

Cancer du poumon et exposition professionnelle aux métaux :

Une revue des études épidémiologiques

L'objectif de cet article est de faire le point sur les études publiées concernant le lien entre exposition professionnelle aux métaux et cancer du poumon.

En résumé

L'exposition aux composés métalliques est omniprésente du fait de leur large utilisation dans l'industrie et de leur existence, le plus souvent en tant que traces, dans l'environnement. Cet article examine les éléments épidémiologiques de la relation entre le cancer du poumon et l'exposition professionnelle aux composés métalliques. Les éléments épidémiologiques sont brièvement examinés pour les agents cancérigènes reconnus : chrome, nickel, béryllium, cadmium, arsenic et silicium (sous forme de silice cristalline), en mettant en évidence les aspects encore incertains. Sont ensuite examinés plus en détail certains métaux pour lesquels le lien entre exposition et risque de cancer du poumon est moins évident : titane, plomb, fer ainsi que cobalt et tungstène.

Pour les cancérigènes reconnus, les études épidémiologiques récentes confirment dans l'ensemble ce classement avec cependant des résultats qui sont parfois contradictoires, notamment pour le béryllium, le cadmium ou la silice. Pour le titane, les seules études existantes concernent des populations exposées au dioxyde de titane et le seul excès observé dans une des études ne paraît pas attribuable à l'exposition. En dépit d'un risque élevé de cancer broncho-pulmonaire dans certaines populations exposées au plomb, aucune relation dose-réponse ne semble exister entre cette exposition et le risque de cancer du poumon. Une augmentation modérée mais constante des cancers du poumon existe dans de nombreuses populations exposées à des oxydes de fer, mais cet effet peut être dû à des co-facteurs, et ne peut être considéré par défaut comme attribuable aux oxydes de fer. Enfin, les études épidémiologiques menées dans l'industrie des métaux durs suggèrent un possible effet cancérigène du cobalt en présence de carbure de tungstène.

Introduction

Les métaux sont définis comme des éléments chimiques qui peuvent former un type particulier de liaison chimique appelée liaison métallique et perdre des électrons pour former des cations (ions positifs). Bien que les éléments non-métalliques soient plus courants que les éléments métalliques sur la Terre, ces derniers constituent la classe la plus importante du tableau périodique des éléments. En y incluant les métalloïdes, il existe ainsi plus de 80 éléments métalliques différents, dont la plupart peuvent présenter des valences chimiques variables et exister sous la forme de nombreux composés. Cependant, bon nombre de ces éléments sont très rares et les effectifs de sujets professionnellement exposés à ces composés ne sont pas suffisamment importants pour permettre une étude épidémiologique de leurs effets éventuels. Il faut noter que les expositions les plus fortes et les plus spécifiques ont été constatées et apparaissent toujours dans les milieux professionnels ou à proximité immédiate de sources industrielles. L'exposition aux métaux dans l'environnement est répandue mais, en dehors de quelques circonstances exceptionnelles, elle est nettement moindre, moins spécifique et généralement impossible à quantifier précisément. L'essentiel de l'information épidémiologique caractérisant directement une exposition à un ou plusieurs métaux provient donc d'études de cohorte chez des groupes exposés professionnellement. Seules ces données seront examinées et analysées. Exceptionnellement, les résultats d'études dans le champ environnemental seront évoqués.

P.WILD*, E. BOURGKARD*,
C. PARIS***

* Département
Epidémiologie en
Entreprise, INRS

** INSERM, ERI [EP]²R,
Évaluation et prévention
des risques professionnels et
environnementaux,
Vandœuvre-les-Nancy

*** Faculté de médecine
du travail, Nancy



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 114
2^e trimestre 2008

Dans un premier temps, tous les éléments métalliques du tableau périodique seront examinés. Le premier enjeu consiste à identifier, pour chaque élément, s'il existe des groupes humains suffisamment nombreux exposés à ce métal ou à ses sels et composés de base ou s'il existe une quelconque indication qu'un tel groupe pourrait exister à l'avenir. Le deuxième enjeu est de savoir si une suspicion de cancérogénicité a été formulée pour ce métal. Cette suspicion peut être basée sur des études épidémiologiques ou sur d'autres éléments scientifiques.

Dans un second temps, les résultats d'études épidémiologiques pour les métaux ainsi sélectionnés seront examinés. Pour certains éléments, des résultats d'études toxicologiques seront évoqués sans être exhaustifs. Cette revue ne se concentrera pas sur les métaux qui ont été officiellement classés cancérogènes pour les êtres humains par des organismes comme le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), plus connu sous son acronyme anglais IARC (International Agency for Research on Cancer) ou le NTP (United States National Toxicology Program) dans ses rapports sur les agents cancérogènes (RoC), bien que la logique sous-jacente de chaque classement

soit présentée. Pour une liste des agents cancérogènes possibles ou probables, il est possible de se reporter au site Web de l'American Cancer Society (cf. « Pour en savoir plus », p. 219). La cancérogénicité des éléments radioactifs ne sera pas non plus envisagée, car leur possible effet spécifique se confond avec celui de la radioactivité. Cette étude s'est concentrée sur les éléments, et leurs composés immédiats, pour lesquels une suspicion de cancérogénicité a été publiée et qui sont classés typiquement « cancérogènes probables ou possibles » (2A ou 2B) par le CIRC, ou « pouvant raisonnablement être jugé cancérogène » par le NTP.

Les métaux : présentation générale

Tous les éléments de numéro atomique supérieur à 86 sont plus ou moins radioactifs et il existe peu de groupes d'exposition chez les humains (*figure 1*). Parmi les possibles exceptions, c'est-à-dire des éléments

Fig. 1 : Tableau périodique des éléments.

z	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
V	IA	IIA	IIIA	IVA	VB	VIB	VII B	VIII B	VIII B	VIII B	IB	IIB	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba	*	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	**	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Uub	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
			* Lanthanides	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
			** Actinides	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr
				Métaux alcalins	Métaux alcalino-terreux	Lanthanides	Actinides	Métaux de transition										
				Métaux pauvres	Métalloïdes	Non-métaux	Halogènes	Gaz rares										

présentant une faible radioactivité et pour lesquels un nombre relativement important d'hommes sont exposés, figurent l'uranium-238 [U] (uranium appauvri) et le dioxyde de thorium-232 [Th], mais à la connaissance des auteurs aucune étude épidémiologique n'a étudié spécifiquement ces expositions.

Le groupe des lanthanides (scandium [Sc], yttrium [Y] et les éléments de numéro atomique compris entre 57 et 71), également nommés à tort terres rares (certains lanthanides comme le cérium [Ce], par exemple, sont assez courants dans l'écorce terrestre) présentent quelques applications industrielles et une exposition pour l'homme a été rapportée, mais sans qu'une suspicion de cancérogénicité n'ait été publiée [1].

Il n'y a pas de cancérogène suspecté parmi le groupe des métaux alcalins (sauf pour un composé d'arsenic [As] et de lithium [Li] qui a été classé cancérogène mais en tant que composé de l'arsenic).

Dans le groupe des métaux alcalino-terreux, le béryllium [Be] est classé cancérogène pour l'homme par le CIRC et le NTP. Les isotopes stables du strontium semblent inoffensifs, alors que la forme radioactive, le ⁹⁰strontium [Sr], est suspectée d'être cancérogène pour les os car il se substitue facilement au calcium. Aucune suspicion également concernant les autres métaux alcalino-terreux (calcium [Ca], magnésium [Mg] et baryum [Ba]).

Les métaux pour lesquels un rôle cancérogène est évoqué font, pour la plupart, partie du groupe des métaux de transition. Ainsi le titane [Ti], le chrome [Cr], le fer [Fe], le cobalt [Co], le tungstène [W], le nickel [Ni], le platine [Pt], le cadmium [Cd] ont tous, à un moment ou sous une forme, été suspectés ou classés cancérogènes [2]. L'exposition de l'homme à quelques autres (scandium [Sc], vanadium [V], yttrium [Y], zirconium [Zr], niobium [Nb], technétium [Tc], hafnium [Hf], tantale [Ta], rhénium [Re]) est trop rare pour permettre une étude épidémiologique et n'a, à la connaissance des auteurs, jamais été jugée cancérogène chez l'homme. L'exposition au manganèse [Mn] et au molybdène [Mo] est moins rare, et tous deux jouent un rôle biologique important comme éléments traces essentiels dans les enzymes. Le groupe des éléments du platine (ruthénium [Ru], osmium [Os], rhodium [Rh], iridium [Ir], palladium [Pd] et platine [Pt]) se compose également de métaux très rares mais, par analogie avec le platine, ils peuvent être suspectés d'être cancérogènes chez l'homme. Enfin, l'exposition humaine à l'or [Au] et à l'argent [Ag] est relativement répandue, mais malgré la toxicité de certains de leurs composés, un caractère cancérogène propre n'a jamais été mentionné. Enfin, la possibilité que le mercure [Hg] soit cancérogène a été évaluée par le CIRC en 1993 [3].

Dans le dernier groupe de métaux, appelés métaux pauvres, avec l'aluminium [Al], le gallium [Ga], l'indium [In], l'étain [Sn], le thallium [Tl], le plomb [Pb] et le bismuth [Bi], seul le plomb est jugé potentiellement cancérogène pour l'homme.

Enfin, dans le groupe des métalloïdes (bore [B], silicium [Si], germanium [Ge], arsenic [As], antimoine [Sb], tellure [Te] et polonium [Po]), qui ne sont pas des métaux au sens strict, le silicium (sous forme de silice cristalline) et l'arsenic ont été classés cancérogènes pour l'homme par le CIRC et le NTP. L'antimoine a été considéré comme un cancérogène possible dans la littérature toxicologique [4] mais ce risque n'est pas confirmé dans les rares études humaines.

Après cette brève présentation des éléments métalliques, cet article propose un bref examen des éléments épidémiologiques relatifs au risque de cancer du poumon induit par les métaux et les métalloïdes classés cancérogènes pour l'homme dans l'une de leurs formes, à savoir le chrome [Cr], le nickel [Ni], le cadmium [Cd], le béryllium [Be], l'arsenic [As] et le silicium [Si], en insistant sur les incertitudes restantes. Seront résumés ensuite les éléments épidémiologiques pour le titane [Ti], le fer [Fe], le plomb [Pb] ainsi que le cobalt [Co] et le tungstène [W], pour lesquels aucun consensus n'a encore été trouvé. Une brève discussion complètera cet examen.

Agents cancérogènes reconnus

CHROME

Le chrome hexavalent [Cr (VI)] a été associé à des cancers de différents sites des voies respiratoires dès la fin du XIX^e siècle [5]. Depuis, plusieurs études épidémiologiques ont été conduites dans le monde entier, principalement dans la production de chromates et de pigments chromates, rapportant régulièrement des risques élevés de cancer du poumon et de cancer des sinus. Cette bibliographie a été examinée par le CIRC en 1990 dans sa monographie sur le chrome et les composés du chrome [6]. Elle concluait que « *le chrome [VI] est cancérogène pour les êtres humains* » sur la base « *d'éléments suffisants chez les hommes pour la cancérogénicité des composés du chrome [VI] rencontrés dans la production de chromates, la production de pigments chromates et les industries des traitements de surface au chrome* ». La situation est différente avec le chrome trivalent [Cr (III)] qui existe à l'état naturel sous forme d'oxyde de chrome dans le minéral chromite. La principale exposition au chrome trivalent ou au chrome métallique survient dans la production de ferrochrome. Seules trois études épidémiologiques dans ce secteur ont été recensées, conduites en Suède [7], Norvège [8] et France [9]. Les résultats sont contradictoires et le

seul risque de cancer broncho-pulmonaire augmenté de façon statistiquement significative a été obtenu dans l'étude française, où l'exposition au chrome se confondait plus ou moins avec une exposition à d'autres produits cancérigènes, en particulier le benzo(a)pyrène. Un résumé est disponible dans la monographie IARC [6] : « *Le chrome métallique et les composés du chrome [III] ne peuvent être classés en ce qui concerne leur cancérigénicité pour les êtres humains* » en raison « *d'éléments inadéquats sur la cancérigénicité du chrome métallique et des composés du chrome[III] chez les hommes* ». Depuis cette évaluation, plusieurs études épidémiologiques ont été publiées [10 à 23], la plupart confirmant cette double appréciation d'un risque lié au chrome hexavalent et d'une absence de risque pour les composés trivalents du chrome. La dernière étude [23] était remarquable en ce que l'évaluation de l'exposition était basée sur plus de 12 000 mesures urinaires de l'exposition au chrome. Les auteurs concluaient que leurs « *données suggèrent un possible effet de seuil (en deçà duquel il n'y aurait pas de risque) de l'exposition professionnelle au chrome sur le cancer du poumon* ». Mais cette conclusion a été fortement contestée par Michaels et al. [24]. Enfin, dans une nouvelle analyse des données publiées par Gibb et al. [18], Park et al. [25] ont étudié l'hypothèse d'un possible seuil. Cette analyse a montré que les données étaient compatibles avec un effet seuil d'exposition cumulée à un niveau faible. Ce seuil, s'il existe, est toutefois inférieur à une exposition cumulée exprimé en 0,4 année-mg /m³ de chrome trivalent.

