

—> J.J. Moulin (1,°), T. Clavel (1),
B. Buclez (2), G. Laffite-Rigaud (2)

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

(2) Aluminium Pechiney, 7 place
du Chancelier-Adenauer,
75218 Paris cedex 16.

(°) Auteur auquel toute correspondance
peut être adressée : service Épidémiologie
en entreprises, Avenue de Bourgogne,
BP 27, 54501 Vandœuvre-lès-Nancy cedex.
e-mail : moulin@inrs.fr.

Étude de mortalité

parmi les salariés d'une usine de production
d'aluminium en France

→ J.J. Moulin (1,°), T. Clavel (1),
B. Buclez (2), G. Laffite-Rigaud (2)

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

(2) Aluminium Pechiney, 7 place
du Chancelier-Adenauer,
75218 Paris cedex 16.

(°) Auteur auquel toute correspondance
peut être adressée : service Épidémiologie
en entreprises, Avenue de Bourgogne,
BP 27, 54501 Vandœuvre-lès-Nancy cedex.
e-mail : moulin@inrs.fr.

A MORTALITY STUDY AMONG WORKERS IN A FRENCH ALUMINIUM PLANT

Objective : a mortality study on the association between lung cancer and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) was carried out in a French aluminium reduction plant. This study updated a previous mortality study.

Method : the historical cohort included all male workers ever employed in the plant for at least one year between 1950 and 1994. Workers were followed up for mortality from 1968 to 1994. Causes of death were obtained from death certificates. Standardized Mortality Ratios (SMRs) and 95% confidence intervals (CI) were computed using regional mortality rates as external reference to compare observed and expected numbers of deaths, adjusting for sex, age and calendar time.

Results : the cohort comprised 2133 men, of whom 335 died during the follow-up period. The observed mortality was lower than expected for all causes of death (SMR = 0,81; IC: 0,72-0,90) and for lung cancer (observed = 19; SMR = 0,63; IC: 0,38-0,98). No lung cancer excess was observed in workshops where PAH exposure was likely to have occurred, and no trend was observed according to duration of exposure and time since first exposure. This low lung cancer mortality could be partly explained by a marked healthy worker effect and a possible negative confounding by smoking.

An excess was observed for bladder cancer (observed = 7; SMR = 1,77; IC: 0,71-3,64) in the whole cohort, which was higher among workers employed in workshops where PAH exposure was likely to have occurred (observed = 6; SMR = 2,15; IC: 0,79-4,68). In addition, a SMR higher than unity was observed for " psychoses and neurodegenerative diseases " (observed = 6; SMR = 2,39; IC: 0,88-5,21), that could not be related to occupational aluminium exposure.

Conclusion : no lung cancer risk was detected.

Non-significant excesses were observed for bladder cancer and for " psychoses and neurodegenerative diseases ".

• aluminium • polycyclic aromatic hydrocarbons • lung cancer • bladder cancer • Alzheimer's disease

Étude de mortalité

parmi les salariés d'une usine de production d'aluminium en France (*)

Objectif : une étude épidémiologique de mortalité a été conduite dans une usine française de production d'aluminium, focalisée sur la mise en évidence d'une éventuelle association entre les cancers bronchopulmonaires et les expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Cette étude est l'actualisation d'une étude qui avait été conduite antérieurement.

Matériel et méthodes : la cohorte historique comprend tous les sujets de sexe masculin employés au moins 1 an entre 1950 et 1994. La période de suivi pour la mortalité s'étend de 1968 à 1994. Les causes de décès ont été données par les certificats de décès. Les SMR (Standardized Mortality Ratios) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC) ont été calculés sur la base des taux de mortalité de la population générale départementale utilisée comme référence externe. Les nombres observés (obs) ont ainsi été comparés aux nombres attendus en ajustant sur le sexe, l'âge et l'année de décès.

Résultats : la cohorte est constituée de 2 133 hommes, 335 d'entre eux sont décédés pendant la période de suivi. La mortalité observée est significativement inférieure à la mortalité attendue pour les décès toutes causes confondues (SMR = 0,81 ; IC : 0,72-0,90) et pour les cancers bronchopulmonaires (obs = 19 ; SMR = 0,63 ; IC : 0,38-0,98).

Aucun excès de mortalité par cancers bronchopulmonaires n'est observé dans les ateliers où les expositions aux HAP sont susceptibles d'avoir existé, et aucune tendance n'apparaît en fonction de la durée d'exposition et du temps de latence. Cette sous-mortalité par cancers bronchopulmonaires pourrait être en partie expliquée par le « healthy worker effect » et un possible effet de confusion négatif par le tabagisme.

Un excès statistiquement non-significatif est observé pour les cancers de la vessie dans la cohorte totale (obs = 7 ; SMR = 1,77 ; IC : 0,71-3,64), cet excès est plus élevé parmi les sujets employés dans les ateliers où les expositions aux HAP sont susceptibles d'avoir existé (obs = 6 ; SMR = 2,15 ; IC : 0,79-4,68). Par ailleurs, un SMR supérieur à l'unité est observé pour la mortalité par « états psychotiques et dégénérescences cérébrales » (obs = 6 ; SMR = 2,39 ; IC : 0,88-5,21). Cet excès n'apparaît pas lié aux expositions à l'aluminium.

Conclusion : aucun risque de cancers bronchopulmonaires n'est mis en évidence. Des excès statistiquement non-significatifs sont observés pour les cancers de la vessie et les « états psychotiques et dégénérescences cérébrales ».

• aluminium • hydrocarbure aromatique polycyclique • cancers bronchopulmonaires • cancers de la vessie • maladie d'Alzheimer

Une étude épidémiologique de mortalité a été conduite par l'INRS, parmi les salariés d'une usine de production d'aluminium. Cette étude a été conduite sur la demande de la société Aluminium Pechiney. L'objectif était de rechercher une éventuelle relation entre la mortalité par cancers bronchopulmonaires et les périodes d'emploi dans les ateliers où des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont pu avoir existé [1]. Cette relation avait été évaluée par les experts du

Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [1, 2], et a fait l'objet d'une récente revue par Boffetta et coll. [3] dans la littérature internationale [4 à 16].

Une première étude de mortalité avait été conduite par l'INRS dans les 11 usines de production d'aluminium de la société Aluminium Pechiney [10]. La période de suivi de cette étude s'étendait de 1950 à 1976 [10]. La présente étude concerne l'une de ces 11 usines ; elle consiste à actualiser l'étude de mortalité jusqu'en 1994.

