

Mortalité par cancer du poumon et exposition aux oxydes de fer dans une usine sidérurgique française

Cet article est la traduction d'un article paru dans Occupational and Environmental Medicine. Il présente les résultats d'une étude menée dans une usine sidérurgique française sur la mortalité par cancer du poumon et l'exposition aux oxydes de fer.*

* Bourgkard E, Wild P, Courcot B, Diss M et al. - Lung cancer mortality and iron oxide exposure in a French steel-producing factory. *Occup Environ Med.* 2009 ; 66 (3) : 175-81.

En résumé

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'existence éventuelle d'une association entre des expositions aux oxydes de fer et le risque de cancer du poumon parmi les salariés d'une usine sidérurgique française fabriquant de l'acier au carbone. Une cohorte historique a été constituée comprenant tous les salariés embauchés depuis au moins un an entre 1959 et 1997. Les causes de décès ont été déterminées à partir des certificats de décès. Les expositions professionnelles ont été évaluées à l'aide d'une matrice emploi-exposition propre à l'usine, élaborée par un panel de 8 experts, puis validée par des mesures atmosphériques.

La cohorte comptait 16 742 hommes et 959 femmes. Parmi les hommes, la mortalité par cancer du poumon est inférieure à celle de la population de référence locale, mais supérieure à celle de la population de référence française. Aucun excès de décès par cancer du poumon n'a été observé pour les sujets exposés aux oxydes de fer et aucune relation dose-effet n'est mise en évidence avec l'intensité, la durée et l'indice cumulé d'exposition. Un risque de cancer de la vessie statistiquement significatif a été observé parmi les salariés exposés à des brouillards d'huiles, avec une tendance statistiquement significative en fonction de l'intensité, de la durée et de l'indice cumulé d'exposition.

Cependant, l'effet cancérigène des oxydes de fer reste flou en raison de la présence d'expositions concomitantes à d'autres agents connus pour leur effet cancérigène. Dans les mines de fer, des expositions au radon, aux échappements de moteurs diesel et un tabagisme excessif ont été observées [12, 13]. Dans les fonderies de fer et d'acier, l'exposition professionnelle comprend non seulement les fumées de métaux (oxydes de fer, chrome, nickel, selon le type de métal), mais aussi la poussière de silice cristalline et les produits de pyrolyse émis par les liants des moules et les noyaux de fonderie au moment de leur chauffage (notamment des HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques) [7, 12]. Chez les soudeurs travaillant l'acier doux ou l'acier inoxydable, les résultats et les conclusions des études restent difficiles à évaluer en ce qui concerne les oxydes de fer, en raison de la présence possible d'expositions concomitantes à des cancérigènes présents dans les fumées produites par l'activité de soudage, dans l'environnement des soudeurs (protection individuelle contenant de l'amiante) et lors de la consommation de tabac [8]. Dans les industries productrices de fer et d'acier, certaines études ont suggéré un risque de cancer du poumon [9-11], tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence d'excès [14-16]. Cependant, ces études ont analysé la mortalité par cancer du poumon principalement par atelier ou par catégorie d'emploi, mais pas en termes d'exposition professionnelle et, notamment, aux oxydes de fer.

Il n'existe pas de preuve épidémiologique d'un éventuel effet cancérigène spécifique des oxydes de fer rencontrés lors d'activités professionnelles, car la plupart des études épidémiologiques ne tiennent pas compte des autres nuisances pouvant survenir sur certains lieux de travail et connus pour leurs effets cancérigènes. Dans les études expérimentales, l'effet cancérigène des oxydes de fer chez les animaux n'a pas été mis en évidence lorsqu'ils sont étudiés seuls. Un effet canc-

BOURGKARD E. ⁽¹⁾,
WILD P. ⁽¹⁾, COURCOT B. ⁽²⁾,
DISS M. ⁽²⁾, ETTLINGER J. ⁽²⁾,
GOUTET P. ⁽³⁾, HÉMON D. ⁽⁴⁾,
MARQUIS N. ⁽⁶⁾, MUR J.M. ⁽⁷⁾,
RIGAL C. ⁽²⁾, ROHN-
JANSSENS M.P. ⁽²⁾,
MOULIN J.J. ⁽¹⁾

(1) Institut national de recherche et de sécurité (INRS), département Épidémiologie en entreprise, Vandœuvre, France

(2) Service de santé au travail, ARCELOR, Dunkerque, France

(3) Health & Safety, ARCELOR, Luxembourg

(4) LICE, Vandœuvre, France

(5) Inserm, U754, Université Paris Sud 11, IFR69, Villejuif, France

(6) LECES Environnement, Maizières-lès-Metz, France

(7) INRS, Direction scientifique, Vandœuvre, France ; Inserm, U420, Nancy, France

Plusieurs études épidémiologiques ont décrit des risques accrus de cancer du poumon dans des industries génératrices d'expositions aux oxydes de fer : extraction de minerai de fer [1-5], fonderies de fer et d'acier [6, 7], processus de soudage d'acier doux et d'acier inoxydable [8] et production de fer et d'acier [9-11].

rogène des oxydes de fer a cependant été observé lorsqu'ils sont associés au benzo[a]pyrène (B[a]P). Les particules d'oxyde ferreux ont été considérées comme des co-facteurs [7, 12, 13, 17].

Les expositions aux oxydes de fer sont fréquemment rencontrées dans l'industrie. Il semble indispensable d'étudier leur éventuel effet cancérigène dans le cadre d'une étude épidémiologique. Cet article présente les résultats d'une étude de mortalité réalisée dans une usine sidérurgique française produisant de l'acier au carbone. Le but de cette étude est d'évaluer l'association éventuelle entre des expositions aux oxydes de fer et la mortalité par cancer du poumon, en tenant compte des principaux facteurs de confusion possibles professionnels (HAP, silice, amiante) et non professionnels (tabac).

Population et méthodes

Le protocole de recherche a été approuvé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Paris, France).

POPULATION ÉTUDIÉE ET SUIVI

La cohorte historique est constituée par l'ensemble des salariés, hommes et femmes, embauchés dans une usine sidérurgique française produisant de l'acier au carbone depuis au moins une année entre le 1^{er} janvier 1959, date d'ouverture de l'usine, et le 30 juin 1997, date de recueil des données. Les informations relatives à l'état civil (nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance) et à l'histoire professionnelle (date d'embauche et liste des emplois successivement occupés dans l'usine, avec les dates de début et de fin) ont été extraites des bases de données administratives. Les habitudes tabagiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux de l'usine. Cette information avait été recueillie par le médecin du travail lors des examens cliniques annuels des salariés.

