

→ J.J. Moulin (1), T. Clavel (1),  
D. Roy (2), B. Dananché (3),  
N. Marquis (4), J. Févotte (3),  
J.M. Fontana (1)

(1) Service Epidémiologie en entreprises, INRS, Centre de Lorraine, Nancy.

(2) Groupe Usinor, Branche Inox, Paris - La Défense.

(3) Institut universitaire de médecine du travail, Faculté de médecine, Lyon.

(4) LECEs, Maizières-les-Metz.

## RISK OF LUNG CANCER IN WORKERS PRODUCING STAINLESS STEEL AND METALLIC ALLOYS

The mortality of workers involved in the production of stainless and alloyed steel from 1968 to 1992 was studied, in order to investigate the risk of lung cancer due to exposure to metals, i.e. iron oxides, chromium and/or nickel compounds.

The study design was a historical cohort mortality study and a nested case-control study concerning lung cancer. Standardized mortality ratios (SMRs) were computed using regional mortality rates as external reference for comparing observed and expected numbers of deaths, adjusting for age, sex and calendar time. Conditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs). Occupational exposure was assessed through the complete job histories of cases and controls and a specific job-exposure matrix.

The cohort comprised 4,288 male and 609 female workers. The observed overall mortality was significantly lower than expected (649 deaths; SMR = 0.91; 95% confidence interval CI : 0.84-0.98).

No significant SMR was observed for mortality from lung cancer (54 deaths; SMR = 1.19; CI : 0.89-1.55). The case-control study was based on 54 cases and 162 individually matched controls. Smoking habits were available for 71%.

No lung cancer excess was observed for exposure to (i) metals and/or their compounds, i.e. iron (OR = 0.94; CI : 0.48-1.86), chromium and/or nickel (OR = 1.18; CI : 0.62-2.25), and cobalt (OR = 0.64; CI : 0.33-1.25), (ii) acid mists (OR = 0.43; CI : 0.17-1.10), and (iii) asbestos (OR = 1.00; CI : 0.54-1.86). With respect to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and silica, which are often found together in workplaces, (i) high and statistically significant lung cancer excesses were observed, the ORs being 1.95 (CI : 1.03-3.72) and 2.47 (CI : 1.28-4.77) respectively, (ii) quantitative exposure parameters revealed upward trends reaching statistical significance ( $p < 0.05$ ), and (iii) adjustments for tobacco consumption did not reveal any confounding factor from smoking.

This study failed to detect any relationship between lung cancer and exposure to iron, chromium, nickel, and/or their compounds. High and statistically significant relative risks, along with increasing trends, were observed for simultaneous exposure to PAHs and silica.

# Risque de cancers bronchopulmonaires dans une usine sidérurgique

## produisant des aciers inoxydables et des aciers alliés (\*)

Cette étude, qui portait sur la mortalité des salariés impliqués dans la production d'aciers inoxydables ou d'aciers alliés entre 1968 et 1992, était focalisée sur le risque de cancers bronchopulmonaires lié à l'exposition aux métaux : oxydes de fer, chrome, nickel et/ou leurs dérivés. Elle a consisté en une étude de mortalité dans une cohorte historique et en une étude cas-témoins conduite dans la cohorte. Les risques relatifs sont exprimés sous la forme des Standardized Mortality Ratios (SMR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC), qui permettent de comparer les nombres observés et attendus de décès par cause, en ajustant sur l'âge, le sexe et l'année de décès. Les nombres attendus ont été calculés à partir des taux de mortalité de la population générale du département (référence externe). Les Odds Ratios (OR) ont été estimés par la méthode de la régression logistique conditionnelle. Les expositions professionnelles ont été évaluées tout au long de la carrière professionnelle des cas et des témoins à l'aide d'une matrice emplois-expositions spécifique des procédés industriels.

La cohorte était constituée de 4 288 hommes et 609 femmes. La mortalité observée, toutes causes confondues, est significativement inférieure à la mortalité attendue (649 décès, SMR = 0,91, IC = 0,84-0,98). Le SMR concernant la mortalité par cancers bronchopulmonaires n'est pas significativement différent de l'unité (54 décès, SMR = 1,19, IC = 0,89-1,55). L'étude cas-témoins a porté sur 54 cas et 162 témoins appariés individuellement. Les habitudes tabagiques étaient connues pour 71 % des sujets. Aucun excès de cancers bronchopulmonaires n'a été observé pour les expositions aux métaux et/ou à leurs dérivés : fer (OR = 0,94, IC = 0,48-1,86), chrome et/ou nickel (OR = 1,18, IC = 0,62-2,25) et cobalt (OR = 0,64, IC = 0,33-1,25). Il en est de même pour les expositions aux brouillards d'acides (OR = 0,43, IC = 0,17-1,10) et à l'amiante (OR = 1,00, IC = 0,54-1,86). En ce qui concerne les expositions aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) et à la silice, souvent présents conjointement sur les lieux de travail, on observe des excès statistiquement significatifs de cancers broncho-pulmonaires, avec des OR de 1,95 (IC = 1,03-3,72) et 2,47 (IC = 1,28-4,77) respectivement, avec tendances statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) à l'augmentation des risques relatifs en fonction des paramètres quantitatifs d'exposition ; les ajustements sur la consommation de tabac n'ont pas fait apparaître d'effets de confusion dus au tabagisme. Cette étude n'a pas permis d'établir de lien entre cancers bronchopulmonaires et expositions au fer, au chrome, au nickel et/ou à leurs dérivés. Des risques relatifs élevés et statistiquement significatifs, avec relations dose-effet, ont été observés pour des expositions simultanées aux HAP et à la silice.

● sidérurgie ● cancer ● poumon ● acier inoxydable ● métal ● fer oxyde ● hydrocarbu-  
re polycyclique aromatique ● silice ● chrome ● nickel ● cobalt

La production des aciers inoxydables et des aciers alliés est susceptible d'exposer les salariés à des métaux tels que le fer, le chrome, le nickel, le cobalt et/ou certains de leurs dérivés, en fonction de la formulation des aciers produits [1 à 4].

Bien que certains dérivés du chrome hexavalent et du nickel aient été classés cancérigènes pour l'homme dans certaines applications industrielles particulières [5], la littérature ne fournit que peu d'arguments en faveur d'effets cancérigènes liés à la production d'aciers inoxydables [1, 6 à 8].

Par ailleurs, si les effets cancérigènes potentiels des oxydes de fer, qui ont été mis en évidence à partir de résultats expérimentaux, ont fait l'objet de débats dans la littérature [9 à 11], on manque de résultats épidémiologiques concernant les risques pour l'homme liés aux expositions aux oxydes de fer seuls [10, 12, 13].

En outre, quel que soit le type d'acier produit, certains postes de travail de la sidérurgie sont susceptibles d'exposer les salariés à des agents cancérigènes connus [14 à 16] tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), la silice, l'amiante et les brouillards d'acides [5, 14, 15, 17 à 20].

(\*) Traduction de l'article "Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys", paru dans la revue *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2000, 73, pp. 171-180, reproduit ici avec l'aimable autorisation des Editions Springer-Verlag

Cet article présente les résultats d'une étude de mortalité conduite dans une usine française de production d'aciers inoxydables et d'aciers alliés. Elle fait suite à des études antérieures conduites dans quatre usines sidérurgiques françaises produisant des aciers inoxydables [6 à 8]. L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque de cancers bronchopulmonaires lié aux expositions au fer, au chrome, au nickel et/ou à leurs dérivés, en tenant compte des facteurs de confusion éventuels tels que le tabac et l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels [5, 14, 15, 17 à 22].

L'étude a consisté en une étude de cohorte, suivie par une étude cas-témoins dans la cohorte. L'exposition professionnelle a été évaluée à l'aide d'une *matrice emplois-expositions (MEE)* spécifique, élaborée par un comité d'experts.

