

*Santé travail*

# Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques

Résultats de deux études épidémiologiques  
sur les cancers du sein chez l'homme  
et chez la femme

## Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
<b>1. Introduction</b>	<b>4</b>
1.1 Épidémiologie descriptive	5
1.2 Facteurs de risque	6
1.3 Facteurs de risque environnementaux suspectés	8
1.4 Profession et cancer du sein	8
1.5 Exposition aux solvants et cancer du sein	9
1.6 Objectifs du rapport	9
<b>2. Matériel et méthodes</b>	<b>10</b>
2.1 Étude européenne sur les cancers du sein chez l'homme	10
2.2 Étude CECILE sur les cancers du sein féminin	12
2.3 Définition des emplois et évaluation des expositions professionnelles dans les deux études	13
<b>3. Résultats par emploi</b>	<b>17</b>
3.1 Cancers du sein chez l'homme	17
3.2 Cancers du sein féminins	20
<b>4. Résultats : exposition aux solvants</b>	<b>25</b>
4.1 Cancer du sein chez l'homme	25
4.2 Cancer du sein féminin	29
<b>5. Discussion</b>	<b>35</b>
5.1 Force et limite des études	35
5.2 Professions et secteurs d'activité	36
5.3 Exposition aux solvants	39
5.4 Perspectives	42
Références bibliographiques	44
Annexes	52

# Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques

## Résultats de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme

### **Auteurs**

Pascal Guénel, Sara Villeneuve – Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

### **Remerciements**

Brigitte Dananché, Joëlle Févotte et Corinne Pilorget – Département santé travail (DST), Institut de veille sanitaire (InVS) - sont à l'origine des matrices emplois-exposition sur les solvants. Leur contribution majeure au travail présenté dans ce rapport doit tout d'abord être saluée.

Nos remerciements vont également au groupe de recherche européen sur les facteurs de risque des cancers rares ayant permis la constitution de la base de données épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme, ainsi qu'aux nombreux intervenants de l'étude CECILE sur les cancers du sein féminin. Nous sommes également reconnaissants à Arlette Danzon (InVS) pour sa relecture attentive du manuscrit. Nous remercions enfin chaleureusement Dominique Renwick (InVS) pour son long et patient travail éditorial sur ce rapport.

# Abréviations

<b>ALD</b>	Affections de longue durée
<b>CECILE</b>	Cancer du sein : étude épidémiologique en Côte-d'Or et en Ille-et-Vilaine sur l'environnement
<b>Circ</b>	Centre international de recherche contre le cancer
<b>CITP</b>	Classification internationale type des professions
<b>CSA</b>	Conseil, sondage et analyse
<b>DDT</b>	Dichlorodiphényltrichloroéthane
<b>DST</b>	Département santé travail
<b>ELF</b>	Extremely Low Frequency
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>MEE</b>	Matrice emplois-expositions
<b>Nace</b>	Nomenclature des activités de la communauté européenne
<b>OR</b>	Odds-ratios
<b>PCB</b>	Polychlorobiphényles
<b>THM</b>	Traitements hormonaux de la ménopause
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative

## Résumé

**Objectifs :** le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme, et son incidence est expliquée partiellement par des facteurs de risque bien établis comme les facteurs reproductifs, hormonaux ou génétiques. Plusieurs éléments suggèrent également l'existence de facteurs de risque modifiables d'origine environnementale ou professionnelle, plus rarement étudiés. Ce travail sur les facteurs de risque professionnels des cancers du sein a été réalisé à partir de deux études cas-témoins en population générale portant l'une sur les cancers du sein féminin et l'autre sur les cancers du sein chez l'homme. Le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare mais constitue dans le contexte des facteurs de risque professionnel un modèle intéressant du fait des expositions professionnelles généralement beaucoup plus élevées que chez la femme, et de l'absence de facteurs de risque reproductifs et hormonaux. Les objectifs spécifiques du travail sont : (1) l'analyse des risques de cancer du sein par profession, permettant de fournir des hypothèses sur les expositions professionnelles spécifiques qui pourraient avoir un effet cancérigène, (2) l'étude des risques de cancer du sein en fonction de l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers et chlorés, en particulier le benzène et le trichloréthylène. Toutes les analyses ont été effectuées en parallèle pour les cancers du sein chez l'homme et chez la femme.

**Matériel et méthodes :** les données dont nous disposons sont celles d'une étude européenne sur les cancers rares incluant 104 cas de cancer du sein chez l'homme et 1 901 témoins provenant de 8 pays, et une étude cas-témoins menée en Côte-d'Or et en Ille-et-Vilaine portant sur 1 230 cas de cancer du sein féminin et 1 315 témoins de population. Les informations détaillées sur l'historique professionnel ont permis de coder les professions et les branches d'activité de chaque emploi selon les classifications CIP et Nace. Les expositions aux solvants pétroliers et chlorés ont été déterminées par l'intermédiaire d'une matrice emplois-expositions réalisée par le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

**Résultats :** (1) dans les analyses par profession, le résultat le plus marquant chez l'homme porte sur les mécaniciens de véhicules à moteur chez lesquels les odds ratios de cancer du sein sont élevés et augmentent avec la durée d'emploi, suggérant en particulier l'existence d'un lien avec l'exposition aux essences et produits pétroliers. Dans les cancers du sein chez la femme, les résultats permettent d'évoquer l'hypothèse d'un risque accru de cancer du sein chez les infirmières, les ouvrières du textile, et les ouvrières du caoutchouc et des matières plastiques, mais les associations sont faibles et non statistiquement significatives. L'incidence des cancers du sein est diminuée chez les agricultrices. (2) Nous observons un lien entre les expositions au benzène et au trichloréthylène, définies à l'aide de différents indices, et le cancer du sein chez l'homme. Ces associations ne sont pas confirmées dans le cancer du sein chez la femme, possiblement du fait d'une fréquence et de niveaux d'exposition beaucoup plus faibles chez ces dernières. Ces résultats confortent globalement l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux solvants organiques et le cancer du sein.

# 1 Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme avec une estimation d'un peu moins de 49 000 cas en France en 2012 [1] et 1,3 million à travers le monde [2] où il constitue un problème majeur de santé publique. Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce aux premières règles, parité, âge tardif à la première grossesse, etc.) ainsi que le poids élevé après la ménopause, ou les traitements hormonaux substitutifs qui entraînent une exposition prolongée et accrue aux œstrogènes, ne permettent d'expliquer qu'une minorité des cancers du sein [3]. Quant aux facteurs génétiques comme les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 qui confèrent aux femmes qui en sont porteuses un risque extrêmement élevé, ainsi que certains polymorphismes de gènes impliqués dans les cancers du sein identifiés récemment et associés à un risque relatif faible [4,5], ils ne permettent d'expliquer qu'une faible proportion des cas de cancer. L'augmentation de l'incidence des cancers du sein accompagnant l'industrialisation dans les pays émergents où les taux étaient traditionnellement bas, et les études de migrants montrant que les femmes migrant vers les pays occidentaux à taux d'incidence élevée acquièrent les taux d'incidence du pays d'accueil dès la première génération, suggèrent très fortement que d'autres facteurs de risque non clairement identifiés, notamment des expositions d'origine environnementale ou professionnelle, ont un rôle à jouer dans l'étiologie des cancers du sein [6]. Ces facteurs ont toutefois été peu étudiés malgré l'intérêt, dans une optique de prévention, à pouvoir identifier ces facteurs de risque modifiables.

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à décrire les facteurs de risque professionnels des cancers du sein à partir des données de deux études épidémiologiques d'envergure, réalisées à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en collaboration avec le DST de l'InVS, qui seront décrites en parallèle. La première de ces études porte sur les cancers du sein féminin, la seconde sur les cancers du sein chez l'homme. L'étude sur les cancers du sein chez l'homme constitue une opportunité très intéressante, malgré la rareté de cette pathologie, puisqu'elle permet d'explorer le rôle de cancérogènes professionnels dans des métiers exercés par les hommes pour lesquels les expositions professionnelles d'intérêt sont souvent plus fréquentes et plus intenses que dans les métiers féminins. Par ailleurs, les facteurs de risque hormonaux et reproductifs reconnus du cancer du sein, qui peuvent jouer un rôle de confusion dans l'étude des facteurs de risque professionnels chez la femme et qui doivent être strictement contrôlés, sont absents chez l'homme.

Le premier objectif de ce travail consiste à étudier le risque de cancer du sein en fonction des métiers exercés par les sujets dans chacune des deux études. Cette approche essentiellement descriptive doit permettre de générer des hypothèses concernant des expositions professionnelles spécifiques qui pourraient être à l'origine de cancer du sein. Elle permet ainsi d'orienter des recherches ultérieures visant à tester le rôle de telle ou telle exposition professionnelle à partir d'une évaluation ciblée des expositions aux nuisances incriminées.

Le second objectif consiste à étudier l'incidence des cancers du sein en fonction des expositions professionnelles aux solvants organiques, évaluées par l'intermédiaire de matrices emplois-expositions. Le rôle des solvants organiques dans les cancers du sein a fait l'objet de plusieurs études antérieures qui n'ont pas permis d'apporter des réponses claires quant à leurs effets cancérogènes sur la glande mammaire. Les matrices emplois-expositions sur les solvants pétroliers et chlorés mises au point au DST (programme MATGENE) nous ont permis de réaliser une évaluation des expositions de qualité dans les études et d'apporter de nouveaux résultats.

Au total, l'identification des facteurs de risque professionnels paraît particulièrement importante dans une optique de prévention et de surveillance. Le travail présenté dans ce rapport, visant à repérer les professions à risque et à identifier des expositions professionnelles à des cancérogènes mammaires – limité ici à l'étude de l'exposition aux solvants – pourrait constituer une première étape destinée à des travaux plus ciblés sur certaines professions destinés à la mise en place d'un système de surveillance des cancers du sein en milieu professionnel.

## 1.1 Épidémiologie descriptive

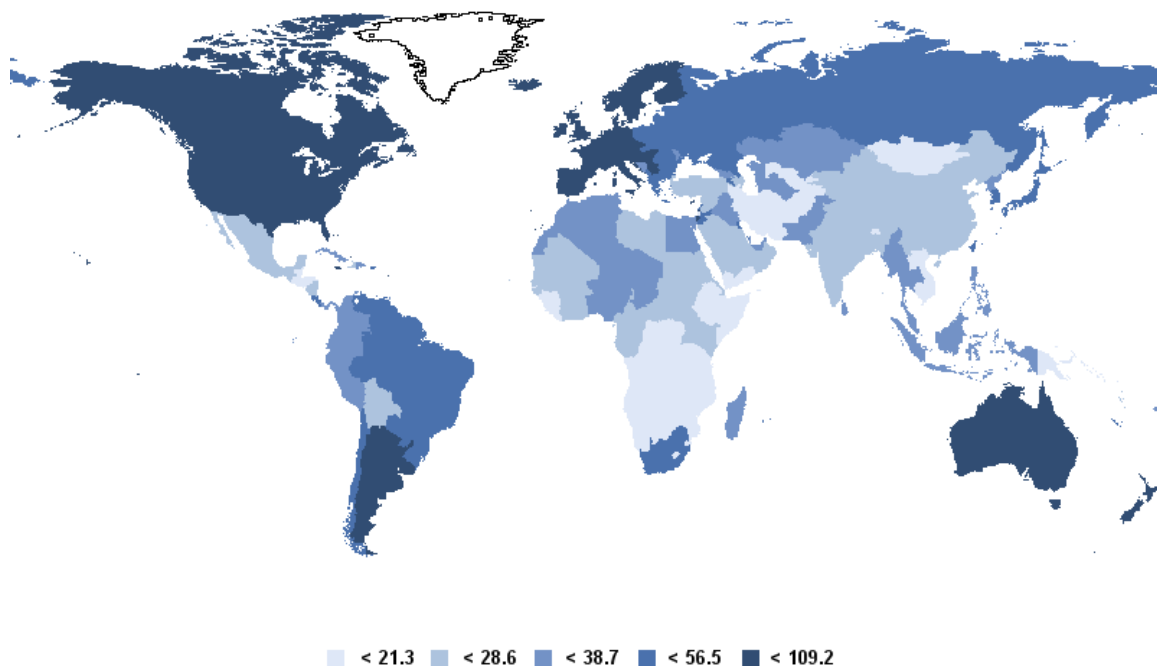
Les deux types histologiques principaux des cancers du sein sont les carcinomes canaux (environ 75 % des cas) et les carcinomes lobulaires (environ 12 %). D'autres types histologiques plus rares sont observés. On distingue par ailleurs les carcinomes *in situ* sans atteinte de la membrane basale (10 % des cancers du sein) et les carcinomes infiltrants [7].

Chez l'homme, le type le plus fréquent est de loin le carcinome canalaire infiltrant. Les carcinomes lobulaires sont moins fréquents chez les hommes en raison de la rareté des lobules dans le sein masculin [8].

### 1.1.1 Incidence des cancers du sein chez la femme

En 2008, d'après le Centre international de recherche contre le cancer (Circ) on comptait plus 1,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme à travers le monde (source Globocan) [9]. Les plus hauts taux d'incidence (80-90 cas pour 100 000 personnes) ont été enregistrés en Amérique du Nord, dans le nord et l'ouest de l'Europe, ainsi qu'en Australie. En France, chaque année plus de 53 000 nouveaux cas et plus de 11 000 décès par cancer du sein sont recensés [1]. L'incidence est moindre dans les pays en voie de développement avec 20 cas pour 100 000 personnes-années ou moins dans la plupart des pays Sub-Sahariens et des pays d'Asie (figure 1) [9].

**Figure 1** : Taux d'incidence standardisés des cancers du sein de la femme dans le monde (taux pour 100 000 personnes-années)



Source : GLOBOCAN 2008 (IARC)[9]

L'incidence de ce cancer a régulièrement augmenté au cours des dernières décennies dans la plupart des pays, avec une augmentation plus importante dans les pays à taux d'incidence traditionnellement bas qui s'industrialisent rapidement. D'après l'Association chinoise contre le cancer, on recensait à Shanghai 60 femmes atteintes d'un cancer du sein pour 100 000 en 2007 contre 17 en 1972.

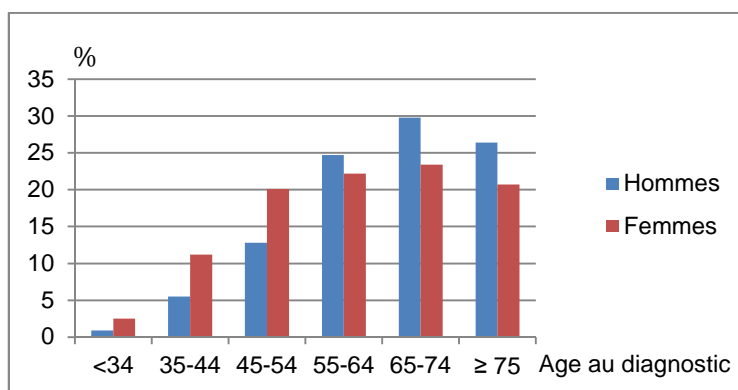
On observe une augmentation constante des taux d'incidence de cancer du sein dans les pays industrialisés depuis plusieurs décennies, malgré une baisse modérée des taux constatée aux États-Unis depuis 2003 chez les femmes de plus de 50 ans [10;11], suivie d'une baisse dans les pays européens. Cette baisse est attribuée à la diminution de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause (THM) combinant des œstrogènes et des progestatifs de synthèse [12-16] qui a suivi la publication des résultats de l'étude Women's Health Initiative (WHI) [17] incriminant ces THM dans

l'apparition des cancers du sein. En France, les variations de l'incidence des cancers du sein ont été estimées à partir des affections de longue durée (ALD) pour cancer du sein parmi les adhérentes du régime général d'assurance maladie. Il a été mis en évidence une augmentation de l'incidence annuelle de 2,1 % entre 2000 et 2004, puis une diminution de 4,3 % entre 2004 et 2005, et de 3,3 % entre 2005 et 2006. Parallèlement, les remboursements des THM ont chuté de moitié entre 2002 et 2004 [18].

### 1.1.2 Incidence des cancers du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein, avec un taux d'incidence inférieur à 1 pour 100 000 en Europe [19]. Les hommes sont en moyenne atteints plus tardivement que les femmes (figure 2). Les variations de l'incidence des cancers du sein chez l'homme sont difficiles à mettre en évidence du fait de la rareté de ce cancer et des fluctuations d'échantillonnage.

**Figure 2** : Âge au diagnostic des cancers du sein chez l'homme et chez la femme



Sources : National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results 1973-1998 [8]

## 1.2 Facteurs de risque

### 1.2.1 Chez la femme

#### 1.2.1.1 Les facteurs génétiques

Les femmes ayant des antécédents familiaux au premier degré de cancer du sein présentent un risque accru de la maladie. Plusieurs gènes à l'origine d'un risque familial de cancer du sein ont été identifiés. Parmi ceux-ci, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont les gènes majeurs de susceptibilité. Des mutations sur ces gènes entraînent des risques très élevés de cancer du sein chez les femmes porteuses, mais elles sont rares dans la population (<1 %) [20]. D'autres mutations rares des gènes TP53, PTEN, ATM et CHEK2 entraînent également des risques élevés de cancer. Globalement les cas de cancer du sein associés à ces mutations ne représentent qu'une faible proportion de l'ensemble des cancers du sein (<5 %). À l'inverse, certains polymorphismes génétiques dont la fréquence est relativement élevée dans la population (>1 %), sont associés à des risques relatifs faibles de cancer du sein. Une quinzaine de variants génétiques de ce type ont été identifiés récemment dans des études de screening de l'ensemble du génome [4;5]. Ces facteurs génétiques pourraient agir en interaction avec d'autres facteurs hormonaux, liés au mode de vie ou environnementaux, mais ne peuvent rendre compte de la totalité des cas de cancer du sein.

#### 1.2.1.2 Facteurs hormonaux et reproductifs

Les hormones sexuelles endogènes, et notamment les œstrogènes, jouent un rôle majeur dans le développement des tumeurs mammaires. Les œstrogènes sont principalement synthétisés par les ovaires avant la ménopause, ou dans le tissu adipeux après la ménopause [21]. Le risque de cancer du sein augmente avec les facteurs associés à une augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes, comme l'âge précoce à la puberté, l'âge tardif à la ménopause. À l'inverse le risque de cancer du sein diminue avec l'âge à la première grossesse, la parité, et la durée cumulée de



l'allaitement sur l'ensemble des grossesses. Enfin, la prise de traitements hormonaux de la ménopause, notamment ceux qui combinent les œstrogènes et les progestatifs de synthèse entraîne un risque accru de cancer du sein [17].

### 1.2.1.3 Facteurs anthropométriques

Les relations entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de cancer du sein sont complexes. Chez les femmes non ménopausées, on observe généralement une relation inverse entre l'IMC et le risque de cancer du sein, le surpoids constituant un effet protecteur. En période de pré-ménopause, le surpoids est à l'origine d'un plus faible nombre d'ovulations, et d'une diminution du taux sanguin d'hormones circulantes [22]. À l'inverse, chez les femmes ménopausées, le surpoids est à l'origine d'un risque accru de cancer du sein [23], lié à la production d'œstrogènes dans les tissus adipeux.

La taille a été associée de façon consistante avec le risque de cancer du sein [21]. La taille pourrait refléter l'apport énergétique moyen au cours de la période de croissance, les femmes les plus petites ayant eu en moyenne un apport énergétique moyen réduit par rapport aux femmes les plus grandes. Il est bien établi que la restriction énergétique chez les rongeurs réduit l'incidence des tumeurs mammaires.

### 1.2.1.4 Facteurs liés au mode de vie

La consommation d'alcool constitue un facteur de risque établi de cancer du sein, mais l'association observée est modeste. Pour une augmentation d'un verre d'alcool par jour, l'augmentation du risque de cancer du sein variait entre 3 et 9 % [24;25]. Parmi les mécanismes évoqués, l'alcool augmente l'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes et induit des dommages sur l'ADN par l'intermédiaire des radicaux libres. Les autres facteurs nutritionnels (consommation de graisses, de fibres, phytoœstrogènes...) ne montrent pas d'association consistante avec le cancer du sein malgré le grand nombre d'études effectuées. En particulier, le lien entre le cancer du sein et le régime de type occidental n'est pas établi. De même, le rôle de la consommation de tabac dans le cancer du sein n'est pas établi.

L'activité physique intense chez les jeunes femmes peut retarder la puberté et le début des cycles menstruels réguliers, ainsi que le taux d'hormones circulantes et la fréquence des anovulations. L'influence de l'activité physique plus modérée est moins bien définie, mais elle est liée à la réduction du surpoids chez les femmes ménopausées, entraînant une diminution du risque de cancer du sein. Les approches utilisées dans les études épidémiologiques pour définir l'activité physique sont très variées, mais le Circ a conclu en 2002 à l'existence d'une évidence suffisante du rôle de l'activité physique dans la prévention du cancer du sein [26].

## 1.2.2 Chez l'homme

À l'inverse des cancers du sein chez la femme, les facteurs de risque des cancers du sein chez l'homme n'ont fait l'objet que d'un petit nombre d'études et sont mal connus.

### 1.2.2.1 Facteurs génétiques

Les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein chez un parent du 1<sup>er</sup> degré homme ou femme ont un risque augmenté de cancer du sein [27]. Parmi les cancers du sein chez l'homme d'origine familiale, le gène BRCA2 est plus souvent associé au cancer du sein chez l'homme que le gène BRCA1 [28, 29]. Les autres facteurs de susceptibilité génétique ont été beaucoup moins étudiés chez l'homme que chez la femme.

### 1.2.2.2 Autres facteurs

Les antécédents de gynécomastie sont fortement associés au risque de cancer du sein chez l'homme. La gynécomastie peut traduire l'existence d'un taux élevé d'œstrogènes mais pourrait constituer un facteur intermédiaire plutôt qu'une cause directe du cancer du sein [27;30].

Les désordres et anomalies testiculaires ont été décrits dans la littérature comme facteurs de risque possibles du cancer du sein chez l'homme. Un dysfonctionnement testiculaire peut entraîner une déficience de la production d'androgènes et perturber l'équilibre de la balance œstrogènes/androgènes en faveur des œstrogènes. Les anomalies testiculaires le plus souvent citées sont la

cryptorchidie, les orchites ourliennes, la torsion testiculaire [31-34].

La consommation d'alcool, enfin, a été associée à un risque élevé de cancer du sein chez l'homme assorti d'une relation dose-effet dans une étude cas-témoins européenne [35].

### 1.3 Facteurs de risque environnementaux suspectés

Plusieurs arguments suggèrent fortement que d'autres facteurs de risque jouent un rôle dans les cancers du sein, en particulier des expositions d'origine environnementale ou liées au mode de vie : (i) les variations géographiques importantes de l'incidence des cancers du sein et les études de migrants montrant que les femmes originaires de pays à faible incidence et leurs descendantes acquièrent rapidement les taux d'incidence des pays d'accueil ; (ii) les estimations montrant que les facteurs de risque classiques des cancer du sein ne permettent d'expliquer globalement qu'une petite minorité de cas [3] ; (iii) enfin l'existence de composés chimiques présents dans l'environnement reconnus comme cancérigènes mammaires chez l'animal [6;36].

