tétrahydrofurane



Annexe 3 : Associations entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS par localisation – Analyses non ajustées sur l'exposition à l'amiante

Solvants chlorés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

Solvants chlorés	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Perchloroéthylène</i>							
Non exposés	2581	319	-		482		
Exposés	89	10	0,77	[0,36 ; 1,63]	20	1,04	[0,57 ; 1,89]
<u>Durée</u>							
Courte	41	2	0,33	[0,07 ; 1,47]	9	1,13	[0,47 ; 2,71]
Intermédiaire	25	4	1,22	[0,35 ; 4,28]	7	1,51	[0,54 ; 4,27]
Longue	23	4	1,11	[0,31 ; 3,92]	4	0,59	[0,17 ; 2,07]
p-tendance			0,85			0,76	
<u>ICE</u>							
Faible	44	4	0,65	[0,21 ; 1,96]	12	1,50	[0,71 ; 3,17]
Moyen	34	6	1,10	[0,40 ; 3,03]	4	0,48	[0,15 ; 1,51]
Elevé	11	0	-		4	1,74	[0,48 ; 6,36]
<i>Trichloroéthylène</i>							
Non exposés	1 686	172	-		281	-	
Exposés	989	157	1,27	[0,97 ; 1,66]	223	1,09	[0,86 ; 1,37]
<u>Durée</u>							
Courte	289	45	1,15	[0,76 ; 1,74]	67	1,05	[0,73 ; 1,50]
Intermédiaire	390	61	1,31	[0,91 ; 1,89]	81	1,06	[0,77 ; 1,47]
Longue	310	51	1,32	[0,90 ; 1,95]	75	1,16	[0,83 ; 1,95]
<u>ICE</u>							
Faible	497	77	1,28	[0,93 ; 1,77]	121	1,23	[0,97 ; 1,72]
Moyen	397	69	1,57	[1,12 ; 2,20]	84	1,12	[0,82 ; 1,52]
Elevé	95	11	1,08	[0,54 ; 2,17]	18	0,95	[0,54 ; 1,69]
<i>Chlorure de méthylène</i>							
Non exposés	2 432	297	-		443	-	
Exposés	238	32	0,84	[0,54 ; 1,31]	59	1,02	[0,70 ; 1,47]
<u>Durée</u>							
Courte	93	12	0,73	[0,37 ; 1,47]	28	1,12	[0,65 ; 1,92]
Intermédiaire	66	7	0,62	[0,26 ; 1,51]	14	0,86	[0,42 ; 1,74]
Longue	79	13	1,21	[0,60 ; 2,43]	17	1,02	[0,54 ; 1,92]
<u>ICE</u>							
Faible	114	13	0,66	[0,35 ; 1,25]	33	1,22	[0,76 ; 1,95]
Moyen	100	15	0,90	[0,49 ; 1,69]	21	0,80	[0,46 ; 1,39]
Elevé	24	4	1,49	[0,46 ; 4,81]	5	1,07	[0,37 ; 3,12]

Solvants chlorés	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Chloroforme</i>							
Non exposés	2 619	327	-		496	-	
Exposés	51	2	0,37	[0,08 ; 1,68]	6	0,89	[0,33 ; 2,37]
<u>Durée</u>							
Courte	21	2	0,86	[0,18 ; 4,23]	3	1,11	[0,29 ; 4,31]
Intermédiaire	13	0	-		1	0,46	[0,04 ; 5,06]
Longue	17	0	-		2	0,84	[0,14 ; 4,87]
<u>ICE</u>							
Faible	25	1	0,44	[0,05 ; 3,67]	1	0,38	[0,04 ; 3,20]
Moyen	26	1	0,36	[0,04 ; 2,95]	5	1,20	[0,38 ; 3,81]
Elevé							
<i>Tétrachlorure de carbone</i>							
Non exposés	2622	328	-		495	-	
Exposés	48	1	0,13	[0,02 ; 1,03]	7	0,75	[0,30 ; 1,90]
<u>Durée</u>							
Courte	25	1	0,25	[0,03 ; 2,04]	4	0,75	[0,22 ; 2,52]
Intermédiaire	10	0	-		1	0,56	[0,05 ; 6,35]
Longue	13	0	-		2	0,86	[0,15 ; 5,11]
<u>ICE</u>							
Faible	24	0	-		3	0,74	[0,19 ; 2,91]
Moyen	24	1	0,30	[0,04 ; 2,48]	4	0,92	[0,27 ; 3,11]
Elevé							
<i>Au moins un solvant chloré</i>							
Non exposés	1 645	172	-		276	-	
Exposés	1 030	157	1,22	[0,93 ; 1,59]	228	1,09	[0,87 ; 1,38]
<u>Durée</u>							
Courte	291	44	1,14	[0,76 ; 1,73]	67	1,08	[0,76 ; 1,56]
Intermédiaire	409	61	1,23	[0,85 ; 1,76]	85	1,07	[0,77 ; 1,47]
Longue	330	52	1,27	[0,87 ; 1,87]	76	1,13	[0,81 ; 1,58]
<u>ICE</u>							
Faible	518	77	1,26	[0,92 ; 1,74]	117	1,19	[0,90 ; 1,57]
Moyen	408	64	1,37	[0,97 ; 1,93]	89	1,16	[0,86 ; 1,58]
Elevé	104	16	1,33	[0,73 ; 2,44]	22	1,00	[0,59 ; 1,70]

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Solvants chlorés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

Solvants chlorés	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Perchloroéthylène</i>							
Non exposés	2 581	324	1	Ref	400	1	Ref
Exposés	89	14	1,17	[0,60 ; 2,30]	23	1,53	[0,87 ; 2,67]
<u>Durée</u>							
Courte	41	9	1,68	[0,69 ; 4,07]	9	1,33	[0,57 ; 3,13]
Intermédiaire	25	4	1,28	[0,36 ; 4,46]	7	1,80	[0,64 ; 5,07]
Longue	23	1	0,28	[0,03 ; 2,35]	7	1,56	[0,56 ; 4,37]
<u>ICE</u>							
Faible	44	8	1,50	[0,61 ; 3,68]	10	1,46	[0,64 ; 3,30]
Moyen	34	5	0,69	[0,22 ; 2,24]	5	0,65	[0,21 ; 1,97]
Elevé	11	1	0,95	[0,11 ; 8,12]	8	4,78	[1,59 ; 14,41]
<i>Trichloroéthylène</i>							
Non exposés	1 686	176	1	Ref	241	1	Ref
Exposés	989	162	1,38	[1,06 ; 1,80]	182	1,22	[0,95 ; 1,55]
<u>Durée</u>							
Courte	289	35	0,95	[0,61 ; 1,49]	53	1,13	[0,78 ; 1,66]
Intermédiaire	390	57	1,37	[0,94 ; 2,00]	78	1,49	[1,07 ; 1,49]
Longue	310	70	1,76	[1,22 ; 2,53]	51	0,99	[0,69 ; 1,44]
<u>ICE</u>							
Faible	497	71	1,18	[0,83 ; 1,65]	101	1,33	[0,99 ; 1,79]
Moyen	397	74	1,74	[1,23 ; 2,47]	65	1,18	[0,84 ; 1,65]
Elevé	95	17	1,16	[0,62 ; 2,16]	16	0,85	[0,46 ; 1,55]
<i>Chlorure de méthylène</i>							
Non exposés	2 432	295	1	Ref	373	1	Ref
Exposés	238	43	1,21	[0,80 ; 1,82]	50	1,16	[0,79 ; 1,68]
<u>Durée d'exposition</u>							
Courte	93	15	1,03	[0,54 ; 1,96]	28	1,57	[0,93 ; 2,64]
Intermédiaire	66	11	1,16	[0,53 ; 2,54]	10	0,88	[0,40 ; 1,91]
Longue	79	17	1,48	[0,77 ; 2,85]	12	0,85	[0,42 ; 1,72]
<u>ICE</u>							
Faible	114	19	1,17	[0,65 ; 2,10]	35	1,70	[1,05 ; 2,73]
Moyen	100	14	0,74	[0,37 ; 1,48]	8	0,38	[0,17 ; 0,86]
Elevé	24	10	3,40	[1,39 ; 8,32]	7	1,93	[0,73 ; 5,11]

Solvants chlorés	Témoins		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Chloroforme</i>							
Non exposés	2 619	334	1	Ref	422	1	Ref
Exposés	51	4	0,72	[0,21 ; 2,47]	1	0,12	[0,02 ; 0,97]
<u>Durée</u>							
Courte	21	1	0,82	[0,09 ; 7,31]	1	0,47	[0,05 ; 4,09]
Intermédiaire	13	1	0,50	[0,04 ; 5,97]	0	-	
Longue	17	2	0,74	[0,12 ; 4,52]	0	-	
<u>ICE</u>							
Faible	25	2	1,31	[0,23 ; 7,55]	1	0,39	[0,04 ; 3,38]
Moyen	26	2	0,46	[0,08 ; 2,45]	0	-	
Elevé							
<i>Tétrachlorure de carbone</i>							
Non exposés	2 622	333	1	Ref	419	1	Ref
Exposés	48	5	0,63	[0,21 ; 1,87]	4	0,36	[0,12 ; 1,13]
<u>Durée d'exposition</u>							
Courte	25	3	0,65	[0,15 ; 2,88]	1	0,19	[0,02 ; 1,61]
Intermédiaire	10	1	0,82	[0,07 ; 9,21]	1	0,53	[0,05 ; 5,61]
Longue	13	1	0,45	[0,05 ; 4,14]	2	0,52	[0,10 ; 2,77]
<u>ICE</u>							
Faible	24	2	0,49	[0,09 ; 2,84]	1	0,74	[0,18 ; 2,99]
Moyen	24	3	0,74	[0,18 ; 2,99]	3	0,48	[0,12 ; 1,85]
Elevé							
<i>Au moins un solvant chloré</i>							
Non exposés	1 645	174	1	Ref	241	1	Ref
Exposés	1 030	164	1,34	[1,03 ; 1,76]	182	1,15	[0,90 ; 1,46]
<u>Durée d'exposition</u>							
Courte	291	34	0,94	[0,60 ; 1,48]	53	1,14	[0,78 ; 1,66]
Intermédiaire	409	58	1,32	[0,90 ; 1,91]	78	1,39	[1,00 ; 1,92]
Longue	330	72	1,70	[1,19 ; 2,43]	51	0,92	[0,63 ; 1,33]
<u>ICE</u>							
Faible	518	73	1,20	[0,85 ; 1,69]	108	1,41	[1,05 ; 1,88]
Moyen	408	64	1,38	[0,96 ; 1,98]	53	0,86	[0,60 ; 1,23]
Elevé	104	27	1,83	[1,06 ; 3,16]	21	1,07	[0,61 ; 1,86]

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Solvants pétroliers et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n Ca	OR ¹	[IC95%]	n Ca	OR ¹	[IC95%]
Solvants pétroliers							
<i>Benzène</i>							
Non exposés	2120	256	1	Ref	386	1	Ref
Exposés	552	73	0,94	[0,67 ; 1,31]	116	0,92	[0,70 ; 1,22]
<u>Durée</u>							
Courte	232	26	0,76	[0,46 ; 1,24]	48	0,82	[0,55 ; 1,23]
intermédiaire	127	19	1,09	[0,59 ; 2,00]	24	0,85	[0,49 ; 1,46]
Longue	193	28	1,09	[0,66 ; 1,81]	44	1,11	[0,73 ; 1,69]
<u>ICE</u>							
Faible	279	34	0,85	[0,54 ; 1,33]	59	0,97	[0,67 ; 1,41]
Moyen	220	34	1,13	[0,72 ; 1,79]	44	0,8	[0,53 ; 1,20]
Elevé	53	5	0,60	[0,19 ; 1,89]	13	1,26	[0,60 ; 2,66]
<i>Essences carburant</i>							
Non exposés	2161	263	1	Ref	388	1	Ref
Exposés	510	66	0,88	[0,62 ; 1,24]	115	0,93	[0,70 ; 1,23]
<u>Durée</u>							
Courte	203	29	1,08	[0,66 ; 1,78]	51	1,06	[0,70 ; 1,59]
Intermédiaire	97	10	0,57	[0,26 ; 1,26]	25	0,94	[0,54 ; 1,64]
Longue	210	26	0,82	[0,49 ; 1,37]	38	0,78	[0,51 ; 1,20]
<u>ICE</u>							
Faible	257	33	0,84	[0,53 ; 1,32]	70	1,09	[0,77 ; 1,55]
Moyen	205	28	1,01	[0,61 ; 1,67]	36	0,73	[0,47 ; 1,15]
Elevé	48	4	0,47	[0,13 ; 1,62]	8	0,74	[0,30 ; 1,80]
<i>Essences spéciales</i>							
Non exposés	2439	303	1	Ref	458	1	Ref
Exposés	234	26	0,89	[0,54 ; 1,46]	44	0,93	[0,61 ; 1,42]
<u>Durée</u>							
Courte	116	13	0,81	[0,41 ; 1,59]	24	0,92	[0,53 ; 1,61]
Intermédiaire	42	6	1,28	[0,45 ; 3,64]	9	1,36	[0,57 ; 3,26]
Longue	76	7	0,81	[0,32 ; 2,31]	11	0,72	[0,32 ; 1,63]
<u>ICE</u>							
Faible	118	11	0,79	[0,38 ; 1,66]	20	0,81	[0,44 ; 1,47]
Moyenne	93	12	0,85	[0,41 ; 1,77]	21	1,04	[0,57 ; 1,90]
Elevé	23	3	1,71	[0,43 ; 6,77]	3	1,20	[0,30 ; 4,77]

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n Ca	OR ¹	[IC95%]	n Ca	OR ¹	[IC95%]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>							
Non exposés	1753	183	1	Ref	291	1	Ref
Exposés	918	146	1,24	[0,94 ; 1,65]	212	1,06	[0,83 ; 1,34]
<u>Durée</u>							
Courte	309	59	1,56	[1,05 ; 2,32]	66	0,91	[0,63 ; 1,32]
Intermédiaire	290	39	1,16	[0,74 ; 1,81]	64	1,15	[0,80 ; 1,66]
Longue	319	46	1,00	[0,66 ; 1,52]	81	1,08	[0,77 ; 1,51]
<u>ICE</u>							
Faible	460	74	1,39	[0,98 ; 1,98]	131	1,29	[0,97 ; 1,72]
Moyen	366	62	1,25	[0,85 ; 1,83]	64	0,79	[0,55 ; 1,13]
Elevé	92	8	0,53	[0,22 ; 1,27]	16	0,84	[0,45 ; 1,58]
<i>White spirits</i>							
Non exposés	1436	132	1	Ref	199	1	Ref
Exposés	1240	197	1,37	[1,03 ; 1,81]	306	1,38	[1,09 ; 1,74]
<u>Durée</u>							
Courte	489	69	1,14	[0,78 ; 1,66]	133	1,47	[1,09 ; 1,99]
Intermédiaire	336	59	1,52	[1,02 ; 2,27]	60	1,07	[0,74 ; 1,56]
Longue	415	69	1,52	[1,04 ; 2,22]	112	1,48	[1,09 ; 2,02]
<u>ICE</u>							
Faible	620	86	1,30	[0,92 ; 1,85]	136	1,38	[1,03 ; 1,85]
Moyen	494	89	1,40	[0,99 ; 1,98]	131	1,33	[0,99 ; 1,79]
Elevé	126	22	1,53	[0,85 ; 2,73]	38	1,47	[0,91 ; 2,36]
<i>Au moins un solvant pétrolier</i>							
Non exposés	1231	102	1	Ref	149	1	Ref
Exposés	1445	227	1,46	[1,09 ; 1,95]	356	1,48	[1,16 ; 1,28]
<u>Durée</u>							
Courte	495	64	1,23	[0,83 ; 1,83]	119	1,46	[1,06 ; 2,01]
Intermédiaire	542	95	1,61	[1,12 ; 2,30]	121	1,35	[0,98 ; 1,85]
Longue	408	67	1,49	[1,00 ; 2,21]	115	1,62	[1,17 ; 2,24]
<u>ICE</u>							
Faible	722	106	1,49	[1,05 ; 2,10]	168	1,56	[1,17 ; 2,08]
Moyen	577	98	1,50	[1,05 ; 2,13]	156	1,47	[1,09 ; 1,98]
Elevé	146	22	1,12	[0,62 ; 2,04]	31	1,10	[0,67 ; 1,81]

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Solvants pétroliers et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