La cohorte a été suivie en mortalité du 1^{er} janvier 1968 au 31 décembre 1998. Le statut vital de tous les sujets a été obtenu : (1) par une recherche dans la base de données nationale informatisée qui répertorie tous les sujets décédés en France depuis 1978 (fichier 7bis de l'INSEE), (2) en contactant les bureaux d'état civil des lieux de naissance des personnes nées en France, (3) en contactant le Service central d'état civil de Nantes (ministère des Affaires étrangères) chargé des personnes nées à l'étranger. La cause du décès a été déterminée en appariant le fichier des personnes décé-

dées avec le fichier national français des causes de décès, créé en 1968 (CépiDc de l'Inserm). Ce fichier étant anonyme, la comparaison s'est faite à partir des données suivantes : sexe, date de naissance, date de décès et lieu de décès. Les causes des décès ont été déterminées à partir des certificats de décès codés selon la Classification internationale des maladies (CIM) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 8^e révision pour les décès survenus entre 1968 et 1978 [18], 9^e révision pour les décès survenus après 1979 [19].

ÉVALUATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Les expositions professionnelles présentes et passées ont été évaluées à l'aide d'une matrice emploi-exposition (MEE) spécifique à l'usine sidérurgique. Elle est basée sur l'histoire professionnelle des sujets. La MEE a été élaborée par un groupe de 8 experts comprenant deux épidémiologistes, deux hygiénistes du travail et quatre médecins du travail exerçant dans l'usine.

Son élaboration s'est déroulée en quatre étapes :

Recueil d'informations sur les expositions et les conditions de travail

Des visites sur les lieux de travail dans l'usine ont fourni des informations sur les processus de production actuels, les conditions de travail, les systèmes de ventilation. Des entretiens avec d'anciens salariés et l'examen de documents historiques ont permis une comparaison entre les postes de travail présents et passés.

Définition des lignes et des colonnes de la MEE

Les carrières professionnelles individuelles étaient décrites à travers les intitulés des postes de travail successivement occupés dans l'usine, les dates correspondantes et les départements (cokerie, agglomération, hauts fourneaux, aciérie, laminoir à chaud, laminoir à tôles épaisses, stocks et approvisionnement, maintenance, transport, recherche, unité support). Les intitulés des postes ont été regroupés en 264 groupes d'expositions similaires basés sur la répartition topographique des ateliers et/ou les tâches des salariés. Ces groupes d'emplois ont été séparés en différentes périodes de temps, selon l'évolution historique des expositions. Un total de 390 postes-périodes représentant les lignes de la MEE a ainsi été défini. Tous les agents cancérigènes potentiels connus ont été codés dans la matrice (colonnes de la MEE) : oxydes de fer, hydrocarbures aromatiques

polycycliques (HAP), silice, amiante et brouillards d'huiles, ainsi que les poussières totales.

Définition de la procédure de codage

Un code d'intensité d'exposition selon une échelle de 0 à 5 a été défini pour les poussières totales, et selon une échelle de 0 à 3 pour les oxydes de fer, l'amiante, les HAP, la silice et les brouillards d'huiles. Pour chacune de ces nuisances, les experts ont identifié des emplois types correspondant à chaque niveau des codes d'intensité. Ces groupes d'emploi ont été utilisés comme groupes de référence dans toute la procédure de codage. Cependant, au cours de cette procédure, les experts ont ajouté un autre code d'intensité pour une faible exposition aux oxydes de fer, à l'amiante, aux HAP et à la silice. Ils ont donc introduit une catégorie supplémentaire notée « ε » entre les codes d'intensité 0 et 1, qui correspond à une exposition très faible. Par ailleurs, la fréquence d'exposition a été codée en tenant compte du pourcentage de temps de travail exposant à un niveau d'intensité donné, selon les catégories suivantes : 1 %, 1-10 %, 10-30 %, 30-50 %, > 50 %. Enfin, les experts ont codé la fiabilité dans l'évaluation de l'intensité et de la fréquence : désaccord entre les experts, quelques doutes à propos du code, consensus entre les experts.

Codage

Pour chaque nuisance, les codes ont été attribués à chaque groupe *postes-périodes* sur la base des informations recueillies, lors de réunions plénières successives des experts. Les décisions de codage ont été atteintes par consensus. Quand les experts étaient en désaccord, un codage minimum était adopté par consensus et le désaccord était noté dans le code de fiabilité. Afin de corriger une possible dérive du codage, les groupes *postes-périodes* ont été rassemblés selon les codes d'intensité attribués et l'homogénéité du codage des groupes *postes-périodes* a été réexaminée de manière critique par les experts.

Les expositions aux oxydes de fer, à l'amiante, aux HAP et à la silice ont été exprimées de différentes façons : intensité d'exposition, niveau maximal d'exposition dans l'histoire professionnelle, durée d'exposition à une intensité ≥ 2 , indice cumulé d'exposition pondéré par la fréquence défini par la somme, sur l'ensemble des postes de travail occupés par le salarié, des produits : intensité x durée d'exposition x pourcentage du temps de travail (fréquence).

Comme les experts codant les niveaux d'exposition ignoraient tout des résultats des mesurages atmosphé-

riques d'exposition réalisés dans l'usine, la MEE a pu être validée en comparant les niveaux d'intensité d'exposition attribués et les mesures atmosphériques historiques disponibles. Seules les mesures des poussières totales et du benzo[a]pyrène (B[a]P) existaient en nombre suffisant pour permettre une telle validation. Cependant, elles n'étaient disponibles qu'à partir de 1980. Les corrélations entre les codes d'intensité de la MEE et les mesures des poussières totales ou du B[a]P ont été évaluées en effectuant une régression des mesures log-transformées en fonction des codes d'intensité correspondants.

Pour placer ces résultats dans une perspective plus quantitative, des doses cumulées et moyennes d'exposition ont été calculées sur l'histoire professionnelle de chaque sujet de l'étude pour les poussières totales et le B[a]P à partir de tous les éléments disponibles, à savoir : l'histoire professionnelle de la personne et les estimations quantitatives de concentration pour chaque code de la MEE obtenues à partir des prédictions des régressions réalisées sur les mesures atmosphériques historiques disponibles. De plus, des niveaux moyens approximatifs d'exposition au fer total ont été estimés à partir de quelques estimations de pourcentages de fer total présent dans les poussières totales. Ces données étaient disponibles pour quatre services de l'usine.

