

UNIVERSITE PARIS XI – FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

ED420

Année 2011

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Discipline: Santé Publique - Epidémiologie

SARA VILLENEUVE

Née le 21 mars 1982 à Belo Horizonte (Brésil)

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2011

**Professions, expositions professionnelles aux solvants et cancer du sein :
Analyse de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et
chez la femme**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Pascal GUENEL

JURY

Monsieur le Professeur Marcel GOLDBERG	Président
Monsieur le Docteur Alexis ELBAZ	Rapporteur
Monsieur le Professeur Jean-Claude PAIRON	Rapporteur
Monsieur le Professeur Alain BERGERET	Examineur
Madame Danièle LUCE	Examineur
Monsieur le Docteur Pascal GUENEL	Directeur de thèse

Remerciements

Une grande page se ferme. Ces 4 années ont été importantes tant sur le plan professionnel où j'ai beaucoup appris, que sur le plan personnel.

Je tiens tout d'abord, à remercier Pascal Guénel d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir permis d'acquérir une grande autonomie au cours de mon travail, et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et de son expérience.

Je remercie les différents membres du jury, à savoir Mr le Professeur Marcel Golbberg qui m'a fait l'honneur d'accepter d'en être le président; messieurs le Docteur Alexis Elbaz et le Professeur Jean-Claude Paire d'avoir été les rapporteurs de ma thèse, et dont les commentaires enrichissants m'ont beaucoup aidé à approfondir mon travail; ainsi que Mme Danièle Luce et Mr le Professeur Alain Bergeret qui ont acceptés d'être les examinateurs.

Je remercie également Mme Joëlle Févotte et son équipe de l'unité « Evaluation des expositions professionnelles » au sein du Département Santé Travail de l'InVS qui nous ont fourni les matrices emplois-expositions solvants pétroliers et solvants chlorés.

Merci à Jacqueline Clavel avec qui j'ai effectué mon stage de M2 et m'a également permis de continuer jusqu'en thèse; Evelyne Pryzbilski et Linda Hamour Mohammedi les deux supers secrétaires de l'unité qui m'ont aidé dans bien de petits tracas; Laurent Orsi (un grand merci!) et Stéphanie Bellec de leur aide précieuse en statistiques et en informatique; Claire Sermage dont j'ai partagé le bureau pendant 1 an et Florence Guida pendant 3 ans (d'ailleurs bon courage pour la dernière ligne droite à vous deux, mais également aux autres!); ainsi que l'ensemble des membres de l'unité.

La famille, merci! Je ne sais pas ce que j'aurais fais sans vous. Les réunions de famille à Pisseloup (officielles ou non) me sont précieuses et m'ont beaucoup apportées pendant ces dernières années. Merci particulièrement à Sabrina et Nicolas dont la présence en début de thèse, malgré les difficultés alors traversées, m'a énormément touchée; Mutti qui m'a donné le goût d'apprendre et une grande curiosité; Toutoune pour sa présence incontournable dans cette famille; François, Estelle, Jacqueline et Dominique dont la présence ponctuelle m'est

précieuse; Olivier, Jérémie et Grégoire pour nos magnifiques soirées d'été, les parties animées entre cousins de pictionary, taboo (XXL), gambit, il était une fois... et merci pour Chewbacca qui sera bientôt parmi nous (un en début de thèse, l'autre en fin: parfait!); Catherine, Hervé et Jean-François que je revois à chaque fois avec plaisir; mes chères cousines Béatrice et Amélie pour nos soirées parisiennes, en attente de pleins d'autres (Clem la prochaine fois tu seras des nôtres, j'y crois!); ainsi que Tonton Raymond et Tati Huguette qui ont toujours été là pour moi, Myrna, minha querida madrinha, et ma mère qui malgré tout m'a permis d'arriver jusque-là.

Ma Julie! Nos incontournables et inoubliables vendredis soirs ont été pour moi d'un grand secours! Merci mille fois d'être là et de ton soutien.

Mathilde, ma poulette, ça c'est fait! Merci, pour les cours de capoeira énergiques, les fous rires, les feuilletons à 45 saisons et 253 000 épisodes... merci pour ta présence et ton soutien!

Ma Kenzouille, merci pour ton amitié précieuse et chère depuis de nombreuses années, ta bonne humeur, ta présence et ton soutien m'apportent beaucoup.

Sans oublier Myriam, Caroline, Glouglou, Guillaume (depuis que tu t'es retranché dans ta grotte, je ne vais plus à la piscine le WE...), Louise et la smala avec Didie, Philippe, et Cécile.

Un grand merci à Eric de m'avoir soutenu! Merci de ta patience pour les soirées écourtées et entre autre d'être venu me chercher à des heures improbables...

Mes dernières pensées vont à mon père, Doudou, Mamie et Nicole partis trop tôt et qui, j'espère, auraient été fiers de me voir arriver là. Ainsi que Paulo, Dona Maria et ses filles, sans qui au départ rien n'aurait été possible...

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, beaucoup plus rarement étudiés. Ce travail porte sur l'étude de facteurs de risque professionnels dans les cancers du sein. Il 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 dont le rôle est prépondérant chez la femme. 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 pourront être analysées dans un second temps ; (2) d'étudier les 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 1901 témoins provenant de 8 pays, et une étude cas-témoins menée en Côte d'Or et en Ile-et-Vilaine portant sur 1230 cas de cancer du sein féminin et 1315 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 de l'Institut de Veille Sanitaire.

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 chez l'homme 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.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequent cancer in women. Well-established risk factors include hormonal and reproductive factors as well as susceptibility genes such as BRCA1 and BRCA2. It has also been suggested that environmental and occupational risk factors, may play a role in breast cancer etiology. We have studied occupational risk factors in two population-based case-control studies, on male and female breast cancers. Male breast cancer is a rare disease that can be of interest to identify occupational causes of breast cancer, because the prevalence of occupational exposure is generally much higher in men than in women, and because reproductive factors do not play a role in male breast tumors. Specific objectives were: (1) to study breast cancer risk by occupation and industry, in order to generate hypotheses on specific occupational exposures that may play a role in breast cancer (2) to study occupational exposures to petroleum and chlorinated solvents, in particular benzene and trichloroethylene in relation to breast cancer. Analyses were conducted separately in the male and in the female breast cancer studies.

Material and methods: The analysis was based on data from a European case-control study on rare cancers conducted in 8 countries that included 104 cases of male breast cancer and 1901 controls. We also conducted a population-based case-control study in Côte d'Or and Ille-et-Vilaine including 1230 female breast cancer cases and 1315 controls. A detailed occupational history was obtained in each study. Each job was coded according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO 1968) and to the industry (NACE 2003). Lifetime exposure to petroleum and chlorinated solvents exposure was assessed using a job-exposure matrix elaborated in the Occupational Health Department of the *Institut de Veille Sanitaire* (InVS).

Results: (1) In men, we reported an elevated risk of breast cancer in motor vehicle mechanics (OR= 2.1, CI95% 1.0-4.4) with a dose-response relationship with duration of employment. In women, our result suggest an increased incidence of breast cancer in nurses, textile workers and in rubber and plastic workers, but the association were weak and non significant. The incidence of breast cancer was low in female farmers. (2) In the study among men, lifetime cumulative exposures to benzene (OR IC) and trichloroethylene (OR IC) were associated with breast cancer incidence. These associations were not seen in female breast cancers, possibly because of weaker exposure levels. These results support the hypothesis of a role of organics solvents in breast cancer.

Articles

- Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Kaerlev L, Eriksson M, Hardell L, Févotte F, Guénel P. *Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe*. *Occup Environ Med*. 2010 Dec;67(12):837-44.
- Villeneuve S, Févotte J, Anger A, Truong T, Lamkarkach F, Gaye O, Kerbrat P, Arveux P, Miglianico L, Imbernon E, Guénel P. *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 Jul;54(7):499-509
- Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Kaerlev L, Eriksson M, Hardell L, Févotte F, Guénel P. *Occupational exposure to benzene and trichlorethylene in male breast cancer: a case-control study in Europe*.
En préparation

Communications Orales

- Villeneuve S, Anger A, Guénel P. Cancer du sein et profession : Étude cas-témoins en population générale (étude CECILE). ADEREST, 15-16 Mars, 2009, Besançon
- Guénel P, Villeneuve S, Anger A. Expositions professionnelles et cancer du sein. ADEREST, 22-23 Novembre, 2007, Nantes
- Guénel P, Févotte J, Villeneuve S, Sitruk A. Occupational exposure to chemicals and risk of male breast cancer: a European case-control study. EPICOH, June 9-11, 2008, Heredia, Costa Rica

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
RESUME	3
ABSTRACT	4
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE	5
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
PARTIE I- INTRODUCTION	13
I.1- ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE	14
I.2- HISTOLOGIE DES CANCERS DU SEIN	16
I.3- EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES CANCERS DU SEIN	18
I.3-1. INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN CHEZ LA FEMME	18
I.3-2. INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN CHEZ L'HOMME.....	19
I.4- FACTEURS DE RISQUE – ETAT DES CONNAISSANCES	20
I.4-1. LE ROLE DES ŒSTROGENES.....	20
I.4-2. LES FACTEURS DE RISQUE CONNUS.....	20
I.4-2.1. <i>Chez la femme</i>	20
I.4-2.2. <i>Chez l'homme</i>	24
I.4-3. LES FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS.....	26
I.4-3.1. <i>Analyse par profession et secteur d'activité</i>	29
I.4-3.2. <i>Exposition professionnelle aux solvants organiques</i>	30
I.5- OBJECTIFS DE LA THESE	36
PARTIE II- MATERIEL ET METHODES	37
II.1- MATERIEL	38
II.1-A. CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME	38
II.1-A.1. <i>Recrutement des cas et témoins</i>	38
II.1-A.2. <i>Recueil des données</i>	40
II.1-B. CANCER DU SEIN DE LA FEMME: ETUDE CECILE	41
II.1-B.1. <i>Recrutement des cas et des témoins</i>	41
II.1-B.2. <i>Recueil des données</i>	43
II.2- METHODES	44
II.2-1. LE CODAGE DES EMPLOIS	44
II.2-1.1. <i>La profession</i>	44
II.2-1.2. <i>Le secteur d'activité</i>	44
II.2-1.3. <i>Codes spécifiques</i>	45
II.2-2. EVALUATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES.....	45
II.2-2.1. <i>Matrice emplois exposition</i>	46
II.2-3. ANALYSES.....	48
II.2-3.1. <i>Stratégie d'analyse</i>	48
II.2-3.2. <i>Génération de variables: Emplois et industries</i>	49
II.2-3.3. <i>Génération de variables : Expositions professionnelles aux solvants</i>	49
II.2-3.4. <i>Génération des variables : Variables de stratification et facteurs de confusion</i>	51
II.2-3.5. <i>Analyses statistiques</i>	54
II.2-4. PUISSANCE STATISTIQUE DES ETUDES	55

PARTIE III- CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME : ETUDE EUROPEENNE SUR LES CANCERS RARES	56
III.1- DESCRIPTION DE LA POPULATION	57
III.1-1 REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LES VARIABLES DE STRATIFICATION	57
III.1-2 VARIABLES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, STYLE DE VIE ET ANTECEDENTS FAMILIAUX	57
III.2- PROFESSIONS ET SECTEURS D'ACTIVITE	59
III.2-1 LES PROFESSIONS	60
III.2-2 LES SECTEURS D'ACTIVITE	61
III.3- EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES	66
III.3-1. EXPOSITION AUX SOLVANTS PETROLIERS	66
III.3-2. EXPOSITION AUX SOLVANTS CHLORES	67
III.3-3. LIEN ENTRE L'EXPOSITION AU BENZENE ET L'EXPOSITION AU TRICHLORETHYLENE	67
III.3-4. CALCUL DES ORS POUR DIFFERENTS INDICES D'EXPOSITION	68
III.3-4.1. <i>Benzène</i>	69
III.3-4.2. <i>Trichloréthylène</i>	71
III.4- DISCUSSION	73
III.4-1. VALIDITE DE L'ETUDE	73
III.4-1.1. <i>Biais de sélection</i>	73
III.4-1.2. <i>Biais de classement</i>	74
III.4-1.3. <i>Les facteurs de confusion</i>	74
III.4-1.4. <i>La puissance de l'étude</i>	75
III.4-2. LES PROFESSIONS ET SECTEURS D'ACTIVITE	75
III.4-3. LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX SOLVANTS CHLORES ET PETROLIERS	77
PARTIE IV- CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME : ETUDE CECILE	79
IV.1- DESCRIPTION DE LA POPULATION	80
IV.1-1. COMPARAISON DES CAS ET DES TEMOINS SELON LES VARIABLES DE STRATIFICATION	80
IV.1-2. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES	80
IV.1-3. FACTEURS HORMONAUX ET REPRODUCTIFS – ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX	81
IV.1-4. CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET MODE DE VIE	84
IV.1-5. CARACTERISTIQUES DES EMPLOIS	85
IV.2- PROFESSIONS ET SECTEURS D'ACTIVITE	86
IV.2-1. LES PROFESSIONS	86
IV.2-2. LES SECTEURS D'ACTIVITE	87
IV.3- EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX SOLVANTS	96
IV.3-1. EXPOSITION AUX SOLVANTS PETROLIERS	96
IV.3-2. EXPOSITION AUX SOLVANTS CHLORES	96
IV.3-3. LIEN ENTRE L'EXPOSITION AU BENZENE ET L'EXPOSITION AU TRICHLORETHYLENE	97
IV.3-4. ODDS RATIOS POUR DIFFERENTS INDICES D'EXPOSITION	98
IV.3-3.1. <i>Benzène</i>	98
IV.3-3.2. <i>Trichloréthylène</i>	101
IV.4- DISCUSSION	104
IV.4-1. VALIDITE DE L'ETUDE	104
IV.4-1.1. <i>Biais de sélection</i>	104
IV.4-1.2. <i>Erreurs de classement</i>	105
IV.4-1.3. <i>Confusion</i>	105
IV.4-1.4. <i>Puissance de l'étude</i>	106
IV.4-2. PROFESSIONS ET SECTEURS D'ACTIVITE	106
IV.4-3. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX SOLVANTS	109

PARTIE V- DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	112
V.1- DISCUSSION GENERALE.....	113
V.1-1. PROFESSIONS ET BRANCHES D'ACTIVITE	113
V.1-2. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX SOLVANTS.....	114
V.2- PERSPECTIVES.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	119
ANNEXE I: REVUE DE LA LITTERATURE.....	131
ANNEXE II- TABLEAUX DE RESULTATS COMPLEMENTAIRES DE L'ETUDE CECILE.....	150
ANNEXE III- ARTICLES	157

Liste des Tableaux

Partie I- Introduction

Tableau I.1: Classification histologique de l'OMS des tumeurs épithéliales malignes du sein	17
Tableau I.2: Prévalence relative (%) des types de cancer chez les hommes et chez les femmes	17
Tableau I.3: Principaux solvants chlorés.....	32

Partie II- Matériel et Méthode

Tableau II.1: Taux de participation des cas et des témoins par pays.....	40
Tableau II.2: Participation à l'interview.....	40
Tableau II.3: Répartition par CSP des témoins suivant les quotas définis à partir du recensement INSEE.....	42
Tableau II.4: Taux de participation des cas et des témoins par département.....	43
Tableau II.5: Matrice solvants pétroliers. Indices d'exposition utilisés par les experts pour coder la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition au benzène dans la MEE. Valeurs médianes des classes utilisées pour le calcul des scores d'exposition cumulés.....	50
Tableau II.6: Matrice solvants chlorés. Indices d'exposition utilisés par les experts pour coder la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition au trichloréthylène dans la MEE. Valeurs médianes des classes utilisées pour le calcul des scores d'exposition cumulés.....	51
Tableau II.7: Libellés de la variable CSP.....	53
Tableau II.5: ORs minimums détectables selon la prévalence de l'exposition.....	55

Partie III-Cancer du sein chez l'homme: Etude européenne sur les cancers rares

Tableau III.1: Cas témoins selon les variables de stratification.....	57
Tableau III.2: Compatibilité du statut cas témoins selon les caractéristiques socio-économiques..	58
Tableau III.3: Caractéristiques liées à l'emploi.....	60
Tableau III.4: Profession et Cancer du sein chez l'homme	62
Tableau III.5: Profession et risque de cancer du sein de l'homme	63
Tableau III.6: Secteur d'activité et cancer du sein chez l'homme	64
Tableau III.7: Secteur d'activité et risque de cancer du sein de l'homme	65
Tableau III.8: Emploi dans une catégorie professionnelle potentiellement exposée aux solvants pétroliers et cancer du sein chez l'homme.....	66
Tableau III.9: Emploi dans une catégorie professionnelle potentiellement exposée aux solvants pétroliers et cancer du sein chez l'homme.....	67
Tableau III.10: Tableau de contingence: benzène (ever/never) x TCE (ever/never).....	68
Tableau III.11: Exposition professionnelle au benzène et risque de cancer du sein.....	70

Tableau III.12: Exposition professionnelle au TCE et risque de cancer du sein chez l'homme ...72

Partie IV- Cancer du sein chez la femme: Etude CECILE

Tableau IV.1: Comparabilité cas témoins selon les variables de stratification80

Tableau IV.2: Caractéristiques socio démographiques81

Tableau IV.3: Caractéristiques hormonales et reproductives, antécédents médicaux personnels et familiaux83

Tableau IV.4: Caractéristiques physiques et mode de vie.....85

Tableau IV.5: Caractéristiques liées à l'emploi.....85

Tableau IV.6: Profession et risque de cancer du sein chez la femme88

Tableau IV.7: Durée d'emplois et risque de cancer du sein chez la femme90

Tableau IV.8: Secteurs d'activité et risque de cancers du sein chez la femme92

Tableau IV.9 : Durée d'emplois dans un secteur défini et risque de cancer du sein94

Tableau IV.10: Emploi dans des métiers potentiellement exposés aux solvants pétroliers (oui/non) et cancer du sein96

Tableau IV.11: Prévalence de l'exposition aux solvants chlorés et risque de cancer du sein.....97

Tableau IV.12: Tableau de contingence: benzène (ever/never) X TCE (ever/never).....97

Tableau IV.13: Exposition professionnelle au benzène99

Tableau IV.14: Scores d'exposition cumulés vie entière au benzène stratifiés sur l'âge (<50 ≥ 50 ans), des récepteurs hormonaux (ER+ ER-), le comportement de la tumeur (cancers invasifs seulement)100

Tableau IV.15: Scores d'exposition cumulée vie entière utilisant un découpage en classes calqué sur celui des cancers du sein chez l'homme100

Tableau IV.16: Exposition professionnelle au trichloréthylène et risque de cancer du sein chez la femme102

Tableau IV.17: Scores d'exposition cumulés vie entières au TCE stratifiés sur l'âge (<50, ≥ 50 ans), des récepteurs hormonaux (ER+ ER-) et le comportement de la tumeur (cancers invasifs seulement)103

Tableau IV.18: Scores d'exposition cumulés vie entières utilisant un découpage en classes claqué sur celui des cancers du sein chez l'homme.....103

Partie V- Discussion générale et Perspectives

Tableau V.1: Fréquence et distribution de l'exposition au benzène parmi les témoins (étude Européenne sur les cancers du sein chez l'homme et étude CECILE sur les cancers du sein chez la femme)115

Tableau V.2: Fréquence et distribution de l'exposition au TCE parmi les témoins (étude Européenne sur les cancers du sein chez l'homme et étude CECILE sur les cancers du sein chez la femme).....116

Liste des Figures

Figure I.1: Anatomie de la glande mammaire.....	15
Figure I.2: Principales étapes du développement de la glande mammaire.....	16
Figure I.3: Taux d'incidence standardisé des cancers du sein de la femme dans le monde (2008)	18
Figure I.4: Age au diagnostic, Répartition Hommes/Femmes.....	19
Figure I.5: Taux d'activité des hommes et des femmes entre 1975 et 2007.....	27

Liste des abréviations

IMC	Indice de masse corporelle
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
CITP	Classification internationale type des professions
CMR	Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction
CSP	Catégorie Socio-Professionnelle
ER	Récepteur œstrogène
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
NACE	Nomenclature statistique des Activités économiques dans la Communauté Européenne
OR	Odds Ratio
PR	Récepteur Progestérone
p_{tendance}	Degré de significativité du test de tendance
p-value	Degré de significativité des tests
TCE	Trichloréthylène
THM	Traitement hormonaux de la ménopause

Partie I- INTRODUCTION

I.1- Anatomie et physiologie de la glande mammaire

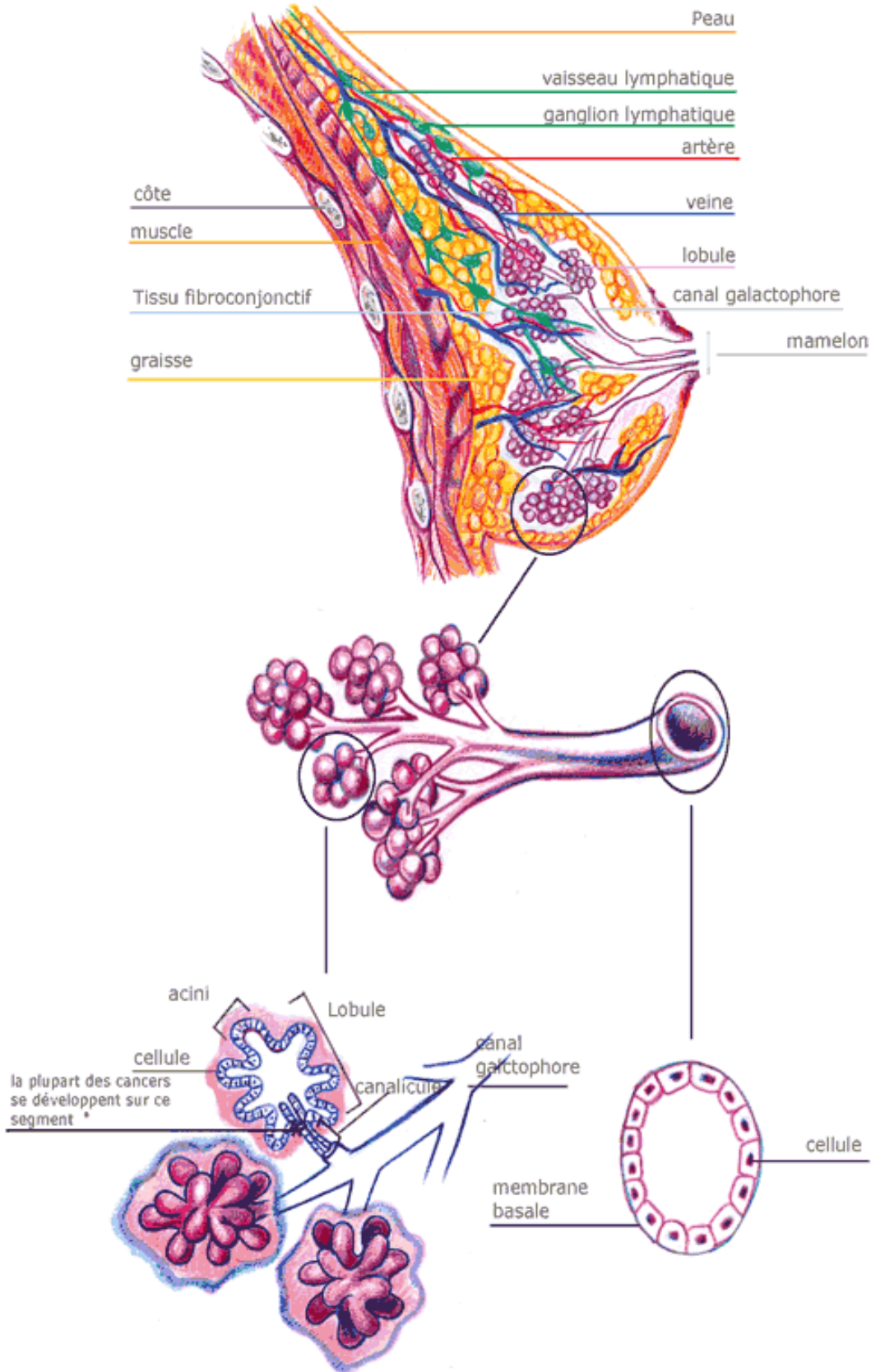
Le sein est une glande hémisphérique recouvrant les muscles pectoraux entre la 3^{ème} et la 6^{ème} côte du thorax. La structure interne de base du sein, constituée de 15 à 25 canaux galactophores débouchant à la surface du mamelon par des pores indépendants, est présente à l'état rudimentaire dans les deux sexes, de l'âge embryonnaire à l'âge adulte.

Chez la femme pubère, la glande mammaire se développe sous l'influence hormonale. Les œstrogènes favorisent le développement des canaux galactophores et la progestérone celui des bourgeons glandulaires, les futures cellules productrices, appelés acini. Le lait, sécrété dans des acini regroupés en lobules mammaires, puis en lobes, est excrété via des canaux galactophores reliant les lobes aux mamelons. Le sein est également composé d'un tissu de comblement entre les glandes mammaires, occupant la plus grande partie du sein en dehors des épisodes de grossesse ou de lactation pendant lesquelles les glandes mammaires deviennent sécrétantes et occupent tout l'espace (figure I.1).

Le tissu mammaire est un tissu hormono-dépendant. Le tissu glandulaire concentre les récepteurs hormonaux œstrogéniques (ER) et progestéroniques (PR) dont le nombre varie avec l'âge. Chez la femme non-ménopausée, le nombre de récepteurs ER et PR est faible, et augmente progressivement chez la femme ménopausée. La différenciation des cellules de la glande mammaire évolue au cours de différentes étapes pendant la vie (in utero, puberté, reproduction), sous l'influence des hormones sexuelles et des facteurs de croissance. La maturation complète des cellules mammaires ne survient qu'au moment de la gestation et de la lactation (figure I.2).

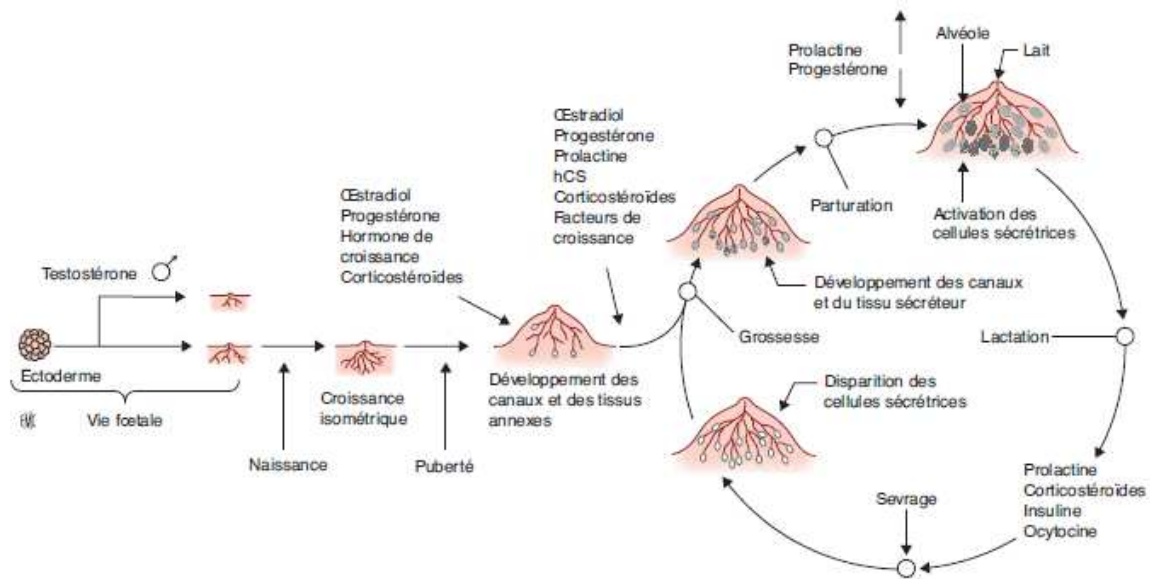
Chez l'homme, le sein est un organe à l'état embryonnaire (figure I.2). Il contient de petites quantités de tissu glandulaire contenant les principaux canaux sous-aréolaires visibles au niveau du mamelon, et peu de ramifications secondaires. Les unités lobulaires sont rares et, bien que les lésions lobulaires le soient également, toutes les pathologies survenant chez la femme peuvent aussi être retrouvées chez l'homme (Dixon AM, 2004).

Figure I.1: Anatomie de la glande mammaire



Sources: Site Web Centre de sénologie des coteaux, "<http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre>"

Figure I.2: Principales étapes du développement de la glande mammaire



Source: *Biologie de la lactation* (Jack Martinet et al, 1993)

I.2- Histologie des cancers du sein

Les carcinomes mammaires, correspondant au développement d'un cancer au niveau des tissus épithéliaux, sont de loin les plus fréquents. Les sarcomes mammaires, correspondant à l'atteinte des tissus conjonctifs ne représentent que 0,5 à 1% des tumeurs mammaires.

Les carcinomes sont classés en 2 grandes catégories suivant le niveau d'infiltration de la tumeur (Platet N et al, 2004), les carcinomes non-infiltrant ou *in situ*, et les carcinomes infiltrants.

On distingue également plusieurs types histologiques: les carcinomes intracanaux (atteinte des canaux galactophores) et lobulaires (atteinte des acini) sont les plus fréquents. D'autres types histologiques sont rencontrés, comme indiqué dans la classification de l'OMS (tableau I.1).

Tableau I.1: Classification histologique de l'OMS (2002-2003) des tumeurs épithéliales malignes du sein (World Health Organization Classification of tumors, 2003)

Tumeurs épithéliales non infiltrantes

- Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Tumeurs épithéliales infiltrantes

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
- Carcinome lobulaire infiltrant
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme infiltrant
- Carcinome médullaire
- Carcinome produisant de la mucine
- Tumeurs neuroendocrines du sein
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome micropapillaire infiltrant
- Carcinome apocrine
- Carcinome métaplasique
- Carcinome à cellules riches en lipides
- Carcinome sécrétant
- Carcinome oncocytique
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- Carcinome sébacé
- Carcinome inflammatoire

Les types de cancer du sein chez l'homme sont les mêmes que ceux rencontrés chez la femme. Le type le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant. Les carcinomes lobulaires sont moins fréquents chez les hommes en raison de la rareté des lobules dans le sein masculin (Dixon AM, 2004). A partir du registre national des cancers du Texas, les auteurs (Giordano SH et al, 2004) ont comparé les prévalences relatives de cancers du sein chez l'homme et chez la femme (tableau I.1).

Tableau I.2: Prévalence relative (%) des types de cancer chez les hommes et chez les femmes

Type	Hommes	Femmes
Canalaire	76,5	74,3
Lobulaire	1,5	11,8
Sans type spécifique	17,2	9,3
Papillaire	2,6	0,6
Mucineux	1,8	2,2
Médullaire	0,5	1,8

Sources: National cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results 1973-1998 (Giordano SH et al, 2004)

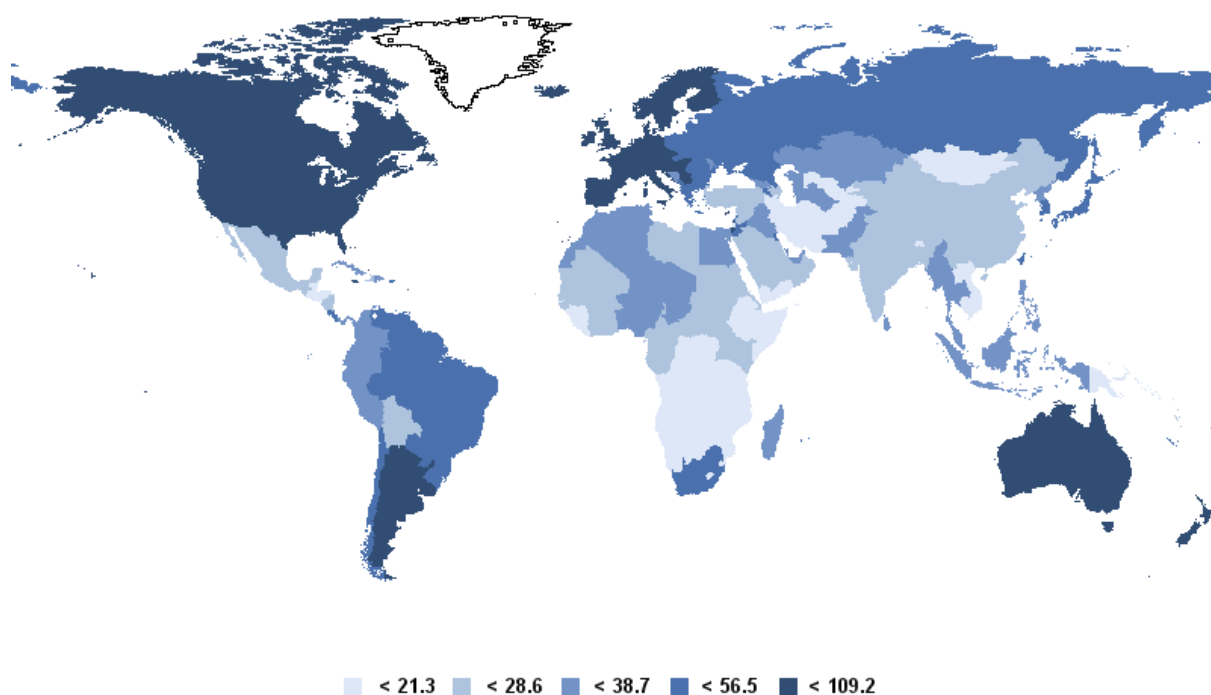
I.3- Epidémiologie descriptive des cancers du sein

I.3-1. Incidence des cancers du sein chez la femme

Premier cancer féminin avec plus de 1 million de cas dans le monde chaque année (World Health Organisation, 2003), le cancer du sein représente la première cause de décès par cancer des femmes.

En 2002, l'IARC a recensé 636 000 nouveaux cas incidents de cancer du sein chez la femme dans les pays développés et 514 000 dans les pays en voie de développement. 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. 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 I.3).

Figure I.3: Taux d'incidence standardisé des cancers du sein de la femme dans le monde (2008)



Source: GLOBOCAN 2008 (IARC)

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 s'industrialisant 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.

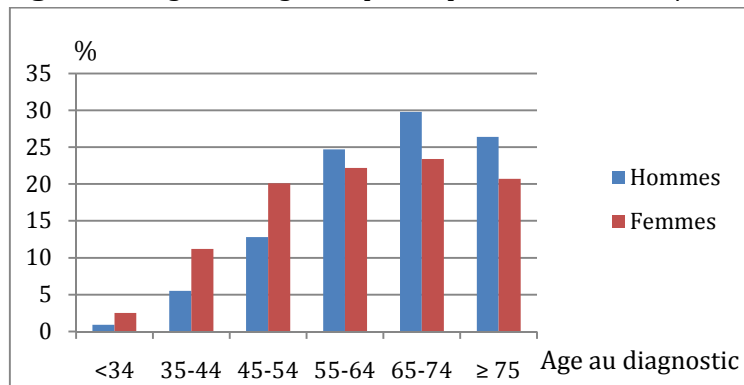
En France, chaque année plus de 50 000 nouveaux cas et plus de 11 000 décès par cancer du sein sont recensés. En 2004, 11 404 décès par cancer du sein ont été recensés en France métropolitaine (205 hommes et 11 199 femmes) (Belot A et al, 2008).

Une baisse de l'incidence des cancers du sein a été observée aux Etats-Unis, puis dans les pays européens à la suite de la publication des résultats de l'étude WHI (Rossouw JE et al, 2002) incriminant les traitements hormonaux de la ménopause dans le développement des cancers du sein (Banks E et al, 2010; Gompel A et al, 2010; Parkin DM, 2009; Pelucchi C et al, 2010; Verkooyen HM et al, 2008) En France, l'incidence des cancers du sein a été estimée à partir du nombre des nouvelles affections de longue durée (ALD) pour le 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 (Allemand H et al, 2008). Parallèlement, les remboursements des traitements hormonaux de la ménopause (THM) ont chuté de moitié entre 2002 et 2004 (Allemand H et al, 2008).

I.3-2. Incidence des cancers du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare. Il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers du sein, avec un taux d'incidence inférieur à 1 pour 100 000 en Europe (Curado MP et al, 2009). Les hommes sont en moyenne atteints plus tardivement que les femmes, soit vers 60 ans et plus.

Figure I.4: Age au diagnostique, Répartition Hommes/Femmes



Sources: National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results 1973-1998 (Giordano SH et al, 2004)

I.4- Facteurs de risque – Etat des connaissances

Les cancers du sein sont des cancers hormono-dépendants.

I.4-1. Le rôle des œstrogènes

Les hormones stéroïdes sexuelles féminines, et principalement les œstrogènes, sont à l'origine de développement des cancers de l'endomètre, des ovaires et du sein.

Les œstrogènes sont les hormones féminines sexuelles primaires, et sont au nombre de trois : l'œstradiol, l'œstriol et l'œstrone. Chez la femme non ménopausée, elles sont principalement synthétisées dans le corps jaune des ovaires, ou le placenta pendant les épisodes de grossesse.

Les œstrogènes stimulent principalement le développement des tissus ayant un rôle dans la reproduction. Chez la femme non ménopausée, le taux d'œstrogènes sanguins est corrélé à la croissance mammaire.

Les œstrogènes jouent un double rôle dans le développement du cancer du sein. Ils agissent premièrement comme un pro-carcinogène induisant des dommages sur l'ADN (Hurh YJ et al, 2004; Liehr JG, 2001) mais également comme un stimulateur de la croissance cellulaire (Ikeda K et al, 2004; Platet N et al, 2004). Selon des études *in vitro* (Bernstein L et al, 1993; Thomas HV et al, 1997), ils permettraient une inhibition du phénomène d'apoptose pouvant expliquer leur rôle dans la cancérogénèse.

I.4-2. Les facteurs de risque connus

I.4-2.1. Chez la femme

Les facteurs de risque hormonaux, reproductifs, et anthropométriques du cancer du sein chez la femme ont été étudiés à l'occasion de très nombreuses études. Les facteurs de risque hormonaux et reproductifs décrits ci-dessous sont intriqués mais ont des effets indépendants sur le risque de cancer du sein.

I.4-2.1.1. Les facteurs hormono-reproductifs

L'âge aux premières règles

A la puberté, de 11 à 14 ans en moyenne, les premières règles symbolisent le début de la vie reproductive. Elles sont associées à des modifications du cycle hormonal, et une prolifération des cellules mammaires (Hankinson S et al, 2002; Willett WC et al, 2000).

Ces changements hormonaux reflètent une augmentation du taux sanguin d'hormones sexuelles, dont les œstrogènes. Une diminution du risque de cancer du sein de 5 à 10% par année de retard à l'apparition des premières règles est observée (Hsieh CC et al, 1990; Kelsey JL et al, 1993).

La parité

La parité est un facteur de risque reconnu des cancers du sein chez la femme. Au 18^{ème} siècle, Ramazzini avait déjà observé une épidémie de cancer du sein chez les nonnes (Ramazzini B, 1743). Les études récentes ont montré qu'une parité élevée était associée à une diminution du risque de cancer du sein (Albrektsen G et al, 2005; Hsieh CC et al, 1994; Liu Q et al, 2002).

L'âge au premier enfant

Un âge précoce à la 1^{ère} grossesse à terme est associé à une diminution du risque de cancer du sein (Clavel-Chapelon F et al, 2002), indépendamment de la parité. Cette observation est expliquée par une différenciation plus précoce des cellules mammaires chez les femmes ayant un enfant et allaitant rapidement au cours de la vie reproductive, et à une plus courte durée d'exposition aux œstrogènes des cellules peu différenciées et plus vulnérables.

L'allaitement

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque de cancer du sein diminue avec la durée cumulée de l'allaitement (Gilliland FD et al, 1998; Katsouyanni K et al, 1996; Layde PM et al, 1989; Lipworth L et al, 2000; Romieu I et al, 1996; Tao SC et al, 1988; Thomas DB et al, 1993; Yuan JM et al, 1988). Dans une méta-analyse portant sur plus de 50 000 femmes issues de 47 études menées dans 30 pays (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002), les risques relatifs de cancer du sein étaient réduits de 4,3% par année d'allaitement supplémentaire. Les auteurs concluent que la faible durée d'allaitement contribue aux taux d'incidence élevés de cancer du sein dans les pays industrialisés.

L'effet protecteur de l'allaitement peut être expliqué par un accroissement du degré de différenciation cellulaire chez les femmes ayant allaité (Russo J et al, 2001). L'allaitement prolonge également la période sans ovulation et retarde le rétablissement des cycles menstruels et de production d'hormones ovariennes.

L'âge à la ménopause

Un âge tardif à la ménopause est associé à un risque accru de cancer du sein. A l'inverse, l'arrêt précoce du cycle ovarien entraîne une diminution du taux sanguin d'hormones stéroïdiennes et du risque de cancer du sein. Cette diminution du risque n'est pas observée lors d'une ménopause chirurgicale par hystérectomie, laissant les ovaires intacts et la production d'œstrogènes inchangée (Kelsey JL et al, 1993).

Prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

De nombreuses études ont montré que la prise récente de traitements hormonaux de la ménopause combinant œstrogènes et progestatifs de synthèse entraîne un risque accru de cancer du sein. Aux États-Unis, on a observé à partir de 2002 une nette diminution de l'incidence des cancers du sein après la décroissance du nombre de prescriptions de traitements hormonaux de la ménopause.

1.4-2.1.2. Les facteurs génétiques

Les femmes ayant des antécédents familiaux au 1er degré de cancer du sein présentent elles-mêmes un risque accru de la maladie. Plusieurs gènes à l'origine d'un risque familial de cancer du sein ont été identifiés.

On distingue d'une part les gènes majeurs de cancer du sein, BRCA1 et BRCA2, situés sur le chromosome 17q21 et 13q12 respectivement. Les mutations sur ces gènes sont rares dans la population, mais entraînent des risques très élevés de cancer chez les femmes qui en sont porteuses (Basham VM et al, 2002; Ford D et al, 1998; Friedman LS et al, 1997; Struewing JP et al, 1995; Struewing JP et al, 1999; Thompson D et al, 2001). D'autres mutations rares entraînent des risques élevés de cancer. Il s'agit de mutations sur les gènes TP53 (associé au syndrome de Li-Fraumeni), PTEN (associé à la maladie de Cowden), ATM et CHEK2.

Par ailleurs, plusieurs polymorphismes génétiques, c'est-à-dire des mutations dont la fréquence est relativement élevée dans la population, ont également été associés au cancer du sein. Chacun d'eux entraîne de faibles augmentations du risque de cancer. Une douzaine de variants génétiques de ce type ont été identifiés récemment dans des études de screening de l'ensemble du génome (Easton DF et al, 2007).

1.4-2.1.3. Autres facteurs

Indice de Masse Corporelle (IMC) et obésité

Les relations entre l'IMC et le risque de cancer du sein sont complexes. On observe une association négative entre l'IMC et le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées. En effet, les femmes non ménopausées en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations, et une diminution du taux sanguin d'hormones circulants (Norman RJ et al, 1998; Ursin G et al, 1995; Wilkes S et al, 2009).

A l'inverse, chez les femmes ménopausées, on observe une association positive entre l'IMC et le risque de cancer du sein (Hunter DJ et al, 1993). A la ménopause, la production d'œstrogènes par les ovaires est stoppée, mais elle a essentiellement lieu dans les tissus adipeux. Une femme ménopausée avec un IMC plus important aura donc une production accrue d'œstrogènes.

Taille

Un lien direct entre la taille et le risque de cancer du sein est observé dans de nombreuses études (Tretli S, 1989; Vatten LJ et al, 1992). (Tretli S, 1989; Vatten LJ et al, 1992). Des méta-analyses d'études de cohorte ont rapporté une augmentation du risque de cancer du sein de 9% chez les femmes pré-ménopausées et de 11% chez les femmes ménopausées par palier de 5 cm de taille (WCRF/AIRC , 2007). La taille pourrait refléter indirectement 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. Il faut noter également que les niveaux de facteurs de croissance (Tamimi RM et al, 2007) au cours de l'enfance sont fortement corrélés avec la taille.

Maladie bénigne du sein

Des antécédents personnels de maladies bénignes du sein sont associés à un risque accru de cancer du sein (Bodian CA, 1993). Les lésions bénignes non-prolifératives et les lésions prolifératives sans atypie sont associées à une faible augmentation de risque de cancer du sein, tandis que les lésions prolifératives avec atypie multiplient le risque par 4 (Dupont WD et al, 1987). Les maladies bénignes du sein peuvent être considérées comme des facteurs de risque des cancers du sein ou comme lésions pré-cancéreuses.

L'alcool

L'alcool a été associé avec le cancer du sein de façon consistante dans la littérature, mais l'ordre de grandeur de la relation observée est généralement modeste. Globalement, on estime que les femmes consommant 2 verres d'alcool par jour ont un risque accru de 20% par rapport aux non buveuses (Longnecker MP, 1994). Divers mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer cette association, incluant un effet cancérigène direct des métabolites de l'alcool (acétaldéhydes), et un effet antagoniste sur l'absorption des folates et leur métabolisme. Le mécanisme le plus vraisemblable correspond cependant à une augmentation des taux d'hormones circulantes, qui a été documenté chez les femmes pré et post-ménopausées.

L'activité physique

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 centre international de recherche contre le cancer a conclu en 2002 à l'existence d'une évidence suffisante du rôle de l'activité physique dans la prévention du cancer du sein (Vainio H et al, 2002).

1.4-2.2. Chez l'homme

A 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. Nous résumons ci-dessous l'état des connaissances.

1.4-2.2.1. Les facteurs hormonaux

Indice de masse corporelle (IMC) et obésité

L'obésité provoque une hyper-œstrogénie, avec une augmentation du taux d'œstrogènes sanguins de près de 30% (Ewertz M et al, 2001; Hsing AW et al, 1998; Johnson KC et al, 2002). On peut rapprocher l'état de la femme ménopausée en surpoids à celui de l'homme en surpoids pour lesquels le tissu adipeux est le siège d'une

production intensive d'œstrogènes.