## Le procédé industriel

Avant 1950, la production d'acier était assurée dans des fours Martin. Par ailleurs, des fours électriques à arc sont utilisés depuis 1930 pour fondre des charges constituées de ferrailles, d'acier doux, d'acier inoxydable, de nickel, de ferrochrome et d'autres ferro-alliages, en fonction de l'acier à produire. D'autres métaux tels que le cobalt et le molybdène peuvent être utilisés pour l'élaboration d'aciers spéciaux. Autrefois, le métal fondu était coulé dans des lingotières. Cette technique est remplacée depuis 1978 par la coulée continue, utilisée pour obtenir des billettes. Des laminaires à chaud et à froid permettent ensuite d'obtenir barres, fils et tôles. Les techniques de fonderie et de forgeage ont également été utilisées pour produire des formes diverses. Enfin, en 1972, on a commencé à produire des poudres métalliques de cobalt, de nickel et de fer.

## Matériel et méthodes

### Population étudiée

La cohorte est constituée de tous les hommes et femmes employés dans l'usine pendant au moins un an, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1968 et le 31 décembre 1991. De ce fait, la population étudiée est une cohorte transversale (sujets en activité au 1<sup>er</sup> janvier 1968), complétée par une cohorte dynamique (sujets embauchés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1968 et le 31 décembre 1991) [23 à 25]. Les données concernant les sujets ont été recueillies auprès du service du personnel de l'usine : dossiers individuels et fichiers informatiques.

Le suivi de la mortalité a été effectué sur une période s'étendant du 1<sup>er</sup> janvier 1968, ou de la date d'embauche si celle-ci était postérieure, au 31 décembre 1992.

L'état vital a été déterminé à partir des services d'état civil des lieux de naissance pour les personnes nées en France ainsi que du fichier 7bis des personnes décédées de l'INSEE. Les causes de décès ont été retrouvées, d'une part appariant le fichier des décédés avec le fichier national des certificats de décès de l'INSERM, et d'autre part à partir de dossiers médicaux de l'usine pour les sujets non appariés. Le fichier de l'INSERM renfermant toutes les causes de décès enregistrées en France, les causes de décès inconnues sont donc dues aux sujets non appariés.

Compte tenu du fait que l'on ne disposait pas de données sur la carrière professionnelle et la consommation de tabac des sujets de la cohorte étudiée, on a procédé à une étude cas-témoins dans la cohorte [26]. Les cas étaient les sujets de la cohorte décédés d'un cancer bronchopulmonaire. Pour chaque cas, trois témoins ont été tirés au sort à partir du sous-ensemble des sujets susceptibles d'être les témoins de ce cas (*risk set*) [26], c'est-à-dire parmi l'ensemble des sujets :

- qui contribuaient au calcul des personnes-années à la date du décès du cas (les sujets avec un an d'ancienneté et dont on savait qu'ils étaient vivants à cette date),
- qui étaient du même sexe,
- qui avaient la même date de naissance, à  $\pm 6$  mois.

Pour les cas, comme pour les témoins, les sources d'information étaient consti-

tuées des dossiers administratifs pour la carrière professionnelle et des dossiers médicaux pour la consommation de tabac. Les informations concernant la consommation de tabac avaient été recueillies dans le passé par le médecin du travail, au cours des visites médicales annuelles du personnel. Les dernières informations disponibles ont été retirées des dossiers.

### Evaluation des expositions professionnelles

Aucune mesure de concentrations dans l'air n'étant disponible pour les périodes d'emploi concernées (période 1920 – 1991), les estimations des niveaux d'exposition ont été basées sur une évaluation semi-quantitative et subjective d'experts.

Un comité de cinq experts, comprenant un épidémiologiste, un médecin du travail et des hygiénistes industriels, a été établi à cette fin. Il était chargé de développer une MEE spécifique pour les postes de travail et les périodes d'emploi (postes-périodes) figurant dans les carrières professionnelles des cas et des témoins. Les experts ignoraient le statut, cas ou témoin, des sujets pour chacune de ces périodes d'emploi, et les décisions étaient prises de manière consensuelle. Ces experts ont recueilli les informations concernant l'exposition et les conditions de travail en interviewant, pour chacun des postes-périodes qui avaient été occupés par des cas ou des témoins, des anciens salariés ou des salariés en activité.

L'élaboration de la MEE a consisté à attribuer, à chaque poste-période, une estimation semi-quantitative de l'exposition correspondante aux métaux (fer, chrome et/ou nickel, cobalt) et/ou à leurs dérivés, aux brouillards d'acides, aux HAP, à la silice et à l'amiante. Les expositions au chrome et au nickel ont été évaluées pour les deux métaux conjointement, ceux-ci étant utilisés ensemble à la plupart des postes de travail. Ces estimations étaient étayées par les connaissances des experts : mesures effectuées antérieurement dans l'usine, dans d'autres usines françaises, et résultats de mesures d'expositions analogues publiés dans la littérature. Ces estimations ont été considérées comme la meilleure évaluation des expositions réelles.

Les codes d'intensité utilisés par les experts étaient de 0 pour une absence d'exposition,  $\epsilon$  pour une exposition occasionnelle et 1, 2 et 3, respectivement, pour un

niveau d'exposition faible, moyen et élevé ; tandis que la fréquence était codée de 1 à 10, correspondant, respectivement, à des durées d'exposition de 10 à 100 % du temps de travail. La fiabilité des codes d'intensité et de fréquence a également été estimée et codée de 1 à 3, correspondant à une fiabilité faible, moyenne ou élevée.

Le *tableau 1* donne les corrélations observées entre les facteurs d'exposition. Une corrélation forte a été observée entre certains d'entre eux, en particulier entre les métaux (fer, chrome/nickel et cobalt) ainsi qu'entre les HAP et la silice. Ceci suggère qu'il y a une grande similarité entre les postes-périodes générant des expositions aux HAP et à la silice (coefficient de corrélation = 0,84).

## Méthodes statistiques

■ Pour l'étude de cohorte, on a utilisé les méthodes validées décrites par Breslow et Day [23] et le programme écrit par Coleman et coll. [27] pour calculer les personnes-années, les nombres attendus de décès par cause et les *Standardized Mortality Ratio (SMR)*. Le nombre de décès attendus a été calculé à partir des taux de mortalité de la population générale du département où l'usine est située. Ceux-ci ont en effet été considérés comme plus appropriés que les taux nationaux pour tenir compte des facteurs géographiques [23, 28]. Les *intervalles de confiance à 95 % (IC 95)* des SMR ont été calculés en faisant l'hypothèse d'une distribution de Poisson [23]. Les sujets perdus de vue ont été éliminés à leur date de sortie de l'usine.

■ Dans l'étude cas-témoins, les *Odds Ratios (OR)* ont été calculés par la méthode de la régression logistique conditionnelle multiple [26] :

- Pour les cas, l'exposition a été prise en compte depuis la date d'embauche jusqu'à la date du décès ou de sortie de l'usine.
- Pour les témoins, elle a été prise en compte depuis la date d'embauche jusqu'à la date de sortie ou du décès du cas apparié.

Les expositions aux différentes nuisances ont été analysées en retenant le code d'intensité maximal enregistré au cours de la carrière professionnelle, et en considérant, pour déterminer le groupe de référence interne, que 0 et e correspondaient à une absence d'exposition (c'est-à-dire les sujets jamais exposés aux niveaux 1, 2 ou 3). Les mesures d'exposi-

**TABLEAU I**

**COEFFICIENTS DE CORRÉLATION ENTRE LES DIFFÉRENTES NUISANCES  
(POUSSIÈRES ET AGENTS CHIMIQUES) - CORRELATION COEFFICIENTS  
BETWEEN DUSTS AND CHEMICALS**

	Cr et/ou Ni	Fe	Co	Br ac.	HAP	Silice	Amiante
Cr et/ou Ni	1,00	0,78	0,67	- 0,25	0,44	0,47	0,27
Fe	-	1,00	0,53	0,10	0,38	0,42	0,45
Co	-	-	1,00	- 0,27	0,06	0,05	0,04
Br ac.	-	-	-	1,00	- 0,14	- 0,09	0,25
HAP	-	-	-	-	1,00	0,84	0,58
Silice	-	-	-	-	-	1,00	0,53
Amiante	-	-	-	-	-	-	1,00

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. Br ac. : brouillards d'acides.  
Cr : chrome. Ni : nickel. Fe : fer. Co : cobalt.

tion suivant probablement une loi log-normale [29], les niveaux d'intensité 1, 2 et 3 ont été recodés respectivement en 1, 10 et 100 avant le calcul des OR.