	Témoins		Hypopharynx		Larynx	
	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	
Solvants pétroliers						
<i>Benzène</i>						
Non exposés	2120	237	1	314	1	
Exposés	552	102	1,30 [0,97 ; 1,74]	109	1,11 [0,85 ; 1,47]	
<u>Durée</u>						
Courte	232	39	1,11 [0,72 ; 1,72]	55	1,32 [0,91 ; 1,93]	
Intermédiaire	127	22	1,32 [0,75 ; 2,32]	21	1,02 [0,59 ; 1,77]	
Longue	193	41	1,52 [0,99 ; 2,34]	33	0,92 [0,60 ; 1,43]	
<u>ICE</u>						
Faible	279	51	1,25 [0,84 ; 1,85]	46	0,89 [0,60 ; 1,30]	
Moyen	220	39	1,33 [0,87 ; 2,04]	56	1,57 [1,09 ; 2,27]	
Elevé	53	12	1,29 [0,61 ; 2,73]	7	0,62 [0,26 ; 1,49]	
<i>Essences carburant</i>						
Never	2161	243	1	323	1	
Ever	510	96	1,26 [0,94 ; 1,71]	100	1,10 [0,83 ; 1,46]	
<u>Durée</u>						
Courte	203	32	1,09 [0,68 ; 1,74]	35	1,05 [0,68 ; 1,62]	
Intermédiaire	97	24	1,70 [0,97 ; 2,99]	25	1,47 [0,87 ; 2,51]	
Longue	210	40	1,24 [0,81 ; 1,90]	40	0,98 [0,65 ; 1,48]	
<u>ICE</u>						
Faible	257	54	1,33 [0,91 ; 1,95]	51	1,03 [0,71 ; 1,49]	
Moyen	205	32	1,18 [0,74 ; 1,89]	46	1,43 [0,96 ; 2,13]	
Elevé	48	10	1,21 [0,54 ; 2,74]	3	0,33 [0,10 ; 1,12]	
<i>Essences spéciales</i>						
Never	2439	300	1	384	1	
Ever	234	38	1,17 [0,76 ; 1,82]	39	0,95 [0,63 ; 1,44]	
<u>Durée</u>						
Courte	116	21	1,24 [0,69 ; 2,23]	22	1,08 [0,62 ; 1,88]	
Intermédiaire	42	7	1,12 [0,43 ; 2,88]	9	1,18 [0,51 ; 2,75]	
Longue	76	10	1,12 [0,51 ; 2,47]	8	0,62 [0,27 ; 1,41]	
<u>ICE</u>						
Faible	118	18	1,17 [0,63 ; 2,18]	17	0,88 [0,48 ; 1,59]	
Moyen	93	17	1,18 [0,62 ; 2,25]	20	1,12 [0,62 ; 2,02]	
Elevé	23	3	1,20 [0,32 ; 4,55]	2	0,58 [0,12 ; 2,71]	

	Témoins		Hypopharynx	Larynx	
	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>					
Never	1753	175	1	239	1
Ever	918	164	1,39 [1,07 ; 1,82]	184	1,26 [0,99 ; 1,61]
<u>Durée</u>					
Courte	309	45	1,05 [0,69 ; 1,60]	45	0,90 [0,61 ; 1,33]
Intermédiaire	290	61	1,61 [1,09 ; 2,38]	61	1,48 [1,04 ; 2,13]
Longue	319	78	1,52 [1,06 ; 2,18]	78	1,41 [1,01 ; 1,95]
<u>ICE</u>					
Faible	460	80	1,30 [0,93 ; 1,83]	88	1,19 [0,87 ; 1,62]
Moyen	366	69	1,60 [1,12 ; 2,28]	80	1,44 [1,04 ; 1,99]
Elevé	92	15	1,10 [0,57 ; 2,12]	16	0,96 [0,52 ; 1,78]
<i>White spirits</i>					
Never	1436	125	1	186	1
Ever	1240	216	1,68 [1,28 ; 2,20]	237	1,32 [1,04 ; 1,67]
<u>Durée</u>					
Courte	489	76	1,52 [1,07 ; 2,18]	101	1,47 [1,08 ; 2,00]
Intermédiaire	336	53	1,63 [1,09 ; 2,44]	53	1,13 [0,78 ; 1,64]
Longue	415	87	1,88 [1,33 ; 2,66]	83	1,30 [0,94 ; 1,79]
<u>ICE</u>					
Faible	620	93	1,70 [1,22 ; 2,38]	112	1,41 [1,05 ; 1,88]
Moyen	494	86	1,45 [1,03 ; 2,04]	94	1,19 [0,87 ; 1,62]
Elevé	126	37	2,43 [1,49 ; 3,96]	31	1,45 [0,89 ; 2,35]
<i>Au moins un des solvants pétroliers</i>					
Never	1231	95	1	143	1
Ever	1445	247	1,72 [1,30 ; 2,29]	280	1,40 [1,09 ; 1,79]
<u>Durée</u>					
Courte	495	61	1,19 [0,81 ; 1,77]	87	1,29 [0,92 ; 1,80]
Intermédiaire	542	91	1,91 [1,34 ; 2,07]	104	1,51 [1,10 ; 2,07]
Longue	408	95	2,08 [1,45 ; 2,97]	89	1,39 [1,00 ; 1,94]
<u>ICE</u>					
Faible	722	95	1,42 [1,00 ; 2,01]	124	1,33 [0,99 ; 1,79]
Moyen	577	121	2,05 [1,47 ; 2,87]	132	1,58 [1,18 ; 2,13]
Elevé	146	31	1,77 [1,07 ; 2,95]	24	1,05 [0,63 ; 1,76]

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Solvants oxygénés et risque de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Cétones et esters</i>							
Non exposés	2055	618	1	Ref	353	1	Ref
Exposés	618	91	1,19	[0,87 ; 1,62]	150	1,23	[0,95 ; 1,60]
<u>Durée</u>							
Courte	207	29	0,92	[0,57 ; 1,51]	53	1,20	[0,80 ; 1,79]
Intermédiaire	179	29	1,35	[0,81 ; 2,25]	43	1,34	[0,86 ; 2,07]
Longue	232	33	1,38	[0,86 ; 2,20]	54	1,19	[0,81 ; 1,77]
<u>ICE</u>							
Faible	309	45	1,12	[0,74 ; 1,70]	78	1,36	[0,97 ; 1,92]
Moyen	245	36	1,18	[0,75 ; 1,85]	55	1,07	[0,73 ; 1,57]
Elevé	64	10	1,58	[0,70 ; 3,57]	17	1,31	0,66 2,60
<i>Alcools</i>							
Non exposés	1775	232	1	Ref	339	-	Ref
Exposés	898	97	0,91	[0,67 ; 1,22]	166	1	[0,78 ; 1,28]
<u>Durée</u>							
Courte	289	30	0,79	[0,49 ; 1,26]	57	0,88	[0,60 ; 1,29]
Intermédiaire	280	38	1,00	[0,63 ; 1,57]	53	1,13	[0,77 ; 1,67]
Longue	328	29	0,98	[0,61 ; 1,58]	56	1,04	[0,71 ; 1,51]
<u>ICE</u>							
Faible	447	47	0,93	[0,62 ; 1,37]	72	0,88	[0,63 ; 1,24]
Moyen	359	40	0,85	[0,56 ; 1,31]	74	1,14	[0,81 ; 1,60]
Elevé	91	10	1,15	[0,53 ; 2,48]	20	1,08	[0,59 ; 2,01]
<i>Ether éthylique</i>							
Non exposés	2580	326	-		490	-	
Exposés	90	3	0,28	[0,08 ; 1,03]	12	0,97	[0,47 ; 2,02]
<u>Durée</u>							
Courte	29	2	0,65	[0,14 ; 3,18]	6	1,23	[0,43 ; 3,52]
Intermédiaire	26	0	-		2	0,37	[0,07 ; 2,03]
Longue	35	1	0,28	[0,03 ; 2,79]	4	1,32	[0,39 ; 4,39]
<u>ICE</u>							
Faible	45	1	0,12	[0,01 ; 1,07]	8	1,04	[0,40 ; 2,71]
Moyen	36	2	0,62	[0,13 ; 2,94]	2	0,44	[0,10 ; 2,02]
Elevé	9	0	-	-	2	4,68	[0,87 ; 25,27]

	Témoins		Cavité buccale		Oropharynx		
	n	n	OR ¹	[IC95%]	n	OR ¹	[IC95%]
<i>Ethylène glycol</i>							
Non exposés	2487	307	1	Ref	466	1	Ref
Exposés	183	22	0,82	[0,48 ; 1,43]	36	0,84	[0,54 ; 1,32]
<u>Durée</u>							
Courte	68	9	0,89	[0,38 ; 2,07]	16	0,96	[0,48 ; 1,92]
Intermédiaire	57	9	1,28	[0,53 ; 3,08]	10	0,82	[0,36 ; 1,87]
Courte	58	4	0,41	[0,13 ; 1,31]	10	0,72	[0,32 ; 1,59]
<u>ICE</u>							
Faible	92	15	1,30	[0,65 ; 2,57]	21	0,97	[0,53 ; 1,75]
Moyen	72	5	0,37	[0,13 ; 1,07]	13	0,81	[0,39 ; 1,67]
Elevé	19	2	0,76	[0,15 ; 3,91]	2	0,42	[0,09 ; 2,11]
<i>Tétrahydrofurane</i>							
Non exposés	2603	312	1	Ref	486	1	Ref
Exposés	67	17	2,14	[1,11 ; 4,12]	16	1,17	[0,60 ; 2,28]
<u>Durée</u>							
Courte	29	6	1,68	[0,59 ; 4,80]	5	0,82	[0,27 ; 2,44]
Intermédiaire	19	7	2,67	[0,92 ; 7,78]	6	1,58	[0,51 ; 4,90]
Longue	19	4	2,30	[0,65 ; 8,12]	5	1,37	[0,41 ; 4,54]
<u>ICE</u>							
Faible	35	8	2,01	[0,80 ; 5,07]	8	1,25	[0,51 ; 3,04]
Moyen	26	8	2,70	[1,00 ; 7,25]	7	1,35	[0,46 ; 3,94]
Elevé	6	1	1,04	[0,10 ; 10,94]	1	0,45	[0,04 ; 5,11]
<i>Au moins un solvant oxygéné</i>							
Non exposés	1303	162	1	Ref	248	1	Ref
Exposés	1371	167	1,06	[0,80 ; 1,40]	257	0,96	[0,76 ; 1,22]
<u>Durée</u>							
Courte	314	36	0,91	[0,58 ; 1,44]	70	0,97	[0,67 ; 1,41]
Intermédiaire	567	69	0,99	[0,69 ; 1,43]	99	0,98	[0,72 ; 1,34]
Longue	490	61	1,23	[0,84 ; 1,78]	88	0,93	[0,68 ; 1,28]
<u>ICE</u>							
Faible	686	74	0,93	[0,66 ; 1,32]	107	0,8	[0,59 ; 1,08]
Moyen	548	76	1,16	[0,81 ; 1,65]	119	1,11	[0,83 ; 1,49]
Elevé	137	16	1,20	[0,63 ; 2,29]	31	1,12	[0,68 ; 1,87]

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Solvants oxygénés et risque de cancer de l'hypopharynx et du larynx

	Témoins		Hypopharynx		Larynx	
	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	
Solvants oxygénés						
<i>Cétones et esters</i>						
Non exposés	2055	238	1	297	1	
Exposés	618	100	1,25 [0,93 ; 1,68]	126	1,32 [1,01 ; 1,72]	
<u>Durée</u>						
Courte	207	28	0,93 [0,58 ; 1,51]	50	1,42 [0,96 ; 2,10]	
Intermédiaire	179	30	1,55 [0,95 ; 2,52]	38	1,57 [1,02 ; 2,42]	
Longue	232	42	1,35 [0,88 ; 2,06]	38	1,04 [0,69 ; 1,58]	
<u>ICE</u>						
Faible	309	46	1,24 [0,83 ; 1,86]	62	1,38 [0,97 ; 1,96]	
Moyen	245	38	1,11 [0,72 ; 1,70]	53	1,31 [0,90 ; 1,91]	
Elevé	64	16	1,75 [0,89 ; 3,46]	11	1,06 [0,51 ; 2,22]	
<i>Alcools</i>						
Non exposés	1775	225	1	290	1	
Exposés	898	113	1,03 [0,78 ; 1,37]	133	0,98 [0,76 ; 1,26]	
<u>Durée</u>						
Courte	289	28	0,69 [0,43 ; 1,10]	49	1,28 [0,84 ; 1,97]	
Intermédiaire	280	40	1,28 [0,84 ; 1,97]	42	1,05 [0,71 ; 1,57]	
Longue	328	44	1,18 [0,78 ; 1,78]	42	0,88 [0,59 ; 1,30]	
<u>ICE</u>						
Faible	447	45	0,85 [0,58 ; 1,26]	64	1,02 [0,73 ; 1,43]	
Moyen	359	50	1,17 [0,79 ; 1,72]	53	0,94 [0,65 ; 1,35]	
Elevé	91	17	1,28 [0,68 ; 2,44]	16	1,02 [0,55 ; 1,90]	
<i>Ether éthylique</i>						
Non exposés	2580	333	1	419	1	
Exposés	90	5	0,51 [0,18 ; 1,46]	4	0,33 [0,11 ; 0,98]	
<u>Durée</u>						
Courte	29	1	0,37 [0,04 ; 3,13]	0	-	
Intermédiaire	26	1	0,36 [0,04 ; 3,42]	2	0,63 [0,12 ; 3,15]	
Longue	35	3	0,76 [0,18 ; 3,22]	2	0,42 [0,08 ; 2,09]	
<u>ICE</u>						
Faible	45	1	0,15 [0,02 ; 1,27]	1	0,13 [0,02 ; 1,05]	
Moyen	36	4	1,13 [0,33 ; 3,90]	3	0,67 [0,18 ; 2,48]	
Elevé	9	0	-	0	-	
<i>Ethylène glycol</i>						
Non exposés	2487	312	1	387	1	
Exposés	183	26	1,02 [0,62 ; 1,67]	36	1,22 [0,79 ; 1,88]	
<u>Durée</u>						
Courte	68	9	0,89 [0,39 ; 2,02]	18	1,67 [0,88 ; 3,19]	
Intermédiaire	57	8	1,19 [0,50 ; 2,82]	12	1,42 [0,69 ; 2,93]	
Longue	58	9	1,06 [0,47 ; 2,39]	6	0,59 [0,24 ; 1,48]	

	Témoins		Hypopharynx		Larynx	
	n	n	OR ¹ [IC95%]	n	OR ¹ [IC95%]	
<u>ICE</u>						
Faible	92	15	1,16 [0,60 ; 2,25]	28	1,97 [1,15 ; 3,36]	
Moyen	72	11	1,27 [0,60 ; 2,65]	6	1,27 [0,60 ; 2,65]	
Elevé	19	0	-	2	1,81 [0,82 ; 4,01]	
<i>Tétrahydrofurane</i>						
Non exposés	2603	319	1	406	1	
Exposés	67	19	2,23 [1,18 ; 4,21]	17	1,62 [0,87 ; 3,02]	
<u>Durée</u>						
Courte	29	7	1,99 [0,75 ; 5,30]	10	2,39 [1,02 ; 5,62]	
Intermédiaire	19	8	3,15 [1,09 ; 9,11]	4	1,28 [0,38 ; 4,31]	
Longue	19	4	1,57 [0,42 ; 5,89]	3	0,92 [0,23 ; 3,62]	
<u>ICE</u>						
Faible	35	7	1,55 [0,59 ; 4,10]	9	1,76 [0,74 ; 4,17]	
Moyen	26	8	2,48 [0,91 ; 6,77]	8	2,08 [0,81 ; 5,35]	
Elevé	6	4	4,78 [0,96 ; 23,71]	0	-	
<i>Au moins un des solvants oxygénés</i>						
Non exposés	1303	163	1	206	1	
Exposés	1371	176	1,06 [0,81 ; 1,38]	217	1,07 [0,84 ; 1,36]	
<u>Durée</u>						
Courte	314	35	0,81 [0,52 ; 1,27]	59	1,18 [0,82 ; 1,72]	
Intermédiaire	567	64	1,01 [0,71 ; 1,44]	91	1,17 [0,86 ; 1,59]	
Longue	490	76	1,25 [0,89 ; 1,76]	67	0,89 [0,64 ; 1,25]	
<u>ICE</u>						
Faible	686	66	0,84 [0,59 ; 1,19]	83	0,85 [0,63 ; 1,17]	
Moyen	548	83	1,21 [0,87 ; 1,69]	115	1,39 [1,04 ; 1,86]	
Elevé	137	26	1,33 [0,78 ; 2,29]	19	0,83 [0,47 ; 1,46]	

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Annexe 4 : Association entre exposition professionnelle aux solvants pétroliers et oxygénés et risque de cancer du larynx, avec ajustement supplémentaire sur l'exposition au PCE.