ANALYSE STATISTIQUE

Comparaisons externes

Les taux de mortalité de la cohorte avec les taux de mortalité locaux (département du Nord) et français considérés comme références externes, ont été comparés selon les méthodes décrites par Breslow et Day [20]. Les personnes-années ont été calculées pour chaque sujet à partir du 1^{er} janvier 1968 ou de la date d'embauche si ultérieure et jusqu'au 31 décembre 1998, ou plus tôt dans les cas de décès. Les sujets décédés ou perdus de vue avant 1968 ont été exclus de l'analyse statistique. Le suivi des sujets perdus de vue après 1968 s'arrête à leur date de sortie de l'usine. Le suivi des salariés nés à l'étranger est également interrompu à leur date de sortie de l'entreprise en raison des informations incomplètes concernant leur statut vital. Les nombres attendus, standardisés sur l'âge et la période, ont été obtenus à l'aide des taux de référence correspondants. Les nombres de décès observés ont été comparés aux nombres attendus en calculant le ratio standardisé de mortalité (Standardized Mortality Ratio, SMR). Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés en faisant l'hypothèse d'une distribution de Poisson [20].

Comparaisons internes

L'analyse statistique a été conduite sur les paramètres d'exposition quantitatifs et qualitatifs évalués par la MEE sur la base des histoires professionnelles. Pour tenir compte du temps de latence des cancers du poumon et de la vessie, une période de latence de 10 ans a été introduite dans le calcul des paramètres d'exposition.

Deux séries d'analyses statistiques ont été conduites : premièrement, une régression de Poisson dans laquelle les effets de l'âge et de la période ont été pris en compte en incluant les nombres de cas attendus comme *offset* et deuxièmement, une régression de Cox avec l'âge comme principale variable temporelle et des variables d'exposition variant au cours du temps. Les résultats de la régression de Poisson ont été exprimés sous forme de risques relatifs (RR) de groupes d'exposition dépendants du temps chez des exposés comparativement à des non-exposés. La constitution des groupes d'exposition est basée sur un découpage *a priori* des différentes variables d'exposition quantitatives : durée d'exposition à une intensité ≥ 2 (1-10 ans, > 10 ans pour oxydes de fer et amiante ; 1-5 ans, > 5 ans pour HAP et silice), ainsi que les quartiles de l'indice cumulé d'exposition, calculés sur le groupe des cas de cancer du poumon exposés. Pour les brouillards d'huiles, les paramètres d'exposition ont été exprimés comme suit : durée d'exposition à une intensité ≥ 1 recodé en non-exposé, 1-9 ans, > 9 ans et la médiane de la variable d'exposition cumulée calculée parmi les cas de cancer de la vessie exposés. Pour chaque variable d'exposition discrète, la tendance entre les classes d'exposition a été estimée à l'aide de la régression de Poisson [20]. Un RR par classe croissante d'exposition et un intervalle de confiance à 95 % ont été estimés. Les analyses ont été conduites en tenant compte de tous les facteurs de confusion potentiels disponibles, c'est-à-dire les habitudes tabagiques et les expositions professionnelles aux agents cancérigènes figurant dans la MEE (amiante, HAP, silice). L'information relative au tabagisme a été définie par non-fumeur, fumeur, ancien fumeur et une catégorie habitudes tabagiques inconnues. Comme les informations sur les habitudes tabagiques n'étaient disponibles que pour un sous-ensemble de la cohorte, l'effet confondant du tabac sur la relation entre l'exposition et la mortalité a été évalué en comparant les RR bruts et ajustés parmi les salariés dont les habitudes tabagiques étaient connues. La sur-dispersion dans la régression de Poisson a été testée par l'analyse de la déviance. La régression de Cox a été utilisée pour obtenir des risques relatifs par unité des variables d'exposition quantitatives continues.

Les analyses statistiques ont été conduites avec le logiciel STATA (Stata, College Station, TX, USA).

Résultats

DESCRIPTIONS DE LA COHORTE

La cohorte est composée de 17 701 sujets (16 742 hommes, 959 femmes), soit 400 217 personnes-années (*tableau 1*). La durée de suivi moyenne est de 22,7 ans pour les hommes et 21,8 ans pour les femmes. Un total de 1 086 sujets, principalement nés à l'étranger, est considéré perdu de vue. La plupart des sujets (86,2 %) ont été embauchés entre 1959 et 1980. Le nombre total de décès est de 2 367 et leurs causes ont été retrouvées dans 96,5 % des cas. Les informations sur les habitudes tabagiques ont été recueillies pour 12 797 sujets (72,3 %).

Chez les hommes, la mortalité globale observée est inférieure à celle attendue par rapport à la population de référence locale (Obs=2338, SMR=0,81 ; IC95 % 0,78-0,85) et supérieure à celle attendue par rapport à la population de référence française (SMR=1,10 ; IC95 % 1,06-1,15). Pour le cancer du poumon, le SMR est égal à 0,89 (Obs=233 ; IC95 % 0,78-1,01 – taux locaux) et à 1,30 (IC95 % 1,15-1,48 – taux français). Aucune tendance n'a été observée en fonction de la période de décès, de l'âge au moment du décès, de la durée depuis la première embauche, de la durée d'emploi, de la période de première embauche et de l'âge à la première embauche.

Chez les femmes, la mortalité toutes causes est nettement inférieure à celle attendue, en comparaison avec la population locale (Obs=29, SMR=0,57 ; IC95 % 0,38-0,82) et avec la population française (SMR=0,75 ; IC95 % 0,50-1,08).

ÉVALUATION DES EXPOSITIONS

Pour chaque exposition, des emplois types correspondant à chaque niveau des codes d'intensité ont servi de référence dans la procédure de codage. Pour les oxydes de fer, les expositions maximales ont été attribuées au plancher de l'aciérie ou des hauts fourneaux avant l'installation de systèmes de ventilation. Le code non-exposé a été associé à la cokerie. Pour l'amiante, le parc à minerais a été considéré comme non-exposé et les fours pits ont été associés aux lieux les plus exposés, bien que l'exposition soit sans doute nettement inférieure à celle des industries de l'amiante. Les plus fortes expositions aux HAP ont concerné le sommet des fours de la cokerie, tandis qu'aucune ex-

Description de la cohorte étudiée.