Parmi les composés chimiques suspectés d'entraîner un risque accru de cancers du sein, on distingue notamment les perturbateurs endocriniens [37;38]. Ces substances largement présentes dans l'environnement général ou professionnel dans les sociétés développées interfèrent avec la fonction endocrinienne normale de l'organisme. Ils comprennent des composés organochlorés dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), polychlorobiphényles (PCB), dioxines), des composés utilisés dans la fabrication de plastiques, peintures ou cosmétiques comme les phtalates, le bisphénol A, les alkylphénols, des métaux comme le cadmium, l'arsenic, le mercure, des solvants comme le benzène, ou les hydrocarbures polycycliques aromatiques.

Des expositions à des agents physiques ou en rapport avec le mode de vie constituent également des facteurs de risque possibles ou avérés des cancers du sein. Parmi les facteurs physiques, l'exposition aux radiations ionisantes constitue le seul facteur de risque reconnu de cancers du sein comme en témoignent par exemple les études sur les femmes exposées à de fortes doses de radiation pour le traitement d'un cancer dans l'enfance [39]. À l'inverse, le rôle des rayonnements électromagnétiques de très basse fréquence (dits ELF pour *Extremely Low Frequency*) a été suspecté mais est loin d'être établi [40]. Enfin, le travail de nuit ou le travail posté entraînant des perturbations du rythme circadien a quant à lui été classé par le Circ dans le groupe 2A (cancérigène probable) [41] sur la base d'une évidence suffisante chez l'animal et limitée chez l'homme. Toutefois, les études épidémiologiques sur le sujet ne sont pas toutes concordantes.

Au total, les études portant sur les facteurs de risque professionnels des cancers du sein sont peu nombreuses, et les résultats peu concordants. Ceci indique la nécessité de mener de nouvelles études où les difficultés principales à résoudre porteront sur l'utilisation de méthodes fiables d'évaluation des expositions.

### 1.4 Profession et cancer du sein

#### 1.4.1 Profession et cancer du sein chez la femme

Depuis la fin des années 70 l'incidence des cancers du sein a fortement augmenté et coïncide avec un accès de plus en plus fréquent des femmes au travail. Ainsi, le taux d'activité des femmes parmi les 25-49 ans est passé de 60 % en 1975 à 82 % en 2007 (Enquête emploi DARES). Il apparaît que l'incidence du cancer du sein est plus élevée dans les professions associées à un haut niveau socio-économique, mais cette observation est vraisemblablement liée à la prévalence plus élevée des facteurs de risque classique des cancers du sein chez les femmes ayant un niveau d'éducation élevé (âge à la première grossesse tardif, faible parité...), sans être en rapport direct avec des expositions professionnelles.

Certaines professions ont été associées à un risque accru de cancer du sein. Plusieurs études ont observé un risque élevé de cancer du sein chez les infirmières ou les professions de santé [42-55], chez les enseignantes et les bibliothécaires [42-45;47;49;53;54;56-59], les ouvrières du textile [43-45; 47;49;53;54;58;59], le personnel navigant [60-65], les manipulatrices radio ou les techniciennes de laboratoire [43;44;47;52;55;66-69]. Ces résultats ne sont pas toujours concordants d'une étude à l'autre, et doivent être interprétés avec précaution notamment dans les études où les facteurs de risque hormonaux et reproductifs du cancer du sein n'ont pas été pris en compte et peuvent jouer un

rôle de confusion. Toutefois, certaines associations observées entre profession et cancer du sein pourraient être en rapport avec des expositions particulières (travail de nuit des infirmières ou travail à horaires décalés du personnel navigant par exemple), indiquant la nécessité d'études approfondies sur les expositions professionnelles à des nuisances spécifiques.

Une incidence plus faible des cancers du sein chez les agricultrices que dans les autres professions a également été rapportée. Cette observation pourrait être expliquée par une plus faible prévalence de facteurs de risque reproductifs, liés au mode de vie ou environnementaux dans cette profession [42;44;47;54;55;57;59]. Signalons également l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les agricultrices exposées aux pesticides rapporté dans une étude américaine [70].

#### 1.4.2 Profession et cancer du sein chez l'homme

Les études sur le risque de cancer du sein chez l'homme selon la profession sont peu nombreuses et leur qualité méthodologique est parfois discutable. Le petit nombre de sujets concernés, les problèmes de sélection ou de classement rendent l'interprétation des résultats difficile. La littérature dans son ensemble ne permet pas d'identifier de façon claire des professions à risque.

Nous analysons ici les risques de cancer du sein par profession et secteur d'activité dans les deux études chez l'homme et chez la femme. L'objectif était de générer de nouvelles hypothèses sur les expositions professionnelles à l'origine d'un risque accru de cancer du sein, qui pourraient être testées spécifiquement à l'occasion d'études ultérieures.

### 1.5 Exposition aux solvants et cancer du sein

Labrèche et Goldberg ont émis l'hypothèse que l'exposition aux solvants organiques pourrait être une cause de cancers du sein [71]. Cette hypothèse était basée sur la notion du caractère hautement lipophile des solvants et la réactivité chimique de leurs métabolites. Les solvants ont ainsi la capacité de migrer dans les tissus adipeux et de s'accumuler dans les tissus mammaires où ils sont convertis en composés réactifs. Ils sont ensuite excrétés dans les canaux galactophores où ils sont en contact avec le parenchyme mammaire et où ils pourraient avoir un effet cancérogène.

Plusieurs études épidémiologiques ont porté sur le rôle des expositions professionnelles aux solvants dans les cancers du sein chez l'homme [72;73] et chez la femme [74;75], mais n'ont pas permis d'établir l'existence d'un lien net entre l'exposition et la maladie. Les études sur les cancers du sein chez l'homme ont porté sur des registres de mortalité [72] ou d'incidence [73], et sont basées sur des évaluations de l'exposition aux solvants peu précises.

Dans les études sur le cancer du sein féminin les facteurs hormonaux et reproductifs n'ont pas été pris en compte de façon systématique [69]. Les études les plus récentes sont plus solides méthodologiquement. Il s'agit principalement de deux études cas-témoins en population permettant de prendre en compte les facteurs de confusion et qui sont basées sur des évaluations au cas par cas des expositions professionnelles par des hygiénistes industriels [74;75]. Ces études n'ont pas permis d'observer d'association entre exposition aux solvants et l'ensemble des cancers du sein. L'exposition aux solvants était toutefois associée significativement à certains sous-types de cancers du sein catégorisés en fonction des récepteurs hormonaux.

Le travail présenté ici dans les cancers du sein chez l'homme et chez la femme est destiné à approfondir les résultats des études précédentes. Pour déterminer l'exposition aux solvants, nous avons utilisé les matrices emplois-expositions sur les solvants pétroliers (dont le benzène) et sur les solvants chlorés.

### 1.6 Objectifs du rapport

Ce rapport décrit les résultats d'un travail de recherche sur les facteurs de risque environnementaux des cancers du sein réalisé à l'occasion d'une collaboration entre l'Inserm et le DST de l'InVS. Il est basé sur des données d'enquêtes épidémiologiques sur les cancers du sein menées à l'Inserm et a été réalisé grâce à l'expertise du DST en matière d'évaluation des expositions professionnelles. Nous avons analysé en parallèle les données issues de deux enquêtes épidémiologiques réalisées en population générale dont l'une porte sur les cancers du sein féminins, et l'autre sur les cancers du sein chez l'homme. Les cancers du sein chez l'homme, malgré leur rareté et les faibles effectifs de

cas disponibles dans notre étude, ont été analysés ici car les expositions professionnelles rencontrées chez les hommes sont généralement plus élevées que chez les femmes, et leurs effets plus aisément quantifiables.

Les objectifs spécifiques de ce rapport sont les suivants :

- de décrire le risque de cancer du sein en fonction des professions exercées et des secteurs d'activité. Cette partie de l'analyse vise à repérer d'éventuelles professions à risque de cancer du sein, et à générer des hypothèses sur le rôle d'expositions professionnelles spécifiques dans la cancérogénèse, pouvant orienter vers des études ultérieures spécifiques ;
- d'étudier le risque de cancer du sein en fonction de l'exposition aux solvants pétroliers et chlorés, évalués à l'aide des matrices emplois-expositions mises au point à l'InVS dans le cadre du programme MATGENE.

## 2 Matériel et méthodes

Les deux études sur les cancers du sein chez l'homme et les cancers du sein chez la femme sont décrites successivement. Les méthodes de codage des professions et d'évaluation des expositions professionnelles sont identiques dans les deux études et sont décrites conjointement.

### 2.1 Étude européenne sur les cancers du sein chez l'homme

Les données proviennent d'une étude cas-témoins européenne multicentrique mise en place entre 1995 et 1997. Son objectif était d'étudier les facteurs de risque professionnels de 7 localisations de cancers rares en utilisant le même groupe témoin. Outre le cancer du sein chez l'homme, cette étude portait également sur le cancer de la vésicule et des voies biliaires, le cancer de l'intestin grêle, les cancers des os, le mélanome oculaire, les tumeurs du thymus et le mycosis fongoïde.

Afin de réunir un nombre suffisant de cas de cancers rares, huit pays européens ont participé à cette étude : Danemark, Suède, Lettonie, France, Allemagne, Italie, Espagne et Portugal. Le recueil des données a été réalisé dans dix départements français possédant un registre de cancer (mais en anticipant l'enregistrement des cas incidents dans la base de données du registre qui survient généralement 2 à 3 années après le diagnostic), dans cinq régions en Allemagne, trois régions en Italie, quatre régions en Suède, et dix au Danemark (couverture nationale).

Au total, la base d'étude (population d'où sont issus les cas de cancer) était de 37 millions d'habitants. Les méthodes utilisées pour le recueil des données ont été décrites en détail [76] et sont résumées ici.

#### 2.1.1 Recrutement des cas et des témoins

##### 2.1.1.1 Sélection des cas

Les cas étaient des hommes atteints d'un cancer du sein diagnostiqués au cours de la période d'étude, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 30 juin 1997. Les hommes éligibles avaient entre 35 et 70 ans au moment du diagnostic. Le recrutement des cas s'est effectué sur une base géographique au Danemark, en Suède, en France, en Allemagne et en Italie (tous les cas résidant dans les zones géographiques participantes sont éligibles) et sur une base hospitalière en Espagne, en Lettonie et au Portugal (inclusion des cas incidents de certains hôpitaux). L'identification des cas de cancer du sein s'est faite par des contacts fréquents avec les centres hospitaliers et les laboratoires d'anatomopathologie de chaque centre participant. Les lames histologiques de chaque cas ont été récupérées et relues par un anatomopathologiste référent de façon à assurer des critères d'inclusion histologiques homogènes entre les pays.

Au total, 122 cas de cancers du sein de l'homme étaient éligibles. Dix-huit d'entre eux n'ont pu être contactés, du fait d'un refus du médecin ou du patient. Au final, nous disposons de 104 cas de cancer du sein chez l'homme (taux de participation 85 %) pour les analyses.

### 2.1.1.2 Sélection des témoins

Les témoins étaient des hommes appariés aux cas selon l'âge (par strates de 5 ans), le sexe et le centre de recrutement. Les témoins en population ont été sélectionnés à partir des registres de population au Danemark, en Italie et en Suède, à partir de listes électorales en France et de listes de résidents en Allemagne. En Lettonie, en Espagne et au Portugal les témoins hospitaliers ont été sélectionnés aléatoirement parmi les cas incidents de cancer du colon diagnostiqués dans les mêmes hôpitaux, ainsi que parmi quelques cas de cancers de l'estomac au Portugal.

Dans le cadre de l'analyse sur les cancers du sein masculin, seuls les témoins de sexe masculin recrutés dans les centres où il y avait au moins 1 cas de cancer du sein ont été inclus. Au final, nous disposons de 1 901 témoins pour les analyses.

Parmi les témoins éligibles, le taux de participation variait de 43 % (Danemark) à 81 % (France), et était proche de 100 % dans les pays à recrutement hospitalier (tableau 1). Globalement, le taux de participation des témoins s'établit à 67 % des témoins éligibles.

**Tableau 1** : Taux de participation des cas et des témoins par pays - Étude européenne sur les cancers du sein chez l'homme

	Cas			Témoins		
	Éligibles	Inclus	Taux de participation	Éligibles	Inclus	Taux de participation
<b>Recrutement en population</b>						
Danemark	12	8	67 %	457	195	43 %
France	30	29	97 %	382	308	81 %
Allemagne	13	10	77 %	972	542	56 %
Italie	20	20	100 %	284	210	74 %
Suède	10	7	70 %	245	140	57 %
<b>Recrutement hospitalier</b>						
Lettonie	4	3	75 %	69	69	100 %
Portugal	11	8	73 %	75	72	96 %
Espagne	22	19	86 %	366	365	100 %
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>104</b>	<b>85 %</b>	<b>2 850</b>	<b>1 901</b>	<b>67 %</b>

### 2.1.2 Données recueillies

Un questionnaire standardisé, traduit dans la langue de chaque pays participant, a été administré lors d'une interview en face à face ou par téléphone (au Danemark et en Suède) par des enquêteurs spécialement formés.

Les informations recueillies portaient sur des caractéristiques socio-démographiques, les antécédents médicaux, les caractéristiques anthropométriques, la consommation d'alcool et de tabac. Un questionnaire professionnel détaillé a été utilisé pour chacun des emplois occupés au cours de la carrière afin de renseigner les dates de début et de fin d'emploi, le nom de l'employeur et ses principales activités, les tâches pratiquées, les produits chimiques et les machines utilisées.

Pour certaines tâches ou emplois d'intérêt *a priori*, des questionnaires professionnels spécifiques ont été utilisés. Ces questionnaires complémentaires permettaient de rendre compte des expositions professionnelles dans ces professions de manière ciblée.

Les comptes rendus anatomopathologiques ainsi qu'une lame histologique représentative de la tumeur ont été obtenus pour chacun des cas de cancer pour relecture et validation par un anatomopathologiste de référence.

## 2.2 Étude CECILE sur les cancers du sein féminin

L'étude CECILE (Cancer du sein : étude épidémiologique en Côte-d'Or et en Ile-et-Vilaine sur l'environnement) est une étude cas-témoins en population générale réalisée dans les départements de Côte-d'Or et d'Ile-et-Vilaine entre 2005 et 2007, dont les objectifs principaux étaient d'étudier les facteurs professionnels et environnementaux dans les cancers du sein. Le mode de recueil des données a été décrit par ailleurs de façon détaillée [77].

### 2.2.1 Recrutement des cas et des témoins

#### 2.2.1.1 Sélection des cas

Les cas étaient des patientes ayant eu un cancer du sein diagnostiqué entre 2005 et 2007, âgées de 25 à 75 ans au diagnostic et domiciliées dans les départements de Côte-d'Or ou d'Ile-et-Vilaine. Le choix de ces départements était justifié par la taille relativement importante de la population permettant d'obtenir un échantillon de cas suffisant, des habitudes de vie contrastées entre l'est et l'ouest de la France, et l'existence d'un Centre de lutte contre le cancer permettant un recrutement plus aisé des patientes. Ces dernières ont été recrutées dans les centres de Rennes (centre Eugène Marquis) et de Dijon (centre Georges-François Leclerc), ainsi que dans les hôpitaux et cliniques des deux départements ayant un recrutement de cancer du sein. En Côte-d'Or, les cas ont été identifiés avec l'aide du registre spécialisé sur les tumeurs gynécologiques. En Ile-et-Vilaine qui ne possède pas de registre des cancers, l'identification des cas auprès des services hospitaliers a été pris entièrement en charge par l'équipe de recherche durant la période d'étude. Le signalement des nouveaux cas était effectué par l'intermédiaire des Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Parmi les 1 603 cas éligibles, 1 235 femmes ont été incluses dans l'étude (taux de participation 77 %). Parmi ces 1 235 cas de cancer du sein, 5 n'avaient pas renseigné correctement leur historique professionnel. Nous disposons donc au final de 1 230 cas pour les analyses.

#### 2.2.1.2 Sélection des témoins

Les témoins sont des femmes de même âge que les cas (25 à 75 ans) résidant en Ile-et-Vilaine ou en Côte-d'Or, et n'ayant jamais eu de cancer du sein au moment de leur inclusion. Les témoins étaient sélectionnés aléatoirement à partir de l'annuaire téléphonique, par l'intermédiaire d'un institut de sondage Conseil, sondage et analyse (CSA) supervisé par l'équipe de recherche. La technique utilisée permettait de toucher l'ensemble des foyers du département en utilisant l'annuaire téléphonique où les numéros sur liste rouge avaient été préalablement reconstitués. Si le foyer contacté par téléphone comportait une femme satisfaisant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude en recevant une enquêtrice à domicile, dans la limite de quotas par âge et par catégorie socio-professionnelle (CSP) définis au préalable. Les quotas par âge permettaient de réaliser un appariement par fréquence des témoins avec les cas (tranches de 10 ans). Les quotas par CSP étaient utilisés de façon à contrôler les biais de sélection potentiels en obtenant une distribution des témoins par CSP identique à celle de l'ensemble des femmes du département, conditionnellement à l'âge.

Parmi les 1 770 témoins éligibles ayant accepté de participer après le contact par téléphone, 1 315 femmes ont finalement été incluses à la suite d'un entretien à domicile en face à face avec enquêtrice (taux de participation de 75 %).

Au total, la répartition des cas et des témoins par département s'établit comme suit :

**Tableau 2** : Taux de participation des cas et des témoins par département – Étude CECILE sur les cancers du sein féminins

Département	Cas			Témoins		
	Éligibles	Inclus	Taux de participation	Éligibles	Inclus	Taux de participation
21 Côte-d'Or	548	391	73 %	628	455	73 %
35 Ile-et-Vilaine	1 055	839	80 %	1 142	860	76 %
<b>Total</b>	<b>1 603</b>	<b>1 230</b>	<b>77 %</b>	<b>1 770</b>	<b>1 315</b>	<b>75 %</b>

## 2.2.2 Données recueillies

Les données ont été recueillies lors de l'entretien à domicile à l'aide d'un questionnaire standardisé d'une durée de 60 à 90 minutes portant sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les facteurs hormonaux et reproductifs (âge aux premières règles, histoire reproductive, statut ménopausique, consommation de contraceptifs, traitements hormonaux de la ménopause), les caractéristiques anthropométriques, l'historique des lieux de résidence depuis la naissance, la consommation de tabac et d'alcool, les habitudes alimentaires, les loisirs et un historique professionnel détaillé.

Le cursus professionnel depuis la fin de la scolarité jusqu'à la date de l'entretien était renseigné. Chaque période de travail de plus de 6 mois, avec activité salariée ou non salariée, à temps plein ou à temps partiel était incluse.

Pour chacune des périodes d'emploi, ont été obtenus les dates de début et de fin, le nom de l'employeur et sa principale activité, la description des tâches pratiquées, les horaires de travail, la description des produits chimiques et des machines utilisés.

Des questionnaires complémentaires ont permis une description ciblée des expositions professionnelles correspondant à certaines tâches ou emplois d'intérêt ont également été utilisés.

Pour les cas de cancer, nous avons également obtenu le compte-rendu anatomopathologique qui a permis de coder le type histologique de la tumeur et la présence de récepteurs hormonaux (ER *Estrogen Receptor* positif ou négatif ; PRP *Progesterone Receptor* positif ou négatif).

Les cas et les témoins ont été informés des objectifs et des modalités de l'étude et ont signé un consentement éclairé pour inclusion dans l'étude.

## 2.3 Définition des emplois et évaluation des expositions professionnelles dans les deux études

Les méthodes de codage des emplois et d'évaluation des expositions professionnelles étaient identiques dans les deux études chez l'homme et chez la femme.

### 2.3.1 Définition des emplois

Un emploi correspond à un même poste chez un même employeur, et est défini par une date de début et une date de fin, un code profession et un code secteur d'activité. Un codage des professions et des secteurs d'activité a été réalisé à l'aveugle du statut cas ou témoin par des codeurs spécialement formés sur la base du questionnaire professionnel détaillé détaillant les tâches de travail pratiquées dans chaque emploi.

La profession était codée à l'aide de la Classification internationale type des professions (CITP-68, édition 1968) du Bureau international du travail (BIT). Le code CITP-68 est un code hiérarchique à 5 chiffres indiquant le « grand groupe » (défini par le premier chiffre), le « sous-groupe » (défini par les deux premiers chiffres), le « groupe de base » (défini par les trois premiers chiffres) et la « catégorie professionnelle » (défini par le code complet à cinq chiffres). Les secteurs d'activité de chaque période d'emploi ont été codés à l'aide de la Nomenclature statistique des activités économiques dans la Communauté européenne (Nace première révision – 1996). Le code Nace est un code hiérarchique à 4 chiffres.

### 2.3.2 Évaluation des expositions professionnelles aux solvants

Les matrices emplois-expositions « solvants pétroliers » et « solvants chlorés » développées au DST dans le cadre du programme MATGENE ont été utilisées pour déterminer l'exposition aux solvants de chaque emploi occupé par les sujets dans les deux études [78].

Dans les matrices emplois-expositions, les emplois ont été codés à l'aide de la CITP-68 pour les professions et de la Nomenclature des Activités Françaises (NAF, édition 2000) pour les secteurs d'activité. Une table de conversion a été utilisée pour convertir les codes NAF-2000 en codes Nace-1996 utilisés dans les études épidémiologiques. Ces deux codes sont très proches, le code NAF étant un peu plus détaillé pour certains secteurs d'activité.

La matrice emplois-expositions (MEE) solvants pétroliers permet d'évaluer les expositions par voie respiratoire et/ou cutanée dans les emplois en France entre 1947 et 2005. Les solvants pétroliers ont été regroupés en 5 catégories de produits pétroliers selon leur composition, leur utilisation principale ou leur toxicité : le benzène ; les essences spéciales et autres coupes pétrolières non ou faiblement aromatiques ; l'essence carburant ; les white spirits et autres coupes aromatiques légères ; le groupe kérosène, gazole et fioul. Une évaluation de l'exposition à l'ensemble des solvants pétroliers était également disponible.

La MEE solvants chlorés évalue les expositions par voie respiratoire et/ou cutanée des emplois en France occupés entre 1950 à 2007. Les cinq solvants chlorés inclus dans la MEE ont été choisis en fonction de leur importance d'utilisation en milieu industriel et de leur toxicité : le trichloréthylène (TCE) ; le perchloréthylène (PCE) ; le chlorure de méthylène ; le chloroforme ; le tétrachlorure de carbone. Une évaluation globale de l'exposition à l'ensemble des solvants chlorés était également disponible.