(*) Traduction de l'article " A mortality study among workers in a French aluminium production plant ", paru dans la revue International Archives of Occupational and Environmental Health, 2000, 73, 5, pp. 323-330, reproduit ici avec l'aimable autorisation des Editions Springer-Verlag

Matériel et méthodes

Le procédé industriel et les expositions aux HAP

L'aluminium est produit par réduction de l'alumine dans des cuves à électrolyse de grande taille, dénommées « pots ». Les anodes sont faites d'un mélange de coke et de brai de pétrole. Elles sont immergées dans un bain d'électrolyse contenant l'alumine et un agent fondant (cryolite).

Deux types d'anodes sont utilisés : les anodes Söderberg et les anodes précuites. Dans le procédé Söderberg, la cuisson de la pâte carbonée s'effectue in situ, si bien que des dégagements d'HAP peuvent se produire par évaporation de matières volatiles (brai de houille) [1]. Les anodes précuites sont fabriquées dans l'atelier « carbone » (électrode), indépendamment des ateliers d'électrolyse, si bien que les expositions aux HAP sont très inférieures à ce qu'elles peuvent être dans le procédé Söderberg [1].

Les deux types d'anodes ont coexisté dans l'usine étudiée : les anodes précuites ont été utilisées depuis 1902, alors que le procédé Söderberg a été mis en œuvre entre 1952 et 1982. Il en résulte que les anodes précuites sont utilisées exclusivement depuis 1982 jusqu'à la période actuelle.

L'aluminium produit dans les cuves d'électrolyse est ensuite transporté dans l'atelier de fonderie pour être coulé en fils, plaques, lingots... Le « brasquage » consiste à démonter les électrodes anciennes et à nettoyer les cuves des dépôts de bains solidifiés, à l'aide de marteaux pneumatiques.

Définition de la cohorte et recueil des données

La cohorte est constituée de tous les sujets de sexe masculin employés au moins 1 an entre 1950 et 1994.

Les informations individuelles recueillies étaient : nom, date et lieu de naissance et carrière professionnelle, comprenant les périodes d'emploi successives dans les différents ateliers avec dates de début et de fin de chaque affectation. Afin de recueillir des informations exhaustives, plusieurs sources de données ont été utilisées :

- les données précédemment recueillies lors de la première étude de mortalité portant sur la période 1950-1976 [10],
- des données informatisées disponibles dans un fichier du service du personnel pour la période 1980-1994,

- les données du registre des entrées - sorties pour la période 1977-1979,
- les données des dossiers individuels du service du personnel pour compléter les carrières professionnelles.

Les données disponibles sur la consommation de tabac étaient celles qui avaient été collectées, dans le passé, par les médecins du travail de l'usine, à l'occasion des visites annuelles de médecine du travail. Seule la dernière information disponible a été recueillie, c'est-à-dire celle correspondant à la date de départ de l'usine ou à la dernière visite médicale. Aucune information concernant les éventuelles modifications des habitudes tabagiques après le départ de l'usine n'a pu être collectée.

Les sujets ont été classés en non-fumeurs, anciens-fumeurs et fumeurs actuels. Ces derniers ont été répartis en « petits », « moyens » et « gros » fumeurs (1-10, 11-20 et > 20 cigarettes par jour, respectivement).

L'état vital a été déterminé par courrier adressé aux registres d'état civil des mairies des lieux de naissance pour les sujets nés en France, et dans le fichier 7bis des sujets décédés de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Les causes de décès ont été recherchées dans le fichier des certificats de décès géré par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Ce fichier ayant été créé en 1968, la période de suivi s'étend du 1^{er} janvier 1968 au 31 décembre 1994. Ce fichier est la seule source d'information disponible pour rechercher les causes de décès. Les 8^e et 9^e révisions de la Classification internationale des maladies, CIM8 et CIM9 (codes à trois digits) [17, 18] ont été utilisées pour les périodes 1968-1978 et 1979-1994, respectivement. La source d'information sur les causes de décès, à savoir les causes figurant dans les certificats de décès, était la même dans la cohorte et pour la population générale, prise comme référence externe.

Analyse statistique

Les méthodes décrites par Breslow et Day [19] ont été utilisées pour calculer les personnes-années, les nombres attendus par cause de décès et les *Standardized Mortality Ratios* (SMRs) avec ajustement sur le sexe, l'âge et l'année de décès, à l'aide du programme écrit par Coleman et coll. [20]. Les taux de mortalité de la population générale du département où l'usine est située ont été utilisés pour le calcul des nombres attendus. Les intervalles de

confiance à 95 % (CI) des SMR sont calculés sous l'hypothèse que les nombres observés suivent une loi de Poisson [19, 20].

En raison des difficultés rencontrées pour déterminer l'état vital des sujets nés à l'étranger après la date de sortie de l'usine, ces sujets sont considérés comme perdus de vue à partir de cette date. Il en est de même pour les sujets nés en France dont la commune de naissance est restée inconnue. En conséquence, tous ces sujets perdus de vue contribuent au calcul des personnes-années jusqu'à la date de sortie de l'usine.

Par ailleurs, le calcul des personnes-années est limité aux classes d'âge inférieures à 85 ans, pour les raisons suivantes :

- le nombre de sujets dans la population générale est mal connu dans chaque département (données des recensements de population) pour les classes d'âge supérieures à 85 ans,
- l'imprécision sur les causes de décès est relativement élevée après 85 ans [21].

Des tests de tendance ont été mis en œuvre pour les analyses statistiques basées sur des paramètres quantitatifs, selon la méthode prescrite par Breslow et Day [19].

Description de la population étudiée

La base de données initiale comprenait 2 465 sujets de sexe masculin. La période de suivi débutant le 1^{er} janvier 1968, certains sujets ont été exclus de la base : ceux qui sont décédés ou qui ont atteint l'âge de 85 ans avant le 1^{er} janvier 1968, et ceux qui ont été perdus de vue avant cette date. La cohorte définitive est constituée de 2 133 sujets, totalisant 35 145 personnes-années. La période de suivi moyenne est de 16,5 années, le nombre de sujets considérés comme perdus de vue est de 235. Les causes de décès ont été retrouvées pour 94 % des 335 sujets décédés (soit 316 décès). Le *tableau 1* donne les effectifs de la cohorte en fonction de la date d'embauche, ainsi que le nombre de sujets actifs au cours du temps.

Evaluation des expositions professionnelles

L'évaluation des expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques polycycliques nécessitait d'identifier les périodes d'emploi dans les ateliers où ces expositions étaient susceptibles d'être survenues, c'est-à-dire électrolyse par les procédés Söderberg et à anodes précuites,

fabrication d'électrodes, captation, brasquage et entretien [1, 5, 16].