TABLEAU I

	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
Sujets	16 742		959	
Personnes-années	379 294		20 923	
Perdus de vue	1 069	6,4	17	1,8
Date d'embauche				
1959-1969	5 760	34,4	283	29,5
1970-1979	8 806	52,6	403	42,0
1980-1989	1 599	9,6	180	18,8
1990-1997	577	3,4	93	9,7
Décès				
Toutes causes	2 338	14,0	29	3,0
Causes inconnues	83	3,6	1	3,4
Habitudes tabagiques				
Inconnues	4 517	27,0	387	40,4
Connues				
Non-fumeur	2 654	21,7	394	68,9
Fumeur	6 329	51,8	118	20,6
Ancien fumeur	3 242	26,5	60	10,5

position aux HAP n'a été attribuée au parc à minerais. Pour la silice, l'exposition maximale a été associée aux tâches des maçons fumistes, tandis que les hauts fourneaux ont été codés comme non-exposés à la silice. Les plus forts niveaux d'exposition aux brouillards d'huiles ont concerné les machines-outils et l'absence d'exposition a été codée pour l'agglomération et les hauts fourneaux.

Les experts sont parvenus à un consensus pour la plupart des codages : pour le code d'intensité, les pourcentages des groupes d'emploi ayant conduit à un désaccord entre les experts étaient de 4,6 % (oxydes de fer), 5,6 % (amiante), 9,2 % (HAP), 13,0 % (silice) et 2,8 % (brouillards d'huiles). Les pourcentages correspondants pour les codes de fréquence étaient respectivement de 4,1 %, 4,9 %, 8,2 %, 8,7 % et 2,8 %.

Un total de 973 mesures des poussières totales atmosphériques (412 mesures individuelles et 561 mesures d'ambiance) et 372 mesures de B[a]P (177 mesures individuelles et 195 mesures d'ambiance) a pu être identifié (tableau II). Les moyennes géométriques et arithmétiques montrent une tendance croissante selon les codes MEE, sauf pour le niveau 5 pour les mesures individuelles et d'ambiance des poussières totales (voir également [21]) et pour le niveau 1 de la moyenne arithmétique des mesures d'ambiance de B[a]P. La moyenne arithmétique élevée, observée pour les mesures d'ambiance de B[a]P pour les postes classés au niveau 1, est due à deux mesures assez élevées obtenues lors d'une activité occasionnelle au niveau d'un haut fourneau. En ignorant ces deux valeurs, la moyenne arithmétique pour ce groupe est

inférieure à l'exposition des postes classés au niveau 2 (moyenne arithmétique de B[a]P : 1,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Les régressions linéaires des mesures atmosphériques log-transformées en fonction des codes d'intensité attribués dans la MEE montrent des tendances croissantes statistiquement significatives pour les poussières totales ($p < 0,0001$) et pour B[a]P ($p < 0,0001$).

Les mesures atmosphériques des poussières totales dans l'usine révèlent un large gradient d'exposition : 10 % des mesures individuelles et 30 % des mesures d'ambiance sont supérieures à 10 mg/m^3 . Parmi les sujets de la cohorte, 59 % ont été exposés aux poussières totales avec un niveau d'intensité ≥ 3 , correspondant à des mesures moyennes supérieures à 2,5 mg/m^3 et 48,3 % ont été exposés à un niveau ≥ 4 , dont 39,1 % à un niveau ≥ 5 , correspondant à des mesures moyennes dépassant 5 mg/m^3 (tableau II).

La médiane de l'indice cumulé d'exposition aux poussières totales, estimée pour chaque sujet, est égale à 41,2 $\text{mg}/\text{m}^3\cdot\text{ans}$ et 90 % des sujets exposés sont au-dessous de 203,6 $\text{mg}/\text{m}^3\cdot\text{ans}$. Les quartiles des concentrations en poussières totales sont de 1,78 ; 3,22 et 8,48 mg/m^3 respectivement. Le pourcentage de fer total dans les poussières totales est compris entre 10 % et 50 %, selon les secteurs de l'usine (données non présentées). Les quartiles des concentrations en fer total varient donc de 0,18 ; 0,32 et 0,85 mg/m^3 pour une teneur en fer total de 10 % à 0,89 ; 1,61 et 4,24 mg/m^3 pour une teneur en fer total de 50 %.

La médiane de l'indice cumulé d'exposition au B[a]P est de 3,61 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{ans}$ et 90 % des sujets exposés sont au-dessous de 20,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{ans}$. Les quartiles des

TABLEAU II

Correspondance entre les codes d'intensité de la MEE attribués par les experts et les mesures atmosphériques conduites dans l'usine entre 1980 et 2000, pour les poussières totales et pour B[a]P*.

Codes intensité MEE	Nombre de mesures	Moyennes arithmétiques	Minimum	Maximum	Moyennes géométriques	Écart-type géométrique
Poussières totales (mg/m³)**						
Mesures individuelles						
0	0					
ε	0					
1	18	0,81	0,15	2,04	0,66	2,05
2	69	2,57	0,05	54,4	1,13	2,78
3	55	2,47	0,11	7,45	1,57	2,95
4	143	7,64	0,15	86,4	4,57	2,62
5	127	5,44	0,05	114,0	1,82	4,22
Total	412					
Mesures d'ambiance						
0	0					
ε	0					
1	2	0,36	0,23	0,49	0,34	1,71
2	97	1,82	0,16	11,2	1,38	2,20
3	10	3,28	0,47	8,56	2,42	2,42
4	250	5,15	0,18	35,8	3,00	2,89
5	202	22,8	0,75	128,0	14,9	2,57
Total	561					
B[a]P* (µg/m³)***						
Mesures individuelles						
0	4	0,07	0,01	0,23	0,03	3,94
ε	9	0,02	0,01	0,05	0,02	1,69
1	34	0,83	0,02	8,74	0,22	5,28
2	56	7,65	0,01	319,7	0,50	6,11
3	74	13,43	0,01	312,0	2,82	5,73
Total	177					
Mesures d'ambiance						
0	0					
ε	0					
1	24	11,5	0,02	220,2	0,49	10,1
2	78	2,44	0,01	13,4	0,49	9,10
3	93	32,0	0,05	264,0	17,2	4,03
Total	195					

* Benzo[a]Pyrène
 ** $\ln(\text{mesures des poussières totales}) = -0,98 + 0,57 \text{ codes d'intensité poussières totales}$ ($p < 0,0001$)
 *** $\ln(\text{mesures de B[a]P}) = -3,94 + 1,92 \text{ codes d'intensité B[a]P}$ ($p < 0,0001$)

concentrations en B[a]P calculés pour chaque sujet sont de 0,14 ; 0,34 ; 0,56 µg/m³, respectivement.