Les indices d'exposition utilisés dans ces matrices sont la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition. La probabilité d'exposition décrit la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi considéré. La fréquence d'exposition renseigne sur le pourcentage de temps passé par l'opérateur à effectuer des tâches exposantes (et/ou à se trouver dans une ambiance exposante) sur l'ensemble de son temps de travail. L'intensité d'exposition indique le niveau d'exposition (découpage en classes avec niveaux en ppm, ou semi-quantitatifs tels que faible, moyen, fort) auquel est soumis l'opérateur au moment de l'exposition. L'intensité d'exposition a été évaluée par l'expert en considérant les modes opératoires et les niveaux décrits dans la littérature.

Le tableau ci-dessous résume pour le benzène, pour l'ensemble des solvants pétroliers, le TCE et l'ensemble des solvants chlorés les différents niveaux indiqués dans la matrice pour décrire la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

**Tableau 3** : Catégories utilisées dans les matrices emplois-expositions pour définir la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition au benzène et au TCE. La valeur médiane des classes représente la valeur utilisée pour le calcul des scores d'exposition cumulés

Probabilité (% de travailleurs exposés)		Fréquence (% du temps de travail)		Intensité (ppm)	
Classes	Valeur médiane	Classes	Valeur médiane	Classes	Valeur médiane
<b>Benzène</b>					
0 : Non exposé	0,0	0 : Non exposé	0,0	0 : non exposé	0
1 : [1 % -10 %[	5,5	1 : [0,5 %-5 %[	2,75	1 : [0,1-1 ppm[	0,55
2 : [10 %-50 %[	30	2 : [5 %-30 %[	17,5	2 : [1-5 ppm[	3
3 : [50 %-90 %[	70	3 : [30 %-70 %[	50	3 : [5-15 ppm[	10
4 : ≥90 %	95	4 : ≥70 %	85	4 : ≥15 ppm	20
<b>Trichloréthylène</b>					
0: Non exposés	0,0	0: Non exposés		0: non exposés	0
1: [1-10]	5,5	1: [1-10]	5,5	1: [5-25]	15
2: [11-20]	15,5	2: [11-20]	15,5	2: [26-50]	38
3: [21-30]	25,5	3: [21-30]	25,5	3: [51-100]	75
4: [31-40]	35,5	4: [31-40]	35,5	4: >100	150
5: [41-50]	45,5	5: [41-50]	45,5	-	-
6: [51-60]	55,5	6: [51-60]	55,5	-	-
7: [61-70]	65,5	7: [61-70]	65,5	-	-
8: [71-80]	75,5	8: [71-80]	75,5	-	-
9: [81-90]	85,5	9: [81-90]	85,5	-	-
10: [91-100]	95,5	10: [91-100]	95,5	-	-

## 2.3.3 Méthodes d'analyse

### 2.3.3.1 Analyses par emploi

Dans un premier temps nous avons effectué des analyses par emploi en comparant le risque de cancer du sein chez les sujets embauchés dans l'emploi d'intérêt à un moment quelconque de leur carrière aux sujets n'ayant jamais occupé cet emploi.



Nous avons effectué des analyses par profession (codes CIP-68 à 2 ou 3 chiffres regroupés selon le nombre de sujets disponibles), ou par secteur d'activité (codes Nace-96 à 2 chiffres). Des analyses combinant à la fois le code CIP-68 et le code Nace-1996 n'ont pas été réalisées du fait des trop faibles effectifs de sujets dans chacune des combinaisons. Nous avons également étudié la durée d'emploi par tranche de 10 ans "A travaillé moins de 10 ans" vs. "A travaillé au moins 10 ans" de façon à mettre en évidence l'existence de relations dose-effet avec la durée d'emploi. Des ajustements sur les facteurs de confusion potentiels retenus ont été réalisés systématiquement.

Pour l'étude des cancers du sein chez la femme, les analyses ont également été conduites en stratifiant sur l'âge (<50 ans, ≥50 ans) utilisé comme proxy du statut ménopausique, et en considérant les différents sous-types de cancer du sein selon la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux sur la tumeur (ER+/ER-).

### 2.3.3.2 Analyses en fonction de l'exposition aux solvants

Pour réaliser ces analyses, différents scores d'exposition pour chacun des solvants ont été construits :

- Variable binaire "exposé"/"non-exposé" : cette variable a été générée pour chacun des solvants pétroliers et chlorés. Un sujet est considéré « exposé » s'il a occupé au cours de sa vie au moins un emploi ayant une probabilité d'exposition non nulle d'après la MEE. Il est considéré comme « non exposé » dans le cas contraire.
- Score d'exposition cumulée vie entière : cette variable a été générée en calculant un score d'exposition pour chacun des emplois occupé par le sujet, correspondant au produit des indices d'intensité, de fréquence, de probabilité, et de la durée de l'emploi en années, puis en sommant les scores obtenus pour chaque emploi sur l'ensemble des emplois du sujet (voir encadré).

Pour l'emploi 'i' d'un sujet donné ayant eu au total 'n' emplois (i=1,...,n), on définit :

$I_i$  : l'intensité de l'exposition dans l'emploi i

$P_i$  : la probabilité d'exposition de l'emploi i

$F_i$  : la fréquence d'exposition de l'emploi i

$D_i$  : la durée de l'emploi i en années

Le score d'exposition cumulée vie entière  $E_{cum}$  du sujet se calcule comme :

$$E_{cum} = \sum_{i=1}^n P_i \times I_i \times F_i \times D_i$$

- Durée d'exposition en années : durée totale des emplois exposés quelle que soit la probabilité, la fréquence ou l'intensité d'exposition.
- Exposition moyenne annuelle : le calcul de ce score est réalisé en divisant le score d'exposition cumulé vie entière par la durée d'exposition.
- Scores d'exposition cumulée avec prise en compte d'un temps de latence : ces scores ont été calculés selon le même principe que pour le score d'exposition cumulée vie entière, mais en excluant les expositions survenues dans les 10 ou les 20 années précédant la date de diagnostic des cas ou la date d'inclusion des témoins, afin de tenir compte d'un temps de latence de 10 ou 20 ans entre l'exposition et l'apparition du cancer.
- Scores d'exposition vie entière avec seuil pour la probabilité d'exposition : ces scores d'exposition vie entière ont été calculés en tenant compte des seuls emplois pour lesquels la probabilité d'exposition était supérieure à 10 % d'après la MEE, afin d'exclure des analyses les emplois pour lesquels la probabilité d'exposition était très faible.

Pour les cancers du sein chez la femme, les analyses du score d'exposition cumulée vie entière ont également été stratifiées sur l'âge (<50 ans, ≥50 ans) utilisé comme proxy du statut ménopausique, et étudiés selon le statut des récepteurs hormonaux (ER<sup>+</sup>/ ER<sup>-</sup>).

### 2.3.3.3 Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées en ajustant sur les variables de stratification utilisées pour le choix des témoins (âge, pays ou centres participants). Des ajustements sur les facteurs de confusion potentiels ont également été pratiqués.

Pour les cancers du sein chez l'homme, les odds-ratios (OR) ont été ajustés sur les variables de stratification utilisées pour le choix des témoins (âge par tranche de 5 ans et pays), ainsi que sur les variables associées à un risque accru de cancer du sein : consommation d'alcool, indice de masse corporelle et niveau d'éducation.

Pour les cancers du sein chez la femme, les OR ont été ajustés sur les variables de stratification utilisées pour le choix des témoins (âge par tranches de 5 ans et département), ainsi que pour les variables associées à un risque accru de cancer du sein chez la femme : indice de masse corporelle, parité, âge à la première grossesse à terme, âge aux premières règles, durée d'allaitement, maladies bénignes du sein, antécédents familiaux de cancers du sein et la prise de traitements hormonaux de la ménopause.

Les OR et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95%) ont été calculés à l'aide de régressions logistiques non conditionnelles. Dans les analyses en fonction du statut des récepteurs hormonaux, des régressions polytomiques non conditionnelles ont été utilisées. Pour effectuer les tests de tendance, une variable continue a été introduite dans le modèle. Cette variable continue a été générée en attribuant à chaque sujet la médiane de la classe à laquelle il appartient.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS<sup>®</sup> (version 9.2).

### 2.3.3.4 Puissance statistique des études

Le tableau 4 présente pour chacune des études les OR minimum détectables en faisant varier la prévalence de l'exposition entre 1 à 50 %. Les OR sont calculés en pour des tests bilatéraux avec un risque de première espèce de 5 % et une puissance statistique de 80 %. Ces calculs sont basés sur des effectifs de 104 cas et 1 901 témoins dans l'étude sur les cancers du sein chez l'homme et sur des effectifs de 1 230 cas et 1 315 témoins dans l'étude sur les cancers du sein chez la femme.

**Tableau 4** : OR minimum détectable selon la prévalence de l'exposition

Prévalence de l'exposition	OR minimum détectable	
	Cancer du sein chez l'homme	Cancer du sein chez la femme
1 %	5,99	2,44
5 %	2,80	1,58
10 %	2,24	1,41
15 %	2,02	1,34
20 %	1,91	1,30
30 %	1,80	1,27
50 %	1,77	1,25

## 3 Résultats par emploi

### 3.1 Cancers du sein chez l'homme

Au total 6 838 périodes d'emploi actives ont été déclarées par les cas de cancer du sein chez l'homme et leurs témoins.

En moyenne, les cas avaient occupé 3,4 emplois et les témoins 3,6 emplois avant la date de référence. La durée moyenne d'un emploi était de 11 ans chez les cas et de 10 ans chez les témoins ( $p=0,12$ ). La durée totale d'emploi était de 38 ans chez les cas et de 35 ans chez les témoins ( $p=0,005$ ). Cette différence est expliquée par le niveau d'éducation plus faible des cas qui terminent leurs études en moyenne plus tôt que les témoins. Dans les tableaux ci-dessous, seuls les OR ajustés sur les facteurs de confusion potentiels retenus sont présentés. Les ajustements modifiaient peu les valeurs des OR.

Seuls les résultats par profession et par secteur d'activité pour lesquels on dénombrait au moins 5 cas et 5 témoins sont présentés.

#### 3.1.1 Résultats par profession (tableau 5)

Les OR de cancer du sein chez l'homme étaient augmentés chez les mécaniciens de véhicules à moteur (CITP 8-43 OR=2,1 IC 95% 1,0-4,4) et chez les peintres (CITP 9-3 OR=2,3 IC 95% 1,0-5,2). L'OR était également augmenté chez les ouvriers de la première préparation du bois et de la fabrication du papier (CITP 7-3 OR=2,4 IC 95% 0,9-6,5) sans atteindre le seuil de signification statistique.

L'OR était particulièrement élevé chez les mécaniciens de véhicules à moteur ayant travaillé au moins 10 ans dans cet emploi (OR=5,0 IC 95% 2,0-12,2,  $p_{\text{tendance}}=0,003$ ). En revanche, l'association observée chez les peintres n'était présente que chez les sujets ayant travaillé moins de 10 ans dans cette profession (OR=5,4 IC 95% 1,9-15,1). Des augmentations significatives du risque de cancer du sein chez l'homme étaient également observés chez les hommes ayant travaillé au moins 10 ans comme plombiers, tuyauteurs (CITP 8-71 OR=3,0 IC 95% 1,1-8,3), ou comme manoeuvres (CITP 9-9 OR=2,9 IC 95% 1,2-6,8) (tableau 5).

#### 3.1.2 Résultats par secteur d'activité (tableau 6)

Nous observons des risques accrus de cancer du sein chez l'homme chez les travailleurs dans la sylviculture et l'exploitation forestière (Nace 02 OR=2,3 IC 95 % 1,0-5,5), le commerce et la réparation automobile (Nace 50 OR=1,8 IC 95% 1,0-3,2). L'augmentation de l'odds-ratio observée dans les secteurs de la santé et l'action sociale, tous deux regroupés sous le code 85 de la Nace (Nace 85 ; OR=2,3 IC 95% 1,1-5,1) était principalement lié au secteur de la santé (code Nace 85-1 ; OR=2,6 IC 95% 1,1-6,4).

On note également une augmentation non significative de l'OR de cancer du sein chez l'homme dans l'industrie du caoutchouc et des plastiques (Nace 25 OR=1,9 IC 95% 0,8-4,6).

Les associations observées pour le commerce et la réparation automobile étaient plus marquées chez les hommes ayant travaillé 10 ans ou plus dans ce secteur (OR=2,4 IC 95% 1,2-4,7). Nous observons également des associations positives pour les hommes ayant travaillé 10 ans ou plus dans la fabrication de meubles (Nace 36 OR=2,5 IC 95% 1,1-5,8), et dans les activités récréatives, culturelles et sportives (Nace 92 OR=2,6 IC 95% 1,0-6,9).

**Tableau 5** : Odds-ratios (OR) de cancer du sein de l'homme en fonction de la profession et de la durée d'emploi dans chaque profession. Tous les OR sont ajustés sur l'âge, le pays, l'IMC, la consommation d'alcool et le niveau d'éducation

CITP	Professions	Toutes durées			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			Ptendance
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
0-2/0-3	Architecte, ingénieur	7/153	0,9	[0,4-2,1]	2/51	0,9	[0,2-3,9]	5/102	0,9	[0,3-2,3]	0,99
2-0/2-1	Directeurs et managers	7/160	0,9	[0,4-1,9]	1/46	0,4	[0,1-3,2]	6/114	1,0	[0,4-2,3]	0,88
3-9	Personnel administratif	9/173	0,8	[0,4-1,6]	7/88	1,3	[0,6-2,9]	2/85	0,3	[0,1-1,4]	0,20
4-5	Commis vendeur, employé de commerce	7/186	0,6	[0,3-1,4]	2/110	0,3	[0,1-1,4]	5/76	1,0	[0,4-2,5]	0,71
5-3	Cuisinier, serveur, barmen	7/77	1,5	[0,7-3,3]	5/49	1,5	[0,6-3,8]	2/28	1,5	[0,3-6,4]	0,93
5-8	Personnel des services de protection et de sécurité	6/62	1,7	[0,7-4,0]	4/25	2,5	[0,8-7,6]	2/37	1,0	[0,2-4,2]	0,80
6-0/6-1	Chef d'exploitations agricoles et exploitant agricole	7/118	0,7	[0,3-1,5]	2/32	0,8	[0,2-3,6]	5/86	0,6	[0,2-1,6]	0,40
6-2	Travailleur agricole	17/278	0,8	[0,5-1,4]	9/140	0,9	[0,4-1,7]	8/138	0,7	[0,3-1,5]	0,55
7-2	Ouvrier de la production et du traitement des métaux	6/91	1,1	[0,4-2,5]	4/57	1,1	[0,4-3,1]	2/34	1,0	[0,2-4,3]	0,98
7-3	Ouvrier 1 <sup>re</sup> préparation des bois et fabrication du papier	5/26	2,4	[0,9-6,5]	3/16	2,4	[0,6-8,8]	2/10	2,3	[0,5-11,1]	0,20
7-7	Ouvrier de l'alimentation et des boissons	6/96	1,0	[0,4-2,3]	4/56	1,1	[0,4-3,1]	2/40	0,7	[0,2-3,2]	0,82
8-1	Ébéniste, menuisier	5/75	1,1	[0,4-2,7]	4/38	1,9	[0,6-5,5]	1/37	0,4	[0,1-2,9]	0,46
8-3	Ouvrier du façonnage et de l'usinage des métaux	14/217	1,1	[0,6-1,9]	5/121	0,7	[0,3-1,8]	9/96	1,5	[0,7-3,0]	0,18
8-41	Ajusteur-monteur et installateur de machines	5/73	1,2	[0,5-3,1]	3/41	1,2	[0,3-4,0]	2/32	1,1	[0,3-4,9]	0,78
8-43	Mécanicien de véhicules à moteur	9/74	2,1	[1,0-4,4]	2/48	0,7	[0,2-3,1]	7/26	5,0	[2,0-12,2]	0,003
8-49	Ajusteur-monteur, mécanicien de précision	6/139	0,7	[0,3-1,7]	3/70	0,7	[0,2-2,4]	3/69	0,7	[0,2-2,1]	0,33
8-5	Électricien, électronicien	8/178	0,9	[0,4-1,9]	4/56	1,4	[0,5-4,0]	4/122	0,6	[0,2-1,8]	0,18
8-71	Plombier et tuyauteur	6/55	2,0	[0,8-4,8]	1/26	0,8	[0,1-5,8]	5/29	3,0	[1,1-8,3]	0,03
8-72	Soudeur et oxycoupeur	6/65	1,4	[0,6-3,4]	3/37	1,5	[0,5-5,2]	3/28	1,3	[0,4-4,6]	0,50
9-3	Peintre	7/54	2,3	[1,0-5,2]	5/20	5,4	[1,9-15,1]	2/34	0,8	[0,2-3,7]	0,81
9-5	Maçon, charpentier et autre travailleur de la construction	13/252	0,8	[0,4-1,4]	6/98	1,0	[0,4-2,3]	7/154	0,7	[0,3-1,5]	0,52
9-7	Conducteur d'engins, docker et manutentionnaire	16/193	1,4	[0,8-2,3]	6/109	1,0	[0,4-2,4]	10/84	1,7	[0,8-3,4]	0,21
9-8	Conducteur d'engins de transport	15/288	0,9	[0,5-1,6]	7/136	0,9	[0,4-2,1]	8/152	0,9	[0,4-1,9]	0,93
9-9	Manœuvre non classé ailleurs	11/143	1,1	[0,6-2,1]	4/110	0,5	[0,2-1,4]	7/33	2,9	[1,2-6,8]	0,003

**Tableau 6** : Odds-ratios (OR) de cancer du sein de l'homme en fonction du secteur d'activité et de la durée d'emploi dans chaque secteur d'activité. Tous les OR sont ajustés sur l'âge, le pays, l'IMC, la consommation d'alcool et le niveau d'éducation

Nace	Secteurs d'activité	Toutes durées			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			P <sub>tendance</sub>
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
01	Agriculture, chasse, services annexes	24/363	0,9	[0,6-1,4]	10/139	1,1	[0,5-2,1]	14/224	0,8	[0,4-1,4]	0,59
02	Sylviculture, exploitation forestière, services annexes	7/39	2,3	[1,0-5,5]	3/8	5,6	[1,4-23,0]	4/31	1,6	[0,5-4,8]	0,05
15	Industrie alimentaire	5/158	0,5	[0,2-1,3]	2/76	0,4	[0,1-1,8]	3/82	0,6	[0,2-2,0]	0,18
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	6/53	1,9	[0,8-4,6]	1/15	1,2	[0,2-9,6]	5/38	2,1	[0,8-5,7]	0,15
26	Fabrication d'autres produits et d'articles en verre	5/90	0,9	[0,4-2,4]	1/23	0,6	[0,1-4,7]	4/67	1,1	[0,4-3,1]	0,89
27	Métallurgie	6/130	1,1	[0,5-2,5]	2/43	1,1	[0,3-4,7]	4/87	1,1	[0,4-3,0]	0,89
28	Travail des métaux	10/194	0,9	[0,5-1,7]	2/80	0,5	[0,1-2,0]	8/114	1,1	[0,5-2,4]	0,72
29	Fabrication de machines et équipements	14/194	1,3	[0,7-2,2]	5/72	1,4	[0,5-3,5]	9/122	1,2	[0,6-2,5]	0,43
31	Fabrication de machines et appareils électriques	5/53	2,0	[0,8-5,3]	3/15	3,9	[1,0-14,9]	2/38	1,2	[0,3-5,2]	0,15
35	Fabrication d'autres matériels de transport	5/95	1,2	[0,5-3,1]	2/28	1,6	[0,4-6,9]	3/67	1,1	[0,3-3,6]	0,65
36	Fabrication de meubles: industries diverses	9/80	1,8	[0,9-3,7]	2/41	0,9	[0,2-3,9]	7/39	2,5	[1,1-5,8]	0,10
45	Construction	29/497	1,0	[0,7-1,5]	7/167	0,7	[0,3-1,6]	22/330	1,1	[0,7-1,8]	0,98
50	Commerce et réparation automobile	13/122	1,8	[1,0-3,2]	2/53	0,7	[0,2-3,1]	11/69	2,4	[1,2-4,7]	0,07
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	8/185	0,8	[0,4-1,6]	2/44	1,0	[0,2-4,4]	6/141	0,7	[0,3-1,7]	0,53
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	14/275	0,9	[0,5-1,5]	5/113	0,7	[0,3-1,9]	9/162	0,9	[0,5-1,9]	0,57
55	Hôtels et restaurants	5/98	0,9	[0,4-2,3]	2/43	0,9	[0,2-3,7]	3/55	1,0	[0,3-3,2]	0,89
60	Transports terrestres	9/156	1,0	[0,5-2,0]	3/37	1,6	[0,5-5,2]	6/119	0,8	[0,4-1,9]	0,97
63	Services auxiliaires des transports	5/78	1,2	[0,5-3,2]	3/25	2,1	[0,6-7,5]	2/53	0,8	[0,2-3,3]	0,66
74	Services fournis principalement aux entreprises	8/119	1,2	[0,6-2,5]	3/33	1,7	[0,5-5,8]	5/86	1,0	[0,4-2,5]	0,67
75	Administration publique	37/629	1,1	[0,8-1,6]	14/257	1,0	[0,6-1,8]	23/372	1,2	[0,8-1,9]	0,54
85	Santé et action sociale	8/92	2,3	[1,1-5,1]	2/16	2,9	[0,6-13,5]	6/76	2,2	[0,9-5,3]	0,03
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	5/64	1,6	[0,6-4,1]	0/22	-	-	5/42	2,6	[1,0-6,9]	0,33

OR ajustés sur l'âge, le pays, l'IMC, la consommation d'alcool et le niveau d'éducation.

## 3.2 Cancers du sein féminins

Les femmes de notre étude avaient déclaré au total 9 255 périodes d'emploi (hors retraite, longue maladie, chômage ou autres périodes sans activité professionnelle). Les résultats sont présentés pour les catégories d'emploi (profession ou branche d'activité) comprenant au moins 5 témoins.

### 3.2.1 Résultats par profession (tableau 7)

Les associations observées entre profession et cancer du sein, après ajustement sur l'âge, le département, et les facteurs hormonaux et reproductifs, sont le plus souvent faibles et non significatives au seuil de 5 %. Dans une optique exploratoire, nous commentons ci-dessous les associations observées qui, bien que faibles, pourraient être liées à des expositions professionnelles spécifiques nécessitant éventuellement des investigations complémentaires.

On note ainsi des augmentations de cancer du sein chez les infirmières et sages-femmes (CITP 0-71/0-73 ; OR=1,3 IC 95% 0,9-2,0), les enseignantes d'éducation spéciale (CITP 1-35/1-39 OR=1,8 IC 95% 0,9-3,9), les directrices de commerce de gros et de détail (CITP 4-0 OR=2,2 IC 95% 1,0-4,8), les ouvrières du textile (CITP 7-5 ; OR=2,4 IC 95% 0,9-6,0), les ouvrières de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matière plastique (CITP 9-0 ; OR=1,8 IC 95% 0,9-3,5), les dockers et manutentionnaires (CITP 9-7 ; OR=1,3 IC 95% 0,9-1,8), et les manœuvres (CITP 9-9 ; OR= 2,0 IC 95% 0,9-4,6). Dans aucune de ces professions, il n'existe de relation dose-effet marquée avec la durée d'emploi, mais on peut noter un OR de 1,4 (0,9-2,1) chez les femmes ayant exercé la profession d'infirmière ou de sage-femme pendant 10 ans ou plus. Notons également OR de 1,5 (IC 95% 0,9-2,6) chez les femmes employées 10 ans ou plus comme tailleuses ou couturières (CITP 7-9).