Larynx n = 423					
	n Ca	OR ¹ [IC95%]		n Ca	OR ¹ [IC95%]
Solvants pétroliers			Solvants oxygénés		
<i>Benzène</i>			<i>Cétones et esters</i>		
Non exposés	314	Ref	Non exposés	297	Ref
Exposés	109	0,89 [0,66 ; 1,19]	Exposés	126	1,07 [0,81 ; 1,43]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	49	1,07 [0,72 ; 1,58]	Courte	50	1,17 [0,78 ; 1,76]
Intermédiaire	35	0,80 [0,46 ; 1,42]	Intermédiaire	38	1,25 [0,80 ; 1,95]
Longue	25	0,73 [0,46 ; 1,15]	Longue	38	1,07 [0,69 ; 1,67]
p		0,06	p		0,79
<u>ICE</u>			<u>ICE</u>		
Faible	46	0,71 [0,48 ; 1,06]	Faible	62	1,13 [0,78 ; 1,63]
Moyen	56	1,26 [0,85 ; 1,86]	Moyen	53	1,07 [0,73 ; 1,57]
Elevé	7	0,49 [0,20 ; 1,18]	Elevé	11	0,87 [0,41 ; 1,83]
p		0,25			0,73
<i>Essences carburant</i>			<i>Alcools</i>		
Non exposés	323	Ref	Non exposés	290	Ref
Exposés	100	0,92 [0,68 ; 1,23]	Exposés	133	0,88 [0,68 ; 1,14]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	29	0,85 [0,55 ; 1,34]	Courte	62	0,89 [0,60 ; 1,32]
Intermédiaire	38	1,26 [0,74 ; 2,16]	Intermédiaire	53	0,97 [0,65 ; 1,45]
Longue	33	0,82 [0,54 ; 1,25]	Longue	11	0,80 [0,53 ; 1,19]
p		0,88	p		0,41
<u>ICE</u>			<u>ICE</u>		
Faible	51	0,86 [0,59 ; 1,25]	Faible	64	0,94 [0,67 ; 1,32]
Moyen	46	1,19 [0,79 ; 1,80]	Moyen	53	0,83 [0,57 ; 1,20]
Elevé	3	0,26 [0,07 ; 0,89]	Elevé	16	0,87 [0,46 ; 1,63]
p		0,04	p		0,63
<i>Essences spéciales</i>			<i>Ether éthylique</i>		
Non exposés	384	Ref	Non exposés	419	Ref
Exposés	39	0,81 [0,52 ; 1,26]	Exposés	4	0,36 [0,12 ; 1,08]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	19	0,90 [0,51 ; 1,59]	Courte	0	-
Intermédiaire	13	1,03 [0,43 ; 2,46]	Intermédiaire	2	0,74 [0,14 ; 3,84]
Longue	7	0,53 [0,23 ; 1,24]	Longue	2	0,47 [0,09 ; 2,34]
p		0,15			0,40
<u>ICE</u>			<u>ICE</u>		
Faible	17	0,77 [0,42 ; 1,41]	Faible	1	0,11 [0,01 ; 0,95]
Moyen	20	0,91 [0,48 ; 1,72]	Moyen	3	0,81 [0,22 ; 3,00]
Elevé	2	0,57 [0,12 ; 2,67]	Elevé	0	-
p		0,47			0,65

Larynx n = 423					
Solvants pétroliers			Solvants oxygénés		
	n Ca	OR ¹ [IC95%]		n Ca	OR ¹ [IC95%]
<i>Gazole, fiouls et kérosène</i>			<i>Ethylène glycol</i>		
Non exposés	239	Ref	Non exposés	387	Ref
Exposés	184	1,01 [0,77 ; 1,31]	Exposés	36	1,01 [0,65 ; 1,57]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	49	0,70 [0,47 ; 1,06]	Courte	18	1,41 [0,73 ; 2,72]
Intermédiaire	69	1,17 [0,80 ; 1,71]	Intermédiaire	12	1,16 [0,56 ; 2,43]
Longue	66	1,15 [0,82 ; 1,61]	Longue	6	0,48 [0,19 ; 1,21]
p		0,47	p		0,19
<u>ICE</u>			<u>ICE</u>		
Faible	88	0,96 [0,69 ; 1,33]	Faible	28	1,67 [0,97 ; 2,88]
Moyen	80	1,15 [0,82 ; 1,62]	Moyen	6	0,45 [0,18 ; 1,11]
Elevé	16	0,74 [0,40 ; 1,39]	Elevé	2	0,38 [0,08 ; 1,93]
p		0,33	p		0,93
<i>White spirits</i>			<i>Tétrahydrofurane</i>		
Non exposés	186	Ref	Non exposés	406	Ref
Exposés	237	0,90 [0,66 ; 1,22]	Exposés	17	1,38 [0,73 ; 2,61]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	87	1,01 [0,70 ; 1,44]	Courte	10	2,01 [0,85 ; 4,76]
Intermédiaire	80	0,76 [0,50 ; 1,17]	Intermédiaire	4	1,11 [0,33 ; 3,74]
Longue	70	0,87 [0,59 ; 1,27]	Longue	3	0,77 [0,19 ; 3,10]
<u>ICE3</u>			<u>ICE3</u>		
Faible	112	0,96 [0,68 ; 1,36]	Faible	9	1,49 [0,63 ; 3,56]
Moyen	94	0,77 [0,53 ; 1,13]	Moyen	8	1,74 [0,66 ; 4,54]
Elevé	31	0,99 [0,61 ; 1,41]	Elevé	0	-
p		0,79	p		0,89
<i>Au moins un solvant pétrolier</i>			<i>Au moins un solvant oxygéné</i>		
Non exposés	143	Ref	Non exposés	206	Ref
Exposés	280	0,98 [0,72 ; 1,34]	Exposés	217	0,84 [0,65 ; 1,09]
<u>Durée</u>			<u>Durée</u>		
Courte	93	0,91 [0,63 ; 1,33]	Courte	59	0,95 [0,64 ; 1,40]
Intermédiaire	93	1,07 [0,74 ; 1,55]	Intermédiaire	91	0,93 [0,67 ; 1,28]
Longue	94	0,96 [0,65 ; 1,41]	Longue	67	0,68 [0,48 ; 0,97]
p		0,99	p		0,05
<u>ICE</u>			<u>ICE</u>		
Faible	124	0,93 [0,66 ; 1,32]	Faible	83	0,69 [0,50 ; 0,96]
Moyen	132	1,10 [0,78 ; 1,57]	Moyen	115	1,09 [0,80 ; 1,48]
Elevé	24	0,71 [0,40 ; 1,24]	Elevé	19	0,61 [0,34 ; 1,09]
p		0,22	p		0,28

Abréviations : p= p-tendance ; OR =odds ratios ; IC= intervalle de confiance ; ICE= indice cumulé d'exposition

1 : OR ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme, exposition à l'amiante, exposition au PCE

Annexe 5 : Comparaison des cas de cancer des VADS inclus dans Icare et des cas de cancer des VADS en France

Distribution par âge

Age	Hommes		Femmes		Total	
	France*	Icare	France*	Icare	France*	Icare
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

Proportion de femmes

France*, 2000	France*, 2005	Icare
13,9%	19,3%	16,3%

France 2000, France 2005 : estimations Hospices Civils de Lyon/Institut de Veille Sanitaire/Francim, restreintes aux 20-74 ans

Distribution par localisation

Localisation	Code CIM 10	Hommes		Femmes	
		Icare	France*	Icare	France*
Cavité buccale	C00.0-C06.9	30,2%	31,6%	42,4%	42,7%
Glandes salivaires	C07.0-C08.9	1,7%	1,9%	4,3%	8,6%
Oropharynx	C09.0-C10.9	19,1%	18,3%	22,0%	17,9%
Nasopharynx	C11.0-C11.9	1,3%	1,7%	3,5%	3,6%
Hypopharynx	C12.0-C13.9	18,9%	17,3%	8,3%	6,7%
Cavité buccale, pharynx NS	C14.0-C14.9	3,0%	3,0%	1,6%	1,9%
Cavités naso-sinusiennes	C30.0-C31.9	3,1%	3,3%	4,6%	5,8%
Larynx	C32.0-C32.9	22,6%	22,5%	13,4%	12,9%

France* : cas des registres des cancers pour la période 2000-2004. Ligier et al. 2011

Annexe 6 : Statut socio-économique et prévalences vie entière d'exposition des témoins et de la population générale

Répartition chez les hommes, des témoins de l'étude Icare et de la population générale des départements inclus dans Icare selon la catégorie socio-professionnelle

	Insee 2006	Icare
	(%)	(%)
Agriculteurs	3,7	6,1
Artisans	10,5	5,8
Cadres	20,4	23,2
Professions intermédiaires	22,2	21,6
Employés	9,5	9,5
Ouvriers	33,7	33,8

Source : INSEE-2006 (<http://www.recensement-2006.insee.fr>) ;

Prévalences d'exposition vie entière aux solvants des témoins de notre étude et de la population générale française en 2007 - Hommes

	Témoins	Population générale*
Solvants chlorés		
Trichloroéthylène	0,075	0,085
Perchloroéthylène	0,003	0,003
Chlorure méthylène	0,014	0,012
Chloroforme	0,002	0,002
Tétrachlorure de carbone	0,001	0,001
Au moins un solvant chloré	0,087	0,093
Solvants pétroliers		
Benzène	0,118	0,125
Gazole, fiouls, kérosène	0,144	0,210
Essences carburant	0,088	0,100
Essences spéciales	0,025	0,030
White spirits	0,145	0,230
Au moins un solvant pétrolier	0,258	0,368
Solvants oxygénés		
Cétones et esters	0,095	0,085
Alcools	0,13	0,109
Ether éthylique	0,001	0,011
Ethylène glycol	0,061	0,048
Tétrahydrofurane	0,007	0,008
Au moins un solvant oxygéné	0,214	0,193

* Source : Santé Publique France

Annexe 7 : Association entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS : variables d'exposition« strictes »

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
Perchloroéthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,41	[0,83 ; 2,39]	1,26	[0,74 ; 2,14]	1,11	[0,65 ; 1,90]
Trichloroéthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,27	[1,05 ; 1,54]	0,98	[0,79 ; 1,22]	0,84	[0,67 ; 1,05]
Chlorure de méthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,06	[0,77 ; 1,45]	0,91	[0,67 ; 1,27]	0,83	[0,60 ; 1,15]
Chloroforme						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	0,53	[0,18 ; 1,50]	0,53	[0,19 ; 1,52]	0,69	[0,23 ; 2,03]
Tétrachlorure de carbone						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposé	0,57	[0,22 ; 1,48]	0,55	[0,21 ; 1,41]	0,62	[0,23 ; 1,65]
Au moins un solvant chloré						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,24	[1,03 ; 1,50]	0,95	[0,77 ; 1,18]	0,82	[0,66 ; 1,02]
Benzène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,10	[0,88 ; 1,37]	0,90	[0,71 ; 1,13]	0,79	[0,62 ; 1,00]
Essences carburant						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,04	[0,83 ; 1,31]	0,87	[0,69 ; 1,11]	0,74	[0,58 ; 0,95]
Essences spéciales						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,19	[0,85 ; 1,68]	1,10	[0,78 ; 1,55]	1,06	[0,75 ; 1,50]
Gazole, fiouls et kérosène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	0,91	[0,74 ; 1,13]	1,05	[0,85 ; 1,29]	0,91	[0,74 ; 1,13]
White spirits						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,41	[1,17 ; 1,69]	1,04	[0,83 ; 1,31]	0,86	[0,67 ; 1,10]
Au moins un solvant pétrolier						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,53	[1,27 ; 1,85]	1,17	[0,93 ; 1,48]	0,93	[0,73 ; 1,19]
Cétones et esters						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,21	[0,97 ; 1,50]	1,02	[0,81 ; 1,27]	0,89	[0,71 ; 1,12]

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
Alcools						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	0,95	[0,78 ; 1,16]	0,90	[0,73 ; 1,10]	0,92	[0,74 ; 1,13]
Ether éthylique						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	0,63	[0,33 ; 1,21]	0,71	[0,37 ; 1,37]	0,92	[0,47 ; 1,80]
Ethylène glycol						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	0,98	[0,69 ; 1,41]	0,80	[0,55 ; 1,15]	0,74	[0,52 ; 1,07]
Tétrahydrofurane						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	1,95	[1,18 ; 3,25]	1,69	[1,01 ; 2,82]	1,46	[0,88 ; 2,45]
Au moins un solvant oxygéné						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	1,00	[0,83 ; 1,20]	0,81	[0,66 ; 0,99]	0,79	[0,65 ; 0,98]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

Annexe 8 : Association entre expositions professionnelles aux solvants et risque de cancer des VADS : après exclusion des questionnaires résumés

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
Perchloroéthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,13	[0,74 ; 1,73]	1,03	[0,67 ; 1,58]	0,92	[0,60 ; 1,42]
Trichloroéthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,28	[1,08 ; 1,51]	1,02	[0,84 ; 1,23]	0,88	[0,72 ; 1,07]
Chlorure de méthylène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,08	[0,83 ; 1,42]	0,96	[0,56 ; 1,69]	0,89	[0,68 ; 1,17]
Chloroforme						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	0,64	[0,30 ; 1,37]	0,64	[0,29 ; 1,37]	0,82	[0,37 ; 1,83]
Tétrachlorure de carbone						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposé	0,63	[0,31 ; 1,27]	0,60	[0,30 ; 1,22]	0,72	[0,35 ; 1,48]
Au moins un solvant chloré						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposé	1,25	[1,06 ; 1,47]	0,99	[0,82 ; 1,19]	0,87	[0,72 ; 1,06]
Benzène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,10	[0,91 ; 1,33]	0,93	[0,76 ; 1,13]	0,84	[0,68 ; 1,03]
Essences carburant						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,06	[0,87 ; 1,30]	0,92	[0,75 ; 1,12]	0,78	[0,63 ; 0,96]
Essences spéciales						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,01	[0,76 ; 1,34]	0,94	[0,71 ; 1,25]	0,92	[0,69 ; 1,23]
Gazole, fiouls et kérosène						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	1,27	[1,07 ; 1,50]	1,05	[0,88 ; 1,26]	0,92	[0,76 ; 1,11]
White spirits						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposé	1,45	[1,23 ; 1,72]	1,12	[0,92 ; 1,38]	0,94	[0,76 ; 1,17]
Au moins un solvant pétrolier						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposé	1,53	[1,28 ; 1,81]	1,19	[0,97 ; 1,47]	0,95	[0,76 ; 1,19]
Cétones et esters						
Non exposés	1	-	1	-	1	-
Exposés	0,99	[0,81 ; 1,20]	1,11	[0,91 ; 1,34]	0,99	[0,81 ; 1,20]

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
Alcools						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	1,04	[0,87 ; 1,23]	0,97	[0,81 ; 1,16]	0,99	[0,83 ; 1,19]
Ether éthylique						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	0,63	[0,35 ; 1,11]	0,69	[0,39 ; 1,23]	0,87	[0,48 ; 1,57]
Ethylène glycol						
Non exposés	1		1		1	
Exposés	1,10	[0,81 ; 1,50]	0,92	[0,67 ; 1,26]	0,87	[0,64 ; 1,19]
Tétrahydrofurane						
Non exposés	1		1		1	
Exposé	1,57	[1,01 ; 2,43]	1,37	[0,88 ; 2,14]	1,19	[0,76 ; 1,85]
Au moins un solvant oxygéné						
Non exposés	1		1		1	
Exposé	1,08	[0,91 ; 1,27]	0,89	[0,75 ; 1,07]	0,88	[0,73 ; 1,06]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge à l'entretien, département de résidence, consommation d'alcool, statut tabagique, durée et fréquence du tabagisme

Modèle 2 : modèle 1 + exposition à l'amiante

Modèle 3 : modèle 2 + CSP

Annexe 9 : Publications issues de ce travail de thèse

RESEARCH

Open Access



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

Christine Barul^{1,2}, Aurore Fayossé¹, Matthieu Carton³, Corinne Pilorget^{4,5}, Anne-Sophie Woronoff⁶, Isabelle Stücker^{7,2}, Danièle Luce^{1,8*}  and ICARE study group

Abstract

Background: Few epidemiological studies have investigated the link between occupational exposure to solvents and head and neck cancer risk, and available findings are sparse and inconsistent. The objective of this study was to examine the association between occupational exposure to chlorinated solvents and head and neck cancer risk.

Methods: We analyzed data from 4637 men (1857 cases and 2780 controls) included in a population-based case-control study, ICARE (France). Occupational exposure to five chlorinated solvents (perchloroethylene [PCE], trichloroethylene [TCE], methylene chloride [MC], chloroform [CF], and carbon tetrachloride [CT]) was assessed through job-exposure matrices. Odds ratios (ORs) and confidence intervals (95% CI) were estimated by unconditional logistic regression, adjusted for age, tobacco smoking, alcohol consumption, asbestos exposure, and other potential confounders.

Results: We observed no association between chlorinated solvent exposure and head and neck cancer risk, despite a non-significant increase in risk among subjects who had the highest cumulative level of exposure to PCE, (OR = 1.81; 95% CI = 0.68 to 4.82). In subsite analysis, the risk of laryngeal cancer increased with cumulative exposure to PCE (p for trend = 0.04). The OR was 3.86 (95% CI = 1.30 to 11.48) for those exposed to the highest levels of PCE. A non-significant elevated risk of hypopharyngeal cancer was also observed in subjects exposed to the highest levels of MC (OR = 2.36; 95% CI = 0.98 to 5.85).

Conclusion: Our findings provide evidence that high exposure to PCE increases the risk of laryngeal cancer, and suggest an association between exposure to MC and hypopharyngeal cancer. Exposure to other chlorinated solvents was not associated with the risk of head and neck cancer.

Keywords: Cancer, Occupation, Solvents, Epidemiology

Background

Until recently, chlorinated solvents have been widely used in practically all branches of modern industry. Their use has since decreased in response to various factors, including increasing knowledge pertaining to their toxicity and

environmental impact [1–4]. Several chlorinated solvents are known or suspected carcinogens. Commonly used for metal cleaning and degreasing, trichloroethylene (TCE) was classified in 2012 as carcinogenic for humans (group 1) by the International Agency for Research on Cancer (IARC), based on sufficient evidence that it causes kidney cancer and limited evidence for liver cancer and non-Hodgkin lymphoma (NHL) [5]. The same year, perchloroethylene (PCE), widely used in the dry cleaning sector, was classified as a probable carcinogen (group 2A), based on limited evidence of an increased risk of bladder cancer [5].

* Correspondence: danielle.luce@inserm.fr

¹INSERM U 1085, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Pointe-à-Pitre, France

⁸Address: INSERM U1085-IRSET, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole, BP-145, 97154 Pointe-à-Pitre, France

Full list of author information is available at the end of the article



More recently, methylene chloride (MC) was also classified as a probable carcinogen (group 2A) based on limited evidence that it causes biliary tract cancer and NHL [6]. Moreover, chloroform (CF) and carbon tetrachloride (CT) are considered to be possibly carcinogenic (group 2B) [7].