HABITUDES TABAGIQUES, AMIANTE, HAP, SILICE ET CANCER DU POUMON

Estimés à partir de la régression de Poisson, les RR bruts de cancer du poumon sont de 6,82 pour les anciens fumeurs et de 26,22 pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (tableau III). De même, le RR aug-

mente avec le nombre moyen de cigarettes fumées, avec des RR de 15,1 (IC95 % 3,31-69,0) pour 1-5 cigarettes/jour ; 22,5 (IC95 % 5,39-93,6) pour 6-10 ; 24,7 (IC95 % 5,73-106,4) pour 11-15 ; 29,2 (IC95 % 7,10-120,0) pour 16-20 et 53,5 (IC95 % 12,9-222,7) pour > 20 cigarettes/jour.

Pour des niveaux d'exposition estimés faibles à l'amiante, aux HAP et à la silice, les RR ajustés réciproquement sur amiante, HAP et silice ne sont pas élevés (tableau III) et aucune relation dose-effet n'apparaît entre les différents paramètres d'exposition à ces agents et la mortalité par cancer du poumon. Aucun

Nombres observés de décès (Obs) et RR ajustés (RR adj) pour le cancer du poumon selon les habitudes tabagiques et les expositions professionnelles autres que les oxydes de fer estimées à partir de la matrice MEE (exposé à un niveau d'intensité ≥ 2), régressions de Poisson multiples, chez les hommes.

Hommes			
	Obs	RR brut	(IC95 %)
Habitudes tabagiques*			
Non-fumeur	2	1,00	
Ancien fumeur	18	6,82	(1,58 - 29,4)
Fumeur	148	26,22	(6,50 - 105,8)
Autres expositions que oxydes de fer selon MEE			
	Obs	RR adj**	(IC95 %)
Amiante			
Niveaux 0, ϵ , I	117	1,00	
Niveaux 2, 3	116	1,13	(0,87 - 1,47)
HAP***			
Niveaux 0, ϵ , I	219	1,00	
Niveaux 2, 3	14	1,02	(0,59 - 1,76)
Silice			
Niveaux 0, ϵ , I	210	1,00	
Niveaux 2, 3	23	1,13	(0,73 - 1,75)

* Parmi les salariés ayant des habitudes tabagiques connues ;
 ** RR ajustés sur amiante, HAP et/ou silice ;
 *** Hydrocarbures aromatiques polycycliques.
 Hypothèse du modèle de régression de Poisson : aucune sur-dispersion n'a été détectée.

effet de confusion dû au tabagisme n'a pu être détecté en ajustant sur les habitudes tabagiques.

AUTRES RÉSULTATS : BROUILLARDS D'HUILES ET CANCER DE LA VESSIE

OXYDES DE FER ET CANCER DU POUMON

Le **tableau IV** donne les RR de cancer du poumon pour les oxydes de fer, ajustés sur amiante, HAP et silice. Pour tous les sujets exposés à un niveau d'intensité ≥ 2 , le RR ajusté, basé sur 64 cas exposés, est inférieur à l'unité (RR=0,80 ; IC95 % 0,55-1,17). Aucune relation dose-effet n'est observée dans les modèles de régression de Poisson avec le niveau maximal d'exposition (RR par classe croissante 0,98 ; IC95 % 0,87-1,10), durée de l'exposition à un niveau d'intensité ≥ 2 (RR=0,82 par période ; IC95 % 0,62-1,07), et par quartile de l'indice cumulé d'exposition pondéré par la fréquence (RR=1,00 ; IC95 % 0,89-1,12). Cependant, un risque relatif modérément élevé est observé dans la catégorie ϵ du niveau maximal d'exposition (RR=1,39 ; IC95 % 0,96-2,00).

Parmi les salariés ayant des habitudes tabagiques connues, ont été comparés les RR ajustés et non ajustés sur les habitudes tabagiques dans les modèles de régression de Poisson. Aucune différence n'a été observée pour les quatre paramètres d'exposition.

Dans le cadre d'une analyse systématique de toutes les causes de décès, un excès de décès par cancers de la vessie statistiquement significatif a été observé parmi les salariés exposés à des brouillards d'huiles (RR=2,44 ; IC95 % 1,06-5,60) par rapport à ceux non exposés (**tableau V**). Ce risque augmente de manière statistiquement significative avec le niveau maximal d'exposition (RR=1,57 ; IC95 % 1,13-2,19), la durée d'exposition à un niveau d'intensité ≥ 1 (RR=1,85 ; IC95 % 1,07-3,19) et par quartile de l'indice cumulé pondéré par la fréquence (RR=1,69 ; IC95 % 1,03-2,79). Les ajustements sur les habitudes tabagiques réalisés parmi les salariés ayant cette information connue n'ont pas modifié les résultats.

À l'aide d'une régression de Cox, les résultats obtenus, pour les variables d'exposition dans leur forme continue, sont qualitativement similaires. Cependant, les tendances croissantes observées pour la durée d'exposition (RR_{par classe de 10 ans} 1,52 ; IC95 % 0,71-3,24) et pour l'indice cumulé pondéré par la fréquence (RR_{par classe de 0,15} 1,03 ; IC95 % 0,99-1,07) sont moins prononcées et statistiquement non significatives.

TABLEAU IV

Nombres observés de décès (Obs), RR ajustés (RR adj*) et IC95 % pour le cancer du poumon en fonction des expositions aux oxydes de fer, à partir de régressions de Poisson multiples, chez les hommes.