Trois paramètres quantitatifs ont été retenus :

- le niveau d'exposition,
- la durée de l'exposition, classée en « non exposés » ; < 10 ; 10-19 ; 20-29 ; et 30+ années d'exposition,
- la dose cumulée d'exposition calculée comme la somme, sur l'ensemble de la carrière professionnelle, des produits : soit de l'intensité par la durée (dose cumulée non corrigée par la fréquence), soit de l'intensité par la durée et par la fréquence (dose cumulée corrigée par la fréquence). Les expositions cumulées ainsi obtenues ont été réparties en quatre classes contiguës définies par les quartiles de la distribution de l'exposition pour les témoins, ce qui signifie que chaque classe regroupait 25 % des témoins.

Les tests de tendance ont été pratiqués selon une modélisation supposant des tendances log-linéaires des OR [26]. Compte tenu du temps de latence des cancers bronchopulmonaires, on a introduit un temps de latence de 10 ans dans le calcul des paramètres d'exposition, ce qui a conduit à ne pas tenir compte des expositions survenues au cours des 10 dernières années précédant le décès.

Tous les facteurs de confusion potentiels qui avaient un effet dans l'analyse univariée, c'est-à-dire la consommation de tabac ou l'exposition professionnelle à des

cancérogènes connus, ont été inclus dans le modèle logistique utilisé pour calculer les OR ajustés. Les informations sur le tabagisme ont été résumées en « sujets ayant fumé au moins une fois » et « sujets n'ayant jamais fumé », puisqu'on ne disposait d'aucune indication sur les dates d'arrêt pour les anciens fumeurs (des erreurs de classement auraient pu être introduites dans les informations sur les anciens fumeurs et les classes de tabagisme, puisque l'on ne disposait d'aucune donnée individuelle après le départ de l'usine). Les sujets pour lesquels on ne disposait d'aucune information sur la consommation de tabac ont été retirés de l'étude cas-témoins, tout comme les témoins qui étaient appariés à des cas dont le tabagisme était inconnu, ainsi que les cas qui étaient appariés à trois témoins sans information sur la consommation de tabac.

## Assurance qualité

Le service Epidémiologie en entreprises de l'INRS a développé un système d'assurance qualité basé sur les recommandations de la Chemical Manufacturers Association en matière de bonnes pratiques d'épidémiologie professionnelle [30]. Ce système qualité a été formellement certifié conforme à la norme ISO 9002 par l'AFAQ (Agence française pour l'assurance qualité) en 1995 et 1998 [31]. Les procédures standard définies dans ce système ont été appliquées à la présente étude.

## Résultats

### Etude de cohorte

La cohorte renferme 4 897 sujets (4 288 hommes, 609 femmes), totalisant 87 247 personnes-années (77 432 pour les hommes, 9 815 pour les femmes). En moyenne, la durée individuelle de surveillance était de 18,1 années et la durée d'emploi, de 16,7 années. L'état vital est connu pour 99 % des sujets, seules 23 personnes étant considérées comme perdues de vue. 300 sujets étaient nés à l'étranger : ils ont contribué au calcul des personnes-années jusqu'à la date de sortie de l'usine seulement, le suivi n'étant pas possible après cette date.

Les causes des 649 décès enregistrés ont été retrouvées à partir des certificats de décès (637 décès, 98,2 %) et des dossiers médicaux (3 décès, 0,5 %). Pour 9 sujets, la cause des décès est restée inconnue (1,4 %). La plupart des décès concernent la partie transversale de la cohorte. En effet, la répartition des décès en fonction de la date d'embauche, définie comme < 1950 ; 1950-1959 ; 1960-1969 ; 1970-1979 ; et ≥ 1980, est la suivante : 56,2 % ; 26,5 % ; 8,6 % ; 8,3 % ; et 0,3 %, respectivement.

La mortalité observée, toutes causes confondues (*tableau II*), est significativement inférieure à la valeur attendue (SMR = 0,91), résultat laissant apparaître un discret « healthy worker effect » [8, 43 à 46]. Pour les cancers bronchopulmonaires, le SMR est légèrement supérieur à l'unité (SMR = 1,19). Pour la cirrhose du foie, les morts violentes et les leucémies, les mortalités observées sont significativement inférieures aux valeurs attendues (*tableau II*).

Aucune tendance n'a été observée pour la mortalité par cancers bronchopulmonaires en fonction de la période d'embauche, de l'âge au décès, de la période de décès, ou de la durée de l'emploi. Un excès significatif de cancers bronchopulmonaires a été observé pour les sujets avec moins de 10 ans d'ancienneté (observés = 5, SMR = 5,37, IC = 1,74-12,53), résultat qui contraste fortement avec les valeurs inférieures observées pour les sujets ayant 10-19 ; 20-29 ; et plus de 30 ans d'ancienneté, pour lesquels les SMR sont respectivement de 0,68 ; 1,08 ; et 1,19.

### Etude cas-témoins

54 cas et 162 témoins remplissaient les conditions pour être inclus dans l'étude cas-témoins (*tableau III*). Pour 66,7 % des cas et 72,8 % des témoins, on disposait d'informations sur leurs habitudes tabagiques. Le tabagisme est apparu comme un facteur de risque majeur pour les cancers bronchopulmonaires, avec un OR statistiquement significatif de 17,0 pour les fumeurs comparés aux « jamais fumeurs » et un gradient dose-effet élevé en fonction de la quantité de tabac fumée (p = 0,0007, *tableau III*).

La répartition des nuisances de la MEE, en fonction du lieu de travail (*tableau IV*), montre que certaines d'entre elles sont concomitantes selon les postes, comme le suggéraient les corrélations observées par ailleurs dans le *tableau I*.

Au total, les expositions conjointes aux métaux, aux HAP, à la silice et à l'amiante se sont produites dans les ateliers aciérie, fonderie et forge, les expositions aux différents métaux dans les ateliers usinage et laminage à chaud, et les expositions conjointes au fer, aux brouillards d'acides et à l'amiante pendant les opérations d'entretien.

TABLEAU II

### SMR ET INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 % PAR CAUSES DE DÉCÈS PARMIS LA COHORTE (4 288 HOMMES, 609 FEMMES)

- SMRS AND 95 CIs FOR FOR SELECTED CAUSES OF DEATH IN THE COHORT (4,288 MEN AND 609 WOMEN)