Gynécomastie

La gynécomastie est une croissance excessive des glandes mammaires chez l'homme. Bilatérale ou unilatérale, elle est l'effet de déséquilibres hormonaux dus à des changements physiologiques (vieillesse ou puberté), mais également à des maladies comme le syndrome de Klinefelter (chromosome X surnuméraire, XXY) ou à un hypogonadisme (Ewertz M et al, 2001; Fentiman IS et al, 2006; Meguerditchian AN et al, 2002).

L'existence d'une gynécomastie est fortement associée au cancer du sein chez l'homme, mais constitue plutôt un facteur médiateur qu'une cause directe du cancer du sein (Carlsson G et al, 1981; Sasco AJ et al, 1993).

Désordres testiculaires

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 (arrêt de migration des testicules après la naissance) (Casagrande JT et al, 1988; Mabuchi K et al, 1985; Thomas DB et al, 1992) ou la torsion testiculaire (Casagrande JT et al, 1988; Mabuchi K et al, 1985; SCHOTTENFELD D et al, 1963).

1.4-2.2.2. Les facteurs génétiques

Une mutation dans le gène BRCA2 est associée au cancer du sein chez les hommes (Basham VM et al, 2002; Ford D et al, 1998; Friedman LS et al, 1997; Struewing JP et al, 1995; Struewing JP et al, 1999; Thompson D et al, 2001).

Par ailleurs, les hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (Brown PW et al, 1978; Kirubakaran V et al, 1983; Moshakis V et al, 1983; SANDISON AT, 1965; Swerdlow AJ et al, 2005). Ce syndrome est une maladie génétique rare avec une incidence d'environ 1 pour 1000, caractérisé par une anomalie chromosomique, chromosome X surnuméraire (47 XXY). Les hommes atteints de ce syndrome présentent un taux sérique de testostérone faible et un taux

élevé d'œstrogènes entraînant un déséquilibre du ratio œstrogènes/androgènes en faveur des œstrogènes (Evans DB et al, 1987; Thomas DB, 1993).

1.4-2.2.3. Autres facteurs

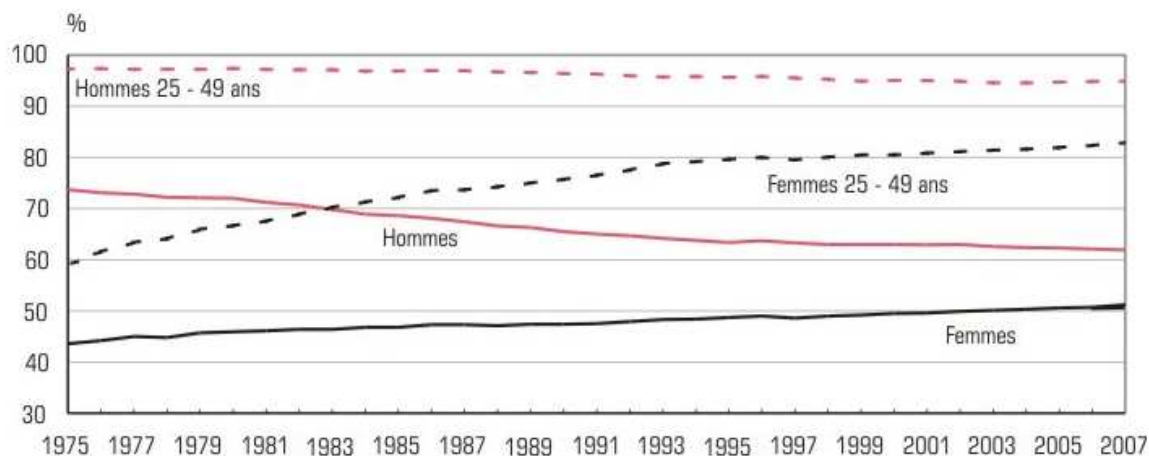
La consommation d'alcool a été associée à un odds ratio augmenté de cancer du sein chez l'homme assorti d'une relation dose-effet dans une étude cas-témoins européenne (Guenel P et al, 2004).

1.4-3. Les facteurs de risque environnementaux et professionnels

Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive ainsi que le surpoids après la ménopause, les traitements hormonaux substitutifs, ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cas, environ 45% des cancers du sein selon certaines estimations (Madigan MP et al, 1995). Quant aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, qui confèrent aux femmes qui en sont porteuses un risque extrêmement élevé, elles ne sont impliquées que dans 5% des cas (Madigan MP et al, 1995; Rockhill B et al, 1998). Plusieurs études de migrants ont montré que les femmes originaires de pays à faible incidence de cancer du sein acquéraient l'incidence du pays d'accueil dès la 1ère génération. L'ensemble de ces éléments suggèrent que des facteurs d'origine environnementale jouent vraisemblablement un rôle dans l'étiologie des cancers du sein (Brody JG et al, 2007).

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 (voir figure I.4 Insee). Il semble donc intéressant d'étudier les facteurs de risque professionnels des cancers du sein. Or ceux-ci ont été jusqu'à présent très peu explorés.

Figure I.5: Taux d'activité des hommes et des femmes entre 1975 et 2007



Note: taux d'activité dans l'année, données corrigées de la rupture de série en 2002.

Champ: population des ménages de 15 ans ou plus, vivant en France métropolitaine (âge au 31 décembre).

Source: Insee, enquêtes Emploi

Le petit nombre d'études réalisées sur ce cancer en rapport avec des expositions environnementales ou professionnelles spécifiques indiquent cependant la nécessité de recherches plus approfondies et de meilleure qualité méthodologique. De nombreux polluants environnementaux pourraient en effet contribuer au développement de tumeurs mammaires ou faciliter la croissance tumorale. Ainsi, plus de 200 cancérogènes mammaires, comprenant notamment des solvants chlorés, des pesticides, des produits de combustion, des teintures ou les radiations ionisantes ont été mis en évidence chez l'animal (Rudel RA et al, 2007). Par ailleurs, des expérimentations in vitro ont permis d'identifier de nombreuses substances chimiques, appelées perturbateurs endocriniens, qui imitent ou qui interfèrent avec la fonction hormonale en stimulant la prolifération des cellules mammaires cancéreuses (Soto AM et al, 1995). Ces substances sont présentes dans l'environnement général ou professionnel et pourraient affecter les tissus mammaires chez la femme. Outre les composés d'intérêt tels que le benzène, les HPA, les solvants chlorés, les PCB, les dioxines, le bisphénol A, les phtalates, les alkylphénols ou certains pesticides, certains agents physiques (rayonnements électromagnétiques) ainsi que le travail de nuit sont également suspectés de jouer un rôle dans le cancer du sein sur la base de résultats épidémiologiques.

Le travail de nuit ou travail posté a été classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) dans le groupe 2A (cancérogène probable) (Erren TC et al, 2009). Pointé du doigt il y a une vingtaine d'année, le mécanisme de cancérisation à

l'origine du risque élevé de cancer n'est pas encore bien connu. Cependant, plusieurs hypothèses ont été évoquées, notamment une exposition à la lumière artificielle au cours de la nuit, très largement répandue dans les pays industrialisés, qui supprimerait le pic nocturne de mélatonine, entraînant une augmentation de la concentration en œstrogènes à l'origine d'un risque accru de cancer du sein (Costa G, 2010; Kolstad HA, 2008; Megdal SP et al, 2005).

L'augmentation du risque de cancer du sein a été initialement observée dans certaines cohortes d'hôtes de l'air (Lyng E, 1996; Pukkala E et al, 1995; Rafnsson V et al, 2003; Reynolds P et al, 2002) ou d'infirmières (Lie JA et al, 2006; Schernhammer ES et al, 2001; Schernhammer ES et al, 2006), métiers spécifiquement concernés par le travail de nuit ou à horaires décalés. Quelques études en population générale (Davis S et al, 2001; Hansen J, 2001; Megdal SP et al, 2005) ainsi qu'une méta-analyse récente (Davis S et al, 2001; Hansen J, 2001; Megdal SP et al, 2005; Viswanathan AN et al, 2009) ont également observé une association entre l'exposition à des horaires de travail décalés et le risque de cancer du sein avec des augmentations de risque proches de 40 à 50%. Néanmoins, plusieurs études n'observaient pas cette association (Pronk A et al, 2010; Schwartzbaum J et al, 2007) et une étude observait une association inverse avec le risque de cancer du sein (O'Leary ES et al, 2006).

Le milieu de travail constitue un terrain d'étude privilégié pour mettre en évidence les cancérogènes environnementaux, car les expositions y sont en général plus fortes qu'en population générale, et leur évaluation y est facilitée par l'existence d'outils d'évaluation des expositions telles que les matrices emplois-expositions. La connaissance de l'historique de carrière complet des sujets permet également d'évaluer les expositions professionnelles de façon intégrée au cours du temps, ou à différents moments au cours de la vie des sujets, en tenant compte de périodes de vulnérabilité ou de temps de latence. Par ailleurs, avec l'objectif d'identifier des cancérogènes mammaires en milieu de travail, l'étude des cancers du sein chez l'homme, malgré ses difficultés, offre l'avantage par rapport aux cancers du sein chez la femme de porter sur des expositions professionnelles plus élevées et souvent mieux caractérisées. Dans ce travail, nos analyses porteront sur les facteurs de risque professionnels des cancers du sein basées sur deux études épidémiologiques, l'une chez l'homme et l'autre chez la femme.

I.4-3.1. Analyse par profession et secteur d'activité

I.4-3.1.1. Cancer du sein chez la femme

La littérature concernant les professions à risque dans le cancer du sein chez la femme est très hétérogène et ne permet pas de dégager un tableau très clair des professions ou secteurs d'activité associés à un risque élevé de cancer du sein. Le principal élément ressortant de la littérature porte sur l'existence d'un risque élevé dans les professions associées à un haut niveau socio-économique et à un niveau d'éducation élevé, vraisemblablement lié au fait que les femmes occupant ces emplois sont souvent amenées à retarder leur première grossesse et ont une parité plus faible (Menvielle G et al, 2010).

Certaines professions sont associées de manière récurrente au cancer du sein dans la littérature. De nombreuses études ont observé un risque élevé de cancer du sein chez les infirmières ou autres professions de santé (Band PR et al, 2000; Calle EE et al, 1998; Coogan PF et al, 1996; Gardner KM et al, 2002; Gunnarsdottir HK et al, 1997; Ji BT et al, 2008; Kjaer TK et al, 2009; Peplonska B et al, 2007; Petralia SA et al, 1998; Petralia SA et al, 1999; Petralia SA et al, 1999; Pollan M et al, 1999; Pukkala E et al, 2009; Teitelbaum SL et al, 2003; Zheng T et al, 2002), avec parfois une relation dose-effet avec la durée d'emplois (Ji BT et al, 2008; Kjaer TK et al, 2009).

Un risque accru de cancer du sein a également été observé chez les enseignantes ou les bibliothécaires (Band PR et al, 2000; Bernstein L et al, 2002; Calle EE et al, 1998; Coogan PF et al, 1996; Gardner KM et al, 2002; Petralia SA et al, 1998; Petralia SA et al, 1999; Pollan M et al, 1999; Pukkala E et al, 2009; Teitelbaum SL et al, 2003; Zheng T et al, 2002), les ouvrières du textile (Calle EE et al, 1998; Gardner KM et al, 2002; Ji BT et al, 2008; Kuzmickiene I et al, 2004; Peplonska B et al, 2007; Petralia SA et al, 1998; Pukkala E et al, 2009; Shaham J et al, 2006; Teitelbaum SL et al, 2003), le personnel navigant (Haldorsen T et al, 2001; Kojo K et al, 2005; Linnersjo A et al, 2003; Rafnsson V et al, 2001; Reynolds P et al, 2002; Tokumaru O et al, 2006), les manipulatrices radio ou les techniciennes de laboratoire (Calle EE et al, 1998; Doody MM et al, 2006; Gardner KM et al, 2002; Mohan AK et al, 2002; Peplonska B et al, 2007; Petralia SA et al, 1999; Pollan M et al, 1999; Weiderpass E et al, 1999; Zheng T et al, 2002). Ces résultats ne sont toutefois pas parfaitement cohérents d'une étude à l'autre.

A l'inverse, la profession d'agricultrice a fréquemment été associée à un risque diminué de cancer du sein pouvant être expliqué par des facteurs reproductifs spécifiques ou des facteurs environnementaux et alimentaires pouvant jouer un rôle protecteur (Band PR et al, 2000; Coogan PF et al, 1996; Gardner KM et al, 2002; Peplonska B et al, 2007; Shaham J et al, 2006; Teitelbaum SL et al, 2003; Zheng T et al, 2002). Cependant, dans une étude américaine (Duell EJ et al, 2000), les agricultrices exposées aux pesticides avaient un risque augmenté de cancer du sein.

Dans plusieurs de ces études, il faut souligner que les facteurs de risque hormonaux et reproductifs n'ont pas été pris en compte. Ces derniers peuvent jouer un rôle de confusion et ne permettent pas d'incriminer directement les expositions liées directement à la profession dans les associations observées avec le cancer du sein.

I.4-3.1.2. Cancer du sein chez l'homme

La littérature concernant les professions ou secteurs d'activité associés à un risque accru de cancer du sein chez l'homme est pauvre et sa qualité méthodologique est souvent discutable. Le petit nombre de sujets concernés, les problèmes de sélection ou de classement rendent l'interprétation des résultats très difficile. La littérature dans son ensemble ne permet pas d'identifier de façon claire des professions à risque.

Nous avons analysé ici les risques de cancer du sein par profession et secteur d'activité dans nos deux études chez l'homme et chez la femme, avec l'objectif de générer des hypothèses sur les expositions professionnelles pouvant être à l'origine d'un risque accru de cancer du sein, et qui pourraient être testées spécifiquement à l'occasion d'études ultérieures plus approfondies. Dans cette analyse, il est particulièrement important de tenir compte des facteurs de risque connus de cancer du sein pouvant jouer un rôle de confusion dans la relation entre profession et maladie.

I.4-3.2. Exposition professionnelle aux solvants organiques

Labrèche et Goldberg ont émis l'hypothèse qu'une exposition aux solvants organiques pourrait être associée au cancer du sein (Labreche FP et al, 1997) sur la base du caractère hautement lipophile des solvants, et de la réactivité de leurs métabolites. Les solvants ont en effet la capacité de migrer dans les tissus adipeux, pour y être biotransformés, puis excrétés dans les canaux galactophores où ils sont en contact avec

le parenchyme mammaire.

Plusieurs études épidémiologiques ont porté sur le rôle des expositions professionnelles aux solvants dans les cancers du sein chez l'homme (Cocco P et al, 1998; Hansen J, 2000) et chez la femme (Labreche F et al, 2010; Peplonska B et al, 2009), mais n'ont pas permis d'établir l'existence d'un lien net entre l'exposition et la maladie.

Dans une étude américaine (Cocco P et al, 1998) sur les cancers du sein chez l'homme basée sur les certificats de décès, et utilisant une matrice emplois-expositions permettant d'évaluer l'exposition à l'ensemble des solvants organiques, l'odds ratio associé à une probabilité élevée d'exposition n'était pas augmenté.

Les études sur le cancer du sein chez la femme en rapport avec l'exposition aux solvants sont basées pour la plupart sur des matrices emplois-expositions (Weiderpass E et al, 1999). Les résultats ne sont globalement pas concluants, du fait l'absence de prise en compte des facteurs hormonaux et reproductifs ou du manque de spécificité dans l'évaluation des expositions. Deux études cas-témoins en population basées sur des évaluations au cas par cas par des hygiénistes industriels (Labreche F et al, 2010; Peplonska B et al, 2009) ne permettent pas d'observer d'association nette entre exposition et cancer du sein, malgré un odds ratio légèrement élevé pour les cancers du sein ayant des récepteurs négatifs à l'oestrogène.

Cette relation mérite toutefois d'être étudiée dans de nouvelles études. Le travail présenté ici porte donc également sur le rôle de l'exposition professionnelle aux solvants organiques dans les cancers du sein chez l'homme et dans les cancers du sein chez la femme. Nous avons privilégié l'étude des solvants et dérivés pétroliers, notamment le benzène, et des solvants chlorés, évalués dans les deux études à partir de matrices emplois-expositions mises au point par le département Santé Travail de l'Institut de Veille Sanitaire.

Les solvants organiques sont classés par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) en 8 catégories principales regroupées en 3 grandes familles : les solvants oxygénés (alcools, cétones, esters, éthers, éthers de glycol), les solvants hydrocarbonés ou hydrocarbures (solvants pétroliers, hydrocarbures aromatiques...) et les solvants halogénés (chlorés, iodés, bromés...). Un dernier groupe comporte les solvants particuliers tels que les amides, les amines et les terpènes. Selon leurs

propriétés physico-chimiques, les solvants organiques peuvent servir de dégraissants (nettoyages des métaux, textiles...), d'adjuvants et diluants (peintures, vernis, encres, colles pesticides), de décapants (élimination des peintures, vernis, colles...) ou purifiants, agent d'extraction (parfums, médicaments). Selon l'ESIG (European Solvent Industry Group), la plus large utilisation revient à l'industrie des peintures et du revêtement.

Les solvants peuvent pénétrer dans l'organisme par voie respiratoire, cutanée ou digestive et peuvent être éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré, fixés dans les tissus ou métabolisés puis éliminés dans les selles ou les urines.

Notre travail porte en particulier sur les solvants chlorés et solvants pétroliers (dont les hydrocarbures aromatiques), pour lesquels nous disposons des matrices emplois-expositions élaborées par l'InVS. L'étude du rôle d'autres solvants dans le cancer du sein (solvants oxygénés) pourra être réalisée ultérieurement.

Les solvants chlorés

Les principaux solvants chlorés sont décrits dans le tableau suivant (tableau I.3).

Tableau I.3: Principaux solvants chlorés

Dénomination	Nom usuel
DERIVES DU METHANE	
Chlorométhane	Chlorure de méthyle
Dichlorométhane	Chlorure de méthylène
Trichlorométhane	Chloroforme
Tétrachlorométhane	Tétrachlorure de carbone
DERIVE DE L'ETHANE	
1,1,1-trichloroéthane	T111,méthylchloroforme
DERIVES DE L'ETHYLENE	
Trichloroéthylène	Trichloroéthylène
Tétrachloroéthylène	Perchloroéthylène

Les solvants chlorés sont le plus souvent utilisés dans l'industrie chimique comme intermédiaires de synthèse. De par leurs propriétés physico-chimiques, les rendant ininflammables et hautement lipophiles, ils ont été utilisés dès le début du XXème siècle comme produits de dégraissage des métaux et des textiles.

D'après l'institut national de veille sanitaire (INVS), les 5 solvants chlorés les plus importants sont le trichloroéthylène, le perchloroéthylène, le chlorure de méthylène, le

tétrachlorure de carbone et le chloroforme, compte tenu de leur fréquence d'utilisation, leur réglementation et de leur toxicité.

- Le trichloroéthylène est un composé fortement lipophile et stable, qui a été principalement utilisé dans les industries pour le dégraissage des métaux, des textiles et pour le nettoyage des peintures, colles, adhésifs, plastiques ou caoutchoucs. Dès les années 70, largement suspecté d'être cancérigène, son utilisation a été réduite. Il est actuellement classé par le CIRC dans le groupe 2A (probablement cancérigène) et au niveau européen son classement CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) est cancérogène catégorie 2 (probable) et mutagène catégorie 3 (possible). De par ses caractéristiques physico-chimiques, il est parfaitement absorbé par le corps humain, quelle que soit la voie d'entrée (inhalation, ingestion). Il est par la suite dissous dans les tissus adipeux, métabolisé, distribué dans l'ensemble du corps via la circulation sanguine, et capable de passer les barrières méningée et placentaire. Des études chez la souris et le rat ont montré que le trichloroéthylène était à l'origine de nombreuses tumeurs (rein, foie, poumon, testicules et lymphome) (Agency for Toxic Substances and disease Registry, 1997; Bruxelles: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of chemicals , 1994; IARC, 2010; Risk Assessment Information System, 1993)
- Le perchloroéthylène (ou le tétrachloroéthylène), utilisé depuis les années 50 dans le nettoyage à sec des vêtements (Brown DP et al, 1987), puis dans les années 70 dans le dégraissage des métaux ou le nettoyage des peintures, colles, adhésifs, plastiques ou caoutchoucs. En France, à la fin des années 80 la production atteint son maximum, pour ensuite décliner. Une première évaluation par le CIRC en 1987 dans le groupe 3 a été suivie en 1995 d'une évaluation dans le groupe 2A (cancérigène probable) et par l'union européenne dans la catégorie CMR cancérigène 3 (possible).
- Le chlorure de méthylène (ou le dichlorométhane) produit industriellement depuis les années 30, est largement utilisé dès la fin des années 40 comme solvant dans l'industrie du caoutchouc, anesthésiant ou liquide frigorigène. Dans les années 70-80 son utilisation s'étend entre autre à l'industrie chimique et pharmaceutique, l'industrie alimentaire, l'industrie textile, l'industrie des esters celluloseux (films photographique, cinématographique) et comme dégraissant des métaux notamment dans l'aviation ou en électronique. Il a été classé dès la fin des années 80 par le CIRC

dans le groupe 2B (cancérogène possible) et au niveau européen, dans les années 90, son classement CMR est cancérogène 3 (possible).

○ Le tétrachlorure de carbone (ou le tétrachlorométhane) a principalement été utilisé dès le début du XXème siècle comme produit de nettoyage à sec et dans certaines compositions d'extincteurs. Dans les années 50 son utilisation s'étend à l'industrie du caoutchouc, du textile, l'industrie pharmaceutique, les insecticides et le dégraissage des métaux. Son utilisation est interdite pour la fabrication de produits cosmétiques, puis dans les années 60 dans les extincteurs. Depuis la fin des années 80 il a été classé par le CIRC dans le groupe 2B, puis dans les années 90 au niveau européen, dans le groupe CMR cancérogène 3. Son utilisation est depuis interdite dans l'union européenne, sauf autorisation spécifique et règlementée.

○ Utilisé comme anesthésiant jusque dans les années 60, le chloroforme (ou trichlorométhane) sert depuis comme agent d'extraction dans les industries chimique et pharmaceutique ou dans la synthèse des fréons (gaz réfrigérant). Il a été classé par le CIRC à la fin des années 80 dans le groupe 2B (cancérogène probable) et au niveau européen dans les années 90 dans le groupe CMR cancérogène 3.

Les solvants pétroliers

Les solvants pétroliers représentent un large groupe d'hydrocarbures principalement issus du raffinage du pétrole brut et de leurs dérivés. Leurs compositions en hydrocarbures sont variables selon la provenance du pétrole brut et la température de distillation des coupes pétrolières. Ces différences entraînent des caractéristiques physico-chimiques différentes. Ces hydrocarbures sont classables en deux catégories, les hydrocarbures aromatiques composés d'un ou plusieurs cycles benzéniques et possédant un très bon pouvoir solvant, et les hydrocarbures non-aromatiques principalement constitués d'hydrocarbures linaires dont le pouvoir solvant est moindre.

Les principaux solvants pétroliers utilisés sont le benzène, les essences spéciales, l'essence carburant (essence ordinaire, super, super sans plomb), les white spirits, le kérosène, le gazole et le fioul. Ces solvants pétroliers sont des coupes pétrolières différentes constituées de mélange d'hydrocarbures paraffiniques (iso, para, ali) et

alicycliques.

○ Le benzène est un hydrocarbure aromatique largement utilisé au cours des dernières décennies comme solvant industriel et intermédiaire de synthèse dans diverses industries (caoutchouc, plastiques, peintures, laques, colles...), additif dans les essences carburants, ou comme agent d'extraction dans l'industrie des parfums. Il est également utilisé dans les laboratoires d'analyses et de recherche. L'exposition au benzène (particulièrement professionnelle du fait de son utilisation) est à l'origine de nombreuses maladies. Le benzène endommage la moelle osseuse entraînant la diminution des cellules souches hématopoïétiques et donc une atteinte du tissu hématopoïétique. Le benzène est reconnu comme cancérigène, provoquant des leucémies (Smith MT et al, 2011; Talbott EO et al, 2011). Le benzène a été classé par le CIRC dans le groupe 1 (cancérigène) et par l'union européenne dans le groupe CMR cancérigène 1, mutagène 2. Compte tenu de son extrême toxicité, la réglementation de son utilisation a été revue au cours de ces dernières années. Depuis le début des années 90 dans les dissolvants et les diluants la teneur en benzène est limitée à 0,1%, et depuis les années 2000, elle est limitée à 1% dans l'essence carburant.

○ Les essences carburant sont principalement utilisées comme carburant automobile dans les moteurs à explosion. Parmi ces composants un grand nombre sont volatiles et donc prédominants dans les vapeurs. Elles peuvent également être utilisées dans les industries métallurgiques et les garages automobiles comme agent de nettoyage des pièces et mains (bien que cela ait été interdit, les pratiques ont continué).

○ Les essences spéciales sont utilisées comme solvants pour le nettoyage, dégraissage de machine, la préparation de colles, adhésifs, caoutchouc mais aussi l'extraction de graisses végétales ou animales.

○ Les white-spirits peuvent contenir de 15 à 20% d'hydrocarbures aromatiques. Dès les années 70, les white spirits désaromatisés en contiennent moins de 5%. Ils sont principalement utilisés comme diluants pour les peintures, vernis, encres d'imprimerie, dégraissants en métallurgie ou comme produits intermédiaires dans la synthèse d'insecticides, et de produits d'entretien.

○ Le kérosène est utilisé comme carburant des avions à réaction, il a pu être utilisé

comme dégraissant des métaux. Le gazole est utilisé comme carburant des moteurs diesel et pour l'alimentation des turbines à combustion. Le fioul domestique est utilisé pour le chauffage domestique, industriel ou agricole (utilisation restreinte en France), comme carburant des engins agricoles, des bateaux de pêche.... Le fioul lourd contenant du soufre est utilisé comme combustible des chaudières à vapeur de centrales thermiques ou de navires mais aussi dans les fours industriels.

Les solvants pétroliers ont une toxicité connue, ce qui a amené à réglementer leur utilisation au cours des dernières décennies.

I.5- Objectifs de la thèse

Ce travail vise à étudier les facteurs de risque professionnels des cancers du sein chez l'homme et des cancers du sein chez la femme, qui seront étudiés en parallèle. Il porte sur des données d'études épidémiologiques en population générale. Plus spécifiquement, ce travail de thèse a comme objectifs :

▣► D'étudier le risque de cancer du sein en fonction des professions exercées et des secteurs d'activité. Cette partie de l'analyse vise à générer des hypothèses sur le rôle d'expositions professionnelles dans l'apparition de cancers du sein. Les associations suspectées pourront ainsi faire l'objet d'études ultérieures spécifiques.

▣► D'étudier le risque de cancer du sein en fonction de l'exposition aux solvants pétroliers (benzène notamment) et solvants chlorés (trichloréthylène notamment), évalués à l'aide d'une matrice emplois-expositions.

L'analyse simultanée d'une étude sur les cancers du sein chez l'homme et d'une étude sur les cancers du sein chez la femme constitue une originalité de ce travail qui pourrait permettre des comparaisons intéressantes.

Partie II-MATERIEL ET METHODES

Notre analyse repose sur les données de 2 études cas-témoins, l'une portant sur les cancers du sein chez l'homme, l'autre sur les cancers du sein chez la femme. Le recrutement des cas et des témoins ainsi que le recueil de données sont présentés séparément pour chacune des deux études. Les mêmes méthodes de codage des historiques de carrière et d'évaluation des expositions professionnelles ont été utilisées dans les deux études et seront donc présentées conjointement.

II.1- Matériel

II.1-A. Cancer 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, l'étude a été réalisée dans huit pays européens : Danemark, Suède, Lettonie, France, Allemagne, Italie, Espagne et Portugal. Chacun des pays pouvait disposer de plusieurs centres de recrutement : ainsi, dix départements français possédant un registre de cancer ont été inclus, ainsi que 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.

II.1-A.1. Recrutement des cas et témoins

II.1-A.1.1. Sélection des cas

Les cas sont des hommes atteints d'un cancer du sein diagnostiqués au cours de la période d'étude, entre le 1^{er} janvier 1995 et le 30 juin 1997, à l'exception de la Suède, où le recrutement a commencé le 1^{er} septembre 1995 et le Danemark où le recrutement s'est achevé au 31 décembre 1996. 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.

II.1-A.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 la présente étude 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 1901 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 II.1). Globalement, le taux de participation des témoins s'établit à 67% des témoins éligibles.

Tableau II.1: Taux de participation des cas et des témoins par pays

	Cas			Témoins		
	Eligibles	Inclus	Taux de participation	Eligibles	Inclus	Taux de participation
Recrutement en population						
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
Recrutement hospitalier						
Lettonie	4	3	75	69	69	100
Portugal	11	8	73	75	72	96
Espagne	22	19	86	366	365	100
Total	122	104	85	2850	1901	67

II.1-A.2. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé lors d'une interview en face à face ou par téléphone (au Danemark et en Suède), par des enquêteurs spécialement formés. Les sujets étaient interrogés le plus rapidement possible après leur inclusion dans l'étude. Pour les cas décédés avant l'interview ou dans l'incapacité de répondre, un parent proche (conjoint, enfant, fratrie) a été si possible interrogé à sa place et leur inclusion était maintenue (tableau II.2).

Tableau II.2: Participation à l'interview

	Cas	Témoins
Index	99	1821
Proche	5	79
Les deux	0	1
Total	104	1901

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé. Chaque questionnaire a été rédigé en anglais puis traduit dans les 8 langues des pays participants, puis retraduit en anglais afin d'en contrôler l'homogénéité.

Dans la 1^{ère} partie du questionnaire, les informations recueillies portaient sur des caractéristiques socio-démographiques, les antécédents médicaux, le style de vie, les caractéristiques anthropométriques, la consommation d'alcool et de tabac. L'historique professionnel a été recueilli en plusieurs temps, grâce à un auto-questionnaire, suivi d'un questionnaire professionnel détaillé pour chacun des emplois occupés au cours de la carrière, complété lors de l'interview. Pour chaque emploi étaient renseignées les dates de début et de fin, le nom de la compagnie et sa principale activité, les tâches

principales et secondaires pratiquées par le sujet, les produits chimiques manipulés, l'utilisation de machines, la description des locaux et des travailleurs à proximité.

Pour certaines tâches ou emplois d'intérêt à priori, des questionnaires professionnels spécifiques ont été utilisés¹. Ces questionnaires complémentaires permettent de rendre compte de manière plus précise des expositions professionnelles en précisant les produits manipulés, les tâches effectuées, et les modes de protection.

II.1-B. Cancer du sein de la femme: étude CECILE

L'étude CECILE (Cancer du sein : Etude épidémiologique en Côte d'Or et en Ille-et-Vilaine sur l'Environnement) est une enquête cas-témoins en population générale réalisée en Côte d'Or (21) et Ille-et-Vilaine (35) entre 2005 et 2007.

L'étude CECILE avait pour but l'exploration d'hypothèses concernant le rôle de facteurs d'origine professionnelle ou environnementale dans les cancers du sein.

II.1-B.1. Recrutement des cas et des témoins

II.1-B.1.1. Sélection des cas

Les cas sont des femmes âgées de 25 à 75 ans ayant eu un cancer du sein durant la période d'étude et domiciliées dans les départements de Côte d'Or et Ille-et-Vilaine. Le recrutement a eu lieu dans les plus importants centres anti-cancéreux de Rennes (Centre Eugène Marquis) et Dijon (Centre Georges-François Leclerc), et a été complété par des cas traités dans d'autres centres hospitaliers des départements concernés (notamment le Centre Hospitalier Saint-Grégoire et l'Hôpital de Saint-Malo pour l'Ille-et-Vilaine, Clinique du parc de Dijon pour la Côte d'Or). Il a été effectué entre le 1^{er} avril 2005 et le 28 février 2008 en Côte d'Or et entre le 1^{er} février 2005 et le 30 mars 2008 en Ille-et-Vilaine.

Le signalement des nouveaux cas éligibles était assuré par les enquêtrices embauchées pour l'étude qui ont pratiqué une recherche active des nouveaux cas de cancer dans les centres hospitaliers participants, et en assistant régulièrement aux

¹ Santé, Dentistes, Cuisiniers/préparation d'aliments, Blanchisserie, Agriculteurs/ jardiniers/ fleuristes, Travail avec les animaux, Sylviculture, Fonte de métal, fonderie, Electroplastie, Travail du bois, production de papier, Textile, Tannerie, Abattoir, Travail du cuir et de la chaussure, Travail électrique, Sidérurgie, Industrie du verre, Poterie, industrie céramique, Industrie du caoutchouc, Production du plastique, Peinture, fabrication de peinture, construction, maçonnerie, plâtrier, Chemin de fer, industrie chimique.

Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). Chaque cas était confirmé histologiquement.

Parmi les 1603 cas éligibles, 1235 femmes ont été incluses dans l'étude (taux de participation 77%). Parmi ces 1235 cas de cancer du sein, 5 n'avaient pas renseigné correctement leur historique professionnel. Nous disposions donc au final de 1230 cas dans notre population d'analyse.

II.1-B.1.2. Sélection des témoins

Les témoins sont des femmes de même âge que les cas (25 à 75 ans) résidant en Ille-et-Vilaine ou en Côte d'Or, et n'ayant jamais eu de cancer du sein au moment de leur inclusion dans l'étude. Les témoins étaient sélectionnés aléatoirement par téléphone, par l'intermédiaire d'un institut de sondage (CSA) supervisé par l'équipe de recherche. La technique utilisée permettait de toucher l'ensemble des foyers du département, y compris ceux dont le numéro était inscrit sur liste rouge, c'est-à-dire en incrémentant de 1 le numéro de téléphone sélectionné sur l'annuaire. Si le foyer comportait une femme satisfaisant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude en recevant une enquêtrice à domicile. Pour la sélection des témoins, des quotas par âge ont été utilisés de façon à ce que la distribution par âge des témoins reflète celle des cas (tranches de 10 ans). Des quotas par catégorie socio-professionnelle (CSP) ont également été utilisés, de façon à ce que la CSP des témoins reflète celle des femmes de même âge de l'ensemble du département, connue d'après le recensement de la population (INSEE) (voir tableau II.3).

Tableau II.3: Répartition par CSP des témoins suivant les quotas définis

CSP	Nomenclature des CSP (Insee)	Ille et Vilaine			Côte d'Or		
		Quotas prévus	Répartition âge ref dans pop analyse		Quotas prévus	Répartition âge ref dans pop analyse	
			%	Effectif		%	%
Agriculteur, exploitant agricole	1+71	9,52	72	8,36	4,49	22	4,82
Artisan, commerçant	2+72	5,01	43	4,99	3,56	16	3,51
Cadre sup, prof intellectuelle sup	3+74	4,59	47	5,46	5,16	29	6,36
Profession intermédiaire	4+75	14,08	129	14,98	15,27	76	16,67
Employé	5+77	37,71	327	37,98	38,85	184	40,35
Ouvrier	6+78	11,58	100	11,61	12,33	55	12,06
Autre inactif	8	20,35	143	16,61	20,35	74	16,23
Total			861			456	

Parmi les 1770 témoins éligibles ayant accepté de participer après un premier contact par téléphone, 1317 femmes ont été incluses (taux de participation de 75%).

Parmi celles-ci, 2 femmes n'avaient pas rempli le questionnaire professionnel, laissant 1315 femmes disponibles pour les analyses.

Au final nous disposons donc de 2545 femmes dont 1230 cas et 1315 témoins.

Les taux de participation par département étaient équivalents (tableau II.3).

Tableau II.4: Taux de participation des cas et des témoins par département

Département	Cas			Témoins		
	Eligibles	Inclus	Taux de participation (%)	Eligibles	Inclus	Taux de participation (%)
21	548	391	73	628	455	73
35	1055	839	80	1142	860	76
Total	1603	1230	77	1770	1315	75

II.1-B.2. Recueil des données

Les individus inclus dans l'étude ont été interrogés entre 2005 et 2007 lors d'un entretien en face-à-face d'une durée de 60 à 90 minutes. Les entretiens ont été réalisés par des enquêtrices spécialement formées pour l'étude. Les données ont été recueillies à l'aide de questionnaires standardisés permettant d'obtenir des informations sociodémographiques, médicales (antécédents médicaux personnels et familiaux), sur les facteurs hormonaux et reproductifs (âge aux 1ères règles, histoire reproductive, statut ménopausique, consommation de contraceptifs etc), des données anthropométriques, un historique résidentiel précis, le style de vie (consommation de tabac et alcool), les loisirs et un historique professionnel détaillé.

Le cursus professionnel détaillé et exhaustif depuis la fin de la scolarité jusqu'à la date d'interview était renseigné. Seules les périodes d'activité de plus de 6 mois étaient retenues, qu'il s'agisse de périodes pendant lesquelles les femmes étaient salariées ou non (ex: aide dans une exploitation agricole familiale, conjoint artisan, etc.). Les emplois saisonniers ou à temps partiel étaient également inclus.

Pour chacune des périodes d'emploi, le questionnaire professionnel permettait d'obtenir les dates de début et fin d'emploi, le nom de l'employeur et sa principale activité, la description en clair des tâches principales et secondaires effectuées par la femme, les horaires de travail, l'utilisation de produits chimiques et de machines.

Des questionnaires complémentaires ont permis une description plus fine des expositions professionnelles correspondant à certaines tâches ou emplois d'intérêt

particulier. Ces questionnaires spécifiques étaient au nombre de dix².

II.2- Méthodes

Nous avons utilisé les mêmes méthodes de codage des emplois et d'évaluation des expositions des expositions professionnelles aux solvants dans les deux études.

II.2-1. Le codage des emplois

Chaque période d'activité a été codée à l'aveugle du statut cas ou témoin, par des codeurs spécialement formés pour chacune des deux études, à l'aide d'instructions écrites et détaillées. Dans les deux études, un double codage a été réalisé sur un échantillon de dossiers afin de comparer d'éventuelles discordances entre codeurs. Les discordances ont été discutées afin d'affiner les pratiques de codage, et d'assurer un codage homogène entre codeurs en suivant des règles prédéfinies.

Deux codes ont été utilisés pour décrire la profession et le secteur d'activité :

II.2-1.1. La profession

La Classification Internationale Type des Professions (CITP-68, édition 1968) du bureau international du Travail (BIT) a été utilisée pour les professions. Le code CITP est un code numérique à 5 chiffres articulé en grands groupes (code à 1 chiffre), sous-groupe (code à 2 chiffres), en groupe de base (code à 3 chiffres) et en catégorie professionnelle (code à 5 chiffres).

Ex :

- *Grand groupe 0/1 : "Personnel des professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées"*
 - *Sous-groupe 0-1 : "Spécialistes de sciences physico-chimiques et techniciens assimilés"*
 - *Groupe de base 0-11 : "Chimistes"*
 - *Catégorie professionnelle 0-11.10 : "Chimistes en général"*

II.2-1.2. Le secteur d'activité

Les secteurs d'activité ont été codés à l'aide de la Nomenclature statistique des

² (1) Travail en jardinerie, en droguerie, (2) Travail en blanchisserie, pressing, nettoyage à sec, (3), Coiffure / cosmétique / esthétique, (4) Travail dans l'industrie chimique, para-chimique, pharmaceutique, (5) Travail ou aide ou résidence dans une exploitation agricole, (6) Travail dans l'agroalimentaire, (7) Profession de santé, (8) Travail en laboratoire scientifique, médical ou industriel, (9) Travail avec du caoutchouc, des matières plastiques ou des résines, (10) Utilisation ou mise en œuvre de peintures, vernis, encres, laques ou colles.

Activités économiques dans la Communauté Européenne (NACE 1^{ère} révision – 1996). Le code NACE est un code numérique à 4 chiffres, les différents secteurs d'activité étant emboîtés du secteur le plus global à l'activité la plus précise.

Ex :

- 01 : "Agriculture, Chasse service annexes"
- 01.1 "Culture"
 - 01.11 "Culture de céréales : cultures industrielles"

II.2-1.3. Codes spécifiques

Pour les périodes sans activité professionnelle, des codes spécifiques ont été attribués :

Dans l'étude sur les cancers du sein chez l'homme les codes spécifiques choisis étaient : (1) Armée, (2) Demandeur d'emploi, (3) Retraite, (4) Formation, (6) Invalidité.

Dans l'étude sur les cancers du sein de la femme : Retraite (*R*), Chômage (*D*), Apprentissage (*F*), Sans activité (*C*), Longue maladie (*B*), Donnée manquante (*X*).

II.2-2. Evaluation des expositions professionnelles

Différentes méthodes sont disponibles pour évaluer les expositions professionnelles: évaluation par matrice emplois-expositions ; estimation basée sur la déclaration des sujets avec ou sans mise en place d'un algorithme décisionnel destiné à interpréter les réponses à différentes questions ; et enfin évaluation au cas par cas par des experts basée sur la description détaillée des tâches et des lieux de travail.

- L'évaluation basée sur la déclaration des sujets peut induire des biais de mémoire différentiels.

- Les MEE sont des méthodes largement utilisées pour évaluer les expositions à partir de l'intitulé d'emploi. Par construction, elles entraînent des erreurs de classement du fait de la variabilité des expositions au sein d'un même emploi. Ces erreurs sont non différentielles.

-La méthode de référence est l'évaluation des expositions au cas par cas par expert. Cette méthode a été mise en œuvre dans l'étude CECILE pour évaluer l'exposition aux solvants et sera analysée dans un second temps.

Les expositions professionnelles aux solvants dans les deux études analysées ici ont été évaluées par l'intermédiaire des matrices emplois-expositions aux solvants pétroliers et aux solvants chlorés, toutes deux élaborées au Département Santé-Travail de l'InVS dans le cadre du programme MATGENE.

II.2-2.1. Matrice emplois exposition

Une matrice emploi-exposition (MEE) est un outil permettant d'apprécier une exposition professionnelle typique d'un emploi. Plusieurs indices d'exposition ont été utilisés.

Dans les MEE utilisées ici, les professions et activités étaient décrites suivant le code CIP-68 pour les professions et le code NAF-2000 (Nomenclature des Activités Françaises) pour les secteurs d'activité. Nous disposons d'une table de conversion, nous permettant de convertir les codes NAF-2000 en code NACE-1996. Ces deux codes sont très semblables, cependant le code NAF est pour certains emplois plus détaillé. Toutefois dans les analyses présentées ici, les deux codes sont strictement équivalents, car seuls les 2 premiers digits ont été utilisés (code 01.1 dans l'exemple ci-dessous).

Ex:

NACE	NAF	Intitulés
01.13		<i>Culture de fruits</i>
	01.1F	<i>Culture fruitière</i>
	01.1G	<i>Viticulture</i>

Les matrices emplois-expositions réalisées dans le cadre du programme MATGENE de l'InVS, visaient à décrire les expositions professionnelles par type d'emploi en France. Elles ont été élaborées par des experts en hygiène industrielle qui ont attribué des indices d'exposition à chaque combinaison profession/activité. Pour chaque solvant, différentes périodes d'exposition ont été considérées, afin de tenir compte de l'évolution de la réglementation et des changements dans les pratiques d'utilisation des solvants. Une validation a également été pratiquée en vérifiant l'homogénéité des évaluations par profession et par secteur d'activité, et en comparant les résultats de l'évaluation à des données extérieures (autres matrices, données d'enquêtes épidémiologiques).

Les indices d'exposition utilisés 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 permet d'évaluer le niveau d'exposition (en ppm par exemple) à laquelle est soumis l'opérateur au moment de l'exposition, en considérant les tâches effectuées et son environnement de travail (Luce D et al, 2005).

II.2-2.1.1. Matrice solvants pétroliers

La MEE solvants pétroliers évalue les expositions par voie respiratoire et/ou cutanée pour les emplois en France entre 1947 et 2005. Les solvants pétroliers ont été regroupés en 5 catégories de produits pétroliers suivant leur composition, leur utilisation principale ou leur toxicité : le benzène; les essences spéciales et autres coupes pétrolières non aromatiques ou faiblement aromatiques; l'essence carburant; les white spirits et autres coupes aromatiques légères; et le kérosène, le gazole et les fiouls. La matrice est donc subdivisée en 6 sous-matrices permettant une évaluation de l'exposition propre à chaque solvant ainsi qu'une évaluation globale à l'ensemble des solvants pétroliers (Pilorget C et al, 2007). Le tableau II.4 ci-dessous indique les différents niveaux utilisés par les experts pour le codage de la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

II.2-2.1.2. Matrice solvants chlorés

La MEE solvants chlorés évalue les expositions par voie respiratoire et/ou cutanée pour les emplois en France occupés entre 1950 à 2007. Les cinq solvants chlorés ont été choisis en fonction de leur importance d'utilisation dans le milieu industriel, de leur toxicité et de leur réglementation : le trichloroéthylène, le perchloroéthylène (PCE), le chlorure de méthylène, le chloroforme, et le tétrachlorure de carbone. La matrice est également subdivisée en 6 sous-matrices (Dananché B et al, 2009). Le tableau II.5 ci-dessous indique les différents niveaux utilisés par les experts pour le codage de la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

II.2-3. Analyses

II.2-3.1. Stratégie d'analyse

La stratégie d'analyse est identique dans les deux études, chez l'homme et chez la femme.

Dans un premier temps nous avons effectué des **analyses par type d'emploi**, en comparant les sujets embauchés à un moment quelconque de leur carrière dans un emploi donné aux sujets n'ayant jamais occupé cet emploi (analyses en ever vs. never). Les odds ratios de cancer du sein ont été calculés séparément par profession (codes CITP-68) et par secteur d'activité (codes NACE-96). Les résultats permettent d'identifier les professions ou les secteurs d'activité associés au cancer du sein et de formuler le cas échéant des hypothèses sur les expositions professionnelles pouvant expliquer telle ou telle association. Cette analyse a été complétée par un calcul de odds ratios en fonction de la durée d'emploi (< 10 ans, ≥ 10 ans) de façon à mettre en évidence une relation dose-effet en fonction de la durée. Les 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 (résultats montrés en annexe II).