Few epidemiological studies have examined the link between occupational exposure to chlorinated solvents and head and neck cancer risk, and available findings are sparse and inconsistent. Cohort studies could not control for smoking and alcohol use and lacked statistical power to detect moderate increases in risk, because they were often conducted in countries where the incidence of head and neck cancer is low. However, non-significant increases in the risk of oral, pharyngeal, and laryngeal cancer were found in several cohorts of workers exposed to TCE or PCE [8, 9]. Case-control studies included proper adjustment for confounders, but exposure to solvents was often not well characterized. Exposure to solvents in general has been found to be associated with oral and pharyngeal [10] or laryngeal and hypopharyngeal [11] cancer risk, although others did not find an association [12]. Shangina et al. found a significantly increased risk of laryngeal cancer associated with chlorinated solvent exposure [13] and Vaughan et al. found a non-significant increased risk of oral, pharyngeal, and laryngeal cancer among subjects exposed to PCE [14].

No study has yet examined the association between exposure to several specific chlorinated solvents and head and neck cancer risk, by cancer site. In a previous analysis of our study population by occupation, we observed increased risks of head and neck cancer in dry cleaners and metal workers, suggesting a possible role of exposure to chlorinated solvents [9]. Here, our objective was to investigate the association between exposure to five chlorinated solvents and head and neck cancer risk, using data from a large population-based case-control study, the ICARE study.

Methods

Study design and population

The ICARE study is a French multicenter, population-based case-control study, conducted between 2001 and 2007 in ten geographical areas covered by a cancer registry. The study design has been described in detail elsewhere [15]. Incident cases of head and neck cancers were identified in almost all healthcare establishments in each area, in collaboration with the cancer registries. All new patients with histologically confirmed primitive tumors of the oral cavity, pharynx, sinonasal cavities, and larynx (International Classification of Diseases for Oncology 3rd revision (ICD-O-3) codes C00-C14; C30-C32), between 18 and 75 years old, who were diagnosed during the study period, were eligible for the study. Selection of the control population was made by incidence

density sampling. Controls were frequency-matched to cases by gender and age (<40, 40–54, 55–64, ≥ 65 years old) and further stratification was performed to match the socioeconomic distribution of controls and that of the general population. Among the 4047 eligible head and neck cancer cases, 596 (14.7%) patients could not be located, 299 (7.4%) died before the interview, and 225 (5.6%) could not be interviewed due to poor health. Among the 2927 potential subjects who were contacted, 2415 (82.5%) agreed to participate and were interviewed, on average, within three months of diagnosis [15, 16]. The present study was restricted to men, as women were analyzed separately [17], and to squamous cell carcinomas of the oral cavity (Codes of the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3): oral cavity (C00.3–9; C02.0–3; C03.0–1; C03.9, C04.0–1; C04.8–9; C05.0; C06.0–2; C06.8–9), oropharynx (C01.9; C02.4; C05.1–2; C09.0–1; C09.8–9; C10.0–4; C10.8–9), hypopharynx (C12.9; C13.0–2; C13.8; C13.9), oral cavity or pharynx not otherwise specified or overlapping (C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2, C14.8) and larynx (C32.0–3; C 32.8–9). Overall, 1857 male cases (350 with oral cavity cancers, 543 with oropharyngeal cancers, 383 with hypopharyngeal cancers, 454 with laryngeal cancers, 127 with cancer of the oral cavity or pharynx not otherwise specified or overlapping) and 2780 male controls were included.

Data collection

Trained interviewers conducted face to face interviews using a standardized questionnaire. Data included socio-demographic characteristics, smoking and alcohol consumption history, and a detailed lifetime occupational history, which covered all jobs held for at least one month. For subjects who had difficulty answering because of sickness or tiredness, a shorter version of the questionnaire was used for either in-person interview or to interview a next-of-kin. This shorter version included mainly information on smoking, alcohol consumption, and occupational history and was used for 11% of the cases and 2% of the controls. Occupations and branches of industry were coded by trained coders, blinded to the case-control status of the subjects, according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO) [18] and the French Nomenclature of Activities (NAF) [19].

Assessment of occupational exposure

Occupational exposure to TCE, PCE, MC, CF and CT was assessed using job-exposure matrices (JEMs), developed in the context of the Matgéne program [1]. For each combination of ISCO and NAF codes, the JEMs provided three indices of exposure: (i) the probability of exposure expressed as the percentage of exposed

workers (categorized into not exposed, 1–10, 11–20, 21–30, up to 91–100%), (ii) the intensity of exposure (for PCE, TCE and MC: not exposed, 5–25, 26–50, 51–100, >100 ppm; for CT and CF: not exposed, very low, low, medium, and high) and (iii) the frequency of exposure (not exposed, 1–10, 11–20, 21–30, up to 91–100% of working time). In addition, a specific JEM assessed the probability of exposure to at least one of these five chlorinated solvents, together with the average level of exposure during a usual working day. Exposure indices were provided for different calendar periods (1950–1969, 1970–1984, 1985–1994, >1995) to account for changes in working practices and regulation over time. As an example, in France, for methylene chloride, exposure limits decreased from 100 ppm in 1985 to 50 ppm in 1995, and a general improvement in working conditions was assumed to occur at the beginning of the 1970's. After linking these indices with lifetime occupational history, the following exposure variables were obtained for each subject: 'ever/never' exposed to a specific chlorinated solvent ('ever' defined as having worked in at least one job with a probability of exposure greater than zero), total duration of exposure, and cumulative exposure index (CEI). CEIs were calculated by summing the product of the exposure probability, frequency, intensity, and duration of each job period, over the entire work history, using the central value of the classes. For exposure to at least one solvent, as the JEM provides the average level and the probability of exposure, the CEI was calculated by summing the product of exposure probability, average level and duration. We then categorized these variables. The duration of exposure to solvents was categorized into four classes: 'never exposed', and three categories according to approximate tertiles of the distribution among exposed controls, 'short', 'intermediate', and 'long' exposure. To examine potential effects of the highest exposures to chlorinated solvents, CEIs were categorized as follows: 'never exposed', and three categories according to the percentiles of the distribution among exposed controls (low: < 50th; medium: 50th–90th; high: > 90th). The CEI categories "medium" and "high" for exposure to CF and CT were combined because of the small number of subjects in these groups.

We estimated the prevalence of lifelong exposure to chlorinated solvents by weighting the number of subjects exposed in each class of maximum probability by the central value of the class. Non-exposed subjects were then recalculated accordingly. Occupational exposure to asbestos was assessed through a specific JEM [20].

Other variables

Covariates included age at interview in categories [years] (< 40; [40–49]; [50–59]; [60–69]; ≥ 70), area of residence, alcohol consumption in categories [glasses/day]

(< 0.03: occasional consumption; [0.03–2.00]; [2.01–5.00]; [5.01–8.00]; [8.01–12.00]; > 12), daily amount of tobacco in categories [g/day] (0; [0–10] [11–20]; [21–25]; ≥ 25), duration of tobacco smoking in categories [years] (0; [0–20]; [21–30]; [31–40]; ≥ 40), smoking status ('never', 'former' [time since stopping smoking >2 years before the interview], and 'current' [time since stopping smoking ≤2 years before the interview]). We also fitted models with and without cumulative asbestos exposure in four categories (never exposed, and tertiles according to the distribution among exposed controls). As the inclusion of asbestos exposure resulted in changes in ORs for most solvents and no change in OR point estimate without loss of precision for the others, we present below the models adjusted for asbestos exposure (to assess the magnitude of confounding, OR estimates without adjustment for asbestos are presented in Additional file 1: Table S1).

Statistical analysis

Multivariable unconditional logistic regression models were used to model associations between chlorinated solvents and head and neck cancer risk. Odds-ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (95% CI) were adjusted for previously described covariates. Each solvent was analyzed separately. We also estimated mutually adjusted ORs in a model including all solvents.

Tests for linear trends were performed by modelling the median of each category as a continuous variable.

Additional analyses were performed in separate models adjusting for educational level or occupational class of the longest job held. We also conducted analyses by cancer site (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, oral cavity or pharynx not specified, and larynx) and subsites using polytomous logistic regression. Finally, to determine whether joint-exposure to several chlorinated solvents was associated with head and neck cancer risk, we examined the risk associated with combinations of chlorinated solvents with sufficient numbers (at least 10 exposed cases), using "never exposed to any chlorinated solvents" as the reference category.

For each solvent, we also assessed potential interactions with smoking, alcohol drinking and asbestos exposure by including cross-product terms in the models. None of the interactions were statistically significant, and the results were not presented. We also conducted sensitivity analyses excluding subjects with the shorter version of the questionnaire, and the results were similar (data not shown).

Results

The age distribution differed slightly between cases and controls, but the mean age was similar. Cases had a lower level of education than controls and were more

often blue collar workers. As expected, cases were more often smokers than controls and had a higher level of alcohol consumption (Table 1).

Concerning lifetime exposure to chlorinated solvents, the most prevalent exposure was to TCE with 8.76% of cases and 7.53% of controls exposed followed by MC with 1.43% of cases and 1.14% of controls exposed. The prevalence of exposure to PCE, CF, and CT was lower with 0.44%, 0.09%, and 0.06% of cases, and 0.28%, 0.16%, and 0.09% of controls, respectively. Exposures to solvents were correlated, and were also correlated with exposure to asbestos (Additional File 1: Fig. S1).

Individual analysis of the solvents (Table 2) showed no significant association between ever exposure, duration of exposure, or cumulative exposure to PCE, TCE, MC, CF, or CT and head and neck cancer risk. However, we observed a non-significant increased risk among subjects who had the highest cumulative levels of exposure to PCE or MC relative to never exposed subjects (OR = 1.81, 95% CI [0.68 to 4.82] and OR = 1.42, 95% CI [0.70 to 2.87], respectively).

Further adjustment for the level of education or occupational class did not substantially modify the results (see Additional file 1: Tables S2 and S3).

The results remained globally unchanged when we included all solvents in the model (Table 3).

Analysis of specific head and neck cancer sites (Table 4) showed a significant dose-response relationship between cumulative exposure to PCE and laryngeal cancer risk (p for trend = 0.04), and subjects who had the highest cumulative levels of exposure to PCE had a significantly higher risk of laryngeal cancer (OR = 3.86; 95% CI = [1.30 to 11.48]). The OR was lower than 1 in the medium exposure category, but the confidence intervals around each OR were wide. We used restricted cubic splines (4 knots) to verify the linearity assumption, and no significant departure from linearity was found (p = 0.61). In addition, we observed an elevated OR (OR = 2.36; 95% CI [0.98 to 5.85]) for hypopharyngeal cancer among subjects with the highest levels of exposure to MC, although the trend was not significant (p = 0.22).

The risk of laryngeal cancer associated with the highest level of cumulative exposure to PCE remained significantly elevated when adjusted for occupational class (OR = 3.09; 95% CI [1.05 to 9.13]) or level of education (OR = 3.42; 95% CI [1.09 to 5.77]). However, adjustment for occupational class and level of education for high levels of exposure to MC decreased the OR of hypopharyngeal cancer (OR = 2.08; 95% CI [0.86 to 5.04] and OR = 1.57; 95% CI [0.60 to 4.12], respectively).

We found no significant association between combinations of chlorinated solvents with at least 10 exposed cases and head and neck cancer risk, or specific subsites

(Table 5). However, although we observed no increase in laryngeal cancer risk for subjects who were exposed to only TCE (OR = 0.84; 95% CI [0.63 to 1.12]), or the combination of TCE and MC (OR = 0.95; 95% CI [0.59 to 1.53]), the risk of laryngeal cancer was non-significantly elevated for subjects who were exposed to the combination of TCE, PCE, and MC (OR = 1.32; 95% CI [0.68 to 2.55]).

Finally, we investigated the association between PCE exposure and the risk of cancer of subsites of the larynx (glottis/subglottis, supraglottis, and other or non-specified). The OR associated with the highest cumulative level of exposure to PCE was higher for cancer of the glottis/subglottis (OR = 5.95; 95%CI [1.73 to 20.53]; five exposed cases) than for cancer of the supraglottis (OR = 3.96; 95%CI [0.72 to 21.78]; two exposed cases) or of other/non-specified subsites (OR = 1.76; 95%CI [0.19 to 16.12]; one exposed case), but the ORs were not significantly different.

Discussion

In the present study, exposure to chlorinated solvents was not associated with an overall risk of head and neck cancer. However, high exposure to PCE or MC was associated with higher risks of laryngeal and hypopharyngeal cancers, respectively. These results suggest that these commonly used chlorinated solvents may have a deleterious impact on the upper respiratory tract.

Few epidemiological studies have examined the effects of solvents on head and neck cancers, and even fewer the effects of chlorinated solvents on these cancers.

Previous epidemiological studies have most examine exposure to non-specific solvents. In a case-control study, after adjustment for occupational agents and potential non-occupational confounders, a higher risk of both hypopharyngeal and laryngeal cancer was observed for subjects 'ever exposed' to solvents relative to those who were not exposed [11]. Another study which considered 'all chlorinated solvents' as exposure, also reported an increased risk of laryngeal cancer, although there was no dose-response relationship [13]. To a lesser extent, various other studies have shown a non-significant increased risk of head and neck cancers when solvents were considered overall [8, 10, 21, 22]. However, direct comparison with our results is difficult as the solvent classes were not clearly specified in the previous studies. Indeed, few studies have focused on the specific effect of a single chlorinated solvent on the head and neck.

Among the few studies that have investigated TCE exposure, Blair et al. found a standardized mortality ratio close to the null value for oral cavity and pharyngeal cancers [23], whereas Raaschou-Nielsen et al. found a non-significant increase in the incidence of oral cavity,

Table 1 Main characteristics of cases and controls

	Cases (n = 1857) n (%)	Controls (n = 2780) n (%)
Age (years)		
< 40	24 (1.3)	76 (2.7)
[40;49]	286 (15.4)	555 (20.0)
[50;59]	786 (42.3)	825 (29.7)
[60;69]	548 (29.5)	939 (33.8)
≥ 70	213 (11.5)	385 (13.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)
Mean ± sd	58.01 ± 8.50	58.07 ± 9.92
Level of education		
Primary	544 (29.3)	521 (18.7)
Vocational secondary	761 (41.0)	1081 (38.9)
Secondary	120 (6.5)	310 (11.2)
University	163 (8.8)	752 (27.1)
Other	26 (1.4)	19 (0.7)
Missing	243 (13.1)	97 (3.5)
Socioeconomic status		
Farmers	49 (2.6)	168 (6.0)
Self employed workers	117 (6.3)	152 (5.5)
Managers	115 (6.2)	544 (19.6)
Intermediate occupations	191 (10.3)	564 (20.3)
Employees	190 (10.2)	297 (10.7)
Blue Collar workers	1175 (63.3)	1053 (37.9)
Missing	20 (1.1)	2 (0.1)
Alcohol consumption (glasses per day)		
[0.00; 0.03]	73 (3.9)	206 (7.4)
[0.03; 2.00]	235 (12.7)	1190 (42.8)
[2.00; 5.00]	440 (23.7)	849 (30.5)
[5.00; 8.00]	384 (20.7)	305 (11.0)
[8.00; 12.00]	328 (17.7)	134 (4.8)
> 12.00	331 (17.8)	73 (2.6)
Missing	66 (3.6)	23 (0.8)
Smoking status		
Never	53 (2.9)	753 (27.1)
Former	481 (25.9)	1271 (45.7)
Current	1316 (70.9)	751 (27.0)
Missing	7 (0.4)	5 (0.18)
Smoking frequency (grams/day)		
Never smoker	53 (2.9)	753 (27.1)
[0.00; 10.00]	205 (11.0)	668 (24.1)
[10.00;20.00]	565 (30.4)	725 (26.1)
[20.00; 25.00]	372 (20.0)	261 (9.4)
> 25.00	578 (31.1)	301 (10.8)
Missing	84 (4.5)	72 (2.6)

Table 1 Main characteristics of cases and controls (*Continued*)

Smoking duration (years)		
Never smoker	53 (2.8)	753 (27.1)
[0; 20]	115 (6.2)	760 (27.3)
[20; 30]	337 (18.2)	529 (19.0)
[30; 40]	762 (41.0)	439 (15.8)
> 40	575 (31.0)	291 (10.5)
Missing	15 (0.8)	8 (0.3)

pharyngeal, and laryngeal cancer among blue-collar workers exposed to TCE [24]. A pooled analysis of three Nordic cohort studies, also showed a non-significant increase in the risk of oral, pharyngeal, and laryngeal cancers [25]. Similar findings were obtained in another study, which showed a non-significantly higher hazards ratio for death by cancer of the oral cavity and pharynx among male workers exposed to TCE [26]. Moreover, a non-significant excess of mortality from oral, pharyngeal and laryngeal cancer linked to TCE exposure has also been reported [27]. No information on smoking or alcohol consumption was provided by these studies. In our study, we did not find any association between exposure to TCE and cancer of the oral cavity, pharynx, or larynx after adjustment for smoking, drinking, and exposure to asbestos. An association between exposure to TCE and head and neck cancer risk was reported among women in the ICARE study [17]. In women, confounding by asbestos was minimal and adjustment for asbestos did not modify the estimates related to exposure to TCE and head and neck cancer risk. In contrast, more than 90% of the men exposed to TCE were also exposed to asbestos, and inclusion of asbestos in the models may have led to overadjustment. We repeated the analyses among subjects never exposed to asbestos (479 cases and 1159 controls), and found no association with exposure to TCE (OR = 1.06; 95%CI [0.66 to 1.70]; 55 exposed cases), even if the risk of head and neck cancer increased for those with the highest levels of cumulative exposure (OR = 1.40; 95%CI [0.48 to 4.06]; eight exposed cases). Among men never exposed to asbestos, those exposed to only TCE had a non-significantly elevated risk of head and neck cancer (OR = 1.30; 95%CI [0.74 to 2.27]; 36 exposed cases).