Causes des décès	CIM-8	Hommes				Hommes et femmes			
		Obs	Att	SMR	IC 95 %	Obs	Att	SMR	IC 95 %
Toutes causes confondues	1-999	614	682,0	0,90	0,83 - 0,97	649	716,9	0,91	0,84 - 0,98
Appareil cardio-vasculaire	390-459	158	179,7	0,88	0,75 - 1,03	170	189,1	0,90	0,77 - 1,04
<i>Maladies ischémiques du cœur</i>	410-414	75	70,55	1,06	0,84 - 1,33	79	73,27	1,08	0,85 - 1,34
Appareil respiratoire	460-519	22	25,95	0,85	0,53 - 1,28	24	27,09	0,89	0,57 - 1,09
<i>Bronchite chronique, emphysème</i>	490-492	1	0,46	2,16	0,05 - 12,10	1	0,46	2,16	0,05 - 12,01
<i>Pneumoconioses</i>	515-516	3	4,43	0,68	0,14 - 1,98	3	4,53	0,66	0,13 - 1,93
<i>Fibroses</i>	517	1	0,46	2,17	0,05 - 12,10	1	0,52	1,92	0,00 - 5,22
Cirrhoses du foie	571	31	46,04	0,67	0,46 - 0,96	32	47,50	0,67	0,46 - 0,95
Morts violentes	800-999	80	110,9	0,72	0,57 - 0,90	81	115,0	0,70	0,56 - 0,88
Cancers	140-208	206	210,3	0,98	0,85 - 1,12	216	222,0	0,97	0,85 - 1,11
<i>Cavité buccale, pharynx</i>	140-149	18	21,81	0,83	0,49 - 1,30	18	21,99	0,82	0,48 - 1,29
<i>Larynx</i>	161	17	11,54	1,47	0,86 - 2,36	17	11,57	1,47	0,86 - 2,35
<i>Œsophage</i>	150	11	13,82	0,80	0,40 - 1,42	11	13,90	0,79	0,39 - 1,42
<i>Poumon</i>	162	54	44,86	1,20	0,90 - 1,57	54	45,37	1,19	0,89 - 1,55
<i>Plèvre</i>	163	2	1,52	1,32	0,16 - 4,75	2	1,57	1,27	0,14 - 4,61
<i>Vessie</i>	188	10	5,66	1,77	0,85 - 3,25	10	5,81	1,72	0,82 - 3,16
<i>Leucémie</i>	204-207	1	5,53	0,18	0,00 - 1,01	1	6,05	0,17	0,00 - 0,92

CIM-8 : Classification internationale des maladies, 8<sup>e</sup> révision.

Att : les nombres de décès « attendus » ont été calculés à partir des taux de mortalité de la population générale du département, avec ajustement sur le sexe, l'âge et l'année de décès, pour les classes d'âge < 85 ans.

Obs : observés.

SMR : Standardized Mortality Ratio (Obs/Att). IC 95% : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU III

## DESCRIPTION DES CAS ET DES TÉMOINS - DESCRIPTION OF CASES AND CONTROLS

	Cas	%	Témoins	%	OR (*)	IC 95%
<b>Effectif (hommes)</b>	54	100,0	162	100,0		
<b>Nés à l'étranger</b>	4	7,4	11	6,8		
<b>Consommation de tabac</b>						
jamais fumeur	2	3,7	42	25,9	1,00	
fumeur	32	59,3	70	43,2	17,0	2,23 - 130
< 10 cigarettes par jour	7	13,0	26	16,0	9,59	1,08 - 85,5
10 - 20 cigarettes par jour	17	31,5	36	22,2	16,8	2,01 - 141
> 20 cigarettes par jour	8	14,8	8	4,9	63,6	4,89 - 829
					<i>p tendance = 0,0007</i>	
ancien fumeur	2	3,7	6	3,7		
inconnu	18	33,3	44	27,2		
<b>Année d'embauche</b>						
< 1950	28	51,9	77	47,5		
1950 - 1959	16	29,6	52	32,1		
1960 - 1969	5	9,3	24	14,8		
1970 - 1979	5	9,3	9	5,6		
≥ 1980	0	0,0	0	0,0		
<b>Année de naissance</b>						
médiane	1924		1924			
étendue	1908 - 1951		1907 - 1951			
<b>Année de décès</b>						
médiane	1985					
étendue	1970 - 1991					
<b>Age au décès</b>						
médiane	61,8					
étendue	23 - 81					

(\*) OR : Odds Ratio. Les OR ont été calculés par régression logistique conditionnelle. IC 95% : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU IV

 RÉPARTITION DES TÉMOINS (%) SELON LES ATELIERS, EN FONCTION DES EXPOSITIONS AUX POUSSIÈRES ET AGENTS CHIMIQUES  
 - PERCENTAGE OF WORKERS (CONTROLS) EXPOSED TO DUSTS AND CHEMICALS ACCORDING TO WORKSHOPS

Ateliers	Total (*)	% témoins exposés						
		Cr et/ou Ni	Fe	Co	Br ac.	HAP	Silice	Amiante
Aciérie	21	86	86	57	0	81	81	62
Aciérie sous vide	6	33	50	17	17	17	33	17
Fonderie	22	86	91	0	0	91	95	95
Forge	10	40	40	0	0	90	30	80
Laminage à chaud	64	78	84	77	0	2	0	25
Laminage à froid	12	0	0	0	0	0	0	0
Tréfilerie	14	21	21	0	57	0	0	29
Production de tores	3	0	0	0	0	0	0	0
Production de poudres	1	0	0	0	100	0	0	100
Usinage	19	42	53	42	0	0	0	5
Entretien	31	13	90	0	81	13	13	97
Laboratoire	13	0	0	0	15	0	0	15

(\*) Nombre de témoins exposés.

Cr : chrome. Ni : nickel. Fe : fer. Co : cobalt. HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. Br ac. : brouillards d'acides.

TABLEAU V

**RISQUE DE CANCERS BRONCHOPULMONAIRES EN FONCTION DES ATELIERS. VALEURS BRUTES ET VALEURS AJUSTÉES SUR LA CONSOMMATION DE TABAC** - CRUDE AND SMOKING-ADJUSTED RISKS OF LUNG CANCER ASSOCIATED WITH EMPLOYMENT IN WORKSHOPS

Effectif total	Exposés		OR brut			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%		
<b>Ateliers</b>	<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		
Acierie	12	21	2,03	0,88 - 4,67		
Acierie sous vide	3	6	1,50	0,38 - 6,00		
Fonderie	12	22	1,77	0,82 - 3,82		
Forge	7	10	2,18	0,81 - 5,91		
Laminage à chaud	14	64	0,54	0,27 - 1,08		
Laminage à froid	5	12	1,28	0,43 - 3,81		
Tréfilerie	6	14	1,30	0,49 - 3,44		
Production de tores	6	3	6,00	1,50 - 24,0		
Usinage	6	19	0,94	0,35 - 2,52		
Production de poudres	0	1				
Entretien	8	31	0,73	0,31 - 1,72		
Laboratoire	7	13	1,72	0,64 - 4,62		

  

Effectif tabagisme connu	Exposés		OR brut		OR ajusté sur la consommation de tabac	
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Acierie	8	12	1,70	0,57 - 5,07	2,70	0,59 - 12,4
Acierie sous vide	3	2	3,41	0,55 - 21,1	1,95	0,20 - 18,9
Fonderie	6	14	1,05	0,37 - 2,93	0,98	0,33 - 2,92
Forge	4	3	2,91	0,64 - 13,30	2,76	0,54 - 14,1
Laminage à chaud	11	27	0,92	0,40 - 2,08	0,61	0,25 - 1,47
Laminage à froid	5	4	3,82	0,90 - 16,3	5,80	1,00 - 33,7
Tréfilerie	5	6	2,24	0,68 - 7,36	2,98	0,73 - 12,1
Production de tores	3	1	8,20	0,85 - 79,3	13,8	0,95 - 199,56
Usinage	4	8	1,08	0,29 - 4,08	1,23	0,31 - 4,85
Production de poudres	0	0				
Entretien	3	17	0,36	0,10 - 1,34	0,32	0,08 - 1,30
Laboratoire	5	8	1,37	0,39 - 4,80	2,07	0,46 - 9,21

OR : Odds Ratio (régression logistique conditionnelle). IC 95% : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU VI

**VALEURS BRUTES ET VALEURS AJUSTÉES DU RISQUE DE CANCERS BRONCHOPULMONAIRES ASSOCIÉ À L'EXPOSITION AUX POUSSIÈRES ET AUX AGENTS CHIMIQUES, PAR RÉGRESSION LOGISTIQUE CONDITIONNELLE MULTIPLE** - CRUDE AND ADJUSTED RISKS OF LUNG CANCER ASSOCIATED WITH DUST AND CHEMICAL EXPOSURE DERIVED FROM MULTIVARIATE CONDITIONAL LOGISTIC REGRESSION