NICKEL

La première observation d'un effet cancérigène du nickel [Ni] a été publiée en 1958 [26]. Au cours des 30 années suivantes, plusieurs études épidémiologiques ont été conduites dans tous les secteurs exposant des ouvriers à des composés du nickel, notamment l'extraction du nickel, son affinage, sa fusion et son utilisation dans la production d'acier inoxydable. Les principales études ont été conduites dans l'Ontario (Canada), aux États-Unis, au Pays de Galles (GB) et en Norvège. En 1990, l'« International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM) », présidé par Sir Richard Doll, synthétisait dans un document conséquent [27] les résultats de l'ensemble des études disponibles, mais dont certaines n'avaient jamais été publiées. Il concluait que « *plus d'une forme de nickel donne lieu au cancer du poumon et de l'ethmoïde* » et que « *les éléments établis par cette étude suggèrent que les risques de cancers respiratoires sont principalement liés au nickel soluble dans l'eau à des concentrations supérieures à 1 mg Ni /m³ et à des expositions à des formes moins solubles (notamment les formes sulfidiques et oxydiques) à des concentrations supérieures à 10 mg Ni /m³.* ».

L'enquête menée par le CIRC [6], la même année, considérait que « *les composés du nickel sont cancérigènes pour les humains* » et que « *le nickel métallique est peut-être cancérigène pour les humains* ». La première affirmation était basée sur « *des éléments suffisants pour établir la cancérigénicité du sulfate de nickel chez les humains, ainsi que des combinaisons de sulfures et oxydes de nickel rencontrés dans l'industrie de l'affinage du nickel* », tandis que la deuxième affirmation s'appuyait sur des études expérimentales sur des animaux. Depuis 1990, les études publiées sur la cancérigénicité du nickel ont produit des résultats contradictoires. Deux études conduites en Nouvelle-Calédonie [28, 29] n'ont pas observé de risque accru de cancer respiratoire chez les ouvriers du nickel, malgré une puissance raisonnable. La mortalité liée au cancer du poumon chez les plaqueurs de nickel [30] ne s'avérait pas en excès. De même, Sorahan et Williams [31] n'ont confirmé que partiellement, dans une étude récente, l'excès initial de cancer du poumon dans la raffinerie de Clydach (Pays de Galles) décrite dans [27]. Par ailleurs, Andersen et al. [32], Anttila et al. [33], ainsi que Grimsrud [34, 35] ont confirmé l'existence de risques élevés de cancer du poumon avec une importante relation dose-réponse. Bien que la question demeure controversée, ce risque semble limité aux composés du nickel solubles dans l'eau [36].

CADMIUM

L'exposition humaine au cadmium [Cd] se produit principalement par la consommation d'aliments et de tabac, du fait de sa bio-accumulation dans les plantes par la contamination superficielle des sols due aux activités industrielles. Le cadmium et ses composés sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles (batteries, pigments, alliages, galvanoplastie et revêtements, matières plastiques). Actuellement, sa principale utilisation réside dans la production de batteries nickel/cadmium. Dans sa monographie de 1993 [3], le CIRC concluait que « *le cadmium et les composés du cadmium sont cancérigènes pour les êtres humains* » sur la base « *d'éléments suffisants* » tant chez les hommes que chez les animaux de laboratoire. Cette conclusion était renforcée par la phrase suivante : « *En conduisant l'évaluation globale, le groupe de travail a pris en compte le fait que le cadmium ionique provoque des effets génotoxiques dans divers types de cellules eucaryotes, notamment des cellules humaines* ». L'évaluation des éléments disponibles chez les hommes était basée principalement sur plusieurs articles analysant une même cohorte américaine d'ouvriers travaillant dans la récupération du cadmium (voir par exemple [37], qui révèle une relation dose-réponse entre le cancer du poumon et l'exposition cumulée au

cadmium), ainsi que sur plusieurs articles étudiant une cohorte de 17 usines britanniques de transformation du cadmium (voir par exemple [38], qui suggéraient des tendances en rapport avec la durée et l'intensité de l'exposition au cadmium). Le CIRC a également pris en compte une série de plus petites cohortes pour lesquelles les résultats sont contradictoires. Les nouvelles données pour le cadmium et le cancer ont été examinées récemment [39]. La cohorte américaine a été ré-analysée par Sorahan et Lancashire [40] en utilisant des curriculums professionnels détaillés, non pris en compte précédemment. Cet article a confirmé les relations dose-réponse entre le cancer du poumon et l'exposition cumulée au cadmium. Cependant, après stratification sur l'exposition conjointe à l'arsenic, le cadmium n'est lié de manière significative au cancer du poumon que chez des sujets exposés simultanément à l'arsenic. Trois autres cohortes ont été mises à jour depuis le rapport du CIRC [41 à 43]. Elles ne présentaient pas de risque accru de cancer du poumon (en l'absence de co-exposition à l'arsenic). Les auteurs du dernier article affirment que ces résultats « *pourraient indiquer que l'évaluation du CIRC (...) nécessite un ré-examen* » et que « *les affirmations selon lesquelles des effets cancérigènes ont été démontrés chez les humains doivent être traitées avec un certain scepticisme* ». Le 11^e rapport du NTP de 2005 sur les produits cancérigènes a évalué le cadmium, et confirmé que le cadmium est « *connu pour son effet cancérigène chez l'homme* ». Enfin, une récente étude prospective menée en population générale au voisinage de sites industriels générant une exposition au cadmium [44] a révélé un risque accru de cancer du poumon en liaison avec le cadmium urinaire précédemment mesuré.

BÉRYLLIUM

Les utilisations du béryllium sont relativement répandues, que ce soit pur ou sous la forme d'alliages de béryllium : céramiques techniques pour appareils électriques et électroniques, industries du nucléaire et de l'aéronautique, production d'aluminium et de magnésium, mais aussi joaillerie et prothésistes dentaires... Les fortes expositions à long terme chez l'homme se limitent probablement au secteur de la production du béryllium. Sa toxicité respiratoire aiguë et chronique est reconnue depuis longtemps [45], même chez des ouvriers relativement peu exposés. La cancérigénicité du béryllium pour les poumons est plus controversée, malgré le classement du béryllium par le CIRC [3] comme « *cancérigène pour les êtres humains* » sur la base « *d'éléments suffisants* » tant chez les hommes que

chez les animaux de laboratoire. La classification comme cancérigène pour l'homme repose sur deux études. Le suivi d'une cohorte formée des sept sites de production de béryllium aux États-Unis [46] a montré un excès modéré mais cohérent de cancer du poumon. Dans une population de personnes atteintes de maladies non-malignes liée au béryllium, un risque de cancer du poumon élevé a été mis en évidence [47]. Depuis cette évaluation, le suivi du plus grand site de fabrication de béryllium inclus dans la cohorte américaine a été prolongé et une étude cas-témoins emboîtée a été conduite [48], permettant une évaluation quantitative de l'exposition. Cette étude a pu rejeter l'effet confondant du tabagisme et a révélé une tendance renforcée si les expositions récentes étaient ignorées mais un risque diminué dans le quartile d'exposition supérieur. La modélisation de cette tendance avec des indices d'exposition log-transformés a révélé un coefficient significatif, mais les tendances avec des indices de mesure non transformés n'étaient pas statistiquement significatifs [49]. Cette constatation ainsi que de supposées faiblesses méthodologiques ont conduit les auteurs de ce dernier article [49] à mettre en doute les conclusions concernant les associations entre le béryllium et le cancer du poumon.

ARSENIC

La relation entre l'arsenic et les cancers du poumon est l'une des mieux documentées. Alors que, dans sa première évaluation en 1973 [50], le CIRC affirmait que « *le rôle causal (de l'arsenic) est incertain* », dans son étude de 1980 [51], le CIRC concluait qu'il existait « *des éléments suffisants montrant que les composés de l'arsenic sont cancérigènes pour la peau et les poumons chez l'homme* », tandis que son évaluation de 1987 [52] disait que « *l'arsenic et les composés d'arsenic sont cancérigènes pour les êtres humains* » mais « *cette évaluation s'applique au groupe des produits chimiques dans son ensemble, pas nécessairement à tous les produits chimiques du groupe pris individuellement* ». Cette classification se basait sur des excès cohérents de cancers du poumon et sur l'observation de relations dose-réponse pour des expositions à l'arsenic chez les ouvriers des fonderies de cuivre (par exemple [53]). Ceci a été confirmé par des études ultérieures menées dans le monde entier [par exemple 54 à 58], avec des risques environnementaux autour des fonderies (par exemple [59, 60]). Des risques accrus de cancer du poumon ont également été découverts chez les employés des mines de cuivre, d'or et d'étain exposés à l'arsenic [61 à 63] ainsi que chez des ouvriers impliqués dans la fabrication de pesticides à base d'arse-

nic [64 à 65]. Une liste de références plus complète est disponible dans la monographie de Hayes [66]. Enfin, des risques élevés de cancer du poumon lié à l'arsenic contenu dans l'eau potable ont été publiés à Taiwan [67], au Chili [68] et au Bangladesh [69].

SILICIUM

En masse, le silicium représente 25,7 % de l'écorce terrestre. Cependant, les cristaux de silicium purs n'existent que de façon occasionnelle dans la nature et il n'est donc pas possible de parler d'exposition pour l'homme, sauf éventuellement dans l'industrie des semi-conducteurs. Dans la nature, le silicium se présente généralement sous forme de dioxyde de silicium (la silice) et de silicates. Il existe de nombreux silicates, qui sont des composés complexes contenant du silicium, de l'oxygène et d'autres éléments métalliques et non-métalliques, et les considérer comme des composés du silicium sort de ce concept. La silice, d'autre part, est le composé du silicium le plus simple et le plus courant. De plus, l'exposition des hommes est fréquente et ses conséquences sur la santé ont été étudiées par de nombreux travaux. Dans sa monographie de 1997 [70], le CIRC affirmait que « *la silice cristalline inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite provenant de sources professionnelles est cancérigène pour les êtres humains* » sur la base « *d'éléments suffisants chez les hommes pour établir la cancérigénicité de la silice cristalline inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite provenant de sources professionnelles* », tandis que « *la silice amorphe ne peut être classée en termes de cancérigénicité pour les êtres humains* ». Cette classification de la silice cristalline, qui a été confirmée depuis par le NTP [71], a soulevé de vives discussions (voir par exemple [72]), notamment du fait que les études menées sur des mineurs de charbon, qui sont exposés à la silice cristalline, n'ont pas démontré de manière générale un risque accru de cancer du poumon, ce qui était certainement une raison pour laquelle le groupe de travail du CIRC ajouta la mise en garde suivante : « *la cancérigénicité peut dépendre de caractéristiques inhérentes de la silice cristalline ou de facteurs extérieurs affectant son activité biologique ou la distribution de ses variétés polymorphes* ». Des études récentes confirment le fait que, globalement, la silice cristalline est cancérigène [73, 74], mais que dans certaines circonstances ce risque n'apparaît pas [75, 76]. Le problème le plus important semble être aujourd'hui de comprendre les causes de ces incohérences dans les conclusions sur la silice et le cancer du poumon [77].