Les données disponibles sur les périodes d'emploi dans les ateliers d'électrolyse ne comportaient que l'information « électrolyse », sans précision sur le procédé utilisé (Söderberg ou anodes précuites). De plus, durant la période 1910-1952, où seules les anodes précuites étaient utilisées, aucune information n'était disponible concernant les niveaux d'exposition rencontrés dans ces ateliers. Il n'a donc pas été possible de définir avec précision le groupe des sujets exposés aux HAP. En conséquence, seule une définition relativement large du groupe exposé aux hydrocarbures aromatiques polycycliques a été utilisée : « avoir été employé dans les ateliers où les activités d'électrolyse, de fabrication d'électrodes, de captation, de brasquage et d'entretien avaient été mises en œuvre ».

Les expositions à l'amiante doivent être considérées comme un possible facteur de confusion pour évaluer les risques dus aux expositions aux HAP. Pour les raisons exposées ci-dessus, seule une définition relativement large des groupes d'exposition à l'amiante était utilisable : les sujets employés dans des ateliers où ces expositions pouvaient avoir existé, c'est-à-dire : « électrolyse, fonderie, fabrication d'électrodes, captation, brasquage et entretien ».

Résultats

Analyse par causes de décès

La mortalité observée (tableau II) est significativement inférieure à la mortalité attendue pour l'ensemble des causes de décès (SMR = 0,81 ; IC : 0,72-0,90), l'ensemble des maladies cardio-vasculaires (SMR = 0,81 ; IC : 0,65-0,99), les accidents vasculaires cérébraux (SMR = 0,47 ; IC : 0,26-0,79), les accidents de la circulation (SMR = 0,37 ; IC : 0,12-0,87), et l'ensemble des localisations cancéreuses (SMR = 0,78 ; IC : 0,63-0,94). On note également une sous-mortalité statistiquement significative pour les cancers bronchopulmonaires (SMR = 0,63 ; IC : 0,38-0,98).

A l'opposé, des excès statistiquement non-significatifs sont observés pour la bronchite chronique et l'emphysème (SMR = 1,40 ; IC : 0,51-3,05), les cancers de la vessie (SMR = 1,77 ; IC : 0,71-3,64), et les tumeurs malignes de la plèvre (SMR = 1,42 ; basé sur 1 cas observé).

TABLEAU I

DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE - DESCRIPTION OF THE STUDY POPULATION

Années d'embauche	Nombres	%	Population active au cours du temps	
1910 – 1919	7	0,33	1950	423
1920 – 1929	36	1,69	1955	538
1930 – 1939	134	6,28	1960	688
1940 – 1949	246	11,53	1965	768
1950 – 1959	402	18,85	1970	800
1960 – 1969	332	15,56	1975	746
1970 – 1979	407	19,08	1980	844
1980 – 1989	444	20,82	1985	716
≥ 1990	125	5,86	1990	728
			1994	645

TABLEAU II

MORTALITÉ EN FONCTION DES CAUSES DE DÉCÈS : SMR (*). RÉFÉRENCE : POPULATION DÉPARTEMENTALE. PÉRIODE DE SUIVI : 01/01/1968 À 31/12/1994 - MORTALITY FROM SELECTED CAUSES OF DEATHS : SMRS (*)

	Obs	SMR	IC 95 %
Toutes causes confondues	335	0,81	0,72 - 0,90
Appareil circulatoire	93	0,81	0,65 - 0,99
Maladies hypertensives	3	1,05	0,22 - 3,08
Maladies ischémiques du cœur	39	0,97	0,69 - 1,33
Troubles du rythme cardiaque	3	0,43	0,09 - 1,25
Maladies cérébro-vasculaires	14	0,47	0,26 - 0,79
Insuffisance cardiaque	12	0,88	0,46 - 1,54
Appareil respiratoire	17	0,74	0,43 - 1,18
Pneumoconioses	0	0,00	0,00 - 2,91
Bronchite chronique et emphysème	6	1,40	0,51 - 3,05
Fibroses	0	0,00	0,00 - 9,30
Appareil digestif	28	0,83	0,55 - 1,21
Cirrhoses du foie	19	0,88	0,53 - 1,38
Système endocrinien	3	0,50	0,10 - 1,46
Troubles mentaux	4	0,38	0,10 - 0,98
Système nerveux et organes des sens	8	1,05	0,46 - 2,08
Etats psychotiques et dégénérescences cérébrales	6	2,39	0,88 - 5,21
Morts violentes	43	0,79	0,57 - 1,07
Suicides	11	0,81	0,41 - 1,45
Accidents de la circulation	5	0,37	0,12 - 0,87
Ensemble des cancers	101	0,78	0,63 - 0,94
Cavité buccale et pharynx	8	0,70	0,30 - 1,38
Larynx	7	1,11	0,45 - 2,29
Œsophage	5	0,55	0,18 - 1,28
Estomac	6	0,84	0,31 - 1,83
Colon - intestin	6	0,76	0,28 - 1,65
Rectum	1	0,27	0,01 - 1,53
Foie	4	0,71	0,19 - 1,81
Pancréas	5	1,10	0,36 - 2,57
Bronches et poumon	19	0,63	0,38 - 0,98
Plèvre	1	1,42	0,04 - 7,90
Os et sarcomes	0	0,00	0,00 - 2,35
Prostate	6	0,63	0,23 - 1,36
Vessie	7	1,77	0,71 - 3,64
Tumeur cérébrale	1	0,54	0,01 - 2,99
Hodgkin et lymphomes	1	0,24	0,01 - 1,33
Leucémies	2	0,57	0,07 - 2,07

(*) Standardized Mortality Ratio : nombres observés (obs) | nombres attendus de décès.
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU III

MORTALITÉ EN FONCTION DU TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS L'EMBAUCHE ET DE LA DURÉE D'EMPLOI -
MORTALITY FROM SELECTED CAUSES OF DEATH ACCORDING TO TIME SINCE FIRST EMPLOYMENT AND DURATION OF EMPLOYMENT