Effectif total	Exposés		OR brut		OR ajusté sur les HAP et la silice			
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	OR	IC 95%		
Chrome et/ou nickel	33	93	1,18	0,62 - 2,25	0,72	0,32 - 1,62		
Fer	37	113	0,94	0,48 - 1,86	0,57	0,25 - 1,29		
Cobalt	17	67	0,64	0,33 - 1,25	0,58	0,29 - 1,17		
Brouillards d'acides	6	36	0,43	0,17 - 1,10	0,50	0,20 - 1,29		
HAP	25	50	1,95	1,03 - 3,72	-	-		
Silice	26	45	2,47	1,28 - 4,77	-	-		
Amiante	29	87	1,00	0,54 - 1,86	0,55	0,25 - 1,22		

  

Effectif tabagisme connu	Exposés		OR brut		OR ajusté sur le tabagisme		OR ajusté sur HAP, silice et le tabagisme	
	Cas	Témoins	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Chrome et/ou nickel	23	48	1,26	0,55 - 2,90	0,92	0,39 - 2,3	0,67	0,23 - 1,95
Fer	26	59	1,04	0,42 - 2,56	0,57	0,20 - 1,60	0,41	0,13 - 1,29
Cobalt	12	36	0,62	0,26 - 1,46	0,43	0,16 - 1,1	0,44	0,17 - 1,16
Brouillards d'acides	5	17	0,63	0,21 - 1,94	0,49	0,15 - 1,60	0,57	0,16 - 1,20
HAP	16	28	1,61	0,73 - 3,57	1,58	0,69 - 3,6	-	-
Silice	16	27	1,76	0,77 - 4,01	1,82	0,74 - 4,5	-	-
Amiante	18	49	0,72	0,31 - 1,64	0,60	0,23 - 1,54	0,36	0,11 - 1,17

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques. OR : Odds Ratio. IC 95% : intervalle de confiance à 95 %.

Le *tableau V* donne les valeurs des OR par atelier : valeurs brutes et valeurs ajustées sur la consommation de tabac. Les OR observés sont élevés, sans être statistiquement significatifs, dans différents ateliers : aciérie, fonderie, forge et laboratoire. Le seul excès significatif, basé sur 6 cas et 3 témoins, a été observé dans l'atelier de production de tores. La valeur de l'OR ajusté sur la consommation de tabac est à la limite de la signification statistique pour le laminage à froid.

En ce qui concerne les expositions aux poussières et aux agents chimiques, et en

tenant compte des codes 1 à 3 de fiabilité (*tableau VI*), les OR sont :

- proches de l'unité pour le fer, le chrome et/ou le nickel et l'amiante,
- inférieurs à l'unité pour le cobalt et les brouillards d'acides,
- supérieurs à l'unité et statistiquement significatifs pour les HAP (OR = 1,95) et la silice (OR = 2,47).

Des résultats analogues ont été observés lorsque l'analyse a été limitée aux codes de fiabilité 2 et 3 : les OR sont notamment de 1,86 (IC = 0,97-3,57) pour les HAP et de 2,35 (IC = 1,21-4,55) pour la silice.

Le calcul des OR après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (tabagisme et expositions aux HAP et à la silice) met en évidence un effet de confusion positif pour les cinq autres nuisances (*tableau VI*), puisque les OR ajustés sont inférieurs aux OR bruts. Ainsi, les OR ajustés sont inférieurs à l'unité, sans que ces écarts par rapport à 1,00 ne soient statistiquement significatifs.

L'analyse par régression logistique conduite en fonction des paramètres quantitatifs (*tableau VII*) montre des tendances statistiquement significatives à l'augmenta-

TABLEAU VII

**CANCERS BRONCHOPULMONAIRES : TESTS DE TENDANCE (OR BRUTS ET AJUSTÉS SUR LA CONSOMMATION DE TABAC) POUR LES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES QUANTITATIFS D'EXPOSITION (CALCULÉS À PARTIR D'UNE RÉGRESSION LOGISTIQUE CONDITIONNELLE MULTIPLE) - CRUDE AND SMOKING-ADJUSTED ORs AND P VALUES FOR TREND ACCORDING TO QUANTITATIVE EXPOSURE PARAMETERS FROM MULTIVARIATE CONDITIONAL LOGISTIC REGRESSION**

Polluants	Effectif total		Effectif tabagisme connu			
	OR brut (a)	Tendance p (b)	OR brut (a)	Tendance p (b)	OR ajusté (a)	Tendance p (b)
<b>Chrome et/ou nickel</b>						
niveaux d'exposition	1,13	-	1,06	-	0,99	-
durée d'exposition	1,13	-	1,10	-	1,02	-
dose cumulée non corrigée par la fréquence	1,07	-	1,05	-	1,01	-
dose cumulée corrigée par la fréquence	1,02	-	0,96	-	0,89	-
<b>Fer</b>						
niveaux d'exposition	1,11	-	0,99	-	0,87	-
durée d'exposition	1,02	-	1,00	-	0,88	-
dose cumulée non corrigée par la fréquence	1,07	-	1,02	-	0,94	-
dose cumulée corrigée par la fréquence	1,04	-	0,98	-	0,88	-
<b>Cobalt</b>						
niveaux d'exposition	0,71	0,15	0,66	0,18	0,54	0,09
durée d'exposition	0,74	0,09	0,71	0,12	0,56	0,04
dose cumulée non corrigée par la fréquence	0,80	0,09	0,67	0,04	0,55	0,02
dose cumulée corrigée par la fréquence	0,70	0,02	0,63	0,03	0,54	0,02
<b>Brouillards d'acides</b>						
niveaux d'exposition	0,71	-	1,12	-	0,85	-
durée d'exposition	0,57	0,06	0,63	0,18	0,59	0,17
dose cumulée non corrigée par la fréquence	0,76	0,13	0,84	-	0,76	-
dose cumulée corrigée par la fréquence	0,79	0,16	0,84	-	0,76	-
<b>Hydrocarbures polycycliques aromatiques</b>						
niveaux d'exposition	1,42	0,06	1,30	-	1,34	-
durée d'exposition	1,46	0,01	1,28	0,16	1,36	0,11
dose cumulée non corrigée par la fréquence	1,31	0,02	1,25	0,14	1,26	0,14
dose cumulée corrigée par la fréquence	1,33	0,01	1,29	0,08	1,30	0,08
<b>Silice</b>						
niveaux d'exposition	1,32	0,04	1,19	-	1,33	0,16
durée d'exposition	1,55	< 0,01	1,32	0,09	1,41	0,07
dose cumulée non corrigée par la fréquence	1,27	0,03	1,24	0,13	1,32	0,07
dose cumulée corrigée par la fréquence	1,32	0,01	1,19	0,20	1,28	0,11
<b>Amiante</b>						
niveaux d'exposition	0,83	-	0,66	0,06	0,57	0,04
durée d'exposition	1,07	-	0,98	-	0,99	-
dose cumulée non corrigée par la fréquence	0,97	-	0,87	-	0,81	-
dose cumulée corrigée par la fréquence	0,98	-	0,81	0,16	0,76	0,11

(a) OR par unité d'exposition à partir du coefficient  $\beta$  de la régression logistique  $OR = e^{\beta}$ .  
 (b) Les valeurs de p sont données lorsque  $p \leq 0,20$ .

tion des risques relatifs pour les expositions à la silice (tous les paramètres) et aux HAP (trois paramètres). Aucune tendance n'est observée pour les expositions au fer, aux chrome, nickel et/ou leurs dérivés, aux brouillard d'acides et à l'amiante. En ce qui concerne le cobalt, des tendances à la diminution des OR apparaissent en fonction de doses croissantes d'exposition, le seuil de signification statistique étant atteint avec les doses cumulées corrigées par la fréquence ( $p < 0,02$ ).