Agents non reconnus cancérigènes

TITANE

Le titane [Ti] est un métal léger, solide, résistant à la corrosion et d'apparence métallique blanc argenté. Bien qu'il soit relativement commun dans l'écorce terrestre (sa proportion dans les sols est d'environ 0,5 à 1,5 % [78]), il est toujours lié à d'autres éléments dans la nature et il est très coûteux d'extraire le métal de ses minerais. Il peut être allié à d'autres éléments comme le fer, l'aluminium, le vanadium, le molybdène et d'autres pour produire des alliages légers résistants pour entre autres l'industrie aérospatiale (le Boeing 777 contient environ 10 % de titane), les industries militaire, automobile, médicale (prothèses) et pour les articles de sport (clubs de golf). Cependant, 95 % du minerai de titane extrait est destiné au raffinage en dioxyde de titane (TiO_2), qui sert principalement de pigment. L'exposition des personnes au titane et aux composés du titane réside donc principalement dans la production et l'utilisation de TiO_2 , bien qu'une certaine exposition existe probablement avec le titane métallique dans son industrie métallurgique. En 1983, le NIOSH estimait que 2,7 millions d'ouvriers étaient potentiellement exposés à TiO_2 .

Des études animales ont été conduites [79, 80], qui montrent des augmentations des tumeurs malignes des cellules alvéolaires et squameuses du poumon chez des rats exposés à de fortes quantités de TiO_2 . En ce qui concerne les études humaines, ont été identifiées quatre études de cohorte chez les ouvriers produisant du TiO_2 [81 à 84], dont l'une [82] était une étude cas-témoins emboîtée dans une cohorte présentée dans [81], consacrée principalement à l'exposition au tétrachlorure de titane (TiCl_4). Une ré-analyse [85] a également été identifiée. Elle concerne l'exposition à TiO_2 d'une précédente étude cas-cohorte de population générale [86]. Enfin, dans le rapport final non publié de 2001 de l'étude mondiale multicentrique du CIRC conduite dans l'industrie du papier et de la pâte à papier, la mortalité par cancer du poumon de sujets exposés à TiO_2 à un moment ou à un autre (212 cas pour 225,9 attendus) ou fortement exposés à TiO_2 à un moment ou à un autre (82 cas pour 84,2 attendus) n'était pas augmentée. Aucun résultat épidémiologique n'est disponible pour les sujets exposés au titane dans d'autres contextes. Le **tableau I** présente les principaux résultats de ces articles. Globalement, un seul excès significatif de la mortalité par cancer du poumon est noté, ignorant l'hétérogénéité entre les différents pays de l'étude européenne. Cependant, l'évaluation détaillée de l'exposi-

Études épidémiologiques sur les composés de titane et le cancer broncho-pulmonaire.

TABLEAU I

Auteur (référence)	Année	Type d'étude et localisation	Population d'étude et suivi	Cas de cancer du poumon	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
ÉTUDES DE COHORTES : PRODUCTION ET UTILISATION DU TiO₂						
Chen et al. [81]	1988	Étude de mortalité dans 2 usines US	n=2477 (1576 exposés au TiO ₂) 1935-1983	9	SMR *=0,52	0,27-0,99
Fayerweather et al. [82]	1992	Étude cas-témoin nichée dans la plus grande usine	1935-1983	24	OR **(TiCl ₄)=1,1	0,4-3,2
IARC	2001	Étude de mortalité mondiale dans l'industrie du papier et de la pâte à papier	Exposés à un moment au TiO ₂ Exposés fortement à un moment au TiO ₂	212 82	SMR=0,94 SMR=0,97	0,82- 1,07 0,77-1,21
Fryzek et al. [83]	2003	Étude de mortalité dans 4 usines US	3892 hommes, 409 femmes 1960-2000	61 11	SMR (tous) =1,0 SMR (expo TiO ₂ élevée)=1,0	0,8-1,3 0,5-1,7
Boffetta et al. [84]	2004	Étude de mortalité dans 11 usines européennes	14331 hommes, 686 femmes 1927 à 1969 - 1995-2001	306,5	SMR=1,23 RR (effet aléatoire)=1,19	1,10-1,38 0,96-1,48
ÉTUDES CAS-TÉMOIN DE POPULATION GÉNÉRALE						
Boffetta et al. [85]	2001	Montréal (Canada) 857 cases	Exposés à un moment au TiO ₂ Exposition substantielle au TiO ₂	33 8	OR=0,9 OR=1,0	0,5-1,5 0,3-2,7

SMR : Standardized Mortality Ratio OR : Odds Ratio

tion dans cette cohorte a permis aux auteurs de montrer que cet excès (23 %) n'était pas lié à l'exposition au TiO₂ et était probablement dû à d'autres facteurs (tabagisme et autres expositions professionnelles) et peut-être à des taux de référence inadéquats.

La récente évaluation (février 2006) du TiO₂ par le CIRC, dont seul le résumé est actuellement disponible, conclut à partir des mêmes études (sauf les résultats de la cohorte papier et pâte à papier et d'une étude américaine, très certainement celle consacrée à TiCl₄) que « le dioxyde de titane est un cancérigène possible pour les êtres humains » sur la base « d'éléments inadéquats chez les humains » et « d'éléments suffisants chez les animaux de laboratoire ».

FER

Le fer [Fe] est le 26^e élément du tableau périodique. C'est un métal ductile et malléable, unique par ses propriétés magnétiques. C'est un élément très réactif et il s'oxyde (rouille) très facilement. Il est très répandu dans l'écorce terrestre (environ 5 %). Les principaux minerais de fer sont l'hématite ou oxyde ferrique (Fe₂O₃), la magnétite ou oxyde ferreux (Fe₃O₄) et la limonite (HFeO₂). Dans la bibliographie expérimentale, l'effet cancérigène des oxydes de fer sur le poumon est débattu depuis longtemps. Les études animales ne témoignent pas d'un effet incontestable des oxydes de fer pris isolément. Un effet cancérigène a cependant été suggéré en association avec le benzo[a]pyrène (B[a]P), les particules d'oxyde ferreux étant considérées comme des co-facteurs [87 à 89].

Plusieurs études épidémiologiques ont été conduites sur les risques de cancer dans les industries comportant une exposition aux oxydes de fer : extraction du minerai de fer, fabrication de fer et d'acier, procédés de fonderie, procédés de soudage, bien que peu d'entre-elles ne se soient intéressées spécifiquement aux oxydes de fer. Dans ce qui suit, chacun de ces secteurs ou procédés est examiné. Les conclusions respectives sont évaluées en considérant que très peu de postes de travail, peut-être même aucun, ne présentent une exposition « pure » aux oxydes de fer, la plupart présentant des expositions mixtes.

Extraction du minerai de fer

Plusieurs études épidémiologiques conduites chez des mineurs extrayant de l'hématite ont révélé un risque accru de cancer du poumon. Certaines de ces études, examinées dans la monographie du CIRC de 1987 [90], ont attribué ce risque à des produits de filiation du radon, car elles ont observé une incidence plus forte du cancer du poumon chez les mineurs de fond exposés à ces dérivés du radon, par rapport aux salariés de ces mêmes mines de fer travaillant en surface (mineurs de surface) au traitement du minerai. Dans une étude rétrospective conduite dans le Minnesota [91], aucune augmentation du cancer du poumon n'a été observée, tant chez les mineurs de fond que chez les mineurs de surface, par rapport aux taux de référence des hommes américains blancs. Ces résultats ont été attribués à de faibles niveaux d'exposition aux produits de filiation du radon et à la poussière de silice,

à une stricte interdiction de fumer sous terre et à l'absence d'utilisation de carburant diesel en sous-sol. Deux études françaises [92, 93] ont été conduites chez des mineurs de fer dans le bassin de Lorraine, où les niveaux d'exposition aux produits de filiation du radon sont faibles. Une étude de mortalité proportionnelle [93] sur 1 075 mineurs décédés entre 1960 et 1976 a montré un excès de la mortalité par cancer du poumon 2,2 fois supérieure par rapport à la mortalité masculine en France et qui augmente avec la durée du travail au fond (PMR=4,24 pour les sujets ayant travaillé au fond pendant plus de 30 ans). Ce risque accru est peut-être dû en partie au tabagisme, qui n'a pu être pris en compte dans l'étude, mais il a conduit au classement du cancer du poumon comme maladie professionnelle reconnue en France, en tant que complication de la sidérose. Dans une étude prospective conduite dans la même région, Chau et al. [93] ont confirmé l'augmentation du cancer du poumon chez les mineurs de fond (SMR=3,89, $p < 0,001$). Les auteurs ont montré que le risque de cancer du poumon augmentait avec la durée du travail au fond et que cette augmentation devenait plus importante quand le tabagisme augmentait. Ils ont conclu que le risque de cancer du poumon chez les mineurs de fer de Lorraine pouvait être lié à des niveaux cumulés de poussières (constituées principalement d'oxydes de fer) et d'échappement de diesel, bien que le rôle d'une faible exposition à des produits de filiation du radon ne puisse pas être complètement écarté. Dans une étude rétrospective conduite chez des ouvriers de deux mines d'hématite en Chine, Chen et al. [94] ont observé un risque accru de cancer du poumon chez les mineurs de fond exposés au radon et à ses produits de filiation, qui augmentait avec les niveaux d'exposition à la poussière chez les fumeurs, mais aussi chez les sujets atteints de silicose et de silico-tuberculose, signe d'une importante teneur en quartz dans cette poussière. Une étude de cohorte publiée en 2006, conduite chez des mineurs de fer de Chine, a révélé un risque accru de cancer du poumon chez les ouvriers exposés aux poussières [95].

En résumé : la plupart des études conduites chez les mineurs de fer ont observé un risque accru de cancer du poumon. Cependant, cet accroissement est difficile à attribuer à l'exposition aux oxydes de fer seuls, compte tenu des nombreux co-facteurs, dont le radon et ses produits de filiation ainsi que les fumées de diesel sont les plus importants. Enfin le tabagisme n'a pas toujours pu être pris en compte dans ces études. Sur la base de ces conclusions, le CIRC [90] a classé « l'extraction souterraine d'hématite comportant une exposition au radon » comme « *cancérogène pour les êtres humains* », tandis que, pour l'hématite et les oxydes de fer, les éléments en faveur de la cancérogénicité chez les humains ont été jugés « inadéquats ».

Fonderies de fer et d'acier

La production de fonte et d'acier en fonderie est un procédé industriel qui a été considéré comme « *cancérogène pour les êtres humains* » par le CIRC [96, 97] dès 1987. Cette évaluation par le CIRC notait que « *malgré l'absence d'informations permettant de décrire de manière définitive les substances cancérogènes présentes dans l'environnement de travail (par exemple hydrocarbures aromatiques polycycliques, silice, fumées métalliques, formaldéhyde), l'excès constamment observé par les études menées dans le monde entier montre que certaines expositions rencontrées dans les fonderies de fer et d'acier peuvent provoquer un cancer du poumon chez les êtres humains* ». On peut noter que l'exposition aux oxydes de fer n'était même pas envisagée comme potentiellement cancérogène. Depuis cette évaluation, les auteurs ont connaissance de sept nouvelles études consacrées au cancer du poumon dans les fonderies de fonte et d'acier [98 à 104]. Une étude polonaise cas-témoins emboîtée [98] a rapporté une augmentation du risque de cancer du poumon, ajusté sur le tabagisme, avec des niveaux croissants de la durée d'emploi dans une fonderie : OR=1,28 (1-20 ans) ; 1,58 (20-30 ans) ; 2,66 (>30 ans). Adzresen [104] a rapporté un risque accru de cancer du poumon (SMR=164 ; IC 95 % : 124-223) dans une fonderie allemande. Sorahan et al. [101] ont montré une mortalité accrue par cancer du poumon dans 10 fonderies britanniques (SMR=146 ; IC 95 % : 134-158, 551 cas) sans tendance claire en fonction des expositions estimées. Par ailleurs, Rotimi et al. [99] et Andjekovich [101] n'ont pas constaté d'excès de cancer du poumon en examinant la mortalité dans deux fonderies d'acier américaines, pas plus que Hansen [102] dans une cohorte représentative d'ouvriers de fonderie, malgré une importante augmentation des décès par pneumoconiose. Enfin, dans une étude espagnole cas-témoins emboîtée [103] conduite dans un complexe sidérurgique industriel, une multiplication par deux du risque de cancer du poumon (non significative, ajustée sur le tabagisme) a été observée chez les ouvriers ayant travaillé principalement dans la fonderie. Là encore, le cancer du poumon est souvent augmenté dans ce secteur industriel mais un rôle des oxydes de fer semble être difficile à apprécier en raison de la co-exposition avec d'autres cancérogènes avérés.