Temps écoulé depuis l'embauche	Toutes causes confondues			Cancers bronchopulmonaires			Cancers de la vessie			Etats psychotiques et dégénérescences cérébrales (*)		
	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %
0-9 années	17	0,59	0,34 – 0,94	0	0,00	0,00 – 2,52	0	0,00	0,00 – 36,19	0	0,00	0,00 – 80,18
10-19 années	33	0,67	0,46 – 0,94	3	0,91	0,19 – 2,66	1	3,96	0,10 – 22,07	0	0,00	0,00 – 39,54
20-29 années	69	0,74	0,57 – 0,93	4	0,53	0,14 – 1,36	0	0,00	0,00 – 4,74	0	0,00	0,00 – 13,09
≥ 30 années	216	0,89	0,77 – 1,01	12	0,67	0,35 – 1,18	6	2,12	0,78 – 4,62	6	2,88	1,06 – 6,27
Test de tendance (p)		0,023			0,65			0,68			0,33	
Durée d'emploi												
0-9 années	68	0,63	0,49 – 0,79	3	0,37	0,08 – 1,08	1	1,12	0,03 – 6,25	1	1,96	0,05 – 10,92
10-19 années	59	0,70	0,53 – 0,90	6	1,07	0,39 – 2,34	2	2,76	0,33 – 9,99	1	2,20	0,06 – 12,28
20-29 années	108	1,00	0,82 – 1,20	4	0,49	0,13 – 1,24	2	1,84	0,22 – 6,65	1	1,53	0,04 – 8,54
≥ 30 années	100	0,88	0,72 – 1,08	6	0,73	0,27 – 1,60	2	1,59	0,19 – 5,74	3	3,37	0,70 – 9,85
Test de tendance (p)		0,006			0,60			0,95			0,62	

(*) CIM 8 et CIM 9 : 290 ; CIM 9 : 331.

En ce qui concerne les maladies du système nerveux central, le SMR est proche de l'unité pour les maladies du système nerveux et des organes des sens (SMR = 1,05 ; IC : 0,46-2,08), alors qu'une sous-mortalité statistiquement significative apparaît pour les troubles mentaux (SMR = 0,38 ; IC : 0,10-0,98). Cependant, le regroupement des codes de la Classification internationale des maladies correspondant à la maladie d'Alzheimer (codes 290 des CIM8 et CIM9, et 331 de la CIM9 [17, 18]), ci-après dénommés « états psychotiques et dégénérescences cérébrales » conduit à un excès statistiquement non-significatif (SMR = 2,39 ; IC 0,88-5,21) basé sur 6 cas observés (tableau II). Trois de ces 6 cas étaient des maladies d'Alzheimer, d'après les certificats de décès (code 331.0 de la CIM9), les 3 autres cas étant codés « dégénérescences cérébrales sans précision » (code 331.9 de la CIM9) [17-18]. Ces affections survenant à un âge avancé, la valeur du SMR a été estimée en prenant en compte les classes d'âge supérieures à 85 ans : le SMR est de 1,89 (IC estimé : 0,69-4,11), basé sur un nombre observé égal à 6 et sur un nombre attendu estimé égal à 3,18.

Paramètres qualitatifs et quantitatifs

Une tendance statistiquement significative à l'augmentation des SMR avec le temps écoulé depuis l'embauche est observée pour la mortalité toutes causes confondues (p = 0,023) (tableau III). Aucune tendance n'apparaît pour la mortalité par cancers bronchopulmonaires et par cancers de la vessie. En ce qui concerne la mortalité par « états psychotiques et dégénérescences cérébrales », un SMR statistiquement significatif est observé pour les sujets présentant un temps écoulé depuis l'embauche supérieur à 30 ans (SMR = 2,88 ; IC : 1,06-6,27).

La mortalité toutes causes confondues augmente significativement avec la durée d'emploi (p = 0,006), alors qu'aucune tendance n'apparaît pour les autres causes de décès (tableau III).

Les tableaux IV et V donnent les SMR en fonction des ateliers et en fonction de la durée d'emploi dans les ateliers où les expositions aux HAP sont susceptibles d'être survenues (électrolyse, fabrication d'électrodes, captation, brasquage et entretien). Un SMR significativement inférieur à l'unité est observé pour l'ensemble des causes de décès dans l'atelier entretien

(SMR = 0,74, IC 0,59 - 0,92) (tableau IV). Aucune tendance n'est observée pour la mortalité par cancers bronchopulmonaires et la durée (estimée) d'exposition aux HAP (tableau V).

En ce qui concerne la mortalité par cancers de la vessie, aucun excès statistiquement significatif n'apparaît en fonction des ateliers (tableau IV). Cependant, le SMR obtenu pour les sujets exposés aux HAP (SMR = 2,15), bien que statistiquement non-significatif, est supérieur à celui du groupe non-exposé (SMR = 0,85) (tableau V). Une tendance statistiquement non-significative à l'augmentation des SMR avec la durée d'exposition estimée aux HAP est observée, avec un SMR valant 2,54 (observé = 5 ; IC : 0,82-5,92) pour les sujets exposés pendant plus de 10 ans (tableau V).

Le procédé Söderberg ayant débuté en 1952, les sujets qui ont quitté l'usine avant cette date n'ont été employés que dans le procédé d'anodes précuites. Les SMR obtenus pour ces sujets sont de 0,00 : 0/0,52 pour les cancers bronchopulmonaires et 0/0,10 pour les cancers de la vessie. Ces résultats ne peuvent être interprétés en raison des faibles effectifs.

TABLEAU IV

MORTALITÉ EN FONCTION DES ATELIERS -
MORTALITY FROM SELECTED CAUSES OF DEATH ACCORDING TO WORKSHOP

	Toutes causes confondues			Cancers bronchopulmonaires			Cancers de la vessie			Etats psychotiques et dégénérescences cérébrales *		
	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %
Electrolyse	148	0,88	0,74 – 1,03	11	0,88	0,44 – 1,57	3	1,88	0,39 – 5,50	0	0,00	0,00 – 3,79
Fonderie	58	0,81	0,61 – 1,04	2	0,40	0,05 – 1,43	2	2,96	0,36 – 10,68	0	0,00	0,00 – 8,45
Captation	2	0,93	0,11 – 3,37	1	6,13	0,16 – 34,14	0	0,00	0,00 –	0	0,00	0,00 –
Brasquage	5	0,51	0,17 – 1,19	0	0,00	0,00 – 3,97	0	0,00	0,00 – 35,44	0	0,00	0,00 – 68,82
Electrodes	67	1,07	0,83 – 1,36	3	0,72	0,15 – 2,09	2	3,35	0,41 – 12,09	0	0,00	0,00 – 9,03
Entretien	81	0,74	0,59 – 0,92	5	0,60	0,19 – 1,40	3	2,83	0,58 – 8,28	3	4,66	0,96 – 13,62
Manutention	51	1,17	0,87 – 1,54	2	0,66	0,08 – 2,37	2	4,49	0,54 – 16,24	1	3,41	0,09 – 18,98
Laboratoire de mesure et régulation	7	0,99	0,40 – 2,05	1	1,57	0,04 – 8,73	0	0,00	0,00 – 54,89	0	0,00	0,00 –
Laboratoire de recherche et fabrication	45	0,88	0,64 – 1,17	5	1,26	0,41 – 2,93	0	0,00	0,00 – 7,57	2	7,34	0,89 – 26,52
Services généraux	43	0,86	0,63 – 1,16	2	0,51	0,06 – 1,85	0	0,00	0,00 – 6,92	1	2,84	0,07 – 15,82

(*) CIM 8 et CIM 9 : 290 ; CIM 9 : 331.