Dans le sous-ensemble des sujets pour lesquels la consommation de tabac est connue, les ajustements sur le tabagisme ne changent pas les niveaux des OR pour HAP et silice, ce qui montre qu'il n'y a pas de confusion par le tabagisme (tableau VI). A l'opposé, un discret effet de confusion positif par le tabagisme est observé pour les autres nuisances, conduisant, dans le cas des expositions au cobalt et/ou à ses dérivés, à des relations dose-effet inversées et statistiquement significatives (trois paramètres) (tableau VII).

## Discussion

### Les populations étudiées

La partie transversale de la cohorte [24, 25] (les sujets actifs le 1<sup>er</sup> janvier 1968) est susceptible d'introduire un biais de sélection en faveur des sujets vivants, puisque les sujets décédés après une courte période d'emploi sont exclus de la population. Ceci peut biaiser les résultats en rapprochant les OR de l'unité [32]. Cependant, ce biais éventuel est probablement compensé par la partie dynamique de la cohorte [24, 25] (les sujets embauchés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1968 et le 31 décembre 1991) qui comprend tous les sujets, y compris ceux présentant une courte période d'emploi.

L'étude de cohorte fait appel à une référence externe, la population générale du département, alors que l'étude cas-témoins fait appel à une référence interne, les témoins. Afin d'alléger la charge de travail de l'étude, on a préféré réaliser une étude cas-témoins dans la cohorte au lieu d'une analyse de la cohorte complète, car l'étude cas-témoins concerne un effectif plus limité pour le recueil de données complémentaires [26]. Ceci a permis :

- de maîtriser le healthy worker effect susceptible d'affecter le résultat des études de cohorte [23, 33 à 36],

- de tenir compte des carrières professionnelles et de la consommation de tabac.

De plus, l'étude cas-témoins dans la cohorte contrôle probablement le healthy survivor effect [23, 33 à 36]. En effet, lorsqu'ils ont été tirés au sort, tous les témoins étaient vivants et du même âge que le cas apparié. Il est par conséquent improbable qu'il y ait eu un biais de sélection lié à la survie des sujets retenus comme témoins. Les répartitions des cas et des témoins par rapport aux périodes d'embauche étaient similaires (tableau III) et ne différaient pas de celle des sujets décédés. Ceci suggère que les proportions de cas et de témoins recrutés dans la cohorte transversale étaient comparables.

### Evaluation de l'exposition

L'exposition a été évaluée sur la base d'une MEE spécifique du procédé industriel, élaborée par un comité d'experts ad hoc. Ce type d'estimations semi-quantitatives de l'exposition est souvent utilisé dans les études épidémiologiques historiques lorsqu'on ne dispose pas de mesures de l'exposition pour l'ensemble de la période étudiée [37]. C'est le cas pour les études cas-témoins réalisées à l'intérieur de cohortes historiques. Les informations ont été recueillies dans les ateliers, en interviewant le personnel en activité et les anciens salariés. Ces interviews ont fourni des informations qui ont permis d'estimer les expositions aux métaux et aux substances cancérigènes connues ou suspectées et qui pourraient jouer le rôle de facteurs de confusion. Une telle matrice permet de tenir compte des modifications d'expositions susceptibles de s'être produites sur une période de plusieurs décennies, notamment par suite d'une modification des tâches, de la disparition de certaines activités, du développement des systèmes d'aspiration atmosphérique et de protection individuelle. Pour réduire la charge de travail, la MEE a été limitée aux périodes d'emploi figurant dans les carrières professionnelles des cas et des témoins.

Les trois critères d'exposition étaient la durée, l'intensité et la fréquence. Ces paramètres ont été utilisés pour calculer les doses cumulées corrigées et non corrigées

par la fréquence. Les définitions des classes de répartition des doses cumulées sont basées sur les quartiles de la distribution pour les témoins, couramment utilisés à cet effet [23]. La régression logistique a permis de tester les tendances linéaires sur les logarithmes des OR [26].

Les experts ignorant le statut, cas ou témoin, des sujets pour chacune des périodes d'emploi, il est improbable que des erreurs de classement différentielles aient été introduites dans la MEE [32, 38]. Il est par conséquent peu probable que les valeurs élevées des OR observés pour les expositions aux HAP et à la silice soient dues à un biais dans l'évaluation de ces expositions [32, 38]. Toutefois, des erreurs de classement aléatoires ont pu survenir lors de l'élaboration de la MEE, d'abord parce que certaines périodes d'emploi dataient de plusieurs dizaines d'années (tableau II), ensuite parce qu'on ne disposait pas de mesures d'exposition anciennes. L'effet de ce type d'erreurs de classement, qui biaisent les estimations des OR en les rapprochant de 1,00 [38], pourrait pour partie expliquer certaines des valeurs d'OR proches de l'unité observées dans la présente étude. Néanmoins, les erreurs de classement aléatoires n'introduisant pas nécessairement un biais dans les tests de tendance, les relations dose-effet observées pour les expositions aux HAP et à la silice peuvent être considérées comme une validation a posteriori de la MEE.

Les codes d'intensité, initialement 1, 2 et 3, ont été remplacés respectivement par 1, 10 et 100. Ce recodage a été effectué pour deux raisons :

- en accord avec l'amplitude des niveaux habituellement mesurés dans les usines (rapports du niveau d'exposition le plus élevé au niveau d'exposition le plus bas pour toutes les nuisances) [5, 17 à 19, 22, 39],

- parce que les mesures d'exposition suivent une loi log-normale [29].

L'absence de mesures n'a pas permis aux experts de tenir compte d'aspects qualitatifs de l'exposition aux métaux dans la MEE, c'est-à-dire de la spéciation des métaux dans l'atmosphère aux postes de travail. En outre, les experts ne sont pas parvenus à séparer l'exposition au chrome de l'exposition au nickel, ces deux métaux étant couramment utilisés lors de la fabrication d'acier inoxydable.

## Facteurs de confusion

L'étude a confirmé le risque de cancers bronchopulmonaires dû au tabagisme (tableau III). Néanmoins, les OR observés sont supérieurs aux valeurs habituellement publiées [21]. Ceci pourrait s'expliquer par des variations dues aux faibles effectifs, puisque la consommation de tabac n'était connue que pour 71 % de la population étudiée.

Des sept types d'exposition professionnelle étudiés, les expositions aux HAP et à la silice, qui se sont avérées liées de manière significative aux cancers bronchopulmonaires dans l'analyse univariée (tableau VI), ont été considérées comme un facteur de confusion possible lors du calcul des OR pour les cinq autres agents. Comme les coefficients de corrélation du tableau I le laissaient attendre, des effets de confusion positifs ont été mis en évidence pour les risques liés aux métaux et à l'amiante : plus le coefficient de corrélation est élevé (tableau I), plus l'effet de confusion est marqué (tableau VI).

## Analyse en fonction des ateliers

Des OR élevés ont été observés dans les ateliers tels que aciérie, forge et fonderie, où il est probable qu'il existait des expositions mixtes (tableau IV). Ceci concorde avec les résultats publiés dans la littérature [6 à 8, 15, 17, 18, 40 à 46]. L'excès non-significatif mis en évidence pour le laboratoire reste inexpliqué, puisque aucune activité ne semble avoir été concernée. L'excès significatif de cancers bronchopulmonaires observé pour la production de tores a été établi à partir de petits effectifs et n'a pu être attribué à une exposition particulière, aucune exposition n'ayant été attribuée à cet atelier dans la MEE (tableau IV). Ce résultat peut par conséquent être considéré comme fortuit.