Soudeurs

Les fumées de soudage contiennent une grande variété de composés métalliques, qui dépend des métaux soudés et de la technique de soudage employée. Par exemple, une exposition au chrome hexavalent et au nickel est probable pendant le soudage d'acier inoxy-

dable. Cependant, en dehors de soudages très spécialisés, ces fumées contiennent toujours des composés du fer. De plus, une exposition relativement élevée à l'amiante a existé lors de soudages réalisés dans les chantiers navals ainsi que suite à l'utilisation de protections thermiques à l'amiante dans certains procédés de soudure sur aciers chauffés.

À la fin des années 1980, une vaste cohorte européenne multicentrique de soudeurs [105] a été mise en place. Les expositions au chrome, au nickel et à d'autres produits ont été évaluées à l'aide d'une matrice emploi-exposition ad hoc. Globalement, le cancer du poumon était en excès sensible, mais aucune différence claire n'apparaissait entre les soudeurs d'acier doux et les soudeurs d'acier inoxydable. De plus, aucune relation dose-réponse n'a pu être mise en évidence entre le cancer du poumon et l'exposition au chrome hexavalent ou au nickel. Une récente méta-analyse de toutes les études épidémiologiques réalisées chez les soudeurs et publiées entre 1954 et 2004 [106] a confirmé à la fois l'excès de cancer du poumon (risque relatif combiné [RRC=1,26 ; IC 95 % : 1,20-1,32]) et l'absence de différence entre les soudeurs d'acier doux (RRC=1,32 ; IC 95 % : 1,10-1,59) et d'acier inoxydable (RRC=1,31 ; IC 95 % : 1,06-1,61). Les auteurs ont considéré que ce risque avait peu de chance d'être imputable au co-facteur tabagisme. Un co-facteur possible est l'exposition à l'amiante, mais les soudeurs des chantiers navals (RRC=1,32 ; IC 95 % : 1,16-1,51), chez qui l'exposition était jugée nettement supérieure, présentaient un risque similaire aux autres soudeurs. Tel était également le point de vue exprimé dans la monographie du CIRC de 1990 [6], qui classait les fumées de soudage (et pas les processus de soudage) comme « *cancérogène possible pour les êtres humains* ». Les co-facteurs identifiés (tabac, amiante et chrome/nickel) ne semblent pas expliquer l'excès observé. Ces risques non spécifiques de cancer du poumon pourraient, au moins en partie, être dus à l'exposition aux oxydes de fer.

Industrie sidérurgique

La production d'acier donne lieu à une exposition à des poussières totales contenant des concentrations variables de fer, au cours des différents processus. Les auteurs d'une étude française conduite dans une usine sidérurgique [107] ont relevé des pourcentages de fer (oxydes compris) dans les poussières totales allant de 30 % dans les secteurs des hauts fourneaux ou de l'aciérie, à plus de 75 % dans les secteurs de l'agglomération ou du train de laminage à chaud. Cette étude visait spécifiquement à rechercher une association éventuelle entre les expositions aux oxydes de fer et la mortalité par cancer du poumon tout en tenant

compte des principaux co-facteurs professionnels et non professionnels possibles. Une matrice emploi-exposition propre au site a permis d'évaluer les expositions professionnelles. Les secteurs de l'usine ou les processus présentant les niveaux les plus élevés d'exposition aux oxydes de fer sont les suivants : le plancher de coulée de l'aciérie ou du haut fourneau avant l'installation des systèmes de ventilation, près de la chaîne d'agglomération, ou lors de l'écriquage à chaud au laminage à tôles fortes. Aucun excès de décès par cancer du poumon n'a été observé chez les ouvriers exposés à des oxydes de fer (RR ajusté pour l'amiante, la silice et les hydrocarbures aromatiques polycycliques 0,80 ; IC 95 % : 0,55-1,17) et aucune relation dose-réponse n'a été observée en fonction de l'intensité, de la durée d'exposition et des indices d'exposition cumulée. Une étude cas-témoins emboîtée dans une cohorte d'ouvriers produisant de l'acier inoxydable et des aciers alliés [108], visant à évaluer le risque de cancer du poumon lié aux expositions aux métaux et au fer, n'a pas non plus mis en évidence d'effet de l'exposition aux oxydes de fer : l'OR pour une exposition aux oxydes de fer ajusté sur les co-facteurs potentiels, à savoir les hydrocarbures aromatiques polycycliques, la silice et le tabac, était inférieur à 0,50. Contrairement aux deux études précédentes, la majorité des études conduites dans les usines sidérurgiques de fer et d'acier a analysé la mortalité par cancer du poumon par catégories d'atelier ou de poste de travail, et non en terme d'exposition aux oxydes de fer et aux co-facteurs. Afin de détecter un rôle éventuel de l'exposition aux oxydes de fer, les résultats des études réalisées dans les ateliers ou les usines dans lesquels une exposition aux oxydes de fer est la plus probable, bien qu'encore associée éventuellement à d'autres produits cancérogènes, ont été rassemblés. Ce sont les hauts fourneaux, l'aciérie, le laminage à chaud, l'écriquage mais pas les cokeries, par exemple. Le **tableau II** rapporte les risques de cancer du poumon obtenus dans les études épidémiologiques, ceci par atelier. Dans les quatre secteurs, le risque de cancer du poumon apparaît augmenté de manière assez constante.

En résumé

L'effet cancérogène des oxydes de fer sur le poumon a été suggéré dans la bibliographie, car des augmentations du risque de cancer du poumon ont été observées dans de nombreuses activités professionnelles comportant une exposition à des oxydes de fer. Un risque potentiel de cancer du poumon a été relevé dans de nombreuses études conduites dans des mines de fer, des fonderies de fer et d'acier, chez des soudeurs d'acier doux et d'acier inoxydable et dans l'industrie sidérurgique. Cependant seules trois études, l'une [121]

TABLEAU II

Risques de cancer broncho-pulmonaire dans les ateliers de haut-fourneaux, d'aciéries, de laminage à chaud et d'écriquage.

Auteur [référence]	Année	Type d'étude et localisation	Cas de cancer du poumon	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
HAUTS-FOURNEAUX					
Hurley et al. [109]	1990	Étude de cohorte, Royaume Uni	18	SMR=1,69	1,00-2,67 ^(a)
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	26	SMR=1,36	0,89-1,99
Finkelstein et al. [111]	1994	Étude cas-témoins, Canada	11	OR=1,38	0,61-3,06
ACIÉRIE					
Redmond et al. [112]	1975	Étude de cohorte, USA	112	SMR=0,89 ^(c)	0,73-1,07 ^(a)
Finkelstein et al. [113]	1990	Étude de cohorte, Canada	7	SMR=3,61 ^(b)	1,48-7,59 ^(a)
Hurley et al. [109]	1990	Étude de cohorte, UK	13	SMR=0,90	0,48-1,54 ^(a)
Finkelstein et al. [114]	1991	Étude de cohorte, Canada	15	SMR=1,45 ^(b)	0,81-2,39 ^(a)
Moulin et al. [115]	1993	Étude de cohorte, France	7	SMR=1,04 ^(b)	0,42-2,15
Cao et al. [116]	1995	Étude de cohorte, Chine	118	SMR=1,09	0,91-1,31 ^(a)
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	17	SMR=1,25 ^(c)	0,73-2,01
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	5	SMR=1,04 ^(b)	0,34-2,43
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	14	SMR=1,75	0,96-2,94
Blot et al. [117]	1983	Étude cas-témoins, USA	20	OR=2,60 ^(c)	1,20-5,80
Finkelstein et al. [113]	1994	Étude cas-témoins, Canada	17	OR=0,92	0,50-1,70
Xu et al. [118]	1996	Étude cas-témoins, Chine	166	OR=1,60	1,20-2,10
Laminage à chaud					
Mazumdar et al. [119]	1975	Étude de cohorte, USA	21	SMR=1,14	0,71-1,74 ^(a)
Hurley et al. [109]	1990	Étude de cohorte, Royaume Uni	19	SMR=0,86	0,53-1,37 ^(a)
Moulin et al. [115]	1993	Étude de cohorte, France	17	SMR=1,51	0,88-2,42
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	41	SMR=1,29	0,93-1,75
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	28	SMR=1,16	0,77-1,68
ÉCRIQUAGE					
Mazumdar et al. [119]	1975	Étude de cohorte, USA	2	SMR=0,80	0,10-2,89 ^(a)
Beaumont et al. [120]	1987	Étude de cohorte, USA	35	SMR=1,64	1,14-2,28
Moulin et al. [110]	1995	Étude de cohorte, France	7	SMR=1,62	0,65-3,33

(a) non disponible dans les publications originales mais recalculées à partir des informations disponibles

(b) Fours électriques

(c) Fours Martin

considérant une exposition « pure » et considérable à des oxydes de fer en liaison avec la production de Fe_2O_3 à partir de pyrite, et deux études de cohorte de mortalité conduites dans des usines de production d'acier, se sont intéressées spécialement à l'effet des oxydes de fer sur le cancer du poumon. Dans aucune de ces trois études un tel effet n'a été observé quand sont pris en compte les co-facteurs possibles. Enfin, certaines études ont relevé des augmentations d'une maladie respiratoire appelée sidérose, généralement jugée bénigne. Cette maladie est liée spécifiquement à l'exposition aux oxydes de fer et il a été suggéré que le cancer du poumon puisse apparaître comme une complication de la sidérose [88]. Cependant, la seule étude examinant cette possible relation n'a pas constaté d'augmentation, mais sa puissance statistique était très faible [122]. En conclusion, on observe des risques de cancer du poumon chez les populations exposées aux oxydes de fer, mais les effets de ces oxydes n'ont pas été confirmés quand ils ont été étudiés spécifique-

ment. De plus les études animales ne semblent pas indiquer un rôle causal des oxydes de fer.

PLOMB

Le plomb est un métal toxique. Ses effets neurotoxiques, néphrotoxiques et hématologiques sont connus depuis longtemps [123]. Pourtant, l'exposition des êtres humains est encore assez répandue, comme l'explique le rapport de l'évaluation 2004 du CIRC quant au caractère cancérigène du plomb [124] : « La forte présence du plomb dans l'environnement résulte largement d'activités anthropogènes intervenues depuis des temps préhistoriques. L'utilisation du plomb a augmenté progressivement avec l'industrialisation et s'est dramatiquement intensifiée avec l'apparition des accumulateurs au plomb et du carburant au plomb pour les automobiles, au XX^e siècle. La principale utilisation du plomb concerne aujourd'hui les

batteries et, dans une moindre mesure, les matériaux de construction et certains produits chimiques à base de plomb. L'utilisation du plomb dans les conduits, les peintures et l'essence a disparu ou est en cours de disparition dans de nombreux pays. L'air, les poussières, les sols, l'eau et les aliments peuvent être contaminés par le plomb. Ainsi, les principales voies d'exposition des humains au plomb sont l'inhalation et l'ingestion. Récemment, l'exposition a augmenté essentiellement en raison de l'utilisation très répandue d'essence au plomb. Par ailleurs, les zones proches des mines de plomb et des fonderies de plomb présentent de fortes concentrations environnementales en plomb. Les emplois présentant la plus forte exposition potentielle au plomb résident dans les mines, la première fusion (à partir du minerai), la seconde fusion (recyclage), la production d'accumulateurs au plomb, la production de pigments, la construction et la démolition. Malgré la persistance du plomb dans l'environnement, les expositions ont sensiblement diminué dans les pays ayant introduit des mesures de maîtrise du plomb au cours des 10 à 30 dernières années. »

Le possible effet cancérigène du plomb a fait l'objet d'une grande attention récemment. En 1999, une conférence a été organisée sur le thème « Exposition au plomb, toxicité reproductive et cancérogénicité ». Les actes de cette conférence ont été publiés dans un numéro spécial de l'*American Journal of Industrial Medicine* (Vol. 38 n° 3, 2000). Peu après, l'évaluation du CIRC précitée réexaminait les éléments disponibles. Enfin, peut être cité l'ouvrage récent en français synthétisant les avis d'un groupe d'experts français [125]. Le CIRC considérait qu'il y avait « des éléments limités en faveur de la cancérogénicité pour l'homme d'une exposition à des composés inorganiques du plomb. Les données épidémiologiques disponibles sur l'exposition professionnelle aux composés organiques du plomb se sont avérées produire des éléments inadéquats quant au caractère cancérigène pour les humains. » Le **tableau III** présente les résultats d'une série d'études épidémiologiques publiées, analysées dans le cadre d'une méta-analyse de Moulin et al. [143] présentée au 16^e Symposium international sur l'épidémiologie en médecine du travail, dans laquelle des sous-groupes de populations étudiées ont été classés par niveau croissant d'exposition au plomb à partir des informations publiées existantes. Bien que soit noté globalement un risque accru de cancer du poumon, aucune tendance croissante en fonction de l'exposition au plomb ne ressort de ce tableau. Ce risque accru de cancer du poumon semble donc dû au moins en partie à des co-facteurs.