TABLEAU V

MORTALITÉ EN FONCTION DE LA DURÉE D'EMPLOI
DANS LES ATELIERS OÙ LES EXPOSITIONS AUX HAP SONT SUSCEPTIBLES D'AVOIR EXISTÉ -
MORTALITY FROM SELECTED CAUSES OF DEATH ACCORDING TO DURATION OF EMPLOYMENT IN WORKSHOPS
WHERE PAH EXPOSURE WAS LIKELY TO HAVE OCCURED

	Toutes causes confondues			Cancers bronchopulmonaires			Cancers de la vessie		
	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %	Obs	SMR	IC 95 %
Non-exposés	87	0,72	0,58 – 0,89	4	0,47	0,13 – 1,20	1	0,85	0,02 – 4,76
Exposés									
< 10 années	68	0,71	0,55 – 0,90	5	0,69	0,22 – 1,61	1	1,22	0,03 – 6,79
10-19 années	58	0,80	0,60 – 1,03	4	0,84	0,23 – 2,15	2	3,13	0,38 – 11,32
20-29 années	59	0,87	0,66 – 1,12	3	0,56	0,11 – 1,65	1	1,46	0,04 – 8,11
≥ 30 années	63	1,09	0,84 – 1,39	3	0,70	0,14 – 2,05	2	3,11	0,38 – 11,24
Test de tendance (p)		0,01			0,68			0,29	
Total exposés	248	0,84	0,74 – 0,95	15	0,69	0,39 – 1,15	6	2,15	0,79 – 4,68

Bien que trois des sujets décédés d'états psychotiques et dégénérescences cérébrales aient exercé les activités d'entretien (tableau IV), aucun décès n'est apparu dans les ateliers de production d'aluminium et de fonderie (tableau IV).

Le regroupement des ateliers correspondant aux expositions à l'amiante conduit à un SMR inférieur à l'unité pour les cancers bronchopulmonaires (observé = 15 ; SMR = 0,62 ; IC : 0,35-1,02).

La consommation de tabac

Une information sur la consommation de tabac a pu être recueillie pour 1 560 sujets, soit 73 % de la population étudiée. Les proportions de non-fumeurs, anciens-fumeurs et fumeurs sont respectivement de 35,4 %, 22,9 %, et 41,7 %. Les fumeurs sont répartis en 11,4 % de petits fumeurs, 24,7 % de moyens fumeurs et 5,6 % de gros fumeurs.

Malgré la faiblesse de ces effectifs, une relation dose-effet est observée en fonction de la quantité de tabac fumée, les SMR des non-fumeurs, petits, moyens et gros fumeurs valant respectivement :

- 0,68 (observé = 65), 0,67 (observé = 29), 1,05 (observé = 113), et 1,20 (observé = 17) pour l'ensemble des causes de décès,
- 0,29 (observé = 2), 0,00 (observé = 0), 0,99 (observé = 7), et 1,72 (observé = 2) pour les cancers bronchopulmonaires,
- 2,23 (observé = 2), 2,29 (observé = 1), 1,88 (observé = 2), et 7,32 (observé = 1) pour les cancers de la vessie.

Discussion

Actualisation de la période de suivi

Une première étude de mortalité avait été conduite par l'INRS dans les 11 usines de production d'aluminium de la société Aluminium Pechiney [10]. L'effectif était de 6 455 sujets, suivis de 1950 à 1976. Cette étude avait montré un excès modéré et statistiquement non-significatif de cancers bronchopulmonaires, SMR = 1,14 (obs = 37) dans la cohorte totale, qui ne pouvait pas être lié aux expositions aux HAP [10]. Cependant, l'interprétation de l'étude était limitée, pour trois raisons :

- l'information détaillée concernant les périodes d'emploi dans les procédés à

anodes Söderberg ou précuites n'était disponible que pour 31 % des sujets ;

- les causes de décès avaient été collectées auprès des médecins praticiens et hospitaliers, si bien que seulement 71,3 % des causes de décès étaient connues (l'accès aux certificats de décès n'était pas possible à cette époque en France). Cette proportion élevée de causes de décès inconnues a conduit à transformer le nombre observé *réel* de décès en un nombre observé *estimé* à l'aide d'un facteur de correction [10] ;

- la source d'information sur les causes de décès n'était pas la même dans la cohorte étudiée (médecins praticiens) et dans la population générale prise comme référence externe (certificats de décès) [10].

La présente étude est une actualisation de l'étude initiale, qui ne concerne que la plus importante, par le nombre de salariés, des 11 usines. Une amélioration du recueil des données a été apportée en recherchant les causes de décès dans les certificats de décès sur la période 1968-1994 : ceci a permis d'une part d'augmenter la proportion de causes de décès connues (94 %) et, d'autre part, d'utiliser la même source d'information dans la cohorte et la référence externe.

Définition de la cohorte

Les critères de définition de la cohorte peuvent être à l'origine de mécanismes de sélection implicites des sujets [22, 23] :

- la population étudiée est constituée de deux sous-cohortes [23] : la cohorte transversale des 423 sujets actifs le 1^{er} janvier 1950 (tableau I) et la cohorte dynamique des 1 710 sujets nouvellement embauchés entre le 1^{er} janvier 1950 et le 31 décembre 1994. L'effet de sélection en faveur des sujets en bonne santé apparente, qui existe dans la cohorte transversale [23], est probablement compensé par la cohorte dynamique dans laquelle il n'existe aucun effet de sélection lié à la survie [23] ;

- la période de suivi entre 1950 et 1967 n'a pas été incluse dans la présente étude car les causes de décès antérieures à 1968 n'étaient données que par les médecins praticiens (près de 30 % des causes de décès restaient inconnues). Cependant, ceci peut être à l'origine d'un biais de sélection, puisque seulement les sujets vivants en 1968 pouvaient être inclus dans la présente étude. Il en est probablement résulté une perte de puissance statistique pour étudier les risques liés aux périodes d'emploi les plus anciennes ;

- les sujets nés à l'étranger contribuent au calcul des personnes-années tant qu'ils sont actifs dans l'usine, et sont censurés à la date de sortie. Ceci était rendu nécessaire en raison de l'absence de mairie de naissance en France et de la non-exhaustivité du fichier des sujets décédés de l'INSEE pour les personnes nées à l'étranger. Cette circonstance, qui conduit à une perte de puissance statistique par diminution du nombre de décès, ne constitue très probablement pas un biais statistique car il n'existe par d'arguments suggérant que les sujets nés à l'étranger auraient été affectés dans des postes plus insalubres que les autres salariés.