Oxydes de fer	Hommes		
	Obs	RR adj*	(IC95 %)
Niveaux d'intensité			
0, ε, 1	169	1,00	
2, 3	64	0,80	(0,55 - 1,17)
Niveau maximal d'exposition			
Non-exposé	69	1,00	
ε	58	1,39	(0,96 - 2,00)
1	42	1,12	(0,73 - 1,71)
2	18	0,83	(0,45 - 1,53)
3	46	1,00	(0,61 - 1,66)
	Tendance**	0,98	(0,87 - 1,10)
Durée d'exposition (niveau d'intensité ≥ 2)			
Non-exposé	169	1,00	
1-10 ans	49	0,87	(0,58 - 1,29)
≥ 11 ans	15	0,64	(0,35 - 1,15)
	Tendance***	0,82	(0,62 - 1,07)
Indice cumulé pondéré par la fréquence (intensité.fréquence.ans)			
Non-exposé	69	1,00	
] 0 - 0,02	41	1,30	(0,86 - 1,95)
0,02 - 0,41	41	1,35	(0,90 - 2,03)
0,41 - 3,81	41	0,99	(0,63 - 1,56)
> 3,81	41	1,03	(0,63 - 1,70)
	Tendance****	1,00	(0,89 - 1,12)

* RR ajustés sur amiante, HAP et silice (niveau d'intensité ≥ 2)
 ** RR par niveau croissant ;
 *** RR par classe croissante d'exposition : non-exposé=0, 1-10 ans=1, ≥ 11 ans=2 ;
 **** RR par classe croissante d'exposition : non-exposé=0 ; ≤ 0,02=1 ; 0,02-0,41=2 ; 0,41-3,81=3 ; > 3,81=4.

Hypothèse du modèle de régression de Poisson : aucune sur-dispersion n'a été détectée.

Discussion

Cette étude s'est concentrée sur le risque potentiel de cancer du poumon associé à une exposition aux oxydes de fer. Elle n'est pas parvenue à détecter une telle relation, malgré une vaste cohorte et une évaluation approfondie des expositions. Cependant, un excès de décès par cancer de la vessie statistiquement significatif a été observé parmi les salariés exposés à des brouillards d'huiles, par rapport à ceux non-exposés.

L'étude de cette association dans une grande usine, plutôt récente, a permis d'estimer les risques professionnels associés à des niveaux d'exposition qui sont plus proches des niveaux actuels que dans la plupart des études de cohortes publiées [9-11, 14-16]. En effet, celles-ci décrivent des usines de la fin du XIX^e siècle ou du début du XX^e siècle. L'absence d'association présentée dans cette étude entre les expositions aux oxydes de fer et la mortalité par cancer du poumon doit

cependant être analysée du point de vue de la pertinence des informations recueillies sur l'exposition et les facteurs de confusion.

MÉTHODES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La définition de la cohorte est la plus complète possible. Elle comprend tous les salariés embauchés dans l'usine depuis sa date d'ouverture et compte donc un grand nombre de personnes. Seuls les sujets employés pendant moins de un an ont été exclus. Ils correspondent à deux populations particulières. Premièrement, des remplaçants pendant les congés, représentés essentiellement par des étudiants dont les parents appartiennent aux effectifs de l'usine. Deuxièmement, des salariés de courte durée dont les caractéristiques personnelles et professionnelles sont différentes de celles des employés de longue durée et dont les descriptions de mortalité sont difficiles à interpréter [22].

Nombre observés de décès (Obs), RR bruts et IC95 % pour le cancer de la vessie en fonction des brouillards d'huiles, à partir de régressions de Poisson multiples, chez les hommes.

Brouillards d'huiles	Hommes		
	Obs	RR brut	(IC95 %)
Niveaux d'intensité			
0	18	1,00	
1-3	8	2,44	(1,06 - 5,60)
Niveau maximal d'exposition			
Non-exposé	18	1,00	
1	1	0,81	(0,11 - 6,05)
2	3	3,15	(0,93 - 10,71)
3	4	3,65	(1,24 - 10,80)
	Tendance*	1,57	(1,13 - 2,19)
Durée d'exposition (niveau d'intensité ≥ 1)			
Non-exposé	18	1,00	
1-9 ans	5	2,14	(0,80 - 5,77)
≥ 10 ans	3	3,16	(0,93 - 10,71)
	Tendance**	1,85	(1,07 - 3,19)
Indice cumulé pondéré par la fréquence (intensité.fréquence.ans)			
Non-exposé	18	1,00	
] 0 - 0,15	4	2,27	(0,77 - 6,72)
> 0,15	4	2,63	(0,89 - 7,76)
	Tendance***	1,69	(1,03 - 2,79)

* RR par niveau croissant ;
 ** RR par classe croissante d'exposition : non-exposé=0 ; 1-9 ans=1 ; ≥10 ans=2 ;
 *** RR par classe croissante d'exposition : non-exposé=0 ; ≤0,15=1 ; >0,15=2.

Hypothèse du modèle de régression de Poisson : aucune sur-dispersion n'a été détectée.

Les résultats des comparaisons externes de la mortalité de la cohorte sont très différents selon les populations de référence utilisées. Cependant, les comparaisons internes ne sont pas concernées par ce problème. C'est pourquoi, les RR internes constituent les principaux résultats de cet article.

ÉVALUATION DES EXPOSITIONS

La pertinence de l'évaluation des expositions dépend de la précision des carrières professionnelles et de la précision des expositions estimées pour chaque poste. Les histoires professionnelles individuelles figurant dans les bases de données administratives sont complètes et assez détaillées, avec non seulement un intitulé de poste précis et des dates précises, mais aussi avec la localisation du poste dans l'entreprise, le département et le secteur. Une MEE propre à l'usine a été élaborée par un groupe de 8 experts ayant tous une expérience anté-

rieure de l'industrie sidérurgique. Ce groupe comprenait 4 médecins du travail du site, qui ont une connaissance approfondie des conditions de travail. La cohérence du codage des expositions est bonne, puisque seuls quelques désaccords entre les experts ont été codés. De plus, pour les poussières totales et le B[a]P, pour lesquels un nombre suffisant de mesures d'exposition était disponible, les moyennes de ces mesures sont classées comme le prévoit la MEE, fournissant ainsi une validation externe des codes d'intensité. On peut noter que cette validation externe n'a pu être obtenue que parce que les experts ignoraient les résultats des mesurages atmosphériques réalisés dans l'usine.