Depuis cette méta-analyse, trois études ont été publiées. Lundström et al. [144] ont conduit une étude cas-témoins emboîtée dans une cohorte de salariés de fonderies suédoises [141] et ont conclu que « l'arsenic cumulatif et le tabac ont été identifiés comme facteurs de risque .../... mais pas l'exposition au plomb ». Wingren [145] a actualisé une cohorte publiée en 1990 [133].

Le léger excès de cancer du poumon constaté dans l'étude précédente n'a pas été confirmé par cette mise à jour. D'autre part, une récente étude italienne menée dans une fonderie de plomb et de zinc [146] a montré que la mortalité par cancer du poumon augmentait sensiblement pour des catégories croissantes d'exposition au plomb.

En résumé : concernant le cancer bronchique chez l'homme, on dispose de certains éléments suggérant un effet cancérigène des composés (inorganiques) du plomb, mais ils ne sont pas convaincants.

COBALT ET TUNGSTÈNE

Le cobalt est un élément relativement courant. Il existe à l'état naturel sous la forme de sulfures, d'oxydes et d'arséniures, mais pas sous sa forme métallique. Il est rarement extrait seul et est plutôt obtenu comme sous-produit de l'extraction du nickel et du cuivre. Le cobalt en faibles quantités est indispensable à de nombreux organismes vivants, y compris les humains. C'est un constituant essentiel de la vitamine B 12. Ses usages sont la fabrication d'alliages spéciaux plus résistants, notamment pour les moteurs d'avions. L'une des applications les plus importantes est le secteur des métaux durs : il est ajouté à des carbures de métaux, notamment le carbure de tungstène, pour fabriquer des outils d'usinage des métaux. L'exposition professionnelle au cobalt se produit principalement durant le raffinage, la production d'alliages et l'industrie des métaux durs.

La mortalité des salariés travaillant sur un site français de production de cobalt a été étudiée par deux travaux [147, 148], mais l'excès de cancer du poumon observé dans la première étude n'a pas été confirmé lors du suivi. L'hypothèse d'un éventuel risque cancérigène provient de quatre études menées dans l'industrie des métaux durs [149 à 152]. Dans l'une de ces études [152], un doublement du risque de cancer du poumon mais sans ajustement a été observé dans un atelier de production de cobalt sans exposition au carbure de tungstène, mais le principal résultat concerne des ouvriers exposés simultanément au cobalt et au carbure de tungstène. La première cohorte [149] décrit l'historique de mortalité (1951 à 1982) des ouvriers de trois usines de production de métaux durs (3 163 ouvriers) en Suède. Globalement est observée une augmentation non significative du cancer du poumon (SMR=1,34 ; 17 cas ; IC 95 % : 0,77-2,13) dans cette cohorte mais le SMR du cancer du poumon était plus élevé quand l'analyse était limitée à la période depuis la première exposition d'au moins 20 ans (SMR=2,30 ; 4 cas ; IC 95 % : 0,62-5,9). Par ailleurs, cet excès devient alors statistiquement significatif quand sont considérés les sujets exposés pendant au

TABLEAU III

Risques de cancer broncho-pulmonaire par classification *a posteriori* de l'exposition au plomb par sous-populations des études parues avant 2002.

Auteur [référence]	Année	Type d'étude et localisation	Cas de cancer du poumon	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
NIVEAUX D'EXPOSITION LES PLUS FAIBLES		TOUTES ÉTUDES COMBINÉES		RRC=1,36	0,71-2,57
Cordioli et al. [126]	1987	Industrie du verre, Italie	13	SMR=2,09	1,11-3,57
Sankila et al. [127]	1990	Industrie du verre, atelier mécanique, Finlande	4	SIR =1,60	0,44-4,10
Michaels et al. [128]	1991	Imprimeries, USA	37	SMR=0,89	0,62-1,22
NIVEAUX D'EXPOSITION DE FAIBLES À MOYENS		TOUTES ÉTUDES COMBINÉES		RRC=1,07	0,81-1,41
Sankila et al. [127]	1990	Industrie du verre, souffleurs de verre, Finlande	1	SIR=0,29	0,01-1,64
Sankila et al. [127]	1990	Industrie du verre, autres, Finlande	37	SIR=1,33	0,93-1,83
Wingren et al. [129]	1987	Industrie du verre, autres, Suède	11	OR=1,90	0,97-3,72
Bertazzi et al. [130]	1980	Imprimeries, Italie	1	SMR=0,50	0,02-2,79
Greene et al. [131]	1979	Imprimeries, USA, blancs	61	SMR=0,83	0,64-1,07
Greene et al. [131]	1979	Imprimeries, USA, non blancs	23	SMR=1,06	0,67-1,59
Anttila et al. [132]	1995	Étude en population, Finlande, hommes	25	SMR=0,70	0,02-2,79
Anttila et al. [132]	1995	Étude en population, Finlande, femmes	1	SMR=0,70	0,01-4,00
Wingren et al. [133]	1990	Industrie du verre, Suède	6	SMR=2,36	0,86-5,14
NIVEAUX D'EXPOSITION MOYENS		TOUTES ÉTUDES COMBINÉES		RRC=1,45	1,15-1,84
Gerhardsson et al. [134]	1986	Fonderie de plomb, Suède	3	SMR=1,43	0,29-4,17
Wingren et al. [129]	1987	Industrie du verre, Suède	4	OR=2,30	0,83-6,35
Gerhardsson et al. [135]	1995	Fonderie de plomb, Suède	6	SMR=1,32	0,49-2,88
Steenland et al. [136]	1992	Fonderie de plomb, USA	23	SMR=1,36	0,86-2,05
Anttila et al. [132]	1995	Étude en population, Finlande, hommes	35	SIR=1,40	1,00-1,90
Anttila et al. [132]	1995	Étude en population, Finlande, femmes	2	SIR=4,50	0,50-16,00
NIVEAUX D'EXPOSITION ÉLEVÉS		TOUTES ÉTUDES COMBINÉES		RRC=1,29	1,09-1,54
Wong et al. [137]	2000	Usines de batteries, USA	210	SMR=1,14	0,99-1,30
Wong et al. [137]	2000	Fonderie de plomb, USA	107	SMR=1,22	1,00-1,47
Gerhardsson et al. [134]	1986	Fonderie de plomb, Suède	5	SMR=1,72	0,56-4,02
Steenland et al. [136]	1992	Fonderie de plomb, USA	49	SMR=1,11	0,82-1,47
Ades et al. [138]	1988	Fonderie de plomb, Royaume Uni	182	OR=1,25	1,07-1,44
Cocco et al. [139]	1997	Fonderie de plomb, Italie	31	SMR=0,82	0,56-1,16
Lundstrom et al. [140]	1997	Fonderie de plomb, Suède	42	SMR=2,90	2,10-4,00
Anttila et al. [132]	1995	Étude en population, Finlande, hommes	11	SIR=1,10	0,60-2,00
Sheffet et al. [141]	1982	Fabrication de pigments, USA	10	SIR=1,33	0,67-2,37
Davies et al. [142]	1984	Fabrication de pigments, UK	4	SIR=1,45	0,39-3,71

moins 10 ans et avec une durée depuis la première exposition supérieure à 20 ans (SMR=2,78 ; 7 cas ; IC 95 % : 1,11-5,72). Une autre étude de cohorte de mortalité (1956 à 1990) dans une usine de production de métaux durs située en France a été publiée par Lasfargues et al. [150]. Cette étude, plus limitée, concernait 709 sujets masculins et a révélé une augmentation significative du cancer du poumon (SMR=2,13 ; 10 cas ; IC 95 % : 1,02-3,93), principalement en raison d'une augmentation importante dans le groupe ayant une exposition maximale (SMR=5,03 ; 6 cas ; IC 95 % : 1,85-10,9). Cependant, la mortalité n'augmentait pas avec la durée de l'emploi et le temps écoulé depuis l'embauche. L'influence du tabagisme qui a été prise en compte a peu de chances d'expliquer les résultats observés dans cette étude. Les

autres agents cancérigènes possiblement présents dans cette entreprise (amiante, nickel...) n'ont pas été pris en compte. La troisième étude a été publiée par Moulin et al. [151] et concerne une cohorte historique (1968 à 1991) des ouvriers de 10 usines françaises de production de métaux durs avec un total de 5 777 sujets masculins. Cette étude rapporte un excès à la limite de la signification statistique pour le cancer du poumon (SMR=1,30 ; 63 cas ; IC 95 % : 1,00-1,66). Une étude cas-témoins emboîtée a ensuite été réalisée à partir de ces données de cohorte. Dans ce travail, une matrice emploi-exposition (MEE) spécifique au secteur a été élaborée pour d'une part classer les expositions aux poussières de métaux durs frittés et non frittés, et d'autre part identifier l'exposition à d'autres produits cancérigènes. Les habitudes tabagiques ont

été relevées pour 82 % des cas et 79 % des témoins. L'OR pour une exposition simultanée au cobalt et au carbure de tungstène codée supérieure à 2 dans la matrice (sur une échelle de 0 à 9) par rapport à l'absence d'exposition (codée 0) valait 1,93 (IC 95 % : 1,03-3,62) après ajustement sur toutes les autres expositions au cobalt (seul ou conjointement à d'autres agents). L'OR augmentait significativement avec la durée de l'exposition et l'exposition cumulée obtenue à l'aide du classement semi-quantitatif de l'exposition aux métaux frittés et de la durée d'exposition totale du sujet et atteignait OR=4,13 (IC 95 % : 1,49-11,5) pour le quartile des plus fortes expositions. L'ajustement sur le tabagisme ne modifiait pas les OR. La dernière étude [152] décrit l'historique de mortalité (1968 à 1992) de la main-d'œuvre de la plus grande usine (2 680 sujets) figurant dans la précédente étude. Au total, a été observé un excès significatif de cancers du poumon (46 cas, SMR=1,70, IC 95 % : 1,24-2,26) principalement chez les sujets ayant travaillé dans les étapes de la production des métaux durs précédant le frittage (9 cas ; SMR=2,42 ; IC 95 % : 1,10-8,63), tandis que dans les ateliers après le frittage, il apparaît seulement une augmentation faible et non significative (5 cas ; SMR=1,28 ; IC 95 % : 0,41-5,9). D'après la MEE, le SMR de toute exposition aux métaux durs notée supérieure à 2 révélait un excès significatif (26 cas ; SMR=2,02 ; IC 95 % : 1,32-2,96) et augmentait avec la durée et l'exposition cumulée, bien que de façon non significative. Dans le cadre d'une comparaison interne ajustée sur le tabagisme et les agents cancérigènes identifiés par le CIRC, le risque relatif augmentait sensiblement avec la durée d'exposition à la poussière de métal dur non fritté à un niveau noté supérieur à 2 par la matrice.