Pour **l'étude du lien entre le cancer du sein et l'exposition aux solvants pétroliers et chlorés**, l'historique de carrière des femmes (sous forme d'emplois définis par une date de début et une date de fin associées à un code CITP-68 et un code NACE) a été croisé avec les matrices emplois-exposition de façon à représenter un historique d'exposition (sous forme d'indices de probabilité, fréquence et intensité associés à une période donnée). Plusieurs indicateurs d'exposition aux solvants ont été utilisés dans les analyses : valeurs maximales de la probabilité, la fréquence ou l'intensité d'exposition atteinte par chacun des sujets ; scores d'exposition cumulés sur la vie entière (voir génération des variables ci-dessous) ; scores d'exposition définis en fonction de temps de latence (10, 20 ans) avant la date de référence nous permettant de privilégier les expositions les plus anciennes ; scores d'exposition basés sur les expositions les plus vraisemblables en ne tenant compte que des emplois pour lesquels la probabilité d'exposition est supérieure à 10% ; durée d'exposition en années ; exposition moyenne

annuelle. Dans le cadre des cancers du sein chez la femme, les analyses du score d'exposition cumulée vie entière ont également été stratifiées sur l'âge (≥ 50 ans) représentant le statut ménopausique, étudiés selon le statut des récepteurs hormonaux (ER⁺/ ER⁻), puis en ne considérant qu'exclusivement les cancers invasifs.

II.2-3.2. Génération de variables: Emplois et industries

Une variable binaire "*a travaillé au moins une fois dans l'emploi indiqué au cours de sa carrière professionnelle*" a été créée pour chaque emploi et secteur d'activité décrits dans les historiques professionnels à partir des codes CIP sur 2 ou trois positions et des codes NACE sur 2 positions.

Le regroupement des professions a été décidé au prorata des professions exercées par les sujets.

Nous avons également pris en compte la durée d'emploi par tranche de 10 ans "*A travaillé moins de 10 ans*" vs. "*A travaillé au moins 10 ans*".

II.2-3.3. Génération de variables : Expositions professionnelles aux solvants

Pour l'analyse en fonction de l'exposition aux solvants pétroliers et chlorés, différents indicateurs d'exposition aux solvants ont été construits :

- *Variables binaires* : ("*exposé*" vs "*non-exposé*") générées pour l'ensemble des solvants pétroliers et pour l'ensemble des solvants chlorés.
- - valeurs maximales de la probabilité, de la fréquence ou de l'intensité d'exposition atteintes par chacun des sujets au cours de sa carrière professionnelle
- *Score d'exposition cumulée vie entière* tenant compte de l'ensemble des emplois exposés au cours de la carrière: cette variable a été générée en calculant tout d'abord un score par emploi correspondant au produit des indices d'intensité, de fréquence et de probabilité d'exposition de chaque emploi, multiplié par la durée de l'emploi en année. On calcule ensuite un score d'exposition cumulée vie entière pour chaque sujet en sommant les scores obtenus pour chaque emploi sur l'ensemble de la carrière professionnelle.

Considérant,

i (1, ..., n): un emploi donné n : le nombre d'emplois

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

w_i : la durée de l'emploi i en années

Alors: $I_{cum} = \sum_{i=1}^n P_i \times I_i \times F_i \times w_i$

Cette variable quantitative a été découpée en 4 classes. La classe de référence est constituée des non exposés. Les sujets exposés sont répartis dans les tertiles de la distribution des scores d'exposition cumulée chez les témoins.

Les tableaux suivants indiquent les valeurs des classes de P, F et I utilisées dans les matrices emploi-exposition et les valeurs médianes de chaque classe utilisées pour le calcul du score d'exposition cumulée.

Tableau II.5: Matrice solvants pétroliers. Indices d'exposition utilisés par les experts pour coder la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition au benzène dans la MEE. Valeurs médianes des classes utilisées pour le calcul des scores d'exposition cumulés.

Probabilité (% de travailleurs exposés)		Fréquence (% du temps de travail)		Intensité (ppm)	
Classes	Médiane	Classes	Médiane	Classes	Médiane
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

Tableau II.6: Matrice solvants chlorés . Indices d'exposition utilisés par les experts pour coder la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition au Trichloréthylène dans la MEE. Valeurs médianes des classes utilisées pour le calcul des scores d'exposition cumulés.

Probabilité (% de travailleurs exposés dans l'emploi)		Fréquence (%du temps de travail)		Intensité (ppm)	
				Trichloréthylène	
Classes	Médiane	Classes	Médiane	Classes	Médiane
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	-	-

- - scores d'exposition tenant compte de temps de latence (10, 20 ans) avant la date de référence permettant d'étudier les expositions les plus anciennes en s'affranchissant des expositions les plus récentes;
- - scores d'exposition vie entière basés que les seuls emplois pour lesquels la probabilité d'exposition était supérieure à 10% d'après la MEE
- - durée totale d'exposition en années
- - exposition moyenne annuelle

II.2-3.4. Génération des variables : Variables de stratification et facteurs de confusion

Les variables suivantes ont été utilisées dans les analyses multivariées comme variables d'ajustement.

II.2-3.4.1. Etude multicentrique européenne : Cancers du sein de l'homme

- *L'âge* : L'âge a été découpé en 7 classes par tranches de 5 ans.
- *Le niveau d'étude* : cette variable a été créée directement à partir du questionnaire en 3 classes : "A quitté l'école avant 18 ans", "Formation professionnelle", "Université".
- *La catégorie socioprofessionnelle (CSP)*: La variable CSP a été construite à partir du code CITP-68 sur 1 chiffre correspondant à l'emploi le plus long de chaque sujet (tableau

II.4). C'est une variable en 4 classes : "*Profession libérale / Cadre supérieur*", "*Employé*", "*Agriculteur*", "*Ouvrier*".

- *La consommation d'alcool* : Une variable en 3 classes a été créée suivant la consommation en grammes d'alcool par jour : "[0-30[: *Non buveur ou petit buveur*", "[30-60[: *Buveur modéré*", " ≥ 60 : *Grand buveur*".

- *La consommation de tabac* : une variable en 3 classes a été créée : "Non fumeur", "Fumeur", "Ancien fumeur (arrêt depuis plus d'un an)".

- *L'indice de masse corporelle (IMC)* : l'indice de masse corporelle est un indice calculé à partir du rapport du poids et de la taille au carrée, exprimé donc en kg.m^{-2} . Nous avons utilisé la classification OMS ($<18,5$ "*Maigreur*", $[18,5-25[$ "*Poids normal*", $[25-35[$ "*Surpoids*", ≥ 35 "*Obésité morbide*"). Le poids habituel a été pris en compte (pendant 4 à 5 ans avant l'inclusion).

- *Traumatisme crânien* : une variable binaire a été créée à partir des données du questionnaire.

- *Diabète* : une variable binaire a été créée à partir du questionnaire

- *Infertilité* : une variable binaire a été créée à partir du questionnaire

- *Gynécomastie* : deux variables binaires ont été créées pour la gynécomastie. La 1^{ère} pour l'ensemble des gynécomasties, l'autre pour celles 2 ans avant la date de référence.

II.2-3.4.2. Etude CECILE : cancers du sein de la femme

- *L'âge* : la variable de stratification âge a été regroupée en 5 classes par tranche de 10 ans

- *Le niveau d'étude* : le niveau d'étude a été regroupé en 4 classes : niveau primaire, BEP (brevet d'études professionnelles) / CAP (certificat d'aptitude professionnelle) / BEPC (brevet d'Études du Premier Cycle), baccalauréat, études supérieures.

- *La situation familiale* : la situation familiale est directement obtenue à partir de la question correspondante du questionnaire.

- *La catégorie socio professionnelle (CSP)* : la variable CSP est une variable qualitative à 5 classes (A, B, C, D, E) construite à partir des grands groupes du code CITP-68 en

utilisant le code de l'emploi le plus long. La profession du conjoint au moment de l'interview est connue d'après le questionnaire et a été codée à l'aveugle par un codeur expérimenté avec la PCS-INSEE ((1) "Agriculteurs exploitants", (2) "Artisans, commerçants et chefs d'entreprise", (3) "Cadres et professions intellectuelles supérieures", (4) "Professions Intermédiaires", (5) "Employés", (6) "Ouvriers", (7) "Retraités", (8) "Autres personnes sans activité professionnelle"). Nous avons considéré l'emploi le plus long. Lorsque la période la plus longue correspondait à une période d'inactivité, la catégorie socio-professionnelle du conjoint a été utilisée ou à défaut celle du 2^{ème} emploi le plus long.

Tableau II.7: Libellés de la variable CSP

CSP	Codage BIT	Libellé
A	0/1/2	Cadres et professions libérales
B	3/4/5	Employés, commerçants et artisans
C	6	Agriculteurs
D	7/8/9	Ouvriers

- *L'âge aux 1ères règles* : la variable "âge aux 1ères règles" a été définie en 5 classes a priori : <12 ans, 12, 13, 14, 15 ans et +.
- *La parité* : la parité correspond au nombre de grossesses à terme, a été construite en 5 classes : Nullipare, 1, 2, 3, 4 et +.
- *La durée d'allaitement* : la durée d'allaitement (en semaines) calculée parmi les non-nullipares est une variable en 4 classes a priori : n'a jamais allaité, < 26, 26-52, >52.
- *L'indice de masse corporelle* : l'indice de masse corporelle est un indice calculé à partir du rapport du poids et de la taille au carré, exprimé donc en kg.m⁻². Nous avons utilisé la classification OMS (<18,5 "maigreur", [18,5-25["poids normal", [25-35["surpoids", ≥ 35 "obésité morbide").
- *Les traitements hormonaux de la ménopause* : la variable "THM" correspond à la prise actuelle de traitements hormonaux et a été construite en 5 classes (œstrogènes seuls, œstro-progestatifs de synthèse, œstro-progestérone, inconnue, pas de prise).
- La variable "antécédents familiaux de cancer du sein chez des apparentés du 1^{er} degré" est une variable binaire. Elle correspond aux antécédents familiaux de cancer du sein des parents (père, mère), de la fratrie (frères, sœurs) et des enfants (fils, filles).

- La variable “*antécédents personnels de maladies bénignes du sein*” est une variable binaire. Les maladies bénignes du sein considérées étaient notamment les kystes mammaires et les mastoses.

II.2-3.5. 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.

Dans les cancers du sein chez l’homme, les odds ratios liés aux professions ou aux expositions professionnelles ont été ajustés sur l’âge (par tranche de 5 ans), le pays (variables de stratification utilisées pour la sélection des témoins), ainsi que sur la consommation d’alcool (en g/jour), l’IMC et le niveau d’éducation. Nous avons ajusté sur la consommation d’alcool fortement associée dans nos données à la maladie, mais également sur l’IMC, et le niveau d’éducation plus faiblement associés dans nos données au cancer du sein, mais reconnus comme facteurs de risque dans la littérature. Des ajustements sur les autres facteurs associés au cancer du sein chez l’homme dans nos données, mais non établis dans la littérature ont également été pratiqués. Ces ajustements ne modifiaient pas les valeurs des odds ratios et n’ont pas été retenus.

Dans les cancers du sein chez la femme, des ajustements ont été pratiqués sur l’âge (par tranches de 5 ans), le département (variables de stratification utilisées dans la sélection des témoins), l’IMC, la parité, l’âge à la 1ère grossesse à terme, l’âge aux 1ères règles, la durée d’allaitement, les maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancers du sein et la prise de traitements hormonaux de la ménopause (facteurs de risque établis).

Nous avons calculé les odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) à l’aide de régressions logistiques non conditionnelles. L’étude suivant le statut des récepteurs hormonaux, a été réalisée à l’aide de régressions polytomiques non conditionnelles.

Pour effectuer les tests de tendance, nous avons dans un premier temps généré une variable continue à partir de la variable catégorielle. La variable continue prenait pour valeurs les médianes de chaque classe de la variable catégorielle. La variable

continue ainsi construite était alors introduite dans le modèle logistique, et la pente de la droite correspondante était testée ($H_0: \beta=0$ $H_1: \beta \neq 0$). Le rejet de l'hypothèse nulle permettait de conclure à l'existence d'une relation dose effet.

Afin de tester la robustesse des résultats nous avons réalisé des analyses de sensibilité:

- Chez les hommes nous avons 1) exclu tour à tour les sujets d'un même pays, 2) exclu les témoins hospitaliers.

- Chez les femmes, des analyses ont été pratiquées : i) en stratifiant sur le niveau d'étude (<BAC, ≥ BAC) et sur la CSP (cols blancs CITP 0-1 à 5-2, cols bleus CITP 5-3 à 9-9), ii) en excluant les cancers in situ.

L'ensemble de ces analyses ne modifiaient pas sensiblement les associations observées et ne sont pas présentées ici Les tests statistiques utilisés étaient bilatéraux et le seuil de significativité fixé à 5%.

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

II.2-4. Puissance statistique des études

Le tableau II.5 présente pour chacune des études les ORs minimum détectables pour une association positive selon une prévalence de l'exposition allant de 1 à 50%. Les ORs sont calculés en situation bilatérale pour une puissance statistique de 80% et un risque de 1^{ère} espèce de 5%.

Tableau II.8: ORs minimums détectables 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

Dans le cadre de l'étude des cancers du sein chez l'homme, nous disposons de 104 cas et 1901 témoins. Dans le cadre de l'étude des cancers du sein chez la femme, nous disposons de 1230 cas et 1315 témoins.

Partie III- CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME :
ÉTUDE EUROPEENNE SUR LES CANCERS RARES

III.1- Description de la population

III.1-1 Répartition des cas et des témoins selon les variables de stratification

La répartition des cas et des témoins par pays et classes d'âge est présentée dans le tableau III.1.

Tableau III.1: Cas témoins selon les variables de stratification

	Cas N=104		Témoins N=1901		Nombre de témoins/cas	Test de répartition (X ²) p-value
	n	%	n	%		
Pays						
Danemark	8	7,7	195	10,3	24	
Suède	7	6,7	308	7,4	20	
Lettonie	3	2,9	542	3,6	23	
France	29	27,9	210	16,2	11	
Allemagne	10	9,6	69	28,5	54	
Italie	20	19,2	72	11,0	11	
Espagne	19	18,3	365	19,2	19	
Portugal	8	7,7	140	3,8	9	<0,0001
Âge						
<40	6	5,8	218	11,5	36	
40-44	6	5,8	193	10,2	32	
45-49	10	9,6	190	10,0	19	
50-54	14	13,5	202	10,6	14	
55-59	16	15,4	264	13,9	17	
60-64	20	19,2	329	17,3	17	
65+	32	30,8	505	26,6	16	0,36

III.1-2 Variables socio-démographiques, style de vie et antécédents familiaux

Les caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins sont présentées dans le tableau III.2.

Le statut marital

Les cas et les témoins sont comparables suivant leur statut marital ($p=0,55$), avec près de 83% d'hommes mariés.

Le niveau d'éducation

Les cas ont plus souvent que les témoins quitté l'école avant 18 ans (61% versus 46%), et moins souvent été à l'université (15% versus 27%), mais ces différences ne sont pas significatives. De la même façon, nous observons une plus grande proportion d'ouvriers chez les cas que chez les témoins (OR=1,4 IC 95% 0,8-2,4).

Tableau III.2: Compatibilité du statut cas témoins selon les caractéristiques socio-économiques

	Cas N=104		Témoins N=1901		OR	IC 95%
	n	%	n	%		
Statut marital						
Célibataire	8	7,7	167	8,8	1,0	Référence
Marié ou vivant maritalement	85	81,7	1589	83,6	1,3	[0,6-2,7]
Séparé ou divorcé	7	6,7	96	5,0	1,4	[0,6-3,2]
Veuf	3	2,9	45	2,4	1,3	[0,4-4,3]
NSP	1	1,0	4	0,2	-	-
Niveau d'éducation						
A quitté l'école avant 18 ans	63	60,6	866	45,6	1,5	[0,8-2,8]
Formation professionnelle	25	24,0	515	27,1	1,5	[0,8-2,9]
Université	16	15,4	516	27,1	1,0	Référence
NSP	0	-	4	0,2	-	-
Catégorie socioprofessionnelle						
Profession libérale, cadre supérieur	13	12,5	397	16,1	1,0	Référence
Employé	20	19,2	453	29,1	0,7	[0,3-1,5]
Agriculteur	7	6,7	138	7,4	0,9	[0,3-2,3]
Ouvrier	64	61,5	910	47,3	1,4	[0,8-2,7]
NSP	0	0,0	3	0,1	-	-
Consommation d'alcool (g/jour)						
0-30	43	41,3	1130	59,4	1,0	Référence
30-60	31	29,8	503	26,5	1,3	[0,8-2,2]
>60	30	28,8	268	14,1	2,6	[1,5-4,4]
Consommation de tabac						
Non fumeur	31	29,8	477	25,1	1,0	Référence
Fumeur	31	29,8	671	35,3	1,2	[0,7-1,9]
Ancien fumeur	42	40,4	749	39,4	0,9	[0,6-1,5]
NSP	0	0,0	4	0,2	-	-
IMC						
<18,5	8	7,7	83	4,4	2,0	[0,9-4,7]
18,5-25	40	38,5	733	38,6	1,0	Référence
25-30	40	38,5	883	46,4	0,8	[0,5-1,3]
>30	16	15,4	202	10,6	1,5	[0,8-2,7]
Traumatisme crânien						
non	86	82,7	1658	87,2	1,0	Référence
oui	16	15,4	211	11,1	1,9	[1,1-3,3]
NSP	2	1,9	32	1,7	-	-
Diabète						
non	95	91,3	1793	94,3	1,0	Référence
oui	9	8,7	75	3,9	2,2	[1,0-4,6]
NSP	0	0,0	33	1,7	-	-
Gynécomastie (2 ans avant la date de référence)						
non	86	82,7	1846	97,1	1,0	Référence
oui	9	8,7	12	0,6	14,8	[5,8-37,6]
NSP	5	4,8	43	2,3	-	-

ORs ajustés sur l'âge et le pays

La consommation d'alcool

La consommation d'alcool est fortement associée au risque de cancer du sein chez l'homme. Le risque est d'autant plus élevé que la consommation est importante (Guenel P et al, 2004).

La consommation de tabac

En revanche, la consommation de tabac n'était pas associée au cancer du sein chez l'homme.

L'indice de masse corporelle (IMC)

Nous observons également des odds ratios augmentés de façon non significative chez les hommes ayant un IMC <18,5 et ceux ayant un IMC>30.

Le traumatisme crânien, le diabète et la gynécomastie

On observe également un risque élevé de cancer du sein chez les hommes ayant eu un traumatisme crânien (OR=1,9 IC 95% 1,1-3,3), un diabète (OR=2,2 IC 95% 1,0-4,6), ou une gynécomastie 2 ans avant la date de référence (OR=14,8 IC95% 5,8-37,6).

Au final, les variables retenues pour les ajustements de nos modèles sont les variables de stratification (âge et pays), les facteurs de risque reconnus des cancers du sein, à savoir la consommation d'alcool et l'IMC, et le niveau d'éducation. Les autres variables associés au cancer du sein dans nos données ne sont pas des facteurs de risque reconnus de cancer du sein (traumatisme crânien, diabète) ou doivent être considérés comme facteurs médiateurs plutôt que comme facteur de risque (gynécomastie). Les ajustements pratiqués sur ces variables ne modifiaient pas les odds ratios et n'ont pas été retenus dans les tableaux de résultats présentés ici.

III.2- Professions et Secteurs d'activité

L'ensemble des cas et des témoins représentait au total 6838 périodes d'emploi actives correspondant à 979 professions et 534 secteurs d'activité différents.

Les cas et les témoins ont eu en moyenne 3,5 emplois au cours de leur carrière (p=0,40). La durée moyenne de chaque emploi est de 11 ans chez les cas et 10 ans chez les témoins (p=0,12). La durée totale d'emploi est de 38 ans chez les cas et 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.

La majorité des emplois des cas et des témoins étaient des emplois continus, seuls 1

à 3 % étaient des emplois saisonniers.

Tableau III.3: Caractéristiques liées à l'emploi

	Cas N=104		Témoins N=1901		Test de répartition (χ^2) p-value
	n	σ	n	σ	
Nombre moyen d'emploi (n)	3,4	1,9	3,6	2,0	0,40
Durée moyenne par emploi (années)	11	11,6	10	11,1	0,12
Durée totale d'emploi (années)	38	10,5	35	11,1	0,005

Dans les tableaux ci-dessous, nous présentons les odds ratios ajustés sur les variables de stratification (âge et pays) ainsi que les odds ratios ajustés sur les facteurs de confusion potentiels retenus. Seuls les résultats par profession et par secteur d'activité pour lesquels on dénombrait au moins 5 cas sont présentés.

III.2-1 Les professions

Nous observons des associations positives et significatives 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). Nous notons également une association positive chez les ouvriers de la 1^{ère} préparation du bois et de la fabrication du papier (CITP 7-3 OR=2,4 IC 95% 0,9-6,5).

L'ajustement sur les facteurs de confusion modifiait généralement peu les associations observées, à l'exception des soudeurs et oxycoupeurs (tableau III.4).

L'association observée pour les mécaniciens de véhicules à moteur est renforcée chez les hommes ayant travaillé au moins 10 ans (OR=5,0 IC 95% 2,0-12,2), témoignant ainsi d'une relation dose-effet avec la durée d'emploi ($p_{\text{tendance}} = 0,003$). 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). Nous observons également des associations positives et significatives pour des hommes ayant travaillé au moins 10 ans comme plombiers, tuyauteurs (CITP 8-71 OR=3,0 IC 95% 1,1-8,3), ou manœuvres (CITP 9-9 OR=2,9 IC 95% 1,2-6,8) (tableau III.5).

III.2-2 Les secteurs d'activité

Nous observons des risques accrus de cancer du sein chez l'homme chez les travailleurs dans les secteurs de la sylviculture, de l'exploitation forestière et des services annexes (NACE 02 OR=2,3 IC 95% 1,0-5,5), du commerce et la réparation automobile (NACE 50 OR=1,8 IC 95% 1,0-3,2) et de la santé et l'action sociale (NACE 85 OR=2,3 IC 95% 1,1-5,1) (tableau III.6). En découpant la NACE 85 en secteur de la santé (NACE 85-1) et de l'action sociale (NACE 85-3), nous observons un risque élevé pour les travailleurs du secteur de la santé (OR=2,6 IC 95% 1,1-6,4).

L'OR élevé observé dans l'industrie du caoutchouc et des plastiques (NACE 25 OR=1,9 IC 95% 0,8-4,6) bien que non significatif, mérite d'être signalé du fait des expositions multiples à des cancérogènes (perturbateurs endocriniens tels qu'alkylphénols et phtalates) pouvant survenir dans ce secteur.

Les associations observées pour le commerce et la réparation automobile sont plus marquées chez les hommes ayant travaillé 10 ans ou plus dans ce secteur (OR=2,4 IC 95% 1,2-4,7) (tableau III.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 III.4: Profession et risque de cancer du sein chez l'homme

CITP	Emplois	Cas	Témoins	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
0-2/0-3	Architecte, Ingénieur	7	153	0,8	[0,4-1,7]	0,9	[0,4-2,1]
2-0/2-1	Directeurs et managers	7	160	0,7	[0,3-1,6]	0,9	[0,4-1,9]
3-9	Personnel administratif	9	173	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,6]
4-5	Commis vendeur, employé de commerce	7	186	0,7	[0,3-1,4]	0,6	[0,3-1,4]
5-3	Cuisinier, serveur, barmen	7	77	1,6	[0,7-3,5]	1,5	[0,7-3,3]
5-8	Personnel des services de protection et de sécurité	6	62	1,6	[0,7-3,7]	1,7	[0,7-4,0]
6-0/6-1	Directeur, chef d'exploitations agricoles et exploitant agricole	7	118	0,7	[0,3-1,6]	0,7	[0,3-1,5]
6-2	Travailleur agricole	17	278	0,9	[0,5-1,4]	0,8	[0,5-1,4]
7-2	Ouvrier de la production et du traitement des métaux	6	91	1,1	[0,5-2,6]	1,1	[0,4-2,5]
7-3	Ouvrier de la 1 ^{ère} préparation des bois et de la fabrication du papier	5	26	2,8	[1,1-7,7]	2,4	[0,9-6,5]
7-7	Ouvrier de l'alimentation et des boissons	6	96	1,0	[0,4-2,3]	1,0	[0,4-2,3]
8-1	Ebéniste, menuisier	5	75	1,0	[0,4-2,6]	1,1	[0,4-2,7]
8-3	Ouvrier du façonnage et de l'usinage des métaux	14	217	1,0	[0,6-1,8]	1,1	[0,6-1,9]
8-41	Ajusteur-monteur et installateur de machines	5	73	1,2	[0,5-3,0]	1,2	[0,5-3,1]
8-43	Mécanicien de véhicules à moteur,	9	74	2,2	[1,1-4,5]	2,1	[1,0-4,4]
8-49	Ajusteur-monteur, mécanicien de précision (électricien excepté)	6	139	0,7	[0,3-1,7]	0,7	[0,3-1,7]
8-5	Electricien, électronicien	8	178	0,8	[0,4-1,7]	0,9	[0,4-1,9]
8-71	Plombier et tuyauteur	6	55	2,0	[0,8-4,7]	2,0	[0,8-4,8]
9-2	Soudeur et oxycoupeur	6	65	2,5	[0,9-7,4]	1,4	[0,6-3,4]
9-3	Peintre	7	54	2,3	[1,0-5,1]	2,3	[1,0-5,2]
9-5	Maçon, charpentier et autre travailleur de la construction	13	252	0,9	[0,5-1,6]	0,8	[0,4-1,4]
9-7	Conducteur d'engins, docker et manutentionnaire	16	193	1,5	[0,9-2,5]	1,4	[0,8-2,3]
9-8	Conducteur d'engins de transport	15	288	0,9	[0,5-1,6]	0,9	[0,5-1,6]
9-9	Manœuvre n.c.a	11	143	1,2	[0,6-2,3]	1,1	[0,6-2,1]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le pays

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

n.c.a: non classé ailleurs

Tableau III.5: Profession et risque de cancer du sein de l'homme

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	Directeur, 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 de la 1 ^{ère} préparation des bois et de la 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	Ebéniste, 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 (électricien excepté)	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	Electricien, 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 n.c.a	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

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

n.c.a: non classé ailleurs

Tableau III.6: Secteur d'activité et cancer du sein chez l'homme

NACE	Secteurs d'activité	Cas	Témoins	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
01	Agriculture, chasse, services annexes	24	363	0,9	[0,6-1,5]	0,9	[0,6-1,4]
02	Sylviculture, exploitation forestière, services annexes	7	39	2,9	[1,3-6,8]	2,3	[1,0-5,5]
15	Industrie alimentaire	5	158	0,5	[0,2-1,3]	0,5	[0,2-1,3]
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	6	54	1,9	[0,8-4,6]	1,9	[0,8-4,6]
26	Fabrication d'autres produits et d'articles en verre	5	90	0,9	[0,4-2,3]	0,9	[0,4-2,4]
27	Métallurgie	6	130	1,1	[0,5-2,5]	1,1	[0,5-2,5]
28	Travail des métaux	10	194	0,9	[0,5-1,7]	0,9	[0,5-1,7]
29	Fabrication de machines et équipements	14	195	1,3	[0,7-2,3]	1,3	[0,7-2,2]
31	Fabrication de machines et appareils électriques	5	53	2,0	[0,8-5,3]	2,0	[0,8-5,3]
35	Fabrication d'autres matériels de transport	5	95	1,2	[0,5-3,0]	1,2	[0,5-3,1]
36	Fabrication de meubles	9	80	1,8	[0,9-3,8]	1,8	[0,9-3,7]
45	Construction	29	497	1,1	[0,7-1,6]	1,0	[0,7-1,5]
50	Commerce et réparation automobile	13	122	1,9	[1,0-3,4]	1,8	[1,0-3,2]
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	8	186	0,8	[0,4-1,7]	0,8	[0,4-1,6]
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	14	275	0,8	[0,5-1,5]	0,9	[0,5-1,5]
55	Hôtels et restaurants	5	98	0,9	[0,4-2,4]	0,9	[0,4-2,3]
60	Transports terrestres	9	156	1,0	[0,5-1,9]	1,0	[0,5-2,0]
63	Services auxiliaires des transports	5	78	1,4	[0,6-3,7]	1,2	[0,5-3,2]
74	Services fournis principalement aux entreprises	8	119	1,1	[0,5-2,4]	1,2	[0,6-2,5]
75	Administration publique	18	368	1,0	[0,6-1,7]	1,1	[0,8-1,6]
85	Santé et action sociale	8	93	1,9	[0,9-4,0]	2,3	[1,1-5,1]
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	5	64	1,7	[0,7-4,4]	1,6	[0,6-4,1]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le pays

[b] ORs ajustés sur l'âge, le pays, l'IMC, la consommation d'alcool et le niveau d'éducation

Tableau III.7: Secteur d'activité et risque de cancer du sein de l'homme

NACE	Secteurs d'activité	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%	
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

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

III.3- Expositions professionnelles

III.3-1. Exposition aux solvants pétroliers

D'après la matrice emplois-expositions « solvants pétroliers », 38,3% des témoins et 50% des cas de notre étude ont occupé un emploi potentiellement exposé à un solvant pétrolier (tableau III.8). (A noter : En tenant compte des probabilités d'exposition dans les emplois considérés comme exposés dans la matrice, on peut estimer que la proportion de témoins réellement exposés au benzène est de 6%).

Le fait d'avoir occupé l'un de ces emplois à un moment quelconque de sa carrière est associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez l'homme de 60% par rapport aux sujets n'ayant jamais occupé ce type d'emploi (OR=1,6 IC 95% 1,1-2,5).

Nous observons un odds ratio augmenté 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 à la fois le benzène et chacun des types de solvants/dérivés pétroliers (dernière colonne du tableau III.8), on observe une diminution nette de l'odds ratio de cancer du sein pour chaque type de solvants mais pas pour le benzène. En réalité, le benzène est présent dans les préparations aromatisées de white spirit et dans certaines essences carburants. On peut ainsi considérer que l'association apparente, entre cancer du sein et white spirit ou essences carburants, est expliquée par le benzène présent dans ces préparations. Seule l'exposition au benzène sera analysée par la suite.

Tableau III.8: 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=1901		OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
	n	%	n	%						
Tous solvants pétroliers	52	50,0	728	38,3	1,6	[1,1-2,5]	1,6	[1,1-2,5]		
Benzène	25	24,0	233	12,3	2,2	[1,3-3,5]	2,1	[1,3-3,4]	2,1	[1,0-4,5]
<i>Type de dérivé pétrolier :</i>										
Essence spéciale	11	10,6	136	7,2	1,5	[0,8-2,9]	1,4	[0,7-2,7]	0,7	[0,3-1,5]
Essence carburant	12	11,5	159	8,4	1,4	[0,8-2,7]	1,5	[0,8-2,8]	0,8	[0,4-1,7]
White spirit	43	41,3	565	29,7	1,8	[1,2-2,7]	1,7	[1,1-2,6]	1,2	[0,7-2,1]
Kérosène fuel gasoil	34	32,7	431	22,7	1,6	[1,1-2,5]	1,7	[1,1-2,6]	1,4	[0,8-2,4]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le pays

[b] ORs ajustés sur l'âge, le pays et la consommation d'alcool, l'IMC et le niveau d'éducation,

[c] ORs ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, l'IMC, le niveau d'éducation et tous les autres solvants pétroliers (ever/never)

III.3-2. Exposition aux solvants chlorés

D'après la matrice emplois-expositions sur les solvants chlorés, 40% des témoins et 50% des cas de notre étude ont occupé un emploi potentiellement exposé (tableau III.9). (A noter : En tenant compte des probabilités d'exposition dans les emplois considérés comme exposés dans la matrice, on peut estimer que la proportion de témoins réellement exposés au TCE est de 9%).

Le fait d'avoir occupé l'un de ces emplois à un moment quelconque de sa carrière est associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez l'homme de 50% par rapport aux sujets n'ayant jamais occupé ce type d'emploi (OR=1,5 IC95% 1,0-2,3). Dans les analyses par type de solvant chloré, la seule association significative est observée avec le trichloréthylène, qui représente le principal solvant chloré (près de 40% des témoins ont occupé un emploi potentiellement exposé). Cette association persiste après ajustement sur les autres solvants chlorés, alors que l'association avec les autres solvants chlorés diminue après ajustement sur le TCE.

Par la suite seule l'exposition au TCE sera considérée.

Tableau III.9: Emploi dans une catégorie professionnelle potentiellement exposée aux solvants pétroliers et cancer du sein

A occupé un emploi potentiellement exposé à :	cas		Témoins		OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
	N=104		N=1901							
	n	%	n	%						
Tous solvants chlorés	52	50,0	755	39,7	1,6	[1,1-2,4]	1,5	[1,0-2,3]		
TCE	52	50,0	749	39,4	1,6	[1,1-2,4]	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]	1,6	[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	[0,8-2,7]	1,4	[0,7-2,6]	1,1	[0,5-2,3]
Tétrachlorure de carbone	2	1,9	19	1,0	1,5	[0,3-6,6]	1,3	[0,3-5,8]	2,1	[0,4-11,0]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le pays

[b] ORs ajustés sur l'âge, le pays et la consommation d'alcool, l'IMC et le niveau d'éducation

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

III.3-3. Lien entre l'exposition au benzène et l'exposition au trichloréthylène

L'exposition au benzène et l'exposition au TCE sont liées comme en témoigne le tableau ci-dessous. Ainsi, parmi les hommes non exposés au benzène, 34% étaient exposés au TCE, alors que parmi les exposés au benzène, 76% étaient également exposés au TCE. Par ailleurs, le coefficient de corrélation (Evans DB et al, 1987) entre l'exposition cumulée vie entière au benzène et l'exposition cumulée vie entière au TCE était de 0,31 (p<0,001).

Les expositions au benzène et au TCE pouvant avoir un effet de confusion l'une

pour l'autre, nous présenterons également les odds ratios du benzène ajustés sur les facteurs précédents et sur le TCE (OR_c) et réciproquement pour les odds ratios du TCE.

Tableau III.10: Tableau de contingence: benzène (ever/never) x TCE (ever/never).

		TCE		
		E ⁻	E ⁺	Total
Benzène	E ⁻	1096 65,7%	572 34,3%	1668 100%
	E ⁺	56 24,0%	177 76,0%	233 100%
	Total	60,6%	39,4%	1901

$Khi^2=148,7$ $p<0,0001$

III.3-4. Calcul des ORs pour différents indices d'exposition

Nous présentons des résultats détaillés portant sur l'exposition au benzène et au TCE. Comme indiqué dans la partie matériel et méthodes, nous avons étudié le risque de cancer du sein en fonction de différents indices d'exposition à chacun de ces composés :

- probabilité, fréquence et intensité d'exposition maximales déterminées d'après la matrice emplois-expositions pour chaque individu au cours de sa carrière
- durée d'exposition en année
- scores d'exposition cumulée vie entière (produits des probabilité x fréquence x intensité sur toute la durée de l'histoire professionnelle). Ces scores d'exposition vie entière ont également été calculés en tenant compte de temps de latence, c'est-à-dire en excluant les expositions survenues dans les 10 ou les 20 années précédant le diagnostic du cancer (ou la date de référence correspondante chez les témoins). Enfin, afin d'apprécier l'effet des emplois ayant de faibles probabilités d'exposition, les scores d'exposition cumulée ont aussi été calculés en ne tenant compte que des emplois où la matrice indiquait une exposition chez au moins 10% des salariés.
- exposition moyenne annuelle : il s'agit du rapport entre le score d'exposition cumulée vie entière et la durée d'exposition en année.

Nous présentons les odds ratios avec les ajustements de base sur l'âge, le pays (OR_a), les ajustements sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, l'IMC et le niveau d'éducation (OR_b). Nous présentons également les odds ratios pour le benzène ajustés sur les facteurs précédents et le TCE (OR_c) et réciproquement pour le TCE.

III.3-4.1. Benzène

Le cancer du sein chez l'homme est associé à la probabilité maximale d'exposition au benzène mais l'odds ratio n'augmente pas de façon linéaire avec la probabilité d'exposition maximale atteinte. A l'inverse, le risque de cancer du sein augmente de façon linéaire avec l'intensité d'exposition maximum (ppm) et avec la fréquence d'exposition maximum (% du temps de travail) atteintes au cours de l'histoire professionnelle (tableau III.10).

Les scores d'exposition cumulée vie entière montrent une augmentation de l'odds ratio dans la classe d'exposition intermédiaire (0,13 à 1,25 ppm.année) avec un OR_b à 3,0 (IC 95% 1,5-5,8), qui diminue dans la classe d'exposition la plus élevée. L'ajustement sur le TCE diminue les odds ratios associés avec le benzène de façon relativement marqué témoignant d'un effet de confusion du TCE ($OR_c=2,4$ IC 95% 1,2-5,1). La prise en compte d'une période de latence de 10 ou 20 ans ne modifie pas sensiblement les valeurs des odds ratios associés à l'exposition cumulée vie entière. Enfin, lorsque les emplois ayant moins de 10% des salariés exposés au benzène 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_b de 3,5 (IC 95% 1,7-7,3) et un OR_c de 2,9 après ajustement sur le TCE (IC 95% 1,3-6,4).

L'analyse basée sur la durée d'exposition au benzène montre là aussi une augmentation significative de l'odds ratio chez les sujets exposés entre 0 à 5 ans et chez les sujets exposés entre 5-10 ans, par rapport aux sujets non exposés, mais l'odds ratio diminue chez les sujets exposés plus de 10 ans. Les tests de tendance ne montrent pas de relation significative entre le risque de cancer du sein et la durée d'exposition au benzène.

Enfin l'analyse de l'exposition moyenne annuelle montre une augmentation des odds ratios dans la classe d'exposition intermédiaire du même ordre de grandeur que dans la classe d'exposition la plus élevée. La relation dose-effet est plus marquée avant ajustement sur le TCE.

Tableau III.11: Exposition professionnelle au benzène et risque de cancer du sein chez l'homme

	Cas N=104	Témoins N=1901	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Indices de la matrice maximum								
Probabilité max								
non exposés	79	1668	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-10]	3	55	1,1	[0,3-3,8]	1,0	[0,3-3,6]	0,9	[0,3-3,3]
]10-50]	11	65	3,5	[1,7-7,0]	3,3	[1,6-6,7]	2,6	[1,2-5,7]
]50-90]	4	61	1,3	[0,4-3,7]	1,2	[0,4-3,6]	1,0	[0,3-2,9]
≥ 90	7	52	2,7	[1,1-6,2]	2,5	[1,1-5,8]	1,9	[0,8-4,8]
				<i>p</i> _{tendance} =0,01		<i>p</i> _{tendance} =0,01		<i>p</i> _{tendance} =0,23
Intensité max (ppm)								
non exposés	79	1668	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[0,1-1[7	80	1,8	[0,8-4,2]	1,7	[0,7-3,9]	1,3	[0,5-3,3]
[1-5[15	133	2,3	[1,3-4,2]	2,2	[1,2-4,0]	1,7	[0,9-3,4]
≥ 5	3	20	2,7	[0,8-9,6]	2,5	[0,7-9,0]	2,1	[0,5-8,1]
				<i>p</i> _{tendance} =0,01		<i>p</i> _{tendance} =0,02		<i>p</i> _{tendance} =0,13
Fréquence max								
non exposés	79	1668	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[0,5-5[5	71	1,5	[0,6-3,9]	1,5	[0,6-3,9]	1,2	[0,4-3,4]
[5-30[16	143	2,2	[1,2-3,9]	2,0	[1,1-3,7]	1,7	[0,8-3,2]
≥ 30	4	19	4,9	[1,5-14,5]	4,3	[1,3-13,5]	2,9	[0,9-9,9]
				<i>p</i> _{tendance} <0,001		<i>p</i> _{tendance} =0,001		<i>p</i> _{tendance} =0,04
Durée d'exposition (années)								
non exposés	79	1669	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-5]	13	114	2,4	[1,3-4,6]	2,2	[1,1-4,1]	1,8	[0,9-3,8]
]5-10]	8	53	3,2	[1,5-7,2]	3,2	[1,4-7,2]	2,6	[1,1-6,3]
> 10	4	65	1,1	[0,4-3,1]	1,1	[0,4-3,1]	0,8	[0,3-2,4]
				<i>p</i> _{tendance} =0,19		<i>p</i> _{tendance} =0,21		<i>p</i> _{tendance} =0,84
Exposition cumulée vie entière (ppm.année)								
non exposés	79	1668	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,13	4	76	1,1	[0,4-3,2]	1,0	[0,4-2,9]	0,9	[0,3-2,7]
0,13 ≥ Icum < 1,25	13	77	3,2	[1,7-6,1]	3,0	[1,5-5,8]	2,4	[1,2-5,1]
Icum ≥ 1,25	8	80	2,1	[1,0-4,5]	2,0	[0,9-4,5]	1,5	[0,7-3,7]
				<i>p</i> _{tendance} =0,05		<i>p</i> _{tendance} =0,06		<i>p</i> _{tendance} =0,38
Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm.années)								
non exposés	79	1670	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,13	4	76	1,1	[0,4-3,2]	1,0	[0,4-2,9]	0,9	[0,3-2,7]
0,13 ≥ Icum < 1,25	14	76	3,6	[1,9-6,7]	3,4	[1,8-6,5]	2,7	[1,3-5,6]
Icum ≥ 1,25	7	79	1,8	[0,8-4,2]	1,8	[0,8-4,1]	1,4	[0,6-3,3]
				<i>p</i> _{tendance} =0,10		<i>p</i> _{tendance} =0,12		<i>p</i> _{tendance} =0,59
Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm.années)								
non exposés	81	1691	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,13	4	69	1,1	[0,4-3,2]	1,1	[0,4-3,2]	0,9	[0,3-2,8]
0,13 ≥ Icum < 1,25	12	72	3,1	[1,6-6,1]	2,9	[1,5-5,8]	2,3	[1,1-5,0]
Icum ≥ 1,25	7	69	2,0	[0,9-4,5]	1,9	[0,8-4,4]	1,4	[0,6-3,4]
				<i>p</i> _{tendance} =0,08		<i>p</i> _{tendance} =0,11		<i>p</i> _{tendance} =0,51
Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition >10% (ppm.années)								
non exposés	79	1668	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,42	11	59	4,0	[2,0-8,1]	3,5	[1,7-7,3]	2,9	[1,3-6,4]
0,42 ≥ Icum < 2,23	6	59	1,9	[0,8-4,6]	1,8	[0,7-4,4]	1,3	[0,5-3,4]
Icum ≥ 2,23	5	60	1,7	[0,7-4,5]	1,7	[0,7-4,5]	1,2	[1,2-3,4]
				<i>p</i> _{tendance} =0,26		<i>p</i> _{tendance} =0,27		<i>p</i> _{tendance} =0,91
Exposition moyenne annuelle (ppm)								
non exposés	79	1669	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	5	75	1,4	[0,5-3,5]	1,3	[0,5-3,4]	1,1	[0,4-3,0]
0,04 ≥ Icum < 0,22	10	78	2,5	[1,2-5,1]	2,3	[1,1-4,8]	1,9	[0,8-4,2]
Icum ≥ 0,22	10	79	2,7	[1,3-5,4]	2,5	[1,2-5,1]	1,9	[0,9-4,3]
				<i>p</i> _{tendance} =0,01		<i>p</i> _{tendance} =0,01		<i>p</i> _{tendance} =0,10

[a] ORs ajustés sur l'âge, le pays

[b] ORs ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et l'IMC

[c] ORs ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation, l'IMC, l'exposition cumulée vie entière au TCE (en classes) et l'exposition aux autres solvants pétroliers (ever/never)

III.3-4.2. Trichloréthylène

Le cancer du sein de l'homme est associé à la probabilité maximale d'exposition au TCE avec une relation dose effet ($p=0,05$), l'odds ratio augmente jusqu'à la 3^{ème} classe d'exposition (21-30%) pour diminuer légèrement après. De façon similaire, nous observons un odds ratio augmentant avec une relation dose effet significative à 10% pour l'intensité maximale d'exposition et non significative pour la fréquence d'exposition. Peu de cas étaient exposés dans les dernières classes d'exposition par rapport au nombre de témoins, diminuant ainsi les odds ratio correspondant (tableau III.11).

Nous observons une relation dose effet significative avec l'exposition cumulée ($p=0,01$), les odds ratio augmentant de façon linéaire avec le niveau d'exposition. L'ajustement sur le benzène entraîne une diminution des odds ratio passant de $OR_b=1,3$ (IC 95% 0,7-2,4) à $OR_c=1,1$ (IC 95% 0,6-2,3) pour la classe d'exposition moyenne (8,49 à 30,67 ppm) et de $OR_b=2,1$ (IC 95% 1,3-3,7) à $OR_c=1,8$ (IC 95% 1,1-3,4) pour la classe d'exposition maximale ($\geq 30,67$ ppm). La prise en compte d'un temps de latence de 10 ans ne modifie pas l'odds ratio par rapport à celui observé pour une exposition vie entière, alors qu'il est augmenté pour une latence de 20 ans. Puis, en ne prenant en compte que les emplois pour lesquels plus de 10% des salariés sont exposés au TCE, l'odds ratio correspondant à la classe d'exposition moyenne (12,19 à 35,62 ppm.année) est augmenté ($OR_c=1,8$), alors l'odds ratio correspondant à la dernière classe d'exposition ($\geq 35,62$ ppm.année) est de même ordre de grandeur ($OR_c=1,8$).

L'analyse basée sur la durée d'exposition au TCE montre une augmentation significative de l'odds ratio pour les sujets exposés pendant plus de 10 ans ($OR_c=1,6$ IC 95% 0,9-2,6) avec une relation dose effet positive ($p=0,02$). L'étude de l'exposition moyenne annuelle montre une augmentation linéaire ($p=0,02$) des odds ratio passant de $OR_c=1,0$ pour la petite classe d'exposition ($\leq 0,81$ ppm) à $OR_c=1,3$ pour la classe d'exposition moyenne (0,81 à 2,12 ppm) et finalement $OR_c=1,7$ pour la classe d'exposition élevée ($\geq 2,12$ ppm).