The rare studies that examined PCE exposure in relation with head and neck cancer yielded inconsistent results. Cohort studies reported no increase [28] or a non-significant increase in the frequency of head and neck cancers [29, 30], but were based on a small number of cases, and were not adjusted for tobacco and alcohol consumptions. A small population based case-control study on dry cleaners that examined PCE exposure showed a higher risk of oral cavity or laryngeal cancers

Table 2 Association between head and neck cancer and exposure to chlorinated solvents

Exposure	PCE			TCE			MC			CF			CT			At least one of these five chlorinated solvents		
	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]
Never	2581	1635	1	1686	938	1	2432	1508	1	2619	1691	1	2622	1686	1	1645	930	1
Ever	89	70	1.04 [0.69 to 1.59]	989	770	0.93 [0.77 to 1.36]	238	197	0.91 [0.69 to 1.18]	51	14	0.58 [0.27 to 1.26]	48	19	0.60 [0.30 to 1.19]	1030	778	0.91 [0.75 to 1.10]
Duration ^b																		
Short	41	31	1.05 [0.56 to 1.94]	289	215	0.86 [0.66 to 1.14]	93	88	0.96 [0.65 to 1.43]	21	7	0.76 [0.26 to 2.20]	25	10	0.56 [0.22 to 1.43]	291	213	0.87 [0.66 to 1.14]
Intermediate	25	23	1.27 [0.60 to 2.74]	390	290	0.97 [0.76 to 1.24]	66	46	0.73 [0.44 to 1.22]	13	2	0.20 [0.03 to 1.34]	10	3	0.36 [0.06 to 2.00]	409	295	0.93 [0.73 to 1.19]
Long	23	16	0.83 [0.37 to 1.88]	310	265	0.95 [0.73 to 1.23]	79	63	0.97 [0.62 to 1.52]	17	5	0.69 [0.18 to 2.60]	13	6	0.87 [0.25 to 2.97]	330	270	0.93 [0.72 to 1.20]
p for trend	0.88			0.85			0.67			0.23			0.38			0.69		
CEI																		
Low	44	36	1.15 [0.64 to 2.07]	497	391	0.95 [0.75 to 1.19]	114	107	1.03 [0.71 to 1.48]	25	5	0.56 [0.16 to 1.90]	24	7	0.44 [0.15 to 1.29]	518	397	0.95 [0.75 to 1.19]
Medium	34	20	0.65 [0.31 to 1.36]	397	313	0.95 [0.74 to 1.21]	100	63	0.65 [0.43 to 1.00]	26	9	0.60 [0.22 to 1.61]	24	12	0.74 [0.30 to 1.83]	408	291	0.85 [0.67 to 1.10]
High	11	14	1.81 [0.68 to 4.82]	95	66	0.82 [0.54 to 1.23]	24	27	1.42 [0.70 to 2.87]				104	90	0.94 [0.64 to 1.38]			
p for trend	0.48			0.38			0.97			0.05			0.39			0.51		

^aOR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos
^bCategories of duration of exposure to solvents were defined as follows: for PCE: short: < 5, intermediate: 5–15, long: > 15; for TCE and at least one of these five chlorinated solvents: short: <5, intermediate: 5–20, long: > 20; for MC and CT short: < 5, intermediate: 5 to 15, long: > 15; for CF short: < 10, intermediate: 10 to 20, long: > 20

Table 3 Association between head and neck cancer and exposure to chlorinated solvents: Mutually adjusted ORs

Exposure	PCE			TCE			MC			CF			CT		
	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Co	Ca	OR ^a [95%CI]
Never	2581	1635	1	1686	938	1	2432	1508	1	2619	1691	1	2622	1686	1
Ever	89	70	1.17 [0.73 to 1.87]	984	767	0.93 [0.76 to 1.14]	238	197	0.95 [0.69 to 1.31]	51	14	0.80 [0.25 to 2.52]	48	19	0.69 [0.25 to 1.90]
CEI															
Low	44	36	1.20 [0.63 to 2.29]	494	389	0.95 [0.75 to 1.20]	114	107	1.10 [0.72 to 1.69]	25	5	0.70 [0.15 to 3.17]	24	7	0.47 [0.14 to 1.55]
Medium	34	20	0.91 [0.40 to 2.08]	395	312	0.95 [0.73 to 1.23]	100	63	0.68 [0.42 to 1.10]	26	9	0.68 [0.14 to 3.21]	24	12	1.05 [0.24 to 4.58]
High	11	14	2.43 [0.83 to 7.08]	95	66	0.76 [0.49 to 1.19]	24	27	1.41 [0.68 to 2.94]						
p for trend	0.25			0.27			0.33			0.03			0.53		

^aOR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos, exposure to other chlorinated solvents

Abbreviations PCE perchloroethylene, TCE trichloroethylene, MC methylene chloride, CF chloroform, CT carbon tetrachloride, OR odds ratio, CI confidence interval, CEI cumulative exposure index, Ca cases, Co controls

Table 4 Association between head and neck cancer sites and exposure to chlorinated solvents

Exposure	Oral cavity <i>n</i> = 328			Oropharynx <i>n</i> = 502		Hypopharynx <i>n</i> = 338		Oral cavity/pharynx NOS <i>n</i> = 114		Larynx <i>n</i> = 423	
	Co	Ca	OR ^a [95%CI]	Ca	OR ^a [95%CI]	Ca	OR ^a [95%CI]	Ca	OR ^a [95%CI]	Ca	OR ^a [95%CI]
PCE											
Never	2581	318	1	482	1	324	1	111	1	400	1
Ever			0.69 [0.32 to 1.48]		0.98 [0.54 to 1.78]		1.15 [0.58 to 2.27]		0.63 [0.19 to 2.14]		1.29 [0.73 to 2.28]
<i>CEI</i>											
Low	44	4	0.55 [0.18 to 1.69]	12	1.39 [0.65 to 2.97]	8	1.47 [0.61 to 3.51]	2	0.87 [0.19 to 3.97]	10	1.29 [0.59 to 2.85]
Medium	34	6	0.97 [0.35 to 2.67]	4	0.44 [0.14 to 1.40]	5	0.79 [0.26 to 2.36]	0	-	5	0.69 [0.24 to 1.99]
High	11	0	-	4	1.81 [0.49 to 6.62]	1	0.72 [0.08 to 6.18]	1	1.30 [0.14 to 11.75]	8	3.86 [1.30 to 11.48]
p for trend			0.40		0.79		0.79		0.74		0.04
TCE											
Never	1686	171	1	281	1	176	1	69	1	241	1
Ever			1.24 [0.91 to 1.70]		0.99 [0.76 to 1.30]		1.00 [0.73 to 1.37]		0.79 [0.49 to 1.27]		0.95 [0.72 to 1.26]
<i>CEI</i>											
Low	497	77	1.00 [0.70 to 1.42]	121	0.99 [0.73 to 1.34]	71	0.86 [0.60 to 1.24]	21	0.68 [0.39 to 1.19]	101	0.99 [0.72 to 1.35]
Medium	397	69	1.20 [0.83 to 1.74]	84	0.88 [0.63 to 1.23]	74	1.08 [0.74 to 1.56]	21	0.83 [0.46 to 1.47]	65	0.78 [0.55 to 1.12]
High	95	11	0.87 [0.43 to 1.76]	18	0.81 [0.45 to 1.76]	17	1.05 [0.57 to 1.96]	4	0.63 [0.21 to 1.89]	16	0.69 [0.38 to 1.28]
p for trend			0.90		0.34		0.60		0.47		0.11
MC											
Never	2432	296	1	443	1	295	1	101	1	373	1
Ever			0.80 [0.51 to 1.24]		0.94 [0.65 to 1.35]		1.02 [0.67 to 1.55]		0.87 [0.45 to 1.69]		1.01 [0.69 to 1.47]
<i>CEI</i>											
Low	114	13	0.57 [0.30 to 1.08]	33	1.07 [0.67 to 1.72]	19	0.90 [0.51 to 1.59]	7	1.01 [0.43 to 2.36]	35	1.46 [0.92 to 2.32]
Medium	100	15	0.81 [0.43 to 1.51]	21	0.73 [0.41 to 1.27]	14	0.70 [0.37 to 1.35]	5	0.74 [0.28 to 1.99]	8	0.37 [0.17 to 0.80]
High	24	4	1.19 [0.37 to 3.85]	5	0.88 [0.30 to 2.57]	10	2.36 [0.98 to 5.85]	1	0.72 [0.09 to 5.95]	7	1.51 [0.58 to 3.94]
p for trend			0.93		0.51		0.22		0.63		0.69
CF											
Never	2619	326	1	496	1	334	1	113	1	422	1
Ever			0.44 [0.10 to 2.01]		1.05 [0.39 to 2.84]		1.28 [0.39 to 4.13]		0.73 [0.09 to 5.92]		0.18 [0.02 to 1.38]
<i>CEI</i>											
Low	25	1	0.45 [0.05 to 3.91]	1	0.42 [0.05 to 3.57]	2	1.45 [0.27 to 7.83]	0	-	1	0.40 [0.05 to 3.43]
Medium - High	26	1	0.35 [0.04 to 3.43]	5	1.16 [0.37 to 3.71]	2	0.80 [0.16 to 4.00]	1	0.95 [0.11 to 8.15]	0	-
p for trend			0.47		0.27		0.26		0.56		0.01

Table 4 Association between head and neck cancer sites and exposure to chlorinated solvents (*Continued*)

CT											
Never	2622	327	1	495	1	333	1	112	1	419	1
Ever			0.17 [0.02 to 1.31]	0.92 [0.37 to 2.33]	1.05 [0.36 to 3.03]	0.98 [0.21 to 4.54]	0.38 [0.11 to 1.33]				
<i>CEI</i>											
Low	24	0	-	3	0.74 [0.19 to 2.91]	2	0.65 [0.13 to 3.38]	1	0.83 [0.10 to 7.31]	1	0.25 [0.03 to 2.02]
Medium	24	1	0.30 [0.04 to 2.42]	4	0.92 [0.27 to 3.12]	3	1.08 [0.28 to 4.20]	1	0.97 [0.12 to 8.06]	3	0.64 [0.17 to 2.43]
High											
p for trend			0.18	0.84	0.98	0.96	0.40				
At least one chlorinated solvent											
Never	1645	171	1	276	1	174	1	68	1	241	1
Ever			1.17 [0.86 to 1.60]	0.99 [0.76 to 1.29]	1.00 [0.73 to 1.36]	0.79 [0.50 to 1.27]	0.91 [0.69 to 1.20]				
<i>CEI</i>											
Low	518	77	0.97 [0.69 to 1.38]	117	0.97 [0.71 to 1.31]	73	0.87 [0.61 to 1.25]	22	0.72 [0.41 to 1.26]	108	1.02 [0.75 to 1.39]
Medium	408	64	1.05 [0.72 to 1.52]	89	0.93 [0.67 to 1.29]	64	0.93 [0.64 to 1.36]	21	0.83 [0.47 to 1.47]	53	0.61 [0.42 to 0.89]
High	104	16	1.05 [0.57 to 1.96]	22	0.82 [0.48 to 1.39]	27	1.38 [0.81 to 2.36]	4	0.50 [0.17 to 1.96]	21	0.80 [0.46 to 1.39]
p for trend			0.75	0.48	0.26	0.27	0.07				

Abbreviations PCE perchloroethylene, TCE trichloroethylene, MC methylene chloride, CF chloroform, CT carbon tetrachloride, OR odds ratio, CI confidence interval, CEI cumulative exposure index, Ca cases, Co controls

^aOR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos

in subjects exposed to PCE than those who were not, with some evidence of dose-response and duration-response relationships for laryngeal cancer [14]. Although these results were not significant due to the small number of exposed cases (seven for oral cavity, four for laryngeal cancer), they support our findings, particularly for the association between occupational exposure to PCE and an increased risk of laryngeal cancer. Moreover, the ICARE study has recently shown that exposure to PCE was associated with an increased risk of laryngeal cancer risk in women [17], and an increased risk of lung cancer [16], further supporting a carcinogenic effect of PCE on the respiratory tract. However, there were no studies to suggest mechanisms underlying these effects. Several potential genotoxic and non-genotoxic mechanisms of liver carcinogenesis for perchloroethylene have been identified, but are unlikely to be relevant for respiratory cancer [5]. However, the upper airways are in direct contact with inhaled toxicants, and chronic irritation and inflammation may contribute to the promotion or progression of otherwise initiated lesions. PCE exposure may also facilitate the penetration of other carcinogens in the mucosa, although the lack of statistical interaction in our data between PCE exposure and other risk factors does not support this hypothesis.

Our findings also provide limited evidence of an association between exposure to MC and hypopharyngeal cancer. No other study has specifically examined the risk of head and neck cancer associated with MC exposure [31]. Only two cohort studies of workers exposed to MC reported results for head and neck cancer by subsite, and found either no [32], or a non-significant increased risk for oral cancer [33].

Our study has limitations that may affect the interpretation of the results. First, occupational exposure was retrospectively assessed, and the use of job-exposure matrices generates systematic misclassification, which is likely to be independent of case-control status. Such non-differential misclassification could result in an average bias toward the null [34]. Second, the number of exposed cases was small for some chlorinated solvents resulting in large confidence intervals. Investigation of combinations of chlorinated solvents was limited for the same reason and it was not possible to investigate the association between exclusive occupational exposure to PCE and head and neck cancer risk.

Our study also has several strengths. The large number of subjects provided sufficient statistical power to detect moderate associations, and allowed assessment of cancer sites and subsites. Detailed information on life-long occupational histories was available, allowing us to

Table 5 Association between head and neck cancer and exclusive exposure to combinations of chlorinated solvents

	Head and neck		Oral cavity		Oropharynx		Hypopharynx		Oral cavity /pharynx NOS		Larynx			
	Co	Ca	n = 1693	OR ^a [95%CI]	n = 326	OR ^a [95%CI]	n = 497	OR ^a [95%CI]	n = 336	OR ^a [95%CI]	n = 114	OR ^a [95%CI]	n = 420	OR ^a [95%CI]
Not exposed to any chlorinated solvent	1645	930	1		171	1	276	1	174	1	68	1	241	1
TCE	761	557	0.93	[0.77 to 1.13]	124	1.18	159	0.93	117	0.99	30	0.70	127	0.84
						[0.87 to 1.59]		[0.71 to 1.21]		[0.73 to 1.35]		[0.42 to 1.14]		[0.63 to 1.12]
TCE, PCE	19	12	0.90	[0.36 to 2.23]	1	0.39	4	1.13	2	0.99	2	2.33	3	0.90
						[0.05 to 3.19]		[0.33 to 3.50]		[0.20 to 4.94]		[0.46 to 11.67]		[0.24 to 3.16]
TCE, MC	122	131	0.91	[0.65 to 1.27]	21	0.81	39	0.93	28	0.99	11	1.06	32	0.95
						[0.47 to 1.40]		[0.59 to 1.46]		[0.60 to 1.65]		[0.51 to 2.20]		[0.59 to 1.53]
TCE, PCE, MC	62	49	1.05	[0.64 to 1.73]	9	1.00	13	0.91	10	1.11	1	0.26	16	1.32
						[0.45 to 2.26]		[0.45 to 1.84]		[0.51 to 2.43]		[0.03 to 2.02]		[0.68 to 2.55]

Abbreviations PCE perchloroethylene, TCE trichloroethylene, MC methylene chloride, CF chloroform, CT carbon tetrachloride, OR odds ratio, CI confidence interval, CEI cumulative exposure index, Ca cases, Co controls
^aOR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos

assess the level of exposure to chlorinated solvents and investigate dose-response relationships. We adjusted for major confounders, such as tobacco and alcohol consumption, as well as exposure to asbestos. Additional adjustments for educational level, socioeconomic status, and exposure to other chlorinated solvents showed that confounding due to these variables was minimal. Selection bias, although always possible, was probably not an important issue in this study. The distribution of the included cases by age and cancer site was similar to that generally observed in France [35]. The lifetime prevalence of exposure to chlorinated solvents among our controls was close to that observed in a representative sample of the French male population [1].

Conclusions

In summary, our findings suggest that high occupational exposure to PCE may increase the risk of laryngeal cancer. Data from the ICARE study has recently suggested that occupational exposure to PCE also increases the risk of lung cancer [16]. Our results extend these findings by suggesting a likely carcinogenic effect of PCE on other parts of the respiratory tract.