Parmi les paramètres qualitatifs et quantitatifs d'exposition, le plus intéressant est l'indice cumulé, qui correspond à un dommage incrémental provoqué par l'exposition. Cependant, une augmentation de la dose cumulée est complétée par le niveau maximal et la durée d'exposition. Si l'effet néfaste de l'exposition se limite aux doses élevées, le niveau maximal permet de le détecter. Un effet avec la durée d'exposition, non

confirmé par une analyse avec la dose maximale, pourrait être un indicateur d'une erreur de classification de l'exposition ou de la non prise en compte d'un facteur de confusion associé à l'exposition concernée.

OXYDES DE FER ET CANCER DU POUMON

La présente étude n'a pas mis en évidence de relation entre l'exposition aux oxydes de fer et la mortalité par cancer du poumon, malgré les niveaux relativement élevés des expositions aux oxydes de fer. Le risque relatif modérément élevé dans la catégorie ϵ n'est pas dû à une exposition excessive à l'amiante, à la silice ou aux HAP et est probablement dû au hasard. Comme les poussières totales ont été mesurées dans divers ateliers, et malgré les informations sporadiques disponibles en ce qui concerne le pourcentage de fer total dans les poussières totales, les niveaux d'exposition au fer total ont pu être évalués afin de donner une idée des expositions professionnelles aux oxydes de fer.

Parmi le petit nombre d'études épidémiologiques consacrées aux expositions professionnelles aux oxydes de fer qui tient compte d'autres expositions à d'éventuelles substances cancérigènes, aucun risque de cancer du poumon n'a été observé. Une étude cas-témoins chez des salariés fortement exposés aux oxydes de fer, ainsi qu'à des impuretés contenant de l'arsenic et d'autres métaux, n'a pas observé d'excès de cancer du poumon [23]. Une étude cas-témoins incluse dans une cohorte de salariés produisant de l'acier inoxydable et de l'acier allié en France, qui visait à estimer le risque de cancer du poumon en relation avec des expositions aux métaux et au fer, n'a pas mis en évidence de relation entre le cancer du poumon et l'exposition aux oxydes de fer. L'Odds-Ratio ajusté sur les facteurs de confusion potentiels comme HAP, silice et tabac, était inférieur à 0,50 [24]. Haguenoer et al. [13], dans une revue des études épidémiologiques et expérimentales consacrées aux oxydes de fer, ont considéré Fe_2O_3 comme non cancérigène s'il est pris seul, mais comme un co-cancérigène quand il est associé à des HAP. Dans l'étude présentée ici, un risque de cancer du poumon légèrement augmenté a été observé quand sont considérées l'exposition à la fois aux oxydes de fer et aux HAP à un niveau ≥ 2 . Il est cependant statistiquement non significatif.

AMIANTE ET CANCER DU POUMON

L'amiante est classé comme cancérigène pour les êtres humains (groupe 1) par le CIRC [7]. Dans la présente étude, il n'a pas été observé de RR significative-

ment élevés. Par ailleurs, aucune relation dose-effet n'apparaissait. L'absence d'augmentation du cancer du poumon avec une exposition à l'amiante pourrait être due aux niveaux d'exposition relativement faibles par rapport aux industries dans lesquelles l'amiante constitue une matière première essentielle et fait partie du produit manufacturé. Steenland et Stayner [25], dans le cadre d'une revue des études réalisées sur de vastes cohortes, ont noté des différences importantes de risque entre les salariés de différentes industries. Les risques les plus faibles sont observés dans les secteurs de production de ciment et des produits de friction, tandis que les risques les plus élevés concernent le secteur de l'isolation. Les risques intermédiaires concernent les salariés des mines d'amiante et de l'industrie textile de l'amiante [25]. Dans les usines sidérurgiques, l'amiante est principalement un contaminant de l'environnement, bien qu'il puisse avoir été manipulé dans le cadre de certaines tâches.

HAP ET CANCER DU POUMON

Cette étude n'a pas montré de relation entre la mortalité par cancer du poumon et les expositions aux HAP. Parmi les études conduites dans des cokeries, certaines ont retrouvé des relations dose-effet, tandis que d'autres se sont avérées négatives. Pour des groupes d'exposition ayant une dose cumulée moyenne d'environ $20 \mu g/m^3 \cdot ans$, Hurley et al. [26] ont ainsi constaté un RR inférieur à 1 (RR=0,59 ; IC95 % 0,29-1,06 et RR=0,87 ; IC95 % 0,60-1,22), alors que Reid et al. [27] ont obtenu un RR proche de 1 (RR=1,00 ; IC95 % 0,55-1,68). Avec des niveaux d'exposition estimés proches de ceux observés dans ces études, aucun risque n'a été constaté dans cette étude. Par ailleurs, dans une autre étude conduite parmi des ouvriers de cokeries, Chau et al. [28] ont trouvé un RR égal à 4,33 (IC95 % 1,58-9,40) pour la même dose cumulée moyenne.

SILICE ET CANCER DU POUMON

Le CIRC a classé la silice cristalline inhalée sous la forme de quartz ou de cristobalite, provenant de sources professionnelles, comme cancérigène pour l'homme, sur la base de données épidémiologiques suffisantes, de données animales et de données relatives aux mécanismes biologiques (groupe 1) [29]. Cette étude a montré un RR élevé, mais qui n'est pas statistiquement significatif. De plus, aucune relation dose-effet n'a pu être détectée. Comme pour les HAP et l'amiante, cela peut être une conséquence des niveaux

d'exposition relativement faibles. Freeman et Grossman [30] ont décrit des expositions à la silice sur des lieux de travail aux États-Unis entre 1980 et 1992 durant 1 655 inspections de l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) conduites dans 255 industries. Parmi celles-ci, le secteur « Acieries, hauts fourneaux et laminiers » présentait des niveaux maximaux qui étaient 10 fois inférieurs à la limite d'exposition autorisée pour le quartz respirable, qui est de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (ACGIH, 1998 Threshold Limit Values for chemical substances).

BROUILLARDS D'HUILES ET CANCER DE LA VESSIE

Un excès statistiquement significatif de cancers de la vessie a été observé chez les salariés exposés à des brouillards d'huiles par rapport à ceux non-exposés, ainsi que des relations dose-effet avec le niveau maximal d'exposition, la durée d'exposition et l'indice cumulé en utilisant les régressions de Poisson. Ces résultats étaient toujours observés après ajustement sur les habitudes tabagiques. Cependant, ces tendances devenaient statistiquement non significatives quand on considérait les paramètres d'exposition continus dans le cadre d'un modèle de Cox d'exposition variant dans le temps.