À l'inverse, certaines professions sont associées avec des OR de cancer du sein diminués. Parmi les cols bleus, nous observons des associations négatives chez les factrices (CITP 3-5/3-7 OR=0,4 IC 95% 0,2-0,9), les serveuses et barmen (CITP 5-32 OR 0,7 IC 95% 0,5-1,0), les agricultrices, chefs d'exploitations agricoles (CITP 6-0/6-1 OR=0,7 IC 95% 0,4-1,0) et les travailleuses agricoles (CITP 6-2 OR=0,7 IC 95% 0,6-1,0), et chez les soudeuses (CITP 8-7 OR=0,3 IC 95% 0,1-0,9).

Les résultats par profession stratifiés sur l'âge (<50 ans, >50 ans utilisé comme âge approximatif à la ménopause) sont présentés en annexe 1. L'âge ne modifie pas de façon nette les résultats.

### 3.2.2 Résultats par secteur d'activité (tableau 8)

Comme pour les professions, les associations observées entre cancer du sein et branches d'activité sont généralement faibles et non significatives au seuil de 5 %, à l'exception notable des femmes travaillant dans le secteur de l'industrie chimique (Nace 24 OR=2,1 IC 95% 1,3-3,4) et de la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (céramique, béton et pierre) (Nace 26 OR=2,9 IC 95% 1,1-7,5). Pour ces deux secteurs d'activité, on observe l'existence d'une relation dose-effet avec la durée d'emploi. Des associations entre cancer du sein et secteur d'activité méritent également d'être signalées pour l'industrie de l'habillement et des fourrures (Nace 18), pour l'industrie du caoutchouc et des plastiques (Nace 25) et chez les femmes ayant travaillé 10 ans ou plus dans l'industrie automobile (Nace 34).

Confirmant les OR inférieurs à l'unité chez les agricultrices et les travailleuses agricoles observés précédemment, l'analyse par secteur d'activité montre des OR diminués chez les femmes travaillant dans le secteur agricole (Nace 01 OR=0,7 IC 95% 0,6-0,9).

Les résultats par secteur d'activité stratifiés sur l'âge (<50 ans, >50 ans utilisé comme âge approximatif à la ménopause) sont présentés en annexe 2. L'âge ne modifie pas de façon nette les résultats.

**Tableau 7** : Odds-ratios (OR) de cancer du sein féminin en fonction de la profession et de la durée d'emploi dans chaque profession. Tous les OR sont ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de traitements hormonaux substitutifs, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

CITP	Profession	Toute durée			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			Ptendance
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
0-1	Spécialistes des sciences physico-chimiques	4/7	0,5	[0,2-1,9]	1/4	0,2	[0,0-2,3]	3/3	0,9	[0,2-4,7]	0,54
0-2/0-3	Architectes, ingénieurs	15/13	1,1	[0,5-2,5]	7/9	0,8	[0,3-2,1]	8/4	1,9	[0,5-6,4]	0,47
0-5	Biologistes, agronomes	12/15	0,8	[0,3-1,6]	1/7	0,1	[0,0-1,0]	11/8	1,2	[0,5-3,0]	0,93
0-67/0-68	Pharmaciens	10/14	0,8	[0,3-1,8]	3/3	1,3	[0,2-6,6]	7/11	0,6	[0,2-1,6]	0,53
0-71/0-73	Infirmières et sages-femmes	59/48	1,3	[0,9-2,0]	8/13	0,8	[0,3-2,0]	51/35	1,4	[0,9-2,1]	0,11
0-76/0-79	Physiothérapeutes et ergothérapeutes	12/6	2,2	[0,8-5,9]	4/0	-	-	8/6	1,3	[0,4-3,9]	0,25
0-8	Statisticiens, mathématiciens	5/6	0,8	[0,2-2,7]	3/2	1,6	[0,2-9,9]	2/4	0,4	[0,1-2,5]	0,56
1-1	Comptables	14/14	1,1	[0,5-2,4]	5/3	2,0	[0,4-8,8]	9/11	0,9	[0,3-2,1]	0,98
1-31/1-32	Professeurs de 2 <sup>nd</sup> degré et 3 <sup>e</sup> degré	86/75	1,1	[0,8-1,6]	21/31	0,7	[0,4-1,3]	65/44	1,3	[0,9-2,0]	0,17
1-33	Enseignants du 1 <sup>er</sup> degré	62/64	1,0	[0,7-1,4]	29/29	1,0	[0,6-1,8]	33/35	0,9	[0,5-1,5]	0,89
1-34	Enseignants préscolaire	13/16	0,9	[0,4-1,9]	8/8	1,2	[0,4-3,4]	5/8	0,6	[0,2-2,1]	0,61
1-35/1-39	Enseignants d'éducation spéciale et autre	21/11	1,8	[0,9-3,9]	12/5	2,6	[0,9-7,7]	9/6	1,4	[0,5-4,1]	0,19
1-6/1-7	Artistes	10/8	1,3	[0,5-3,4]	6/4	2,1	[0,6-7,9]	4/4	0,8	[0,2-3,3]	0,78
1-92/1-94/1-99	Sociologues, traducteurs et autres	14/13	1,0	[0,5-2,3]	3/5	0,7	[0,2-3,0]	11/8	1,1	[0,4-2,9]	0,78
1-93	Travailleurs sociaux	56/58	1,0	[0,7-1,5]	36/34	1,2	[0,7-1,9]	20/24	0,8	[0,4-1,5]	0,90
2-0/2-1	Directeurs et cadres administratifs supérieurs	29/40	0,7	[0,4-1,1]	11/19	0,6	[0,3-1,2]	18/21	0,8	[0,4-1,5]	0,23
3-0/3-1	Chefs de groupes d'employés de bureau	39/32	1,2	[0,8-2,0]	11/9	1,2	[0,5-3,1]	28/23	1,2	[0,7-2,2]	0,41
3-2	Sténographes dactylographes	231/238	1,1	[0,9-1,3]	98/119	1,0	[0,8-1,4]	133/119	1,1	[0,8-1,4]	0,38
3-3	Employés de comptabilité, caissiers	139/161	1,0	[0,7-1,2]	65/88	0,9	[0,6-1,3]	74/73	1,0	[0,7-1,5]	0,99
3-4	Opérateurs sur machines à traiter l'information	12/17	0,7	[0,3-1,4]	7/10	0,8	[0,3-2,2]	5/7	0,5	[0,2-1,7]	0,25
3-5/3-7	Factrices	8/23	0,4	[0,2-0,9]	5/16	0,4	[0,1-1,1]	3/7	0,5	[0,1-2,0]	0,05
3-8	Opérateurs des téléphones et télégraphes	23/26	1,0	[0,6-1,9]	15/18	1,1	[0,5-2,3]	8/8	1,0	[0,4-2,7]	0,87
3-9	Personnels administratifs	254/267	1,0	[0,9-1,3]	112/132	1,0	[0,7-1,3]	142/135	1,1	[0,8-1,4]	0,42
4-0	Directeurs (commerces de gros et de détail)	18/10	2,2	[1,0-4,8]	14/8	2,2	[0,9-5,4]	4/2	2,1	[0,4-11,9]	0,06
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	38/33	1,4	[0,8-2,2]	21/12	2,4	[1,2-5,1]	17/21	0,9	[0,4-1,7]	0,51
4-2/49	Commerciaux	212/239	1,0	[0,8-1,3]	134/159	1,0	[0,8-1,3]	78/80	1,0	[0,7-1,4]	0,67
5-0/5-2	Directeurs, Propriétaires d'hôtels, cafés ou restaurants	29/31	1,1	[0,6-1,8]	16/20	1,0	[0,5-2,0]	13/11	1,2	[0,5-2,8]	0,62
5-31	Cuisiniers	42/45	1,1	[0,7-1,8]	26/25	1,3	[0,7-2,3]	16/20	1,0	[0,5-2,0]	0,66
5-32	Serveurs, barmen	65/104	0,7	[0,5-1,0]	50/84	0,7	[0,5-1,0]	15/20	0,8	[0,4-1,6]	0,07
5-4	Employés de maisons	209/287	0,9	[0,7-1,1]	129/173	1,0	[0,8-1,2]	80/114	0,8	[0,6-1,1]	0,17

Suite tableau 7 page suivante

Tableau 7 : suite

CITP	Profession	Toute durée			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			Ptendance
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
5-51/5-52	Gardiens d'immeuble et techniciens de surface	125/173	0,9	[0,7-1,1]	69/106	0,8	[0,6-1,1]	56/67	1,0	[0,7-1,5]	0,59
5-6	Blanchisseurs, dégraisseurs et presseurs	27/32	1,0	[0,6-1,8]	17/20	1,2	[0,6-2,3]	10/12	1,0	[0,4-2,3]	0,90
5-7	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté	16/26	0,7	[0,4-1,3]	7/13	0,7	[0,2-1,7]	9/13	0,7	[0,3-1,6]	0,33
5-99.40/5-99.60	Aides soignant, vétérinaire, pharmacien	91/86	1,2	[0,9-1,7]	45/38	1,5	[1,0-2,4]	46/48	1,0	[0,7-1,6]	0,29
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitation agricoles	41/83	0,7	[0,4-1,0]	2/11	0,2	[0,1-1,1]	39/72	0,7	[0,5-1,0]	0,06
6-2	Travailleurs agricoles	107/181	0,7	[0,6-1,0]	67/109	0,8	[0,6-1,1]	40/72	0,7	[0,5-1,1]	0,03
7-5	Ouvrière du textile	13/7	2,4	[0,9-6,0]	11/6	2,4	[0,9-6,6]	2/1	2,1	[0,2-23,6]	0,09
7-7	Ouvriers de l'alimentation et des boissons	20/33	0,9	[0,5-1,5]	15/27	0,8	[0,4-1,6]	5/6	1,1	[0,3-3,6]	0,74
7-9	Tailleurs, couturiers	79/86	1,1	[0,8-1,6]	45/61	1,0	[0,6-1,4]	34/25	1,5	[0,9-2,6]	0,23
8-0	Bottiers, ouvriers de la chaussure et du cuir	28/29	1,2	[0,7-2,1]	11/15	0,9	[0,4-2,1]	17/14	1,5	[0,7-3,0]	0,35
8-1	Ébénistes, menuisiers	5/10	0,6	[0,2-1,8]	5/7	0,9	[0,3-2,9]	0/3	-	-	0,25
8-3	Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	8/8	1,4	[0,5-3,9]	4/6	1,1	[0,3-3,9]	4/2	2,4	[0,4-14]	0,34
8-4	Ajusteurs-monteurs	19/18	1,2	[0,6-2,3]	12/14	1,0	[0,5-2,3]	7/4	1,8	[0,5-6,4]	0,48
8-5/8-6	Électriciens, électroniciens	38/54	0,8	[0,5-1,3]	28/41	0,8	[0,5-1,4]	10/13	0,9	[0,4-2,0]	0,45
8-7	Soudeuses	5/18	0,3	[0,1-0,9]	4/13	0,4	[0,1-1,4]	1/5	0,2	[0,0-1,6]	0,03
9-0	Ouvriers fabric. articles caoutchouc et matière plastique	22/15	1,8	[0,9-3,5]	14/10	1,9	[0,8-4,4]	8/5	1,9	[0,6-6,0]	0,09
9-1	Confectionneurs d'articles en papier et en carton	2/9	0,3	[0,1-1,4]	2/9	0,3	[0,1-1,4]	0/0	-	-	0,12
9-2	Compositeurs typographes et travailleurs assimilés	9/12	1,0	[0,4-2,3]	6/8	1,2	[0,4-3,4]	3/4	0,8	[0,2-3,9]	0,92
9-3	Peintres	5/6	0,9	[0,3-3,3]	4/5	0,9	[0,2-3,5]	1/1	1,6	[0,1-31,3]	0,98
9-49	Ouvriers à la production et assimilés non classés ailleurs	29/30	1,2	[0,7-1,9]	22/24	1,2	[0,7-2,2]	7/6	1,1	[0,4-3,6]	0,57
9-7	Dockers et manutentionnaires	57/56	1,3	[0,9-1,8]	44/37	1,6	[1,0-2,5]	13/19	0,7	[0,4-1,5]	0,55
9-8	Conducteurs d'engins de transport	16/26	0,8	[0,4-1,5]	11/17	0,9	[0,4-1,9]	5/9	0,6	[0,2-2,0]	0,45
9-9	Manœuvres non classés ailleurs	16/10	2,0	[0,9-4,6]	13/7	2,6	[1,0-6,6]	3/3	1,3	[0,2-6,6]	0,15



**Tableau 8** : Odds-ratios (OR) de cancer du sein féminin en fonction du secteur d'activité et de la durée d'emploi dans chaque secteur d'activité. OR ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de traitements hormonaux substitutifs, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Nace	Industrie	Toutes durées			Moins de 10 ans			Plus de 10 ans			Ptendance
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
01	Agriculture, chasse services annexes	136/218	0,7	[0,6-0,9]	58/84	0,8	[0,6-1,2]	78/134	0,7	[0,5-1,0]	0,01
15	Industries alimentaires	100/105	1,1	[0,8-1,5]	71/74	1,2	[0,9-1,7]	29/31	1,0	[0,6-1,7]	0,51
17	Industrie textile	14/12	1,4	[0,7-3,2]	11/11	1,3	[0,5-3,1]	3/1	2,6	[0,3-25,7]	0,22
18	Industrie de l'habillement et des fourrures	84/78	1,3	[0,9-1,8]	58/59	1,3	[0,9-1,8]	26/19	1,5	[0,8-2,7]	0,10
19	Industrie du cuir et de la chaussure	33/34	1,2	[0,7-2,0]	14/19	1,0	[0,5-2,1]	19/15	1,5	[0,8-3,1]	0,31
20	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	14/21	0,8	[0,4-1,6]	10/17	0,8	[0,4-1,8]	4/4	1,0	[0,2-4,2]	0,53
21	Industrie du papier et du carton	3/11	0,3	[0,1-1,2]	3/9	0,5	[0,1-1,9]	0/2	-	-	0,08
22	Édition, imprimerie, reproduction	21/30	0,7	[0,4-1,3]	10/17	0,6	[0,3-1,4]	11/13	0,8	[0,4-1,8]	0,42
24	Industrie chimique	46/26	2,1	[1,3-3,4]	34/17	2,7	[1,5-4,9]	12/9	1,3	[0,5-3,1]	0,01
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	22/19	1,4	[0,8-2,7]	16/10	2,1	[0,9-4,8]	6/9	0,8	[0,3-2,3]	0,55
26	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	15/6	2,8	[1,1-7,4]	10/5	2,5	[0,8-7,6]	5/1	6,4	[0,7-56,6]	0,03
27	Métallurgie	6/7	0,8	[0,3-2,6]	4/4	1,2	[0,3-4,8]	2/3	0,6	[0,1-4,4]	0,97
28	Travail des métaux	14/21	0,7	[0,4-1,4]	9/19	0,6	[0,3-1,3]	5/2	1,7	[0,3-9,2]	0,58
29	Fabrication de machines et équipements	22/30	0,8	[0,5-1,5]	15/21	0,9	[0,5-1,8]	7/9	0,9	[0,3-2,4]	0,52
31	Fabrication de machines et appareils électriques	19/14	1,6	[0,8-3,2]	15/11	1,7	[0,8-3,9]	4/3	1,4	[0,3-6,8]	0,28
32	Fabrication d'appareils de radio, télévision et communication	36/59	0,7	[0,4-1,0]	23/37	0,8	[0,4-1,3]	13/22	0,6	[0,3-1,2]	0,06
33	Fabrication d'instruments médicaux, d'optique et d'horlogerie	12/17	0,7	[0,3-1,6]	10/12	0,9	[0,4-2,2]	2/5	0,4	[0,1-2,3]	0,33
34	Industrie automobile	35/33	1,3	[0,8-2,1]	17/26	0,9	[0,5-1,7]	18/7	2,6	[1,0-6,3]	0,10
36	Fabrication de meubles, industries diverses	33/29	1,3	[0,8-2,2]	25/23	1,3	[0,7-2,3]	8/6	1,7	[0,6-5,0]	0,24
40	Production et distribution d'électricité, de gaz, de chaleur	9/5	2,1	[0,7-6,4]	5/3	2,0	[0,4-8,9]	4/2	2,1	[0,4-11,8]	0,21
45	Construction	45/57	0,8	[0,6-1,3]	25/42	0,7	[0,4-1,2]	20/15	1,3	[0,7-2,6]	0,86
50	Commerce et réparation automobile	39/36	1,2	[0,7-1,9]	28/23	1,5	[0,8-2,6]	11/13	0,8	[0,4-1,8]	0,67
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	82/78	1,2	[0,8-1,6]	53/50	1,2	[0,8-1,8]	29/28	1,1	[0,6-1,9]	0,37
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	230/274	1,0	[0,8-1,2]	147/183	1,0	[0,8-1,3]	83/91	0,9	[0,7-1,2]	0,78
55	Hôtels et Restaurants	123/151	0,9	[0,7-1,2]	86/106	1,0	[0,7-1,3]	37/45	0,8	[0,5-1,3]	0,57
60	Transports terrestres	26/26	1,2	[0,7-2,1]	18/18	1,2	[0,6-2,4]	8/8	1,1	[0,4-3,0]	0,58
63	Services auxiliaires des transports	11/16	0,8	[0,4-1,8]	7/9	1,1	[0,4-3,2]	4/7	0,5	[0,1-1,8]	0,43
64	Postes et télécommunications	39/57	0,8	[0,5-1,2]	11/23	0,6	[0,3-1,3]	28/34	0,8	[0,5-1,4]	0,38
65	Intermédiation financière	54/54	1,0	[0,7-1,5]	21/22	1,1	[0,6-2,1]	33/32	0,9	[0,6-1,5]	0,91

Suite tableau 8 page suivante

Tableau 8 : suite

Nace	Industrie	Toutes durées			Moins de 10 ans			Plus de 10 ans			p <sub>tendance</sub>
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	
66	Assurance	43/34	1,4	[0,8-2,2]	25/20	1,6	[0,9-3,0]	18/14	1,1	[0,5-2,2]	0,27
70	Activités immobilières	25/22	1,3	[0,7-2,4]	15/17	1,1	[0,6-2,3]	10/5	2,0	[0,7-6,2]	0,19
72	Activités informatiques	6/10	0,6	[0,2-1,8]	4/7	0,7	[0,2-2,5]	2/3	0,5	[0,1-3,3]	0,42
73	Recherche-développement	9/15	0,6	[0,3-1,4]	5/12	0,5	[0,2-1,4]	4/3	1,2	[0,3-5,5]	0,44
74	Services fournis principalement aux entreprises	117/116	1,1	[0,9-1,5]	76/83	1,1	[0,8-1,6]	41/33	1,2	[0,7-1,9]	0,31
75	Administration publique	177/176	1,1	[0,9-1,4]	59/73	0,9	[0,6-1,3]	118/103	1,2	[0,9-1,6]	0,20
80	Éducation	264/268	1,0	[0,8-1,2]	104/128	0,9	[0,7-1,2]	160/140	1,1	[0,8-1,4]	0,50
85	Activités et action sociale	369/436	1,0	[0,8-1,1]	124/172	0,9	[0,7-1,1]	245/264	0,9	[0,8-1,2]	0,82
91	Activités associatives	19/24	0,8	[0,4-1,5]	14/15	1,0	[0,5-2,2]	5/9	0,5	[0,2-1,6]	0,37
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	29/36	0,8	[0,5-1,4]	16/23	0,8	[0,4-1,6]	13/13	0,8	[0,4-1,8]	0,52
93	Services personnels	41/48	1,0	[0,6-1,5]	26/27	1,2	[0,7-2,2]	15/21	0,7	[0,4-1,5]	0,81
95	Services domestiques	136/156	1,0	[0,8-1,3]	98/127	1,0	[0,7-1,3]	38/29	1,5	[0,9-2,5]	0,51

## 4 Résultats : exposition aux solvants

### 4.1 Cancer du sein chez l'homme

#### 4.1.1 Solvants pétroliers

##### 4.1.1.1 Résultats par type de solvant pétrolier (tableau 9)

D'après la matrice emplois-expositions, 50 % des cas et 38,3 % des témoins ont occupé un emploi potentiellement exposé à un solvant pétrolier, c'est-à-dire un emploi associé à une probabilité d'exposition non nulle<sup>1</sup>.

Le fait d'avoir occupé un emploi potentiellement exposé à un moment quelconque de sa carrière était associé à un OR de 1,6 (IC 95% 1,1-2,5) par rapport aux sujets n'ayant jamais occupé ce type d'emploi. Nous observons des OR augmentés pour le benzène (OR=2,1 IC 95% 1,3-3,4), les white spirits (1,7 IC 95% 1,1-2,6) et l'ensemble kérosène, fuel et gasoil (OR=1,7 IC 95% 1,1-2,6).

Dans le modèle incluant l'ensemble des solvants pétroliers (ajustement mutuel des expositions aux différents solvants pétroliers), on observe une forte diminution des OR associés à chacun d'eux, à l'exception de l'OR associé au benzène. Ainsi l'association apparente entre les autres solvants pétroliers et le cancer du sein chez l'homme observée avant ajustement pourrait être due au benzène. Le benzène est en effet présent dans les préparations aromatisées de white spirit et dans certains carburants, expliquant cet effet de confusion.

**Seule l'exposition au benzène est analysée en détail ci-dessous.**

**Tableau 9** : Exposition aux solvants pétroliers et cancer du sein chez l'homme

A occupé un emploi potentiellement exposé à :	Cas N=104		Témoins N=1 901		OR <sup>[a]</sup>	IC 95%	OR <sup>[b]</sup>	IC 95%
	n	%	n	%				
Tous solvants pétroliers	52	50,0	728	38,3	1,6	[1,1-2,5]		
Benzène	25	24,0	233	12,3	2,1	[1,3-3,4]	2,1	[1,0-4,5]
Essence spéciale	11	10,6	136	7,2	1,4	[0,7-2,7]	0,7	[0,3-1,5]
Essence carburant	12	11,5	159	8,4	1,5	[0,8-2,8]	0,8	[0,4-1,7]
White spirit	43	41,3	565	29,7	1,7	[1,1-2,6]	1,2	[0,7-2,1]
Kérosène fuel gasoil	34	32,7	431	22,7	1,7	[1,1-2,6]	1,4	[0,8-2,4]

[a] OR ajustés sur l'âge, le pays et la consommation d'alcool, l'IMC et le niveau d'éducation.