Additional file

Additional file 1: Figure S1. Image plot for Spearman's correlations coefficient among chlorinated solvents and asbestos' CEI. **Table S1.** Associations between exposure to chlorinated solvents and head and neck cancer, without adjustment for asbestos exposure. **Table S2.** Association between head and neck cancer and exposure to chlorinated solvents, with adjustment for educational level. **Table S3.** Association between head and neck cancer and exposure to chlorinated solvents, with adjustment for occupational class. (PDF 263 KB)

Abbreviations

CEI: Cumulative exposure index; CF: Chloroform; CI: Confidence interval; CT: Carbon tetrachloride; MC: Methylene chloride; OR: Odds-ratio; PCE: Perchloroethylene; TCE: Trichloroethylene

Acknowledgements

The authors thank all members of the MatGéné working group from Santé Publique France and, in particular, Ms. Brigitte Dananché for providing job-exposure matrices.

Members of ICARE Study Group: Anne-Valérie Guizard (Registre des cancers du Calvados, France); Arlette Danzon, Anne-Sophie Woronoff (Registre des cancers du Doubs, France); Michel Velten (Registre des cancers du Bas-Rhin, France); Antoine Buemi, Émilie Marrer (Registre des cancers du Haut-Rhin, France); Brigitte Trétarre (Registre des cancers de l'Hérault, France); Marc Colonna, Patricia Delafosse (Registre des cancers de l'Isère, France); Paolo Berceili, Florence Molinié (Registre des cancers de Loire-Atlantique-Vendée, France); Simona Bara (Registre des cancers de la Manche, France); Bénédicte Lapotre-Ledoux, Nicole Raverdy (Registre des cancers de la Somme, France); Sylvie Cénée, Oumar Gaye, Florence Guida, Farida Lamkarkach, Loredana Radoi, Marie Sanchez, Isabelle Stücker (INSERM, Centre for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif, France); Matthieu Carton, Diane Cyr, Annie Schmaus (Inserm Epidemiologic Cohorts Unit—UMS 011 INSERM-UVSQ, Villejuif, France); Joëlle Févotte (University Lyon 1, UMRESTTE, Lyon, France); Corinne Pilorget (French Public Health Agency, Department of Occupational Health, Saint Maurice, France); Gwenn Menvielle (Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06,

INSERM,IPLESP UMRS 1136, Paris, France); Danièle Luce (INSERM U 1085-IRSET, Pointe-à-Pitre, France).

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; Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer; 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'.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contributions

DL and CB designed the current study, conducted the analyses and drafted the manuscript; AF and MC contributed to the statistical analysis and interpretation of the results. CP was involved in exposure assessment. ASW contributed to data collection 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.

Ethics approval and consent to participate

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). Each participant gave a written consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹INSERM U 1085, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Pointe-à-Pitre, France. ²Paris Saclay University, Villejuif, France. ³INSERM, Population-based Epidemiologic Cohorts Unit, UMS 011 Villejuif, France. ⁴The French Public Health Agency, Saint Maurice, France. ⁵Univ Lyon, Claude Bernard Lyon1 University, Ifsttar, UMRESTTE, UMR T_9405, F-69373 Lyon, France. ⁶Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort CHRU, Besançon, France. ⁷INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif, France. ⁸Address: INSERM U1085-IRSET, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole, BP-145, 97154 Pointe-à-Pitre, France.

Received: 23 March 2017 Accepted: 11 July 2017

Published online: 24 July 2017

References

1. Fevotte J, Dananche B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al. Matgene: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. *Ann Occup Hyg*. 2011;55:865–78.
2. Bakke B, Stewart PA, Waters MA. Uses of and exposure to trichloroethylene in U.S. industry: a systematic literature review. *J Occup Environ Hyg*. 2007;4:375–90.
3. Gold LS, Roos AJD, Waters M, Stewart P. Systematic Literature Review of Uses and Levels of Occupational Exposure to Tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg*. 2008;5:807–39.
4. Gomez MR, Cocco P, Dosemeci M, Stewart PA. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons: Job exposure matrix. *Am J Ind Med*. 1994;26:171–83.
5. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol*. 2012;13:1192–3.
6. Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid,

- tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol.* 2014;15:924–5.
7. International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon: IARC; 1999.
 8. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. 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.* 2012;85:341–51.
 9. Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoi L, Cyr D, 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.
 10. Coble JB, Brown LM, Hayes RB, Huang W-Y, Winn DM, Gridley G, et al. Sugarcane Farming, Occupational Solvent Exposures, and the Risk of Oral Cancer in Puerto Rico: *J. Occup Environ Med.* 2003;45:869–74.
 11. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, 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 CCC.* 2003;14:213–23.
 12. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of Laryngeal Cancer by Occupational Chemical Exposure in Turkey. *J Occup Environ Med.* 2003;45:1100–6.
 13. Shangina O. Occupational Exposure and Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk in Central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol.* 2006;164:367–75.
 14. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med.* 1997;54:692–5.
 15. Luce D, Stücker I, Group I study. 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.
 16. Mattei F, Guida F, Matrat M, Cenee S, Cyr D, Sanchez M, et al. Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study. *Occup Environ Med.* 2014;71:681–9.
 17. Carton M, Barul C, Menvielle G. Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France. *BMJ Open.* 2016;6:e012833.
 18. International Labour Office. International Standard Classification of Occupations (ISCO). Geneva: International Labour Office; 1968.
 19. Institut National de la Statistique et Des Etudes Economiques. Nomenclature d'activités française. Paris: INSEE; 2000.
 20. Lacourt A, Leffondre K, Gramond C, Ducamp S, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, et al. Temporal patterns of occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2012;39:1304–12.
 21. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* 2012;54:71–84.
 22. Purdue MP, Järholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32:270–5.
 23. Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* 1998;55:161–71.
 24. Raaschou-Nielsen O. Cancer Risk among Workers at Danish Companies using Trichloroethylene: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:1182–92.
 25. Hansen J, Sallmen M, Selden AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of Cancer Among Workers Exposed to Trichloroethylene: Analysis of Three Nordic Cohort Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105:869–77.
 26. Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D. Mortality of Aircraft Maintenance Workers Exposed to Trichloroethylene and Other Hydrocarbons and Chemicals: Extended Follow-Up. *J. Occup Environ Med.* 2008;50:1306–19.
 27. Boice JD, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, et al. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948–1999. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* 2006;48:1070–92.
 28. Boice JD, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med.* 1999;56:581–97.
 29. Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Mortality in dry-cleaning workers: An update. *Am J Ind Med.* 2001;39:121–32.
 30. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol.* 2003;13:50–6.
 31. Cooper GS, Scott CS, Bale AS. Insights from Epidemiology into Dichloromethane and Cancer Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8:3380–98.
 32. Hearne FT, Pifer JW. Mortality study of two overlapping cohorts of photographic film base manufacturing employees exposed to methylene chloride. *J Occup Environ Med.* 1999;41:1154–69.
 33. Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health.* 1993;19:426–8.
 34. Blair A, Stewart P, Lubin JH, Forastiere F. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *Am J Ind Med.* 2007;50:199–207.
 35. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* 2011;47:302–7.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Title: Occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and hypopharyngeal and laryngeal cancer in France: the ICARE study

Christine Barul^{1,2}, Matthieu Carton³, Loredana Radoi^{4,5}, Gwenn Menvielle⁶, Corinne Pilorget^{7,8}, Simona Bara⁹, Isabelle Stücker⁴, Danièle Luce^{1,10}; ICARE study group.

Affiliations:

1. INSERM, UMR 1085, IRSET, ESTER Team, Pointe-à-Pitre, France
2. Univ Paris Sud, Paris Saclay University, France
3. Institut Curie, PSL Research University, DRCl, Département de Biométrie, Paris, France.
4. CESP, Cancer and Environment team, INSERM U1018, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France
5. Faculty of dental surgery, University Paris Descartes, France
6. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France.
7. The French Public Health Agency, Saint Maurice, France
8. Univ Lyon, Claude Bernard Lyon1 University, Ifsttar, UMRESTTE, UMR T_9405, Lyon, France
9. Manche Cancer Registry, Cotentin Hospital, Cherbourg-Octeville, France.
10. University of Angers, Angers, France

Author's e-mail addresses:

Christine Barul: christine.barul@inserm.fr
Matthieu Carton: matthieu.carton@curie.fr
Loredana Radoi: loredana.radoi@inserm.fr
Gwenn Menvielle: gwenn.menvielle@inserm.fr
Corinne Pilorget: corinne.pilorget@univ-lyon1.fr
Simona Bara: s.bara@ch-cherbourg.fr
Isabelle Stücker: isabelle.stucker@inserm.fr
Danièle Luce: daniele.luce@inserm.fr

Corresponding author: Dr Danièle Luce

Address : INSERM U1085-IRSET, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole, BP 145, 97154, Pointe-à-Pitre, France
E-mail : daniele.luce@inserm.fr

Abstract

Objective: to examine associations between occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and the risk of laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Methods: ICARE is a large population-based case-control study conducted in France. Lifetime occupational history, tobacco and alcohol consumptions were collected. Analyses were restricted to men and included 454 cases of laryngeal cancer, 383 cases of hypopharyngeal cancer and 2780 controls. Job–exposure matrices were used to assess exposure to five petroleum-based solvents (benzene; gasoline; white spirits; diesel, fuels and kerosene; special petroleum products) and to five oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran). Odds ratios (ORs) adjusted for smoking, alcohol drinking and other potential confounders and 95% confidence intervals (CI) were estimated with logistic models.

Results: No significant association was found between hypopharyngeal or laryngeal cancer risk and exposure to the solvents under study. Non-significantly elevated risks of hypopharyngeal cancer were found in men exposed to high cumulative levels of white spirits (OR=1.46; 95%CI: 0.88-2.43) and tetrahydrofuran (OR=2.63; 95CI%: 0.55-12.65), with some indication of a dose-response relationship (p for trend: 0.09 and 0.07 respectively).

Conclusion: This study provides weak evidence for an association between hypopharyngeal cancer and exposure to white spirits and tetrahydrofuran, and overall does not suggest a substantial role of exposure to petroleum-based or oxygenated solvents in hypopharyngeal or laryngeal cancer risk.

Key words: solvents; occupational exposure; cancer; larynx; hypopharynx

Introduction

Despite a decrease in the last decades, incidence of laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer in France among men remains among the highest in Europe, with yearly incidence rates of about 7/100,000 and 5/100,000 respectively [1]. Tobacco smoking and alcohol drinking are the major risk factors [2], their joint effect being at least multiplicative [3]. Several occupational exposures are also known or suspected to be associated with these cancers. Exposure to strong acid mists [4] and to asbestos [5] are recognized risk factors for laryngeal cancer, and there is also some evidence that exposure to asbestos increases the risk of hypopharyngeal cancer [5]. Other possible occupational risk factors include exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, engine exhausts, and solvents [6]. Exposure to solvents in general was found to be associated with an increased risk of laryngeal or hypopharyngeal cancer in several studies [7–9], but the role of specific solvents was rarely investigated. We previously examined the role of chlorinated solvents in head and neck cancer risk, and found an association between exposure to perchloroethylene and laryngeal cancer [10]. In our study population, increased risks of laryngeal and/or hypopharyngeal cancer were also observed among building caretakers, cleaners, farm workers, toolmakers, rubber and plastic workers, who may be exposed to other types of solvents [11]. Therefore, our objective here was to examine the associations between exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and the risk of laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Methods

Study design and population

The present study is based on data from the ICARE study, a French multicenter population-based case-control study, conducted between 2001 and 2007 in ten geographical areas covered by a cancer registry. Eligible cases were patients aged between 18 and 75 years, with histologically confirmed tumor of the oral cavity, pharynx, sinonasal cavities and larynx first diagnosed during the study period. Population controls were selected in the same geographical areas using incidence density sampling, with frequency-matching by gender and age (> 40, 40-54, 55-64, ≥65 years old). A further stratification was performed to make controls comparable to the general population on socioeconomic status. The participation rates were 82.5% among cases and 80.6% among controls. Details about the study design have been described elsewhere [12]. The present study was restricted to squamous cell carcinomas of the larynx (International Classification of Diseases for Oncology 3rd revision codes: C32) and hypopharynx (C12-C13). Analyses were restricted to men, as women were analyzed separately [13]. Overall 454 cases of laryngeal cancer, 383 cases of hypopharyngeal cancer, and 2780 controls were included.

Data collection

Standardized questionnaires were used by trained interviewers during face to face interviews to collect data. Those included sociodemographic characteristics, smoking and alcohol consumption histories and a detailed lifetime occupational history, which covered all jobs held for at least one month.

Trained coders blinded to case-control status coded occupations and industries, according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO) [14] and the French Nomenclature of Activities (NAF) [15].

Exposure assessment

Exposures to five petroleum-based solvents (benzene; gasoline; white spirits and other light aromatic mixtures; diesel, fuels and kerosene; special petroleum products) and five oxygenated solvents (alcohols; ketones and esters; ethylene glycol; diethyl ether; tetrahydrofuran) were assessed by job-exposures matrices (JEMs) developed for the French population in the context of the Matgéné program [16]. The JEMs assessed both inhalation and dermal exposures, with no distinction in exposure rating by route of exposure. Inhalation is however the main route of exposure for the solvents under study.

For each combination of ISCO and NAF codes, three indices of exposure were provided by the JEMs: (i) probability of exposure expressed as the percentage of exposed workers; (ii) intensity of exposure; (iii) frequency of exposure in percentage of working time. For these three indices, different categories were used according to the solvent (See Additional file 1). Exposure indices were provided for different calendar periods to take into account variations due to changes in exposure over time. Specific JEMs were also used to assess exposure to asbestos [17] and perchloroethylene [10]. Two variables were computed by linking lifetime occupational history with these indices: ‘ever/never’ exposed (‘ever’ defined as having worked in at least one job with probability of exposure greater than zero), and the Cumulative Exposure Index (CEI). CEIs were the results of summation over the entire work history of the product of exposure probability, frequency, intensity and duration of each job period, using the central value of the classes. CEIs were categorized in four

categories: 'never exposed', and three categories according to the percentiles of the distribution among exposed controls (low: < 50th; medium: 50th–90th; high: > 90th). We estimated lifetime exposure prevalence to the various solvents as the mean of the maximum probability of exposure of each subject over his working life, using the central values of the classes.

Other Variables

Analyses were adjusted for age at interview in categories (<40, 40-49, 50-59; 60-69, ≥70 years), residence area, alcohol consumption in categories (≤0.03, 0.04-2.00, 2.01-4.99, 5.00-7.99, 8.00-11.99, ≥12 glasses/day), smoking status (never; former: time since stopping smoking > 2 years at the interview; current), daily amount of tobacco in categories (1-10, 11-20, 20-25, >25 grams/day), duration of tobacco smoking in categories (1-20, 21-30, 31-40, >40 years), and cumulative asbestos exposure in 4 categories (never exposed, and tertiles of the distribution among exposed controls).

Statistical analysis

Adjusted odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (95%CI) were obtained by use of multivariable unconditional logistic regression models. Main analyses were performed separately for each solvent. Tests for linear trends were performed by modelling the median of each category as a continuous variable. We also examined the risks associated with joint exposure to several solvents by families of solvents (i) petroleum-based, (ii) oxygenated solvents. These analyses were restricted to combinations of solvents with at least 10 exposed cases.

In additional analyses we also adjusted for socioeconomic status, assessed by occupational class of the longest job held. As we previously found that exposure to perchloroethylene [10] was associated with laryngeal cancer, adjustment for this

exposure was also performed but did not modify ORs estimates, and the results are not presented here.

Results

Table 1 shows the main characteristics of cases and controls, as well as lifetime prevalence of exposure to the various solvents. Cases of laryngeal and hypopharyngeal cancers were generally older, more often blue collars workers, daily drank more alcohol and were more often smokers than controls. Exposure to petroleum-based solvents was relatively frequent, and exposure prevalences were higher in cases than in controls. Exposure prevalences were lower for oxygenated solvents, and were roughly similar in cases and in controls.

These solvents are used as cleaners, degreasers and reagents in varied industrial processes, and are used in a number of formulations such as paints, adhesives, inks and dyes, dry cleaning solutions, pesticides, fuels, cosmetics and pharmaceuticals.

In our study population, men exposed to petroleum solvents were mainly employed as machinery fitters, and to a lesser extent as transport drivers (diesel/fuels/kerosene, gasoline) and construction workers (white spirits). Machinery fitters was also the most frequent occupation among men exposed to ketones, esters, and ethylene glycol. Men exposed to ether and alcohols were mostly employed as medical workers. Exposure to tetrahydrofuran occurred primarily among plumbers and welders, due to the use of PVC pipe glues (data not shown).

Exposures to the solvents under study were correlated. The stronger correlations were found between exposures to benzene and white spirits ($r=0.62$), gasoline and diesel/fuels/kerosene ($r=0.69$) and ketones/esters and alcohols ($r=0.64$) (see Additional file 2).

Table 2 reports the associations between occupational exposure to petroleum-based solvents and hypopharyngeal and laryngeal cancer risk. Overall, no significant association was found. For hypopharyngeal cancer, the ORs were slightly elevated for each solvent, on the order of 1.2, with no significant trend with cumulative exposure. The highest OR was found for the highest level of cumulative exposure to white spirits (OR=1.46; 95%CI [0.88-2.43]), with some indication of a dose-response relationship (p for trend=0.09). For laryngeal cancer, the ORs were around the null value of 1 for all solvents.

Regarding exposure to oxygenated solvents (table 3), ever exposure to tetrahydrofuran was associated with non-significantly elevated risks of hypopharyngeal and laryngeal cancer. There was some evidence of a dose-response relationship for hypopharyngeal cancer, with a higher OR for the highest level of cumulative exposure (OR=2.63; 95 CI% [0.55-12.65]; p for trend=0.07). We also observed a significant increased OR for laryngeal cancer risk among men with the lowest level of exposure to ethylene glycol (OR=1.75; 95%CI [1.04- 2.94]) with a significant negative trend with the level of exposure (p for trend=0.04). No association appeared between exposure to other oxygenated solvents and hypopharyngeal or laryngeal cancer risk.