De nombreuses études épidémiologiques consacrées aux risques de cancer liées à des expositions aux brouillards d'huiles ont déjà été publiées. Ces études concernaient principalement des expositions à des aérosols de fluides utilisés dans l'usinage des métaux et ont fait l'objet de plusieurs revues de la littérature [31, 32]. Les cancers de la vessie semblent plus fréquents parmi les machinistes et les mécaniciens comparativement à des témoins, avec des OR compris entre 1,5 et 5,0.

Dans cette étude, les experts de la MEE ont codé la présence de brouillards d'huiles dans les opérations de meulage et d'usinage, près des cages de laminiers dans l'atelier des trains de laminage à chaud, et près des

cages « quarto » dans l'atelier de laminage des tôles épaisses, mais il y a un manque de connaissances sur les caractéristiques tant qualitatives que quantitatives de ces brouillards d'huiles.

Malgré une relation dose-effet statistiquement significative, ce résultat peut être dû aux nombreux tests statistiques réalisés et doit être interprété avec prudence. Une étude approfondie est en cours de préparation, qui comprendra une description détaillée de l'exposition.

Conclusion

La présente étude n'a pas mis en évidence de relation entre l'exposition aux oxydes de fer et la mortalité par cancer du poumon. Ce résultat a été obtenu sur une vaste cohorte, avec une évaluation approfondie des expositions tenant compte des principaux facteurs de confusion professionnels (amiante, HAP, silice) et non professionnels (tabac). Un excès de mortalité par cancer de la vessie a été observé chez les salariés exposés aux brouillards d'huiles.

Points à retenir

Cette étude n'a pas mis en évidence de relation entre les expositions aux oxydes de fer rencontrées dans la sidérurgie et la mortalité par cancer du poumon après prise en compte des facteurs de confusion professionnels (amiante, HAP, silice) et non-professionnels (tabac).

Cette étude a montré un excès de décès par cancer de la vessie statistiquement significatif parmi les salariés exposés aux brouillards d'huiles par rapport à ceux non-exposés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FAULDS JS, STEWART MJ - Carcinoma of the lung in haematite miners. *J Pathol Bacteriol.* 1956 ; 72 : 353-67.
- [2] BOYD JT, DOLL R, FAULDS JS, LEIPER J - Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. *Br J Ind Med.* 1970 ; 27 (2) : 97-105.
- [3] EDLING C - Lung cancer and smoking in a group of iron ore miners. *Am J Ind Med.* 1982 ; 3 (2) : 191-99.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 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 : 440 p.
- [8] MOULIN JJ - A meta-analysis of epidemiologic studies of lung cancer in welders. *Scand J Work Environ Health.* 1997 ; 23 (2) : 104-13.
- [9] RADFORD EP - Cancer mortality in the steel industry. The steel industry, Part V: Carcinogenesis in the metal industry, 1976 : 228-38.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] STOKINGER HE - A review of world literature finds iron oxides noncarcinogenic. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1984 ; 45 (2) : 127-33.
- [13] 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.
- [14] HURLEY JF, MILLER BG, JACOBSEN M - Mortality 1967-1977 of industrial workers and ex workers from the British steel industry: further analyses. Historical Research Report TM/90/07. Institute of Occupational Medicine, 1990 (www.iom-world.org/pubs/IOM_TM9007.pdf).
- [15] MOULIN JJ, LAFONTAINE M, MANTOUT B, BELANGER A ET AL. - La mortalité par cancers broncho-pulmonaires parmi les salariés de deux usines sidérurgiques. *Rev Épidémiol Santé Publique.* 1995 ; 43 (2) : 107-21.
- [16] GOLOVKOVA NP, IAKOVLEVA TP, LESKINA LM, MIKHAILOVA NS - Epidemiologic study of mortality of workers of metallurgy enterprise in Nizhni Tagil. *Med Tr Prom Ekol.* 1997 ; 4 : 3-7. (résumé)
- [17] STENHOFF D, MOHR U, HAHNEMANN S - Carcinogenesis studies with iron oxides. *Exp Pathol.* 1991 ; 43 (3-4) : 189-94.
- [18] Manuel de la classification internationale des maladies, blessures et causes de décès. 8^e révision. Genève : OMS ; 1968 : 501 p.
- [19] Manuel de la classification internationale des maladies, blessures et causes de décès. 9^e révision. Genève : OMS ; 1978 : 781 p.
- [20] BRESLOW NE, DAY NE (Eds) - Statistical Methods in Cancer Research. Volume II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publications n° 82. IARC : Lyon ; 1987 : 415 p.
- [21] WILD P, SAULEAU EA, BOURGKARD E, MOULIN JJ - Combining expert ratings and exposure measurements: a random effect paradigm. *Ann Occup Hyg.* 2002 ; 46 (5) : 479-87.
- Comment in: *Ann Occup Hyg.* 2003 ; 47 (1) : 89 ; author reply 90.
- [22] DOLL R - Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 1985 ; 14 (1) : 22-31.
- [23] AXELSON O, SJÖBERG A - Cancer incidence and exposure to iron oxide dust. *J Occup Med.* 1979 ; 21 (6) : 419-22.
- [24] 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.
- [25] STEENLAND K, STAYNER L - Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 ; 8 (3) : 491-503.
- [26] HURLEY JF, ARCHIBALD RM, COLLINGS PL, FANNING DM ET AL. - The mortality of coke workers in Britain. *Am J Ind Med.* 1983 ; 4 (6) : 691-704.
- [27] REID DD, BUCK C - Cancer in coking plant workers. *Br J Ind Med.* 1956 ; 13 (4) : 265-69.
- [28] CHAU N, BERTRAND JP, MUR JM, FIGUEREDO A ET AL. - Mortality in retired coke oven plant workers. *Br J Ind Med.* 1993 ; 50 (2) : 127-35.
- [29] Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Volume 68. Lyon : France ; 1997 : 506 p.
- [30] FREEMAN CS, GROSSMAN EA - Silica exposures in workplaces in the United States between 1980 and 1992. *Scand J Work Environ Health.* 1995 ; 21 (Suppl 2) : 47-49.
- [31] TOLBERT PE - Oils and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 ; 8 (3) : 386-405.
- [32] CALVERT GM, WARD E, SCHNORR TM, FINE LJ - Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: a systematic review. *Am J Ind Med.* 1998 ; 33 (3) : 282-92.