Au total, ces mécanismes de sélection implicites peuvent contribuer, pour une part, à la sous-mortalité toutes causes confondues observée dans cette étude.

La référence externe

Afin de contrôler un biais éventuel lié à la situation géographique de l'usine [24], les taux départementaux de mortalité ont été utilisés pour calculer les nombres attendus de décès. Un biais pourrait cependant persister si une proportion importante de salariés avaient quitté le département. L'importance de ce biais peut être évaluée en calculant les SMR à l'aide des taux nationaux. Les valeurs ne sont que très peu modifiées : SMR = 0,80 (IC : 0,72-0,89) pour toutes causes confondues, SMR = 0,77 (IC : 0,62-0,95) pour les maladies cardio-vasculaires, SMR = 0,74 (IC : 0,61-0,90) pour l'ensemble des cancers, et SMR = 0,61 (IC : 0,37-0,95) pour les cancers bronchopulmonaires. Ceci montre que les taux départementaux étaient appropriés pour cette étude.

Evaluation des expositions professionnelles

Lors de la rédaction du protocole, les responsables de l'étude ont envisagé que l'étude de cohorte pourrait être complétée par deux types d'investigations :

- une étude cas-témoins dans la cohorte, afin de recueillir des données sur les carrières professionnelles et la consommation de tabac ;
- le développement d'une matrice emplois-expositions, pour l'évaluation des niveaux d'expositions aux HAP et à l'amiante.

Les responsables de l'étude ont conduit des recherches pour évaluer les possibili-

tés de recueillir les carrières professionnelles dans les dossiers administratifs et d'interviewer des anciens salariés sur les conditions de travail anciennes. Il est apparu que les données requises n'étaient pas disponibles, si bien que l'étude cas-témoins n'était pas faisable.

Les cellules Söderberg ont été mises en œuvre de 1952 à 1982 seulement, alors que les anodes précuites étaient utilisées dès 1902. Le tableau I montre que les périodes d'emploi concernées par l'étude datent des années 1910-1920 pour les plus anciennes. Il était ainsi difficile d'évaluer les niveaux d'expositions dans les ateliers d'anodes précuites au cours de cette période. En conséquence, les responsables de l'étude ont estimé que le développement d'une matrice emplois-expositions n'était pas possible.

Ce manque de précision sur les expositions aux HAP est une limitation de l'étude, puisque les périodes d'emploi dans les ateliers Söderberg et anodes précuites ne peuvent être différenciées les unes des autres. Seule une définition relativement large de ces expositions était possible. Ceci contribue à réduire la puissance statistique pour la mise en évidence des risques de cancers bronchopulmonaires en rapport avec les expositions aux HAP.

La consommation de tabac

Dans les études de cohortes professionnelles, le recueil des données est souvent conduit dans les archives administratives des entreprises. Ces cohortes sont de type historique, si bien qu'une grande proportion des sujets n'est plus en activité à la date du recueil des données. Il en résulte que les informations sur la consommation de tabac sont manquantes dans beaucoup de ces études [25-26].

Dans la présente étude, les données recueillies lors des visites annuelles de médecine du travail ont été prises en compte. Ces informations doivent être considérées avec prudence pour deux raisons :

- la consommation de tabac n'est connue que pour 73 % de la population étudiée,
- des imprécisions dans le classement des sujets dans les catégories de fumeurs ont probablement été introduites.

Ces imprécisions dans le classement peuvent avoir plusieurs origines :

- l'information était plus souvent disponible parmi les sujets actifs que parmi ceux qui avaient quitté l'usine,

- l'information a été recueillie par différents médecins du travail à différentes époques de la période 1950-1994,

- seule, la dernière information disponible a été enregistrée, à savoir celle recueillie à la dernière visite médicale, c'est-à-dire à la date de sortie pour les sujets non-actifs,

- certaines personnes peuvent avoir modifié leurs habitudes tabagiques après avoir quitté l'entreprise. A titre d'exemple, l'information la moins précise est « ancien-fumeur », puisque le temps écoulé depuis la cessation du tabagisme est inconnu.

Pendant, les relations doses-effets observées en fonction de la quantité de tabac fumé attestent d'une relativement bonne qualité de ces informations.

La proportion observée de fumeurs est de 41,7 %. D'après plusieurs sondages de population générale, de sexe masculin, effectués en France au cours des dernières décades, la proportion de fumeurs a diminué de 70 % dans les années 1960 à près de 40 % dans les années 1990 [27]. Dans la mesure où les données de la présente étude sont considérées comme relativement fiables, la proportion observée de fumeurs suggère que les sujets de la cohorte fumeraient moins que la population générale. Ceci pourrait être le résultat des campagnes de prévention conduites par les médecins du travail au cours des visites annuelles.

Une telle sous-consommation de tabac pourrait se traduire par une sous-mortalité pour les maladies liées à la consommation de tabac. La méthode proposée par Axelson permet d'évaluer cette sous-mortalité concernant les cancers bronchopulmonaires [25]. Si l'on suppose un risque relatif de cancers bronchopulmonaires valant 12,0 pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [27, 28], et une proportion de fumeurs valant 55 % dans la population générale (valeur moyenne d'après Moulin et coll. [27]), le risque relatif de cancers bronchopulmonaires de la cohorte par rapport à la population générale serait de 0,80. Cette valeur est supérieure au SMR observé (0,63) : ceci suggère l'existence d'un effet de confusion négatif par le tabagisme, cet effet n'expliquant probablement pas, à lui seul, la sous-mortalité par cancers bronchopulmonaires.

A l'opposé, l'existence d'une sous-consommation de tabac permet d'avancer l'hypothèse selon laquelle l'excès observé pour les cancers de la vessie (SMR = 1,77) ne peut être attribué au tabagisme.