En résumé : bien que la possibilité d'un effet résiduel de co-facteurs ne puisse être exclue, il paraît peu probable que les risques accrus de cancer du poumon observés dans ces études soient dus au tabagisme ou à d'autres agents cancérigènes associés à l'exposition aux métaux durs. Cependant, les éléments épidémiologiques sont limités car ils concernent essentiellement une seule cohorte. Il est toutefois intéressant d'observer que ces résultats épidémiologiques coïncident avec les données expérimentales. L'injection de sels de cobalt chez différentes espèces animales produit des sarcomes au niveau des points d'injection [153]. Des études récentes ont confirmé le potentiel génotoxique de ces composés tant *in vitro* [154, 155] qu'*in vivo* [156]. De manière intéressante, ces expériences ont montré que l'association de sels de cobalt et de carbure de tungstène présentait des effets mutagènes plus prononcés que les sels de cobalt seuls, d'après des mesures par des tests comètes [155] ou des tests de micronoyaux [156]. Récemment, le CIRC a examiné les éléments relatifs à la cancérigénicité des particules de cobalt avec et sans carbure de tungstène [157]. Le cobalt métallique avec

carbure de tungstène a été jugé probablement cancérigène pour les humains sur la base d'éléments limités chez les humains et d'éléments suffisants lors d'expériences animales sur le caractère cancérigène de poudre de cobalt métallique. D'autre part, les éléments en faveur de la cancérigénicité du cobalt métallique sans carbure de tungstène ont été jugés inadéquats. Il a été noté que « plusieurs membres du groupe de travail du CIRC étaient favorables à une évaluation dans le groupe 1 (cancérigène pour les humains) car : (1) ils jugeaient les éléments épidémiologiques suffisants (...) et/ou (2) ils jugeaient les éléments mécanistes suffisamment forts pour justifier de passer l'évaluation par défaut de 2A à 1. »

Enfin, on ne dispose d'aucun élément épidémiologique pour l'exposition au tungstène seul, sauf dans l'article de Wild et al. [152], dans lequel des ouvriers employés seulement dans un atelier de production de carbure de tungstène ne présentaient pas d'augmentation du cancer du poumon.

Discussion

Les éléments épidémiologiques relatifs à l'effet cancérigène des métaux ont été examinés plusieurs fois dans le passé [66, 158, 159]. Dans une certaine mesure, cette étude constitue une mise à jour du précédent travail de Hayes [66]. L'objectif était cependant différent, puisqu'il ne s'agissait pas d'examiner globalement le caractère cancérigène, mais de se concentrer sur les études épidémiologiques du cancer du poumon sans étudier en détail les éléments toxicologiques. Par ailleurs, ont été présentées plus en détail les études épidémiologiques consacrées aux métaux pour lesquelles la mise en évidence d'un risque est récente (TiO₂, cobalt/tungstène), incertaine (plomb), ou pour lesquelles un doute demeure malgré une exposition fréquente (fer).

Cet examen permet-il de proposer des conclusions nouvelles sur les métaux eux-mêmes ? Poser la question revient à y répondre. L'exposition des humains aux éléments métalliques sous leur forme métal n'est généralement pas l'exposition prédominante. Par exemple, les trois éléments les plus courants évoqués plus haut, le silicium, le titane et même le fer, existent rarement, en tant qu'exposition pour l'homme, sous leur forme métallique. Les éléments épidémiologiques ne concernent donc pas l'exposition aux métaux mais à leurs composés de base, leurs oxydes dans le cas de ces trois éléments. Même pour le fer, il peut s'avérer difficile d'identifier l'exposition à un seul de ses deux oxydes les plus courants, correspondant respectivement à ses formes bivalente et trivalente. Pour le chrome, les éléments épidémiologiques paraissent plus clairs, puisque seul le chrome hexavalent est associé à des excès de

cancers du poumon. Ce résultat est basé sur des études dans des populations d'ouvriers dont la plupart étaient exposés à toute une série de composés du chrome, dont le potentiel cancérigène peut varier fortement. Le fait que la cancérigénicité puisse dépendre des composés spécifiques est reconnu explicitement, par exemple, dans l'évaluation du CIRC précitée consacrée au nickel [6], qui affirme que les données humaines ne sont disponibles que pour certains composés et que l'évaluation globale des composés du nickel est basée sur des données animales. Un autre problème est la structure physique des composés. Le fait que certains composés soient solubles dans l'eau, d'autres non, semble faire une différence (Ni, As). La structure cristalline peut également entraîner une différence. Par exemple le quartz est reconnu cancérigène, tandis que la silice non cristalline semble inoffensive. Il faut donc se montrer très prudent quant au possible effet cancérigène de composés en fonction de leur structure chimique ou physique. Un exemple d'une structure physique bien spécifique est celui des composés nanostructurés dont l'utilisation industrielle devient de plus en plus courante. Ces composants peuvent potentiellement générer des risques nouveaux même si aucun risque n'a été détecté pour les mêmes produits avec une autre structure physique. Cette mise en garde a récemment été soulignée dans un projet de rapport du NIOSH sur le TiO_2 , dont les variantes nanostructurées sont déjà utilisées dans certains écrans solaires commercialisés (www.cdc.gov/niosh/review/public/TIO2/default.html).

Enfin, la cancérigénicité dépend des co-expositions à d'autres cancérigènes voire à des substances qui ne sont pas nécessairement cancérigènes en elles-mêmes. Cela semble le cas pour le cobalt, puisque ni le cobalt ni le tungstène ne semblent cancérigènes isolément mais, comme évoqué plus haut, leur exposition conjointe sous forme de poussière de métaux durs est fortement suspectée d'avoir un effet cancérigène, d'après à la fois des données humaines et des données animales. Au moins, dans cette industrie, les co-expositions sont relativement bien identifiées, alors que d'autres environnements industriels, comme les différents secteurs de la métallurgie, présentent souvent une coexistence de nombreux agents cancérigènes connus ou suspectés sans parler des expositions en rap-

port avec des comportements personnels (tabagisme, toxicomanie).

Une autre considération importante est que certains métaux potentiellement cancérigènes sont des éléments traces nécessaires dans la vie (voir [159] pour une analyse) ou peuvent même être utilisés dans des médicaments anticancéreux [160], ce qui tendrait à montrer que l'effet cancérigène des métaux et des composés métalliques dépend de la dose. Pour citer Duffus [141], « *les ions métalliques sont nécessaires au corps humain comme agents nutritionnels essentiels... Il est probable qu'il existe des mécanismes homéostatiques qu'il faut surmonter avant qu'un effet néfaste comme le cancer puisse se produire. Cela implique l'existence de seuils pour la cancérigénicité des métaux* ». Le même article met en garde contre une sur-interprétation des résultats épidémiologiques des études d'exposition aux métaux, pour les raisons invoquées plus haut et par manque de mesures adéquates des expositions sur le lieu de travail. Il apparaît donc clairement que les seuls résultats épidémiologiques ne peuvent fournir qu'exceptionnellement la preuve définitive de la cancérigénicité d'un métal et qu'un mécanisme plausible soutenu par des données expérimentales est nécessaire pour une évaluation fiable. Ainsi, la cancérigénicité du béryllium, du cadmium et de la combinaison du cobalt et du carbure de tungstène est reconnue sur la base de données épidémiologiques limitées, mais repose surtout sur le résultat d'études expérimentales.

Un autre cas est celui du plomb, qui s'est avéré faiblement mutagène dans des études animales, et faiblement génotoxique pour les humains, alors que les études épidémiologiques sont contradictoires entre elles. Inversement, les excès assez constants bien que modérés du cancer du poumon dans les populations exposées aux oxydes de fer ne peuvent être interprétés causalement en l'absence d'une telle confirmation expérimentale. Enfin, il existe peu de doutes quant au caractère cancérigène du chrome hexavalent, des composés du nickel et de l'arsenic ou de la silice cristalline, mais quelques incertitudes demeurent néanmoins, qui ont été discutées dans ce qui précède. Seules de nouvelles études épidémiologiques sur des populations présentant une exposition estimée avec précision pour des composés spécifiques et des co-expositions pourront lever les incertitudes restantes.

Points à retenir

Les arguments épidémiologiques pour une cancérogénicité semblent indiscutables pour l'arsenic, le chrome VI et le nickel bien que tous les composés du nickel ne soient pas forcément cancérogènes.

En ce qui concerne la silice cristalline, le risque cancérogène est avéré mais semble dépendre des circonstances d'exposition.

L'évidence épidémiologique pour le cadmium et le béryllium est limitée, ces métaux ont été classés comme cancérogènes avérés en partie sur la base d'arguments toxicologiques.

Les arguments épidémiologiques pour une cancérogénicité du dioxyde de titane, du plomb et des oxydes de fer sont contradictoires et peu convaincants.

Des relations dose-effet ont été observés dans des études françaises étudiant le cancer du poumon dans des populations exposées aux pseudo-alliages de cobalt et de carbures de tungstènes (métaux durs), cependant cet effet n'a que peu été étudié dans d'autres pays.

Bibliographie

- [1] HIRANO S, SUZUKI KT - Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 (Suppl 1) : 85-95.
- [2] KAZANTZIS G - Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium, and titanium in carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1981; 40 : 143-61.
- [3] Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Volume 58. Lyon : IARC ; 1993 : 444 p.
- [4] DE BOECK M, KIRSCH-VOLDERS M, LISON D - Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res.* 2003 ; 533 (1-2) : 135-52.
Erratum in: *Mutat Res.* 2004 ; 548 (1-2) : 127-28.
- [5] LANGARD S - One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am J Ind Med.* 1990 ; 17 (2) : 189-215.
- [6] Chromium, nickel and welding fumes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 49. Lyon : IARC ; 1990 : 677 p.
- [7] AXELSSON G, RYLANDER R, SCHMIDT A - Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *Br J Ind Med.* 1980 ; 37 (2) : 121-27.
- [8] LANGARD S, ANDERSEN A, RAVNESTAD J - Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: an extended observation period. *Br J Ind Med.* 1990 ; 47 (1) : 14-19.
- [9] HORIGUCHI S, MORINAGA K, ENDO G - Epidemiological study of mortality from cancer among chromium platers. *Asia Pac J Public Health.* 1990 ; 4 (2-3) : 169-74.
- [10] MOULIN JJ, PORTEFAIX P, WILD P, MUR JM ET AL - Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *Br J Ind Med.* 1990 ; 47 (8) : 537-43.
- [11] DAVIES J, EASTON DF, BIDSTRUP PL - Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48 (5) : 299-313.
- [12] KORALLUS U, ULM K, STEINMANN-STEINER-HALDENSTAETT W - Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993 ; 65 (3) : 171-78.
- [13] KANO K, HORIKAWA M, UTSUNOMIYA T, TATI M ET AL - Lung cancer mortality among a cohort of male chromate pigment workers in Japan. *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22 (1) : 16-22.
Erratum in: *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22 (4) : 757.
- [14] PASTIDES H, AUSTIN R, LEMESHOW S, KLAR J ET AL - A retrospective-cohort study of occupational exposure to hexavalent chromium. *Am J Ind Med.* 1994 ; 25 (5) : 663-75.
- [15] DESCHAMPS F, MOULIN JJ, WILD P, LABRIFFE H ET AL - Mortality study among workers producing chromate pigments in France. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 67 (3) : 147-52.
- [16] SORAHAN T, BURGESS DC, HAMILTON L, HARRINGTON JM - Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup Environ Med.* 1998 ; 55 (4) : 236-42.
- [17] SORAHAN T, HARRINGTON JM - Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med.* 2000 ; 57 (6) : 385-89.
- [18] GIBB HJ, LEES PS, PINSKY PF, ROONEY BC - Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med.* 2000 ; 38 (2) : 115-26.
Comment in: *Am J Ind Med.* 2004 ; 45 (3) : 308-09 ; author reply 310.
- [19] FRYZEK J, MUMMA MT, McLAUGHLIN JK, HENDERSON BE ET AL - Cancer mortality in relation to environmental chromium exposure. *J Occup Environ Med.* 2001 ; 43 (7) : 635-40.
- [20] LUIPPOLD RS, MUNDT KA, AUSTIN RP, LIEBIG E ET AL - Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60 (6) : 451-57.
- [21] STERN FB - Mortality among chrome leather tannery workers: an update. *Am J Ind Med.* 2003 ; 44 (2) : 197-206.
- [22] LUIPPOLD R, MUNDT KA, DELL LD, BIRK T - Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. *J Occup Environ Med.* 2005 ; 47 (4) : 381-85.
Comment in: *J Occup Environ Med.* 2005 ; 47 (10) : 980-81 ; author reply 981.
- [23] BIRK T, MUNDT KA, DELL LD, LUIPPOLD RS ET AL - Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 (4) : 426-33.
- [24] MICHAELS D, LURIE P, MONFORTON C - Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 (10) : 995-97 ; author reply 997-98.