[b] OR ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, l'IMC, le niveau d'éducation et les autres types de solvants pétroliers.

##### 4.1.1.2 Scores d'exposition au benzène (tableau 10)

Les OR associés aux scores d'exposition cumulée vie entière sont augmentés dans la classe d'exposition intermédiaire (0,13 à 1,25 ppm-années) mais diminuent dans la classe d'exposition la plus élevée (absence de relation linéaire). Les OR associés à une durée d'exposition au benzène de moins de 5 ans et de 5 à 10 ans sont sensiblement augmentés, mais cette augmentation est inexistante pour les durées d'exposition les plus longues (>10 ans). À l'inverse, les OR associés à l'exposition moyenne annuelle au benzène augmentent linéairement ( $p < 0,01$ ).

La prise en compte d'une période de latence de 10 ou 20 ans ne modifie pas sensiblement les valeurs des OR associés à l'exposition cumulée vie entière. Lorsque les emplois associés à une probabilité d'exposition de moins de 10 % sont exclus du calcul des expositions cumulées, les scores d'exposition cumulée vie entière montrent une augmentation dans la classe d'exposition la plus faible (<0,42 ppm-année) avec un OR<sub>0</sub> de 3,5 (IC 95% 1,7-7,3) diminuant dans les classes d'exposition plus élevées.

<sup>1</sup> Nous avons également estimé la proportion de sujets réellement exposés aux solvants pétroliers, en tenant compte du fait, par exemple, que la moitié seulement des sujets ayant occupé un emploi avec une probabilité d'exposition de 50 % ont été réellement exposés. La proportion de témoins réellement exposés au benzène dans notre étude était de 6 %.

**Tableau 10** : Exposition professionnelle au benzène et cancer du sein chez l'homme. OR ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et l'IMC

	<b>Cas N=104</b>	<b>Témoins N=1 901</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>P<sub>tendance</sub></b>
<b>Score d'exposition cumulé vie entière (ppm-années)</b>					
non exposés	79	1 668	1,0	Référence	
<0,13	4	76	1,0	[0,4-2,9]	
≥0,13 <1,25	13	77	3,0	[1,5-5,8]	
≥1,25	8	80	2,0	[0,9-4,5]	0,06
<b>Durée d'exposition (années)</b>					
non exposés	79	1 669	1,0	Référence	
>0 ≤5	13	114	2,2	[1,1-4,1]	
>5 ≤10	8	53	3,2	[1,4-7,2]	
>10	4	65	1,1	[0,4-3,1]	0,21
<b>Exposition moyenne annuelle (ppm)</b>					
non exposés	79	1 669	1,0	Référence	
<0,04	5	75	1,3	[0,5-3,4]	
≥0,04 <0,22	10	78	2,3	[1,1-4,8]	
≥0,22	10	79	2,5	[1,2-5,1]	0,01
<b>Score d'exposition cumulé vie entière avec latence de 10 ans (ppm-années)</b>					
non exposés	79	1 670	1,0	Référence	
<0,13	4	76	1,0	[0,4-2,9]	
≥0,13 < 1,25	14	76	3,4	[1,8-6,5]	
≥1,25	7	79	1,8	[0,8-4,1]	0,12
<b>Score d'exposition cumulée vie entière avec latence de 20 ans (ppm-années)</b>					
non exposés	81	1 691	1,0	Référence	
<0,13	4	69	1,1	[0,4-3,2]	
≥0,13 <1,25	12	72	2,9	[1,5-5,8]	
≥1,25	7	69	1,9	[0,8-4,4]	0,11
<b>Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition &gt;10 % (ppm-années)</b>					
non exposés	79	1 668	1,0	Référence	
<0,42	11	59	3,5	[1,7-7,3]	
≥0,42 <2,23	6	59	1,8	[0,7-4,4]	
≥2,23	5	60	1,7	[0,7-4,5]	0,27

## 4.1.2 Solvants chlorés

### 4.1.2.1 Résultats par type de solvant chloré (tableau 11)

D'après la matrice emplois-expositions, 50 % des cas et 40 % des témoins ont occupé un emploi potentiellement exposé à un solvant chloré, c'est-à-dire un emploi associé à une probabilité d'exposition non nulle<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Comme précédemment nous avons cherché à estimer la proportion de sujets réellement exposés aux solvants chlorés, en tenant compte des probabilités d'exposition de chacun des emplois. Ces calculs nous permettent d'estimer que la proportion de témoins réellement exposés au trichloréthylène (TCE) dans notre étude était de 9 %.

Le fait d'avoir occupé un emploi potentiellement exposé à un moment quelconque de sa carrière était associé à un OR de 1,5 (IC 95% 1,0-2,3) par rapport aux sujets n'ayant jamais occupé ce type d'emploi. Dans les analyses par type de solvant chloré, seul le trichloréthylène présente une association nette avec le cancer du sein chez l'homme. Le TCE représente également le principal solvant chloré puisque 100 % des cas (52/52) et 99 % des témoins (749/755) exposés à un solvant chloré étaient exposés au TCE. Les OR associés aux autres solvants chlorés diminuaient généralement après ajustement sur le TCE. En revanche l'ajustement de l'OR du TCE était peu modifié après ajustement sur les autres solvants chlorés.

**Du fait de la faible prévalence des expositions aux autres solvants chlorés, seule l'exposition au TCE est analysée en détail ci-dessous.**

**Tableau 11** : Emploi dans une catégorie professionnelle potentiellement exposée aux solvants pétroliers et cancer du sein

A occupé un emploi potentiellement exposé à :	cas N=104		Témoins N=1 901		OR <sup>[a]</sup>	IC 95%	OR <sup>[b]</sup>	IC 95%
	n	%	n	%				
Tous solvants chlorés	52	50,0	755	39,7	1,5	[1,0-2,3]		
TCE	52	50,0	749	39,4	1,6	[1,1-2,4]	1,5	[1,0-2,3]
Perchloréthylène	8	7,7	84	4,4	1,6	[0,7-3,4]	1,2	[0,5-3,0]
Chloroforme	0	0,0	14	0,7	-	-	-	-
Chlorure de méthylène	13	12,5	162	8,5	1,4	[0,7-2,6]	1,1	[0,5-2,3]
Tétrachlorure de carbone	2	1,9	19	1,0	1,3	[0,3-5,8]	2,1	[0,4-11,0]

[a] OR ajustés sur l'âge, le pays et la consommation d'alcool, l'IMC et le niveau d'éducation.

[b] OR ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, l'IMC, le niveau d'éducation et les autres solvants chlorés.

#### 4.1.2.2 Scores d'exposition au trichloréthylène (tableau 12)

Nous observons une relation dose effet significative entre le cancer du sein chez l'homme et l'exposition cumulée vie entière au TCE ( $p=0,01$ ). Cette relation est observée avec la durée d'exposition en années, malgré l'absence d'augmentation linéaire des OR avec la durée, et de façon plus nette avec l'exposition moyenne annuelle.

La prise en compte de temps de latence de 10 ou 20 ans pour le calcul de score d'exposition cumulée renforce sensiblement les résultats. Dans les analyses ne prenant en compte que les emplois pour lesquels plus de 10 % des salariés sont exposés au TCE, les valeurs des OR augmentent sensiblement dans la classe d'exposition intermédiaire.

**Tableau 12** : Exposition professionnelle au TCE et risque de cancer du sein chez l'homme. OR ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et l'IMC

	<b>Cas N=104</b>	<b>Témoins N=1 901</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	$P_{\text{tendance}}$
<b>Exposition cumulée vie entière (ppm-années)</b>					
non exposés	52	1 152	1,0	<i>Référence</i>	
<8,49	12	247	1,1	[0,6-2,2]	
≥8,49 <30,67	13	246	1,3	[0,7-2,4]	
≥30,67	27	256	2,1	[1,3-3,5]	0,004
<b>Durée d'exposition (années)</b>					
non exposés	52	1 152	1,0	<i>Référence</i>	
>0 ≤5	10	191	1,3	[0,6-2,7]	
>5 ≤10	5	127	0,8	[0,3-2,2]	
>10	37	431	1,8	[1,2-2,9]	0,01
<b>Exposition moyenne annuelle (ppm)</b>					
non exposés	52	1 152	1,0	<i>Référence</i>	
<0,81	13	247	1,2	[0,6-2,2]	
≥0,81 <2,12	16	249	1,5	[0,8-2,8]	
≥2,12	23	253	1,9	[1,1-3,3]	0,01
<b>Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm-années)</b>					
non exposés	52	1 170	1,0	<i>Référence</i>	
<8,49	13	252	1,2	[0,6-2,3]	
≥8,49 <30,67	14	250	1,3	[0,7-2,5]	
≥30,67	25	229	2,2	[1,3-3,7]	0,004
<b>Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm-années)</b>					
non exposés	56	1 232	1,0	<i>Référence</i>	
<8,49	11	276	0,9	[0,4-1,7]	
≥8,49 <30,67	14	217	1,3	[0,7-2,5]	
≥30,67	23	176	2,6	[1,5-4,5]	<0,0001
<b>Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition &gt;10 % (ppm-années)</b>					
non exposés	52	1 151	1,0	<i>Référence</i>	
<12,19	8	201	1,0	[0,5-2,3]	
≥12,19 < 35,62	17	202	2,0	[1,1-3,6]	
≥32,62	21	209	2,1	[1,2-3,6]	0,01

## 4.2 Cancer du sein féminin

### 4.2.1 Solvants pétroliers

#### 4.2.1.1 Résultats par type de solvant pétrolier (tableau 13)

D'après la matrice emplois-expositions, 12,4 % des cas et 15,2 % des témoins parmi les femmes de l'étude CÉCILE ont occupé un emploi potentiellement exposé à un dérivé pétrolier, c'est-à-dire un emploi associé à une probabilité non nulle d'exposition <sup>3</sup>.

La proportion de femmes témoins employées dans un métier potentiellement exposé varie entre 1 % (essences carburants) et 10 % (white spirit). Les femmes ayant occupé ces emplois à un moment quelconque de leur vie professionnelle ne présentent pas de risque accru de cancer du sein.

**Seule l'exposition au benzène est analysée en détail ci-dessous.**

**Tableau 13** : Emploi dans des métiers potentiellement exposés aux solvants pétroliers (oui/non) et cancer du sein

	Cas N=1 230		Témoins N=1 315		OR <sup>[a]</sup>	IC 95%	OR <sup>[b]</sup>	IC 95%
	n	%	n	%				
Tous solvants pétroliers	152	12,4	200	15,2	0,8	[0,7-1,1]		
Benzène	45	3,7	63	4,8	0,8	[0,5-1,2]	0,9	[0,5-1,7]
<u>Type de dérivés pétroliers :</u>								
Essence spéciale	49	4,0	62	4,7	0,9	[0,6-1,3]	0,6	[0,2-1,6]
Essence carburant	9	0,7	17	1,3	0,6	[0,3-1,4]	1,0	[0,6-1,7]
White spirit	102	8,3	134	10,2	0,9	[0,7-1,1]	0,8	[0,6-1,1]
Kérosène fuel gasoil	58	4,7	70	5,3	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,5-1,7]

[a]OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM.

[b] OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM, et tous les autres solvants pétroliers (ever/never).

<sup>3</sup> En tenant compte des probabilités d'exposition associées aux emplois exposés d'après la matrice, on peut estimer que la proportion de femmes réellement exposées est de 2 %.

#### 4.2.1.2 Scores d'exposition au benzène (tableaux 14a – 14b – 14c)

Quels que soient les indices utilisés pour mesurer l'exposition au benzène, les OR de cancer du sein chez la femme ne diffèrent pas de l'unité de façon significative (tableau 14a). Les analyses stratifiées en fonction du groupe d'âge (<50, ≥50 ans), des récepteurs hormonaux (ER+, ER-), du caractère invasif du cancer ou in situ ne permettent de mettre en évidence aucune association avec l'exposition au benzène (tableau 14b).

**Tableau 14a** : Exposition au benzène et risque de cancer du sein chez la femme. OR ajustés sur âge, département, âge aux premières règles, âge à la première grossesse à terme, durée d'allaitement, parité, IMC, maladies bénignes du sein, antécédents familiaux de cancers du sein, prise actuelle de THM

	Cas N=1 230	Témoins N=1 315	OR	IC 95%	P <sub>tendance</sub>
<b>Exposition cumulée vie entière (ppm-année)</b>					
non exposées	1 185	1 252	1,0	Référence	
<0,04	15	21	0,8	[0,4-1,6]	
≥0,04 <0,33	17	20	1,0	[0,5-2,0]	
≥0,33	13	22	0,7	[0,3-1,4]	0,27
<b>Durée d'exposition (année)</b>					
non exposées	1 185	1 252	1,0	Référence	
>0 ≤5	26	37	0,8	[0,5-1,4]	
>5 ≤10	7	11	0,7	[0,3-1,8]	
>10	12	15	0,9	[0,4-2,0]	0,47
<b>Exposition moyenne annuelle (ppm)</b>					
non exposées	1 185	1 252	1,0	Référence	
<0,01	15	21	0,8	[0,4-1,5]	
≥0,01 <0,06	17	22	1,0	[0,5-1,9]	
≥0,06	13	20	0,7	[0,3-1,5]	0,36
<b>Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	1 187	1 253	1,0	Référence	
<0,04	15	21	0,8	[0,4-1,6]	
≥0,04 <0,33	14	20	0,8	[0,4-1,6]	
≥0,33	14	21	0,8	[0,4-1,5]	0,42
<b>Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	1 187	1 254	1,0	Référence	
<0,04	15	20	0,9	[0,4-1,7]	
≥0,04 <0,33	14	20	0,8	[0,4-1,6]	
≥0,33	14	21	0,8	[0,4-1,6]	0,44
<b>Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition &gt;10%</b>					
non exposées	1 185	1 252	1,0	Référence	
<0,11	7	10	1,0	[0,3-2,7]	
≥0,11 <0,83	18	8	0,7	[0,3-1,7]	
≥0,83	9	9	0,8	[0,3-1,9]	0,54



**Tableau 14b** : Scores d'exposition cumulée vie entière au benzène stratifiés sur l'âge (<50 ≥50 ans), les récepteurs hormonaux (ER+ ER-), le comportement de la tumeur (cancers invasifs seulement)

	Cas N=1 230	Témoins N=1 315	OR*	IC 95%	Ptendance
<b>Groupe d'âge</b>					
<b>Femmes de moins de 50 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	383	433	1,0	Référence	
<0,04	1	3	0,3	[0,0-3,4]	
≥0,04 <0,33	2	4	0,6	[0,1-3,4]	
≥0,33	1	5	0,2	[0,0-2,0]	0,41
<b>Femmes de 50 ans et plus (ppm-année)</b>					
non exposées	802	819	1,0	Référence	
<0,04	14	18	0,8	[0,4-1,7]	
≥0,04 <0,33	15	16	1,1	[0,5-2,3]	
≥0,33	12	17	0,8	[0,4-1,7]	0,75
<b>Récepteurs aux œstrogènes</b>					
<b>ER+</b>					
non exposées	920	1 252	1,0	Référence	
<0,04	14	21	1,0	[0,5-2,0]	
≥0,04 <0,33	14	20	1,1	[0,5-2,2]	
≥0,33	12	22	0,8	[0,4-1,6]	0,49
<b>ER-</b>					
non exposées	179	1252	1,0	Référence	
exposées	3	63	0,4	[0,1;1,3]	
<b>Comportement tumoral</b>					
<b>Cancers invasifs seulement</b>					
non exposées	1 054	1 252	1,0	Référence	
<0,04	12	21	0,7	[0,3-1,5]	
≥0,04 <0,33	16	20	1,1	[0,5-2,1]	
≥0,33	12	22	0,7	[0,3-1,4]	0,30

\*OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, le IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM.

Les scores d'exposition cumulés au benzène étant en moyenne beaucoup plus faibles chez la femme que chez l'homme, la comparaison des résultats entre les deux études s'avère difficile lorsque les catégories d'exposition sont représentées par les tertiles de la distribution des expositions spécifiques à chaque étude. C'est pourquoi nous avons effectué un découpage des scores d'exposition cumulé dans l'étude chez la femme calqué sur celui de l'étude chez l'homme (tableau 14). La proportion de femmes dans la classe d'exposition la plus élevée (>1,25 ppm-années) est très faible (8 témoins soit 0,6 %), et permet d'observer un OR très légèrement augmenté de 1,2 (IC 95% 0,4-3,2).

**Tableau 14c** : Scores d'exposition cumulée vie entière utilisant un découpage en classes calqué sur celui des cancers du sein chez l'homme. OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM

	Cas N=1 230	Témoins N=1 315	OR	IC 95%
non exposées	1 185	1 252	1,0	Référence
<0,13	24	38	0,7	[0,4-1,3]
≥0,13 <1,25	12	17	0,8	[0,4-1,7]
≥1,25	9	8	1,2	[0,4-3,2]
			<i>p</i> <sub>tendance</sub> =0,61	

## 4.2.2 Solvants chlorés

### 4.2.2.1 Résultats par type de solvant chloré (tableau 15)

D'après la matrice emplois-expositions solvants chlorés, 12,4 % des cas et 15,1 % des témoins ont occupé un emploi potentiellement exposé aux solvants chlorés (tableau 15)<sup>4</sup>.

Les femmes ayant occupé un emploi exposé à un solvant chloré à un moment quelconque de leur vie professionnelle ne présentent pas de risque accru de cancer du sein (OR = 0,8 (0,7-1,1)) après ajustement sur les facteurs de risques établis des cancers du sein.

**Comme pour les cancers du sein chez l'homme, seule l'exposition au TCE est détaillée par la suite du fait de la prévalence plus élevée de cette exposition.**

**Tableau 15** : Prévalence de l'exposition aux solvants chlorés et risque de cancer du sein

	Cas N=1 230		Témoins N=1 315		OR (a)	IC 95%	OR (b)	IC 95%
	n	%	n	%				
Tous solvants chlorés	153	12,4	199	15,1	0,8	[0,7-1,1]		
Trichloréthylène	115	9,3	128	9,7	1,0	[0,7-1,3]	1,0	[0,8-1,4]
Perchloroéthylène	20	1,6	26	2,0	0,8	[0,5-1,6]	1,1	[0,5-2,2]
Chloroforme	16	1,3	14	1,1	1,1	[0,5-2,3]	2,6	[0,8-9,2]
Tétrachlorure de méthane	16	1,3	23	1,7	0,6	[0,3-1,3]	0,4	[0,1-1,2]

[a] OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein, la prise actuelle de THM.

[b] OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein, la prise actuelle de THM et tous les autres solvants chlorés (ever/never).

### 4.2.2.2 Scores d'exposition au trichloréthylène

Quels que soient les indices d'exposition utilisés, les OR de cancer du sein chez la femme associés à l'exposition au TCE ne différaient pas de l'unité (tableau 16a). Les analyses stratifiées en fonction du groupe d'âge (<50, ≥50 ans), des récepteurs hormonaux (ER+, ER-) ou restreintes aux tumeurs invasives ne permettaient pas de mettre en évidence d'association avec l'exposition au TCE (tableau 16b).

<sup>4</sup> En tenant compte des probabilités d'exposition associées aux emplois exposés, on peut estimer que la proportion de femmes réellement exposées est de 2,3 %.

**Tableau 16a** : Exposition professionnelle au trichloréthylène et risque de cancer du sein chez la femme

	<b>Cas N=1 230</b>	<b>Témoins N=1 315</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sub>tendance</sub></b>
<b>Exposition cumulée vie entière (ppm-année)</b>					
non exposés	1 099	1 160	1,0	<i>Référence</i>	
<1,71	36	51	0,8	[0,5-1,2]	
≥1,71 <6,56	42	51	0,9	[0,6-1,4]	
≥6,56	53	53	1,2	[0,8-1,7]	<i>0,47</i>
<b>Durée d'exposition (année)</b>					
non exposées	1 099	1 160	1,0	<i>Référence</i>	
>0 ≤5	59	69	1,0	[0,7-1,4]	
>5 ≤10	20	33	0,7	[0,4-1,3]	
>10	52	53	1,1	[0,7-1,7]	<i>0,89</i>
<b>Exposition moyenne annuelle (ppm)</b>					
Non exposées	1 099	1 160	1,0	<i>Référence</i>	
<0,28	29	51	0,6	[0,4-1,0]	
≥0,28 <0,81	58	49	1,4	[0,9-2,1]	
≥0,81	44	55	0,9	[0,6-1,4]	<i>0,93</i>
<b>Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	1 099	1 160	1,0	<i>Référence</i>	
<1,71	36	51	0,8	[0,5-1,2]	
≥1,71 <6,56	42	53	0,9	[0,6-1,4]	
≥6,56	53	51	1,2	[0,8-1,7]	<i>0,49</i>
<b>Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	1 109	1 178	1,0	<i>Référence</i>	
<1,71	39	37	1,2	[0,7-1,8]	
≥1,71 <6,56	39	54	0,9	[0,5-1,4]	
≥6,56	43	46	1,0	[0,7-1,6]	<i>0,75</i>
<b>Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition &gt;10%</b>					
non exposées	1 099	1 160	1,0	<i>Référence</i>	
<4,28	23	23	1,2	[0,7-2,2,]	
≥4,28 <16,39	19	27	0,8	[0,5-1,6]	
≥16,39	30	27	1,3	[0,8-2,2]	<i>0,43</i>

OR ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM.

**Tableau 16b** : Scores d'exposition cumulés vie entières au TCE stratifiés sur l'âge (<50, ≥50 ans), les récepteurs hormonaux (ER+ ER-) et le comportement de la tumeur (cancers invasifs)

	<b>Cas N=1 230</b>	<b>Témoins N=1 315</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	$p_{\text{tendance}}$
<b>Groupe d'âge</b>					
<b>Femmes de moins de 50 ans (ppm-année)</b>					
non exposées	359	408	1,0	Référence	
<1,71	11	16	0,7	[0,4-1,3]	
≥1,71 <6,56	7	9	0,9	[0,6-1,5]	
≥ 6,56	10	12	1,2	[0,7-1,9]	0,51
<b>Femmes de 50 ans et plus (ppm-année)</b>					
non exposées	740	752	1,0	Référence	
<1,71	25	35	0,7	[0,4-1,3]	
≥1,71 <6,56	35	42	0,9	[0,6-1,5]	
≥ 6,56	43	41	1,2	[0,7-1,9]	0,51
<b>Récepteurs aux œstrogènes</b>					
<b>ER+</b>					
non exposées	159	1 160	1,0	Référence	
non exposées	9	51	1,4	[0,7-3,0]	
<1,71	6	51	1,0	[0,4-2,5]	
≥1,71 <6,56	8	53	1,3	[0,6-2,9]	0,49
≥6,56					
<b>ER –</b>					
non exposées	860	1 160	1,0	Référence	
<1,71	25	51	0,7	[0,4-1,1]	
≥1,71 <6,56	36	51	1,0	[0,7-1,6]	
≥ 6,56	39	53	1,1	[0,7-1,7]	0,72
<b>Comportement tumoral</b>					
<b>Cancers invasifs seulement</b>					
non exposées	979	1 160	1,0	Référence	
<1,71	32	51	0,7	[0,5-1,2]	
≥1,71 <6,56	38	51	1,0	[0,6-1,5]	
≥6,56	45	53	1,1	[0,7-1,7]	0,65

OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM.