Analyse toutes causes confondues

L'effet « travailleur en bonne santé », (*healthy worker effect* [29 à 32]) est important dans l'étude, puisque le SMR pour toutes causes confondues est significativement inférieur à l'unité (SMR = 0,81). On observe de plus, ainsi que cela est rapporté dans la littérature [31], que cet effet tend à s'atténuer en fonction du temps écoulé depuis l'embauche (les SMR augmentent significativement avec ce paramètre ; cf. tableau III).

Cet effet avait déjà été observé dans la première étude, conduite dans l'ensemble des usines de production d'aluminium (observé = 996 ; SMR = 0,85 ; IC : 0,80-0,91) [10]. Toutefois, dans la sous-cohorte concernant l'usine qui fait l'objet de la présente étude, cet effet n'était pas apparu : SMR = 1,04 (observé = 285 ; IC : 0,92-1,17) pour l'ensemble des causes de décès (40 % de ces 285 décès, qui étaient survenus entre 1950 et 1976, ont été inclus dans la présente étude entre 1968 et 1994 ; résultats non publiés). Les SMR étaient proches de l'unité pour les principales causes de décès : 0,99 (nombre observé réel = 58 ; IC : 0,78-1,23) pour les maladies cardio-vasculaires ; 0,92 (nombre observé réel = 42 ; IC : 0,68-1,22) pour les morts violentes ; 0,96 (nombre observé réel = 54 ; IC : 0,75-1,21) pour l'ensemble des cancers ; et 1,12 (nombre observé réel = 13 ; IC : 0,64-1,83) pour les cancers bronchopulmonaires (résultats non publiés).

Les cancers bronchopulmonaires

La mortalité observée par cancers bronchopulmonaires (19 décès) est significativement inférieure à la valeur attendue. Aucune tendance n'est observée en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis l'embauche. Le SMR n'est par augmenté pour les sujets employés dans les ateliers où les expositions aux HAP ont pu survenir. Les résultats concernant les sujets employés dans les ateliers utilisant les anodes précuites (ceux qui ont quitté l'entreprise avant 1952) ne sont pas interprétables en raison des faibles effectifs.

Les imprécisions de classement dans l'attribution des expositions aux HAP, qui résultent de l'impossibilité de définir exactement les groupes d'exposition, ont probablement biaisé les SMR en réduisant les écarts par rapport à l'unité [33]. De plus, les possibles mécanismes de sélection liés à l'état de santé, évoqués plus haut, ainsi qu'un possible effet de confusion négatif par le tabagisme, ont contribué à diminuer

le SMR pour les cancers bronchopulmonaires. Cependant, la valeur très basse de ce SMR devrait permettre d'éliminer tout risque de cancers bronchopulmonaires dans cette usine.

La revue de la littérature conduite par Boffetta et coll. dans l'industrie de production d'aluminium donne des résultats divergents pour les cancers bronchopulmonaires [3]. Notamment, certaines de ces études ne mettent pas en évidence de risque de cancers bronchopulmonaires [6, 8, 10, 12, 15, 34, 35]. Les résultats de la présente étude sont en accord avec ceux de cette dernière catégorie d'études.

Les cancers de la vessie

L'analyse statistique montre un excès statistiquement non-significatif de décès par cancers de la vessie, basé sur sept cas observés. Bien qu'aucune tendance n'apparaisse clairement en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis l'embauche, il convient de noter que le risque relatif est plus élevé parmi les sujets employés dans les ateliers où les expositions aux HAP ont pu survenir (SMR = 2,15) (tableau V). De plus, le SMR est de 2,54 pour les sujets employés plus de 10 ans dans ces ateliers.

Cet excès n'est pas attribuable au tabagisme, puisqu'il existe des arguments suggérant que les sujets de la cohorte fumeraient moins que ceux de la population générale. On remarque, de plus, que cet excès est observé malgré les mécanismes de sélection et la possible sous-consommation de tabac qui tendent à diminuer le SMR par cancers de la vessie.

Les résultats épidémiologiques de la littérature semblent cohérents pour suggérer l'existence d'un risque de cancers de la vessie en rapport avec le procédé Söderberg [3, 10, 16, 34, 35], notamment les relations dose-effet observées par Tremblay et coll. [16]. Ainsi, l'excès observé dans la présente étude confirme ceux de plusieurs études épidémiologiques antérieures.

Maladies du système nerveux central

La littérature concernant la dialyse rénale et l'absorption d'eau contenant de l'aluminium suggère l'existence d'effets neurotoxiques de l'aluminium [36, 37]. En revanche, il n'existe pas d'arguments en faveur d'un risque de maladies du système nerveux central, ni de maladie d'Alzheimer, dans l'industrie de production d'aluminium :

- dans l'étude de Gibbs au Canada [7], portant sur 1 539 décès issus de deux cohortes de 5 406 et 485 hommes, aucun cas de maladie d'Alzheimer n'a été observé (le nombre attendu n'est pas donné),
- l'étude conduite par Ronneberg en Norvège [14], dans une cohorte de 1 137 hommes dont 501 sont décédés, a montré un SMR élevé pour les « démences séniles » (CIM 290) basé sur trois cas (SMR = 2,40), deux de ces trois cas ayant été employés moins de trois ans (nombre attendu = 0,33).

Par ailleurs, trois récentes études cas-témoins, prenant en compte toutes les expositions professionnelles à l'aluminium, ont donné des résultats négatifs [38 à 40].

La présente étude n'apporte pas de résultats clairs concernant le risque de maladies du système nerveux central :

- l'excès observé pour les « états psychotiques et dégénérescences cérébrales » (SMR = 2,39) est contrebalancé par la sous-mortalité statistiquement significative par « troubles mentaux » (SMR = 0,38) ;
- des erreurs de classement des causes de décès chez les personnes âgées [21] ne peuvent être éliminées.

Le SMR observé parmi les sujets présentant au moins 30 ans, temps écoulé depuis l'embauche, est augmenté et statistiquement significatif, ce qui pourrait être en faveur d'un risque de maladie d'Alzheimer. En revanche, il n'apparaît pas que ce risque soit lié aux expositions à l'aluminium, puisqu'aucun excès n'est observé parmi les sujets employés dans les ateliers où ces expositions existent [41, 42], notamment l'électrolyse et la fonderie. Une évaluation plus précise des expositions à l'aluminium n'a pas été possible.