• • •

[25] PARK RM, STAYNER LT - A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal.* 2006 ; 26 (1) : 79-88.

[26] MORGAN JG - Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br J Ind Med.* 1958 ; 15 (4) : 224-34.

[27] Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health.* 1990 ; 16 (1 Spec. No) : 1-82.

[28] GOLDBERG M, GOLDBERG P, LECLERC A, CHASTANG JF ET AL. - A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control.* 1994 ; 5 (1) : 15-25.

[29] MENVIELLE G, LUCE D, FEVOTTE J, BUGEL I - Occupational exposures and lung cancer in New Caledonia. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60 (8) : 584-89.

[30] PANG D, BURGESS DC, SORAHAN T - Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (10) : 714-17.

[31] SORAHAN T, WILLIAMS SP - Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (2) : 80-85.

[32] ANDERSEN A, BERGE SR, ENGELAND A, NORSETH T - Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (10) : 708-13.

[33] ANTTILA A, PUKKALA E, AITIO A, RANTANEN T ET AL. - Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998 ; 71 (4) : 245-50.

[34] GRIMSRUD TK, BERGE SR, MARTINSEN JI, ANDERSEN A - Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit.* 2003 ; 5 (2) : 190-97.

[35] GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A - Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology.* 2005 ; 16 (2) : 146-54.

[36] GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A - Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol.* 2002 ; 156 (12) : 1123-32.

[37] STAYNER L, SMITH RL, THUN M, SCHNOOR T ET AL. - A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol.* 1992 ; 2 (3) : 177-94.

[38] KAZANTZIS G, LAM TH, SULLIVAN KR - Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health.* 1988 ; 14 (4) : 220-23.

[39] VEROUGSTRAETE V, LISON D, HOTZ P - Cadmium, lung and prostate cancer : a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2003 ; 6 (3) : 227-55.

[40] SORAHAN T, LANCASHIRE RJ - Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med.* 1997 ; 54 (3) : 194-201.

[41] JÄRUP L, BELLANDER T, HOGSTEDT C, SPANG G - Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med.* 1998 ; 55 (11) : 755-59.

[42] SORAHAN T, LISTER A, GILTHORPE MS, HARRINGTON JM - Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med.* 1995 ; 52 (12) : 804-12.

[43] SORAHAN T, ESMEN NA - Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med.* 2004 ; 61 (2) : 108-16.

[44] NAWROT T, PLUSQUIN M, HOGERVORST J, ROELS HA ET AL. - Environmental exposure to cadmium and risk of cancer : a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2006 ; 7 (2) : 119-26.

Comment in: *Lancet Oncol.* 2006 ; 7 (2) : 99-101.

[45] MROZ MM, BALKISSON R, NEWMAN LS - Beryllium. In: Bingham E, Cohrssen B, Powell CH (Eds) - *Pattys toxicology* Volume 2. 5th edition. New-York: John Wiley and Sons ; 2001:177-220, 824 p.

[46] WARD E, OKUN A, RUDER A, FINGERHUT M ET AL. - A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med.* 1992 ; 22 (6) : 885-904.

Comment in: *Am J Ind Med.* 2001 ; 40 (3) : 284-88.

[47] STEENLAND K, WARD E - Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst.* 1991 ; 83 (19) : 1380-85.

Comment in: *J Natl Cancer Inst.* 1993 ; 85 (20) : 1697-99.

[48] SANDERSON WT, WARD EM, STEENLAND K, PETERSON MR - Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med.* 2001 ; 39 (2) : 133-44.

[49] LEVY PS, ROTH HD, DEUBNER DC - Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: A reexamination of findings from a nested case-control study. *J Occup Environ Med.* 2007 ; 49 (1) : 96-101.

[50] Arsenic and inorganic arsenic compounds. In: *Some inorganic and organometallic compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Volume 2. Lyon : IARC ; 1973 : 48-73, 181 p.

[51] Arsenic and arsenic compounds. In :

Some metals and metallic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 23. Lyon : IARC ; 1980 : 39-141, 438 p.

[52] Arsenic and arsenic compounds. In: Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Lyon : IARC ; 1987 : 100-06, 440 p.

[53] LEE-FELDSTEIN A - Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med.* 1986 ; 28 (4) : 296-302

[54] ENTERLINE PE, MARSH GM, ESMEN NA, HENDERSON VL ET AL. - Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO₂ on mortality among US copper smelter workers. *J Occup Med.* 1987 ; 29 (10) : 831-38.

[55] JÄRUP L, PERSHAGEN G, WALL S - Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med.* 1989 ; 15 (1) : 31-41.

[56] XU ZY, BLOT WJ, XIAO HP, WU A ET AL. - Smoking, air pollution, and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *J Natl Cancer Inst.* 1989 ; 81 (23) : 1800-06.

[57] ENTERLINE PE, DAY R, MARSH GM - Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med.* 1995 ; 52 (1) : 28-32.

[58] LUNDSTRÖM NG, ENGLYST V, GERHARDSSON L, JIN T ET AL. - Lung cancer development in primary smelter workers: a nested case-referent study. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 (4) : 376-80.

[59] CORDIER S, THÉRIAULT G, ITURRA H - Mortality patterns in a population living near a copper smelter. *Environ Res.* 1983 ; 31 (2) : 311-22.

[60] PERSHAGEN G - Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting copper smelter. *Am J Epidemiol.* 1985 ; 122 (4) : 684-94.

[61] CHEN R, WEI L, HUANG H - Mortality from lung cancer among copper miners. *Br J Ind Med.* 1993 ; 50 (6) : 505-09.

[62] SIMONATO L, MOULIN JJ, JAVELAUD B, FERRO G ET AL. - A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine and refinery in France. *Am J Ind Med.* 1994 ; 25 (5) : 625-33.

[63] QIAO YL, TAYLOR PR, YAO SX, EROZAN YS ET AL. - Risk factors and early detection of lung cancer in a cohort of Chinese tin miners. *Ann Epidemiol.* 1997 ; 7 (8) : 533-41.

Comment in: *Ann Epidemiol.* 1997 ; 7 (8) : 530-32.

[64] MABUCHI K, LIENFELD AM, SNELL LM - Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers. *Prev Med.* 1980 ; 9 (1) : 51-77.

[65] SOBEL W, BOND GG, BALDWIN CL, DUCOMMUN DJ - An update of respiratory

cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am J Ind Med.* 1988 ; 13 (2) : 263-70.

[66] HAYES RB - The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control.* 1997 ; 8 (3) : 371-385.

[67] CHEN CL, HSU LI, CHIOU HY, HSUEH YM ET AL. - Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004 ; 292 (24) : 2984-90.

Comment in: *JAMA.* 2004 ; 292 (24) : 3026-29.

[68] FERRECCIO C, GONZALEZ C, MILOSAVILEVIC V, MARSHALL G ET AL. - Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 2000 ; 11 (6) : 673-79.

Erratum in: *Epidemiology.* 2001 ; 12 (2) : 283.

[69] CHEN Y, AHSAN H - Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health.* 2004 ; 94 (5) : 741-44.

[70] Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Volume 68. Lyon/France : IARC ; 1997 : 506 p.

[71] Report on Carcinogens. 11th edition. National Toxicology Program. Department of Health and Human Services, 2005 (ntp-ser-verniehs.nih.gov/ntpweb/).

[72] SOUTAR CA, ROBERTSON A, MILLER BG, SEARLA A ET AL. - Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg.* 2000 ; 44 (1) : 3-14.

[73] PELUCCHI C, PIRA E, PIOLATTO G, COGGIOLA M ET AL. - Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann Oncol.* 2006 ; 17 (7) : 1039-50.

[74] CASSIDY A, MANNETTE A, VAN TONGEREN M, FIELD JK ET AL. - Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology.* 2007 ; 18 (1) : 36-43.

Comment in: *Epidemiology.* 2007 ; 18 (1) : 23-24.

[75] BROWN TP, RUSHTON L - Mortality in the UK industrial silica sand industry. 2. A retrospective cohort study. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (7) : 446-52.

[76] CHEN W, BOCHMANN F, SUN Y - Effects of work related confounders on the association between silica exposure and lung cancer: a nested case-control study among Chinese miners and pottery workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 80 (4) : 320-26.

[77] COCCO P, DOSEMECI M, RICE C - Lung cancer among silica-exposed workers: the quest for truth between chance and necessity. *Med Lav.* 2007 ; 98 (1) : 3-17.

[78] BARSDALE J - Titanium. In: Hampel CA (Ed) - The Encyclopedia of the Chemical Elements. New York : Reinhold Book Corporation ; 1968 : 732-38, 849 p.

[79] LEE KP, TROCHIMOWICZ HJ, REINHARDT CF - Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985 ; 79 (2) : 179-92.

[80] DUNGWORTH DL, MOHR U, HEINRICH U, ERNST H ET AL. - Pathologic effects of inhaled articles in rat lungs: associations between inflammatory and neoplastic processes. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdorster G (Eds) - Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. ILSI Monographs. Washington : ILSI Press ; 1994 : 75-98, 652 p.

[81] CHEN JL, FAYERWEATHER WE - Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med.* 1988 ; 30 (12) : 937-42.

[82] FAYERWEATHER WE, KARNS ME, GILBY PG, CHEN JL - Epidemiologic study of lung cancer mortality in workers exposed to titanium tetrachloride. *J Occup Med.* 1992 ; 34 (2) : 164-69.

[83] FRYZEK JP, CHADDA B, MARANO D, WHITE K ET AL. - A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med.* 2003 ; 45 (4) : 400-09.

Comment in: *J Occup Environ Med.* 2004 ; 46 (8) : 759 ; author reply 760.

[84] BOFFETTA P, SOUTAR A, CHERRIE JW, GRANATH F ET AL. - Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control.* 2004 ; 15 (7) : 697-706.

[85] BOFFETTA P, GABORIEAU V, NADON L, PARENT MF ET AL. - Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scan J Work Environ Health.* 2001 ; 27 (4) : 227-32.

[86] SIEMIATYCKI J - Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton : CRC Press ; 1991 : 325 p.

[87] HAGUENOER JM, SHIRALI P, HANNOThIAUX MH, NISSE-RAMOND C - Interactive effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and iron oxides particles. Epidemiological and fundamental aspects. *Cent Eur J Public Health.* 1996 ; 4 (Suppl) : 41-45.

[88] STOKINGER HE - A review of world literature finds iron oxides noncarcinogenic. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1984 ; 45 (2) : 127-33.

[89] GARRY S, NESSLANY F, ALIOUAT EL M, HAGUENOER JM ET AL. - Potent genotoxic activity of benzo[a]pyrene coated onto hematite measured by unscheduled DNA synthesis in vivo in the rat. *Mutagenesis.* 2003 ; 18 (5) : 449-55.

[90] Haematite and iron oxide. In: Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Lyon : IARC ; 1987 : 216-19, 440 p.

[91] LAWLER AB, MANDEL JS, SCHUMAN LM, LUBIN JH - A retrospective cohort mortality study of iron ore (hematite) miners in Minnesota. *J Occup Med.* 1985 ; 27 (7) : 507-17.

[92] MUR JM, MEYER-BISCH C, PHAM QT, MASSIN N ET AL. - Risk of lung cancer among iron ore miners: a proportional mortality study of 1,075 deceased miners in Lorraine, France. *J Occup Med.* 1987 ; 29 (9) : 762-68.

[93] CHAU N, BENAMGHAR L, PHAM QT, TECULESCU D ET AL. - Mortality of iron miners in Lorraine (France): relations between lung function and respiratory symptoms and subsequent mortality. *Br J Ind Med.* 1993 ; 50 (11) : 1017-31.

[94] CHEN SY, HAYES RB, LIANG SR, LI QG ET AL. - Mortality experience of haematite mine workers in China. *Br J Ind Med.* 1990 ; 47 (3) : 175-81.

[95] SU LP, GUAN HY, ZHAO LF, ZHANG JM ET AL. - Cohort mortality study of dust exposed miners in iron mine. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2006 ; 24 (6) : 360-63. (résumé).