Les très faibles niveaux d'exposition au TCE chez les femmes par rapport aux niveaux observés dans l'étude chez les hommes, pourraient expliquer l'absence d'association. Nous avons effectué un découpage en classes des scores d'exposition cumulée au TCE calqué sur celui utilisé dans l'étude chez l'homme (tableau 16c). Seul un petit nombre de femmes étaient dans la classe d'exposition la plus élevée au TCE (13 témoins soit 1,0 % de la population exposés à 30,67 ppm-années et au-delà). La puissance statistique est donc réduite et nous ne pouvons mettre en évidence un risque accru de cancer du sein (OR=1,2 IC 95% 0,6-2,6).

**Tableau 16c** : Scores d'exposition cumulés vie entière utilisant un découpage en classes claqué sur celui des cancers du sein chez l'homme

	Cas N=1 230	Témoins N=1 315	OR	IC 95%
non exposées	1 099	1 160	1,0	Référence
<8,49	87	109	0,9	[0,7-1,2]
≥8,49 <30,67	29	33	1,0	[0,6-1,7]
≥30,67	15	13	1,2	[0,6-2,6]
				$p_{tendance}=0,61$

OR ajustés sur l'âge le département, les facteurs hormonaux reproductifs, l'IMC, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein, la prise actuelle de THM.

## 5 Discussion

Ce rapport présente plusieurs résultats d'intérêt pour la connaissance des facteurs de risque professionnel des cancers du sein. L'approche utilisée permet de comparer le rôle des facteurs de risque professionnels dans les cancers du sein chez la femme et dans les cancers du sein chez l'homme, selon une approche originale. Si les deux études chez l'homme et chez la femme ont été menées indépendamment, le mode de sélection des sujets (étude cas-témoins en population générale), le recueil des données (questionnaire professionnel détaillé permettant d'obtenir un historique de carrière complet), le codage des professions et des branches d'activité, la méthode d'évaluation des expositions (matrice emplois-exposition aux solvants pétroliers et chlorés du programme MATGENE) sont identiques. Le recrutement des sujets des deux études est décalé dans le temps (1995-1997 dans l'étude européenne et 2005-2007 dans l'étude sur les cancers féminins), mais les histoires professionnelles des sujets se sont déroulées au cours des mêmes périodes. Ce décalage n'est pas susceptible d'influencer les résultats.

Cette analyse conjointe des deux études permet d'évoquer l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les mécaniciens de véhicules à moteur, qui apparaît chez l'homme mais pas chez la femme faute d'un nombre suffisant de sujets féminins dans cette profession, et le rôle cancérogène possible d'expositions aux carburants automobile par exemple. L'absence d'association claire entre le cancer du sein féminin et l'exposition aux solvants organiques, globalement conforme avec la littérature, est contrebalancée par l'existence d'associations plus marquées avec le cancer du sein chez l'homme où les niveaux d'exposition sont bien plus élevés.

### 5.1 Force et limite des études

#### 5.1.1 Sélection des sujets

Dans l'étude européenne sur les cancers du sein chez l'homme, les cas ont été recrutés sur une base géographique dans les hôpitaux et centres de soins anti-cancéreux des différentes régions des 8 pays européens concernés en concertation avec les médecins et les anatomopathologistes. Le nombre de cas éligibles identifiés pendant la période d'étude était proche du nombre attendu basé sur les données d'incidence des registres de cancer des régions participantes, et la participation des cas était de 85 % [76], indiquant l'absence de biais de sélection majeur. De même, les témoins ont été recrutés dans la plupart des pays à partir de registres de population avec un taux de participation moyen de 67 %. Il existe cependant de grandes disparités entre les pays européens participants. Parmi les pays utilisant des témoins de population, le taux de participation était plus faible dans les pays d'Europe du nord (Danemark, Suède, Allemagne) que dans les pays d'Europe du centre et du sud de l'Europe (France, Italie). Cependant des analyses de sensibilité excluant tour à tour des analyses les pays à fort ou faible taux de participation des témoins ne modifiaient pas les résultats. Dans les pays utilisant des témoins hospitaliers (Espagne, Portugal et Lettonie), les témoins ont été sélectionnés parmi les patients atteints de cancers digestifs du fait de l'absence de facteurs de risque professionnels reconnus dans ces cancers, et le taux de participation était proche de 100 %. Les résultats obtenus dans les analyses après exclusion de ces pays montraient des résultats similaires.

Dans l'étude CÉCILE sur les cancers du sein féminin, les cas ont été recrutés dans les principaux centres hospitaliers publics ou privés de Côte-d'Or et d'Ille-et-Vilaine, afin d'obtenir un recrutement

aussi exhaustif que possible des cas incidents parmi les femmes résidant dans ces départements. Le nombre de cas identifiés était proche du nombre de cas attendus, calculés sur la base des taux d'incidence de cancer du sein en France [1] et sur la répartition par âge de la population. Parmi ceux-ci, le taux de participation était proche de 80 %. Les témoins, issus de la même population source que les cas, ont été identifiés par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage (CSA) en composant des numéros de téléphone tirés au sort dans l'annuaire téléphonique où les numéros sur liste rouge avaient préalablement été reconstitués. Des quotas par catégorie socioprofessionnelle (CSP) ont été utilisés de façon à obtenir une répartition par CSP identique à celle de la population des femmes de même âge dans chaque département, et à contrôler au mieux les problèmes de sélection éventuels. Près de 80 % des témoins sélectionnés par téléphone ont participé à l'entretien en face-à-face.

### 5.1.2 Biais de classement sur l'exposition

Comme dans toutes les études cas-témoins, les informations recueillies par questionnaire peuvent être incomplètes ou imprécises. Cependant, les informations sur la profession sont basées sur des éléments objectifs (profession exercée et tâches de travail) et ont été obtenues au cours d'un entretien en face à face à l'aide d'un questionnaire standardisé administré par des enquêteurs spécialement formés, dans les mêmes conditions chez les cas et chez les témoins. Le codage des professions a été réalisé à l'aveugle du statut cas-témoins par des codeurs expérimentés. Enfin, les expositions professionnelles ont été évaluées à l'aide de matrice emplois-expositions. L'utilisation de matrice introduit des erreurs dans l'évaluation de l'exposition, puisque les mêmes niveaux d'exposition sont attribués à tous les sujets ayant un même emploi, mais les erreurs sont non différentielles, c'est-à-dire qu'elles ont comme effet de biaiser les OR vers l'absence d'association.

### 5.1.3 Confusion

Un ajustement sur les principaux facteurs de risque non professionnels associés au cancer du sein chez l'homme ou chez la femme a été pratiqué dans toutes les analyses. La possibilité d'ajuster de façon fine sur les facteurs de risque bien établis de cancer du sein constitue l'un des avantages majeurs de l'étude sur les cancers du sein féminins. Les facteurs de risque reproductifs, hormonaux, ou associés au mode de vie sont en effet associés aux caractéristiques socioéconomiques des sujets et peuvent donc jouer un rôle de confusion dans l'étude des relations entre profession ou exposition professionnelle et cancer du sein. Il n'est toutefois pas exclu que des effets de confusion résiduels persistent dans certaines analyses.

Au total, les sources de biais potentiels dans notre étude ont été systématiquement examinées et contrôlées, même si l'on ne peut évidemment exclure leur absence totale, comme dans toute étude épidémiologique. L'un des problèmes principaux reste l'existence d'une puissance statistique insuffisante dans certaines professions ou secteurs d'activité dont les effectifs sont insuffisants pour pouvoir détecter des risques faibles.

## 5.2 Professions et secteurs d'activité

Dans cette partie, nous avons étudié le risque de cancer du sein selon la profession et le secteur d'activité, avec l'idée de générer des hypothèses sur les expositions professionnelles spécifiques à l'origine d'un risque accru de la maladie. Bien que nous ayons examiné un grand nombre de professions et de secteurs d'activité, aucun ajustement pour tests multiples n'a été pratiqué. Cet ajustement est utile lorsqu'on souhaite réduire le nombre de faux positifs [79], mais il peut également conduire à disqualifier de façon injustifiée des associations d'intérêt [80]. Un tel ajustement n'a pas été utilisé dans notre analyse à visée descriptive, dont l'objectif était de mettre en évidence un petit nombre d'associations plausibles, qui pourront faire l'objet d'études plus approfondies dans un deuxième temps.

En France, et dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence du cancer du sein chez la femme a fortement augmenté au cours des dernières décennies. Certains facteurs de risque sont des causes reconnues de cancer du sein féminin (facteurs hormonaux et reproductifs, surpoids après la ménopause, consommation d'alcool, facteurs génétiques), mais ils ne semblent pas pouvoir expliquer la survenue de la totalité des cas [3]. L'hypothèse que le cancer du sein pourrait être associé à des expositions professionnelles ou environnementales a été avancée [6], mais à l'exception des radiations ionisantes, aucune d'entre elles n'a été clairement identifiée.

Pour progresser dans la connaissance des causes professionnelles possibles du cancer du sein, une première étape consiste à identifier les professions à risque. Ces éléments permettent de formuler des hypothèses sur les expositions professionnelles à l'origine des augmentations de risque, et d'orienter des études ultérieures spécifiques. Ceci constituait l'objectif des analyses effectuées à partir des cancers du sein chez l'homme et chez la femme.

### 5.2.1 Professions et secteurs d'activité : cancer du sein chez l'homme

Du fait de sa rareté, le cancer du sein chez l'homme a fait l'objet d'un petit nombre d'études épidémiologiques. Parmi les études s'intéressant aux facteurs de risque professionnels, certaines ont porté sur de très petits nombres de sujets [81;82]. D'autres ont porté sur des cas enregistrés dans des registres de décès plutôt que sur des cas incidents de la maladie [72], ou sur des professions déterminées à un point dans le temps dans des bases de données administratives (recensement de la population par exemple), plutôt que sur un historique professionnel portant sur l'ensemble de la carrière [73;83;84]. Ces limites rendent difficile l'interprétation des résultats.

Dans notre étude, l'incidence du cancer du sein était augmentée chez les **mécaniciens de véhicule à moteur** (OR=2,1 IC 95% 1,0-4,4), et était assortie d'une relation dose-effet avec la durée d'emploi ( $P_{\text{tendance}}=0,003$ ). De façon intéressante, une étude cas-témoins danoise basée sur les registres de population [73] avait rapporté une augmentation de l'incidence des cancers du sein de l'homme chez les travailleurs employés dans les stations service, l'entretien de véhicules, le commerce de gros de carburant, ou la réparation automobile. Le carburant et les produits de combustion automobile contiennent des carcinogènes mammaires suspectés comme le benzène ou les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) pouvant expliquer les associations observées dans ces professions.

Nous avons également rapporté une augmentation de l'incidence des cancers du sein de l'homme chez les peintres (OR=2,3 IC 95% 1,0-5,3). Un peintre en bâtiment est régulièrement exposé aux vernis, laques, solvants, émanations de peintures. L'association observée suggère de nouveau un possible effet carcinogène des solvants (benzène, white spirit), ou des additifs de peintures.

Les ouvriers de la première fabrication du bois (CITP 7-3) ont un risque de cancer du sein augmenté bien que non significatif. Ces ouvriers, tout comme ceux employés dans le secteur de la sylviculture et de l'exploitation forestière (Nace 02), sont potentiellement fortement exposés aux composés organiques volatils du bois. Ces composés sont suspectés d'être des cancérigènes du fait de leurs propriétés de perturbateurs endocriniens [85]. Par ailleurs le code CITP 7-3 regroupe les ouvriers de la première fabrication du papier, potentiellement exposés aux solvants chlorés.

Nous avons également observé un risque élevé de cancer du sein chez les hommes travaillant dans le secteur de la santé et des activités sociales (Nace 85) avec un OR de 2,3 (IC 95% 1,1-5,1). L'augmentation de l'incidence du cancer du sein était essentiellement due au secteur hospitalier (Nace 85-1), où de nombreuses expositions professionnelles potentiellement cancérigènes peuvent survenir, telle que les radiations ionisantes, les agents antinéoplasiques, l'oxyde d'éthylène [86], et le travail de nuit.

Le travail en condition de hautes températures avait été évoqué comme possible facteur de risque des cancers du sein de l'homme [87], avec l'idée que cette exposition serait à l'origine de perturbations hormonales liées à l'atteinte testiculaire. Les professions associées au cancer du sein étaient les travailleurs de hauts fourneaux, de l'acier et de laminage [32;72;81;82]. Cette hypothèse n'est pas confirmée dans nos données chez les ouvriers de la production des métaux (CITP 7-2), ou chez les employés de l'industrie métallurgique (Nace 27).

Le rôle des champs électromagnétiques dans le développement du cancer du sein a été également évoqué dans plusieurs études [88-90]. Nos résultats ne montrent cependant aucune association avec des métiers les plus fortement exposés aux champs électromagnétiques, comme les électriciens, électroniciens (CITP 8-5) ou les soudeurs et oxycoupeurs (CITP 8-72).

### 5.2.2 Professions et secteurs d'activité : cancers du sein chez la femme

Les études réalisées jusqu'à présent sur le risque de cancer du sein féminin en fonction de la profession n'ont pas permis de mettre clairement en évidence des professions présentant un risque élevé de cancer du sein en rapport l'exercice de la profession [42-45;47;50;54;57;59;70;91]. L'existence d'un risque accru de cancer du sein dans les professions de type « cols blancs » constitue l'un des résultats les plus marquants [42;44;45;47;54;59;92], mais ces résultats reflètent plus vraisemblablement un effet de confusion lié à des facteurs de risque associés à un niveau d'éducation

ou à un statut socio-économique élevés (faible parité, âge tardif à la première grossesse) insuffisamment ou non pris en compte dans les études, plutôt que l'effet d'expositions professionnelles spécifiques.

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels liés au statut hormonal, reproductif, ainsi que sur les antécédents personnels et familiaux, nous observons des OR augmentés dans des professions associées à un haut niveau d'éducation comme les physiothérapeutes et ergothérapeutes ou les enseignantes d'éducation spéciale. Malgré les ajustements effectués dans nos analyses, il est possible que des effets de confusion résiduels non totalement contrôlés expliquent ces résultats, tels que des facteurs associés à l'alimentation, aux conditions de vie ou au manque d'activité physique.

D'autres augmentations du risque observées dans notre étude méritent d'être relevées, malgré les niveaux modérés des OR et l'absence de significativité statistique. Ces augmentations pourraient en effet traduire l'effet d'expositions à des cancérigènes mammaires en milieu de travail. Il s'agit des infirmières, des travailleuses du textile, des ouvrières de la production du caoutchouc et des matières plastiques, et des femmes employées dans la production de produits minéraux non métalliques. Par ailleurs, la diminution de l'OR de cancer du sein chez les agricultrices doit également être discutée.

L'étude de l'incidence des cancers du sein chez les **infirmières** est particulièrement intéressante du fait des expositions possibles à divers cancérigènes comme les radiations ionisantes, les agents antinéoplasiques, l'éthylène oxyde [86], et du fait de leurs horaires de travail décalés, les perturbations du rythme circadien étant suspecté d'entraîner un risque accru de cancer du sein [93-97]. Une augmentation de l'incidence des cancers du sein chez les infirmières a été observée dans plusieurs études suggérant le rôle d'expositions professionnelles [42] [46] [98] [52;53] [50]. Nous avons montré par ailleurs que le travail de nuit est associé à une augmentation du risque de cancer du sein de l'ordre de 30 % dans l'étude CÉCILE [99], qui pourrait expliquer au moins partiellement les augmentations de risque observées dans cette profession.

Nous avons observé des OR modérément augmentés chez les **ouvrières du textile** ainsi que chez les **tailleuses et couturières** employées pendant plus de 10 ans. Des risques accrus ont également été rapportés chez des ouvrières du textile en Lituanie [58], à Shanghai [45], et en Israël [59]. À l'inverse, une large étude basée sur des registres de population dans les pays nordiques n'a pas montré d'augmentation d'incidence du cancer du sein chez les ouvrières du textile [53]. Ray, *et al.* ont étudié l'effet de diverses expositions professionnelles chez les ouvrières du textile en Chine, et n'ont pas mis en évidence d'associations positives avec le cancer du sein. En revanche, les auteurs rapportent une forte association inverse entre le cancer du sein et l'exposition aux endotoxines présentes dans les poussières de coton. Ils émettent ainsi l'hypothèse que les endotoxines, produites par les bactéries gram négatif présentes dans la poussière de coton, pourraient avoir des propriétés anti-carcinogéniques [100]. Les ouvrières du textile sont exposées à de nombreux cancérigènes potentiels (poussières textiles, solvants, teintures, champs électromagnétiques, formaldéhyde, lubrifiants pour machines). Une évaluation des expositions professionnelles survenues chez les femmes de notre étude employées dans l'industrie textile constitue une piste de recherche intéressante permettant de mieux comprendre l'ensemble de ces résultats.

Les **ouvrières de la fabrication d'articles en plastique et caoutchouc** avaient également un risque accru de cancer du sein. Les femmes de ce groupe peuvent être exposées à une grande variété de produits chimiques, tels que le polychlorure de vinyle, les solvants ou certains perturbateurs endocriniens comme les phtalates ou le bisphénol A. Des augmentations de risque de cancer du sein ont été décrites chez les travailleuses du PVC aux États-Unis [101] ainsi que chez des femmes employées dans une usine de fabrication de produits en plastique et en caoutchouc en Chine [44;45;49]. Les expositions professionnelles chez les ouvrières de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matières plastiques constituent ainsi un sujet d'intérêt.

Une augmentation d'incidence du cancer du sein a été observée dans nos données chez les femmes **employées dans les usines de fabrication de produits minéraux**, tels la céramique, le ciment, ou les produits issus de la pierre. Les poussières minérales ne sont *a priori* pas des cancérigènes mammaires, et à notre connaissance aucune association de même ordre n'a été décrite jusqu'à présent.

Les **agricultrices**, enfin, constituent un groupe d'intérêt du fait de leur exposition supposée aux pesticides, dont le lien avec le cancer du sein a été évoqué [71]. Nous observons dans nos données une diminution significative de l'incidence du cancer du sein chez les agricultrices, par rapport aux autres femmes. Cette association fait l'objet de résultats inconsistants d'une étude à l'autre. Plusieurs études épidémiologiques effectuées en Europe [69;102-106] ont également rapporté des risques



diminués dans ce groupe professionnel. À l'inverse, le cancer du sein chez les agricultrices était augmenté dans des études effectuées en Chine [44] et au Canada [42]. Il est possible que les conditions de vie et de travail des agricultrices diffèrent d'un pays à l'autre expliquant les différences d'incidence de cancer du sein dans ce groupe professionnel. Ainsi, l'exposition aux pesticides chez les agricultrices pourrait ne pas différer en Europe d'une exposition identique à celle de la population générale si l'on considère que les expositions professionnelles aux produits phytosanitaires a principalement lieu lors de la préparation et l'épandage des pesticides, ces tâches étant le plus souvent effectuées par les hommes. La diminution de l'incidence du cancer du sein chez les agricultrices observée dans notre étude pourrait par ailleurs être la conséquence des habitudes de vie spécifiques en milieu rural (activité physique plus soutenue, alimentation...) jouant un rôle protecteur contre le cancer du sein. Ce résultat reste inexpliqué, mais constitue un sujet d'intérêt potentiel qui pourrait être approfondi.

### 5.2.3 Professions et branches d'activité : conclusion

La comparaison directe des risques de cancer du sein par profession observés chez les hommes et chez les femmes ne peut pas être effectuée aisément, car les professions exercées sont généralement très différentes entre les deux sexes. Un parallèle possible concerne toutefois l'augmentation des OR pour les hommes travaillant dans le secteur hospitalier (Nace 95-1), et chez les femmes infirmières qui pourraient partager les mêmes expositions professionnelles.

Dans le cancer du sein chez l'homme, le résultat le plus marquant porte sur les mécaniciens de véhicules à moteur chez lesquels les OR sont élevés et augmentent avec la durée d'emploi. Cette association, ainsi que les OR élevés chez les peintres, suggère en particulier l'existence d'un lien entre le cancer du sein chez l'homme et l'exposition aux essences et produits pétroliers. Cette association a pu être testée spécifiquement dans la deuxième partie de ce travail portant sur l'exposition aux solvants.

Dans les cancers du sein chez la femme, les OR par profession et secteur d'activité ont permis d'évoquer l'hypothèse d'un risque accru de cancer du sein chez les infirmières, les ouvrières du textile, et les ouvrières du caoutchouc et des matières plastiques, mais les associations observées sont faibles et à le plus souvent non statistiquement significatives. Les expositions professionnelles potentiellement en cause dans les associations observées ont été discutées, mais n'ont pas pu être testées spécifiquement dans le cadre de ce travail. Une analyse effectuée par ailleurs dans le cadre de l'étude CÉCILE a permis de mettre en évidence une association entre le travail de nuit et le cancer du sein dans nos données [99]. La diminution de l'incidence des cancers du sein chez les agricultrices est marquée, sans que des explications claires puissent être apportées à ce résultat.

## 5.3 Exposition aux solvants

L'hypothèse que l'exposition aux solvants organiques pourrait jouer un rôle dans les cancers du sein a été évoquée pour la première fois il y a une quinzaine d'années par Labrèche et Goldberg sur la base d'arguments physiopathologiques indiquant la réactivité chimique de certains métabolites des solvants et leur caractère lipophile compatible avec leur stockage au niveau des tissus mammaires adipeux [71]. Les études épidémiologiques chez la femme réalisées jusqu'à présent n'ont pas permis de confirmer cette association, mais l'existence d'expositions professionnelles aux solvants plus élevées chez l'homme permet de penser que l'étude des cancers du sein masculins pourrait apporter des éléments de réponse.

### 5.3.1 Exposition professionnelle aux solvants chez les hommes

Nous avons mis en évidence une association entre le cancer du sein chez l'homme et les expositions au benzène et au TCE, toutes deux déterminées à l'aide des matrices emplois-expositions.

L'association observée avec le benzène est en partie cohérente avec les résultats de l'analyse par profession qui indiquaient un risque en excès chez les peintres (exposés au benzène contenu dans certaines préparations de white spirits non désaromatisés) et chez les mécaniciens de véhicules à moteur (exposés au benzène contenu dans les essences carburants). Cependant, nous observons des OR élevés dans les classes intermédiaires du score d'exposition cumulée vie entière ou de la durée d'exposition, et il n'existe pas de relation dose-effet nette avec les niveaux d'exposition mesurés d'après ces indices. De plus, les OR diminuent après ajustement sur l'exposition au TCE, indiquant un effet de confusion possible lié aux autres expositions professionnelles.