Tableau III.12: Exposition professionnelle au TCE et risque de cancer du sein chez l'homme

	Cas N=104	Témoins N=1901	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Indice matrice bruts maximum								
Probabilité maximale								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[1-10]	6	137	1,0	[0,4-2,5]	0,9	[0,4-2,1]	0,8	[0,3-2,1]
[11-20]	10	204	1,3	[0,6-2,5]	1,2	[0,6-2,4]	1,0	[0,5-2,1]
[21-30]	31	350	2,1	[1,3-3,3]	2,1	[1,3-3,4]	1,7	[1,0-3,0]
≥ 31	5	58	1,7	[0,6-4,4]	1,6	[0,6-4,3]	1,4	[0,3-6,5]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,004		<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,05	
Intensité maximale (ppm)								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[25-50]	14	332	1,1	[0,6-2,0]	1,1	[0,6-2,0]	0,9	[0,4-1,6]
[51-100]	35	371	2,1	[1,4-3,4]	2,1	[1,4-3,4]	1,7	[1,0-2,9]
>100	3	46	1,3	[0,4-4,2]	1,3	[0,4-4,2]	1,0	[0,2-5,0]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,02		<i>p</i> = 0,10	
Fréquence maximale								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[11-20]	23	405	1,4	[0,9-2,4]	1,3	[0,8-2,2]	1,1	[0,7-2,0]
[21-30]	26	294	2,0	[1,2-3,3]	1,9	[1,2-3,3]	1,6	[0,9-2,8]
≥ 31	3	50	1,1	[0,3-3,7]	1,1	[0,3-3,7]	0,7	[0,2-2,9]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,02		<i>p</i> _{tendance} = 0,04		<i>p</i> _{tendance} = 0,26	
Durée d'exposition (années)								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-5]	10	191	1,4	[0,7-2,8]	1,3	[0,6-2,7]	1,2	[0,6-2,6]
]5-10]	5	127	0,9	[0,4-2,4]	0,8	[0,3-2,2]	0,8	[0,3-2,1]
>10	37	431	1,9	[1,2-3,0]	1,8	[1,2-2,9]	1,6	[0,9-2,6]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,02	
Exposition cumulée vie entière (ppm.année)								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 8,49	12	247	1,3	[0,7-2,5]	1,1	[0,6-2,2]	1,0	[0,5-2,1]
8,49 ≥ Icum < 30,67	13	246	1,3	[0,7-2,5]	1,3	[0,7-2,4]	1,1	[0,6-2,3]
Icum ≥ 30,67	27	256	2,1	[1,3-3,5]	2,1	[1,3-3,5]	1,8	[1,0-3,2]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,003		<i>P</i> _{tendance} = 0,004		<i>p</i> _{tendance} = 0,01	
Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm.année)								
non exposés	52	1170	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 8,49	13	252	1,3	[0,7-2,5]	1,2	[0,6-2,3]	1,1	[0,6-2,2]
8,49 ≥ Icum < 30,67	14	250	1,4	[0,7-2,5]	1,3	[0,7-2,5]	1,2	[0,6-2,3]
Icum ≥ 30,67	25	229	2,2	[1,4-3,7]	2,2	[1,3-3,7]	1,9	[1,1-3,4]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,002		<i>p</i> _{tendance} = 0,004		<i>p</i> _{tendance} = 0,03	
Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm.année)								
non exposés	56	1232	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 8,49	11	276	1,0	[0,5-1,9]	0,9	[0,4-1,7]	0,7	[0,4-1,5]
8,49 ≥ Icum < 30,67	14	217	1,4	[0,8-2,6]	1,3	[0,7-2,5]	1,2	[0,6-2,3]
Icum ≥ 30,67	23	176	2,7	[1,6-4,5]	2,6	[1,5-4,5]	2,3	[1,3-4,0]
			<i>p</i> _{tendance} < 0,0001		<i>p</i> _{tendance} < 0,0001		<i>p</i> _{tendance} = 0,002	
Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition >10% (ppm.année)								
non exposés	52	1151	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 12,19	8	201	1,1	[0,5-2,4]	1,0	[0,5-2,3]	0,9	[0,4-2,1]
12,19 ≥ Icum < 35,62	17	202	2,0	[1,1-3,5]	2,0	[1,1-3,6]	1,8	[1,0-3,3]
Icum ≥ 32,62	21	209	2,1	[1,2-3,5]	2,1	[1,2-3,6]	1,8	[1,0-3,3]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,05	
Exposition moyenne annuelle (ppm)								
non exposés	52	1152	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,81	13	247	1,3	[0,7-2,5]	1,2	[0,6-2,2]	1,0	[0,5-2,1]
0,81 ≥ Icum < 2,12	16	249	1,6	[0,9-2,8]	1,5	[0,8-2,8]	1,3	[0,7-2,4]
Icum ≥ 2,12	23	253	2,0	[1,2-3,3]	1,9	[1,1-3,3]	1,7	[1,0-3,0]
			<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,01		<i>p</i> _{tendance} = 0,02	

[a] ORs ajustés sur l'âge et le pays

[b] ORs ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et l'IMC

[c] ORs ajustés sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation, l'IMC, l'exposition cumulée vie entière au benzène (en classes), exposition aux autres solvants chlorés (ever/never)

III.4- Discussion

Dans cette étude cas-témoins européenne, nous avons pu étudier les facteurs de risque professionnels des cancers du sein chez l'homme, à partir d'un historique professionnel complet.

III.4-1. Validité de l'étude

III.4-1.1. Biais de sélection

Les cas ont été recrutés 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% (Lyng E et al, 2005).

Les témoins sont issus de la même population source que les cas. Ce sont des hommes de même âge résidant dans la même zone géographique que les cas, et indemnes de cancer au moment de leur inclusion. Le taux de participation des témoins était de 67%, mais avec de grandes disparités entre les pays. Parmi les pays utilisant des témoins de population, le taux de réponse 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 enlevant tour à tour les pays avec un fort taux de participation comme la France et l'Italie ne modifiaient pas les résultats, permettant de penser que le faible taux de participation observé dans certains pays n'a pas entraîné de problème de sélection majeur. Dans les pays utilisant des témoins hospitaliers comme l'Espagne, le Portugal et la Lettonie, les taux de participation des témoins étaient proches de 100%, et les résultats obtenus lors d'analyses de sensibilité considérant tour à tour les pays avec des témoins en population et des pays avec des témoins hospitaliers ne sont pas différents. Le choix de patients atteints de cancers digestifs comme témoins dans les pays ayant utilisé un recrutement hospitalier était motivé par l'absence de facteurs de risque professionnels connus dans ces cancers. Les analyses excluant les témoins hospitaliers montraient pour l'essentiel des résultats similaires.

III.4-1.2. Biais de classement

Les données ont été recueillies à l'aide de questionnaires standardisés lors d'interviews qui se sont déroulées dans les mêmes conditions pour les cas et les témoins. Les sujets n'étaient pas informés des objectifs de l'étude de façon à ne pas influencer leurs réponses. Cependant l'état de santé des cas pouvait influencer la qualité des réponses. Dans le cas où l'interview se révélait impossible du fait du mauvais état de santé de la personne à interroger, une tierce personne, conjoint, famille proche, était interrogée à sa place. Les résultats des analyses, avec et sans inclusion des interviews basées sur les proches, étaient toutefois identiques.

Un recueil professionnel complet a été réalisé. Cependant, celui-ci est axé sur la mémoire des sujets et nous ne pouvons pas exclure des biais de mémoire non différentiels. De façon à palier le plus possible à ces éventuels biais, seuls les emplois de plus de 6 mois ont été demandés et les cas ont été inclus jusqu'à l'âge de 70 ans, les personnes plus âgées pouvant avoir plus de difficultés à se rappeler avec exactitude de l'ensemble des emplois de plus de 6 mois occupés pendant l'ensemble de leur parcours professionnel.

Par ailleurs, la prise en compte des emplois de plus de 6 mois permettait également de tenir compte d'une durée d'exposition plus longue.

Le codage des professions a été effectué par des codeurs professionnels à l'aveugle du statut cas-témoins.

Les expositions professionnelles ont été évaluées à l'aide de matrice emplois-expositions développées par des hygiénistes industriels du programme MATGENE de l'InVS. L'utilisation de matrices entraîne par définition des erreurs de classement sur l'exposition du fait que les indices d'exposition utilisés correspondent à l'exposition moyenne dans un emploi donné et non à l'exposition propre à l'individu. Toutefois ces erreurs de classement sont non différentielles.

III.4-1.3. Les facteurs de confusion

Toutes nos analyses ont été ajustées sur les facteurs de stratification dans la constitution du groupe témoin que sont l'âge et le pays, ainsi que sur les principaux facteurs de risque non professionnels associés au cancer du sein chez l'homme (alcool, IMC, niveau d'éducation). Dans les analyses portant sur l'exposition aux solvants, les odds ratios sont ajustés sur les autres expositions professionnelles associées.

III.4-1.4. La puissance de l'étude

Malgré le nombre très important de témoins, une importante limite de notre étude est le faible nombre de cas de cancer du sein de l'homme. La puissance statistique pour détecter les associations entre une exposition et le cancer du sein était faible dans certaines analyses.

III.4-2. Les professions et secteurs d'activité

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 petits nombres de sujets (Lenfant-Pejovic MH et al, 1990; Rosenbaum PF et al, 1994) à l'origine d'une faible puissance statistique. D'autres ont porté sur des cas enregistrés dans des registres de décès plutôt que sur des cas incidents de la maladie (Cocco P et al, 1998), ou sur des professions connues à un point donné dans le temps, dans des bases de données administratives (recensement de la population par exemple), plutôt qu'un historique professionnel sur l'ensemble de la carrière (Hansen J, 2000; McLaughlin JK et al, 1988; Pollan M et al, 2001). Des biais de sélection ou des erreurs de classement sur l'exposition ont ainsi pu survenir.

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 associée avec l'existence d'une relation dose-effet avec la durée d'emploi (OR=5,0 IC 95% 2,0-12,2 $p_{\text{tendance}}=0,003$) pour les hommes employés pendant 10 ans et plus dans cette profession. De manière similaire, une étude cas-témoin danoise basée sur les registres de population (Hansen J, 2000) a décrit 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) (Labreche FP et al, 1997; Rudel RA et al, 2007). Une exposition à ces composés pourrait expliquer les associations observées.

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 1^{ère} fabrication du bois (CITP 7-3) tout comme ceux employés dans le secteur de la sylviculture et de l'exploitation forestière (NACE 02) sont potentiellement fortement exposés aux composés organiques volatiles du bois. Ces composés sont suspectés d'être des cancérigènes du fait de leurs propriétés de perturbateurs endocriniens (Mellanen P et al, 1996). Par ailleurs le CITP 7-3 regroupe également les ouvriers de la 1^{ère} fabrication du papier, potentiellement fortement exposés aux solvants chlorés, et suggérerait donc un rôle de cancérigène mammaire des 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 odds ratio 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 cancérogènes peuvent survenir, telle que les radiations ionisantes, les agents antinéoplasiques, l'éthylène oxyde (Lie JA et al, 2003), 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 (Thomas DB, 1993), du fait de perturbations testiculaires et hormonales. Les professions associées au cancer du sein étaient les travailleurs de hauts fourneaux, de l'acier et de laminage (Cocco P et al, 1998; Lenfant-Pejovic MH et al, 1990; Mabuchi K et al, 1985; Rosenbaum PF et al, 1994). 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 (Demers PA et al, 1991; Matanoski GM et al, 1991; Tynes T et al, 1990). Nos résultats ne montrent également 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).

Au total, nos résultats soulèvent plus particulièrement l'hypothèse du rôle des solvants organiques dans le développement de cancer du sein. Ces résultats nous ont amenés à nous intéresser dans un second temps aux solvants pétroliers et chlorés.

III.4-3. Les expositions professionnelles aux solvants chlorés et pétroliers

Nos analyses montrent globalement l'existence d'un lien possible entre l'exposition au benzène et au TCE et le cancer du sein chez l'homme.

Les associations observées avec le benzène concordent 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 véhicule à moteur (exposés au benzène contenu dans les essences carburants). Cependant, nous observons des odds ratios 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 odds ratios 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 de odds ratios, mais dans des proportions relativement modestes. Ces résultats apparaissent plus robustes que pour le benzène. L'exposition au TCE peut survenir dans des métiers très divers, les associations observées n'étaient pas suggérées par les analyses par profession. peut-être du fait d'une trop grande dilution des expositions au TCE entre les différents métiers analysés séparément. Ce résultat souligne l'intérêt de l'approche par exposition.

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 (Labreche FP et al, 1997). Cette hypothèse n'a pas été confirmée de façon nette par les résultats des études épidémiologiques chez la femme (voir partie IV), mais l'existence d'expositions professionnelles aux solvants plus élevées chez l'homme permet de penser que les études sur cette exposition dans les cancers du sein masculins permettraient d'apporter des éléments de réponse.

Le rôle des expositions professionnelles aux solvants dans les cancers du sein chez l'homme a été peu étudié. Dans une étude basée sur un échantillon de certificats de

décès aux USA ayant permis d'identifier 178 décès par cancer du sein chez l'homme et 1188 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 (Cocco P et al, 1998). 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 1288 témoins, menée à partir de registres de population au Danemark, les auteurs ont rapporté un odds ratio 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 (Hansen J, 2000). 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.

Partie IV- CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME :
Etude CECILE

IV.1- Description de la population

Les femmes étaient interrogées sur leurs caractéristiques sociodémographiques, leurs antécédents médicaux personnels et familiaux, leur vie reproductive et hormonale, leur style de vie (consommation de tabac, d'alcool, activité physique). Nous avons tout d'abord comparé la distribution de ces variables chez les cas et les témoins.

IV.1-1. Comparaison des cas et des témoins selon les variables de stratification

La répartition des cas et témoins selon l'âge et le département est présentée tableau IV.1.

Tableau IV.1: Comparabilité cas témoins selon les variables de stratification

	Cas N=1230		Témoins N=1315		Test de répartition (χ^2) p-value
	n	%	n	%	
Age					
[25-35[43	3,5	47	3,6	0,74
[35-45[183	14,9	185	14,1	
[45-55[376	30,6	394	30,0	
[55-65[360	29,3	373	28,4	
≥ 65	268	21,8	316	24,0	
Département					
Côte d'Or	391	31,8	455	34,6	0,13
Ille et Vilaine	839	68,2	860	65,4	

La distribution par classes d'âge de 10 ans était sensiblement identique chez les cas et les témoins. Les deux tiers des cas et des témoins ont été recrutés en Ille-et-Vilaine, département deux fois plus peuplé que la Côte d'Or.

IV.1-2. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques sont présentées tableau IV.2.

Le niveau d'étude

Le niveau d'éducation des cas était plus élevé que chez les témoins. On observe un odds ratio élevé chez les femmes ayant fait des études supérieures par rapport aux femmes de niveau BEP, CAP ou BEPC (OR=1,4 IC 95% 1,1-1,7).

Cette augmentation du risque était expliquée par les facteurs hormonaux et reproductifs, l'association n'étant plus significative après ajustement sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de traitements hormonaux de la ménopause, les antécédents personnels de maladies bénignes du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein (OR=1,1 IC 95% 0,9-1,4).

La situation familiale

Les cas étaient plus souvent célibataires que les témoins. On observe un odds ratio élevé chez les célibataires par rapport aux femmes mariées (OR=1,7 IC 95% 1,2-2,3).

La catégorie socioprofessionnelle (CSP)

Plus de 56% des femmes étaient classées dans la catégorie des employés, commerçants ou artisans, près d'un quart dans la catégorie des cadres ou professions libérales, et environ 10% dans la catégorie des agricultrices. Dans cette dernière catégorie, l'odds ratio de cancer du sein était significativement diminué, par rapport aux employés, commerçants et artisans (OR=0,6 IC 95% 0,5-0,9).

Tableau IV.2: Caractéristiques socio démographiques

	Cas N=1230		Témoins N=1315		OR	IC 95%
	n	%	n	%		
Niveau d'étude						
Primaire	274	22,3	300	22,8	1,1	[0,9-1,4]
BEP CAP BEPC	438	35,6	515	39,2	1,0	Référence
BAC	168	13,7	196	14,9	1,0	[0,8-1,3]
Etudes supérieures	350	28,5	304	23,1	1,4	[1,1-1,7]
Situation familiale						
Mariée ou vivant maritalement	907	73,7	1008	76,7	1,0	Référence
Célibataire	86	7,0	58	4,4	1,7	[1,2-2,3]
Divorcée ou séparée	134	10,9	129	9,8	1,1	[0,9-1,5]
Veuve	103	8,4	120	9,1	1,0	[0,6-1,3]
Catégorie socioprofessionnelle						
Cadre et profession libérale	324	26,3	303	23,0	1,1	[0,9-1,4]
Employé commerçant artisan	699	56,8	740	56,3	1,0	Référence
Agriculteur	96	7,8	157	11,9	0,6	[0,5-0,9]
Ouvrier	109	8,9	113	8,6	1,0	[0,8-1,4]
NSP	2	0,2	2	0,2	-	-

ORs ajustés sur l'âge et le département

IV.1-3. Facteurs hormonaux et reproductifs – antécédents personnels et familiaux

Le tableau IV.3 décrit les odds ratios associés aux facteurs hormonaux et reproductifs, et aux antécédents médicaux personnels et familiaux.

Conformément à la littérature, nous observons que le risque de cancer du sein augmente avec un âge précoce aux premières règles et une faible parité.

Parmi les femmes non nullipares, le risque de cancer du sein augmente avec un âge tardif à la première grossesse à terme et diminue avec la durée de l'allaitement.

Ménopause

Près de 60% des femmes de notre population étaient ménopausées. La majorité d'entre elles avaient été ménopausées naturellement (49,2%) ou par ovariectomie (3,6%), et un faible pourcentage avaient subi une hystérectomie (5,1%). L'hystérectomie

entraîne un arrêt des règles sans arrêt de la production d'hormones, à l'inverse de l'ovariectomie totale. Nous n'observons pas d'association entre le cancer du sein et l'âge à la ménopause.

Prise de traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Le risque de cancer du sein augmente avec la prise actuelle d'œstro-progestatifs de synthèse (OR=1,6 IC 95% 1,1-2,3). Les odds ratios ne sont pas modifiés avec la prise de traitements hormonaux de la ménopause à base d'œstrogènes seuls ou combinés avec la progestérone naturelle.

Antécédents personnels de maladie bénigne du sein

Trente-neuf pour cent des cas avaient eu des antécédents de maladies bénignes du sein contre vingt neuf pourcent des témoins. Nous observons une association positive et significative avec le cancer du sein (OR=1,5 IC 95% 1,3-1,8).

Antécédents familiaux de cancer du sein

Les femmes ayant des antécédents familiaux au 1er degré de cancer du sein avaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein (OR=1,7 IC 95% 1,4-2,1).

Tableau IV.3: Caractéristiques hormonales et reproductives, antécédents médicaux personnels et familiaux

	Cas N=1230		Témoins N=1315		OR ^[a]	IC 95%
Age aux 1ères règles						
<12	224	18,2	211	16,0	1,1	[0,8-1,4]
12	294	23,9	300	22,8	1,0	Référence
13	286	23,3	288	21,9	1,0	[0,8-1,3]
14	226	18,4	264	20,1	0,9	[0,7-1,1]
≥ 15	184	15,0	239	18,2	0,8	[0,6-1,0]
Inconnu	1	1,3	13	1,0	-	-
Parité						
Nullipare	135	11,0	87	6,6	1,0	Référence
1	195	15,9	174	13,2	0,7	[0,5-1,0]
2	484	39,3	468	35,6	0,7	[0,5-0,9]
3	293	23,8	398	30,3	0,5	[0,3-0,6]
≥ 4	123	10,0	188	14,3	0,4	[0,3-0,6]
Age à la 1ère naissance à terme chez les non-nullipares						
<22	267	24,4	354	28,8	0,9	[0,7-1,2]
22-24	310	28,3	386	31,4	1,0	Référence
25-27	246	22,5	284	23,1	1,0	[0,8-1,3]
>27	272	24,8	204	16,6	1,7	[1,3-2,1]
Durée d'allaitement (semaines) chez les non-nullipares						
N'a jamais allaité	537	43,7	582	44,3	1,0	Référence
<26	404	32,8	455	34,6	1,0	[0,8-1,2]
26-52	96	7,8	116	8,8	0,9	[0,7-1,2]
>52	50	4,1	71	5,4	0,8	[0,5-1,1]
Inconnu	8	0,7	4	0,3	-	-
Statut ménopausique						
pré-ménopause	445	34,3	451	36,2	1,0	Référence
naturelle	602	49,4	650	48,9	0,8	[0,6-1,0]
ovariectomie	42	3,7	49	3,4	0,7	[0,4-1,2]
Autres (dont hystérectomie)	57	6,2	82	4,6	0,6	[0,4-0,9]
Inconnu	84	6,3	83	6,8	-	-
Age à la ménopause chez les femmes ménopausées						
<48	141	18,0	160	18,5	1,0	Référence
[48-50]	189	24,1	193	22,3	1,0	[0,8-1,4]
[51-53]	154	19,6	170	19,7	0,9	[0,7-1,3]
≥ 54	218	27,8	258	29,9	0,9	[0,7-1,2]
Inconnu	83	10,6	83	9,6	-	-
Prise de THM actuelle						
Pas de prise	1045	84,9	1138	86,5	1,0	Référence
Œstrogènes seuls	32	2,6	29	2,2	1,2	[0,7-2,0]
Œstro-progestatifs synthèse	67	5,5	47	3,6	1,6	[1,1-2,3]
Œstro-progestérone	25	2,0	33	2,5	0,8	[0,5-1,4]
NSP	61	5,0	68	5,2	-	-
Antécédents familiaux au 1er degré de cancers du sein						
Non	1015	82,5	1171	89,0	1,0	Référence
Oui	215	17,5	144	11,0	1,7	[1,4-2,2]
Maladie bénigne du sein						
Non	750	61,0	922	70,1	1,0	Référence
Oui	480	39,0	393	29,9	1,5	[1,3-1,8]

ORs ajustés sur l'âge et le département

IV.1-4. Caractéristiques physiques et mode de vie

Le tableau IV.4 décrit les odds ratios associés aux caractéristiques physiques et au mode de vie.

La taille

Nous n'observons pas d'association entre la taille et le cancer du sein.

L'indice de masse corporelle (IMC)

Parmi les femmes de moins de 50 ans, l'IMC est associé de façon inverse au cancer du sein avec un risque accru chez les femmes ayant un IMC < 18,5 (OR=1,9 IC 95% 1,0-3,7) et un risque diminué chez les femmes en surpoids ayant un IMC de 25 et plus (OR=0,6 IC 95% 0,3-0,9). A l'inverse, chez les femmes de 50 ans et plus, nous n'observons aucune association avec le cancer du sein dans nos données, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, où les femmes ménopausées en surpoids ont un risque élevé de cancer du sein.

La consommation de tabac

Soixante pour cent des femmes de notre population étaient non fumeuses. Aucune association n'est observée entre la consommation de tabac et le cancer du sein.

La consommation d'alcool

La consommation d'alcool est exprimée en nombre de verres par semaine. Aucune association n'était observée entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein.

L'activité physique

Nous avons défini l'activité physique de la façon suivante : « a déjà pratiqué une activité physique régulière d'au moins 1 heure par semaine ». Les cas avaient moins souvent d'activité physique que les témoins. Nous observons une association inverse significative entre la pratique d'une activité physique et le risque de cancer du sein. Cette variable n'a pas été explorée de façon plus précise pour le moment dans le cadre de l'étude CECILE, et fera l'objet d'investigations ultérieures plus poussées.

Tableau IV.4: Caractéristiques physiques et mode de vie

	Cas N=1230		Témoins N=1315		OR	IC 95%
	n	%	n	%		
Taille à 20 ans (cm)						
≤ 155	183	14,9	193	14,7	1,0	Référence
]155-160]	349	28,4	389	29,6	1,0	[0,7-1,2]
]160-170]	584	47,5	623	47,4	1,0	[0,8-1,3]
>170	104	8,5	92	7,0	1,2	[0,8-1,7]
NSP	10	0,8	18	1,4	-	-
IMC						
Femmes de moins de 50 ans						
< 18,5 - Maigreur	28	2,3	15	1,1	1,9	[1,0-3,7]
]18,5-25[- Poids normal	276	22,4	285	21,7	1,0	Référence
]25-35[- Surpoids	57	4,6	95	7,2	0,6	[0,4-0,9]
≥ 35 - Obésité morbide	26	2,1	49	3,7	0,6	[0,3-0,9]
NSP	0	0,0	1	0,1	-	-
Femmes de 50 ans et plus						
< 18,5 - Maigreur	15	1,2	20	1,5	0,8	[0,4-1,6]
]18,5-25[- Poids normal	438	35,6	437	33,2	1,0	Référence
]25-35[- Surpoids	254	20,7	266	20,2	1,0	[0,8-1,2]
≥ 35 - Obésité morbide	132	10,7	146	11,1	0,9	[0,7-1,2]
NSP	4	0,3	1	0,1	-	-
Fumeur						
non fumeur	754	61,3	800	60,8	1,0	Référence
Actuel	167	13,6	198	15,1	0,9	[0,7-1,1]
Ancien	309	25,1	317	24,1	1,0	[0,8-1,2]
Paquet.année						
non fumeur	754	61,3	800	60,8	1,0	Référence
≤ 2	113	9,2	131	10,0	0,9	[0,7-1,2]
]3-10]	136	11,1	151	11,5	0,9	[0,7-1,2]
]11-20]	109	8,9	118	9,0	1,0	[0,7-1,3]
> 20	103	8,4	98	7,5	1,1	[0,8-1,5]
NSP	15	1,2	17	1,3	-	-
Consommation d'alcool (verres/semaine) (vie entière)						
jamais ou ≤ 3 v/s	959	78,0	991	75,4	1,0	Référence
]4-7] v/s	154	12,5	187	14,2	0,8	[0,7-1,1]
]8-14] v/s	67	5,4	87	6,6	0,8	[0,6-1,1]
>14 v/s	50	4,1	50	3,8	1,0	[0,7-1,5]
Activité physique						
non	387	31,5	365	27,8	1,0	Référence
oui	843	68,5	950	72,2	0,8	[0,7-1,0]

ORs ajustés sur l'âge et le département

IV.1-5. Caractéristiques des emplois

Les caractéristiques liées à l'emploi sont présentées tableau IV.5.

En moyenne et indépendamment de leur statut cas-témoins, les femmes avaient eu 3,6 emplois, étaient restées environ 10 ans dans leurs emplois respectifs.

Tableau IV.5: Caractéristiques liées à l'emploi

	Cas N=1230		Témoins N=1315		Test de répartition (χ^2) p-value
	n	σ	n	σ	
Nombre d'emplois moyen	3,6	2,05	3,6	2,06	0,93
Durée d'emploi moyen (années)	10,1	8,3	9,3	7,7	0,89
Durée d'emploi totale (années)	27,1	11,7	25,9	12,4	0,09

IV.2- Professions et secteurs d'activité

Les 2545 femmes de notre population ont exercé au total 9255 emplois (hors retraite, longue maladie, chômage ou autres périodes sans activité professionnelle). Ces emplois correspondent à 485 professions (code CITP) différentes exercées dans 436 industries (code NACE sur 4 positions) et regroupées en 56 secteurs d'activité (code NACE sur 2 positions) différents.

IV.2-1. Les professions

Nous avons choisi de présenter les résultats pour les professions comprenant au moins 5 témoins.

Le tableau IV.6 montre les résultats pour l'ensemble des professions avant et après ajustement sur les facteurs hormonaux et reproductifs.

Parmi les cols blancs, nous observons des associations positives et significatives chez les infirmières et sages femmes (CITP 0-71 à 0-73 OR=1,4 IC 95% 1,0-2,1), les enseignantes d'éducation spéciale (CITP 1-35/1-39 OR=2,2 IC 95% 1,1-4,6) ainsi que chez les directrices de commerce de gros et de détail (CITP 4-0 OR=2,1 IC 95% 1,0-4,5). Après ajustement sur les facteurs hormonaux et reproductifs, seules les directrices de commerces de gros et de détail ont une association positive et significative (OR=2,2 IC 95% 1,0-4,8).

Parmi les « cols bleus », l'odds ratio est marginalement élevé chez les ouvrières du textile (CITP 7-5) (OR=2,5 IC 95% 0,9-5,5) et les ouvrières de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matière plastique (CITP 9-0 OR=1,7 IC 95% 0,9-3,3). Après ajustement sur les facteurs hormonaux et reproductifs, l'odds ratio reste élevé chez les ouvrières du textile (OR=2,4 IC 95% 0,9-6,0), ainsi que chez les ouvrières de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matière plastique (OR =1,8 IC 95% 0,9-3,5).

Plusieurs professions sont associées négativement avec le cancer du sein, et les associations sont stables après ajustement sur les facteurs hormonaux reproductifs. 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 employés de maison (CITP 5-4 non ajusté OR=0,8 IC 95% 0,7-1,0), les agricultrices, chefs d'exploitations agricoles (CITP 6-0/6-1 OR=0,7 IC 95% 0,4-1,0) et travailleuses agricoles (CITP 6-2 OR=0,7 IC 95% 0,6-1,0), ainsi que chez les soudeuses (CITP 8-7 OR=0,3 IC 95% 0,1-0,9).

La durée d'exposition peut se traduire ici par la durée d'emplois (< 10 ans, ≥10 ans).

Nous n'observons pas de résultats significatifs, mais nous pouvons tout de même souligner la présence d'un risque augmenté chez les professeurs de 2nd et 3^{ème} degré ayant travaillé au moins 10 ans (OR=1,3 IC 95% 0,9-2,0), mais également pour les tailleuses et couturières (CTIP 7-5) ayant travaillé au moins 10 ans (OR=1,5 IC 95% 0,9-2,6) (tableau IV.7).

IV.2-2. Les secteurs d'activité

L'incidence du cancer du sein est augmentée dans les secteurs de l'industrie chimique (NACE 24 OR=2,1 IC 95% 1,3-3,4) et de la fabrication de produits en céramiques, béton et pierres (NACE 26 OR=2,9 IC 95% 1,1-7,5) (tableau IV.8).

Nous observons également une association négative et significative dans le secteur de l'agriculture, de la chasse et services annexes (NACE 01 OR=0,7 IC 95% 0,6-0,9).

A l'instar des analyses sur les professions, nous avons stratifié sur la durée d'emplois (< 10 ans, ≥10 ans).

Nous observons un risque augmenté chez les femmes ayant travaillé pendant plus de 10 ans dans une industrie automobile (NACE 34 OR=2,6 IC 95% 1,0-6,3 $p_{tendance}=0,10$) (tableau IV.9).

Tableau IV.6: Professions et risque de cancer du sein chez la femme

CITP	Profession	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
0-1	Spécialistes des sciences physico-chimiques	4	7	0,7	[0,2-2,2]	0,5	[0,2-1,9]
0-2/0-3	Architectes, ingénieurs	15	13	1,3	[0,6-2,7]	1,1	[0,5-2,5]
0-5	Biologistes, agronomes	12	15	0,9	[0,4-1,9]	0,8	[0,3-1,6]
0-67/0-68	Pharmaciens	10	14	0,8	[0,4-1,8]	0,8	[0,3-1,8]
0-71 à 0-73	Infirmières et sages femmes	59	48	1,4	[1,0-2,1]	1,3	[0,9-2,0]
0-76/0-79	Physiothérapeutes et ergothérapeutes	12	6	2,2	[0,8-6,0]	2,2	[0,8-5,9]
0-8	Statisticiens, mathématiciens	5	6	0,9	[0,3-3,1]	0,8	[0,2-2,7]
1-1	Comptables	14	14	1,1	[0,5-2,4]	1,1	[0,5-2,4]
1-31/1-32	Professeurs de 2nd degré et 3ème degré	86	75	1,3	[1,0-1,8]	1,1	[0,8-1,6]
1-33	Enseignants du 1er degré	62	64	1,1	[0,8-1,6]	1,0	[0,7-1,4]
1-34	Enseignants préscolaire	13	16	0,9	[0,5-2,0]	0,9	[0,4-1,9]
1-35/1-39	Enseignants d'éducation spéciale	21	11	2,2	[1,1-4,6]	1,8	[0,9-3,9]
1-6/1-7	Artistes	10	8	1,4	[0,6-3,6]	1,3	[0,5-3,4]
1-92/1-94 à 1-99	Sociologues, traducteurs et autres	14	13	1,3	[0,6-2,7]	1,0	[0,5-2,3]
1-93	Travailleurs sociaux	56	58	1,1	[0,8-1,6]	1,0	[0,7-1,5]
2-0/2-1	Directeurs et cadres administratifs supérieurs	29	40	0,8	[0,5-1,3]	0,7	[0,4-1,1]
3-0/3-1	Chefs de groupes d'employés de bureau	39	32	1,4	[0,9-2,2]	1,2	[0,8-2,0]
3-2	Sténographes dactylographes	231	238	1,1	[0,9-1,4]	1,1	[0,9-1,3]
3-3	Employés de comptabilité, caissiers	139	161	1,0	[0,8-1,3]	1,0	[0,7-1,2]
3-4	Opérateurs sur machines à traiter l'information	12	17	0,8	[0,4-1,7]	0,7	[0,3-1,4]
3-5/3-7	Factrices	8	23	0,4	[0,2-0,9]	0,4	[0,2-0,9]
3-8	Opérateurs des téléphones et télégraphes	23	26	1,0	[0,6-1,8]	1,0	[0,6-1,9]
3-9	Personnels administratifs	254	267	1,1	[0,9-1,3]	1,0	[0,9-1,3]
4-0	Directeurs (commerces de gros et de détail)	18	10	2,1	[1,0-4,5]	2,2	[1,0-4,8]
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	38	33	1,3	[0,8-2,1]	1,4	[0,8-2,2]
4-2 à 4-9	Commerciaux	212	239	1,0	[0,8-1,2]	1,0	[0,8-1,3]
5-0 à 5-2	Directeurs, Propriétaires d'hôtels, cafés ou restaurants	29	31	1,1	[0,6-1,8]	1,1	[0,6-1,8]
5-31	Cuisiniers	42	45	1,1	[0,7-1,6]	1,1	[0,7-1,8]
5-32	Serveurs, barmen	65	104	0,7	[0,5-1,0]	0,7	[0,5-1,0]
5-51/5-52	Gardiens d'immeuble et technicienne de surface	125	173	0,8	[0,6-1,0]	0,9	[0,7-1,1]
3-5/3-7	Factrices	8	23	0,4	[0,2-0,9]	0,4	[0,2-0,9]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le département

[b] ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Suite tableau IV.6 page suivante

Suite tableau IV.6: Professions et risque de cancer du sein chez la femme

CITP	Profession	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
3-8	Opérateurs des téléphones et télégraphes	23	26	1,0	[0,6-1,8]	1,0	[0,6-1,9]
3-9	Personnels administratifs	254	267	1,1	[0,9-1,3]	1,0	[0,9-1,3]
4-0	Directeurs (commerces de gros et de détail)	18	10	2,1	[1,0-4,5]	2,2	[1,0-4,8]
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	38	33	1,3	[0,8-2,1]	1,4	[0,8-2,2]
4-2 à 4-9	Commerciaux	212	239	1,0	[0,8-1,2]	1,0	[0,8-1,3]
5-0 à 5-2	Directeurs, Propriétaires d'hôtels, cafés ou restaurants	29	31	1,1	[0,6-1,8]	1,1	[0,6-1,8]
5-31	Cuisiniers	42	45	1,1	[0,7-1,6]	1,1	[0,7-1,8]
5-32	Serveurs, barmen	65	104	0,7	[0,5-1,0]	0,7	[0,5-1,0]
5-4	Employés de maisons	209	287	0,8	[0,7-1,0]	0,9	[0,7-1,1]
5-51/5-52	Gardiens d'immeuble et technicienne de surface	125	173	0,8	[0,6-1,0]	0,9	[0,7-1,1]
5-6	Blanchisseurs, dégraisseurs et presseurs	27	32	0,9	[0,6-1,6]	1,0	[0,6-1,8]
5-7	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté	16	26	0,7	[0,4-1,3]	0,7	[0,4-1,3]
5-99.40/5-99.60	Aides soignant, vétérinaire, pharmacien	91	86	1,2	[0,9-1,6]	1,2	[0,9-1,7]
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitation agricoles	41	83	0,6	[0,4-0,8]	0,7	[0,4-1,0]
6-2	Travailleurs agricoles	107	181	0,7	[0,5-0,9]	0,7	[0,6-1,0]
7-5	Ouvriers du textile	13	7	2,2	[0,9-5,5]	2,4	[0,9-6,0]
7-7	Ouvriers de l'alimentation et des boissons	20	33	0,7	[0,4-1,2]	0,9	[0,5-1,5]
7-9	Tailleurs, couturiers	79	86	1,1	[0,8-1,5]	1,1	[0,8-1,6]
8-0	Bottiers, ouvriers de la chaussure et du cuir	28	29	1,1	[0,6-1,8]	1,2	[0,7-2,1]
8-1	Ebénistes, menuisiers	5	10	0,6	[0,2-1,7]	0,6	[0,2-1,8]
8-3	Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	8	8	1,1	[0,4-3,1]	1,4	[0,5-3,9]
8-4	Ajusteurs-monteurs	19	18	1,2	[0,6-2,3]	1,2	[0,6-2,3]
8-5/8-6	Electriciens, électroniciens	38	54	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,3]
8-7	Soudeuses	5	18	0,3	[0,1-0,9]	0,3	[0,1-0,9]
9-0	Ouvriers de la fab. d'articles en caoutchouc et en matière Plastique	22	15	1,7	[0,9-3,3]	1,8	[0,9-3,5]
9-1	Confectionneurs d'articles en papier et en carton	2	9	0,3	[0,1-1,2]	0,3	[0,1-1,4]
9-2	Compositeurs typographes et travailleurs assimilés	9	12	0,8	[0,4-2,0]	1,0	[0,4-2,3]
9-3	Peintres	5	6	1,0	[0,3-3,2]	0,9	[0,3-3,3]
9-49	Ouvriers à la production et assimilés non classés ailleurs	29	30	1,1	[0,7-1,8]	1,2	[0,7-1,9]
9-7	Dockers et manutentionnaires	57	56	1,2	[0,8-1,7]	1,3	[0,9-1,8]
9-8	Conducteurs d'engins de transport	16	26	0,7	[0,4-1,3]	0,8	[0,4-1,5]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le département

[b] ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Tableau IV.7: Durée d'emplois et risque de cancer du sein chez la femme

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 2nd degré et 3ème 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 1er 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

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Suite tableau IV.7 page suivante

Suite tableau IV.7: Durée d'emplois et risque de cancer du sein chez la femme

CITP	Profession	Toute durée			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			P _{tendance}
		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	Ebénistes, 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	Electriciens, 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 de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matières plastiques	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

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Tableau IV.8: Secteurs d'activité et risque de cancers du sein chez la femme

NACE	Secteurs d'activité	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
01	Agriculture, chasse services annexes	136	218	0,8	[0,6-1,0]	0,7	[0,6-0,9]
15	Industries alimentaires	100	105	1,2	[0,9-1,5]	1,1	[0,8-1,5]
17	Industrie textile	14	12	1,5	[0,7-3,3]	1,4	[0,6-3,0]
18	Industrie de l'habillement et des fourrures	84	78	1,3	[1,0-1,8]	1,2	[0,9-1,7]
19	industrie du cuir et de la chaussure	33	34	1,2	[0,8-2,0]	1,1	[0,7-1,8]
20	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	14	21	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,5]
21	Industrie du papier de carton	3	11	0,3	[0,1-1,2]	0,3	[0,1-1,1]
22	Edition, imprimerie, reproduction	21	30	0,7	[0,4-1,3]	0,8	[0,5-1,4]
24	Industrie chimique	46	26	2,1	[1,3-3,5]	2,1	[1,3-3,4]
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	22	19	1,5	[0,8-2,8]	1,4	[0,7-2,5]
26	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	15	6	2,9	[1,1-7,6]	2,9	[1,1-7,5]
27	Métallurgie	6	7	0,9	[0,3-2,7]	1,0	[0,3-3,0]
28	Travail des métaux	14	21	0,7	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,5]
29	Fabrication de machines et équipements	22	30	0,9	[0,5-1,5]	0,8	[0,5-1,5]
31	Fabrication de machines et appareils électriques	19	14	1,6	[0,8-3,3]	1,6	[0,8-3,2]
32	Fabrication d'équipements et appareils de radio, télévision et communication	36	59	0,7	[0,5-1,1]	0,7	[0,5-1,1]
33	Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	12	17	0,8	[0,4-1,7]	0,8	[0,4-1,7]
34	Industrie automobile	35	33	1,3	[0,8-2,2]	1,2	[0,8-2,0]
36	Fabrication de meubles	33	29	1,4	[0,8-2,3]	1,3	[0,8-2,2]
40	Production et distribution d'électricité, de gaz, de chaleur	9	5	2,1	[0,7-6,5]	2,1	[0,7-6,1]
45	Construction	45	57	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,6-1,3]
50	Commerce et réparation automobile	39	36	1,2	[0,8-1,9]	1,2	[0,8-2,0]
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	82	78	1,2	[0,9-1,6]	1,2	[0,9-1,7]
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	230	274	1,0	[0,8-1,2]	1,0	[0,8-1,2]
55	Hôtels et Restaurants	123	151	1,0	[0,7-1,2]	0,9	[0,7-1,2]
60	Transports terrestres	26	26	1,2	[0,7-2,1]	1,2	[0,7-2,0]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le département

[b] ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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 IV.8 page suivante

Suite tableau IV.8: Secteurs d'activité et risque de cancers du sein chez la femme

NACE	Secteurs d'activité	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
63	Services auxiliaires des transports	11	16	0,8	[0,4-1,8]	0,8	[0,4-1,7]
64	Postes et télécommunications	39	57	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,2]
65	Intermédiation financière	54	54	1,0	[0,7-1,5]	1,1	[0,8-1,7]
66	Assurance	43	34	1,4	[0,9-2,2]	1,5	[0,9-2,3]
70	Activités immobilières	25	22	1,4	[0,8-2,4]	1,3	[0,7-2,3]
72	Activités informatiques	6	10	0,7	[0,2-1,8]	0,7	[0,2-1,9]
73	Recherche-développement	9	15	0,6	[0,3-1,5]	0,7	[0,3-1,6]
74	Services fournis principalement aux entreprises	117	116	1,1	[0,9-1,5]	1,2	[0,9-1,5]
75	Administration publique	177	176	1,1	[0,9-1,4]	1,2	[0,9-1,4]
80	Education	264	268	1,0	[0,9-1,2]	1,1	[1,0-1,4]
85	Activités et action sociale	369	436	1,0	[0,8-1,1]	1,0	[0,8-1,1]
91	Activités associatives	19	24	0,8	[0,5-1,6]	0,9	[0,5-1,7]
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	29	36	0,8	[0,5-1,4]	0,9	[0,6-1,5]
93	Services personnels	41	48	1,0	[0,7-1,5]	1,0	[0,6-1,5]
95	Services domestiques	136	156	1,0	[0,8-1,3]	1,0	[0,8-1,3]

[a] ORs ajustés sur l'âge et le département

[b] ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

Tableau IV.9 : Durée d'emplois dans un secteur défini et risque de cancer 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 de carton	3/11	0,3	[0,1-1,2]	3/9	0,5	[0,1-1,9]	0/2	-	-	0,08
22	Edition, 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	Fab. 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	Fab. 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

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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 IV.9 page suivante

Suite tableau IV.9: Durée d'emplois dans un secteur défini et risque de cancer 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%	
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	Education	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

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

IV.3- Expositions professionnelles aux solvants

IV.3-1. Exposition aux solvants pétroliers

D'après la matrice emplois-expositions, 15,2% des témoins et 12,4% des cas de l'étude ont occupé un emploi potentiellement exposé à un dérivé pétrolier (tableau IV.10). (A noter : En tenant compte des probabilités d'exposition dans les emplois considérés comme exposés dans la matrice, on peut estimer que la proportion de témoins réellement exposés au benzène est de 2%). Pour chacun des dérivés pétroliers pris séparément, 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 ($OR_b = 0,8$ (0,7-1,1)). Après ajustement des solvants pétroliers les uns par rapport aux autres, les odds ratios (OR_c) ne sont modifiés que faiblement.

Nous analyserons par la suite les expositions au benzène.

Tableau IV.10: Emploi dans des métiers potentiellement exposés aux solvants pétroliers (oui/non) et cancer du sein

	Cas		Témoins		OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
	N=1230		N=1315							
	n	%	n	%						
Tous solvants pétroliers	152	12,4	200	15,2	0,8	[0,6-1,0]	0,8	[0,7-1,1]		
Benzène	45	3,7	63	4,8	0,8	[0,5-1,1]	0,8	[0,5-1,2]	0,9	[0,5-1,7]
<i>Type de dérivés pétroliers:</i>										
Essence spéciale	49	4,0	62	4,7	0,8	[0,6-1,2]	0,9	[0,6-1,3]	0,6	[0,2-1,6]
Essence carburant	9	0,7	17	1,3	0,6	[0,3-1,3]	0,6	[0,3-1,4]	1,0	[0,6-1,7]
White spirit	102	8,3	134	10,2	0,8	[0,6-1,1]	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	[0,6-1,3]	0,9	[0,5-1,7]

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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

[c] OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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)

IV.3-2. Exposition aux solvants chlorés

D'après la matrice emplois-expositions solvants chlorés, 15,1% des témoins et 12,4% des cas ont occupé un emploi potentiellement exposé (tableau IV.11). (A noter : En tenant compte des probabilités d'exposition dans les emplois considérés comme exposés dans la matrice, on peut estimer que la proportion de témoins réellement exposés au benzène est de 2,3%). Pour chacun des solvants chlorés pris séparément, la proportion de femmes témoins ayant occupé un emploi potentiellement exposé varie

entre 1,1% (chloroforme) et 9,7% (trichloréthylène). Les femmes ayant occupé un emploi exposé à un solvant pétrolier à un moment quelconque de leur vie professionnelle ne présentent pas de risque accru de cancer du sein ($OR_b = 0,8$ (0,7-1,1) après ajustement sur les facteurs de risques établis des cancers du sein.

Du fait de la prévalence d'exposition relativement plus élevée pour le TCE, seule cette exposition est détaillée par la suite.