[96] Iron and steel founding. In: Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Lyon : IARC ; 1987 : 224-25, 440 p.

[97] Polynuclear aromatic compounds. Part 3: Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production and iron and steel founding. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 34. Lyon : IARC ; 1984 : 219 p.

[98] BECHER H, JEDRYCHOWSKI W, FLAK E, GOMOLA K ET AL. - Lung cancer, smoking, and employment in foundries. *Scan J Work Environ Health.* 1989 ; 15 (1) : 38-42.

[99] ROTIMI C, AUSTIN H, DELZELL E, DAY C ET AL. - Retrospective follow-up study of foundry and engine plant workers. *Am J Ind Med.* 1993 ; 24 (4) : 485-98.

[100] SORAHAN T, FAUX AM, COOKE MA - Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946-90. *Occup Environ Med.* 1994 ; 51 (5) : 316-22.

[101] ANDELKOVICH DA, JANSZEN DB, BROWN MH, RICHARDSON RB ET AL. - Mortality of iron foundry workers. IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J Occup Environ Med.* 1995 ; 37 (7) : 826-37.

[102] HANSEN ES - A cohort mortality study of foundry workers. *Am J Ind Med.* 1997 ; 32 (3) : 223-33.

[103] RODRIGUEZ V, TARDON A, KOGEVINAS M, PRIETO CS ET AL. - Lung cancer risk in iron and steel foundry workers: a nested case-control

• • •

- study in Asturias, Spain. *Am J Ind Med.* 2000 ; 38 (6) : 644-50.
- [104] ADZERSEN KH, BECKER N, STEINDORF K, FRENTZEL-BEYME R - Cancer mortality in a cohort of male German iron foundry workers. *Am J Ind Med.* 2003 ; 43 (3) : 295-305.
- [105] SIMONATO L, FLETCHER AC, ANDERSEN A, ANDERSON K ET AL. - A historical prospective study of European stainless steel, mild steel and shipyard welders. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48 (3) : 145-54.
- [106] AMBROISE D, WILD P, MOULIN JJ - Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health.* 2006 ; 32 (1) : 22-31.
- [107] BOURGKARD E, WILD P, COURCOT B, DISS M ET AL. - Lung cancer mortality and iron oxide exposure in a French steel-producing factory. (A paraître in: *Occup Environ Med.*)
- [108] MOULIN JJ, CLAVEL T, ROY D, DANANCHÉ B ET AL. - Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 ; 73 (3) : 171-80.
- [109] HURLEY JF, MILLER BG, JACOBSEN M - Mortality 1967-1977 of industrial workers and ex-workers from the British steel industry: further analyses. Research Report TM/90/07. Institute of Occupational Medicine, 1990 (www.iom-world.org/pubs/IOM_TM9007.pdf).
- [110] MOULIN JJ, LAFONTAINE M, MANTOUT B, BELANGER A ET AL. - La mortalité par cancers broncho-pulmonaires parmi les salariés de deux usines sidérurgiques. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 1995 ; 43 (2) : 107-21.
- [111] FINKELSTEIN MM - Lung cancer among steelworkers in Ontario. *Am J Ind Med.* 1994 ; 26 (4) : 549-57.
- [112] REDMOND CK, GUSTIN J, KAMON E - Long-term mortality experience of steelworkers: VIII. Mortality patterns of open hearth steelworkers (a preliminary report). *J Occup Med.* 1975 ; 17 (1) : 40-43.
- [113] FINKELSTEIN MM, WILK N - Investigation of a lung cluster in the melt shop of an Ontario steel producer. *Am J Ind Med.* 1990 ; 17 (4) : 483-91.
- [114] FINKELSTEIN MM, BOULARD M, WILK N - Increased risk of lung cancer in the melting department of a second Ontario steel manufacturer. *Am J Ind Med.* 1991 ; 19 (2) : 183-94.
- [115] MOULIN JJ, WILD P, MANTOUT B, FOURNIER-BETZ M ET AL. - Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes Control.* 1993 ; 4 (2) : 75-81.
- [116] CAO R, DONG D, DONG G. - Mortality study of cancer among Anshan iron and steel workers. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1995 ; 17 (3) : 195-98 (résumé).
- [117] BLOT WJ, BROWN LM, POTTERN LM, STONE BJ ET AL. - Lung cancer among long-term steel workers. *Am J Epidemiol.* 1983 ; 117 (6) : 706-16.
- [118] XU Z, BROWN LM, PAN GW, LIU TF ET AL. - Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med.* 1996 ; 30 (1) : 7-15.
- [119] MAZUMDAR S, LERER T, REDMOND CK - Long-term mortality study of steelworkers. IX. Mortality patterns among sheet and tin mill workers. *J Occup Med.* 1975 ; 17 (12) : 551-55.
- [120] BEAUMONT JJ, LEVETON J, KNOX K, BLOOM T ET AL. - Lung cancer mortality in workers exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. *J Natl Cancer Inst.* 1987 ; 79 (5) : 911-21.
- [121] AXELSON O, SJÖBERG A - Cancer incidence and exposure to iron oxide dust. *J Occup Med.* 1979 ; 21 (6) : 419-22.
- [122] DANIELSEN TE, LANG RD S, ANDERSEN A - Incidence of lung cancer among shipyard welders investigated for siderosis. *Int J Occup Environ Health.* 1998 ; 4 (2) : 85-88.
- [123] HERNBERG S - Lead poisoning from a historical perspective. *Am J Ind Med.* 2000 ; 38 (3) : 244-54.
- [124] Inorganic and organic lead compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Lyon : IARC ; 2006 : 506 p.
- [125] HERVE-BAZIN B (Ed), COURTOIS B, GOUTET P, GUILLEMIN M ET AL. - Le risque cancérigène du plomb. Evaluation du risque cancérigène lié à l'exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques. Avis d'experts. Les Ulis : EDP Sciences ; 2004 : 356 p.
- [126] CORDIOLI G, CUOGHI L, SOLARI PL, BERRINO F ET AL. - Mortalità per tumore in una coorte di lavoratori della industria del vetro. *Epidemiol Prev.* 1987 ; 9 (30) : 16-18.
- [127] SANKILA R, KARIJAINEN S, PUKKALA E, OKSANEN H ET AL. - Cancer risk among glass factory workers: an excess of lung cancer? *Br J Ind Med.* 1990 ; 47 (12) : 815-18.
- [128] MICHAELS D, ZOLOTH SR, STERN FB - Does low-level lead exposure increase risk of death? A mortality study of newspaper printers. *Int J Epidemiol.* 1991 ; 20 (4) : 978-83.
- [129] WINGREN G, AXELSON O - Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Health.* 1987 ; 13 (5) : 412-16.
- [130] BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C - A mortality study of newspaper printing workers. *Am J Ind Med.* 1980 ; 1 (1) : 85-97.
- [131] GREENE MH, HOOVER RN, ECK RL, FRAUMENI JF JR - Cancer mortality among printing plant workers. *Environ Res.* 1979 ; 20 (1) : 66-73.
- [132] ANTILA A, HEIKKILA P, PUKKALA E, NYKYRI E ET AL. - Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health.* 1995 ; 21 (6) : 460-69.
- [133] WINGREN G, ENGLANDER V - Mortality and cancer morbidity in a cohort of Swedish glassworkers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1990 ; 62 (3) : 253-57.
- [134] GERHARDSSON L, LUNDSTRÖM NG, NORDBERG G, WALL S - Mortality and lead exposure: a retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med.* 1986 ; 43 (10) : 707-12.
- [135] GERHARDSSON L, HAGMAR L, RYLANDER L, SKERFVING S - Mortality and cancer incidence among secondary lead smelter workers. *Occup Environ Med.* 1995 ; 52 (10) : 667-72.
- [136] STEENLAND K, SELEVAN S, LANDRIGAN P - The mortality of lead smelter workers: an update. *Am J Public Health.* 1992 ; 82 (12) : 1641-44.
Erratum in: *Am J Public Health.* 1993 ; 83 (1) : 60.
- [137] WONG O, HARRIS F - Cancer mortality study of employees of lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med.* 2000 ; 38 (3) : 255-70.
- [138] ADES AE, KAZANTZIS G - Lung cancer in a non-ferrous smelter: the role of cadmium. *Br J Ind Med.* 1988 ; 45 (7) : 435-42.
- [139] COCCO P, HUA F, BOFFETTA P, CARTA P ET AL. - Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health.* 1997 ; 23 (1) : 15-23.
- [140] LUNDSTRÖM NG, NORDBERG G, ENGLYST V, GERHARDSSON L ET AL. - Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health.* 1997 ; 23 (1) : 24-30.
- [141] SHEFFET A, THIND I, MILLER AM, LOURIA DB - Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch Environ Health.* 1982 ; 37 (1) : 44-52.
- [142] DAVIES JM - Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. *Br J Ind Med.* 1984 ; 41 (2) : 170-78.
- [143] MOULIN JJ, HERVE-BAZIN B, GOUTET P, WILD P - Cancer risk and occupational lead compounds: a meta-analysis. *Med Lav.* 2002 ; 93 (5) : 388.
- [144] LUNDSTRÖM NG, ENGLYST V, GERHARDSSON L, JIN T ET AL. - Lung cancer development in primary smelter workers: a nested case-referent study. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 (4) : 376-80.
- [145] WINGREN G - Mortality and cancer incidence in a Swedish art glassworks-an updated cohort study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (8) : 599-603.
- [146] CARTA P, ARU G, NURCHIS P, CADEDDU C ET AL. - Studio di mortalità per cause specifiche in lavoratori di una fonderia di piombo e zinco della Sardegna. *G Ital Med Lav Ergon.* 2005 ; 27 (Suppl 1) : 43-45.
- [147] MUR JM, MOULIN JJ, CHARRUYER-SEINERRA MP, LAFITTE J - A cohort mortality

study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med.* 1987 ; 11 (1) : 75-81.

[148] MOULIN JJ, WILD P, MUR JM, FOURNIER-BETZ M ET AL. - Mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow-up. *Am J Ind Med.* 1993 ; 23 (2) : 281-88.

[149] HOGSTEDT C AND ALEXANDERSSON R - Mortalité parmi les travailleurs des métaux durs. *Arbete Hälsa* 1990 ; 21: 3-26. (en suédois)

[150] LASFARGUES G, WILD P, MOULIN JJ, HAMMON B ET AL. - Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med.* 1994 ; 26 (5) : 585-95.

[151] MOULIN JJ, WILD P, ROMAZINI S, LASFARGUES G ET AL. - Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol.* 1998 ; 148 (3) : 241-48.

[152] WILD P, PERDRIX A, ROMAZINI S, MOULIN JJ ET AL. - Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med.* 2000 ; 57 (8) : 568-73.

[153] LÉONARD A, LAUWERYS R - Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metal and cobalt compounds.

Mutat Res. 1990 ; 239 (1) : 17-27.

[154] ANARD D, KIRSCH-VOLDERS M, ELHAJOUJI A, BELPAEME K ET AL. - In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis.* 1997 ; 18 (1) : 177-84.

[155] DE BOECK M, LISON D, KIRSCH-VOLDERS M - Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis.* 1998 ; 19 (11) : 2021-29.

[156] DE BOECK M, HOET P, LOMBAERT N, NEMERY B ET AL. - In vivo genotoxicity of hard metal dust: induction of micronuclei in rat type II epithelial lung cells. *Carcinogenesis.* 2003 ; 24 (11) : 1793-1800.

[157] Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Lyon : IARC ; 2006 : 330 p.

[158] DUFFUS JH - Epidemiology and the identification of metals as human carcinogens. *Sci Prog.* 1996 ; 79 (Pt 4) : 311-26.

[159] NAVARRO SILVERA SA, ROHAN TE - Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control.* 2007 ; 18 (1) : 7-27.

[160] DESOIZE B - Metals and metal compounds in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2004 ; 24 (3a) : 1529-44.

Pour en savoir plus :

- International Agency for Research on Cancer (www.iarc.fr)
- National Toxicology Program. Department of Health and Human Services (ntp-server.niehs.nih.gov/ntpweb/)
- Known and Probable Carcinogens. American Cancer Society, 2006 (www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_1_3x_Known_and_Probable_Carcinogens.asp?sitearea=PED)