## Analyse en fonction des expositions aux poussières et aux agents chimiques

La MEE a montré qu'une exposition simultanée à plusieurs polluants s'était probablement produite à certains postes de travail, conduisant à des corrélations fortes entre certaines substances chimiques ou poussières (tableau I). Il a par conséquent été difficile de faire la distinction entre les effets de ces agents pris séparément et en particulier des différents

métaux (effets de confusion éventuels). Cependant, de possibles effets de confusion ont été pris en compte en calculant des OR ajustés sur les agents qui semblaient avoir un effet sur l'analyse univariée : HAP et silice (tableau VI). En revanche, aucun ajustement n'a été effectué entre les expositions au fer, au chrome/nickel et au cobalt, aucune de ces variables ne s'étant avérée liée aux cancers bronchopulmonaires dans l'analyse univariée (tableau VI).

La plupart des tests de tendance (tableau VII), concernant les sujets dont la consommation de tabac était connue, ne sont pas statistiquement significatifs, essentiellement en raison de la réduction des effectifs (exclusion des sujets pour lesquels la consommation de tabac est inconnue). Il convient de remarquer, cependant, que les tendances observées pour les expositions aux HAP et à la silice ne sont pas modifiées par l'ajustement sur le tabagisme.

### Fer et oxydes de fer

La littérature épidémiologique ne donne aucun résultat concernant le risque de cancers bronchopulmonaires associé à l'exposition aux oxydes de fer seuls, la plupart des activités industrielles susceptibles d'exposer à ces oxydes générant en fait des expositions conjointes à plusieurs substances chimiques et/ou poussières [10, 13]. Tel est le cas pour les mines de fer, les aciéries et la fonderie de fonte et d'acier, le soudage d'aciers doux et d'aciers inoxydables et le travail des métaux [10, 13]. La présente étude confirme que ces expositions concomitantes existent (tableau I). La MEE utilisée dans la présente étude a tenté d'évaluer les risques liés aux oxydes de fer : aucun effet n'a été mis en évidence, puisque les OR ajustés sur les facteurs de confusion potentiels (HAP, silice et tabac) sont inférieurs à 0,50.

### Dérivés du chrome et/ou du nickel

L'étude n'a pas permis d'établir de lien entre cancers bronchopulmonaires et expositions au chrome et/ou au nickel : l'OR ajusté vaut 0,67 et aucune tendance ne se dessine pour les différents paramètres quantitatifs. Ce résultat négatif concorde avec les résultats signalés précédemment pour la fabrication des aciers inoxydables et des alliages contenant du nickel [1, 7, 8], une seule étude ayant fait état d'une relation statistiquement non-significative entre cancers bronchopulmo-

naires et expositions aux dérivés du chrome et/ou du nickel [6].

### Dérivés du cobalt

Un autre résultat est l'absence d'association entre expositions au cobalt et cancers bronchopulmonaires, l'OR étant de 0,44 (IC = 0,17-1,16) après ajustement sur le tabagisme et les expositions aux HAP et à la silice. De plus, il apparaît une tendance statistiquement significative à la diminution des OR pour trois paramètres quantitatifs, après ajustement sur le tabagisme (tableau VII).

Ce résultat est en contradiction avec l'excès de cancers bronchopulmonaires observé précédemment dans l'industrie de fabrication des métaux durs, où les expositions au cobalt sont importantes [39]. Cette contradiction pourrait être due au fait que la production de métaux durs conduit à des expositions simultanées au cobalt et au carbure de tungstène. D'après de récentes études expérimentales, le cobalt métal et les carbures métalliques pourraient interagir et provoquer des affections pulmonaires, notamment des cancers bronchopulmonaires [47, 48]. Toutefois, les tendances négatives observées dans la présente étude (diminution des OR avec les doses croissantes d'exposition) restent inexpliquées, aucune corrélation négative n'étant apparue avec les expositions aux HAP ou à la silice.

### Brouillards d'acides / HAP / silice

L'étude n'a pas mis en évidence de risque de cancers bronchopulmonaires liés aux brouillards d'acides. Ceci ne peut être formellement interprété en raison de la taille réduite des effectifs concernés et de l'absence d'informations historiques sur les types d'acides utilisés dans les activités de décapage, notamment l'utilisation d'acides inorganiques forts [20].

Des OR élevés et significatifs, ainsi que des tendances à l'accroissement du risque pour certains paramètres quantitatifs, ont été observés pour les expositions aux HAP et à la silice, et aucun effet de confusion dû au tabac n'a été mis en évidence. Toutefois, du fait de la forte corrélation existant entre ces deux agents (tableau I), il n'est pas possible de déterminer si le risque est lié à l'exposition à un seul de ces agents ou aux deux simultanément. Les emplois particulièrement concernés par cette exposition simultanée sont les maçons-fumistes et les fondeurs de l'aciérie et de la fonderie. Plusieurs études ont

fait état d'un lien entre ce type d'activités de la sidérurgie et les cancers bronchopulmonaires [7, 8, 18, 19, 42, 45, 46, 49].

### Amiante

L'absence de relation entre amiante et cancers bronchopulmonaires, qui apparaît dans la présente étude, est inattendue. Ceci peut être interprété à la lumière d'un article récent de Steenland et coll. [16], qui a effectué une revue des 20 études de cohortes les plus importantes conduites dans les industries de fabrication de produits contenant de l'amiante (mines, ciment, textile, matériaux de friction et d'isolation). Bien que l'amiante soit utilisée comme matière première dans ces secteurs, certains risques relatifs de cancers bronchopulmonaires étaient peu élevés, huit études montrant des SMR inférieurs à 1,50 [16].

Dans une usine sidérurgique, où l'amiante est essentiellement présente dans l'environnement des lieux de travail, les niveaux d'exposition peuvent avoir été inférieurs à ceux des procédés considérés par Steenland, si bien que le risque de cancers bronchopulmonaires dû à l'amiante pourrait être proche de l'unité dans la présente étude. La puissance statistique, qui repose sur 54 cas, est insuffisante pour détecter un tel risque.

Une autre raison pouvant expliquer le résultat négatif observé est l'absence de mesures historiques de concentration dans les ateliers, ce qui a probablement conduit à des erreurs de classement non-différentielles lors de l'évaluation des expositions à l'amiante dans la MEE.

### CONCLUSION

La présente étude n'a pas permis d'établir de relation entre cancers bronchopulmonaires et expositions au fer, au chrome, au nickel et/ou à leurs dérivés. Des risques relatifs élevés et statistiquement significatifs, avec tendances à l'augmentation des risques en fonction des paramètres quantitatifs, ont été observés pour des expositions conjointes aux HAP et à la silice. Ces associations ne sont pas dues à un effet de confusion par le tabagisme. A l'opposé, aucun excès n'a été détecté chez les sujets exposés à l'amiante. Concernant l'exposition au cobalt et/ou à ses dérivés, le risque relatif était inférieur à l'unité, et des tendances négatives significatives ont été observées en fonction de la dose cumulée d'exposition.