Tableau IV.11: Prévalence de l'exposition aux solvants chlorés et risque de cancer du sein

	Cas N=1230		Témoins N=1315		OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
	n	%	n	%						
	Tous solvants chlorés	153	12,4	199						
Trichloréthylène	115	9,3	128	9,7	0,9	[0,7-1,1]	1,0	[0,7-1,3]	1,0	[0,8-1,4]
Perchloroéthylène	20	1,6	26	2,0	0,7	[0,4-1,2]	0,8	[0,5-1,6]	1,1	[0,5-2,2]
Chloroforme	16	1,3	14	1,1	1,3	[0,6-2,7]	1,1	[0,5-2,3]	2,6	[0,8-9,2]
Tétrachlorure de méthane	16	1,3	23	1,7	0,8	[0,4-1,4]	0,6	[0,3-1,3]	0,4	[0,1-1,2]

[a] ORs ajustés sur l'âge le département

[b] OR ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

[c] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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 (aver/never)

IV.3-3. Lien entre l'exposition au benzène et l'exposition au trichloréthylène

Les expositions au benzène et au TCE ne sont pas indépendantes : ainsi, parmi les 45 femmes exposées au benzène, 29 (64%) sont également exposées au TCE alors que chez les 1185 femmes non exposées au benzène, seules 102 (9%) sont exposées au TCE. Le coefficient de corrélation (Evans DB et al, 1987) entre exposition cumulée vie entière au benzène et exposition cumulée vie entière au TCE est de 0,34 ($p < 0,001$). Nous présentons également les ORs du benzène ajustés sur le TCE et inversement du fait des effets de confusion possibles entre expositions.

Tableau IV.12: Tableau de contingence: benzène (ever/never) x TCE (ever/never).

		TCE		
		E-	E+	Total
Benzène	E-	1083 91,40%	102 8,60%	1185 100%
	E+	16 35,60%	29 64,40%	45 100%
Total		1099 89,40%	131 10,70%	1230 100%

$Khi^2=142,04$ $p < 0,0001$

IV.3-4. Odds ratios pour différents indices d'exposition

Nous présentons des résultats détaillés portant sur l'exposition au benzène et au TCE. Comme indiqué dans la partie matériel et méthodes, et comme pour les cancers du sein chez l'homme, nous avons étudié le risque de cancer du sein en fonction de différents indices d'exposition à chacun de ces composés :

- Probabilité, fréquence et intensité d'exposition maximales déterminées d'après la matrice emplois-expositions pour chaque individu au cours de sa carrière
- durée d'exposition en année
- Scores d'exposition cumulés vie entière (produits des probabilité x fréquence x intensité sur toute la durée de l'histoire professionnelle). Ces scores d'exposition vie entière ont également été calculés en tenant compte de temps de latence, c'est-à-dire en excluant les expositions survenues dans les 10 ou les 20 années précédant le diagnostic du cancer (ou la date de référence correspondante chez les témoins). Enfin, afin d'apprécier l'effet des emplois ayant de faibles probabilités d'exposition, les scores d'exposition cumulés ont aussi été calculés en ne tenant compte que des emplois où la matrice indiquait une exposition chez au moins 10% des salariés.
- Exposition moyenne annuelle : il s'agit du rapport entre le score d'exposition cumulée vie entière et la durée d'exposition en année

Nous présentons les odds ratios avec les ajustements de base sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

IV.3-3.1. Benzène

Quels que soient les indices d'exposition utilisés, nous n'observons aucune association entre l'exposition au benzène et le cancer du sein chez la femme (tableau IV.12). 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 (tableau IV.13).

Nous avons envisagé l'hypothèse que l'absence d'association puisse être liée aux très faibles niveaux d'exposition des femmes, par rapport aux hommes. Nous avons ainsi utilisé un découpage des scores d'exposition cumulée faisant apparaître les mêmes classes d'exposition que chez les hommes (tableau IV.14). Le nombre de femmes exposées dans la classe d'exposition la plus élevée (au-delà de 1,25 ppm.années) est faible, et ne met pas en évidence l'existence d'un risque accru de cancer du sein ($OR_b=1,2$

IC 95% 0,4-3,2).

Tableau IV.13: Exposition professionnelle au benzène et risque de cancer du sein chez la femme

	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Indices bruts maximum de la matrice								
Probabilité maximale								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-10]	20	25	0,8	[0,5-1,5]	0,9	[0,5-1,7]	1,0	[0,5-1,9]
]10-50]	10	12	0,9	[0,4-2,1]	1,0	[0,4-2,4]	1,0	[0,4-2,4]
]50-90]	8	14	0,6	[0,3-1,5]	0,7	[0,3-1,6]	0,6	[0,2-1,7]
≥ 90	7	12	0,6	[0,2-1,6]	0,6	[0,2-1,6]	0,7	[0,2-1,8]
				<i>p</i> _{tendance} =0,13		<i>p</i> _{tendance} =0,20		<i>p</i> _{tendance} =0,25
Intensité maximale (ppm)								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[0,1-1[16	27	0,6	[0,3-1,2]	0,7	[0,4-1,3]	0,7	[0,3-1,4]
[1-5[25	31	0,9	[0,5-1,5]	0,9	[0,5-1,6]	1,0	[0,5-1,8]
≥ 5	4	5	0,9	[0,2-3,2]	0,9	[0,7-1,0]	0,8	[0,5-1,4]
				<i>p</i> _{tendance} =0,57		<i>p</i> _{tendance} =0,75		<i>p</i> _{tendance} =0,94
Fréquence maximale								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[0,5-5[20	31	0,7	[0,4-1,2]	0,7	[0,4-1,3]	0,7	[0,4-1,4]
[5-30[23	29	0,8	[0,5-1,5]	0,9	[0,5-1,7]	1,0	[0,5-1,9]
[30-70[2	3	0,7	[0,1-4,1]	1,0	[0,2-6,0]	1,0	[0,2-6,6]
				<i>p</i> _{tendance} =0,38		<i>p</i> _{tendance} =0,74		<i>p</i> _{tendance} =0,96
Durée d'exposition (année)								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-5]	26	37	0,7	[0,4-1,2]	0,8	[0,5-1,4]	0,9	[0,5-1,6]
]5-10]	7	11	0,7	[0,3-1,8]	0,7	[0,3-1,8]	0,7	[0,2-1,9]
>10	12	15	0,9	[0,4-1,8]	0,9	[0,4-2,0]	0,9	[0,4-2,1]
				<i>p</i> _{tendance} =0,33		<i>p</i> _{tendance} =0,47		<i>p</i> _{tendance} =0,74
Exposition cumulée vie entière (ppm.année)								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	15	21	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,6]	0,9	[0,4-1,8]
0,04 ≥ Icum < 0,33	17	20	0,9	[0,5-1,8]	1,0	[0,5-2,0]	1,0	[0,5-2,1]
Icum ≥ 0,33	13	22	0,6	[0,3-1,2]	0,7	[0,3-1,4]	0,7	[0,3-1,5]
				<i>p</i> _{tendance} =0,18		<i>p</i> _{tendance} =0,27		<i>p</i> _{tendance} =0,43
Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm.année)								
non exposées	1187	1253	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	15	21	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,6]	0,9	[0,4-1,8]
0,04 ≥ Icum < 0,33	14	20	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,7]
Icum ≥ 0,33	14	21	0,7	[0,4-1,4]	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,7]
				<i>p</i> _{tendance} =0,29		<i>p</i> _{tendance} =0,42		<i>p</i> _{tendance} =0,56
Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm.année)								
non exposées	1187	1254	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	15	20	0,8	[0,4-1,6]	0,9	[0,4-1,7]	0,9	[0,5-1,9]
0,04 ≥ Icum < 0,33	14	20	0,7	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,7]
Icum ≥ 0,33	14	21	0,7	[0,4-1,4]	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,7]
				<i>p</i> _{tendance} =0,29		<i>p</i> _{tendance} =0,44		<i>p</i> _{tendance} =0,55
Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition > 10%								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,11	7	10	0,8	[0,3-2,0]	1,0	[0,3-2,7]	1,0	[0,4-2,9]
0,11 ≥ Icum < 0,83	18	8	0,7	[0,3-1,6]	0,7	[0,3-1,7]	0,7	[0,3-1,9]
Icum ≥ 0,83	9	9	0,8	[0,3-1,9]	0,8	[0,3-1,9]	0,9	[0,3-2,2]
				<i>p</i> _{tendance} =0,51		<i>p</i> _{tendance} =0,54		<i>p</i> _{tendance} =0,74
Exposition moyenne annuelle (ppm)								
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,01	15	21	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,7]
0,01 ≥ Icum < 0,06	17	22	0,8	[0,4-1,6]	1,0	[0,5-1,9]	1,0	[0,5-2,0]
Icum ≥ 0,06	13	20	0,7	[0,3-1,4]	0,7	[0,3-1,5]	0,8	[0,3-1,6]
				<i>p</i> _{tendance} =0,27		<i>p</i> _{tendance} =0,36		<i>p</i> _{tendance} =0,58

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

[c] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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, autres solvants pétroliers (ever/nerver), exposition au trichloréthylène (variable en classe).

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

	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Exposition cumulée vie entière Femmes de moins de 50 ans (ppm.année)								
non exposées	383	433	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	1	3	0,3	[0,0-3,4]	0,3	[0,0-3,4]	0,3	[0,0-3,4]
0,04 ≥ Icum < 0,33	2	4	0,6	[0,1-3,4]	0,6	[0,1-3,4]	0,6	[0,1-3,4]
Icum ≥ 0,33	1	5	0,2	[0,0-2,0]	0,2	[0,0-2,0]	0,2	[0,0-2,0]
				<i>p</i> tendance=0,18		<i>p</i> tendance=0,41		<i>p</i> tendance=0,48
Exposition cumulée vie entière Femmes de 50 ans et plus (ppm.année)								
non exposées	802	819	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	14	18	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,7]	0,8	[0,4-1,8]
0,04 ≥ Icum < 0,33	15	16	1,0	[0,5-2,0]	1,1	[0,5-2,3]	1,1	[0,5-2,3]
Icum ≥ 0,33	12	17	0,7	[0,3-1,5]	0,8	[0,4-1,7]	0,7	[0,3-1,7]
				<i>p</i> tendance=0,42		<i>p</i> tendance=0,75		<i>p</i> tendance=0,48
Récepteurs Hormonaux								
ER+								
non exposées	920	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	14	21	0,9	[0,5-1,8]	1,0	[0,5-2,0]	1,1	[0,5-2,3]
0,04 ≥ Icum < 0,33	14	20	1,0	[0,5-1,9]	1,1	[0,5-2,2]	1,1	[0,5-2,3]
Icum ≥ 0,33	12	22	0,7	[0,4-1,5]	0,8	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,8]
				<i>p</i> tendance=0,28		<i>p</i> tendance=0,49		<i>p</i> tendance=0,59
ER-								
non exposées	179	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
exposées	3	63	0,4	[0,1;1,2]	0,4	[0,1;1,3]	0,4	[0,1;1,6]
				<i>p</i> tendance=0,14		<i>p</i> tendance=0,10		<i>p</i> tendance=0,25
Exposition cumulée vie entière : cancers invasifs seulement								
non exposées	1054	1252	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,04	12	21	0,7	[0,3-1,4]	0,7	[0,3-1,5]	0,8	[0,4-1,7]
0,04 ≥ Icum < 0,33	16	20	1,0	[0,5-1,9]	1,1	[0,5-2,1]	1,1	[0,5-2,4]
Icum ≥ 0,33	12	22	0,6	[0,3-1,3]	0,7	[0,3-1,4]	0,7	[0,3-1,6]
				<i>p</i> tendance=0,23		<i>p</i> tendance=0,30		<i>p</i> tendance=0,51

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

[c] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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, autres solvants pétroliers (ever/nerver), exposition au trichloréthylène (variable en classe).

Tableau IV.15: Scores d'exposition cumulée vie entière utilisant un découpage en classes calqué sur celui des cancers du sein chez l'homme

	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
non exposées	1185	1252	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,13	24	38	0,7	[0,4-1,1]	0,7	[0,4-1,3]
0,13 ≥ Icum < 1,25	12	17	0,7	[0,4-1,6]	0,8	[0,4-1,7]
Icum ≥ 1,25	9	8	1,2	[0,5-3,1]	1,2	[0,4-3,2]
				<i>p</i> tendance=0,75		<i>p</i> tendance=0,61

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

IV.3-3.2. Trichloréthylène

Quels que soient les indices d'exposition utilisés, le cancer du sein chez la femme n'est pas associé à l'exposition au TCE (tableau IV.15). Les analyses stratifiées en fonction du groupe d'âge (<50, ≥ 50 ans), des récepteurs hormonaux (ER+, ER-) ou restreintes aux tumeurs invasives ne permettent pas de mettre en évidence d'association avec l'exposition au TCE (tableau IV.16).

De façon similaire, il est possible que les très faibles niveaux d'exposition au TCE chez les femmes expliquent l'absence d'association observée. De nouveau, nous avons calqué le découpage en classe des scores d'exposition cumulés chez les femmes à celui des hommes (tableau IV.17). Peu de femmes sont fortement exposées au TCE dans la classe d'exposition la plus élevée (8 témoins (0,6%) au-delà de 30,62 ppm.années), et nous ne pouvons mettre en évidence un risque accru de cancer du sein ($OR_b=1,2$ IC 95% 0,6-3,2).

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

	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Indices bruts maximum de la matrice								
Probabilité maximale								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[1-10]	59	77	0,8	[0,6-1,1]	0,8	[0,6-1,2]	0,8	[0,6-1,2]
[11-20]	45	47	1,0	[0,7-1,5]	1,1	[0,7-1,7]	1,2	[0,7-1,8]
≥ 21	27	31	0,9	[0,6-1,0]	1,1	[0,6-1,8]	1,2	[0,6-2,1]
			<i>p</i> _{tendance} =0,46		<i>p</i> _{tendance} =0,93		<i>p</i> _{tendance} =0,77	
Intensité maximale (ppm)								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[5-50]	103	125	0,9	[0,7-1,1]	0,9	[0,7-1,2]	1,0	[0,7-1,3]
≥ 51	28	30	1,0	[0,6-1,7]	1,1	[0,6-1,9]	1,2	[0,7-2,1]
			<i>p</i> _{tendance} =0,31		<i>p</i> _{tendance} =0,61		<i>p</i> _{tendance} =0,88	
Fréquence maximale								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
[11-20]	65	83	0,8	[0,6-1,2]	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,7-1,4]
[21-30]	63	67	1,0	[0,7-1,4]	1,0	[0,7-1,5]	1,1	[0,7-1,6]
≥ 31	3	5	0,6	[0,1-2,6]	0,6	[0,1-2,9]	0,8	[0,2-3,7]
			<i>p</i> _{tendance} =0,41		<i>p</i> _{tendance} =0,75		<i>p</i> _{tendance} =0,95	
Durée d'exposition (année)								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
]0-5]	59	69	0,9	[0,6-1,3]	1,0	[0,7-1,4]	1,0	[0,7-1,5]
]5-10]	20	33	0,6	[0,4-1,1]	0,7	[0,4-1,3]	0,7	[0,4-1,3]
>10	52	53	1,0	[0,7-1,5]	1,1	[0,7-1,7]	1,2	[0,8-1,8]
			<i>p</i> _{tendance} =0,75		<i>p</i> _{tendance} =0,89		<i>p</i> _{tendance} =0,99	
Exposition cumulée vie entière (ppm.année)								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	36	51	0,7	[0,5-1,1]	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,3]
1,71 ≥ Icum < 6,56	42	51	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,6-1,4]	1,0	[0,6-1,5]
Icum ≥ 6,56	53	53	1,1	[0,7-1,6]	1,2	[0,8-1,7]	1,3	[0,8-2,0]
			<i>p</i> _{tendance} =0,84		<i>p</i> _{tendance} =0,47		<i>p</i> _{tendance} =0,26	
Exposition cumulée vie entière latence 10 ans (ppm.année)								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	36	51	0,8	[0,5-1,1]	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,3]
1,71 ≥ Icum < 6,56	42	53	0,9	[0,5-1,3]	0,9	[0,6-1,4]	1,0	[0,6-1,5]
Icum ≥ 6,56	53	51	1,3	[0,7-1,6]	1,2	[0,8-1,7]	1,3	[0,8-2]
			<i>p</i> _{tendance} =0,86		<i>p</i> _{tendance} =0,49		<i>p</i> _{tendance} =0,25	
Exposition cumulée vie entière latence 20 ans (ppm.année)								
non exposées	1109	1178	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	39	37	1,1	[0,7-1,6]	1,2	[0,7-1,8]	1,2	[0,8-2,0]
1,71 ≥ Icum < 6,56	39	54	0,7	[0,5-1,2]	0,9	[0,5-1,4]	0,9	[0,5-1,5]
Icum ≥ 6,56	43	46	1,0	[0,6-1,5]	1,0	[0,7-1,6]	1,1	[0,7-1,8]
			<i>p</i> _{tendance} =0,70		<i>p</i> _{tendance} =0,75		<i>p</i> _{tendance} =0,65	
Exposition cumulée vie entière, probabilité d'exposition > 10%								
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 4,28	23	23	1,0	[0,6-1,8]	1,2	[0,7-2,2]	1,3	[0,7-2,3]
4,28 ≥ Icum < 16,39	19	27	0,7	[0,4-1,3]	0,8	[0,5-1,6]	0,9	[0,5-1,7]
Icum ≥ 16,39	30	27	1,2	[0,7-2,0]	1,3	[0,8-2,2]	1,5	[0,8-2,6]
			<i>p</i> _{tendance} =0,71		<i>p</i> _{tendance} =0,43		<i>p</i> _{tendance} =0,27	
Exposition moyenne annuelle (ppm)								
nonexposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 0,28	29	51	0,6	[0,4-0,9]	0,6	[0,4-1,0]	0,6	[0,4-1,0]
0,28 ≥ Icum < 0,81	58	49	1,2	[0,8-1,8]	1,4	[0,9-2,1]	1,4	[0,9-2,1]
Icum ≥ 0,81	44	55	0,8	[0,6-1,3]	0,9	[0,6-1,4]	1,0	[0,6-1,6]
			<i>p</i> _{tendance} =0,47		<i>p</i> _{tendance} =0,93		<i>p</i> _{tendance} =0,46	

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

[c] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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, autres solvants pétroliers (ever/nerver), exposition au trichloréthylène (variable en classe).

Tableau IV.17: 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 seulement)

	Cas N=1230	Témoins N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%	OR ^[c]	IC 95%
Exposition cumulée vie entière Femmes de moins de 50 ans (ppm.année)								
non exposées	359	408	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	11	16	0,8	[0,3-1,7]	0,7	[0,4-1,3]	0,8	[0,5-1,4]
1,71 ≥ Icum < 6,56	7	9	1,0	[0,4-2,6]	0,9	[0,6-1,5]	1,0	[0,6-1,6]
Icum ≥ 6,56	10	12	1,0	[0,4-2,3]	1,2	[0,7-1,9]	1,3	[0,8-2,1]
			<i>p</i> _{tendance} =0,95		<i>p</i> _{tendance} =0,51		<i>p</i> _{tendance} =0,32	
Exposition cumulée vie entière Femmes de 50 ans et plus (ppm.année)								
non exposées	740	752	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	25	35	0,7	[0,4-1,2]	0,7	[0,4-1,3]	0,8	[0,5-1,4]
1,71 ≥ Icum < 6,56	35	42	0,8	[0,5-1,3]	0,9	[0,6-1,5]	1,0	[0,6-1,6]
Icum ≥ 6,56	43	41	1,1	[0,7-1,6]	1,2	[0,7-1,9]	1,3	[0,8-2,1]
			<i>p</i> _{tendance} =0,90		<i>p</i> _{tendance} =0,51		<i>p</i> _{tendance} =0,32	
Récepteurs Hormonaux								
ER+								
non exposées	159	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	9	51	1,2	[0,6-2,6]	1,4	[0,7-3,0]	1,8	[0,8-4,0]
1,71 ≥ Icum < 6,56	6	51	0,9	[0,4-2,3]	1,0	[0,4-2,5]	1,3	[0,5-3,3]
Icum ≥ 6,56	8	53	1,2	[0,6-2,7]	1,3	[0,6-2,9]	1,9	[0,8-4,5]
			<i>p</i> _{tendance} =0,60		<i>p</i> _{tendance} =0,49		<i>p</i> _{tendance} =0,14	
ER-								
non exposées	860	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	25	51	0,7	[0,4-1,1]	0,7	[0,4-1,1]	0,7	[0,4-1,2]
1,71 ≥ Icum < 6,56	36	51	0,9	[0,6-1,5]	1,0	[0,7-1,6]	1,1	[0,7-1,8]
Icum ≥ 6,56	39	53	1,0	[0,6-1,5]	1,1	[0,7-1,7]	1,2	[0,7-1,9]
			<i>p</i> _{tendance} =0,89		<i>p</i> _{tendance} =0,72		<i>p</i> _{tendance} =0,51	
Exposition cumulée vie entière: cancers invasifs seulement								
non exposées	979	1160	1,0	Référence	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 1,71	32	51	0,7	[0,5-1,2]	0,7	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,3]
1,71 ≥ Icum < 6,56	38	51	0,9	[0,6-1,4]	1,0	[0,6-1,5]	1,0	[0,6-1,6]
Icum ≥ 6,56	45	53	1,0	[0,7-1,5]	1,1	[0,7-1,7]	1,2	[0,8-1,9]
			<i>p</i> _{tendance} =0,99		<i>p</i> _{tendance} =0,65		<i>p</i> _{tendance} =0,37	

[a] ORs ajustés sur l'âge le département.

[b] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

[c] ORs ajustés sur l'âge le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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, autres solvants pétroliers (ever/nerver), exposition au trichloréthylène (variable en classe).

Tableau IV.18: Scores d'exposition cumulés vie entières utilisant un découpage en classes claqué sur celui des cancers du sein chez l'homme

	Cas N=1230	Témoins s N=1315	OR ^[a]	IC 95%	OR ^[b]	IC 95%
non exposées	1099	1160	1,0	Référence	1,0	Référence
Icum < 8,49	87	109	0,8	[0,6-1,1]	0,9	[0,7-1,2]
8,49 ≥ Icum < 30,67	29	33	0,9	[0,6-1,5]	1,0	[0,6-1,7]
Icum ≥ 30,67	15	13	1,2	[0,6-2,6]	1,2	[0,6-2,6]
			<i>p</i> _{tendance} =0,75		<i>p</i> _{tendance} =0,61	

[a] OR ajustés sur l'âge le département

[b] 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.

IV.4- Discussion

Nous avons étudié le risque de cancer du sein féminin par profession et secteur d'activité, ainsi que l'exposition professionnelle aux solvants à partir d'une large étude cas-témoins en population générale, qui ne possède pas d'équivalent en France. Nous observons des augmentations ou des diminutions des odds ratios dans certaines professions. Certaines d'entre-elles méritent d'être signalées, même si elles sont modérées et n'atteignent pas toujours le seuil de signification statistique, car elles peuvent fournir des pistes pour identifier des cancérogènes présents au poste de travail qui pourraient faire l'objet d'investigations ultérieures spécifiques. Nous avons également constaté que la prévalence 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 décrite dans la Partie III. Aucune association entre le cancer du sein féminin et l'exposition aux solvants, déterminée sur la base de matrices emplois-expositions, n'a pu être mise en évidence.

IV.4-1. Validité de l'étude

IV.4-1.1. Biais de sélection

Les cas ont été recrutés dans les principaux centres hospitaliers publics ou privés de Côte d'Or et d'Ille-et-Vilaine. L'objectif était d'obtenir un recrutement des cas incidents âgés de moins de 75 ans au cours de la période d'étude aussi exhaustif que possible parmi les femmes résidant dans les deux départements. Le nombre de cas identifiés était proche du nombre de cas attendus, basés sur les taux d'incidence de cancer du sein en France (Belot A et al, 2008) et sur la répartition par âge de la population. Le taux de participation des cas identifiés 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. L'utilisation de quotas par catégorie socioprofessionnelle visait à obtenir un groupe témoin dont la répartition par CSP était identique à celle de la population des femmes de chaque département, et a permis de contrôler les biais de sélection. Près de 80% des témoins sélectionnés par téléphone ont finalement participé à l'entretien en face-à-face réalisé par une enquêtrice.

IV.4-1.2. Erreurs de classement

Comme dans toute enquête cas-témoins, l'utilisation d'un questionnaire peut être à l'origine d'erreurs ou de biais de mémoire. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé lors d'interviews effectuées dans les mêmes conditions et avec les mêmes enquêtrices pour les cas et les témoins pour éviter d'introduire autant que possible des erreurs de classement différentielles. Par ailleurs, les sujets n'étaient pas informés des objectifs de recherche de l'étude afin d'éviter les biais de mémoire. Enfin, les questions posées ont été le plus souvent possible basées sur des éléments facilement mémorisables (nombre et issue de chaque grossesse, professions occupées plus de 6 mois, etc.).

L'historique professionnel de chaque femme a été obtenu au cours de l'entretien et peut lui aussi être à l'origine d'erreurs ou d'oublis. Toutefois, le nombre moyen d'emplois et la durée totale d'activité étaient proches chez les cas et chez les témoins. Par ailleurs, le codage des professions et des branches d'activité a été fait à l'aveugle du statut cas-témoins, par des codeurs spécialement formés. Ces éléments indiquent que les éventuelles erreurs de classement sur la profession sont vraisemblablement non différentielles.

Les expositions professionnelles ont été évaluées à l'aide de matrices emplois-expositions. Par construction, l'utilisation d'une matrice emplois-expositions entraîne des erreurs de classement sur l'exposition, puisqu'elle attribue à chaque sujet une valeur d'exposition moyenne correspondant à l'emploi occupé, sans tenir compte de la variabilité des expositions au sein d'une même profession. Toutefois, les erreurs de classement sont là aussi non différentielles.

IV.4-1.3. Confusion

La possibilité d'ajuster de façon fine sur les facteurs de risque bien établis de cancer du sein pour l'étude des facteurs de risque professionnels constitue l'un des avantages majeurs de notre étude. Les facteurs de risque reproductifs, hormonaux, ou associés au mode de vie sont en effet fortement 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. Ainsi, sans prise en compte de ces facteurs de risque, il est difficile de déduire l'effet propre de la profession ou des expositions professionnelles dans l'apparition d'un cancer du sein. En accord avec la littérature (Menvielle G et al, 2010), nous constatons que les femmes ayant le niveau d'éducation le plus élevé ont un risque significativement augmenté de

développer un cancer du sein, par rapport aux femmes ayant un faible niveau d'éducation (OR=1,4 IC 95% 1,1-1,7). Après ajustement sur les facteurs hormonaux et reproductifs, l'odds ratio associé au niveau d'éducation élevé était diminué (OR=1,1 IC 95% 0,9-1,4), témoignant de l'effet d'une plus faible parité et d'un âge plus tardif à la première grossesse chez les femmes les plus éduquées.

IV.4-1.4. Puissance de l'étude

Cette étude est de taille suffisamment importante pour détecter un odds ratio de 2,4 avec une prévalence de l'exposition des témoins de 1%, une puissance à 80% et une erreur de 1^{ère} espèce de 5%.

IV.4-2. Professions et Secteurs d'activité

En France, comme dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence du cancer du sein a fortement augmenté ces dernières années (Trétarre B et al, 2004). 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 (Madigan MP et al, 1995). L'hypothèse que le cancer du sein pourrait être associé à des expositions professionnelles ou environnementales a été avancée (Brody JG et al, 2003), mais à l'exception des radiations ionisantes, aucune d'entre elles n'a été clairement identifiée jusqu'à présent dans les études épidémiologiques, comme étant à l'origine d'un risque accru.

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. Les études réalisées jusqu'à présent sur le risque de cancer du sein féminin en fonction de la profession n'ont toutefois pas permis de dégager clairement des résultats convaincants (Voir études présentées en annexe : (Band PR et al, 2000; Calle EE et al, 1998; Coogan PF et al, 1996; Duell EJ et al, 2000; Gardner KM et al, 2002; Ji BT et al, 2008; Peplonska B et al, 2007; Petralia SA et al, 1998; Petralia SA et al, 1999; Shaham J et al, 2006; Teitelbaum SL et al, 2003)). L'existence d'un risque élevé de cancer du sein dans les professions de type « cols blancs » ressort comme l'un des résultats les plus marquants (Band, et al. 2000; Gardner, et al. 2002; Goldberg and Labreche 1996; Ji, et al. 2008 ; Peplonska, et al. 2007; Shaham, et al. 2006; Teitelbaum, et al. 2003), mais ces

résultats reflètent vraisemblablement un effet de confusion lié à des facteurs de risque associés à un statut socio-économique élevé (faible parité, âge tardif à la première grossesse) insuffisamment pris en compte dans les études, plutôt que l'effet d'expositions professionnelles spécifiques. Jusqu'à présent, seul un petit nombre d'études sur le cancer du sein par profession ont pris en compte de façon fine ces facteurs de confusion.

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels de type hormonal, reproductif, ou associés aux antécédents personnels et familiaux, nous observons des odds ratios augmentés dans des professions nécessitant un niveau d'éducation élevé comme les physiothérapeutes et ergothérapeutes ou les enseignantes d'éducation spéciale. Il est possible que d'autres facteurs de confusion non pris en compte expliquent ces résultats, tels que des facteurs associés à l'alimentation, aux conditions de vie ou au manque d'activité physique.

A côté des odds ratios augmentés chez les femmes « cols blancs », d'autres augmentations du risque observées dans notre étude méritent d'être relevées, malgré les niveaux modérés des odds ratios 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'odds ratio 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 (Lie JA et al, 2003), et du fait de leurs horaires de travail décalés, le travail posté ayant été associé au cancer du sein depuis une dizaine d'années (Davis S et al, 2006; O'Leary ES et al, 2006; Pesch B et al, 2010; Schernhammer ES et al, 2001; Schernhammer ES et al, 2006). Une augmentation de l'incidence des cancers du sein chez les infirmières a été observé dans plusieurs études (Band PR et al, 2000; Kjaer TK et al, 2009; Lie JA et al, 2007; Petralia SA et al, 1998; Pollan M et al, 1999; Pukkala E et al, 2009) suggérant le rôle d'expositions professionnelles. Dans notre étude, nous nous proposons, dans un premier temps, d'examiner le rôle du travail posté qui pourrait expliquer les faibles augmentations de risque observées.

Nous avons également observé des odds ratios 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 (Kuzmickiene I et al, 2004), à Shanghai (Petralia SA et al, 1999), et en Israël (Shaham J et al, 2006). A 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 (Pukkala E et al, 2009). Ray et al. ont également 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 (Ray RM et al, 2007). 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 pourrait constituer une piste de recherche intéressante.

Les ouvrières de la fabrication d'article 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 USA (Chiazze L, Jr. et al, 1981) ainsi que chez des femmes employées dans une usine de fabrication de produits en plastique et en caoutchouc en Chine (Gardner KM et al, 2002; Ji BT et al, 2008; Petralia SA et al, 1998). 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 à 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 (Labreche FP et al, 1997). Cependant, 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 (Inskip H et al, 1996; Kristensen P et al, 1996; Pukkala E et al, 1997; Pukkala E et al, 2009; Settimi L et al, 1999; Wiklund K et al, 1994) ont également rapporté des risques diminués dans ce groupe professionnel. A l'inverse, le cancer du sein chez les agricultrices était augmenté dans des études effectuées en Chine (Gardner KM et al, 2002) et au Canada (Band PR et al, 2000). Il est possible que les conditions de vie et de travail chez les femmes en milieu agricole diffèrent d'un pays à l'autre expliquant les différences d'incidence de cancer du sein. Ainsi, l'exposition aux pesticides chez les agricultrices pourrait ne pas différer en Europe d'une exposition moyenne 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, 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.

IV.4-3. Expositions professionnelles aux solvants

Quel que soit l'indice d'exposition utilisé, nos résultats ne montrent pas d'association entre l'exposition à des solvants pétroliers et chlorés, en particulier au benzène et au trichloréthylène, et le cancer du sein chez la femme.

Le rôle des solvants organiques dans la cancérogénèse a été soulevé par Labreche et al (Labreche FP et al, 1997). Plusieurs études épidémiologiques ont cherché à mettre en évidence un lien entre solvants organiques et les cancers du sein féminin.

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 (Ray RM et al, 2007), ou chez des ouvrières de la maintenance aéronautique (Blair A et al, 1998) ou de l'électronique (Petralia SA et al, 1998). 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 (Blair A et al, 1998; Petralia SA et al, 1998), 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 (Ray RM et al, 2007).

D'autres études de cohorte, ou cas-témoins, ont été réalisées en population générale à partir de bases de données administratives telles que des données de recensement et de registres de population. Malgré le grand nombre de femmes incluses dans ces études, l'évaluation des expositions y était peu spécifique, et les facteurs de risque hormonaux et reproductifs n'étaient pas pris en compte. Une étude danoise (Hansen J, 1999) a rapporté des odds ratios élevés de cancer du sein chez les femmes travaillant dans des industries utilisatrices de solvants. Une étude de cohorte finlandaise (Weiderpass E et al, 1999) basée sur 892 000 femmes issues du recensement de la population, a rapporté un excès de risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées exposées aux solvants issus d'hydrocarbures aromatiques, évaluées par l'intermédiaire d'une matrice emplois-expositions nationale en population générale comportant 31 substances chimiques.

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 (Labreche F et al, 2010) 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 et l'exposition professionnelle aux solvants organiques. Une seconde étude cas-témoins a été menée en Pologne (Peplonska B et al, 2009) chez 2383 cas et 2502 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 odds ratio de cancer du sein de 1,16 (IC 95% 0,99 -1,4). Les auteurs rapportent également un odds ratio plus élevé pour les cancers du sein ayant des récepteurs négatifs aux estrogènes (ER-) et à la progestérone (PR-) (OR=1,4 IC 95% 1,1-1,8). Globalement, cette étude

n'apporte pas d'élément convaincant en faveur d'un effet de l'exposition aux solvants dans les cancers du sein.

Les résultats observés dans l'étude CECILE sont globalement en accord avec la littérature, où aucune association robuste entre exposition professionnelle aux solvants et cancer du sein n'a pu être mise en évidence. 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 entièrement exclue 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.

Partie V- DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

V.1- Discussion générale

Nous avons tenté de comparer deux études sur les facteurs de risque professionnels des cancers du sein chez l'homme et chez la femme. Ces facteurs de risque, mal connus et peu étudiés, sont toutefois d'un intérêt particulier car ils constituent des facteurs de risque modifiables, pouvant donner accès à la prévention des cancers du sein féminins. Le cancer du sein chez l'homme, malgré sa rareté, constituait quant à lui un modèle d'étude intéressant du fait des expositions professionnelles généralement plus fortes et plus facilement mesurables chez l'homme que chez la femme, et de l'absence des facteurs hormono-reproductifs qui jouent un rôle majeur dans les cancers du sein féminin. Nous avons utilisé des approches les plus semblables possibles dans les deux études, permettant d'éventuelles comparaisons, et avons en particulier utilisé une même matrice emploi-exposition pour évaluer l'exposition aux solvants.

V.1-1. Professions et branches d'activité

Dans une première partie, nous avons étudié le risque de cancer du sein selon la profession et le secteur d'activité dans les cancers du sein chez l'homme et chez la femme. Cette analyse a été réalisée dans une optique de génération d'hypothèses sur les expositions professionnelles à l'origine d'un risque accru de la maladie, et dont le lien avec le cancer du sein pourrait être testé spécifiquement dans un second temps. Il était important dans ces analyses de prendre en compte les facteurs hormonaux et reproductifs qui peuvent jouer un rôle de confusion dans l'association profession-cancer du sein, notamment chez la femme. Il faut souligner à nouveau la faible puissance statistique des analyses dans certaines professions comportant un faible nombre de sujets, qui n'a peut-être pas permis de mettre en évidence des associations existantes. Par ailleurs, 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 (Steenland K et al, 2000), mais il peut également conduire à disqualifier de façon injustifiée des associations d'intérêt (Savitz DA et al, 1995). 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.

Une comparaison directe des résultats par profession et secteur d'activité entre les

études chez l'homme et chez la femme ne peut pas être effectuée, du fait de la répartition très différente des types d'emplois entre les sexes. Un parallèle possible concerne toutefois l'augmentation des OR pour les hommes travaillant dans le secteur hospitalier (NACE95-1), 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 odds ratios sont élevés et augmentent avec la durée d'emploi. Cette association, ainsi que les odds ratios 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 odds ratios 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. La diminution de l'incidence des cancers du sein chez les agricultrices est plus convaincante, sans que des explications claires puissent être apportées à ce résultat.

V.1-2. Expositions professionnelles aux solvants

Dans une seconde partie, 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. Le même schéma d'analyse a été utilisé dans les deux études de façon à pouvoir comparer les résultats. Les expositions aux solvants ont été évaluées par l'intermédiaire de matrices emplois-expositions mises au point au département Santé-Travail de l'Institut de Veille Sanitaire. 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'odds ratio 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 CECILE sur les cancers du sein féminins.

Dans l'étude sur les cancers du sein chez l'homme, nous avons conclu de nos résultats qu'ils confortent globalement l'hypothèse d'un lien entre exposition professionnelle aux solvants et le cancer du sein. Les expositions au benzène et au trichloréthylène sont en effet associées avec la maladie, 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. Si l'on considère que pour certains emplois, les tâches et les expositions professionnelles sont différentes selon que l'on est homme ou femme, 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. 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. Les tableaux ci-dessous indiquent 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 V.1: Fréquence et distribution de l'exposition au benzène parmi les témoins (étude Européenne sur les cancers du sein chez l'homme et étude CECILE sur les cancers du sein chez la femme)

	Témoins	A été dans un emploi exposé au benzène		Expo cumulée au benzène parmi les exposés (ppm.années)(Percentiles)		
		N	%	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}
Hommes	1901	233	12,3%	0,50	2,49	7,08
Femmes	1315	63	4,8%	0,11	0,75	1,41

Tableau V.2: Fréquence et distribution de l'exposition au TCE parmi les témoins (étude Européenne sur les cancers du sein chez l'homme et étude CECILE sur les cancers du sein chez la femme)

	Témoins	A été dans un emploi exposé au TCE		Expo cumulée au TCE parmi les exposés (ppm.années) (Percentiles)		
	N	N	%	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}
Hommes	1901	749	39,4%	16,85	39,56	92,17
Femmes	1315	128	9,7%	3,56	11,97	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^{ème} et 90^{ème} 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 odds ratios 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. 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 également 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 odds ratios 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 odds ratios 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 odds ratios 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.

V.2- Perspectives

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

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 certains perturbateurs endocriniens tels que phtalates, alkylphénols ou parabens. Ces expositions ont été suspectées à des divers degrés d'entraîner un risque accru de cancer du sein dans la littérature, et sont fréquentes dans les professions associées à la maladie dans notre étude. Ces travaux nécessiteront, dans certains cas, de développer des outils d'évaluation des expositions professionnelles tels que des matrices emplois-expositions.

Pour l'analyse concernant les solvants, une deuxième étape consiste à mettre en place une évaluation des expositions professionnelles au cas par cas, basée sur une revue, par des experts en hygiène industrielle, des questionnaires professionnels détaillés disponibles pour chaque emploi. Une telle expertise permet a priori une évaluation des expositions plus précise que la matrice emploi-exposition et diminue les erreurs de classement. Une telle expertise est en cours.

Enfin, l'étude des interactions gène-environnement portant sur les expositions professionnelles et les gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ou la réparation de l'ADN est envisagée. Le génotypage en cours d'un grand nombre de gènes, dans l'étude CECILE, permettra d'étudier les interactions entre certains variants génétiques et l'exposition au benzène ou aux solvants chlorés.

Bibliographie

1. Agency for Toxic Substances and disease Registry. (1997). Toxicological Profile for trichloroethylene (TCE) CAS # 79-01-6,-.
2. Albrektsen G., Heuch, I. et al. (2005). Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br.J Cancer*, 92, 167-175.
3. Allemand H., Seradour, B. et al. (2008). [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *Bull.Cancer*, 95, 11-15.
4. Band P. R., Le, N. D. et al. (2000). 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.*, 42, 284-310.
5. Banks E. and Canfell, K. (2010). Recent declines in breast cancer incidence: mounting evidence that reduced use of menopausal hormones is largely responsible. *Breast Cancer Res.*, 12, 103-.
6. Basham V. M., Lipscombe, J. M. et al. (2002). BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 4, R2-.
7. Belot A., Grosclaude, P. et al. (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev.Epidemiol Sante Publique.*, 56, 159-175.
8. Bernstein L., Allen, M. et al. (2002). High breast cancer incidence rates among California teachers: results from the California Teachers Study (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 625-635.
9. Bernstein L. and Ross, R. K. (1993). Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol.Rev.*, 15, 48-65.
10. Blair A., Hartge, P. et al. (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup.Environ.Med.*, 55, 161-171.
11. Bodian C. A. (1993). Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epidemiol.Rev.*, 15, 177-187.
12. Brody J. G., Moysich, K. B. et al. (2007). Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*, 109, 2667-2711.
13. Brody J. G. and Rudel, R. A. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environ.Health Perspect.*, 111, 1007-1019.
14. Brown D. P. and Kaplan, S. D. (1987). Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J.Occup.Med.*, 29, 535-541.
15. Brown P. W. and Terz, J. J. (1978). Breast carcinoma associated with Klinefelter syndrome: a case report. *J.Surg.Oncol.*, 10, 413-415.

16. Bruxelles: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of chemicals. (1994). Trichloroethylene: Assessment of human Carcinogenic Hazard.,-.
17. Calle E. E., Murphy, T. K. et al. (1998). Occupation and breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Am.J.Epidemiol.*, 148, 191-197.
18. Carlsson G., Hafstrom, L., and Jonsson, P. E. (1981). Male breast cancer. *Clin.Oncol.*, 7, 149-155.
19. Casagrande J. T., Hanisch, R. et al. (1988). A case-control study of male breast cancer. *Cancer Res.*, 48, 1326-1330.
20. Chang Y. M., Chana, J. S. et al. (2003). Use of waxing screws for accurate primary placement of endosteal implants in the vascularized fibular bone-reconstructed mandible. *Plast.Reconstr.Surg.*, 111, 1693-1696.
21. Chiazze L., Jr. and Ference, L. D. (1981). Mortality among PVC-fabricating employees. *Environ.Health Perspect.*, 41, 137-143.
22. Clavel-Chapelon F. and Gerber, M. (2002). Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res.Treat.*, 72, 107-115.
23. Cocco P., Figgs, L. et al. (1998). Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup.Environ.Med.*, 55, 599-604.
24. Coogan P. F., Clapp, R. W. et al. (1996). Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am.J.Ind.Med.*, 30, 430-437.
25. Costa G. (2010). [Shift work and breast cancer]. *G.Ital.Med.Lav.Ergon.*, 32, 454-457.
26. Curado M. P., Voti, L., and Sortino-Rachou, A. M. (2009). Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes Control*, 20, 751-756.
27. Dananché B and Févotte J. (2009). Eléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés. InVS,-.
28. Davis S. and Mirick, D. K. (2006). Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control*, 17, 539-545.
29. Davis S., Mirick, D. K., and Stevens, R. G. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 93, 1557-1562.
30. Demers P. A., Thomas, D. B. et al. (1991). Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am.J Epidemiol*, 134, 340-347.
31. Dixon AM. (2004). Prévalence incidence et facteur de risque.,-.
32. Doody M. M., Freedman, D. M. et al. (2006). Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer*, 106, 2707-2715.

33. Duell E. J., Millikan, R. C. et al. (2000). A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology*, 11, 523-531.
34. Dupont WD and Page DL. (1987). Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and family history of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 125, 769-779.
35. Easton D. F., Pooley, K. A. et al. (2007). Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*, 447, 1087-1093.
36. Erren T. C., Falaturi, P. et al. (2009). Shift work and cancer: risk, compensation, challenges. *Br.Med.J.*, 339, b3430-.
37. Evans D. B. and Crichlow, R. W. (1987). Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J.Clin.*, 37, 246-251.
38. Ewertz M., Holmberg, L. et al. (2001). Risk factors for male breast cancer--a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol.*, 40, 467-471.
39. Fentiman I. S., Fourquet, A., and Hortobagyi, G. N. (2006). Male breast cancer. *Lancet*, 367, 595-604.
40. Ford D., Easton, D. F. et al. (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.*, 62, 676-689.
41. Friedman L. S., Gayther, S. A. et al. (1997). Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am.J.Hum.Genet.*, 60, 313-319.
42. Gardner K. M., Ou, S., X et al. (2002). Occupations and breast cancer risk among Chinese women in urban Shanghai. *Am.J.Ind.Med.*, 42, 296-308.
43. Gilliland F. D., Hunt, W. C. et al. (1998). Reproductive risk factors for breast cancer in Hispanic and non-Hispanic white women: the New Mexico Women's Health Study. *aje*, 148, 683-692.
44. Giordano SH, Cohen DS et al. (2004). Breast carcinoma in Men. A population-based study. *Cancer*, 101,-.
45. Gompel A. and Plu-Bureau. (2010). Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1205, 268-276.
46. Guenel P., Cyr, D. et al. (2004). Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 15, 571-580.
47. Gunnarsdottir H. K., Aspelund, T. et al. (1997). Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int.J.Occup.Environ.Health*, 3, 254-258.
48. Haldorsen T., Reitan, J. B., and Tveten, U. (2001). Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int.J.Epidemiol.*, 30, 825-830.
49. Hankinson S. and Hunter, D. (2002). *Breast Cancer.*, 301-339.