Pour le TCE, nous observons des associations significatives avec le cancer du sein chez l'homme ainsi que des augmentations linéaires du risque avec les niveaux croissants d'exposition mesurés d'après différents indices (exposition cumulée vie entière notamment). L'ajustement sur le benzène diminue les valeurs d'OR, mais dans des proportions relativement modestes. Cette association semble plus robuste que l'association observée avec le benzène. À l'inverse du benzène, l'association observée n'était pas suggérée dans les analyses par profession, peut-être à cause d'une trop grande dilution des expositions au TCE entre les différents métiers analysés séparément. Ce résultat souligne ainsi l'intérêt de l'approche par exposition.

Le rôle des expositions professionnelles aux solvants dans les cancers du sein chez l'homme a été peu étudié jusqu'à présent. Dans une étude basée sur un échantillon de certificats de décès aux États-Unis ayant permis d'identifier 178 décès par cancer du sein chez l'homme et 1 188 témoins appariés sur l'âge, l'ethnie et la région, sélectionnés parmi les autres causes de décès, les auteurs ont utilisé une matrice emploi-exposition appliquée à la profession la plus longue, connue d'après un questionnaire adressé aux proches des sujets décédés [72]. Aucune association entre le cancer du sein chez l'homme et l'exposition aux solvants organiques, ou hydrocarbures aromatiques polycycliques, n'a été observée, mais les biais de sélection et les erreurs de classement possibles sur l'exposition dans cette étude rendent les résultats difficilement interprétables. Dans une seconde étude cas-témoins portant sur 230 cas et 1 288 témoins, menée à partir de registres de population au Danemark, les auteurs ont rapporté un OR de 2,3 (IC 95% 1,3-4,5) pour le cancer du sein chez l'homme chez les sujets employés dans des secteurs industriels avec des expositions possibles aux essences et aux produits de combustion automobile [73]. Les associations mises en évidence dans notre étude, basée sur des cas incidents de cancer du sein chez l'homme, un historique professionnel complet, et une matrice emplois-expositions détaillée, confortent ainsi l'hypothèse d'un effet cancérigène des solvants dans l'étiologie des cancers du sein chez l'homme.

### 5.3.2 Exposition professionnelle aux solvants chez la femme

À l'inverse de l'étude chez l'homme, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le cancer du sein féminin et l'exposition aux solvants pétroliers et chlorés déterminée à partir des matrices emplois-expositions, quel que soit l'indice d'exposition utilisé. Nous avons également constaté que la fréquence et le niveau des expositions professionnelles aux solvants pétroliers et aux solvants chlorés est très faible chez les femmes de notre étude, si on la compare à la population masculine de l'étude européenne.

Plusieurs études de cohorte professionnelle ont étudié la mortalité ou la morbidité par cancer du sein chez des femmes exposées aux solvants dans certaines professions ou branches d'activité spécifique, comme l'industrie textile [100], ou chez des ouvrières de la maintenance aéronautique [107] ou de l'électronique [49]. Dans ces études, l'exposition était évaluée par des matrices emplois-expositions spécifiques des industries concernées. Une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes exposées aux solvants chlorés a été rapportée à plusieurs reprises [49;107], mais les facteurs hormonaux et reproductifs n'étaient pas toujours pris en compte dans les analyses, et toutes les études ne confirment pas un excès de risque lié à l'exposition aux solvants [100].

D'autres études de cohorte ou cas-témoins, ont été réalisées en population générale au Danemark [108] et en Finlande [69] à partir de bases de données administratives ou de registres de population. Malgré le grand nombre de femmes incluses dans ces études, l'évaluation des expositions y était peu précise, et les facteurs de risque hormonaux et reproductifs n'étaient pas pris en compte.

Enfin, deux études cas-témoins en population générale ont, comme dans l'étude CECILE, étudié le risque de cancer du sein en se basant sur un recueil d'information détaillé incluant un historique de carrière complet, et une évaluation approfondie des expositions professionnelles aux solvants et à d'autres nuisances chimiques. Au Canada, Labrèche, *et al* [74] ont mis en place une étude chez des femmes ménopausées comportant 556 cas et 613 témoins. L'évaluation des expositions professionnelles aux solvants organiques et aux hydrocarbures aromatiques a été réalisée au cas par cas, par des hygiénistes professionnels, en se basant sur la description de chaque emploi occupé. Cette méthode constitue une référence en matière d'évaluation des expositions, car elle minimise les erreurs de classement sur l'exposition. Les auteurs n'ont pas observé d'association marquée entre le cancer du sein pris dans leur ensemble et l'exposition professionnelle aux solvants organiques, mais notent une augmentation des OR associés aux solvants dans les cancers du sein de type récepteurs œstrogène positif/progestérone négatif (ER+/PR-). Une seconde étude cas-témoins a été menée en Pologne [75] chez 2 383 cas et 2 502 témoins. L'évaluation des expositions professionnelles (solvants organiques et benzène) a également été réalisée au cas par cas, par des hygiénistes industriels.

Les femmes ayant travaillé dans des emplois exposés aux solvants organiques avaient un OR de légèrement augmenté pour l'ensemble des cancers du sein (OR=1,16 (IC 95% 0,99 -1,4)), sensiblement plus élevé pour les cancers du sein ayant des récepteurs négatifs aux estrogènes (ER<sup>-</sup>) et à la progestérone (PR<sup>-</sup>) (OR=1,4 IC 95% 1,1-1,8).

Pris dans leur ensemble les résultats de ces études ne permettent pas de conclure à un lien entre l'exposition et les cancers du sein dans leur ensemble. Les résultats de l'étude CÉCILE ne montrent pas non plus d'association robuste entre exposition professionnelle aux solvants et le cancer du sein. Cependant, l'hypothèse d'un effet de l'exposition aux solvants dans l'étiologie des cancers du sein des cancers du sein féminin ne peut être exclu si l'on considère les faibles niveaux d'exposition moyens observés chez la femme, et la faible puissance statistique dans les classes d'exposition élevées. Des analyses poolées d'études permettant d'étudier les risques de cancer chez les femmes les plus exposées professionnellement peuvent être recommandées.

### 5.3.3 Conclusion générale : exposition aux solvants et cancers du sein

Nous avons étudié le rôle des expositions professionnelles aux solvants pétroliers (notamment le benzène) et aux solvants chlorés (notamment le trichloréthylène) dans le cancer du sein chez l'homme et dans le cancer du sein chez la femme en utilisant le même approche dans les deux études. Les expositions aux solvants ont été évaluées par l'intermédiaire de matrices emplois-expositions mises au point au DST de l'InVS. Si ces matrices s'appliquent bien au contexte français dans lequel elles ont été construites, il est possible qu'elles comportent certaines inexactitudes dans le contexte d'autres pays. Dans l'étude sur les cancers du sein chez l'homme, pour laquelle la sélection des sujets a été effectuée dans plusieurs pays européens, nous avons fait l'hypothèse que la situation des emplois, en ce qui concerne l'exposition aux solvants, était similaire à celle de la France. La principale limite des matrices emplois-expositions réside cependant dans l'existence d'une variabilité des expositions au sein d'un même emploi. Cette variabilité entraîne, par construction, des erreurs de classement non différentielles sur l'exposition, dont la conséquence la plus vraisemblable est une estimation de l'OR biaisée vers l'unité. Une évaluation au cas par cas par des experts à partir des questionnaires professionnels devrait permettre de diminuer les erreurs de classement produites par la matrice. Cette évaluation est en cours dans le cadre de l'étude CÉCILE sur les cancers du sein féminins.

Les résultats de l'étude sur les cancers du sein chez l'homme confortent globalement l'hypothèse d'un lien entre exposition professionnelle aux solvants et le cancer du sein, malgré l'absence pour le benzène de relation dose-effet nette de l'exposition cumulée vie entière avec la maladie.

Dans les cancers du sein chez la femme, à l'inverse, nous n'observons aucune association avec l'exposition professionnelle aux solvants, quels que soient les indices d'exposition utilisés. Il est possible que la matrice emplois-expositions ait entraîné des erreurs d'évaluation plus importantes dans l'étude chez la femme, car ce sont traditionnellement les emplois masculins qui sont pris comme référence et évalués lors de la construction de matrices emplois-expositions, entraînant des erreurs de classement non-différentielles plus importantes.

L'explication la plus vraisemblable des différences entre les hommes et les femmes réside toutefois dans les fréquences et les niveaux d'exposition professionnelle aux solvants. Le tableau 17 indique la fréquence des emplois potentiellement exposés dans l'étude chez l'homme et chez la femme ainsi que les percentiles de la distribution des scores d'exposition cumulés chez les hommes et chez les femmes.

**Tableau 17** : Comparaison des niveaux d'exposition au benzène et au TCE chez les témoins des études chez l'homme et chez la femme

	Étude cancer du sein chez l'homme		Étude cancer du sein chez la femme	
	Témoins	N	1 901	1 315
<b>Benzène</b>	A occupé un emploi exposé au benzène	N	233	63
		%	12,3 %	4,8 %
	Valeur du percentile de la distribution chez les témoins	50 <sup>e</sup>	0,50	0,11
		75 <sup>e</sup>	2,49	0,75
90 <sup>e</sup>		7,08	1,41	
<b>TCE</b>	A occupé un emploi exposé au TCE	N	749	128
		%	39,4 %	9,7 %
	Valeur du percentile de la distribution chez les témoins	50 <sup>e</sup>	16,85	3,56
		75 <sup>e</sup>	39,56	11,97
90 <sup>e</sup>		92,17	25,62	

Ainsi, pour le benzène, 12,3 % des hommes et seulement 4,8 % des femmes ont exercé à un moment de leur carrière dans un emploi potentiellement exposé. Les valeurs correspondantes pour le TCE sont 39,4 % et 9,7 %. De la même façon parmi les exposés, la médiane, les 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles de la distribution des niveaux d'exposition cumulés sont 3,5 à 5 fois plus élevés chez l'homme que chez la femme. Ainsi, les OR élevés de cancer du sein chez les hommes ont été observés pour des niveaux d'exposition rarement atteints par les femmes, et qu'il est donc difficile d'étudier chez celles-ci du fait des faibles effectifs. L'absence d'association entre le cancer du sein féminin et l'exposition aux solvants pourrait ainsi être liée à des niveaux d'exposition en moyenne beaucoup plus faibles chez les femmes que chez les hommes.

Pour examiner cette hypothèse, nous avons utilisé dans les analyses chez les femmes un découpage en classes des scores d'exposition cumulée vie entière calqué sur celui des cancers du sein chez l'homme, de façon à comparer les OR entre hommes et femmes pour des niveaux d'exposition équivalents. Comme attendu, peu de femmes atteignent ces niveaux d'exposition élevés. Chez les femmes les plus fortement exposées, nous observons un odds ratio de 1,2 (0,4-3,2) pour le benzène ( $\geq 1,25$  ppm-années vs non exposées) et de 1,2 (0,6-2,6) pour le TCE ( $\geq 30,67$  ppm-années vs non exposées). Ces valeurs sont à comparer avec les OR chez les hommes de 2,0 (0,9-4,5) pour le benzène et de 2,1 (1,3-3,5) pour le TCE correspondant aux mêmes classes d'exposition cumulée. Toutefois, la comparaison des OR entre hommes et femmes est malaisée là aussi, car au sein de ces classes d'exposition cumulée, le niveau moyen d'exposition chez les hommes reste plus élevée que celui des femmes.

Au total, nos résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'une augmentation du risque de cancer du sein pour des niveaux d'exposition élevés aux solvants tels qu'ils sont observés chez les hommes. Ces éléments indiquent l'intérêt de poursuivre les investigations chez les femmes afin de disposer d'effectifs plus importants de femmes fortement exposées aux solvants. Des méta-analyses regroupant des données de plusieurs études sur les cancers du sein féminin disposant d'informations sur les expositions professionnelles pourraient être utiles.

## 5.4 Perspectives

Le travail réalisé sur les facteurs de risque professionnels du cancer du sein chez la femme ouvre diverses perspectives.

Sur le plan de la recherche, les analyses par profession permettent d'envisager des analyses complémentaires du risque de cancer du sein en fonction d'expositions professionnelles spécifiques telles que le travail de nuit, les radiations ionisantes, les poussières textiles, les pesticides. Nous envisageons également d'étudier le rôle des solvants oxygénés pour lesquels on ne dispose pas encore d'une matrice emplois-expositions, et celui de perturbateurs endocriniens tels que les

phtalates, les alkylphénols ou les parabènes. Des expositions professionnelles à ce type de composés pourraient être responsables des augmentations de risque de cancer du sein observées dans notre étude pour certaines professions. Ces travaux pourraient nécessiter le développement de nouvelles matrices emplois-expositions dans le cadre du programme MATGENE.

Pour approfondir nos résultats sur l'exposition aux solvants, une évaluation des expositions professionnelles au cas par cas, à partir d'une expertise des questionnaires professionnels par des spécialistes en hygiène industrielle est envisagée. Une telle expertise doit *a priori* permettre une évaluation des expositions plus précise que la matrice emploi-exposition et diminuer les erreurs de classement sur l'exposition. Cette expertise est en cours dans l'étude CECILE.

Les résultats ont permis d'orienter l'attention vers certaines professions où le risque de cancer du sein est accru. Ils viennent compléter et approfondir d'autres informations apportées par des programmes nationaux tels que COSMOP destiné à la surveillance de la mortalité par cause et par secteur d'activité, mais où la prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque de cancer ne peut être réalisée. Le travail présenté pourrait également servir d'élément réflexion pour la mise en place d'un système de surveillance systématique sur l'incidence des cancers en milieu de travail, basé sur la réalisation d'enquêtes en population générale permettant le repérage de groupes professionnels ayant des risques accru de cancer. Si la faisabilité de la mise en place d'un tel outil reste à apprécier, il pourrait apporter des éléments de réponse aux inquiétudes régulièrement suscitées par les observations de clusters de cancers du sein en entreprise. Une réflexion pourrait également être engagée, à partir des résultats présentés, sur l'intérêt d'une surveillance ciblée sur certains groupes professionnels ou secteurs d'activité où l'incidence des cancers du sein pourrait être en lien avec des expositions professionnelles.

## Références bibliographiques

- [1] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.
- [2] Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- [3] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, 87(22):1681-5.
- [4] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, *et al.* Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007, 447(7148):1087-93.
- [5] Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, Dennis J, *et al.* Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012, 44(3):312-8.
- [6] Brody JG, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 2003, 111(8):1007-19.
- [7] Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical reviews in oncology/hematology* 2004, 51(1):55-67.
- [8] Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004, 101(1):51-7.
- [9] Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 [<http://globocan.iarc.fr/>]
- [10] Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(16):1670-4.
- [11] Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, *et al.* Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women. *The New England Journal of Medicine* 2009, 360(6):573-87.
- [12] Banks E, Canfell K. Recent declines in breast cancer incidence: mounting evidence that reduced use of menopausal hormones is largely responsible. *Breast Cancer Res* 2010, 12(1):103.
- [13] Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, 1205:268-76.
- [14] Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *European Journal of Cancer* 2009, 45(9):1649-53.

- [15] Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. The rise and fall in menopausal hormone therapy and breast cancer incidence. *Breast* 2010, 19(3):198-201.
- [16] Verkooijen HM, Koot VC, Fioretta G, van der Heiden M, Schipper ME, Rapiti E, Peeters PH, *et al.* Hormone replacement therapy, mammography screening and changing age-specific incidence rates of breast cancer: an ecological study comparing two European populations. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 107(3):389-95.
- [17] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288(3):321-33.
- [18] Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *Bull Cancer* 2008, 95(1):11-5.
- [19] Curado MP, Edwards B, Shin HR, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, Storm H. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- [20] Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998, 62:676-89.
- [21] Hankinson S, Tamimi RM, Hunter D: Breast Cancer. In: *Textbook of Cancer Epidemiology, 2nd edition*. edn. Edited by Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. New York: Oxford University Press; 2008: 403-45.
- [22] Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1995, 6(2):137-41.
- [23] Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009, 124(3):698-712.
- [24] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, *et al.* Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998, 279(7):535-40.
- [25] Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, Peeters PH, *et al.* Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007, 18(4):361-73.
- [26] Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11 Suppl 2:S94-100.
- [27] Sasco AJ, Lowenfels AB, Paskerdejong P. Review Article - Epidemiology of Male Breast Cancer - A Meta Analysis of Published Case-Control Studies and Discussion of Selected Aetiological Factors. *International Journal of Cancer* 1993, 53:538-49.

- [28] Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, Ponder BA, Anton-Culver H. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am.J.Hum.Genet.* 1997, 60(2):313-9.
- [29] Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002, 4(1):R2-.
- [30] Carlson HE. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980, 303(14):795-9.
- [31] Casagrande JT, Hanisch R, Pike MC, Ross RK, Brown JB, Henderson BE. A case-control study of male breast cancer. *Cancer Research* 1988, 48(5):1326-30.
- [32] Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1985/2, 74(2):371-5.
- [33] Thomas DB, Jimenez LM, Mctiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, Thompson WD, *et al.* Breast Cancer in Men - Risk Factors with Hormonal Implications. *American Journal of Epidemiology* 1992, 135:734-48.
- [34] Schottenfeld D, Lilienfeld AM, Diamond H. Some observations on the epidemiology of breast cancer among males. *American Journal of Public Health* 1963, 53:890-7.
- [35] Guenel P, Cyr D, Sabroe S, Lynge E, Merletti F, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, *et al.* Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004/8, 15(6):571-80.
- [36] Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007, 109(12 Suppl):2635-66.
- [37] Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 1993, 101(5):372-7.
- [38] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews* 2009, 30(4):293-342.
- [39] Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996, 334(12):745-51.
- [40] IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Lyon, France: IARC press; 2002.
- [41] Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Altieri A, *et al.* Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet Oncology* 2007, 8(12):1065-66.
- [42] Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J.Occup.Environ.Med.* 2000, 42(3):284-310.



- [43] Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW, Jr. Occupation and breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *American Journal of Epidemiology* 1998, 148(2):191-7.
- [44] Gardner KM, Ou S, X, Jin F, Dai Q, Ruan Z, Thompson SJ, Hussey JR, Gao YT, Zheng W. Occupations and breast cancer risk among Chinese women in urban Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine* 2002, 42(4):296-308.
- [45] Ji BT, Blair A, Shu XO, Chow WH, Hauptmann M, Dosemeci M, Yang G, *et al.* Occupation and breast cancer risk among Shanghai women in a population-based cohort study. *American Journal of Industrial Medicine* 2008, 51(2):100-10.
- [46] Kjaer TK, Hansen J. Cancer incidence among large cohort of female Danish registered nurses. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 2009, 35(6):446-53.
- [47] Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Rusiecki J, Garcia-Closas M, Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, *et al.* Occupation and breast cancer risk in Polish women: a population-based case-control study. *Am.J Ind.Med.* 2007, 50(2):97-111.
- [48] Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson VV. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int.J Occup.Environ.Health* 1997, 3(4):254-8.
- [49] Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, Jin F, Gao YT, Dosemeci M. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine* 1998, 34(5):477-83.
- [50] Petralia SA, Dosemeci M, Adams EE, Zahm SH. Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. states, 1984-1993. *Am.J Ind.Med.* 1999, 36(1):159-65.
- [51] Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Michalek A, Goldberg MS, Blair A, Brasure J, Graham S. Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *American Journal of Industrial Medicine* 1999, 35(2):137-41.
- [52] Pollan M, Gustavsson P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am.J.Public Health* 1999, 89(6):875-81.
- [53] Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica* 2009, 48(5):646-790.
- [54] Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, Daling JR, Malone KE, Swanson CA, Brinton LA. Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). *Cancer Causes & Control* 2003, 14(7):627-37.
- [55] Zheng T, Holford TR, Taylor MS, Luo J, Hansen OP, Hoar ZS, Zhang B, *et al.* A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002, 7(1):3-11.

- [56] Bernstein L, Allen M, Anton-Culver H, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, *et al.* High breast cancer incidence rates among California teachers: results from the California Teachers Study (United States). *Cancer Causes & Control* 2002, 13(7):625-35.
- [57] Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Mittendorf R, Bogdan G, Baron JA, Longnecker MP. Variation in female breast cancer risk by occupation. *American Journal of Industrial Medicine* 1996, 30(4):430-7.
- [58] Kuzmickiene I, Didziapetris R, Stukonis M. Cancer incidence in the workers cohort of textile manufacturing factory in Alytus, Lithuania. *J Occup Environ Med* 2004, 46(2):147-53.
- [59] Shaham J, Gurvich R, Goral A, Czerniak A. The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine* 2006, 49(12):1021-30.
- [60] Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001, 30(4):825-30.
- [61] Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup. Environ. Med* 2005, 62(7):488-93.
- [62] Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup. Environ. Med.* 2003, 60(11):810-814.
- [63] Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001, 12(2):95-101.
- [64] Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* 2002, 13(4):317-24.
- [65] Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel. Med* 2006, 13(3):127-32.
- [66] Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, Hauptmann M, Miller JS, Rao RS, Mabuchi K, *et al.* Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer* 2006, 106(12):2707-15.
- [67] Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS, Ron E, Lubin JH, Freedman DM, Alexander BH, *et al.* Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, 94(12):943-8.
- [68] Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS, Brasure J, Graham S. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1999, 25(3):215-21.
- [69] Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, Boffetta P, Partanen T. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *American Journal of Industrial Medicine* 1999, 36(1):48-53.

- [70] Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Newman B, Smith JC, Schell MJ, Sandler DP. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 2000, 11(5):523-31.
- [71] Labreche FP, Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *American Journal of Industrial Medicine* 1997, 32(1):1-14.
- [72] Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup. Environ. Med.* 1998, 55(9):599-604.
- [73] Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *American Journal of Industrial Medicine* 2000, 37(4):349-52.
- [74] Labreche F, Goldberg MS, Valois MF, Nadon L. Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup Environ Med* 2010, 67(4):263-9.
- [75] Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Brinton LA, Gromiec JP, Brzezniccki S, *et al.* Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup Environ Med* 2009.
- [76] Lynge E, Afonso N, Kaerlev L, Olsen J, Sabroe S, Ahrens W, Eriksson M, *et al.* European multi-centre case-control study on risk factors for rare cancers of unknown aetiology. *Eur.J Cancer* 2005, 41(4):601-12.
- [77] Villeneuve S, Fevotte J, Anger A, Truong T, Lamkarkach F, Gaye O, Kerbrat P, *et al.* Breast cancer risk by occupation and industry: Analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *Am J Ind Med* 2011, 54(7):499-509.
- [78] Fevotte J, Dananche B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, Luce D, *et al.* Matgene: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg* 2011, 55(8):865-78.
- [79] Steenland K, Bray I, Greenland S, Boffetta P. Empirical Bayes adjustments for multiple results in hypothesis-generating or surveillance studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9(9):895-903.
- [80] Savitz DA, Olshan AF. Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 1995, 142(9):904-8.
- [81] Lenfant-Pejovic MH, Mlika-Cabanne N, Bouchardey C, Auquier A. Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study. *Int.J Cancer* 1990, 45(4):661-5.
- [82] Rosenbaum PF, Vena JE, Zielezny MA, Michalek AM. Occupational Exposures Associated with Male Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology* 1994, 139:30-6.
- [83] McLaughlin JK, Malmer HS, Blot WJ, Weiner JA, Ericsson JL, Fraumeni JF, Jr. Occupational risks for male breast cancer in Sweden. *Br J Ind.Med.* 1988, 45(4):275-6.
- [84] Pollan M, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. *Am.J Ind.Med.* 2001, 39(3):276-85.