Further adjustment for socioeconomic status generally slightly decreased the ORs without any relevant change (see Additional files 3 and 4). Analyses considering exposure to combinations of petroleum solvents are shown in Table 4. Exclusive exposure to white spirits was associated with a non-significantly elevated risk of hypopharyngeal cancer (OR=1.40; 95%CI [0.85-2.32]), as well as other combinations including white spirits. Men exposed to the five petroleum solvents had an increased risk of hypopharyngeal cancer (OR=2.12; 95%CI [0.98-4.61]). An increased risk of

laryngeal cancer was found for exclusive exposure to diesel (OR= 1.62; 95%CI [0.89-2.96]), but not for exposure to diesel combined with other petroleum solvents. Combined exposure to benzene, special petroleum products and white spirits was associated with a decreased risk of laryngeal cancer (OR=0.41; 95%CI [0.17-1.00]). The analysis of exposure to combinations of oxygenated solvents (Table 5) showed that men exposed to ketones, alcohols and tetrahydrofuran had a significantly higher risk of hypopharyngeal cancer (OR=2.79; 95%CI [1.12-6.95]); an increased OR of borderline significance was also observed for laryngeal cancer (OR=2.25; 95%CI [0.94-5.38]). No increased risks were found for other combinations including alcohols and ketones. No subject was exposed solely to tetrahydrofuran.

Discussion

In this study, we investigated the associations between occupational exposure to petroleum-based or oxygenated solvents and hypopharyngeal or laryngeal cancer. We did not find any significant excess risk when exposure to a single solvent was considered. Overall, our results do not suggest a substantial role of exposure to petroleum-based or oxygenated solvents in hypopharyngeal or laryngeal cancer risk.

Research on occupational exposure to solvents and the risk of laryngeal and hypopharyngeal cancer has been limited so far. In a case-control study conducted in Southern Europe, a significant increased risk of laryngeal and hypopharyngeal cancer was reported among men exposed to organic solvents [8]. In a multicenter case-control study in Central and Eastern Europe, exposure to organic solvents was associated with a non-significantly elevated risk of hypopharyngeal cancer, but no association was found with laryngeal cancer [9]. Other epidemiological studies which considered exposure to solvents in general did not report excess risks of laryngeal cancer [9,18–21]. Most of these studies were case-control studies, that adjusted for

smoking and alcohol [8,9,18–21], with the exception of a cohort study of construction workers, in which alcohol consumption was not available [21]. Exposure to solvents was assessed by industrial hygienists from detailed occupational histories in one study [9], with a JEM in three studies [8,20,21], and was self-reported in two studies [18,19]. Very few studies have previously investigated exposures to specific petroleum-based and oxygenated solvents, so comparison of our results with the literature is difficult.

As in our study, moderate and non-significant associations have been previously reported between laryngeal cancer and exposure to gasoline [9,19] or to diesel, fuels and kerosene [9].

Our findings provide limited evidence of an increased risk of hypopharyngeal cancer in men exposed to white spirits, with elevated ORs for the highest level of cumulative exposure, and for men exposed to white spirits only or in combination with other solvents. We also previously reported non-significantly increased risks of hypopharyngeal and laryngeal cancer in women exposed to white spirits [13]. To our knowledge, only one study reported results on the relationship between exposure to mineral spirits and laryngeal cancer and found no association [9].

Our findings also suggest that exposure to tetrahydrofuran may increase the risk of hypopharyngeal cancer, and to a lesser extent the risk of laryngeal cancer. For hypopharyngeal cancer, the risk increased with cumulative exposure, and a significantly elevated OR was observed among men exposed to tetrahydrofuran, ketones and alcohols. The evidence is weaker for laryngeal cancer, with lower ORs and no indication of a dose-response relationship. Tetrahydrofuran has been recently classified by the International Agency for Research on Cancer as possibly

carcinogenic to humans, with sufficient evidence of carcinogenicity in animals and no data in humans [22].

Overall, the associations between hypopharyngeal cancer and exposure to tetrahydrofuran and white spirits must be interpreted with caution and need to be replicated in other studies. Little information on the possible underlying mechanisms is available. Exposure to tetrahydrofuran causes liver and renal tumors in rodents [22–24]. The mechanisms are not firmly established, but are probably different from that operating in the upper airways. The evidence of carcinogenicity of white spirits in experimental animals remains limited [25]. Studies on the genotoxicity of tetrahydrofuran and white spirits are inconclusive [23–25] and mostly negative. The upper airways are nevertheless in direct contact with inhaled toxic agents. Respiratory tract irritation following inhalation exposure has been documented in humans and laboratory animals for both tetrahydrofuran [23,24] and white spirits [25]. Chronic irritation, inflammation and increased cell proliferation is a possible mechanism, although there are no experimental data to support this hypothesis. Such mechanisms may be relevant to other parts of the upper respiratory tract and to the lower airways. It is worth noting that exposure to mineral spirits was previously found to be associated with squamous cell carcinomas of the lung [26] and oesophagus [27]. The association between exposure to tetrahydrofuran and cancer of the respiratory tract warrants further investigation. Another possible mechanism is that exposure to solvents may facilitate the penetration of carcinogens through the mucosa. To further investigate this hypothesis, we evaluate the presence of multiplicative interaction between smoking, alcohol drinking, asbestos exposure and exposure to white spirits and tetrahydrofuran. No significant interaction was found, but the statistical power was limited.

Our study has some limitations. We used JEMs to assess occupational exposures retrospectively. As JEMs do not take into account the heterogeneity of tasks within the same job title, they usually generate misclassification of exposure. On the other hand, JEMs assign exposure in a reproducible and automatic way, independently of the case-control status, consequently misclassification of exposure is likely to be non-differential. Non-differential misclassification of exposure leads to an average bias towards the null for dichotomous exposures, and tends to disrupt dose-response trends for multilevel exposure variables. Our positive findings are therefore unlikely to be explained by exposure misclassification. [28]. We did not collect information about non-occupational solvent exposure but the relative contribution of this source of exposure is likely to be minimal. Despite an overall large number of subjects, the prevalence of exposure to some solvents was low, resulting in large confidence intervals and limited ability for in-depth analyses. Recall bias is possible, but was limited by the use of standardized questionnaires and the average number of reported jobs was similar in cases (4.2) and controls (4.6). Selection bias is probably not a major limitation of this study: controls had a distribution by socioeconomic status and lifetime prevalence of exposure to solvents comparable to that of the general population [16]; the distribution by age, sex and cancer site of the included cases was similar to that observed in France in the same period [29]. Finally, we assessed a large number of associations, and some findings may be due to chance.

Our study has also important strengths. We used data from a large population-based case-control study, with sufficient statistical power to detect moderate associations. Availability of detailed information on lifelong occupational history allowed us to assess indices of cumulative exposure and to study dose-response relationships. We adjusted for smoking, alcohol drinking, the main non-occupational risk factors, as well

as occupational exposure to asbestos. In additional analyses, we also took into account socioeconomic status and other occupational exposures, therefore residual confounding is likely to be minimal.

Conclusions

This study provides weak evidence for an association between hypopharyngeal cancer and exposure to white spirits and tetrahydrofuran. Our findings do not suggest that the other petroleum-based or oxygenated solvents may cause laryngeal or hypopharyngeal cancer.

List of abbreviations

OR = odds-ratio; CI = confidence interval; CEI= Cumulative Exposure Index; WS = white spirits; diesel = diesel, fuels and kerosene; ben = benzene; SPP = special petroleum products; Ket = ketones and esters; Alc = alcohols; Etg = ethylene glycol; THF = tetrahydrofuran

Declarations

Ethics approval and consent to participate

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). Each participant gave a written consent

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

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; Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer; Ministry of Labour (Direction Générale du Travail); Ministry of Health (Direction Générale de la Santé).

Authors' contributions

DL and CB designed the current study, conducted the analyses and drafted the manuscript; MC, GM and LR contributed to the statistical analysis and interpretation of the results. CP was involved in exposure assessment. SB contributed to data collection 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.

Acknowledgements

The authors thank all members of the MatGéné working group from Santé Publique France and, in particular, Ms Brigitte Dananché for providing job-exposure matrices.

Members of ICARE Study Group: Anne-Valérie Guizard (Registre des cancers du Calvados, France); Arlette Danzon, Anne-Sophie Woronoff (Registre des cancers du

Doubs, France); Michel Velten (Registre des cancers du Bas-Rhin, France); Antoine Buemi, Émilie Marrer (Registre des cancers du Haut-Rhin, France); Brigitte Trétarre (Registre des cancers de l'Hérault, France); Marc Colonna, Patricia Delafosse (Registre des cancers de l'Isère, France); Paolo Bercelli, Florence Molinié (Registre des cancers de Loire-Atlantique-Vendée, France); Simona Bara (Registre des cancers de la Manche, France); Bénédicte Lapotre-Ledoux, Nicole Raverdy (Registre des cancers de la Somme, France); Sylvie Cénée, Oumar Gaye, Florence Guida, Farida Lamkarkach, Loredana Radoï, Marie Sanchez, Isabelle Stücker (INSERM, Centre for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif, France); Matthieu Carton, Diane Cyr, Annie Schmaus (Inserm Epidemiologic Cohorts Unit—UMS 011 INSERM-UVSQ, Villejuif, France); Joëlle Févotte (University Lyon 1, UMRESTTE, Lyon, France); Corinne Pilorget (French Public Health Agency, Department of Occupational Health, Saint Maurice, France); Gwenn Menvielle (Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM,IPLESP UMRS 1136, Paris, France) ; Danièle Luce (INSERM U 1085-IRSET, Pointe-à-Pitre, France).

Additional files

Additional file 1. Categories of exposure indices

Additional file 2. Spearman correlation coefficients between cumulative exposures to petroleum-based and oxygenated solvents.

Additional file 3. Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to petroleum-based solvents, with adjustment for socioeconomic status

Additional file 4. Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to oxygenated solvents, with adjustment for socioeconomic status

References

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J, editors. Cancer incidence in five continents, Vol X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10:1033–4.
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang S -c., Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:541–50.
4. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol.* 2009;10:1143–4.
5. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10:453–4.
6. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. 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.* 2012;85:341–51.
7. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx—systematic review and meta-analysis. *J. Occup. Environ. Med.* 2012;54:71–84.
8. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estéve J, Belletti I, Raymond L, 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;14:213–223.
9. Shangina O. Occupational Exposure and Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk in Central and Eastern Europe. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164:367–75.
10. Barul C, Fayossé A, Carton M, Pilorget C, Woronoff A-S, Stücker I, et al. Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. *Environ. Health.* 2017;16.
11. Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoï L, Cyr D, 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.
12. ICARE study group, Luce D, Stücker I. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health.* 2011;11.

13. Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D, Sanchez M, Pilorget C, 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.
14. International Labour Office. *International Standard Classification of Occupations (ISCO)*. Geneva, Switzerland; 1968.
15. Institut National de la Statistique et Des Etudes Economiques. *Définitions et méthodes - Nomenclature d'activités française*. Paris, France; 2000.
16. Fevotte J, Dananche B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al. Matgene: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. *Ann. Occup. Hyg.* 2011;55:865-78.
17. Lacourt A, Leffondre K, Gramond C, Ducamp S, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, et al. Temporal patterns of occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* 2012;39:1304-12.
18. Ahrens W, Jöckel KH, Patzak W, Elsner G. Alcohol, smoking, and occupational factors in cancer of the larynx: a case-control study. *Am. J. Ind. Med.* 1991;20:477-93.
19. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Ronco A, Kogevinas M, Mendilaharsu M. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am. J. Ind. Med.* 1998;33:537-42.
20. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of Laryngeal Cancer by Occupational Chemical Exposure in Turkey: *J. Occup. Environ. Med.* 2003;45:1100-6.
21. Purdue MP, Järholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2006;32:270-5.
22. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. *Lancet Oncol.* 2017;18:1003-4.
23. Fowles J, Boatman R, Bootman J, Lewis C, Morgott D, Rushton E, et al. A review of the toxicological and environmental hazards and risks of tetrahydrofuran. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013;43:811-28.
24. U.S Environmental Protection Agency. *Toxicological Review of Tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9)*, Document Reference EPA/635/R-11/006F, Washington, 2012; Available from: www.epa.gov/iris
25. Mckee RH, Adenuga MD, Carrillo J-C. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Crit. Rev. Toxicol.* 2015;45:273-365.

26. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gérin M, Richardson L, Wacholder S. Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1987;13:493–504.
27. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup. Environ. Med.* 2000;57:325–34.
28. Blair A, Stewart P, Lubin JH, Forastiere F. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *Am. J. Ind. Med.* 2007;50:199–207.
29. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* 2011;47:302–7.

Table 1: Main characteristics of cases and controls

	Hypopharyngeal cancer n= 383		Laryngeal cancer n= 454		Controls n = 2780	
	n	%	n	%	n	%
Age						
< 40	0	0.0	5	1.10	76	2.7
40-49	51	13.3	56	12.3	555	20.0
50-59	164	42.8	175	38.6	825	29.7
60-69	118	30.8	147	32.4	939	33.8
≥ 70	50	13.1	71	15.6	385	13.9
Socioeconomic status						
Farmers	8	2.1	18	4.0	168	6.0
Self-employed workers	25	6.6	34	7.5	152	5.5
Managers	21	5.5	34	7.5	544	19.6
Intermediate occupations	32	8.4	55	12.2	564	20.3
Employees	40	10.4	45	10.0	297	10.7
Blue collar workers	252	65.8	265	58.8	1053	37.9
Alcohol consumption, glasses/day						
≤ 0.03	11	2.9	19	4.2	206	7.5
0.04-2.00	34	8.9	70	15.4	1190	42.8
2.01-4.99	89	23.2	110	24.2	849	30.5
5.00-7.99	78	20.4	108	23.8	305	10.9
8.00-11.99	82	21.4	74	16.3	134	4.8
≥ 12	70	18.3	54	11.9	73	2.6
Smoking status						
Never	3	0.8	13	2.9	753	27.1
Former	121	31.6	122	26.9	1271	45.7
Current	256	66.9	317	69.8	751	27.0
Lifetime exposure prevalence						
<i>Petroleum-based solvents</i>						
Benzene		16.9		15.6		11.7
Gasoline		11.6		11.1		8.7
Special petroleum-based products		3.6		2.6		2.5
Diesel, fuels and kerosene		20.0		18.4		14.4
White spirits		21.3		18.7		14.4
<i>Oxygenated solvents</i>						
Ketones and esters		13.5		11.8		9.5
Alcohols		12.2		11.5		12.9
Diethyl ether		0.4		0.6		1.4
Ethylene glycol		6.5		7.0		6.1
Tetrahydrofuran		1.6		1.0		0.7

Table 2: Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and occupational exposure to petroleum-based solvents

Petroleum based solvents	Controls		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ^a	[95%CI]	n	OR ^a	[95%CI]
<i>Benzene</i>							
Never	2120	237	-		314	-	
Ever	552	102	1.07	[0.80 - 1.45]	109	0.94	[0.71 - 1.24]
CEI							
Low	279	51	1.15	[0.78 - 1.69]	46	0.81	[0.55 - 1.18]
Medium	220	39	1.02	[0.67 - 1.57]	56	1.27	[0.87 - 1.84]
High	53	12	0.9	[0.43 - 1.89]	7	0.42	[0.18 - 1.01]
p for trend				0.98			0.21
<i>Gasoline</i>							
Never	2161	243	-		323	-	
Ever	510	96	1.11	[0.83 - 1.50]	100	0.93	[0.70 - 1.23]
CEI							
Low	257	54	1.19	[0.82 - 1.72]	51	0.89	[0.62 - 1.27]
Medium	205	32	1.02	[0.65 - 1.61]	46	1.19	[0.80 - 1.77]
High	48	10	0.93	[0.42 - 2.06]	3	0.23	[0.07 - 0.79]
p for trend				0.87			0.03
<i>Special petroleum products</i>							
Never	2439	300	-		384	-	
Ever	234	38	1.20	[0.79 - 1.82]	39	0.93	[0.63 - 1.39]
CEI							
Low	118	18	1.22	[0.68 - 2.20]	17	0.86	[0.48 - 1.54]
Medium	93	17	1.21	[0.65 - 2.24]	20	1.07	[0.61 - 1.89]
High	23	3	1.10	[0.29 - 4.17]	2	0.64	[0.14 - 2.94]
p for trend				0.55			0.75
<i>Diesel, fuels and kerosene</i>							
Never	1753	175	-		239	-	
Ever	918	164	1.19	[0.90 - 1.56]	184	1.05	[0.82 - 1.35]
CEI							
Low	460	80	1.12	[0.80 - 1.56]	88	1.01	[0.74 - 1.37]
Medium	366	69	1.36	[0.96 - 1.93]	80	1.21	[0.88 - 1.67]
High	92	15	0.92	[0.48 - 1.75]	16	0.80	[0.43 - 1.48]
p for trend				0.61			0.41
<i>White spirits</i>							
Never	1436	125	-		186	-	
Ever	1240	216	1.14	[0.82 - 1.58]	237	0.93	[0.70 - 1.24]
CEI							
Low	620	93	1.15	[0.80 - 1.67]	112	0.99	[0.71 - 1.37]
Medium	494	86	0.99	[0.67 - 1.47]	94	0.84	[0.59 - 1.20]
High	126	37	1.46	[0.88 - 2.43]	31	0.97	[0.58 - 1.60]
p for trend				0.09			0.70

Abbreviations : CEI= Cumulative Exposure Index ;a-OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos.