50. Hansen J. (1999). Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent- using industries. *Am.J Ind.Med.*, 36, 43-47.
51. Hansen J. (2000). Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am.J.Ind.Med.*, 37, 349-352.
52. Hansen J. (2001). Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J.Natl.Cancer Inst.*, 93, 1513-1515.
53. Hansen T., Simonsen, M. K. et al. (2007). Collection of Blood, Saliva, and Buccal Cell Samples in a Pilot Study on the Danish Nurse Cohort: Comparison of the Response Rate and Quality of Genomic DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 2072-2076.
54. Hsieh C. C., Goldman, M. et al. (1994). Re: "The relation between multiple births and maternal risk of breast cancer" and "multiple births and maternal risk of breast cancer". *Am.J Epidemiol.*, 139, 445-447.
55. Hsieh C. C., Trichopoulos, D. et al. (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *ijc*, 46, 796-800.
56. Hsing A. W., McLaughlin, J. K. et al. (1998). Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 9, 269-275.
57. Hunter D. J. and Willett, W. C. (1993). Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol.Rev.*, 15, 110-132.
58. Hurh Y. J., Chen, Z. H. et al. (2004). 2-Hydroxyestradiol induces oxidative DNA damage and apoptosis in human mammary epithelial cells. *J.Toxicol.EnvIRON.Health A*, 67, 1939-1953.
59. IARC. (2010). Trichloroéthylene., IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 75-158.
60. Ikeda K. and Inoue, S. (2004). Estrogen receptors and their downstream targets in cancer. *Arch.Histol.Cytol.*, 67, 435-442.
61. Inskip H., Coggon, D. et al. (1996). Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979-80, 1982-90. *Occup.EnvIRON.Med.*, 53, 730-735.
62. Jack Martinet and Louis-Marie Houdebine. (1993). *Biologie de la lactation.*, Inserm,-.
63. Ji B. T., Blair, A. et al. (2008). Occupation and breast cancer risk among Shanghai women in a population-based cohort study. *Am.J.Ind.Med.*, 51, 100-110.
64. Johnson K. C., Pan, S., and Mao, Y. (2002). Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur.J.Cancer Prev.*, 11, 253-263.
65. Katsouyanni K., Lipworth, L. et al. (1996). A case-control study of lactation and cancer of the breast. *bjc*, 73, 814-818.
66. Kelsey J. L., Gammon, M. D., and John, E. M. (1993). Reproductive factors and

breast cancer. *Epidemiol.Rev.*, 15, 36-47.

67. Kirubakaran V. and Mayfield, D. (1983). Klinefelter's syndrome, schizophrenia, and breast cancer. *Am.J.Psychiatry*, 140, 271-.
68. Kjaer T. K. and Hansen, J. (2009). Cancer incidence among large cohort of female Danish registered nurses. *Scand.J.Work Environ.Health*, 35, 446-453.
69. Kojo K., Pukkala, E., and Auvinen, A. (2005). Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup.Environ.Med*, 62, 488-493.
70. Kolstad H. A. (2008). Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers- a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand.J Work Environ.Health*, 34, 5-22.
71. Kristensen P., Andersen, A. et al. (1996). Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand.J.Work Environ.Health*, 22, 14-26.
72. Kuzmickiene I., Didziapetris, R., and Stukonis, M. (2004). Cancer incidence in the workers cohort of textile manufacturing factory in Alytus, Lithuania. *J.Occup.Environ.Med.*, 46, 147-153.
73. Labreche F., Goldberg, M. S. et al. (2010). Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup.Environ.Med.*, 67, 263-269.
74. Labreche F. P. and Goldberg, M. S. (1997). Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am.J.Ind.Med.*, 32, 1-14.
75. Layde P. M., Webster, L. A. et al. (1989). The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J.Clin.Epidemiol.*, 42, 963-973.
76. Lenfant-Pejovic M. H., Mlika-Cabanne, N. et al. (1990). Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study. *Int.J Cancer*, 45, 661-665.
77. Lie J. A., Andersen, A., and Kjaerheim, K. (2007). Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand.J.Work Environ.Health*, 33, 66-73.
78. Lie J. A. and Kjaerheim, K. (2003). Cancer risk among female nurses: a literature review. *Eur.J.Cancer Prev.*, 12, 517-526.
79. Lie J. A., Roessink, J., and Kjaerheim, K. (2006). Breast Cancer and Night Work among Norwegian Nurses. *Cancer Causes Control*, 17, 39-44.
80. Liehr J. G. (2001). Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development. *Hum.Reprod.Update.*, 7, 273-281.
81. Linnertsjo A., Hammar, N. et al. (2003). Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup.Environ.Med.*, 60, 810-814.
82. Lipworth L., Bailey, L. R., and Trichopoulos, D. (2000). History of breast-feeding in

relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *JNCI*, 92, 302-312.

83. Liu Q., Wu, J. et al. (2002). Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 13, 299-305.
84. Longnecker M. P. (1994). Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*, 5, 73-82.
85. Luce D. and Fevotte, J. (2005). Le programme MATGENE - Matrices emplois-expositions en population générale. In VS,-.
86. Lynge E. (1996). Risk of breast cancer is also increased among Danish female airline cabin attendants. *Br.Med.J.*, 312, 253-.
87. Lynge E., Afonso, N. et al. (2005). European multi-centre case-control study on risk factors for rare cancers of unknown aetiology. *Eur.J Cancer*, 41, 601-612.
88. Mabuchi K., Bross, D. S., and Kessler, I. I. (1985). Risk factors for male breast cancer. *JNCI*, 74, 371-375.
89. Madigan M. P., Ziegler, R. G. et al. (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J.Natl.Cancer Inst.*, 87, 1681-1685.
90. Matanoski G. M., Breyse, P. N., and Elliott, E. A. (1991). Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet*, 337, 737-.
91. McLaughlin J. K., Malmer, H. S. et al. (1988). Occupational risks for male breast cancer in Sweden. *Br J Ind.Med.*, 45, 275-276.
92. Megdal S. P., Kroenke, C. H. et al. (2005). Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur.J Cancer*, 41, 2023-2032.
93. Meguerditchian A. N., Falardeau, M., and Martin, G. (2002). Male breast carcinoma. *Can.J.Surg.*, 45, 296-302.
94. Mellanen P., Petanen, T. et al. (1996). Wood-derived estrogens: studies in vitro with breast cancer cell lines and in vivo in trout. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 136, 381-388.
95. Menvielle G., Leclerc, A. et al. (2010). Socioeconomic inequalities in cause specific mortality among older people in France. *BMC.Public Health*, 10, 260-.
96. Mohan A. K., Hauptmann, M. et al. (2002). Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J.Natl.Cancer Inst.*, 94, 943-948.
97. Moshakis V., Fordyce, M. J., and Griffiths, J. D. (1983). Klinefelter's syndrome associated with breast carcinoma and Paget's disease of the nipple. *Clin.Oncol.*, 9, 257-261.
98. Norman R. J. and Clark, A. M. (1998). Obesity and reproductive disorders: a

review. *Reprod.Fertil.Dev.*, 10, 55-63.

99. O'Leary E. S., Schoenfeld, E. R. et al. (2006). Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am.J.Epidemiol.*, 164, 358-366.
100. Parkin D. M. (2009). Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur.J.Cancer*, 45, 1649-1653.
101. Pelucchi C., Levi, F., and La, V. C. (2010). The rise and fall in menopausal hormone therapy and breast cancer incidence. *Breast*, 19, 198-201.
102. Peplonska B., Stewart, P. et al. (2009). Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup.Environ.Med.*,-
103. Peplonska B., Stewart, P. et al. (2007). Occupation and breast cancer risk in Polish women: a population-based case-control study. *Am.J Ind.Med.*, 50, 97-111.
104. Pesch B., Harth, V. et al. (2010). Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand.J.Work Environ.Health*, 36, 134-141.
105. Petralia S. A., Chow, W. H. et al. (1998). Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am.J.Ind.Med.*, 34, 477-483.
106. Petralia S. A., Dosemeci, M. et al. (1999). Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. states, 1984-1993. *Am.J.Ind.Med.*, 36, 159-165.
107. Petralia S. A., Vena, J. E. et al. (1999). Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *Am.J.Ind.Med.*, 35, 137-141.
108. Petralia S. A., Vena, J. E. et al. (1999). Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *Am.J.Ind.Med.*, 35, 137-141.
109. Pilorget C, Dananché B et al. (2007). Eléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers. *InVS*,-
110. Platet N., Cathiard, A. M. et al. (2004). Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev.Oncol.Hematol.*, 51, 55-67.
111. Pollan M. and Gustavsson, P. (1999). High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am.J.Public Health*, 89, 875-881.
112. Pollan M., Gustavsson, P., and Floderus, B. (2001). Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. *Am.J Ind.Med.*, 39, 276-285.
113. Pronk A., Ji, B. T. et al. (2010). Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol*, 171, 953-959.
114. Pukkala E., Auvinen, A., and Wahlberg, G. (1995). Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Br.Med.J.*, 311, 649-652.

115. Pukkala E., Martinsen, J. I. et al. (2009). Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.*, 48, 646-790.
116. Pukkala E. and Notkola, V. (1997). Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control*, 8, 25-33.
117. Rafnsson V., Sulem, P. et al. (2003). Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup. Environ. Med.*, 60, 807-809.
118. Rafnsson V., Tulinius, H. et al. (2001). Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes & Control*, 12, 95-101.
119. Ramazzini B. (1743). *De morbis artificum. Diatriba* J Corona, Venizia,-.
120. Ray R. M., Gao, D. L. et al. (2007). Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology*, 18, 383-392.
121. Reynolds P., Cone, J. et al. (2002). Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 317-324.
122. Risk Assessment Information System. (1993). Toxicity Summary for Trichloroethene,-.
123. Rockhill B., Weinberg, C. R., and Newman, B. (1998). Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am.J.Epidemiol.*, 147, 826-833.
124. Romieu I., Hernandez-Avila, M. et al. (1996). Breast cancer and lactation history in Mexican women. *aje*, 143, 543-552.
125. Rosenbaum P. F., Vena, J. E. et al. (1994). Occupational exposures associated with male breast cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 139, 30-36.
126. Rossouw J. E., Anderson, G. L. et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 321-333.
127. Rudel R. A., Attfield, K. R. et al. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*, 109, 2635-2666.
128. Russo J., Hu, Y. F. et al. (2001). Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc.Res.Tech.*, 52, 204-223.
129. Sandison A. T. (1965). Male breast cancer in Klinefelter's syndrome. *Br.Med.J.*, 1, 521-522.
130. Sasco A. J., Lowenfels, A. B., and Pasker-de, J. P. (1993). Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int.J.Cancer*, 53, 538-549.

131. Savitz D. A. and Olshan, A. F. (1995). Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am.J.Epidemiol.*, 142, 904-908.
132. Schernhammer E. S., Kroenke, C. H. et al. (2006). Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 17, 108-111.
133. Schernhammer E. S., Laden, F. et al. (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J.Natl.Cancer Inst.*, 93, 1563-1568.
134. Schottenfeld D., Lilienfeld, A. M., and Diamond, H. (1963). Some observations on the epidemiology of breast cancer among males. *Am.J.Public Health Nations.Health*, 53, 890-897.
135. Schwartzbaum J., Ahlbom, A., and Feychting, M. (2007). Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand.J Work Environ.Health*, 33, 336-343.
136. Settmi L., Comba, P. et al. (1999). Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case- control study. *Am.J.Ind.Med.*, 36, 135-141.
137. Shaham J., Gurvich, R. et al. (2006). The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *Am.J.Ind.Med.*, 49, 1021-1030.
138. Smith M. T., Zhang, L. et al. (2011). Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology. *Chem.Biol.Interact.*,-
139. Soto A. M., Sonnenschein, C. et al. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ.Health Perspect.*, 103 Suppl 7:113-22, 113-122.
140. Steenland K., Bray, I. et al. (2000). Empirical Bayes adjustments for multiple results in hypothesis-generating or surveillance studies. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 9, 895-903.
141. Struewing J. P., Brody, L. C. et al. (1995). Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am.J.Hum.Genet.*, 57, 1-7.
142. Struewing J. P., Coriaty, Z. M. et al. (1999). Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am.J.Hum.Genet.*, 65, 1800-1802.
143. Swerdlow A. J., Schoemaker, M. J. et al. (2005). Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *JNCI*, 97, 1204-1210.
144. Talbott E. O., Xu, X. et al. (2011). Risk of leukemia as a result of community exposure to gasoline vapors: A follow-up study. *Environ.Res.*, 111, 597-602.
145. Tamimi R. M., Cox, D. G. et al. (2007). Common genetic variation in IGF1, IGF1BP-1, and IGF1BP-3 in relation to mammographic density: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res.*, 9, R18-.

146. Tao S. C., Yu, M. C. et al. (1988). Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *ijc*, 42, 495-498.
147. Teitelbaum S. L., Britton, J. A. et al. (2003). Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). *Cancer Causes Control*, 14, 627-637.
148. Thomas D. B. (1993). Breast cancer in men. *Epidemiol.Rev.*, 15, 220-231.
149. Thomas D. B., Jimenez, L. M. et al. (1992). Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *aje*, 135, 734-748.
150. Thomas D. B. and Noonan, E. A. (1993). Breast cancer and prolonged lactation. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int.J.Epidemiol.*, 22, 619-626.
151. Thomas H. V., Reeves, G. K., and Key, T. J. (1997). Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*, 8, 922-928.
152. Thompson D. and Easton, D. (2001). Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am.J.Hum.Genet.*, 68, 410-419.
153. Tokumaru O., Haruki, K. et al. (2006). Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel.Med*, 13, 127-132.
154. Trétarre B., Guizard, A. V. et al. (2004). Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. *BEH*, 209-210.
155. Tretli S. (1989). Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *ijc*, 44, 23-30.
156. Tynes T. and Andersen, A. (1990). Electromagnetic fields and male breast cancer. *Lancet*, 336, 1596-.
157. Ursin G., Longnecker, M. P. et al. (1995). A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology*, 6, 137-141.
158. Vainio H., Kaaks, R., and Bianchini, F. (2002). Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur.J Cancer Prev.*, 11 Suppl 2, S94-100.
159. Vatten L. J. and Kvinnsland, S. (1992). Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol.*, 31, 195-200.
160. Verkooijen H. M., Koot, V. C. et al. (2008). 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.*, 107, 389-395.
161. Viswanathan A. N. and Schernhammer, E. S. (2009). Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett.*, 281, 1-7.
162. WCRF/AIRC. (2007). Foods, nutrition, physical activity, and the prevention of

cancer: a global perspective.,-.

163. Weiderpass E., Pukkala, E. et al. (1999). Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am.J.Ind.Med.*, 36, 48-53.
164. Wiklund K. and Dich, J. (1994). Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control*, 5, 449-457.
165. Wilkes S. and Murdoch, A. (2009). Obesity and female fertility: a primary care perspective. *J.Fam.Plann.Reprod.Health Care*, 35, 181-185.
166. Willett W. C., Rockhill B et al. (2000). Non-genetic factors in the causation of breast cancer. In: Harris J, Liipman ME, Morrow M, Osborne CK.(Eds.).*Disease of breast cancer*.Philadelphia, Lippincott-Raven Press,-.
167. World Health Organisation. (2003). *World Cancer Report.*, Lyon IARC Press,-.
168. World Health Organization Classification of tumors. (2003). *Pathology and Genetics - Tumours of the breast and female genital organs.*, IARC Press,-.
169. Yuan J. M., Yu, M. C. et al. (1988). Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res.*, 48, 1949-1953.
170. Zheng T., Holford, T. R. et al. (2002). A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. *J.Cancer Epidemiol.Prev.*, 7, 3-11.

ANNEXES

Revue de la littérature: Infirmières et risque de cancer du sein

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats		Ajustements facteurs HR
					Profession - OR [IC95%]	Secteur d'activité - OR [IC95%]	
Etudes Cas-Témoins en population générale							
Coogan 1996	USA 1988-1991	6888 cas 9529 témoins		Interview par téléphone Principal emploi	Infirmière 0,87 [0,74-1,01]		*
Petralia 02/1999	USA NY 1986-1991	301 cas 316 témoins		Interview/Questionnaire	Infirmières 0,85 [0,45-1,61] Durée d'emplois 1-10 ans 0,78 [0,32-1,90] > 10 ans 0,92 [0,41-2,09]		*
Band 2000	Canada 1988-1989	1018 cas		Auto-questionnaire	Infirmières 1,08 [0,85-1,37]	Pédiatrie 4,49 [1,68-12,0]	*
		1020 témoins			Non ménopausées 0,89 [0,55-1,43] Ménopausées 1,48 [1,03-2,13] Médecine et santé 1,11 [0,89-1,37] Non ménopausées 0,61 [0,42-0,88] Ménopausées 1,50 [1,03-2,13]	Ménopausées 3,36 [1,07-10,5] Autre spé. hôpital 3,31 [1,38-7,95] Ménopausées 3,72 [1,23-11,3]	
Gardner 2002	Chine-Shanghai 1996-1998	1458 cas 1556 témoins		Interview/ Questionnaire jusqu'à 4 emplois (≥ 3 ans)	Travailleurs dans la santé 0,94 [0,67-1,13]		*
Zheng 2002	USA Connecticut 1994-1997	608 cas 609 témoins		Interview /Questionnaire Emplois d'au moins 1 an	Infirmières 0,9 [0,5-1,6]	Santé 1,3 [0,7-2,5]	*
Teitelbaum 2003	USA NJ- Seattle 1990-1992	1642 cas 1494 témoins		Interview Emplois d'au moins 6 mois	Infirmière, pharmacien, diététicien 1,1 [0,8-1,5]	Santé 0,9 [0,8-1,1]	*
Peplonska 2007	Pologne 2000-2003	2386 cas 2502 témoins		interview/Questionnaire Emplois d'au moins 6 mois	Infirmière 0,8 [0,6-1,1] Tech. de la santé ≤ 10 ans 1,8 [1,1-3,1]		*

■ ♀ non ménopausée, ■ ♀ ménopausées, I : Incidence. M : Mortalité, * Ajustement sur les facteurs hormono-reproductifs

Revue de la littérature: Infirmières et cancer du sein (suite)

Etude	Période /pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	
					Profession - OR/MOR/SIR [IC95%]	Ajustements facteurs HR
Cas-Témoins - Registre de population						
Gunnarsdottir 1997	Islande 1994	59 cas 118 témoins Registre d'infirmière	I	Interview/Questionnaire	Emploi principal 0,82 [0,34-2,01] Primary health care 0,44 [0,20-0,96]	
Petralia 07/1999	USA 24 états 1984-1993	14 740 décès d'infirmières Cas : mort d'un cancer Témoins : mort d'autre chose	M		Cancer du sein Infirmières Noires 1,1 [1,0-1,1] Blanches 1,2 [1,1-1,4] Tech. de la santé Noires 1,4 [0,9-2,2] Blanches 1,1 [0,9-1,4]	
Etude de Cohorte et cas témoins nichée dans une cohorte						
Calle 1998	USA 1982-1991	563 395 femmes 1 780 cas † témoins: morts d'autre chose	M	Baseline questionnaire histoire professionnelle	Infirmière 0,84 [0,67-1,07]	
Etudes d'incidence						
Ji 2008	Chine - Shanghai 1997/2000-04	cohorte 74 942 femmes 438 cas incidents 8 témoins / cas	I	Interview/Questionnaire Emploi de plus de 1 an	Personnel médical 1,4 [1,0-1,9] >20 ans 1,7 [1,2-2,5]	*
Petralia 07/1998	Chine - Shanghai 1980-1984	?	I	Interview Recensement 1982	Trav. Méd. et de la santé 1,5 [1,3-1,8] Médecine chinoise 7,2 [4,4-11,4] Méd. Chin. de l'Ouest 14,7 [5,9-30,3] Infirmière 1,9 [1,4-2,5] Tech. de laboratoire. 2,0 [1,0-3,6]	

† : sujets décédés, I : Incidence. M : Mortalité, * Ajustement sur les facteurs hormono-reproductifs

Revue de la littérature: Infirmières et cancer du sein (suite)

Etude	Période pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	Ajustements
					Profession -OR/MOR [IC95%]	facteurs HR
<i>Etudes d'incidence (suite)</i>						
Pollan 1999	Suède 1971-1989		I		Infirmière 117 [109-126] (RR) 1,17 [1,09-1,26]	
Pukkala 2009	Danemark 1970-2003 Finlande 1970/80/90-2005 Islande 1981-2004 Norvège 1960/70/80-2003 Suède 1960/70/902005	14,9 million pers Danemark 2,0 m Finlande 3,4 m Islande 0,1 m Norvège 2,6 m Suède 6,8 m	I	Recensements population	Infirmière 1,18 [1,15-1,20]	
<i>Cohorte d'infirmières</i>						
Kjaer 2009	Danemark 1980-2003	92 140 femmes 8410 cas de cancer	I	Fonds de pension	Cancer du sein 1,1 [1,1- 1,2] date 1er emploi ≤ 1970 1, [1,1-1,2] 1971 - 1980 1,1 [1,0-1,2] ≥ 1981 1,2 [1,0-1,3] Année de naissance ≤ 1919 0,98 [0,9-1,1] 1920 - 1934 1,1 [1,1-1,2] 1935 - 1944 1,2 [1,1-1,3] 1945 - 1954 1,1 [1,0-1,3] 1955 - 1964 1,1 [1,1-1,3] ≥ 1965 1,2 [0,8-1,7] Durée d'emploi < 5 ans 0,8 [0,5-1,1] 5-9 ans 1,3 [1,1-1,5] 10-19 ans 1,0 [0,9-1,2] 20-29 ans 1,2 [1,1-1,3] ≥ 30 ans 1,1 [1,1-1,2]	

I : Incidence. M : Mortalité, HR: ajustement sur les facteurs hormono-reproductifs

Revue de la littérature: Enseignantes et cancer du sein

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats		Ajustements facteurs HR
					Professions - OR IC 95%	Secteur d'activité - OR IC 95%	
Etude cas-témoins en population							
Coogan 1996	USA 1988-1991	6888 cas 9529 témoins	I	Interview/téléphone principal emploi	Enseignante OR=0,95 [0,82-1,11]		*
Band 2000	Canada 1988-1989	1018 cas 1020 témoins	I	Auto-questionnaire	Enseignante OR=1,09 [0,85-1,39] Non ménopausées Enseignante OR=0,82 [0,54-1,23] Ménopausées Enseignante OR=1,31 [0,94-1,82] Enseignante secondaire OR=1,47 [1,01-2,14] Enseignante maternelle OR=1,70 [1,04-2,77]	Ménopausées Education OR=1,44 [1,09-1,90] Educ. Élémentaire et secondaire OR=1,42 [1,03-1,95]	*
Gardner 2002	Chine Shanghai 1996-1998	1458 cas 1556 témoins	I	Questionnaire jusqu'à 4 emplois (≥ 3 ans)	Enseignante OR=1,06 [0,79-1,42]		*
Zheng 2002	USA Connecticut 1994-1997	608 cas 609 témoins	I	Questionnaire/Intervi ew Emplois d'au moins 1 an y compris volontariat, service militaire	Enseignants et libraires OR=1,9 [1,3-2,7]		*

I : Incidence. M : Mortalité, *: ajustements sur les facteurs hormono-reproductifs, ■ ♀ non ménopausée, ■ ♀ ménopausées

Revue de la littérature: Enseignantes et cancer du sein (suite)

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	Ajustement facteurs hormonaux dépendants
					Emplois BIT	
Teitelbaum 2003	USA	1642 cas	I	Interview	Enseignante, biblio. , conseillère	*
	New Jersey - Seattle	1494 témoins ♀<45 ans		Emplois d'au moins 6 mois	OR=1,3 [1,0-1,6] Multipare OR=1,3 [1,0-1,7]	
Etude de Cohorte						
<i>Mortalité</i>						
Calle 1998	USA	563 395 décès	M	Baseline questionnaire histoire professionnelle	Enseignant/bibliothécaire RR=0,89 [0,73-1,08]	
	1982-1991	1 780 cancers du sein témoins: autres morts				
<i>Incidence</i>						
Petralia 1998 Jul	Chine		I	Recensement 1982	Enseignante SIR=2,0 [1,8-2,2]	
	Shanghai				Université SIR=2,6 [1,7-3,8]	
	1980-1984				Collège et enseignement Tech. SIR=2,4 [2,0-3,0]	
					Ecole primaire SIR=1,8 [1,5-2,2]	
					Jardins d'enfants SIR=2,3 [1,5-3,4]	

I : Incidence. M : Mortalité, *: ajustements sur les facteurs hormono-reproductifs, ■ ♀ non ménopausée,

Revue de la littérature: Enseignantes et cancer du sein (suite)

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	Ajustement facteurs HR
					Emplois OR/SIR/RR IC 95%	
<i>Etude de cohorte – Incidence (suite)</i>						
Pollan 1999	Suède 1971-1989	2 bases de données	I	1) cas incident de cancer du sein sur registre, et info sur les emplois, résidence, et certaines variables démo à partir du recensement de 60-70 2) population du registre avec informations sur les emplois, la résidence, et la date du décès	Professeur des universités SIR=137 [100-183] Professeur de Sujets théoriques SIR=130 [118-143] RR=1,28 [1,16-1,41] Professeur des écoles SIR=127 [119-136] RR=1,30 [1,22-1,40] Professeur: dessin, musique EPS SIR=117 [104-132] RR=1,18 [1,05-1,32] Professeur parcours professionnel SIR=131 [110-156] RR=1,31 [1,10-1,55]	
Pukkala 2009	Danemark 1970-2003 Finlande 1970/80/90-2005 Islande 1981-2004 Norvège 1960/70/80-2003 Suède 1960/70/90-2005	14,9 million pers Danemark 2,0 m Finlande 3,4 m Islande 0,1 m Norvège 2,6 m Suède 6,8 m Recensements population	I	Recensement population 60, 70, 80, 90	Enseignants ♀ 1,22 [1,20-1,24] -- ♂ 1,14 [0,88-1,44]	
<u>Etude de cohorte professionnelle</u>						
Bernstein 2002	USA Californie 1995-1996	133 476 femmes	I	Auto questionnaire	In situ RR=1,67 [1,59-1,75] Invasive RR=1,51 [1,48-1,54] Localisé RR=1,65 [1,62-1,70] Non localisé RR=1,25 [1,21; 1,30]	
<u>Etude cas-témoins professionnelle</u>						
Petralia 1999 Oct	USA NY 1986-1991	301 cas 316 témoins ♀ non ménopausées	I	Interview/Questionnaire Classe ref: ♀ n'ayant jamais été ni enseignantes ni inf.	Enseignantes OR=0,75 [0,44-1,28] Durée d'emploi 1-10 ans OR=0,52 [0,27-1,02] > 10 ans OR=0,85 [0,45-1,61]	

I : Incidence. ■ ♀ non ménopausée,

Revue de la littérature: Ouvrières du textile et cancer du sein

Etude	Période /pays	Sujets	M/I	Emplois	Résultats		Ajustements facteurs HR
					Profession OR [IC95%]	Emplois OR [IC95%]	
Etude Cas témoins en population							
Gardner 2002	Chine - Shanghai	1458 cas 1556 témoins	I	Interview/Questionnaire jusqu'à 4 emplois (≥ 3 ans)	Ouvrières du textile 0,82 [0,65-1,03]		*
	1996-1998				Ouvrières du cuir et de la fourrure 3,25 [1,11-9,53] > 10 ans 0,51 [1,27-86,8]		
Teitelbaum 2003	USA 1990-1992 NJ - Seattle	1642 cas 1494 témoins ♀ <45 ans	I	Interview Emplois d'au moins 6 mois		Industrie textile 0,7 [0,3-1,7]	*
Shaham 2006	Israël 1980-2001	326 cas 413 témoins	I	Questionnaire / interview Histoire professionnelle	Textile, vêtement 2,1 [1,3-3,3]		*
Peplonska 2007	Pologne 2000-2003	2386 cas 2502 témoins	I	Questionnaire / Interview	Ouvrier du textile OR=1,3 [1,03-1,5] ≤ 10 ans 1,3 [1,0-1,6] conducteurs de machine textile OR=0,6 [0,4-0,9] Couturière 2,0 [1,2-3,4] ≤ 10 ans 2,5 [1,2-5,2]		*

I : Incidence. *: ajustement sur les facteurs hormono-reproductifs, ■ ♀ non ménopausée, ■ ♀ ménopausées

Revue de la littérature: Ouvrières du textile et cancer du sein (Suite)

Etude	Période /pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	Ajustements facteurs HR
					Profession - OR [IC95%]	
Etude de cohorte						
Petralia 1998 Jul	Chine - Shanghai 1980-1984		I		Ouvrières textile 1,1 [1,0-1,2] Tisseurs 1,2 [1,0-1,4] Tricoteurs 1,3 [1,0-1,6]	
Ji 2008	China - Shanghai 1997/2000-04	74 942 sujets 438 cas 8 témoins /cas	I	Questionnaire/ Interview Emploi de plus de 1 an	Ouvrières du textile (tailleurs, couturier) 1,1 [0,7-1,9] Couturière 1,2 [0,6-2,1]	*
Calle 1998	USA 1982-1991	563 395 sujets 1 780 cas † témoins: autre mort	M	Baseline questionnaire	Ouvrières du textile (couturière, finisseuse) 0,81 [0,47-1,38]	
Pukkala 2009	Danemark Finlande Islande Suède	15 millions de personnes	I	Registre de population	Ouvriers du textile Hommes 0,90 [0,55-1,39] Femmes 0,99 [0,97-1,01]	
Etude de cohorte professionnelle						
Kuzmickiene 2002	Lituanie 1978-1997	10 198 travailleurs textile 1371 hommes 4396 femmes			Hommes (1 0/0,21 E) Tous travailleurs 4,83 [0,12-26,3] Femmes Toutes travailleuses 1,10 [0,85-1,41] Ouvrier du coton 1,49 [1,08-2,00] Fileuses, tisseuses <5 ans 1,13 [0,66-1,81] 5-10 ans 2,63 [1,36-4,60] > 10 ans 1,51 [0,85-2,49]	

I : Incidence. M : Mortalité, *: ajustement sur les facteurs hormono-reproductifs

Revue de la littérature: Agricultrices et cancer du sein

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats		Ajustements facteurs HR
					Profession - OR [IC95%]	Secteur d'activité - OR [IC95%]	
Etudes Cas témoins en population							
Coogan 1996	USA 1988-1991	6888 cas 9529 témoins	I	interview par téléphone principal emploi	Agriculteur 0,81 [0,62-1,07]		*
Band 2000	Canada 1988-1989	1018 cas 1020 témoins	I	Auto-questionnaire	Agriculteur 1,85 [0,89-3,85] Non ménop. 1,46 [0,66-3,24] Ménop. 0,80 [0,44-1,38]	Culture (fruit et légume) 3,11 [1,24-7,8] Culture légume 7,33 [1,16-46,20] Service Ilaires à l'agriculture 0,46 [0,21-1,01] Non ménop. 1,29 [0,30-5,53] / Ménop. 0,3 [0,1-0,7]	*
Gardner 2002	Chine - Shanghai 1996-1998	1458 cas 1556 témoins	I	Interview/Questionnaire ≤ 4 emplois (≥ 3 ans)	Agriculteurs 1,09 [0,89-1,34] > 10 ans 2,08 [1,15-3,74]		*
Zheng 2002	USA (Connecticut) 1994-1997	608 cas 609 témoins	I	Emplois d'au moins 1 an		Agriculture 5,0 [0,8-96,1] (5 ca/1 co)	*
Teitelbau m 2003	USA NJ- Seattle 1990-1992	1642 cas 1494 témoins ♀ <45 ans	I	Interview Emplois: au moins 6 mois	Agricultrice 0,8 [0,4-1,5]	Agriculture, pêche 0,7 [0,4-1,2]	*
Shaham 2006	Israël 1980-2001	326 cas 413 témoins	I	Interview/Questionnaire		Agriculture 0,8 [0,3-1,9]	
Peplonska 2007	Pologne 2000-2003	2386 cas 2502 témoins	I	Interview/Questionnaire		Agriculture, culture 0,8 [0,5-1,2] Agriculture, élevage 0,7 [0,3-1,4] Services agricole 1,0 [0,4-2,0]	*

I: Incidence. *: ajustement sur les facteurs hormonaux reproductifs, ■ ♀ non ménopausée, ■ ♀ ménopausées

Revue de la littérature: Agricultrices et cancer du sein (Suite)

Etude	Période pays	Sujets (N)	M/I	Emplois	Résultats	Ajustements facteurs hormonaux dépendants	
					Profession OR IC95%		
<u>Etudes spécifiques Agricultrices</u>							
<u>Cas témoins en population générale</u>							
Duell 2000	USA 1993-1996	862 cas 790 témoins	I	Interview/Questionnaire	Habite ou travaille dans une ferme		
					1,0 [0,8-1,2]		
					1-10 ans	1,2 [0,8-1,7]	
					11-17 ans	0,8 [0,5-1,2]	
					18-23 ans	0,7 [0,5-1,1]	
					> 23 ans	0,6 [0,4-0,9]	
					Habite dans une ferme	0,9 [0,7-1,1]	
					1-10 ans	1,2 [0,8-1,9]	
					11-17 ans	0,7 [0,5-1,1]	
					18-23 ans	0,8 [0,5-1,1]	
					> 23 ans	0,5 [0,3-0,8]	
					Fermes non résidentielles	0,8 [0,6-1,1]	*
					1-3 ans	1,2 [0,8-1,8]	
					4-6 ans	0,5 [0,3-0,9]	
					7-10 ans	0,8 [0,5-1,5]	
					> 10 ans	0,8 [0,5-1,3]	
					Epannage pesticides (24h)	1,8 [1,1-2,8]	
Durée de travail dans les champs							
1-2 ans	1,9 [1,0-3,5]						
3-4 ans	1,7 [0,8-3,4]						
≥ 5 ans	1,5 [0,8-3,0]						

	1-35 hres	1,3 [0,7-2,6]					
	36-75 hres	2,2 [1,1-4,6]					
	> 75 hres	1,8 [0,9-3,4]					

I : Incidence. *: ajustement sur les facteurs hormonaux reproductifs

Agricultrices et cancer du sein: Revue de la littérature (Suite)

Etude	Période/pays	Sujets (N)	M/ I	Emplois	Résultats		Ajustements facteurs HR
					Profession - OR [IC95%]	Secteur d'activité - OR/SIR [IC95%]	
<i>Etudes spécifiques Agricultrices (suite)</i>							
Cas témoins hospitalier							
Settimi 1999	Italie 1990-1992	1044 sujets 280 cas 556 témoins Autre cancer Sauf: poumons Utérus, ovaires	I	Questionnaire	Non ménopausées 1,4 [0,5-3,4] Ménopausées 0,4 [0,3-0,7] Durée d'emplois Non ménopausées 1-9 ans 1,2 [0,3-4,1] 10-19 ans 0,4 [0,0-4,6] ≥ 20 ans 2,9 [0,5-16,2] Ménopausée 1-9 ans 0,9 [0,4-2,3] 10-19 ans 0,8 [0,3-2,1] ≥ 20 ans 0,4 [0,2-0,8]	Agriculture, culture Non ménopausées blé 1,5 [0,4-5,2] vigne 1,0 [0,3-3,5] légumes 0,9 [0,1-6,7] maraîcher 0,7 [0,3-1,5] Ménopausée blé 0,4 [0,2-0,9] vigne 0,6 [0,3-1,3] légumes 0,6 [0,3-1,6] maraîcher 1,4 [0,4-5,4]	*
			Agricultrices				
Etude de cohorte et cas témoins nichées dans une cohorte							
Hogfoss 1993	1979-1987	2,9 million 59 196 cas 1 témoins/cas † d'un cancer sauf sein, ovaire, utérus	M	Certificat de décès	Agricultrice, garde forestier, pêcheur SIR 0,84 [0,66-1,07]		*
	China - Shanghai 1997/2000-04	cohorte 74 942 femmes 438 cas 8 témoins/ cas	I	Questionnaire/ Interview Emploi de plus de 1 an	Agriculteur 1,2 [0,9-1,6] Agriculteur, céréalier 1,2 [0,9-1,6] Plantation de coton 3,2 [1,1-8,8]		

I : Incidence. M : Mortalité, *: ajustement sur les facteurs hormonaux reproductifs, ■ ♀ non ménopausée, ■ ♀ ménopausées

Revue de la littérature: exposition professionnelle aux solvants organiques

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Etudes cas-témoins								
Cocco 1998	Cas témoins Population générale	EU 1986	<u>Hommes de 25 à 74 ans</u> 178 cas 1041 témoins	Certificat de décès Questionnaire au proche	Solvants organiques HPA	Matrice emplois-exposition	HPA Probabilité d'exposition Faible OR=1,3 (0,7-2,6) Moyenne OR=0,6 (0,3-1,5) Forte OR=0,7 (0,4-1,2) Intensité d'exposition Faible OR=0,7 (0,5-1,2) Moyenne OR=1,0 (0,5-2,1) Forte OR=1,0 (0,4-2,5) Solvants organiques Probabilité d'exposition Faible OR=0,8 (0,5-1,3) Moyenne OR=0,9 (0,5-1,6) Forte OR=0,5 (0,1-4,3) Intensité d'exposition Faible OR=0,8 (0,4-1,4) Moyenne OR=0,8 (0,5-1,5) High OR=0,7 (0,2-2,1)	
Hansen 1999	Cas-témoins Population générale	Danemark 1970-89	<u>Femmes de 20 à 55 ans</u> 7802 cas nés entre 1934-69 diagnostiquées entre 1970-89 (registre de cancer national) 1 témoin par cas (sélectionné sur registre nationaux) <i>Danish Central Population Registry</i>	Registre nationaux Historique professionnel à partir de données de fond de pension et registre (DCPR)	Solvants organiques	Registre de 1000 industries avec une utilisation intensive de solvants organiques: les femmes ayant travaillé dans au moins 1 des ces usines à 1 poste non administratif sont jugé exposées	Durée d'emplois ≥ 1 an OR=1,27 (1,13-1,43) >10 ans OR=1,31 (1,01-1,75) Latence ≥ 15 ans Durée d'emplois ≥ 1 an OR=1,43 (1,24-1,67) >10 ans OR=1,97 (1,39-2,79)	Age, classe sociale, âge au 1 ^{er} enfant, parité
Hansen 2000	Cas témoins Population générale	Danemark 1970-89	<u>Hommes nés en 1897-66</u> 230 cas 12880 témoins	Registre nationaux	HPA	Déclaration des sujets	HPA OR=2,2 (1,4-3,6)/Latence 10 ans OR= 2,5 (1,3-4,5) Période de 1 ^{ère} exposition: <i>Ever vs never/lat.10 ans</i> <1965 OR=2,6 (1,3-4,9) / OR=2,8 (1,4-5,5) 1965-1974 OR=2,0 (1,0-4,2)/ OR=2,0 (1,0-4,0) 1975-1989 OR=1,5 (0,2-10,1)/ -- Age à la 1 ^{ère} exposition: <i>Ever vs never/lat.10 ans</i> <40 OR=3,7 (1,7-7,9)/ OR=5,4 (2,4-11,9)	

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Peplonska 2009	Cas-témoins Population générale	Pologne 2000-03	Femmes de 20 à 74 ans 2383 cas diagnostiqués dans les hôpitaux des villes participantes 2502 témoins sélectionnés au hasard sur des bases de données nationales appariés aux cas sur la ville et l'âge <i>Polish Electronic system of population evidence</i>	Questionnaires standardisés Facteurs de risque reconnus Tous les emplois de plus de 6 mois	Solvants organiques Benzène	Au cas par cas par des hygiénistes industriels Pour chaque emploi exposé: Indices d'intensité, fréquence et probabilité d'exposition	Solvants organiques Ever/never OR=1,16 (0,99-1,4) Durée d'exposition (Hansen T et al, 2007): ptrend=0,85 >0-5 OR=1,17 (0,9-1,5) >5-10 OR=1,27 (0,9-1,8) >10 OR=1,13 (0,9-1,4) Exposition cumulée (hrs*L*yrs/wk*mo): ptrend=0,74 >0-39 OR=1,19 (0,9-1,4) >39 OR=1,15 (0,9-1,4) Pré-ménopausée OR=1,21 (0,9-1,6) Ménopausée OR=1,15 (0,96-1,4) Statut des récepteurs hormonaux ER-/PR- OR=1,4 (1,1-1,8) Durée d'exposition: ptrend=0,82 >10 OR=1,46 (1,1-2,0) Exposition cumulée (hrs*L*yrs/wk*mo): ptrend=0,74 >0-39 OR=1,42 (1,0-1,9) >39 OR=1,39 (1,0-1,9) ER+/PR- OR=1,27 (0,95-1,7) Durée d'exposition (Hansen T et al, 2007): ptrend=0,76 >5-10 OR=1,71 (1,0-3,1) Exposition cumulée (hrs*L*yrs/wk*mo): ptrend=0,30 >0-39 OR=1,08 (0,7-1,6) >39 OR=1,44 (1,0-2,1) >5-10 OR=1,36 (0,7-2,5) >10 OR=0,82 (0,6-1,2)	Age, ville, éducation, IMC, âge aux 1 ^{ère} règles, statut ménopausique, âge à la ménopause, parité, âge à la 1 ^{ère} naissance à terme, allaitement, histoire familiale de cancer du sein, 1 ^{ère} mammographie

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Peplonska 2009 (suite)							<p>benzène Ever/never OR=1,0 (0,8-1,3) Durée d'exposition (Hansen T et al, 2007): ptrend=0,69 >0-5 OR=1,07 (0,7-1,7) Exposition cumulée (hrs*L*yrs/wk*mo): ptrend=0,96 >0-33 OR=1,0 (0,7-1,5) >33 OR=0,99 (0,7-1,4) Pré-ménopausée OR=0,78 (0,4-1,4) Ménopausée OR=1,06 (0,8-1,4)</p>	
Labrèche 2010	Cas-témoins Population hospitalière	Québec Montréal 1996-97	<u>Femmes ménopausées de 50 à 75 ans</u> 556 cas 613 témoins atteints d'un autre cancer	Questionnaires standardisés Interviews en tête à tête ou téléphone (index ou conjoint) Données facteurs de risque reconnus Historique professionnel complet	Solvants organiques (SO) avec des métabolites réactifs Hydrocarbures mono-aromatiques	Evaluation au cas par cas par des hygiénistes professionnels	<p>SO avec métabolites réactifs Ever/never OR=1,09 (0,67-1,77) Hydrocarbures mono-aromatiques Ever/never OR=1,49 (0,53-4,15)</p>	

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Etudes de Cohorte								
Blair 1998	Cohorte professionnelle	EU (Utah)	Ouvriers de maintenance aéronautique employés entre 1950- 90 3727 femmes Suivi jusqu'en 1982 Suivi de 1983-90	Données d'incidence de cancer: registre de cancer de l'Utah Données de mortalité de registre	Trichloréthylène (Agency for Toxic Substances and disease Registry, 1997)	Matrice emplois exposition spécifique aux emplois	<p>Classe de référence: exposées à aucun produit chimique</p> <p>Mortalité Non exposées au TCE RR=1,4 (0,6-3,1)</p> <p>TCE Exposition cumulée (unit-y) <5 RR=2,4 (1,1,-5,2) 5-25 RR=1,2 (0,3-5,4) >25 RR=1,4 (0,6-3,2)</p> <p>Exposition intermittente: faible niveau RR=3,1 (1,5-6,2)</p> <p>Exposition continue: Faible niveau RR=3,4 (1,4-8,0)</p> <p>Classe de référence: Exposées à au moins un autre produit chimique</p> <p>Incidence Non exposées au TCE RR=0,4 (0,2-1,3)</p> <p>TCE Exposition cumulée (unit-y) <5 RR=0,3 (0,1-1,4) 5-25 RR=0,4 (0,1-2,9) >25 RR=0,4 (0,1-1,2)</p>	

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Petralia 1998	Cohorte Population générale	Chine (Taiwan) 1980-84	Cas incidents âgés de 30 ans et + Comparés aux données de population générale (census 1982)	Données du recensement 1982 Emploi	Solvants organiques Benzène	MEE développées par des hygiénistes industriels	<p>Solvants organiques Ever/never SIR=1,0 (0,9-1,1) Probabilité élevée d'exposition SIR=1,4 (1,1-1,8)</p> <p>Benzène Ever/never SIR=1,1 (1,0-1,4) Probabilité élevée d'exposition SIR=1,3 (1,0-1,7) Niveau d'exposition moyen SIR=1,3 (1,0-1,7) P élevée*N moyen SIR=1,4 (1,1-1,8)</p>	
Weiderpass 1999	Cohorte Population générale	Finlande 1970-95	892 591 femmes dont 23 638 cas diagnostiqués entre 1971-95	Recensement 1970 Emploi principal retenu Cas: registre de cancer finnois	Hydrocarbures aliphatique et alicyclique Hydrocarbure aromatiques Solvants chlorés	MEE (FINJEM)	<p>Pré-ménopause/Ménopause Hydrocarbures aliphatique et alicyclique Probabilité d'exposition >20% SIR=0,9 (0,6-1,3)/SIR=1,4 (0,96-1,4) Niveau moyen d'exposition Faible SIR=0,95 (0,8-1,2)/SIR=1,1 (0,96-1,2) Moyen/haut SIR=0,9 (0,6-1,4)/0,98 (0,8-1,2)</p> <p>Hydrocarbures aromatiques Probabilité d'exposition >20% SIR=0,9 (0,6-1,3)/SIR=1,2 (1,0-1,3) Niveau moyen d'exposition Faible SIR=1,1 (1,0-1,2)/SIR=1,1 (1,1-1,2) Moyen/haut SIR=0,8 (0,6-1,1)/1,1 (1,0-1,3)</p>	Nombre d'enfant moyen, âge moyen à la 1 ^{ère} naissance

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Weiderpass 1999 (suite)							Solvants chlorés Probabilité d'exposition >20% SIR=0,9 (0,6-1,3)/SIR=1,2 (0,96-1,3)) Niveau moyen d'exposition Faible SIR=1,1 (0,9-1,4)/SIR=1,2 (1,1-1,3) Moyen/haut SIR=0,9 (0,7-1,1)/SIR=1,0 (0,9-1,1)	
Chang 2003	Cohorte Professionnelle	Chine (Taiwan) 1985-97	Ouvriers exposés aux solvants chlorés 832 247 femmes	Données d'assurance issues de plusieurs usines Données de mortalité: registre national	Solvants chlorés	a travaillé dans une usine utilisant des solvants chlorés	SMR=1,14 (0,85-1,51) Durée d'emplois (Hansen T et al, 2007) ≤ 1 SMR=1,08 - >1-5 SMR=1,25 } p chi ² <0,05 >5 SMR=1,32-	
Chang 2005	Cohorte professionnelle	Chine (Taiwan) 1975-1991)	Ouvriers d'une usine de composants électroniques (fermée en 1992) 1256 femmes	Données issues du département de l'inspection du travail Interview des anciens employés	Solvants chlorés (Trichloéthylène et perchloréthylène)	Usine divisée en 3 pôles Evaluation de l'exposition par des hygiénistes professionnels par pôle de travail	SIR=1,19 (1,03-1,36) Durée d'emplois (Hansen T et al, 2007) ≤ 1 SIR=1,20 (1,01-1,41) >1-5 SIR=1,19 (0,90-1,56) >5-10 SIR=1,69 (1,02-2,64) >10 SIR=0,37 (0,04-1,35) Années calendaires: p trend<0,05 1979-84 SIR=0,89 (0,41-1,69) 1985-90 SIR=0,81 (0,55-1,15) 1991-97 SIR=1,32 (1,13-1,53)	
Rennix 2005	Cohorte professionnelle	EU 1980-97	274 596 femmes de l'armée américaine exposées aux solvants organiques 184 cas	Femmes ayant servies entre 1980-96 Données recueillies annuellement	Solvants organiques	Femmes exerçant un emploi exposant aux solvants organiques	Exposition moyenne/haute RR=1,48 (1,03-2,12)	

Revue de la littérature: exposition professionnelles aux solvants organiques (suite)

Auteurs	Type d'étude	Pays Période	Sujets (N)	Recueil des données	Exposition	Evaluation de l'exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Sung 2007	Cohorte professionnelle	Chine Taiwan 1973-97	Ouvriers d'une usine électronique 63 982 femmes Dont 286 cas	Registre professionnel (BLI) Cas: registre national de cancer	Trichloroéthylène (Agency for Toxic Substances and disease Registry, 1997)	20 juin 1972 réglementation TCE Exposition avant/après	SIR=1,09 (0,96-1,22) 20-06-72 avant/après SIR=1,38 (1,11-1,70)/0,99 (0,85-1,57) Durée d'emplois: 20-06-72 avant/après <1 mois SIR=1,97 (0,98-3,52)/1,18 (0,86-1,57) 1-11 SIR=1,22 (0,73-1,9)/SIR=0,94 (0,72-1,20) 1-4 ans SIR=1,38 (0,81-2,22)/SIR=1,03 (0,77-1,34) 5-9 SIR=1,14 (0,7-2,42)/0,75 (0,5-1,1) ≥ 10 SIR=1,62 (1,02-2,42)/2,03 (0,65-4,74)	
Ray 2007	Cas-Cohorte professionnelle	Chine Shanghai 1989-91	Ouvrières du textile (526 usines) 267 400 femmes dont 1763 cas Sous-cohorte 3199 femmes sélectionnées au hasard (16 cas)	Questionnaire baseline Suivi de la cohorte Cas: Registre de cancer	Solvants benzène	MEE	Solvants Durée d'exposition (Hansen T et al, 2007): ptrend=0,33 <5 HR=1,05 (0,73-1,53) 5-<10 HR=0,94 (0,64-1,36) 10-<20 HR=1,27 (0,96-1,68) >20 HR=1,04 (0,79-1,39) Benzène Durée d'exposition (Hansen T et al, 2007): ptrend=0,55 <10 HR=0,52 (0,10-2,58) ≥ 10 HR=0,80 (0,23-2,83)	Age à la baseline, nombre de naissances à termes (hors mort nés), âge à la 1 ^{ère} naissance à terme (hors morts nés)

Liste des tableaux

TABLEAU ANNEXE II.1: Risque de cancer du sein par profession, stratification selon l'age	151
TABLEAU ANNEXE II.2: Stratification selon l'âge et la durée d'emplois, risque de cancer du sein.	153
TABLEAU ANNEXE II.3 : Risque de cancer du sein par secteur d'activité selon l'âge.....	154
TABLEAU ANNEXE II.4: Stratification selon l'âge et la durée d'emplois.....	156

Tableau Annexe II.1: Risque de cancer du sein par profession, stratification selon l'âge

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 1ères règles, l'âge à la 1ère 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 annexe II.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	Ebénistes, 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	Electriciens, 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 ^o 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 1ères règles, l'âge à la 1ère 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

Tableau Annexe II.2: Stratification selon l'âge et la durée d'emplois, risque de cancer du sein

CITP	Professions	Femmes de moins de 50 ans						Femmes de 50 ans et plus							
		Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans				
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%		
0-71/0-73	Infirmières et sages femmes												33/21	1,6	[0,9-2,8]
1-31/1-32	Professeurs de 2nd degré et 3ème degré												55/33	1,8	[1,1-2,7]
3-5/3-7	Factrices									3/15	0,2	[0,1-0,8]			
5-4	Employés de maisons				13/28	0,5	[0,2-0,9]								
5-51/5-52	Gardiens d'immeuble et technicienne de surface				7/22	0,3	[0,1-0,8]								
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitation agricoles												31/68	0,5	[0,3-0,7]
6-2	Travailleurs agricoles												37/65	0,6	[0,4-0,9]
8-5/8-6	Electriciens, électroniciens	4/17	0,3	[0,1-0,9]											
9-0	Ouv. de la fab° d'art. en caoutch. et en mat. Plasti.									12/6	2,3	[0,9-6,1]			

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère naissance à terme, la durée d'allaitement, la parité, l'IMC, la prise actuelle de THM, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et les antécédents familiaux de cancers du sein

Tableau Annexe II.3 : Risque de cancer du sein par secteur d'activité selon l'âge

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	Edition, 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 1ères règles, l'âge à la 1ère 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 Annexe II.4 page suivante

Suite tableau Annexe II.3

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	Education	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 1ères règles, l'âge à la 1ère 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≤0,05

Tableau Annexe II.4: Stratification selon l'âge et la durée d'emplois

NACE	Secteurs d'activité	Femmes de moins de 50 ans						Femmes de 50 ans et plus														
		Moins de 10 ans			Au moins 10 ans			Moins de 10 ans			Au moins 10 ans											
		C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%	C/T	OR	IC 95%									
01	Agriculture, chasse services annexes																	67/125	0,6	[0,5-0,9]		
15	Industrie alimentaire							53/43	1,4	[0,9-2,1]												
19	Industrie du cuir et de la chaussure																	17/10	1,9	[0,9-4,3]		
24	Industrie chimique							20/11	2,2	[1,0-4,9]												
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques							12/2	7,1	[1,6-32,6]												
32	Fabrication d'appareils de radio, télévision et communication																	6/16	0,3	[0,1-0,9]		
34	Industrie automobile																	15/6	2,4	[0,9-6,5]		
50	Commerce et réparation automobile																	19/7	3,0	[1,2-7,4]		
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques																			17/31	0,5	[0,2-1,0]

ORs ajustés sur l'âge, le département, l'âge aux 1ères règles, l'âge à la 1ère 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.

Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case—control study in Europe

Sara Villeneuve,^{1,2} Diane Cyr,^{1,2} Elsebeth Lynge,³ Laurent Orsi,^{1,2} Svend Sabroe,⁴ Franco Merletti,⁵ Giuseppe Gorini,⁶ Maria Morales-Suarez-Varela,^{7,8,9} Wolfgang Ahrens,¹⁰ Cornelia Baumgardt-Elms,¹¹ Linda Kaerlev,¹² Mikael Eriksson,¹³ Lennart Hardell,¹⁴ Joëlle Févotte,^{15,16} Pascal Guénel^{1,2,16}

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Pascal Guénel, CESP — Inserm U1018, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France; pascal.guenel@inserm.fr

Accepted 15 March 2010
Published Online First
25 August 2010

ABSTRACT

Objectives Male breast cancer is a rare disease of largely unknown aetiology. In addition to genetic and hormone-related risk factors, a large number of environmental chemicals are suspected of playing a role in breast cancer. The identification of occupations or occupational exposures associated with an increased incidence of breast cancer in men may help to identify mammary carcinogens in the environment.

Methods Occupational risk factors for male breast cancer were investigated in a multi-centre case—control study conducted in eight European countries which included 104 cases and 1901 controls. Lifetime work history was obtained during in-person interviews. Occupational exposures to endocrine disrupting chemicals (alkylphenolic compounds, phthalates, polychlorinated biphenyls and dioxins) were assessed on a case-by-case basis using expert judgement.

Results Male breast cancer incidence was particularly increased in motor vehicle mechanics (OR 2.1, 95% CI 1.0 to 4.4) with a dose—effect relationship with duration of employment. It was also increased in paper makers and painters, forestry and logging workers, health and social workers, and furniture manufacture workers. The OR for exposure to alkylphenolic compounds above the median was 3.8 (95% CI 1.5 to 9.5). This association persisted after adjustment for occupational exposures to other environmental oestrogens.

Conclusion These findings suggest that some environmental chemicals are possible mammary carcinogens. Petrol, organic petroleum solvents or polycyclic aromatic hydrocarbons are suspect because of the consistent elevated risk of male breast cancer observed in motor vehicle mechanics. Endocrine disruptors such as alkylphenolic compounds may play a role in breast cancer.

INTRODUCTION

Male breast cancer is a rare disease, representing less than 1% of all breast cancers, with incidence rates of approximately 1 per 100 000 men per year in Europe.¹ Factors linked to hormonal or reproductive function in women have been studied extensively as aetiological factors in female breast cancers, but little is known about the aetiology of male breast cancer. The risk factors reported for this disease include mutations in the BRCA2 gene, the presence

What this paper adds

- ▶ Environmental exposures may play a role in breast cancer occurrence but have not been studied extensively.
- ▶ The study of male breast cancer may help to identify occupational risk factors, as occupational exposures to most potential carcinogens occur more frequently in men than in women.
- ▶ The incidence of male breast cancer was increased in motor vehicle mechanics, pointing to a possible role of occupational exposures to petrol and petroleum solvents.
- ▶ The incidence of male breast cancer was associated with occupational exposures to endocrine disrupting chemicals such as alkylphenolic compounds.
- ▶ These results suggest that some occupational chemicals are mammary carcinogens, and may offer new clues for cancer prevention.

of an extra X chromosome (Klinefelter syndrome), infertility, cryptorchidism, mumps orchitis and alcohol consumption.²

Certain environmental exposures, such as organic solvents³ or endocrine disrupting chemicals that interfere with hormonally mediated processes and can stimulate the growth of breast cancer cells in laboratory studies, are also suspected risk factors for breast cancer.^{4–6} Many studies have been conducted on female breast cancer risk in the community in relation to a few endocrine disrupting chemicals such as dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) or polychlorinated biphenyls (PCBs), with mainly negative results.^{7–8} However, only a few occupational studies on female breast cancer where exposures are higher and better characterised compared with community settings, have been conducted. These studies have shown associations between female breast cancer and exposure to certain organic solvents,^{9–10} pesticides,^{11–12} PCBs¹³ and other endocrine disruptors.¹⁴ There is also growing evidence that disruption of circadian rhythm during night shift work increases the risk of female breast cancer.¹⁵ For the purpose of identifying mammary carcinogens in occupational settings, the study of male breast cancer offers several advantages over the investigation of female breast cancer for identifying environmental

mammary carcinogens, because exposures to the occupational agents of interest, such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), occur more frequently in jobs held by men than by women. In addition, confounding from female reproductive risk factors is not a concern in men. Occupational studies have inconsistently reported associations between male breast cancer and exposure to heat,^{16–19} petrol, PAHs or combustion products,¹⁹ and electromagnetic fields.¹⁹ 21–23 None of these studies has specifically investigated the role of exposure to endocrine disrupting chemicals.

The first objective of this study was to examine the risk of male breast cancer by occupation to identify potential occupational carcinogens. A second objective was to test the hypothesis that exposure to environmental oestrogens present in occupational settings²⁴ 25 increased the risk of male breast cancer. More specifically, we investigated occupational exposures to alkylphenolic compounds,¹⁴ phthalates,²⁶ 27 PCBs and dioxins,²⁸ and pesticides.¹²

MATERIAL AND METHODS

We conducted a European multi-centre case–control study of seven sites of rare cancers (gallbladder and extra-hepatic bile ducts, small intestine, bone, eye melanoma, thymus, mycosis fungoides and male breast). Cases and controls were recruited in selected areas of eight European countries (appendix). The recruitment was population based in Denmark, France, Germany, Italy and Sweden, and hospital based in Latvia, Portugal and Spain. Findings on alcohol consumption in relation to male breast cancer have been reported previously for the countries that used a population based design.²⁹ The study design and the data collection procedures have been described in detail earlier³⁰ and are summarised below.

The study was approved by the local ethics committees in each participating country.

Recruitment of cases and controls

Cases were men living in the participating study areas who were diagnosed with a breast cancer between 1 January 1995 and 30 June 1997. Only men aged 35–70 years at diagnosis were eligible because the study focused on occupations and because earlier occupational exposures among older subjects may be hard to recall and difficult to assess by study investigators due to changes in work processes. Case ascertainment was based on regular contacts with clinical and pathology departments in each study area. For each case an expert pathologist reviewed the pathology report and one slide representative of the tumour. In

total, 122 male breast cancer patients were eligible for the study. Eighteen cases could not be contacted because the doctor did not give permission or the patient refused to participate. Therefore, 104 cases (85%) were interviewed and were available for the analysis (table 1).

Controls were selected randomly during case recruitment and were frequency matched to the cases by year of birth (5-year strata), sex and study area. Controls were selected from population registers in Denmark, Italy and Sweden, from electoral rolls in France and from municipality registers in Germany. Colon cancer patients were regarded as appropriate alternatives to population controls in some cases, as no occupational exposure to chemicals is known to play a role in colon cancer. Hospital based cancer controls were selected randomly among incident colon cancer patients in Latvia and Spain, and among the colon and a few stomach cancer patients in Portugal. The controls served as a common pool of controls for each of the seven groups of rare cancer cases included in the European study. For the present study we selected only control men in study areas with at least one male breast cancer patient. The participation rate among population controls was high in France (81%) and Italy (74%) but lower (<60%) in Denmark, Germany and Sweden. In countries using a hospital based design, the participation rate among cancer controls was above 95%. The overall participation rate in controls was 67%, and 1901 controls were available for the analysis (table 1).

Data collection

A structured questionnaire was first developed in English, translated into the language of each participating country and then back-translated into English for quality control. This questionnaire was used during a face-to-face or a telephone (Denmark, Sweden) interview by a trained interviewer. We obtained information on sociodemographic characteristics, previous medical conditions, lifestyle factors, anthropometric characteristics, and alcohol and tobacco consumption. A detailed occupational questionnaire was used for each job held for more than 6 consecutive months during the interviewee's lifetime. Questionnaires specific to 27 work tasks such as welding or painting, were also used whenever relevant to identify particular occupational exposures.

Coding of jobs and occupational exposures

Each job held for more than 6 months was coded for occupation and industry by trained coders. Occupation was coded according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO)

Table 1 Number of men eligible for the study and number of respondents by country (European study on male breast cancer)

	Cases			Controls		
	Interviewed	Eligible	% Interviewed	Interviewed	Eligible	% Interviewed
Population based design						
Denmark	8	12	67%	195	457	43%
France	29	30	97%	308	382	81%
Germany	10	13	77%	542	972	56%
Italy	20	20	100%	210	284	74%
Sweden	7	10	70%	140	245	57%
Hospital based design						
Latvia	3	4	75%	69	69	100%
Portugal	8	11	73%	72	75	96%
Spain	19	22	86%	365	366	100%
Total	104	122	85%	1901	2850	67%

of the International Labour Organization, 1968 revision. Industry was coded according to the Statistical Classification of Economic Activities in the European Community (NACE), 1996 revision.

Exposure to endocrine disrupting chemicals was assessed for each job held during the subject's work history by an expert in occupational hygiene. Exposure assessment was conducted by individually reviewing the job-specific questionnaires to collect information on plant production, the work tasks performed, and the type of equipment and chemical products used by the worker. In order to decrease the total number of jobs to be reviewed by the expert, we selected job questionnaires based on their ISCO and NACE codes and discarded those where job exposure to endocrine disrupting chemicals was extremely unlikely. Based on the expert's judgement and a literature review, exposure to alkylphenolic compounds, phthalates, PCBs and dioxins was coded using semi-quantitative indicators for exposure probability (0: not exposed; 1: possibly exposed; 2: probably exposed; 3: definitely exposed), exposure frequency (1: <30% of working hours; 2: 30–70%; 3: >70%) and exposure intensity, based on the expert's judgement concerning airborne concentration or dermal contact (1: low; 2: medium; 3: high). Coding of exposure was blind as to case–control status. Exposure to pesticides was assessed in the same way, but a detailed assessment by type of pesticide was beyond the scope of the present paper.

We calculated an exposure score for each job in the subject's work history as the product of exposure probability, frequency and intensity and the duration of the job period in years. The lifetime cumulative exposure of each study subject consisted of the sum of the job-specific exposure scores over the entire work history.

Statistical analysis

ORs were calculated for workers ever employed in an occupation or industry, using workers who were never employed in that

occupation or industry as a reference group. Occupations and industries were defined by the two- or three-digit ISCO codes and by the two-digit NACE code, respectively. Only job groups with at least five cases are presented.

In the analyses by occupational exposure to endocrine disrupting chemicals, we categorised ever-exposed subjects into two groups according to the median of the cumulative exposure distribution among controls, and used never exposed subjects as the reference category. For pesticides, exposed workers were divided according to exposure tertiles.

All analyses were conducted using unconditional logistic regressions using the SAS v 9. ORs were adjusted for age (5-year age group), country and the stratification variables, as well as for potential confounders coded as categorical variables, including alcohol consumption, body mass index (BMI) and education.

We also conducted several rounds of analyses (i) restricting to countries that used a population based design and no colon cancer controls, (ii) restricting to the cases with known oestrogen positive receptor status (48 out of 54 cases with known status), and for the occupational exposure analyses (iii) calculating cumulative exposure scores with a lag time of 5, 10 or 15 years before diagnosis or interview for the controls, (iv) excluding jobs with low exposure probability from the cumulative exposure scores. These sensitivity analyses did not modify our findings and are not shown.

RESULTS

Study sample

The distribution of cases and controls by age, alcohol consumption and education are presented in table 2. The age distribution of cases and controls did not differ significantly. As reported earlier, alcohol consumption was strongly associated

Table 2 Comparison of cases and controls by selected characteristics (European study on male breast cancer)

	Cases (N = 104)		Controls (N = 1901)		OR*	95% CI
	n	%	n	%		
Age (years)						
<40	6	5.8	218	11.5		
40–44	6	5.8	193	10.2		
45–49	10	9.6	190	10		
50–54	14	13.5	202	10.6		
55–59	16	15.4	264	13.9		
60–64	20	19.2	329	17.3		
≥65	32	30.8	505	26.6		
Alcohol consumption (g/day)						
0–30	43	41.3	1130	59.4	1.0	Reference
>30–60	31	29.8	503	26.5	1.3	0.8 to 2.2
>60	30	28.8	268	14.1	2.6	1.5 to 4.4
Education						
Left school at age 18 or before	63	60.6	866	45.6	1.5	0.8 to 2.8
Professional training	25	24	515	27.1	1.5	0.8 to 2.9
University	16	15.4	516	27.1	1.0	Reference
Body mass index (kg/m²)						
<18.5	8	7.7	83	4.4	2.0	0.9 to 4.7
18.5–25	40	38.5	733	38.6	1.0	Reference
25–30	40	38.5	883	46.4	0.8	0.5 to 1.3
>30	16	15.4	202	10.6	1.5	0.8 to 2.7

*OR adjusted for age and country.

with male breast cancer.²⁹ Lower education was associated with some increase in risk, although the ORs did not reach statistical significance. No statistically significant excess risk was observed in any BMI category. Because BMI was weakly associated with male breast cancer in some countries,²⁹ we adjusted for this variable in further analyses.

Occupations and industries

ORs for male breast cancer were increased in wood preparation workers and paper makers (OR 2.4, 95% CI 0.9 to 6.5), motor vehicle mechanics (OR 2.1, 95% CI 1.0 to 4.4) and painters (OR 2.3, 95% CI 1.0 to 5.2) (table 3). The OR increased markedly for workers employed for 10 or more years as motor vehicle mechanics (OR 5.9, 95% CI 2.4 to 14.6) (not shown). Conversely, a non-significantly decreased OR was observed for farmers and agricultural workers.

Table 4 presents ORs associated with specific industries. Increased ORs were observed in forestry and logging (OR 2.4, 95% CI 1.0 to 5.6), health and social work (OR 2.3, 95% CI 1.1 to 5.1) and the sale and repair of motor vehicles (OR 1.8, 95% CI 1.0 to 3.2). This latter increase (NACE code 50) was explained by the increased OR in motor vehicle mechanics (ISCO code 8-43), with nine cases and 57 controls being classified in both NACE code 50 and ISCO code 8-43. ORs in the manufacture of rubber and plastic (OR 1.9, 95% CI 0.8 to 4.6), manufacture of electrical machinery (OR 2.0, 95% CI 0.8 to 5.3) and manufacture of furniture (OR 1.8, 95% CI 0.9 to 3.7) were also increased but did not reach statistical significance.

Occupational exposures

In table 5, the OR adjusted for non-occupational risk factors was elevated for alkylphenolic compounds above the median

(ORa 3.8, 95% CI 1.5 to 9.5) and a dose–response trend was apparent ($p < 0.01$). The OR for exposure to PCBs and dioxins above the median was also increased (ORb 2.1, 95% CI 1.0 to 4.5) and at the limit of statistical significance. When adjusting further for exposures to other endocrine disruptors (ORb in table 5), that is including all occupational exposure variables in a single model, male breast cancer incidence remained associated with alkylphenolic compounds for exposure above the median (OR 3.3, 95% CI 1.1 to 9.9), but the dose–response trend was not statistically significant. No increased risk was observed for phthalates, or for PCBs and dioxins. Exposure to pesticides was not associated with male breast cancer in either model. Confounding between occupational exposures is thus apparent from table 5, indicating that multiple exposures to endocrine disruptors occurred among workers in our data.

DISCUSSION

We found that the incidence of male breast cancer was increased in wood preparation workers and paper makers, motor vehicle mechanics and painters as well as in forestry and logging workers and health and social workers, and in workers involved in the manufacture of furniture, and in the sale and repair of motor vehicles. We also investigated occupational exposures to endocrine disrupting chemicals, and found that male breast cancer incidence was more particularly associated with alkylphenolic compounds.

Study strengths and limitations

This is a relatively large study on male breast cancer conducted in eight European countries. Despite the large study base, the high participation rate among male breast cancer patients³⁰ and

Table 3 ORs* by occupation (ISCO codes †) (European study on male breast cancer)

Ever employed as	ISCO code	Cases (N = 104)	Controls (N = 1901)	OR	95% CI
Architects, engineers	0-2/0-3	7	153	0.9	0.4 to 2.1
Administrators and managers	2-0/2-1	7	161	0.9	0.4 to 1.9
Clerical and related workers NEC‡	3-9	9	174	0.8	0.4 to 1.6
Salesmen, shop assistants	4-5	7	186	0.6	0.3 to 1.4
Cooks, waiters, bartenders	5-3	7	77	1.5	0.7 to 3.3
Protective service workers	5-8	6	63	1.7	0.7 to 4.0
Farmers	6-0/6-1	7	118	0.7	0.3 to 1.5
Agricultural and animal husbandry workers	6-2	17	278	0.8	0.5 to 1.4
Metal processors	7-2	6	91	1.1	0.4 to 2.5
Wood preparation workers, paper makers	7-3	5	26	2.4	0.9 to 6.5
Food and beverage processors	7-7	6	96	1.0	0.4 to 2.3
Cabinet makers	8-1	5	75	1.1	0.4 to 2.7
Blacksmiths, toolmakers, machine-tool operators	8-3	14	218	1.1	0.6 to 1.9
Machinery fitters, machine assemblers	8-41	5	73	1.2	0.5 to 3.1
Motor vehicle mechanics	8-43	9	74	2.1	1.0 to 4.4
Machinery fitters, machine assemblers NEC	8-49	6	139	0.7	0.3 to 1.7
Electricians	8-5	8	178	0.9	0.4 to 1.9
Plumbers and pipe fitters	8-71	6	55	2.0	0.8 to 4.8
Welders and flame cutters	8-72	6	65	1.4	0.6 to 3.4
Painters	9-3	7	54	2.3	1.0 to 5.2
Bricklayers, carpenters, construction workers	9-5	8	177	0.8	0.4 to 1.4
Material handling operators, dockers	9-7	16	193	1.4	0.8 to 2.3
Transport equipment operators	9-8	15	288	0.9	0.5 to 1.6
Labourers NEC	9-9	11	143	1.1	0.6 to 2.1

*ORs are adjusted for age, country, alcohol consumption, body mass index and education.

†International Standard Classification of Occupation (ISCO) of the International Labour Organization, 1968 revision.

‡NEC, not elsewhere classified.

Table 4 ORs* by industry (NACE code†) (European study on male breast cancer)

Ever employed in	NACE code	Cases (N = 104)	Controls (N = 1901)	OR	95% CI
Agriculture and related activities	01	24	363	0.9	0.6 to 1.4
Forestry, logging	02	7	39	2.4	1.0 to 5.6
Manufacture of food and beverages	15	5	158	0.5	0.2 to 1.3
Manufacture of rubber and plastic	25	6	54	1.9	0.8 to 4.6
Manufacture, other non-metallic mineral products	26	5	90	0.9	0.4 to 2.4
Manufacture of basic metals	27	6	130	1.1	0.5 to 2.5
Manufacture of metal products excluding machines	28	10	194	0.9	0.5 to 1.7
Manufacture of machinery and equipment	29	14	195	1.3	0.7 to 2.2
Manufacture of electrical machinery	31	5	53	2.0	0.8 to 5.3
Manufacture of other transport equipment	35	5	95	1.3	0.5 to 3.2
Manufacture of furniture	36	9	80	1.8	0.9 to 3.7
Construction	45	29	497	1.0	0.7 to 1.5
Sale and repair of motor vehicles	50	13	122	1.8	1.0 to 3.2
Wholesale trade and commission trade	51	8	186	0.8	0.4 to 1.7
Retail trade; repair of household goods	52	14	275	0.9	0.5 to 1.5
Hotels and restaurants	55	5	98	0.9	0.4 to 2.3
Land transport	60	9	156	1.0	0.5 to 2.0
Supporting transport activities	63	5	78	1.3	0.5 to 3.3
Other business activities	74	8	119	1.2	0.6 to 2.5
Public administration and defence	75	18	368	1.2	0.7 to 1.9
Health and social work	85	8	93	2.3	1.1 to 5.1
Recreational, cultural and sporting activities	92	5	64	1.6	0.6 to 4.2

*ORs are adjusted for age, country, alcohol consumption, body mass index and education.

†Statistical Classification of Economic Activities in the European Community (NACE : Nomenclature des Activités dans la Communauté Européenne), 1996 revision.

the large number of controls, some analyses were based on relatively low statistical power. For example, we calculated that a twofold increased OR was detectable with a statistical power of 80% ($\alpha=5\%$, two-sided) if the exposure prevalence among controls was at least 15%, a condition that was not met in all calculations. Chance findings due to multiple testing are also possible. Nevertheless, if the observed associations are real, they may have been difficult to detect in epidemiological studies on female breast cancer based on higher numbers of cases but much lower exposure prevalence.

The overall participation rate among controls was 67%, with large disparities across countries. A selection bias, for example according to socioeconomic status or education, was thus possible, but should be controlled for, at least in part, by

adjusting for education. Restricting to countries with high participation rates among controls such as France and Italy did not alter the findings, providing reassurance that selection bias is not a major problem.

Using colon cancer controls in countries with a hospital based design could have biased our results if colon cancer was associated with the occupational risk factors of interest. However, with the exception of low physical activity,³¹ there is no recognised occupational risk factor for colon cancer. Our results were unchanged when the analyses were conducted separately in countries that did not use colon cancer controls.

Occupational exposures to oestrogenic chemicals were assessed by expert judges reviewing the job-specific questionnaires blindly as to case-control status. This case-by-case

Table 5 ORs associated with occupational exposure to environmental oestrogens (European study on male breast cancer)

	Cumulative exposure scores	Cases (N = 104)	Controls (N = 1901)	ORa*	95% CI	P _{trend}	ORb†	95% CI	P _{trend}
Alkylphenolic compounds	Not exposed	94	1845	1.0	Reference		1.0	Reference	
	<Median	3	26	1.7	0.5 to 6.1		1.3	0.3 to 6.0	
	≥Median	7	26	3.8	1.5 to 9.5	0.01	3.3	1.1 to 9.9	0.11
Phthalates	Not exposed	98	1848		Reference			Reference	
	<Median	3	23	2.9	0.8 to 10.4		2.3	0.5 to 9.7	
	≥Median	3	26	1.7	0.5 to 6.2	0.20	0.8	0.2 to 3.7	0.51
PCB and dioxins	Not exposed	91	1722		Reference			Reference	
	<Median	4	87	0.9	0.3 to 2.7		0.9	0.3 to 2.6	
	≥Median	9	88	2.1	1.0 to 4.5	0.14	1.6	0.7 to 3.7	0.51
Pesticides	Not exposed	77	1461		Reference			Reference	
	1st tertile	7	144	1.0	0.4 to 2.3		0.9	0.4 to 2.1	
	2nd tertile	10	138	1.2	0.6 to 2.5		1.2	0.6 to 2.4	
	3rd tertile	10	154	0.8	0.4 to 1.7	0.88	0.8	0.4 to 1.7	0.92

*ORs adjusted for age, country, alcohol consumption, body mass index and education.

†ORs adjusted for age, country, alcohol consumption, body mass index and exposures to other environmental oestrogens listed in the table.

exposure assessment method may lead to non-differential exposure misclassification errors, but it is considered to be more efficient than a job–exposure matrix, since the exposure is evaluated for individual workers rather than for groups of workers with the same job.³² Exposures to oestrogenic chemicals arising from the general environment could not be evaluated in our study. This should not be a major problem considering that environmental exposures occur at lower levels than in occupational settings, and that they should be equally distributed among occupationally and non-occupationally exposed subjects.

Occupations and industries

Few studies have investigated male breast cancer risk in relation to occupational risk factors, and most of them have several drawbacks, including low statistical power,^{16–18} the use of a mortality rather than an incidence register to recruit male breast cancer patients,¹⁹ or information on occupation known from census data at only one point in time instead of lifetime occupational history.^{20 23 33}

We found a twofold increased incidence of male breast cancer in motor vehicle mechanics, with an indication of a dose–response relationship with duration of employment (OR 5.9 in men employed for 10 or more years in that occupation). Similarly, a registry based case–control study in Denmark²⁰ reported an increased incidence of male breast cancer in workers employed in service stations, vehicle maintenance, the wholesale petrol trade, or car repair workshops. Exposure to solvents, petrol and vehicle combustion products containing suspected mammary carcinogens such as benzene and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), may explain these associations,^{3 34} and previous studies on female breast cancer provided some evidence of a link with exposure to solvents.^{9 10} This link is of interest and needs to be investigated further in male and in female breast cancer studies.

We reported an increased incidence of male breast cancer in painters (OR 2.3, 95% CI 1.0 to 5.3), suggesting a potential adverse effect of solvents again, or paint additives. The elevated incidence in wood preparation workers and paper makers, and in men employed in forestry and logging, also suggests that chemicals with endocrine disrupting properties, such as volatile organic compounds in wood,³⁵ could play a role in breast cancer.

Conversely, no increased incidence of male breast cancer was detected in our study among metal processors (ISCO code 7-2; table 3) or among men employed in the metal manufacturing industry (NACE code 27; table 4). These findings do not confirm the elevated risks of male breast cancer reported in workers employed in blast furnaces, steel work and rolling mills,^{16–19} and hence do not support the hypothesis that exposure to heat,³⁶ which is common in these industries, may be carcinogenic to the breast. Neither do our results point towards a role of electromagnetic fields in male breast cancer, as suggested by other investigators,^{21 37 38} since workers in occupations with potentially high exposures such as electricians or welders were not at increased risk in our data.

Occupational exposures to endocrine disrupting chemicals

This is the first study to examine a possible association between male breast cancer and exposure to endocrine disrupting chemicals. Many hormonally active compounds suspected of affecting breast cancer due to their oestrogenic or anti-oestrogenic properties were identified in laboratory studies,³⁹ but only a few have been investigated in epidemiological studies. We examined oestrogenic compounds that can be found in occupational settings,^{24 25} and excluded chemicals with very low exposure prevalence in the study, such as bisphenol A or parabens.

Exposure to alkylphenolic compounds was associated with male breast cancer in our data. Alkylphenol polyethoxylates surfactants and alkylphenols are used in a broad range of occupations and industries, but are mainly used as detergents and in plastics, rubber products and cosmetics,^{24 25} and in the textile industry.⁴⁰ The workers exposed to alkylphenolic compounds in the present study can be better characterised by their industry, and were mainly employed in finishing of textiles, in the manufacture of leather clothes, and in the pulp and paper, plastics, paints and varnishes, soap and detergents, and rubber products industries. To our knowledge, only one study in women has examined the relationship between exposure to alkylphenolic compounds and breast cancer.¹⁴ In this population based case–control study, the possibility of exposure to 18 xenoestrogens was determined using a job–exposure matrix derived from the US National Occupational Exposure Survey database. Probable exposure to 4-octylphenol, an alkylphenolic compound, was associated with an OR of 2.9 (95% CI 0.8 to 10.8) after adjustment for potential confounders. Overall, our findings provide some support for the hypothesis that alkylphenolic compounds may play a role in breast cancer incidence. It should be noted, however, that multiple exposures to endocrine disruptors occurred in our data, and that confounding made it difficult to disentangle the effects of individual compounds. It is thus possible that the main association observed between male breast cancer and alkylphenolic compounds could be accounted for by multiple exposure to different classes of oestrogenic compounds, which can have synergistic effects.⁴¹

The OR associated with exposure to dioxins and PCBs above the median was increased twofold, although this association was not apparent after adjusting for alkylphenolic compounds. PCBs and dioxins are two groups of persistent organochlorine compounds. PCBs were used as dielectric fluids in electrical capacitors, and also for miscellaneous uses in adhesives, oils and paint.²⁸ Most studies on the association between breast cancer and environmental exposure to PCBs, based on measurements in the blood or fat of cases or controls, reported no increased risk of female breast cancer.⁸ In a cohort study of women employed in capacitor facilities, no overall increase in breast cancer incidence was detected after exposure to PCBs, as estimated from a job–exposure matrix.¹³ Several studies, however, point to a possible role of PCBs in breast cancer for the subgroup of potentially predisposed women who carry a genetic variant in the CYP1A1 gene.^{42–45} There also remain uncertainties concerning the role of certain PCB subgroups, such as dioxin-like PCBs.⁸ Dioxins have been investigated less frequently in relation to breast cancer. In the cohort of women exposed to 2,3,7,8-TCDD (the main dioxin) following the explosion of a trichlorophenol manufacturing plant near Seveso, Italy, an increase in female breast cancer incidence was observed in the most contaminated areas⁴⁶ and among women with higher TCDD serum levels.⁴⁷ Increased mortality from breast cancer in both women and men was also reported in an international cohort of workers exposed to phenoxy herbicides contaminated with dioxins.⁴⁸ Overall, these data provide some support for the hypothesis that some PCBs and dioxins may increase the risk of breast cancer, and require further attention.

Phthalates have been widely used as plasticisers in soft plastics or cosmetics,⁴⁹ but they have never been investigated thoroughly in relation to breast cancer incidence in an epidemiological study. We found no significant association between male breast cancer and exposure to phthalates, possibly because of confounding by alkylphenolic compounds. Because of their widespread use, their effects in hormone-related cancers deserve further attention. The

role of environmental exposures to persistent organochlorine pesticides, such as DDT, was investigated in many studies, with mainly negative findings.⁷ Other studies in female farmers reported increased breast cancer risk in women likely exposed to pesticides,¹¹ or living close to pesticide application areas.¹² Our data provide no support for an association between pesticide exposure and breast cancer in men, but the lack of information on specific pesticides may account for these negative findings.

Conclusion

The elevated risk of male breast cancer in certain occupations suggested possible environmental mammary carcinogens. The elevated risk of male breast cancer among motor vehicle mechanics points to a role of PAH and petrol or petroleum solvents in breast carcinogenesis, which needs to be investigated further in studies of male or female breast cancer. For the first time in male breast cancer, we have shown that endocrine disrupting chemicals could affect breast cancer risk. These results support growing evidence that breast cancer may be linked to exposure to environmental pollutants, and should encourage further studies on this issue.

Author affiliations

¹CESP – INSERM (National Institute of Health and Medical Research), Villejuif, France

²University Paris 11, Paris, France

³Institute of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁴Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Aarhus, Aarhus, Denmark

⁵Unit of Cancer Epidemiology, University of Turin, CERMS and CPD, Piemonte, Italy

⁶Epidemiology and Public Health, Environmental and Occupational Epidemiology Unit, ISPO Cancer Prevention and Research Institute, Florence, Italy

⁷Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, Valencia University, Valencia, Spain

⁸Research Group CIBER CB06/02/0045, CIBER Actions – Epidemiology and Public Health, Valencia, Spain

⁹Research Foundation, University Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain

¹⁰Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, Bremen, Germany

¹¹Hamburg Cancer Registry, Hamburg, Germany

¹²Center for National Clinical Databases South, Department of Research and HTA, Odense University Hospital, Odense, Denmark

¹³Department of Oncology, Lund University Hospital, Lund, Sweden

¹⁴Department of Oncology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

¹⁵UMRESTTE (Université Claude-Bernard Lyon 1 – InVS – INRETS), Lyon, France

¹⁶InVS (Institute of Health Surveillance), Department of Occupational Health (DST), Saint-Maurice, France

Funding The study 'Occupational Risk Factors for Rare Cancers of Unknown Etiology' was financially supported by the European Commission, DGXII, grants no BMH1 CT 931630 and ERB CIPD CT 940285, and the following national funding agencies.

Denmark: The Strategic Environment Programme. France: Ligue Nationale contre le Cancer, Fondation de France (grant no 955368); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (grant 'Réseau en Santé Publique'); French Ministry for the Environment. Germany: Federal Ministry for Education, Science, Research and Technology (BMBF), grant no 01-HP-684/8. Italy: MURST, Region Piedmont; Ministry of Labour; Italian Association for Cancer Research; Compagnia SanPaolo/FIRMS.

Portugal: Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica, Praxis XXI, no 2/2.1/SAU/1178/95. Spain: Fondo de Investigación de la Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo, Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, Hospital Dr. Peset, Generalitat Valenciana; Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; Fondo de Investigación de la Sanitaria (FIS), Ministerio de Sanidad y Consumo, Ayuda a la Investigación del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Sweden: Swedish Council for Work Life Research; Research Foundation of the Department of Oncology in Umeå; Swedish Society of Medicine; Lund University Hospital Research Foundation; Gunnar, Arvid and Elisabeth Nilsson Cancer Foundation; Örebro County Council Research Committee, Örebro Medical Center Research Foundation; John and Augusta Persson Foundation for Scientific Medical Research; Berta Kamprad Foundation for Cancer Research.

Competing interests None.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the ethics committee of each European country participating in the study (Denmark, France, Germany, Italy, Latvia, Portugal, Spain and Sweden).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Curado MP**, Edwards B, Shin HR, *et al.* *Cancer incidence in five continents. Vol IX.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
2. **Weiss JR**, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *cancer epidemiol. Biomarkers Prev* 2005;**14**:20–6.
3. **Labreche FP**, Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med* 1997;**32**:1–14.
4. **Soto AM**, Sonnenschein C, Chung KL, *et al.* The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995;**103**(Suppl 7):113–22.
5. **Brody JG**, Moysich KB, Humblet O, *et al.* Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer* 2007;**109**(12 Suppl):2667–711.
6. **Dey S**, Soliman AS, Merajver SD. Xenoestrogens may be the cause of high and increasing rates of hormone receptor positive breast cancer in the world. *Med Hypotheses* 2009;**72**:652–6.
7. **Lopez-Cervantes M**, Torres-Sanchez L, Tobias A, *et al.* Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004;**112**:207–14.
8. **Negri E**, Bosetti C, Fattore E, *et al.* Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prev* 2003;**12**:509–16.
9. **Petralia SA**, Chow WH, McLaughlin J, *et al.* Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med* 1998;**34**:477–83.
10. **Peplonska B**, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, *et al.* Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup Environ Med* 2010;**67**:722–9.
11. **Duell EJ**, Millikan RC, Savitz DA, *et al.* A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 2000;**11**:523–31.
12. **Engel LS**, Hill DA, Hoppin JA, *et al.* Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005;**161**:121–35.
13. **Silver SR**, Whelan EA, Daddens JA, *et al.* Occupational exposure to polychlorinated biphenyls and risk of breast cancer. *Environ Health Perspect* 2009;**117**:276–82.
14. **Aschengrau A**, Coogan PF, Quinn M, *et al.* Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998;**34**:6–14.
15. **Stevens RG**. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009;**38**:963–70.
16. **Lenfant-Pejovic MH**, Mlika-Cabanne N, Bouchardy C, *et al.* Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study. *Int J Cancer* 1990;**45**:661–5.
17. **Mabuchi K**, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;**74**:371–5.
18. **Rosenbaum PF**, Vena JE, Zielezny MA, *et al.* Occupational exposures associated with male breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:30–6.
19. **Cocco P**, Figgs L, Dosemeci M, *et al.* Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998;**55**:599–604.
20. **Hansen J**. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med* 2000;**37**:349–52.
21. **Demers PA**, Thomas DB, Rosenblatt KA, *et al.* Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am J Epidemiol* 1991;**134**:340–7.
22. **Stenlund C**, Floderus B. Occupational exposure to magnetic fields in relation to male breast cancer and testicular cancer: a Swedish case-control study. *Cancer Causes Control* 1997;**8**:184–91.
23. **Pollan M**, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. *Am J Ind Med* 2001;**39**:276–85.
24. **van Tongeren M**, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, *et al.* A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg* 2002;**46**:465–77.
25. **Brouwers MM**, van Tongeren M, Hirst AA, *et al.* Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med* 2009;**66**:607–14.
26. **Hines CJ**, Hopf NBN, Daddens JA, *et al.* Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *J Expos Sci Environ Epidemiol*. Published Online First: 16 December 2009. doi:10.1038/jes.2009.62.
27. **Hines CJ**, Nilsen Hopf NB, Daddens JA, *et al.* Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg* 2009;**53**:1–17.
28. **Broadhurst MG**. Use and replaceability of polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 1972;**2**:81–102.
29. **Guenel P**, Cyr D, Sabroe S, *et al.* Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004;**15**:571–80.
30. **Lyng E**, Afonso N, Kaerlev L, *et al.* European multi-centre case-control study on risk factors for rare cancers of unknown aetiology. *Eur J Cancer* 2005;**41**:601–12.
31. **Chow WH**, Malker HS, Hsing AW, *et al.* Occupational risks for colon cancer in Sweden. *J Occup Med* 1994;**36**:647–51.
32. **Siemietycki J**, Dewar R, Richardson L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:1236–46.
33. **McLaughlin JK**, Malker HSR, Blot WJ, *et al.* Occupational risks for male breast cancer in Sweden. *Br J Ind Med* 1988;**45**:275–6.

34. **Rudel RA**, Attfield KR, Schifano JN, *et al.* 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.
35. **Mellanen P**, Petanen T, Lehtimäki J, *et al.* Wood-derived estrogens: studies in vitro with breast cancer cell lines and in vivo in trout. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**136**:381–8.
36. **Thomas DB**, Jimenez LM, Mctiernan A, *et al.* Breast cancer in men—risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:734–48.
37. **Tynes T**, Andersen A. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Lancet* 1990;**336**:1596.
38. **Matanoski GM**, Breyse PN, Elliott EA. Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 1991;**337**:737–7.
39. **Brody JG**, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect* 2003;**111**:1007–19.
40. **Chen ML**, Lee WP, Chung HY, *et al.* Biomonitoring of alkylphenols exposure for textile and housekeeping workers. *Int J Environ Anal Chem* 2005;**85**:335–7.
41. **Diamanti-Kandarakis E**, Bourguignon JP, Giudice LC, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;**30**:293–342.
42. **Laden F**, Ishibe N, Hankinson SE, *et al.* Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the nurses' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;**11**:1560–5.
43. **Li Y**, Millikan RC, Bell DA, *et al.* Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2005;**7**:R12–R18.
44. **Moysich KB**, Shields PG, Freudenheim JL, *et al.* Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;**8**:41–4.
45. **Zhang Y**, Wise JP, Holford TR, *et al.* Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004;**160**:1177–83.
46. **Pesatori AC**, Consonni D, Rubagotti M, *et al.* Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environ Health* 2009;**8**:39.
47. **Warner M**, Eskenazi B, Mocarelli P, *et al.* Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002;**110**:625–8.
48. **Kogevinas M**, Saracci R, Winkelmann R, *et al.* Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993;**4**:547–53.
49. **Rudel RA**, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos Environ* 2009;**43**:170–81.

APPENDIX: THE EUROPEAN STUDY GROUP ON OCCUPATIONAL CAUSES OF RARE CANCERS

Denmark: Herman Autrup, Henrik Kolstad, Linda Kaerlev, Elsebeth Lynge, Jorn Olsen, Lisbeth Norum Pedersen, Svend Sabroe, Preben Johansen, Stein Poulsen, Peter Stubbe Teglbjaerg, Mogens Vyberg. France: Pascal Guénel, Joëlle Févotte, Diane Cyr and the members of the FRANCIM association: Patrick Arveux, Antoine Buemi, Paule-Marie Carli, Gilles Chaplain, Jean-Pierre Daurès, Jean Faivre, Pascale Grosclaude, Anne-Valérie Guizard, Michel Henry-Amar, Guy Launoy, Francois Ménégos, Nicole Raverdy, Paul Schaeffer. Germany: Wolfgang Ahrens, Cornelia Baumgardt-Elms, Sibylle Gotthardt, Ingeborg Jahn, Karl-Heinz Jöckel, Hiltrud Merzenich, Andreas Stang, Christa Stegmaier, Antje Timmer, Hartwig Ziegler. Italy: Terri Ballard, Franco Bertoni, Giuseppe Gorini, Sandra Gostinicchi, Giovanna Masala, Enzo Merler, Franco Merletti, Lorenzo Simonato, Paola Zambon. Latvia: Irena Rogovska, Galina Sharkova, Aivars Stengrevics. Lithuania: Jolita Gibaviciene, Laimonas Jazukevicius, Juozas Kurtinaitis, Poma Pociute. Portugal: Noemia Alfonso, Altamiro Costa-Pereira, Sonia Doria, Carlos Lopes, José Manuel Lopes, Ana Miranda, Cristina Santos. Spain: M Adela Sanz Aguado, Juan J Aurrekoetxea, Concepción Brun, Alicia Córdoba, Miguel Angel Martínez González, Francisco Guillén Grima, Rosa Guarch, Agustín Llopis González, Blanca Marín, Amparo Marquina, María M Morales Suárez-Varela, Inés Aguinaga Ontoso, JM Martínez Peñuela, Ana Puras, Francisco Vega, María Aurora Villanueva Guardia. Sweden: Mikael Eriksson, Lennart Hardell, Irene Larsson, Hakan Olsson, Monica Sandström, Gun Wingren. Switzerland: Jean-Michel Lutz. United Kingdom: Janine Bell, Ian Cree, Tony Fletcher, Alex JE Foss.