- [85] Mellanen P, Petanen T, Lehtimaki J, Makela S, Bylund G, Holmbom B, Mannila E, *et al.* Wood-derived estrogens: studies in vitro with breast cancer cell lines and in vivo in trout. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 1996/2, 136(2):381-8.
- [86] Lie JA, Kjaerheim K. Cancer risk among female nurses: a literature review. *Eur.J.Cancer Prev.* 2003, 12(6):517-26.
- [87] Thomas DB. Breast cancer in men. *Epidemiologic Reviews* 1993, 15(1):220-31.
- [88] Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A, *et al.* Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am.J Epidemiol* 1991, 134(4):340-7.
- [89] Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA. Electromagnetic Field Exposure and Male Breast Cancer. *Lancet* 1991, 337:737.
- [90] Tynes T, Andersen A. Electromagnetic Fields and Male Breast Cancer. *Lancet* 1990, 336:1596.
- [91] Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Marshall JR, Michalek A, Brasure J, Swanson M, Graham S. Breast cancer risk and lifetime occupational history: employment in professional and managerial occupations. *Occup Environ Med* 1998, 55(1):43-8.
- [92] Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup.Environ.Med.* 1996, 53(3):145-56.
- [93] Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes & Control* 2006, 17(4):539-45.
- [94] O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R, Gammon MD, Leske MC. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *American Journal of Epidemiology* 2006, 164(4):358-66.
- [95] Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, Bonberg N, *et al.* Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2010, 36(2):134-41.
- [96] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute* 2001, 93(20):1563-8.
- [97] Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night Work and Risk of Breast Cancer. *Epidemiology* 2006, 17(1):108-11.
- [98] Lie JA, Andersen A, Kjaerheim K. Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand.J Work Environ.Health* 2007, 33(1):66-73.
- [99] Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, Kerbrat P, Fevotte J, Guenel P. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer* 2012.
- [100] Ray RM, Gao DL, Li W, Wernli KJ, Astrakianakis G, Seixas NS, Camp JE, Fitzgibbons ED, Feng Z, Thomas DB *et al.* Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology* 2007, 18(3):383-92.

- [101] Chiazze L, Jr., Ference LD. Mortality among PVC-fabricating employees. *Environmental Health Perspectives* 1981, 41:137-43.
- [102] Inskip H, Coggon D, Winter P, Pannett B. Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979-80, 1982-90. *Occup. Environ. Med.* 1996, 53(11):730-5.
- [103] Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1996, 22(1):14-26.
- [104] Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, 8(1):25-33.
- [105] Settimi L, Comba P, Carrieri P, Boffetta P, Magnani C, Terracini B, Andrion A, *et al.* Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case- control study. *American Journal of Industrial Medicine* 1999, 36(1):135-41.
- [106] Wiklund K, Dich J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes & Control* 1994, 5(5):449-57.
- [107] 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.
- [108] Hansen J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am.J Ind.Med.* 1999, 36(1):43-7.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Risque de cancer du sein par profession avec stratification selon l'âge. Étude CECILE

CITP	Professions	Toutes femmes			Moins de 50 ans			50 ans et plus		
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%
0-1	Spécialistes des sciences physico-chimiques	4/7	0,5	[0,2;1,9]	2/1	1,2	[0,1;15,1]	2/6	0,3	[0,1;1,6]
0-2/0-3	Architectes, ingénieurs	15/13	1,1	[0,5;2,5]	6/6	1,1	[0,3;3,8]	9/7	1,4	[0,5;3,8]
0-5	Biologistes, agronomes	12/15	0,8	[0,3;1,6]	6/6	1,1	[0,3;3,5]	6/9	0,6	[0,2;1,7]
0-67/0-68	Pharmaciens	10/14	0,8	[0,3;1,8]	7/8	0,9	[0,3;2,7]	3/6	0,6	[0,1;2,4]
0-71/0-73	Infirmières et sages femmes	59/48	1,3	[0,9;2,0]	20/21	1,2	[0,6;2,4]	39/27	1,4	[0,8;2,4]
0-76/0-79	Physiothérapeutes et ergothérapeutes	12/6	2,2	[0,8;5,9]	5/3	1,6	[0,3;7,6]	7/3	2,7	[0,7;10,9]
0-8	Statisticiens, mathématiciens	5/6	0,8	[0,2;2,7]	3/2	1,4	[0,2;9,2]	2/4	0,5	[0,1;3,0]
1-1	Comptables	14/14	1,1	[0,5;2,4]	4/5	1,4	[0,3;5,5]	10/9	1,0	[0,4;2,6]
1-31/1-32	Professeurs de 2nd degré et 3ème degré	86/75	1,1	[0,8;1,6]	17/22	0,8	[0,4;1,6]	69/53	1,2	[0,9;1,8]
1-33	Enseignants du 1er degré	62/64	1,0	[0,7;1,4]	18/16	1,2	[0,6;2,5]	44/48	0,9	[0,6;1,3]
1-34	Enseignants préscolaire	13/16	0,9	[0,4;1,9]	3/6	0,7	[0,2;3,1]	10/10	1,0	[0,4;2,5]
1-35/1-39	Enseignants d'éducation spéciale et autre	21/11	1,8	[0,9;3,9]	4/3	1,1	[0,2;5,4]	17/8	2,0	[0,8;4,7]
1-6/1-7	Artistes	10/8	1,3	[0,5;3,4]	5/7	0,9	[0,3;3,2]	5/1	3,7	[0,4;32,2]
1-93	Travailleurs sociaux	56/58	1,0	[0,7;1,5]	21/25	1,0	[0,5;1,9]	35/33	1,0	[0,6;1,7]
2-0/2-1	Directeurs et cadres administratifs supérieurs	29/40	0,7	[0,4;1,1]	11/18	0,6	[0,3;1,3]	18/22	0,7	[0,4;1,4]
3-0/3-1	Chefs de groupes d'employés de bureau	39/32	1,2	[0,8;2,0]	10/9	1,2	[0,5;3,1]	29/23	1,3	[0,7;2,2]
3-2	Sténographes dactylographes	231/238	1,1	[0,9;1,3]	71/84	1,0	[0,7;1,5]	160/154	1,1	[0,8;1,4]
3-3	Employés de comptabilité, caissiers	139/161	1,0	[0,7;1,2]	42/52	1,0	[0,7;1,6]	97/109	0,9	[0,7;1,2]
3-4	Opérateurs sur machines à traiter l'information	12/17	0,7	[0,3;1,4]	4/4	1,4	[0,3;6,2]	8/13	0,6	[0,2;1,4]
3-5/3-7	Factrices	8/23	0,4	[0,2;0,9]	4/5	0,9	[0,2;3,6]	4/18	0,2	[0,1;0,7]
3-8	Opérateurs des téléphones et télégraphes	23/26	1,0	[0,6;1,9]	5/6	0,8	[0,2;2,8]	18/20	1,1	[0,5;2,0]

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein.

Suite tableau page suivante

Suite tableau annexe 1

CITP	Professions	Toutes femmes			Moins de 50 ans			50 ans et plus		
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%
3-9	Personnels administratifs	254/267	1,0	[0.9;1.3]	89/90	1,1	[0.8;1.6]	165/177	1,0	[0.8;1.2]
4-0	Directeurs (commerces de gros et de détail)	18/10	2,2	[1.0;4.8]	5/4	1,3	[0.3;5.1]	13/6	2,7	[1.0;7.2]
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	38/33	1,4	[0.8;2.2]	7/5	2,0	[0.6;6.8]	31/28	1,3	[0.7;2.1]
4-2/49	Commerciaux	212/239	1,0	[0.8;1.3]	71/90	0,9	[0.7;1.3]	141/149	1,1	[0.9;1.4]
5-0/5-2	Directeurs, Propriétaires d'hôtels, cafés ou restaurants	29/31	1,1	[0.6;1.8]	4/5	1,3	[0.3;5.0]	25/26	1,1	[0.6;1.8]
5-31	Cuisiniers	42/45	1,1	[0.7;1.8]	18/13	1,7	[0.8;3.6]	24/32	0,9	[0.5;1.6]
5-32	Serveurs, barmen	65/104	0,7	[0.5;1.0]	28/43	0,8	[0.5;1.3]	37/61	0,7	[0.4;1.0]
5-4	Employés de maisons	209/287	0,9	[0.7;1.1]	52/98	0,7	[0.5;1.0]	157/189	1,0	[0.8;1.2]
5-51/5-52	Gardiens d'immeuble et technicienne de surface	125/173	0,9	[0.7;1.1]	37/70	0,8	[0.5;1.2]	88/103	1,0	[0.7;1.3]
5-6	Blanchisseurs, dégraisseurs et presseurs	27/32	1,0	[0.6;1.8]	9/6	2,2	[0.8;6.6]	18/26	0,8	[0.4;1.5]
5-7	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté	16/26	0,7	[0.4;1.3]	8/13	0,9	[0.3;2.3]	8/13	0,6	[0.2;1.5]
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitation agricoles	41/83	0,7	[0.4;1.0]	10/10	1,6	[0.6;3.9]	31/73	0,5	[0.4;0.9]
6-2	Travailleurs agricoles	107/181	0,7	[0.6;1.0]	8/23	0,5	[0.2;1.1]	99/158	0,8	[0.6;1.0]
7-5	Ouvrière du textile	13/7	2,4	[0.9;6.0]	1/1	-	-	12/6	2,4	[0.9;6.6]
7-7	Ouvriers de l'alimentation et des boissons	20/33	0,9	[0.5;1.5]	6/16	0,6	[0.2;1.5]	14/17	1,1	[0.5;2.3]
7-9	Tailleurs, couturiers	79/86	1,1	[0.8;1.6]	20/13	2,2	[1.0;4.6]	59/73	1,0	[0.7;1.4]
8-0	Bottiers, ouvriers de la chaussure et du cuir	28/29	1,2	[0.7;2.1]	5/7	1,0	[0.3;3.3]	23/22	1,2	[0.7;2.3]
8-1	Ébénistes, menuisiers	5/10	0,6	[0.2;1.8]	1/3	0,5	[0.0;4.9]	4/7	0,7	[0.2;2.3]
8-3	Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	8/8	1,4	[0.5;3.9]	2/4	0,7	[0.1;4.3]	6/4	2,2	[0.6;8.2]
8-4	Ajusteurs-monteurs	19/18	1,2	[0.6;2.3]	5/6	0,9	[0.2;3.1]	14/12	1,3	[0.6;2.8]
8-5/8-6	Électriciens, électroniciens	38/54	0,8	[0.5;1.3]	8/21	0,5	[0.2;1.1]	30/33	1,0	[0.6;1.7]
8-7	Soudeuses	5/18	0,3	[0.1;0.9]	2/9	0,3	[0.1;1.3]	3/9	0,4	[0.1;1.5]
9-0	Ouvriers de la fab° d'articles en caoutchouc et en matière Plastique	22/15	1,8	[0.9;3.5]	2/5	0,7	[0.1;3.9]	20/10	2,3	[1.0;4.9]
9-1	Confectionneurs d'articles en papier et en carton	2/9	0,3	[0.1;1.4]	0/2	-	-	2/7	0,3	[0.1;1.7]
9-2	Compositeurs typographes et travailleurs assimilés	9/12	1,0	[0.4;2.3]	4/3	-	-	5/9	0,7	[0.2;2.0]
9-3	Peintres	5/6	0,9	[0.3;3.3]	2/1	2,1	[0.2;27.1]	3/5	0,7	[0.1;3.0]
9-49	Ouvriers à la production et assimilés n.c.a	29/30	1,2	[0.7;1.9]	9/11	0,9	[0.4;2.4]	20/19	1,2	[0.6;2.2]
9-7	Dockers et manutentionnaires	57/56	1,3	[0.9;1.8]	18/25	1,1	[0.6;2.1]	39/31	1,4	[0.8;2.3]
9-8	Conducteurs d'engins de transport	16/26	0,8	[0.4;1.5]	7/10	0,9	[0.3;2.6]	9/16	0,7	[0.3;1.5]
9-9	Manœuvres non classés ailleurs	16/10	2,0	[0.9;4.6]	4/4	1,6	[0.4;6.9]	12/6	2,3	[0.8;6.4]

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein.

**Annexe 2 : Risque de cancer du sein par secteur d'activité, stratification selon l'âge. Étude CECILE**

Nace	Secteurs d'activité	Toutes les femmes			Femmes de moins de 50 ans			Femmes de 50 ans et plus		
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%
01	Agriculture, chasse services annexes	136/218	0,7	[0,6-0,9]	21/31	1,0	[0,5-1,7]	115/187	0,7	[0,6-0,9]
15	Industries alimentaires	100/105	1,1	[0,8-1,5]	27/42	0,9	[0,5-1,4]	73/63	1,3	[0,9-1,8]
17	Industrie textile	14/12	1,4	[0,7-3,2]	2/3	1,0	[0,1-8,1]	12/9	1,5	[0,6-3,7]
18	Industrie de l'habillement et des fourrures	84/78	1,3	[0,9-1,8]	15/13	1,6	[0,7-3,5]	69/65	1,2	[0,8-1,7]
19	Industrie du cuir et de la chaussure	33/34	1,2	[0,7-2,0]	6/7	1,2	[0,4-3,8]	27/27	1,2	[0,7-2,0]
20	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	14/21	0,8	[0,4-1,6]	5/7	0,8	[0,2-2,7]	9/14	0,7	[0,3-1,7]
21	Industrie du papier de carton	3/11	0,3	[0,1-1,2]	0/2	-	-	3/9	0,4	[0,1-1,7]
22	Édition, imprimerie, reproduction	21/30	0,7	[0,4-1,3]	6/9	0,9	[0,3-2,8]	15/21	0,7	[0,3-1,3]
24	Industrie chimique	46/26	2,1	[1,3-3,4]	19/12	2,2	[1,0-4,7]	27/14	2,1	[1,1-4,2]
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	22/19	1,4	[0,8-2,7]	4/9	0,6	[0,2-1,9]	18/10	2,2	[1,0-4,8]
26	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	15/6	2,8	[1,1-7,4]	4/2	2,2	[0,4-12,5]	11/4	3,0	[0,9-9,8]
27	Métallurgie	6/7	0,8	[0,3-2,6]	1/2	0,4	[0,0-4,8]	5/5	1,1	[0,3-3,8]
28	Travail des métaux	14/21	0,7	[0,4-1,4]	3/6	0,7	[0,2-2,8]	11/15	0,8	[0,4-1,8]
29	Fabrication de machines et équipements	22/30	0,8	[0,5-1,5]	7/8	1,8	[0,6-5,2]	15/22	0,7	[0,3-1,3]
31	Fabrication de machines et appareils électriques	19/14	1,6	[0,8-3,2]	3/2	1,8	[0,3-11,6]	16/12	1,6	[0,7-3,4]
32	Fab. d'appareils de radio, télévision et communication	36/59	0,7	[0,4-1,0]	12/21	0,7	[0,3-1,4]	24/38	0,7	[0,4-1,1]
33	Fab. d'instruments médicaux, d'optique et d'horlogerie	12/17	0,7	[0,3-1,6]	7/7	0,9	[0,3-2,8]	5/10	0,5	[0,2-1,5]
34	Industrie automobile	35/33	1,3	[0,8-2,1]	10/10	1,6	[0,6-4,3]	25/23	1,2	[0,7-2,2]
36	Fabrication de meubles	33/29	1,3	[0,8-2,2]	11/8	2,3	[0,9-6,1]	22/21	1,1	[0,6-2,0]
40	Production et distribution d'électricité, de gaz, de chaleur	9/5	2,1	[0,7-6,4]	2/0	-	-	7/5	1,6	[0,5-5,1]
45	Construction	45/57	0,8	[0,6-1,3]	10/26	0,5	[0,2-1,1]	35/31	1,1	[0,7-1,8]
50	Commerce et réparation automobile	39/36	1,2	[0,7-1,9]	10/19	0,6	[0,3-1,4]	29/17	1,8	[1,0-3,3]
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	82/78	1,2	[0,8-1,6]	36/29	1,6	[1,0-2,7]	46/49	1,0	[0,6-1,5]
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	230/274	1,0	[0,8-1,2]	80/110	0,9	[0,6-1,2]	150/164	1,0	[0,8-1,3]

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM les antécédents familiaux de cancers du sein, les antécédents personnels de maladies bénignes du sein.

Suite tableau page suivante



Suite tableau Annexe 2

Nace	Secteurs d'activité	Toutes les femmes			Femmes de moins de 50 ans			Femmes de 50 ans et plus		
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%
55	Hôtels et Restaurants	123/151	0,9	[0,7-1,2]	42/59	0,9	[0,6-1,3]	81/92	1,0	[0,7-1,3]
60	Transports terrestres	26/26	1,2	[0,7-2,1]	11/8	1,6	[0,6-4,0]	15/18	0,9	[0,5-1,9]
63	Services auxiliaires des transports	11/16	0,8	[0,4-1,8]	6/7	0,9	[0,3-3,0]	5/9	0,7	[0,2-2,1]
64	Postes et télécommunications	39/57	0,8	[0,5-1,2]	9/15	0,6	[0,3-1,5]	30/42	0,8	[0,5-1,3]
65	Intermédiation financière	54/54	1,0	[0,7-1,5]	12/10	1,1	[0,5-2,6]	42/44	0,9	[0,6-1,5]
66	Assurance	43/34	1,4	[0,8-2,2]	14/12	1,4	[0,6-3,4]	29/22	1,3	[0,7-2,3]
70	Activités immobilières	25/22	1,3	[0,7-2,4]	10/9	1,5	[0,6-4,0]	15/13	1,3	[0,6-2,8]
72	Activités informatiques	6/10	0,6	[0,2-1,8]	5/7	0,7	[0,2-2,4]	1/3	0,4	[0,0-3,7]
73	Recherche-développement	9/15	0,6	[0,3-1,4]	4/4	1,1	[0,2-4,6]	5/11	0,4	[0,1-1,2]
74	Services fournis principalement aux entreprises	117/116	1,1	[0,9-1,5]	57/52	1,3	[0,9-2,0]	60/64	1,0	[0,7-1,4]
75	Administration publique	177/176	1,1	[0,9-1,4]	52/56	1,2	[0,8-1,8]	125/120	1,1	[0,8-1,4]
80	Éducation	264/268	1,0	[0,8-1,2]	74/94	0,9	[0,6-1,2]	190/174	1,1	[0,8-1,3]
85	Activités et action sociale	369/436	1,0	[0,8-1,1]	129/179	0,9	[0,7-1,2]	240/257	1,0	[0,8-1,2]
91	Activités associatives	19/24	0,8	[0,4-1,5]	4/9	0,4	[0,1-1,5]	15/15	1,0	[0,5-2,2]
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	29/36	0,8	[0,5-1,4]	15/14	1,4	[0,6-2,9]	14/22	0,5	[0,2-1,0]
93	Services personnels	41/48	1,0	[0,6-1,5]	16/16	1,4	[0,7-3,0]	25/32	0,8	[0,5-1,4]
95	Services domestiques	136/156	1,0	[0,8-1,3]	23/45	0,6	[0,4-1,1]	113/111	1,2	[0,9-1,5]

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents familiaux de cancers du sein, les antécédents personnels de maladies bénignes du sein.

\*  $p \leq 0,05$

## Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques

### Résultats de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme

Des causes professionnelles ont été évoquées à propos du cancer du sein. Nous avons étudié le risque du cancer du sein par profession et en fonction des expositions professionnelles aux solvants pétroliers et chlorés dont le rôle a été évoqué.

Nous avons utilisé les données de deux études cas-témoins en population, dont l'une porte sur les cancers du sein chez l'homme (104 cas et 1 901 témoins dans 8 pays européens), et l'autre sur les cancers du sein chez la femme (1 230 cas et 1 315 témoins en Côte-d'Or et en Ille-et-Vilaine). Un historique de carrière complet était disponible dans chacune des études. Les expositions aux solvants pétroliers et chlorés ont été évaluées par matrice emplois-expositions réalisée par le Département santé travail (DST) de l'InVS. Les odds-ratios ajustés sur les facteurs de risque connus de cancer du sein ont été calculés.

Dans les analyses par profession, le risque de cancer du sein chez l'homme était augmenté chez les mécaniciens de véhicules à moteur suggérant un rôle cancérigène possible des produits pétroliers. Un risque accru de cancer du sein chez la femme était également suggéré chez les infirmières, les ouvrières du textile, et les ouvrières du caoutchouc et des matières plastiques, mais les augmentations n'étaient pas statistiquement significatives. L'incidence des cancers du sein était diminuée chez les agricultrices. Par ailleurs les expositions professionnelles au benzène et au trichloréthylène étaient associées à un risque accru de cancer du sein chez l'homme, mais ces associations n'étaient pas confirmées chez la femme ayant des niveaux d'exposition professionnelle beaucoup plus faibles.

Au total, ces résultats confortent l'hypothèse que l'exposition aux solvants organiques à des niveaux relativement élevés peut jouer un rôle dans l'apparition du cancer du sein.

**Mots clés :** cancer sein, exposition professionnelle, solvant, facteur risque, étude cas-témoins, femme, homme, Côte-d'Or, Ille-et-Vilaine, Europe

## Breast cancer risk, occupations and occupational exposures to organic solvents

### Results of two epidemiological studies on male and on female breast cancers

*Occupational causes of breast cancer have been suggested. We studied breast cancer risk by occupation and according to occupational exposure to petroleum and chlorinated solvents suspected to play a role in breast cancer etiology.*

*We analyzed the data of two population-based case-control studies on male breast cancer (104 cases and 1901 controls from 8 European countries), and on female breast cancer (1230 cases and 1315 controls in Côte d'Or and Ille-et-Vilaine, France), where complete work histories were available for each study subject. Exposures to petroleum and to chlorinated solvents were assessed from a job-exposure matrix implemented by the occupational health department of the InVS. Odds ratios were calculated after adjustment for well-established risk factors for breast cancer.*

*In the analyses by occupation, the risk of male breast cancer was increased in motor vehicle mechanics suggesting a possible carcinogenic effect of petroleum derivatives. An increased risk of female breast cancer was also suggested among nurses, textile workers, rubber and plastic workers, but increases were not statistically significant. Female breast cancer incidence was decreased among farmers and farm workers. Occupational exposures to benzene and trichloroethylene were associated with an increased risk of breast cancer in men, but not in women where exposure levels were much lower.*

*Overall, these results support the hypothesis that exposure to organic solvents at relatively high levels may play a role in breast cancer occurrence.*

Citation suggérée :

Guénel P, Villeneuve S. Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques. Résultats de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 55 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

#### INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

ISSN: 1956-5488

ISBN-NET: 978-2-11-138329-6

Réalisé par Service communication - InVS

Dépôt légal : septembre 2013