Table 3: Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and occupational exposure to oxygenated solvents

	Controls		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ^a	[95%CI]	n	OR ^a	[95%CI]
<i>Ketones and esters</i>							
Never	2055	238	-		297	-	
Ever	618	100	1.01	[0.74 - 1.37]	126	1.10	[0.84 - 1.45]
CEI							
Low	309	46	1.05	[0.71 - 1.56]	62	1.24	[0.88 - 1.75]
Medium	245	38	0.89	[0.58 - 1.35]	53	1.08	[0.74 - 1.56]
High	64	16	1.34	[0.70 - 2.59]	11	0.87	[0.42 - 1.79]
p for trend				0.52			0.62
<i>Alcohols</i>							
Never	1775	225	-		290	-	
Ever	898	113	0.95	[0.72 - 1.27]	133	0.90	[0.70 - 1.17]
CEI							
Low	447	45	0.85	[0.59 - 1.25]	64	0.99	[0.71 - 1.37]
Medium	359	50	1.07	[0.74 - 1.55]	53	0.86	[0.60 - 1.22]
High	91	17	1.25	[0.68 - 2.31]	16	0.93	[0.51 - 1.72]
p for trend				0.31			0.87
<i>Diethyl ether</i>							
Never	2580	333	-		419	-	
Ever	90	5	0.59	[0.20 - 1.70]	4	0.37	[0.12 - 1.11]
CEI							
Low	45	1	0.28	[0.04 - 2.19]	1	0.2	[0.03 - 1.53]
Medium	36	4	1.41	[0.43 - 4.67]	3	0.73	[0.20 - 2.65]
High	9	0	-	-	0	-	-
p for trend				0.90			0.41
<i>Ethylene glycol</i>							
Never	2487	312	-		387	-	
Ever	183	26	0.82	[0.49 - 1.36]	36	1.00	[0.64 - 1.56]
CEI							
Low	92	15	1.08	[0.57 - 2.04]	28	1.75	[1.04 - 2.94]
Medium	72	11	0.83	[0.39 - 1.74]	6	0.39	[0.16 - 0.96]
High	19	0	-	-	2	0.34	[0.07 - 1.64]
p for trend				0.10			0.04
<i>Tetrahydrofuran</i>							
Never	2603	319	-		406	-	
Ever	67	19	1.67	[0.87 - 3.21]	17	1.39	[0.73 - 2.63]
CEI							
Low	35	7	1.33	[0.53 - 3.35]	9	1.50	[0.66 - 3.35]
Medium	26	8	1.57	[0.61 - 4.08]	8	1.62	[0.65 - 4.07]
High	6	4	2.63	[0.55 - 12.65]	0	-	-
p for trend				0.07			0.80

Abbreviations : CEI= Cumulative Exposure Index; a- OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos.

Table 4: Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to combinations of petroleum-based solvents

Exposure to petroleum-based solvents	Controls	Hypopharynx		Larynx	
	n=2536	n=313		n=396	
	n	n	OR ^a [95%CI]	n	OR ^a [95%CI]
None	1231	95	1	143	1
White spirits	316	46	1.40 [0.85 - 2.32]	55	0.98 [0.63 - 1.51]
Diesel	90	9	0.92 [0.41 - 2.11]	23	1.62 [0.89 - 2.96]
Ben, WS	74	19	1.55 [0.79 - 3.03]	26	1.27 [0.70 - 2.29]
WS, Diesel	242	44	1.47 [0.88 - 2.45]	46	0.90 [0.57 - 1.43]
Ben, SPP, WS	86	10	1.07 [0.47 - 2.45]	7	0.41 [0.17 - 1.00]
Gasoline, WS, Diesel	95	20	1.48 [0.75 - 2.90]	20	0.93 [0.50 - 1.73]
Ben, Gasoline, WS, Diesel	233	41	1.27 [0.75 - 2.15]	44	0.86 [0.54 - 1.39]
All petroleum-based solvents	55	15	2.12 [0.98 - 4.61]	14	1.28 [0.60 - 2.71]

Abbreviations : WS= white spirits ; diesel= diesel, fuels and kerosene; ben=benzene; SPP= special petroleum products;
a-OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos.

Table 5: Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to combinations of oxygenated solvents

Exposure to oxygenated solvents	Controls	Hypopharynx		Larynx
	n = 2670	n	OR ^a [95%CI]	n
None	1684	207	1	268
Ket	36	9	1.40 [0.57 - 3.48]	10
Alc, Ket	305	45	0.95 [0.63 - 1.43]	66
Alc, Etg	314	29	1.02 [0.63 - 1.65]	24
Alc, Ket, THF	25	10	2.79 [1.12 - 6.95]	10
Alc, Ket, Etg	158	23	0.84 [0.49 - 1.45]	27

Abbreviations : OR= odds-ratio ; CI= confidence intervals; Ket=ketones and esters; Alc=alcohols; Etg= ethylene glycol; THF= tetrahydrofuran

a-OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos.

Categories of exposure indices

	Probability of exposure	Intensity of exposure	Frequency of exposure
Gasoline	<1%; 1–10%; 11–50%; 50–90%; >90%	not exposed; low; medium; high	<0.5%; 0.5–5%; 5–30%; 30–70%; >70%
Special petroleum product			
Diesel, fuels and kerosene			
Benzene		<0.1 ; 0.1–1 ; 1–5 ; 5–15 ; >15 ppm	
White-spirits		<1 ; 1–20 ; 20–50 ; >50 ppm	
Ethylene glycol	<1%; 1–10%; 11–20%; 21–30%;...; up to 91– 100%	not exposed; low; medium; high	<1%; 1–10%; 11–20%; 21– 30%;...; up to 91–100%
Tetrahydrofuran			
Diethyl ether			
Ketones and esters		not exposed; very low; low;	
Alcohols		medium; high	

Spearman's correlation coefficients between cumulative exposures to petroleum-based and oxygenated solvents

BEN	Ben																		
GAS	0.55	GAS																	
SPP	0.42	0.09	SPP																
DFK	0.46	0.69	0.11	DIE															
WS	0.62	0.34	0.35	0.47	WS														
KET	0.58	0.39	0.37	0.3	0.59	KET													
ALC	0.37	0.19	0.29	0.1	0.32	0.64	ALC												
DIE	0.06	-0.06	0.21	-0.08	0.01	0.08	0.32	DIE											
ETG	0.52	0.58	-0.02	0.44	0.27	0.46	0.25	-0.05	ETG										
THF	0.05	-0.01	0.16	-0.04	0.16	0.29	0.06	0.05	-0.01	THF									

	< 0,10
	[0.10 ; 0.30 [
	[0.30 ; 0.60 [
	≥ 0.60

Abbreviations: BEN= benzene; GAS = gasoline; SPP= special petroleum products; DFK = diesel, fuels and kerosene, WS= white spirits; KET= ketones and esters; ALC= alcohols; DIE = diethyl ether ; ETG= ethylene glycol; THF = tetrahydrofuran.

Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to petroleum-based solvents, with adjustment for socioeconomic status

Petroleum-based solvents	Controls		Hypopharynx		Larynx		
	n	n	OR ^a	[95%CI]	n	OR ^a	[95%CI]
<i>Benzene</i>							
Never	2120	237	-	-	314	-	-
Ever	552	102	0.92	[0.67 ; 1.27]	109	0.86	[0.64 ; 1.16]
CEI							
Low	279	51	0.96	[0.64 ; 1.46]	46	0.73	[0.49 ; 1.09]
Medium	220	39	0.89	[0.57 ; 1.40]	56	1.17	[0.79 ; 1.72]
High	53	12	0.80	[0.37 ; 1.73]	7	0.43	[0.18 ; 1.04]
p for trend				0.61			0.10
<i>Gasoline</i>							
Never	2161	243	-	-	323	-	-
Ever	510	96	0.89	[0.65 ; 1.23]	100	0.81	[0.60 ; 1.09]
CEI							
Low	257	54	0.95	[0.63 ; 1.41]	51	0.76	[0.52 ; 1.12]
Medium	205	32	0.83	[0.51 ; 1.34]	46	1.06	[0.70 ; 1.61]
High	48	10	0.79	[0.35 ; 1.81]	3	0.22	[0.06 ; 0.77]
p for trend				0.58			0.01
<i>Special petroleum products</i>							
Never	2439	300	-	-	384	-	-
Ever	234	38	1.01	[0.64 ; 1.58]	39	0.86	[0.57 ; 1.31]
CEI							
Low	118	18	1.16	[0.61 ; 2.22]	17	0.86	[0.47 ; 1.59]
Medium	93	17	0.94	[0.49 ; 1.80]	20	0.95	[0.52 ; 1.72]
High	23	3	0.82	[0.21 ; 3.16]	2	0.48	[0.10 ; 2.27]
p for trend				0.94			0.49
<i>Diesel, fuels and kerosene</i>							
Never	1753	175	-	-	239	-	-
Ever	918	164	0.97	[0.72 ; 1.31]	184	0.89	[0.68 ; 1.17]
CEI							
Low	460	80	0.96	[0.67 ; 1.38]	88	0.88	[0.64 ; 1.23]
Medium	366	69	1.08	[0.73 ; 1.59]	80	0.99	[0.69 ; 1.40]
High	92	15	0.66	[0.33 ; 1.29]	16	0.65	[0.34 ; 1.29]
p for trend				0.37			0.25
<i>White-spirits</i>							
Never	1436	125	-	-	186	-	-
Ever	1240	216	0.99	[0.70 ; 1.41]	237	0.83	[0.61 ; 1.12]
CEI							
Low	620	93	1.11	[0.75 ; 1.66]	112	0.94	[0.66 ; 1.33]
Medium	494	86	0.77	[0.50 ; 1.17]	94	0.68	[0.47 ; 0.99]
High	126	37	1.23	[0.71 ; 2.10]	31	0.85	[0.50 ; 1.43]
p for trend				0.36			0.84

CEI= Cumulative Exposure Index ; a: OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos, occupational class of the longest job held

Association between hypopharyngeal and laryngeal cancer and exposure to oxygenated solvents, with adjustment for socioeconomic status

Oxygenated solvents	Controls		Hypopharynx		Larynx		
	n Co	n	OR ^a	[95%CI]	n	OR ^a	[95%CI]
<i>Ketones and esters</i>							
Never	2055	238	-	-	297	-	-
Ever	618	100	0.9	[0.66 ; 1.23]	126	1.02	[0.77 ; 1.35]
CEI							
Low	309	46	0.97	[0.64 ; 1.47]	62	1.13	[0.79 ; 1.63]
Medium	245	38	0.75	[0.48 ; 1.18]	53	0.97	[0.66 ; 1.43]
High	64	16	1.12	[0.56 ; 2.25]	11	0.77	[0.37 ; 1.63]
p for trend				0.95			0.34
<i>Alcohols</i>							
Never	1775	225	-	-	290	-	-
Ever	898	113	1	[0.74 ; 1.34]	133	0.94	[0.72 ; 1.22]
CEI							
Low	447	45	0.93	[0.62 ; 1.39]	64	1.05	[0.74 ; 1.49]
Medium	359	50	1.01	[0.68 ; 1.51]	53	0.85	[0.59 ; 1.23]
High	91	17	1.17	[0.61 ; 2.25]	16	0.92	[0.49 ; 1.73]
p for trend				0.40			0.79
<i>Diethyl ether</i>							
Never	2580	333	-	-	419	-	-
Ever	90	5	0.77	[0.26 ; 2.29]	4	0.45	[0.15 ; 1.37]
CEI							
Low	45	1	0.17	[0.02 ; 1.52]	1	0.15	[0.02 ; 1.22]
Medium	36	4	2.01	[0.55 ; 7.31]	3	1.00	[0.27 ; 3.74]
High	9	0	-	-	0	-	-
p for trend				0.56			0.55
<i>Ethylene glycol</i>							
Never	2487	312	-	-	387	-	-
Ever	183	26	0.80	[0.48 ; 1.33]	36	0.98	[0.63 ; 1.54]
CEI							
Low	92	15	1.02	[0.51 ; 2.01]	28	1.71	[0.99 ; 2.96]
Medium	72	11	0.89	[0.42 ; 1.89]	6	0.41	[0.17 ; 1.02]
High	19	0	-	-	2	0.36	[0.07 ; 1.80]
p for trend				0.06			0.03
<i>Tetrahydrofuran</i>							
Never	2603	319	-	-	406	-	-
Ever	67	19	1.46	[0.76 ; 2.83]	17	1.27	[0.67 ; 2.42]
CEI							
Low	35	7	1.12	[0.42 ; 3.01]	9	1.40	[0.58 ; 3.37]
Medium	26	8	1.46	[0.52 ; 4.09]	8	1.58	[0.60 ; 4.16]
High	6	4	3.10	[0.61 ; 15.71]	0	-	-
p for trend				0.13			0.63

CEI= Cumulative Exposure Index ; a: OR adjusted for age at interview, residence area, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking, exposure to asbestos, occupational class of the longest job held

Titre : Exposition professionnelle aux solvants et risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures
Mots clés : cancer des voies aéro-digestives supérieures, solvants, expositions professionnelles, cavité buccale, pharynx, larynx.

Résumé

Contexte : Le rôle de l'exposition professionnelle aux solvants dans la survenue de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), suggéré dans quelques études, n'a été que peu examiné, malgré leur utilisation très répandue en milieu de travail.

Objectif : L'objectif de cette thèse était d'évaluer les associations entre les expositions professionnelles aux solvants et le risque de cancer des VADS.

Méthodes : Ce travail est basé sur les données de l'étude Icare, une large étude cas-témoins en population générale conduite en France entre 2001-2007. L'analyse a été restreinte aux hommes et a porté sur 1857 cas de carcinome épidermoïde de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, et 2780 témoins. L'histoire professionnelle détaillée ainsi que les consommations de tabac et d'alcool ont été recueillies par questionnaire. Les expositions aux solvants ont été évaluées à l'aide de matrices emplois-expositions et incluaient cinq solvants chlorés (perchloroéthylène, trichloroéthylène, chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone), cinq solvants pétroliers (benzène ; essences carburant ; gazole, fiouls et kérosène ; essences spéciales ; white spirits) et cinq solvants oxygénés (cétones et esters ; alcools ; éther éthylique ; éthylène glycol ; tétrahydrofurane).

Les odds-ratios ajustés sur les consommations de tabac et d'alcool et d'autres facteurs de confusion potentiels, et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés par régression logistique. **Résultats :** Aucune association significative n'a été mise en évidence entre exposition professionnelle aux solvants chlorés, pétroliers et oxygénés étudiés et le risque de cancer de l'ensemble des VADS. Dans l'analyse par localisation, le risque de cancer du larynx augmentait significativement avec l'exposition cumulée au perchloroéthylène. Des risques élevés de cancer de l'hypopharynx, bien que non significatifs, étaient observés pour les hommes exposés à des niveaux élevés de chlorure de méthylène, de white spirits et de tétrahydrofurane. Une association entre exposition au tétrahydrofurane et cancer de la cavité buccale était également suggérée. Aucune association claire n'était observée pour les autres solvants, quelle que soit la localisation de cancer. **Conclusion :** Des associations positives ont été observées avec plusieurs solvants spécifiques. Toutefois, dans l'ensemble, nos résultats ne sont pas en faveur d'un rôle majeur de l'exposition aux solvants dans la survenue de cancer des VADS.

Title: Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer

Keywords: head and neck cancer, solvents, occupational exposure, oral cavity, pharynx, larynx

Abstract

Background: The role of occupational exposure to solvents in the risk of head and neck cancer has been suggested in some studies but has been few investigated, despite their widespread use in the workplace. **Objective:** The objective of this thesis was to examine the associations between occupational exposure to solvents and the risk of head and neck cancer. **Methods:** This work is based on data from the ICARE study, a large population-based case-control study conducted in France between 2001 and 2007. The analysis was restricted to men and included 1857 cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx and 2,780 controls. Detailed occupational lifetime as well as alcohol and tobacco consumptions were collected by questionnaires. Exposure to solvents was assessed by job exposure matrices and included five chlorinated solvents (perchloroethylene, trichloroethylene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride), five petroleum-based solvents (benzene; gasoline; diesel, fuels and kerosene; special petroleum products; white spirits) and

five oxygenated solvents (ketones and esters; alcohols; diethyl ether; ethylene glycol; tetrahydrofuran). Odds-ratios adjusted for smoking, alcohol drinking and other potential confounders and 95% confidence intervals were estimated with logistic models. **Results:** No significant association was found between occupational exposure to chlorinated, petroleum-based and oxygenated solvents and the risk of head and neck cancer overall. In subsite analysis, the risk of laryngeal cancer increased with cumulative exposure to perchloroethylene. Non-significantly elevated risks of hypopharyngeal cancer were found in men exposed to high cumulative levels of methylene chloride, white spirits and tetrahydrofuran. An association between exposure to tetrahydrofuran and oral cavity cancer was also suggested. No other clear association was found for the other solvents under study, for any cancer site. **Conclusion:** Although positive associations were observed for several solvents, overall the results do not suggest a substantial role of exposure to solvents in head and neck cancer risk.