Breast Cancer Risk by Occupation and Industry: Analysis of the CECILE Study, a Population-Based Case–Control Study in France

Sara Villeneuve, MSc,^{1,2} Joëlle Févotte, Dipl.-Ing.,³ Antoinette Anger, MSc,^{1,2}
Thérèse Truong, PhD,^{1,2} Farida Lamkarkach, MSc,^{1,2} Oumar Gaye, MSc,^{1,2}
Pierre Kerbrat, MD,⁴ Patrick Arveux, MD,⁵ Laurent Miglianico, MD,⁶
Ellen Imbernon, MD,³ and Pascal Guénel, MD, PhD^{1,2,3*}

Background *It has been suggested that certain occupational exposures may play a role in breast cancer etiology. The recognition of high-risk occupations may give clues about potential mammary carcinogens in the work place.*

Methods *We conducted a population-based case–control study in France including 1,230 breast cancer cases and 1,315 population controls with detailed information on lifetime work history. Odds ratios for women ever employed in an occupation or industry were adjusted for well-established risk factors for breast cancer.*

Results *Adjusted odds ratios were marginally increased in some white-collar occupations, as well as in textile workers (2.4; 95% CI [0.9–6.0]), rubber and plastics product makers (1.8; 95% CI [0.9–3.5]), and in women employed for more than 10 years as nurses (1.4; 95% CI [0.9–2.1]) and as tailors/dressmakers (1.5; 95% CI [0.9–2.6]). The incidence of breast cancer was increased among women employed in the manufacture of chemicals, of non-metallic mineral products, and decreased among women in agriculture.*

Conclusions *These findings suggest a possible role of occupational exposures in breast cancer, including night-shift work, solvents and endocrine disrupting chemicals and require further studies with detailed assessment of occupational exposures.* Am. J. Ind. Med. 54:499–509, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: *breast cancer; case–control study; occupation; nurses; textile workers; farmers; agricultural workers; rubber and plastics product makers*

¹Inserm (National Institute of Health and Medical Research), CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), U1018, Environmental Epidemiology of Cancer, Villejuif, France

²University Paris-Sud, UMR51018, Villejuif, France

³Department of Occupational Health, InVS Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

⁴Centre Eugène Marquis, Rennes, France

⁵Department of Medical Information, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

⁶Centre Hospitalier Privé Saint-Grégoire, Saint-Grégoire, France

Contract grant sponsor: Fondation de France; Contract grant numbers: 2004012618; 2007005156;

Contract grant sponsor: Institut National du Cancer (INCa Grant); Contract grant numbers: 2007-1-SPC2; 2008-1-CP-4; 2009-1-SHS SP-04;

Contract grant sponsor: Association Pour la Recherche Contre le Cancer (ARC Grant); Contract grant number: 2008-1-CP-4;

Contract grant sponsor: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET Grant); Contract grant numbers: ST-2005-003; EST2008/1/26; VS-2009-21;

Contract grant sponsor: Ligue Contre le Cancer Grand Ouest.

*Correspondence to: Pascal Guénel, MD, PhD, Inserm UMR51018, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France. E-mail: pascal.guenel@inserm.fr

Accepted 1 March 2011

DOI 10.1002/ajim.20952. Published online 6 April 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide and is the leading cause of cancer death in women. The International Agency for Research on Cancer has estimated that 636,000 cases occurred in 2002 in developed countries and 514,000 in developing countries [Boyle and Levin, 2008]. In industrialized countries, the incidence of breast cancer has increased sharply in recent decades, although a decrease in the incidence attributed to a reduced number of prescriptions of hormone therapy during menopause has been observed in recent years [Ravdin et al., 2007]. In emerging countries where the incidence has been traditionally low, breast cancer incidence increases rapidly as societies industrialize [Jemal et al., 2010]. Migrant studies have also shown that breast cancer incidence in offspring of women who migrated from low to high incidence countries becomes comparable to the incidence in the host country [Ziegler et al., 1993], indicating that environmental or lifestyle factors may play a role in breast cancer etiology.

The etiology of breast cancer is known only partially. Reproductive factors, overweight, hormone therapy, alcohol drinking, or genetic susceptibility are established risk factors but cannot account for all cases [Madigan et al., 1995]. The hypothesis that breast cancer may be related to exposure to environmental or occupational factors has emerged in recent years [Brody and Rudel, 2003], but to date there are no well-established environmental risk factors for female breast cancer. An exception is ionizing radiation, for which there is strong evidence of associations in certain occupational groups [Yoshinaga et al., 2004]. There has been considerable interest in possible associations of breast cancer with occupational and residential exposures to electromagnetic field (EMF), although the evidence is inconsistent [Feychting and Forsen, 2006]. Suppression of melatonin by EMF is the presumed mechanism of mammary carcinogenesis for this exposure. Somewhat stronger and more convincing associations for breast cancer risk have emerged from investigations of night-shift work, supposedly acting by a similar mechanism of melatonin suppression [Schernhammer et al., 2006; Stevens, 2009]. Results from studies of breast cancer and persistent organochlorine environmental chemicals, such as PCBs and DDT, have been mixed, but the more recent results based on exposure biomarkers point to the absence of an association [Salehi et al., 2008]. Recent findings suggest that other endocrine disrupting chemicals such as plasticizers may play a role in breast cancer etiology [Lopez-Carrillo et al., 2010]. Some studies indicate elevated risks related to occupational exposures to solvents, and polycyclic aromatic hydrocarbons [Labreche and Goldberg, 1997; Petralia et al., 1999b; Labreche et al., 2010]. There is very little evidence that machining

fluids are related to breast cancer [Thompson et al., 2005]. Reduced physical activity in sedentary jobs has also been linked to moderate risk excesses [Moradi et al., 2000].

To progress in the understanding of occupational risk factors for breast cancer, a first step is the recognition of high-risk occupations that may ultimately lead to the identification of carcinogenic exposures in occupational settings. Identifying occupations at high risk of breast cancer may give clues about exposures to potential mammary carcinogens that can be investigated in further studies using advanced methods of occupational exposure assessment. The detection of occupational groups at increased risk of cancer is a strategy commonly used in studies on male workers in order to draw attention to occupational carcinogens that can be investigated in subsequent hypothesis-driven analyses, but there have been few studies on cancer in relation to occupation among women.

To date, studies on breast cancer and occupation have been inconclusive. Among the more consistent findings are elevated risks among white-collar workers such as teachers, librarians, or administrative workers [Goldberg and Labreche, 1996; Band et al., 2000; Gardner et al., 2002; Teitelbaum et al., 2003; Shaham et al., 2006; Peplonska et al., 2007; Ji et al., 2008]. These findings, however, do not reflect the influence of specific workplace exposures, but presumably the confounding effects of reproductive factors associated with high socioeconomic status (SES) [Teitelbaum et al., 2003]. Careful consideration of well-established risk factors for breast cancer is a key element in studies on breast cancer and occupation for generating hypotheses about occupational exposures that produce the excess risk. Studies that accounted for breast cancer risk factors have reported increased risks of breast cancer in certain occupations such as nurses, but the associations have been weak and inconsistent. These results need to be replicated in additional well-conducted studies.

In the present article, we investigated breast cancer incidence by occupational group using the data of a large population-based case-control study in France (CECILE study) adjusting for possible confounders. This case-control study was designed to explore environmental and occupational risk factors for breast cancer among women. Besides serum measurements of environmental exposure biomarkers, and implementation of a DNA bank to investigate gene-environment interactions, we collected detailed information on each job held by the women during lifetime, to eventually assess exposures to specific occupational hazards based on questionnaire review by experts and their possible links with breast cancer. As a first step in this article, we analyze the incidence of breast cancer by occupation and industry to give clues on potential mammary carcinogenic exposures in occupational settings, which will be the focus of future specific analyses.

MATERIALS AND METHODS

The CECILE study is a population-based case-control study conducted in *Côte d'Or* and in *Ille-et-Vilaine*, two French administrative areas (*départements*) located in eastern and western part of France, respectively.

Recruitment of Cases and Controls

Eligible cases were all women aged 25–75 years diagnosed with in situ or invasive breast cancer between April 2005 and March 2007 who resided in these two *départements*. Patients were recruited in the main cancer hospital in each area (Centre Eugène Marquis in Rennes and Centre Georges-François Leclerc in Dijon), as well as from smaller public and private hospitals that also recruited breast cancer patients. All cases were histologically confirmed. Among the 1,556 eligible cases identified during the study period, 163 refused to participate, 151 could not be contacted, and 7 died before the interview. The work history was missing for 2 women, leaving 1,230 cases of breast cancer (participation 79%) available for the analysis.

Controls were women from the general population without a previous history of breast cancer, who were frequency-matched to the cases by 5-year age group and study area. To select the controls, we contacted a random sample of private homes in the study areas by telephone. Phone numbers of the private homes were randomly selected from the telephone directory where unlisted numbers had been re-created. Women residing in the homes reached by telephone were asked about their age and SES by a trained interviewer, and were invited to participate in the study within predefined quotas of age and SES. Quotas by age were applied to obtain the same age distribution among the controls as among the cases (frequency-matching). SES was categorized in seven groups, according to the SES classification used in the French population censuses by the National Institute of Statistics (INSEE, 2003) (farmers; self-employed workers; managers; technicians; clerks; blue-collar workers; inactive women). Quotas by SES were used to obtain a distribution by SES of the controls close to that of the general population of women in each area by age strata. These quotas were applied to control for possible selection bias arising from differential participation rates across SES categories. Among the 1,731 eligible controls identified, 260 refused to participate, 154 could not be contacted for in-person interviews, leaving 1,317 women included in the study. The work history was missing for 2 women, leaving 1,315 (76%) controls available for the analysis.

The local ethical committee approved the study protocol and all subjects signed informed consent before being included in the study.

Data Collection

Data pertaining to each study subject were elicited from a structured questionnaire during in-person interviews conducted by trained interviewers. We obtained information on sociodemographic characteristics, history of previous diseases, family history of cancer, reproductive life, residential history, lifetime consumption of alcohol and tobacco, recreational activities, and dietary habits. Occupational questionnaires were used to obtain detailed information on each job held over 6 months during the woman's work history. They included a description of the workplace and the work tasks, of the materials and chemical compounds used by the woman. Task- or job-specific questionnaires were also used whenever relevant, for example, painting, working in a farm, or working in a hospital.

Job Coding

Based on the detailed description of work tasks obtained during the interview, the occupation and the industry of each job held by a woman during her work history was coded by an industrial hygienist. Occupation was coded according to the International Standard Classification of Occupations, which is composed of five digits (ISCO 1968). The industry was coded according to the Classification of Economic Activities in the European Community (NACE 1991), composed of four digits. Job coding was performed blindly as to case-control status.

Statistical Analysis

In the analysis, we defined an occupation by aggregating the five digits of the hierarchical ISCO classification into its first two or three digits. For defining the industry, we aggregated the NACE codes into its first two digits. Odds ratios and their 95% confidence intervals were calculated using unconditional logistic regression models. Odds ratios can be interpreted as ratios of breast cancer incidence in women who had ever been employed in an occupation or an industry to that in women who had never been employed in that occupation or industry. Only odds ratios for occupations or industries that included at least five controls were calculated. We also conducted stratified analyses by duration of employment in an occupation or industry (<10 years, ≥10 years) to examine dose-response trends. Further analyses by menopausal status of cases and controls, estrogen or progesterone receptor status, and histological subgroup were also conducted but yielded no remarkable results and are not shown in the tables.

All odds ratios were adjusted for age and study area (the stratification variables) and for well-established breast

cancer risk factors (age at menarche, age at first full-term pregnancy, parity, duration of breastfeeding, hormone replacement therapy (HRT), family history of breast cancer, history of benign breast disease, and body mass index). All analyses were conducted using SAS version 9.1.

RESULTS

Sociodemographic Characteristics and Reproductive Variables

As a consequence of frequency matching, the distribution by age and *département* was similar in cases and controls (Table I). Odds ratios were increased in women with a university degree as compared to women with basic secondary school education (OR = 1.4 [1.1–1.7]). This odds ratio decreased to 1.1 (95% CI 0.9–1.4) after adjustment for reproductive risk factors of breast cancer (not shown in the table). The pattern of associations of reproductive variables with breast cancer was consistent with the literature, including decreased odds ratios in women with late age at menarche, high parity, and long duration of breast-feeding, and increased odds ratios in women with late age at first full-term pregnancy, a history of benign breast diseases, and a family history of breast cancer. We also observed a decreased risk of breast cancer with increased BMI in premenopausal women (<50 years old), but no apparent association of breast cancer with BMI in post-menopausal women (≥ 50 years). Current use of HRT was associated with increased incidence of breast cancer. The mean number of jobs held during work history was 3.64, and was equal in cases and controls ($P = 0.84$). The total duration of employment was 27.1 years in cases and 25.6 years in controls ($P = 0.06$).

Occupations

The odds ratios by occupation and duration of employment in an occupation (<10 year; ≥ 10 years) adjusted for reproductive and other recognized risk factors are shown in Table II. A statistically significantly elevated odds ratio was observed in managers of wholesale and retail trade (ISCO 4-0: OR 2.2 [1.0–4.8]). Marginal increases of the odds ratios were also observed in head teachers (ISCO 1-35/1-39: OR 1.8 [0.9–3.9]), textile workers (ISCO 7-5: OR 2.4 [0.9–6.0]), rubber and plastic product makers (ISCO 9-0: OR 1.8 [0.9–3.5]), and laborers (ISCO 9-9: OR 2.0 [0.9–4.6]). There was no clear trend in increasing odds ratios in women who worked for 10 or more years as compared to those who worked less than 10 years in any of these occupations (Table II), but women employed for 10 or more years as professional nurses (ISCO 0-71/0-72/0-73) or as tailors and dress-makers (ISCO 7-9) had elevated odds ratios close to

statistical significance (OR 1.4 [0.9–2.1] and 1.5 [0.9–2.6], respectively). The odds ratio for textile workers employed for 5 or more years, based on 7 cases and 2 controls, was 4.5 [0.9–22.0] (not shown).

We also observed odds ratios below unity in mail distribution clerks (ISCO 3-5/3-7: OR 0.4 [0.2–0.9]), waitresses and bartenders (ISCO 5-32: OR 0.7 [0.5–1.0]), farm managers (ISCO 6-0/6-1: OR 0.7 [0.4–1.0]), agricultural workers (OR 0.7 [0.6–1.0]), and welders (ISCO 8-7: OR 0.3 [0.1–0.9]).

Industries

The odds ratios by industry are shown in Table III. Women working in the manufacture of chemicals (NACE 24: OR 2.1 [1.3–3.4]) and in the manufacture of other non-metallic mineral products such as ceramics, cement or stone products (NACE 26: OR 2.8 [1.1–7.4]) had an elevated incidence of breast cancer. There was some indication of a dose–response trend with duration of employment in the latter industry. There was also an elevated odds ratio among women who worked 10 or more years in the manufacture of motor vehicles (NACE 34: OR 2.6 [1.0–6.3]). Conversely, women working in agriculture (NACE 01: OR 0.7 [0.6–0.9]) were at decreased risk, and the trend with duration of employment was statistically significant. This finding for women in agriculture is consistent with the observation of decreased odds ratios for female farmers and agricultural workers based on the ISCO classification by occupation.

DISCUSSION

Overall, in this descriptive analysis, only modest variations of breast cancer incidence by occupation and industry were observed. However, several associations are worthy of attention as they may indicate exposures to mammary carcinogens in the workplace.

Besides increased incidence in some white-collar occupations such as trade managers and head teachers—possibly due to residual confounding from risk factors associated with high SES—the most important increases of breast cancer incidence that may be related to occupational carcinogens were observed in nurses, textile workers, rubber and plastics product makers, and in women employed in the manufacture of non-metallic mineral products. The decreased odds ratios among farmers and agricultural workers also deserve attention. Examining the consistency of these findings in the literature and evaluating their plausibility may help to infer about occupational exposures to potential carcinogens.

The study of breast cancer incidence among nurses is of particular interest as women in this occupation have been exposed to various potential carcinogens such as

TABLE I. Sociodemographic Characteristics and Reproductive Variables Among Cases and Controls in the CECILE Study

	Case (n = 1,230)		Controls (n = 1,315)		OR ^a	95% CI
	n	%	n	%		
Age						
25–35	43	3.5	47	3.6		
35–45	183	14.9	185	14.1		
45–55	376	30.6	394	30.0		
55–65	360	29.3	373	28.4		
≥65	260	21.1	316	24.0		
Study area						
Côte d'Or	391	31.8	455	34.6		
Ille-et-Vilaine	839	68.2	860	65.4		
Level of education						
Primary	274	22.3	300	22.8	1.1	[0.9;1.4]
Basic secondary school	438	35.6	515	39.2	1.0	Ref.
Secondary school	168	13.7	196	14.9	1.0	[0.8;1.3]
University education	350	28.5	304	23.1	1.4	[1.1;1.7]
Age at menarche						
<14	804	65.4	799	60.8	1.0	Ref.
14	226	18.4	264	20.1	0.9	[0.7;1.1]
15+	184	15.0	239	18.2	0.8	[0.6;1.0]
Parity						
Nulliparous	135	11.0	87	6.6	1.0	Ref.
1	195	15.9	174	13.2	0.7	[0.5;1.0]
2	484	39.3	468	35.6	0.7	[0.5;0.9]
3	293	23.8	398	30.3	0.5	[0.3;0.6]
4+	123	10.0	188	14.3	0.4	[0.3;0.6]
Age at first full-term pregnancy (years)						
<22	267	24.4	354	28.8	0.9	[0.7;1.2]
22–24	310	28.3	386	31.4	1.0	Ref.
25–27	246	22.5	284	23.1	1.0	[0.8;1.3]
>27	272	24.8	204	16.6	1.7	[1.3;2.1]
Duration of breastfeeding among parous women (week)						
Never breastfed	537	43.7	582	44.2	1.0	Ref.
<26	404	32.8	455	34.6	1.0	[0.8;1.2]
26–52	96	7.8	116	8.8	0.9	[0.7;1.2]
>52	50	4.1	71	5.4	0.8	[0.5;1.1]
BMI (kg/m ²)						
Women <50 years						
<18.5	28	2.3	15	1.1	1.9	[1.0;3.7]
18.5–25	276	22.4	285	21.7	1.0	Ref.
25–35	57	4.6	95	7.2	0.6	[0.4;0.9]
≥35	26	2.1	49	3.7	0.6	[0.3;0.9]
Women ≥50 years						
<18.5	15	1.2	20	1.5	0.8	[0.4;1.6]
18.5–25	438	35.6	437	33.2	1.0	Ref.
25–35	254	20.7	266	20.2	1.0	[0.8;1.2]
≥35	132	10.7	146	11.1	0.9	[0.7;1.2]
HRT (current intake)						
No	996		1,107		1.0	Ref.
Yes	173		140		1.4	[1.1;1.8]

(Continued)

TABLE I. (Continued)

	Case(n = 1,230)		Controls(n = 1,315)		OR ^a	95% CI
	n	%	n	%		
Family history of breast cancer						
No	1,015	82.5	1,171	89.0	1.0	Ref.
Yes	215	17.5	144	11.0	1.7	[1.4;2.2]
Benign breast disease						
No	750	61.0	922	70.1	1.0	Ref.
Yes	480	39.0	393	29.9	1.5	[1.3;1.8]

^aOdds ratio adjusted for age and study area.

ionizing radiation, chemotherapeutic agents, ethylene oxide [Lie and Kjaerheim, 2003], or have frequently worked during rotating night shifts, which was linked to breast cancer risk in recent reports [Schernhammer et al., 2001; Davis and Mirick, 2006; O'Leary et al., 2006; Schernhammer et al., 2006; Pesch et al., 2010]. An elevated incidence of breast cancer in groups of nurses, has been repeatedly reported by several investigators [Petralia et al., 1998, 1999a; Pollan and Gustavsson, 1999; Band et al., 2000; Lie et al., 2007; Kjaer and Hansen, 2009; Pukkala et al., 2009], suggesting a carcinogenic effect of frequent occupational exposures in this occupation. Our findings also provide some support for this hypothesis, as the odds ratios adjusted for other breast cancer risk factors were slightly elevated among nurses. Examining further the role in breast cancer of occupational exposures among nurses, such as night-shift work, may thus be seen as a priority, and will be the focus of additional analyses in our data.

We reported increased odds ratio in textile workers, and there was some indication of a dose-response trend with duration of employment. Slight increased risk of breast cancer was also seen among tailors and dress-makers, an occupation where exposure to textile dust may also occur. The evidence of an increased risk of breast cancer in female textile worker in the literature has been weak and inconsistent. Small excess risks have been reported in female textile workers in Lithuania [Kuzmickiene et al., 2004], Shanghai [Petralia et al., 1998], and Israel [Shaham et al., 2006], but a large study conducted in the Nordic countries found no association [Pukkala et al., 2009]. Ray et al. have examined the role of several occupational exposures in Chinese textile workers and found no positive association with breast cancer. They reported instead a strong inverse association of breast cancer with endotoxins or cotton dust exposures and hypothesized that endotoxins, a component of gram-negative bacteria that contaminate cotton dust, might have anticarcinogenic effects [Ray et al., 2007]. Because female

textile workers have been exposed to numerous potential carcinogens including textile dust, solvents, dyes, EMFs, formaldehyde, machining fluids or finishing chemicals, further studies should pay special attention to breast cancer risk in these women. Examination of occupational exposures to solvents and textile dusts in particular will be conducted in our study to examine their carcinogenic or anticarcinogenic effects.

We also reported elevated odds ratios in rubber and plastics product makers. Women in this group may have been exposed to a wide variety of chemicals, particularly polyvinyl chloride, solvents or endocrine disrupting chemicals such as phthalates or bisphenol A. We found that breast cancer incidence was increased in women employed in the manufacture of chemicals (including pharmaceuticals) where exposures to hormones and certain endocrine disruptors may have occurred. Small excess risks have been reported in a US study among PVC workers [Chiazze and Ference, 1981] and among Chinese women employed as rubber and plastics product makers [Petralia et al., 1998; Gardner et al., 2002; Ji et al., 2008]. Exposure to organic solvents has been hypothesized to be carcinogenic to the breast [Labreche and Goldberg, 1997]. The excess risk for breast cancer in rubber and plastics product makers and in women in the manufacture of chemicals also deserves further investigation.

Increased incidence of breast cancer was observed in our data among women employed in the manufacture of mineral products, such as ceramics, cement, or stone products. Mineral dust was not a plausible candidate a priori as a carcinogenic exposure for mammary gland cells, and to our knowledge, no such association has been described previously. It is thus possible that chance alone accounts for this finding.

Breast cancer risk in female farmers has attracted much attention in the literature because pesticides have been suspected to be positively associated with the disease [Labreche and Goldberg, 1997]. However, the reduced incidence of breast cancer among female agricultural

TABLE II. Odds Ratios by Occupation (ISCO Code) and by Duration of Employment (<10 Years, ≥10 Years) in an Occupation (the CECILE Study)

ISCO	Occupations	All women				Duration of employment <10 years				Duration of employment ≥10 years				P-trend
		Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	
0-1	Physical scientists and related technicians	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	Architects, engineers and related technicians	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	Life scientists and related technicians	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	Pharmacists and pharmaceutical assistants	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
0-71/0-72/0-73	Professional nurses and midwives	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	Physiotherapists and medical workers n.e.c.	12	6	2.2	[0.8;5.9]	4	0	—	—	8	6	1.3	[0.4;3.9]	0.25
0-8	Statisticians and mathematicians	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	Accountants	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	University and secondary education teachers	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	Primary education teachers	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	Pre-primary education teachers	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	Head teachers	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	Sculptors, painters, and performing artists	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
1-93	Social workers	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
1-92/1-94/1-99	Psychologists, counselors and related workers	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	Administrative and managerial workers	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	Clerical supervisors and government executive officials	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	Stenographers	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	Bookkeepers and cashiers	139	161	1.0	[0.7;1.2]	65	88	0.9	[0.6;1.3]	74	73	1	[0.7;1.5]	0.99
3-4	Computing machine operators	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	Postmasters and mail distribution clerks	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	Telephone and telegraph operators	23	26	1.0	[0.6;1.9]	15	18	1.1	[0.5;2.3]	8	8	1	[0.4;2.7]	0.87
3-9	Clerical and related workers	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	Managers (wholesale and retail trade)	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	Working proprietors (wholesale and retail trade)	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 to 4-5/4-9	Salesmen	212	239	1.0	[0.8;1.3]	134	159	1.0	[0.8;1.3]	78	80	1	[0.7;1.4]	0.67
5-0/5-1/5-2	Managers of hotels and restaurants and housekeeping w.	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	Cooks	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	Waiters and bartenders	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	Maids and related housekeeping workers	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
5-51/5-52	Building caretakers, char workers and cleaners	125	173	0.9	[0.7;1.1]	69	106	0.8	[0.6;1.1]	56	67	1	[0.7;1.5]	0.59
5-6	Launderers, dry-cleaners, and pressers	27	32	1.0	[0.6;1.8]	17	20	1.2	[0.6;2.3]	10	12	1	[0.4;2.3]	0.90
5-7	Hairdressers, barbers, beauticians	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	Nursing aid	91	86	1.2	[0.9;1.7]	45	38	1.5	[1.0;2.4]	46	48	1	[0.7;1.6]	0.29
6-0/6-1	Farm managers and farmers	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	Agricultural and animal husbandry workers	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	Textile workers (spinners, weavers, knitters, dyers)	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	Food and beverage processors	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	Tailors, dressmakers, sewers, upholsterers	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	Shoemakers and leather good makers	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	Cabinetmakers and related woodworkers	5	10	0.6	[0.2;1.8]	5	7	0.9	[0.3;2.9]	0	3	-	-	0.25
8-3	Blacksmiths, toolmakers and machine-tool operators	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	Machinery fitters, precision instrument makers	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	Electrical and electronics equipment workers	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	Welders (hand solderers)	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	Rubber and plastics product makers	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

(Continued)

TABLE II. (Continued)

ISCO	Occupations	All women				Duration of employment < 10 years				Duration of employment ≥ 10 years				P-trend
		Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	
9-1	Paper and paperboard product makers	2	9	0.3	[0.1;1.4]	2	9	0.3	[0.1;1.4]	0	0	-	-	0.12
9-2	Printers	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	Painters	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
9-4	Production workers n.e.c.	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	Material handling operators	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	Motor vehicle drivers	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	Laborers n.e.c.	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

n.e.c. = not elsewhere classified.

^aORs adjusted for age, study area, age at menarche, age at first full term pregnancy, duration of breastfeeding, current use of hormone replacement therapy, family history of breast cancer, personal history of benign breast disease, body mass index.

workers in our study may reflect that pesticide exposure in female farmers is not different from background exposure, since exposure in agriculture primarily occurs during preparation and spraying of pesticides, that is, during work tasks usually devoted to male farmers. It is also possible that healthy behaviors or lifestyle factors, such as high physical activity or so far unidentified characteristics of female farmers, play a protective role against breast cancer. This observation of a decreased incidence of breast cancer among women in agriculture is consistent with other investigations in Europe [Wiklund and Dich, 1994; Inskip et al., 1996; Kristensen et al., 1996; Pukkala and Notkola, 1997; Settini et al., 1999; Pukkala et al., 2009]. By contrast, increased risks of breast cancer have been reported among female farmers in Shanghai, China [Gardner et al., 2002] and British Columbia, Canada [Band et al., 2000]. In North Carolina, USA, Duell et al. [2000] reported a positive association between indicators of pesticide exposure and breast cancer among female farmers. The use of specific pesticides (2,4,5-TP; 2,4,5-T; dieldrin; captan) was also associated with some increased risk among the wives of farmers in the US Agricultural Health Study cohort [Engel et al., 2005]. Developing indicators of pesticide exposure, and scoring occupational characteristics such as physical activity in female agricultural workers, will be useful for interpreting the intriguing decreased incidence of breast cancer in this group.

Some findings reported in this article may be due to chance or may have been influenced by study design. However, it is unlikely that a selection bias explains the findings as we aimed at including all incident cases of breast cancer in the study areas and obtained a high participation rate. In addition, age-matched population controls were selected using quotas by SES to control for possible differential participation rates across SES categories. Misclassification errors in coding occupations and industries were virtually not an issue as coding was

based on a detailed description of the work tasks and work place for each job held during lifetime. We were also able to examine the dose-response relationship between duration of employment in an occupation or industry and breast cancer incidence.

Due to small numbers of women and low statistical power in some occupational groups, it is possible that elevated risks of breast cancer remained undetected in some groups. Although we examined a large number of occupations and industries, no adjustment for multiple testing was performed. Adjustment for multiple testing may be useful to reduce the number of false positives among associations flagged for further investigations and when there is a significant cost to such additional investigations [Steenland et al., 2000]. As discussed extensively in the literature, however, correction for multiple comparisons may lead to unjustified dismissal of potentially meaningful results [Savitz and Olshan, 1995, 1998]. It was not performed in the present descriptive study of breast cancer and occupation, where the objective was to highlight a small number of plausible findings. These findings should be seen as suggestive of potential exposures to occupational carcinogens, which will be the focus of further specific investigations in our data.

The possibility of adjusting for well-established risk factors for breast cancer was an important feature of our study, since reproductive, hormonal, or lifestyle risk factors for breast cancer are strongly related to socioeconomic characteristics and may thus confound the association between occupation and breast cancer. Only few studies on occupation and breast cancer have accounted for recognized risk factors of the disease [Coogan et al., 1996; Petralia et al., 1998; Band et al., 2000; Gardner et al., 2002; Zheng et al., 2002; Teitelbaum et al., 2003; Shaham et al., 2006; Peplonska et al., 2007; Ji et al., 2008]. Consistently with the literature [Menvielle et al., 2010], we observed that highly educated women

TABLE III. Odds Ratios by Industry (NACE) and by Duration of Employment (<10 Years, ≥10 Years) in an Industry (the CECILE study)

NACE	Industry	All women				Duration of employment < 10 years				Duration of employment ≥ 10 years				P-trend
		Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	Ca	Co	OR ^a	95% CI	
01	Agriculture	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	Manufacture of food products and beverages	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	Manufacture of textiles	14	12	1.4	[0.7;3.2]	10	11	1.1	[0.4;2.7]	4	1	3.6	[0.4;33.1]	0.22
18	Manufacture of wearing apparel; dressing and dyeing of fur	84	78	1.3	[0.9;1.8]	58	59	1.2	[0.8;1.8]	26	19	1.5	[0.8;2.7]	0.10
19	Tanning and dressing of leather; manufacture of luggage and footwear	33	34	1.2	[0.7;2.0]	14	19	1.0	[0.5;2.0]	19	15	1.5	[0.7;3.0]	0.31
20	Manufacture of wood and cork, except furniture	14	21	0.8	[0.4;1.6]	10	16	0.8	[0.4;1.9]	4	5	0.8	[0.2;3.2]	0.53
21	Manufacture of pulp, paper and paper products	3	11	0.3	[0.1;1.2]	3	9	0.5	[0.1;1.8]	0	2	—	—	0.08
22	Publishing, printing, and reproduction of recorded media	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	Manufacture of chemicals and chemical products	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	Manufacture of rubber and plastic products	22	19	1.4	[0.8;2.7]	16	10	2.1	[0.9;4.6]	6	9	0.8	[0.3;2.3]	0.55
26	Manufacture of other non-metallic mineral products	15	6	2.8	[1.1;7.4]	9	5	2.1	[0.7;6.5]	6	1	7.4	[0.9;63.7]	0.03
27	Manufacture of basic metals	6	7	0.8	[0.3;2.6]	2	4	0.5	[0.1;2.9]	4	3	1.5	[0.3;7.3]	0.97
28	Manufacture of fabricated metal products, except machinery	14	21	0.7	[0.4;1.4]	9	19	0.6	[0.2;1.3]	5	2	1.7	[0.3;9.3]	0.58
29	Manufacture of machinery and equipment n.e.c.	22	30	0.8	[0.5;1.5]	15	20	0.9	[0.5;1.8]	7	10	0.8	[0.3;2.2]	0.52
31	Manufacture of electrical machinery and apparatus n.e.c.	19	14	1.6	[0.8;3.2]	15	11	1.7	[0.8;3.8]	4	3	1.4	[0.3;6.8]	0.28
32	Manufacture of radio, television, and communication equipment	36	59	0.7	[0.4;1.0]	23	37	0.7	[0.4;1.3]	13	22	0.6	[0.3;1.2]	0.06
33	Manufacture of precision and optical instruments, watches and clocks	12	17	0.7	[0.3;1.6]	10	12	0.9	[0.4;2.1]	2	5	0.4	[0.1;2.4]	0.33
34	Manufacture of motor vehicles, trailers and semi-trailers	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	Manufacture of furniture; manufacturing n.e.c.	33	29	1.3	[0.8;2.2]	25	23	1.3	[0.7;2.3]	8	6	1.7	[0.6;5.1]	0.24
40	Electricity, gas, steam and hot water supply	9	5	2.1	[0.7;6.4]	5	3	1.9	[0.4;8.7]	4	2	2.1	[0.4;11.9]	0.21
45	Construction	45	57	0.8	[0.6;1.3]	25	42	0.7	[0.4;1.1]	20	15	1.3	[0.7;2.6]	0.86
50	Sale, maintenance, and repair of motor vehicles	39	36	1.2	[0.7;1.9]	28	23	1.4	[0.8;2.6]	11	13	0.8	[0.4;1.9]	0.67
51	Wholesale trade and commission trade, except of motor vehicles	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	Retail trade, except of motor vehicles; repair of household goods	230	274	1.0	[0.8;1.2]	147	183	1.0	[0.8;1.2]	83	91	0.9	[0.7;1.2]	0.78
55	Hotels and 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	Land transport; transport via pipelines	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	Supporting and auxiliary transport activities	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	Post and telecommunications	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	Financial intermediation, except insurance	54	54	1.0	[0.7;1.5]	21	22	1.1	[0.6;2.0]	33	32	0.9	[0.6;1.5]	0.91
66	Insurance and pension funding, except social security	43	34	1.4	[0.8;2.2]	25	20	1.6	[0.9;3.0]	18	14	1.1	[0.5;2.3]	0.27
70	Real estate activities	25	22	1.3	[0.7;2.4]	15	17	1.1	[0.5;2.3]	10	5	2.0	[0.7;6.1]	0.19
72	Computer and related activities	6	10	0.6	[0.2;1.8]	4	7	0.7	[0.2;2.4]	2	3	0.5	[0.1;3.2]	0.42
73	Research and development	9	15	0.6	[0.3;1.4]	5	12	0.5	[0.2;1.3]	4	3	1.2	[0.3;5.5]	0.44
74	Other business activities	117	116	1.1	[0.9;1.5]	76	83	1.1	[0.8;1.5]	41	33	1.2	[0.7;1.9]	0.31
75	Public administration and defense; compulsory social security	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	Education	264	268	1.0	[0.8;1.2]	104	128	0.9	[0.7;1.2]	160	140	1.1	[0.9;1.4]	0.50
85	Health and social work	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	Activities of membership organizations n.e.c.	19	24	0.8	[0.4;1.5]	14	15	1.0	[0.5;2.1]	5	9	0.5	[0.2;1.6]	0.37
92	Recreational, cultural, and sporting activities	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	Other service activities	41	48	1.0	[0.6;1.5]	26	27	1.2	[0.7;2.1]	15	21	0.7	[0.4;1.5]	0.81
95	Private households with employed persons	136	156	1.0	[0.8;1.3]	98	127	0.9	[0.7;1.2]	38	29	1.5	[0.9;2.5]	0.51

n.e.c. = not elsewhere classified.

^aORs adjusted for age, study area, age at menarche, age at first full-term pregnancy, duration of breastfeeding, current use of hormone replacement therapy, family history of breast cancer, personal history of benign breast disease, and body mass index.

had a statistically significantly elevated odds ratio (OR 1.4) as compared to women with lower education. This increase disappeared after adjustment for breast cancer risk factors indicating that reproductive and other well-known risk factors for breast cancer may confound the association between breast cancer and education-related variables such as occupation. In the analyses by occupation or industry shown in this article, all odds ratios were strictly adjusted for recognized breast cancer risk factors.

In conclusion, our findings provide slight evidence that certain occupations are at increased risk of breast cancer, and suggest avenues of research for identifying mammary carcinogens in occupational settings. In particular, the increased incidence among nurses, textile workers, and rubber and plastics product makers, suggest a possible role in breast cancer of exposures to night-shift work, endocrine disrupting chemicals, or solvents. These exposures need to be evaluated in future analyses using advanced methods of exposure assessment. Based on these findings, analyses on the role of specific occupational exposures in breast cancer will be initiated in our data using job-exposure matrices or review of occupational questionnaire data by occupational hygienists. Given the elevated incidence of breast cancer and the high prevalence of exposure to some of the suspected occupational carcinogens, the identification of occupational causes of breast cancer at the workplace is of public health significance and can contribute to prevent the disease.

ACKNOWLEDGMENTS

The CECILE study was supported by Fondation de France (grant #2004012618; #2007005156), Institut National du Cancer (INCa grant # 2007-1 SPC2; #2008-1-CP-4; #2009-1-SHS SP-04), Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC grant # 2008-1-CP-4), Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET grant # ST-2005-003; #EST2008/1/26; #VS-2009-21), Ligue contre le Cancer Grand Ouest.

REFERENCES

- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. 2000. 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* 42:284–310.
- Boyle P, Levin B. 2008. World Cancer Report 2008 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- Brody JG, Rudel RA. 2003. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect* 111:1007–1019.
- Chiazze L, Jr., Ference LD. 1981. Mortality among PVC-fabricating employees. *Environ Health Perspect* 41:137–143.
- Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Mittendorf R, Bogdan G, Baron JA, Longnecker MP. 1996. Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am J Ind Med* 30:430–437.
- Davis S, Mirick DK. 2006. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: A summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 17:539–545.
- Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Newman B, Smith JC, Schell MJ, Sandler DP. 2000. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 11:523–531.
- Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. 2005. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 161:121–135.
- Feychting M, Forssen U. 2006. Electromagnetic fields and female breast cancer. *Cancer Causes Control* 17:553–558.
- Gardner KM, Ou SX, Jin F, Dai Q, Ruan Z, Thompson SJ, Hussey JR, Gao YT, Zheng W. 2002. Occupations and breast cancer risk among Chinese women in urban Shanghai. *Am J Ind Med* 42:296–308.
- Goldberg MS, Labreche F. 1996. Occupational risk factors for female breast cancer: A review. *Occup Environ Med* 53:145–156.
- INSEE. 2003. Nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés d'entreprise 2003: INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).
- Inskip H, Coggon D, Winter P, Pannett B. 1996. Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979-80, 1982-90. *Occup Environ Med* 53:730–735.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. 2010. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:1893–1907.
- Ji BT, Blair A, Shu XO, Chow WH, Hauptmann M, Dosemeci M, Yang G, Lubin J, Gao YT, Rothman N, Zheng W. 2008. Occupation and breast cancer risk among Shanghai women in a population-based cohort study. *Am J Ind Med* 51:100–110.
- Kjaer TK, Hansen J. 2009. Cancer incidence among large cohort of female Danish registered nurses. *Scand J Work Environ Health* 35:446–453.
- Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. 1996. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 22:14–26.
- Kuzmickiene I, Didziapetris R, Stukonis M. 2004. Cancer incidence in the workers cohort of textile manufacturing factory in Alytus, Lithuania. *J Occup Environ Med* 46:147–153.
- Labreche F, Goldberg MS, Valois MF, Nadon L. 2010. Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup Environ Med* 67:263–269.
- Labreche FP, Goldberg MS. 1997. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis. *Am J Ind Med* 32:1–14.
- Lie JA, Andersen A, Kjaerheim K. 2007. Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand J Work Environ Health* 33:66–73.
- Lie JA, Kjaerheim K. 2003. Cancer risk among female nurses: A literature review. *Eur J Cancer Prev* 12:517–526.
- Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM, Torres-Sanchez L, Galvan-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrian ME. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect* 118:539–544.

- Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. 1995. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 87:1681–1685.
- Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH, Peeters PH, Boshuizen H, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Hermann S, Kaaks R, Bergmann MM, Illner AK, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, May A, Monninkhof E, Braaten T, Lund E, Quiros JR, Duell EJ, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Borgquist S, Manjer J, Khaw KT, Allen NE, Reeves GK, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Gallo V, Vineis P, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. 2010. The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 173:26–37.
- Moradi T, Nyren O, Zack M, Magnusson C, Persson I, Adami HO. 2000. Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes Control* 11:523–531.
- O’Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R, Gammon MD, Leske MC. 2006. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 164:358–366.
- Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Rusiecki J, Garcia-Closas M, Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Gromiec J, Brzezniccki S, Brinton LA, Blair A. 2007. Occupation and breast cancer risk in Polish women: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 50:97–111.
- Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, Bonberg N, Heinze E, Spickenheuer A, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Straif K, Bruning T. 2010. Night work and breast cancer—Results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 36:134–141.
- Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, Jin F, Gao YT, Dosemeci M. 1998. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med* 34:477–483.
- Petralia SA, Dosemeci M, Adams EE, Zahm SH. 1999a. Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. states, 1984–1993. *Am J Ind Med* 36:159–165.
- Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS, Brasure J, Graham S. 1999b. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health* 25:215–221.
- Pollan M, Gustavsson P. 1999. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 89:875–881.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. 2009. Occupation and cancer—Follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48:646–790.
- Pukkala E, Notkola V. 1997. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979–93. *Cancer Causes Control* 8:25–33.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. 2007. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356:1670–1674.
- Ray RM, Gao DL, Li W, Wernli KJ, Astrakianakis G, Seixas NS, Camp JE, Fitzgibbons ED, Feng Z, Thomas DB, Checkoway H. 2007. Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology* 18:383–392.
- Salehi F, Turner MC, Phillips KP, Wigle DT, Krewski D, Aronson KJ. 2008. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. *J Toxicol Environ Health B* 11:276–300.
- Savitz DA, Olshan AF. 1995. Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 142:904–908.
- Savitz DA, Olshan AF. 1998. Describing data requires no adjustment for multiple comparisons: A reply from Savitz and Olshan. *Am J Epidemiol* 147:813–814; discussion 815.
- Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. 2006. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 17:108–111.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. 2001. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses’ health study. *J Natl Cancer Inst* 93:1563–1568.
- Settimi L, Comba P, Carrieri P, Boffetta P, Magnani C, Terracini B, Andron A, Bosia S, Ciapini C, De Santis M, Desideri E, Fedi A, Luccoli L, Maiozzi P, Masina A, Perazzo PL, Axelson O. 1999. Cancer risk among female agricultural workers: A multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 36:135–141.
- Shaham J, Gurvich R, Goral A, Czerniak A. 2006. The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *Am J Ind Med* 49:1021–1030.
- Steenland K, Bray I, Greenland S, Boffetta P. 2000. Empirical Bayes adjustments for multiple results in hypothesis-generating or surveillance studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:895–903.
- Stevens RG. 2009. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: Assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 38:963–970.
- Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, Daling JR, Malone KE, Swanson CA, Brinton LA. 2003. Occupation and breast cancer in women 20–44 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 14:627–637.
- Thompson D, Kriebel D, Quinn MM, Wegman DH, Eisen EA. 2005. Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. *Am J Ind Med* 47:153–160.
- Wiklund K, Dich J. 1994. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 5:449–457.
- Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. 2004. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: Review of epidemiologic studies. *Radiology* 233:313–321.
- Zheng T, Holford TR, Taylor MS, Luo J, Hansen OP, Hoar ZS, Zhang B, Zhang Y, Zhang W, Jiang Y, Boyle P. 2002. A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. *J Cancer Epidemiol Prev* 7:3–11.
- Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hyer MB. 1993. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 85:1819–1827.

Résumé

Notre avons étudié le rôle de la profession et des expositions professionnelles aux solvants pétroliers et chlorés dans deux études épidémiologiques sur les facteurs de risque professionnels des cancers du sein chez l'homme et chez la femme. A l'inverse du cancer du sein féminin (50000 nouveaux cas par an en France), le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare (<500 cas par an). Il constitue cependant un modèle intéressant pour l'étude des expositions professionnelles qui sont généralement plus élevées chez l'homme que chez la femme. Chez les hommes, nos résultats suggèrent un risque de cancer augmenté chez les mécaniciens de véhicules à moteur et un rôle cancérigène des solvants tels que le benzène et le trichloréthylène. Chez les femmes, malgré des risques élevés mais non significatifs dans plusieurs professions, aucune association avec les expositions aux solvants n'était mise en évidence pour les faibles niveaux d'exposition observés.

Mots-clés: Cancer du sein, homme, femme, facteurs de risque professionnels, expositions professionnelles, benzène, trichloréthylène, matrice emplois-exposition

Abstract

We have investigated the role of the occupation and of occupational exposures to petroleum and chlorinated solvents using the data of two epidemiological studies on occupational risk factors of breast cancers in men and in women. Unlike female breast cancer (50,000 new cases per year in France), cancer of male breast cancer is a rare disease (<500 cases per year). It should be seen as an interesting model for studying the effects of occupational exposures in the disease as these exposure are generally much higher in men than in women. For men, our results suggest that the risk of cancer is increased among motor vehicle mechanics and support the hypothesis of a carcinogenic effect of solvents such as benzene and trichloroethylene in disease occurrence. In women, several occupations were at increased risk of breast cancer, but results were generally not statistically significant. No association of female breast cancer incidence with exposure to solvents was observed.

Keywords: breast cancer, men, women, occupational risk factors, occupational exposure, benzene, trichloroethylene, job-exposure matrix

Laboratoire d'accueil

INSERM CESP U1018 EQ6 – Epidémiologie environnementale des cancers
16 avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif Cedex