### BIBLIOGRAPHIE

- CORNELL R.G.** - Mortality patterns among stainless steel workers. In : Nickel in the human environment. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), coll. Scientific Publications n° 53, 1984, pp. 65-71.
- HAYES R.B.** - The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes and Control*, 1997, 8, pp. 371-385.
- KOPONEN M., GUSTAFSSON T., KALLIOMAKI P.L., PYY L.** - Chromium and nickel aerosols in stainless steel manufacturing, grinding and welding. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1981, 42, pp. 596-601.
- LANGARD S.** - Role of chemical species and exposure characteristics in cancer among persons occupationally exposed to chromium compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, Suppl. 1, pp. 81-89.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 49 - Chromium, nickel and welding.** Lyon, IARC, 1990.
- MOULIN J.J., PORTEFAIX P., WILD P., MUR J.M., SMAGGHE G., MANTOUT B.** - A mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990, 47, pp. 537-543.
- MOULIN J.J., WILD P., MANTOUT B., PORTEFAIX P., FOURNIER-BETZ M., MUR J.M., SMAGGHE G.** - Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless steel producing workers. *Cancer Causes and Control*, 1993, 4, pp. 75-81.
- MOULIN J.J., LAFONTAINE M., MANTOUT B., BELANGER A., MICHEL M., WILD P., FOURNIER M., FONTANA J.M.** - La mortalité par cancers bronchopulmonaires parmi les salariés de deux usines sidérurgiques. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1995, 43, pp. 107-121.
- COSTA D., GUIGNARD J., ZALMA R., PEZERAT H.** - Production of free radicals arising from the surface activity of minerals and oxygen. Part I - Iron mines ores. *Toxicology and Industrial Health*, 1989, 5, pp. 1061-1078.
- HAGUENOER J.M., SHIRALI P., HANNO THIAUX M.H., NISSE-RAMOND C.** - Interactive effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and iron oxides particles. Epidemiological and fundamental aspects. *Central European Journal of Public Health*, 1996, 4, pp. 41-45.
- ZALMA R., BONNEAU L., GUIGNARD J., PEZERAT H., JAURAND M.C.** - Production of hydroxyl radicals by iron solid compounds. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 1987, 13, pp. 171-187.
- AXELSON O., SJÖBERG A.** - Cancer incidence and exposure to iron oxide dust. *Journal of Occupational Medicine*, 1979, 21, pp. 419-421.
- STOKINGER H.E.** - A review of world literature finds iron oxides non carcinogenic. *American Journal of Industrial Medicine*, 1984, 45, pp. 127-133.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans - Lists of IARC evaluations.** Lyon, IARC, 1993.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Overall evaluations of carcinogenicity to humans as evaluated in IARC monographs, volumes 1-69.** Lyon, IARC, 1997 (<http://www.iarc.fr/monoeval/crthall.htm>).
- STEENLAND K., LOOMIS D., SHY C., SIMONSEN N.** - Review of occupational lung carcinogens. *American Journal of Industrial Medicine*, 1996, 29, pp. 474-490.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 32 - Polynuclear aromatic compounds. Part I: Chemical, environmental, and experimental data.** Lyon, IARC, 1984.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 34 - Polynuclear aromatic compounds. Part III: Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding.** Lyon, IARC, 1984.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 42 - Silica and some silicates.** Lyon, IARC, 1987.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 54 - Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids, and other industrial chemicals.** Lyon, IARC, 1992.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 38 - Tobacco smoking.** Lyon, IARC, 1986.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol. 52 - Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds.** Lyon, IARC, 1991.
- BRESLOW N.E., DAY N.E.** - Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. Lyon, IARC, coll. Scientific Publications, 1987.
- CHECKOWAY H., PEARCE N., DEMENT J.M.** - Design and conduct of occupational epidemiology studies. I. Design of cohort studies. *American Journal of Industrial Medicine*, 1989, 15, pp. 363-373.
- KOSKELA R., JÄRVINEN E., KOLARI P.J.** - Effect of cohort definition and follow-up length on occupational mortality rates. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, 10, pp. 311-316.
- BRESLOW N.E., DAY N.E.** - Statistical Methods in Cancer Research. The analysis of case-control studies. Lyon, IARC, coll. Scientific Publications n° 321, 1980.
- COLEMAN M., DOUGLAS A., HERMON C., PETO J.** - Cohort study analysis with a FORTRAN computer program. *International Journal of Epidemiology*, 1976, 15, pp. 134-137.

## BIBLIOGRAPHIE

28. REZVANI A., DOYON F., FLAMANT R. - Atlas de la mortalité par cancer en France. Paris, Les Editions de l'INSERM, 1986.
29. WILD P., HORDAN R., LEPLAY A., VINCENT R. - Confidence intervals for probabilities of exceeding threshold limits with censored log-normal data. *Environmetrics*, 1996, 7, pp. 247-259.
30. The Chemical Manufacturers Associations Epidemiology Task Group - Guidelines for good epidemiology practices for occupational and environmental epidemiologic research. *Journal of Occupational Medicine*, 1991, 33, pp. 1221-1229.
31. MOULIN J.J., CLAVEL T., CHOUANIERE D., MASSIN N., WILD P. - Implementation of ISO 9002 for research in occupational epidemiology. *Accreditation and Quality Assurance*, 1998, 3, pp. 488-496.
32. BOUYER J., DARDENNE J., HEMON D. - Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1995, 21, pp. 265-271.
33. CHOI B.C.K. - Definition, sources, magnitude, effect modifiers, and strategies of reduction of the Healthy Worker Effect. *Journal of Occupational Medicine*, 1992, 34, pp. 979-988.
34. MEIJERS J.M.M., SWAEN G.M.H., VOLOVICS A., LUCAS L.J., VAN VLIET K. - Occupational cohort studies : the influence of design characteristics on the Healthy Worker Effect. *International Journal of Epidemiology*, 1989, 18, pp. 970-975.
35. MONSON R.R. - Observations on the healthy worker effect. *Journal of Occupational Medicine*, 1986, 28, pp. 425-433.
36. STERLING T.D., WEINKAM J.J. - Extent, persistence, and constancy of the healthy worker or healthy person effect by all and selected causes of death. *Journal of Occupational Medicine*, 1986, 28, pp. 348-353.
37. KROMHOUT H., OOSTENDORP Y., HEEDERIK D. - Agreement between semi-quantitative exposure estimates and quantitative exposure measurements. *American Journal of Industrial Medicine*, 1987, 12, pp. 551-552.
38. BOUYER J., HEMON D. - Retrospective evaluation of occupational exposure in population-based case-control studies : general overview with special attention to Job-Exposure Matrices. *International Journal of Epidemiology*, 1993, 22, S 57-S 64.
39. MOULIN J.J., WILD P., ROMAZINI S., LASGARGUES G., PERDRIX A., PELTIER A., BOZEC C., DEGUERRY P., PELLET F. - Lung cancer in hard metal workers. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148, pp. 241-248.
40. ANDJELKOVICH D.A., SHY C.M., BROWN M.H., JANSZEN D.B., LEVINE R.J., RICHARDSON R.B. - Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of Occupational Medicine*, 1994, 12, pp. 1301-1309.
41. BLOT W.J., MORRIS-BROWN L., POTTERN L.M., STONE B.J., FRAUMENI J.F. - Lung cancer among long-term steel workers. *American Journal of Epidemiology*, 1983, 117, pp. 706-716.
42. FINKELSTEIN M.M. - Lung cancer among steelworkers in Ontario. *American Journal of Industrial Medicine*, 1994, 26, pp. 549-557.
43. HURLEY J.F., MILLER B.G., JACOBSEN M. - Mortality 1967-1977 of industrial workers and ex-workers from the British Steel Industry : further analyses. Edinburg, Institute of Occupational Medicine (IOM), Report N° TM/90/07, 1990.
44. LLOYD J.W., LUNDIN F.E., REDMOND C.K., GEISER P.B. - Long-term mortality study of steelworkers. IV. Mortality by work area. *Journal of Occupational Medicine*, 1970, 12, pp. 151-157.
45. ROCKETTE C.K., REDMOND C.K. - Long-term mortality experience of steelworkers. X. Mortality patterns among masons. *Journal of Occupational Medicine*, 1976, 18, pp. 541-545.
46. XU Z., PAN G.W., LIU L.M., BROWN L.M., GUAN D.X., XIU Q. - Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *American Journal of Industrial Medicine*, 1996, 30, pp. 7-15.
47. LISON D., CARBONNELLE P., MOLLO L. - Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chemical Research in Toxicology*, 1995, 8, pp. 600-606.
48. LISON D. - Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Critical Reviews in Toxicology*, 1996, 26, pp. 585-616.
49. BOFFETTA P., JOURENKOVA N., GUSTAVSSON P. - Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes and Control*, 1997, 8, pp. 444-472.

**INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ - 30, rue Olivier-Noyer, 75680 Paris cedex 14**

Tiré à part des Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 3<sup>e</sup> trimestre 2000, n° 180 - ND 2133 - 1 200 ex.  
N° CPPAP 804 AD/PC/DC du 14-03-85. Directeur de la publication : J.-L. MARIÉ. ISSN 0007-9952 - ISBN 2-7389-0866-7