CONCLUSION

Cette étude est caractérisée par un « healthy worker effect » important, et une sous-mortalité statistiquement significative par cancers bronchopulmonaires. Cette dernière pourrait être expliquée, au moins en partie, par des mécanismes de sélection implicites liés à l'état de santé et par un effet de confusion négatif par le tabagisme. L'excès de mortalité statistiquement non-significatif par cancers de la vessie est cohérent avec ceux d'études antérieures de la littérature. L'excès statistiquement non-significatif de mortalité par « états psychotiques et dégénérescences cérébrales », basé sur six cas observés, ne peut être clairement interprété.

Les auteurs souhaitent remercier M. Pascal Wild pour ses conseils dans la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 32 - Polynuclear aromatic compounds, Part 3. Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 1984.
2. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity to humans as evaluated in IARC monographs volumes 1-69. Lyon, IARC, 1997 (<http://www.iarc.fr/monoeval/crthall.htm>).
3. BOFFETTA P., JOURENKOVA N., GUSTAVSSON P. - Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes and Control*, 1997, 8, pp. 444-472.
4. ANDERSEN A., DAHLBERG B.E., MAGNUS K., WANNAG A. - Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. *International Journal of Cancer*, 1982, 29, pp. 295-298.
5. ARMSTRONG B., TREMBLAY C., BARIS D., THERIAULT G. - Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 139, pp. 250-262.

BIBLIOGRAPHIE

6. CARTA P., COCCO P.L., FLORE C., PAU M., GRUSSU M., CHERCHI P. - Mortalità nei lavoratori della fonderia di alluminio primario di Portovesme in Sardegna. *La Medicina del Lavoro*, 1992, 83, pp. 530-535.
7. GIBBS G.W. - Mortality of aluminium reduction plant workers, 1950 through 1977. *Journal of Occupational Medicine*, 1985, 27, pp. 761-770.
8. GIOVANAZZI A., D'ANDREA F. - Cause di morte fra i lavoratori di un impianto di riduzione elettrolitica di allumina. *La Medicina del Lavoro*, 1981, 4, pp. 277-282.
9. MILHAM S. - Mortality in aluminium reduction plant workers. *Journal of Occupational Medicine*, 1979, 21, pp. 475-480.
10. MUR J.M., MOULIN J.J., MEYER-BISCH C., MASSIN N., COULON J.P., LOULERGUE J. - Mortality of aluminium reduction plant workers in France. *International Journal of Epidemiology*, 1987, 16, pp. 257-264.
11. PEARSON R.J.C., BATTIGELLI M.C., GAMBLE J.T. - Mortality from working in the aluminium reduction industry. *Environmental Research*, 1993, 61, pp. 19-24.
12. ROCKETTE H.E., ARENA V.C. - Mortality studies of aluminium reduction plant workers : potroom and carbon department. *Journal of Occupational Medicine*, 1993, 25, pp. 549-557.
13. RONNEBERG A., ANDERSEN A. - Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes Part II: Cancer morbidity. *Occupational and Environmental Medicine*, 1995, 52, pp. 250-254.
14. RONNEBERG A. - Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes Part III: mortality from circulatory and respiratory diseases. *Occupational and Environmental Medicine*, 1995, 52, pp. 255-261.
15. SPINELLI J.J., BAND P.R., SVIRCHEV L.M., GALLAGHER R.P. - Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *Journal of Occupational Medicine*, 1991, 33, pp. 1150-1155.
16. TREMBLAY C., ARMSTRONG B., THERIAULT G., BRODEUR J. - Estimation of risk of developing bladder cancer amongst workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 1995, 27, pp. 335-348.
17. International classification of diseases. Revision 1965. Genève, OMS, 1968.
18. International classification of diseases. Revision 1975. Genève, OMS, 1977.
19. BRESLOW N.E., DAY N.E. - Statistical methods in cancer research, Vol. II. The design and analysis of cohort studies. Lyon, IARC, coll. Scientific Publications N° 82, 1987.
20. COLEMAN M., DOUGLAS A., HERMON C., PETO J. - Cohort study analysis with a Fortran computer program. *International Journal of Epidemiology*, 1986, 15, pp. 134-137.
21. HATTON F., BOUVIER-COLLE M.H., MICHEL E., MAUJOL L. - Les causes de décès en France. In : BOUVIER-COLLE M.H., VALLIN J., HATTON F. (éds) - Mortalité et causes de décès en France. Paris, Les éditions de l'INSERM, 1990, pp. 111-145.
22. CHECKOWAY H., PEARCE N., DEMENT J.M. - Design and conduct of occupational epidemiology studies : I. Design of cohort studies. *American Journal of Industrial Medicine*, 1989, 15, pp. 363-373.
23. KOSKELA R., JÄRVINEN E., KOLARI P.J. - Effect of cohort definition and follow-up length on occupational mortality rates. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, 10, pp. 311-316.
24. REZVANI A., DOYON F., FLAMANT R. - Atlas de la mortalité par cancer en France. Paris, Les Editions de l'INSERM, 1986.
25. AXELSON O. - Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1978, 4, pp. 85-89.
26. STEENLAND K., BEAUMONT J. - Methods for controlling of smoking in occupational mortality studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, 10, pp. 143-149.
27. MOULIN J.J., WENGER V., WILD P. - Prise en compte des effets du tabagisme dans les études de cohortes professionnelles. Intérêt et limites d'une nouvelle méthode. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 1998, 46, pp. 289-297.
28. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 38 - Tobacco smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1986.
29. CHOI B.C.K. - Definition, sources, magnitude, effect modifiers, and strategies of reduction of the Healthy Worker Effect. *Journal of Occupational Medicine*, 1992, 34, pp. 979-988.
30. MEIJERS J.M.M., SWAEN G.M.H., VOLOVICS A., LUCAS L.J., VAN VLIET K. - Occupational cohort studies : the influence of design characteristics on the healthy worker effect. *International Journal of Epidemiology*, 1989, 18, pp. 970-975.
31. MONSON R.R. - Observations on the healthy worker effect. *Journal of Occupational Medicine*, 1986, 28, pp. 425-433.
32. STERLING T.D., WEINKAM J.J. - Extent, persistence, and constancy of the healthy worker or healthy person effect by all and selected causes of death. *Journal of Occupational Medicine*, 1986, 28, pp. 348-353.
33. BOUYER J., DARDENNE J., HEMON D. - Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1995, 21, pp. 265-271.
34. RONNEBERG A., HALDORSEN T., ROMUNSTAD P., ANDERSEN A. - Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminium smelter in western Norway. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1999, 25, pp. 207-214.
35. ROMUNSTAD P., HALDORSEN T., ANDERSEN A. - Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminium reduction plants. *American Journal of Industrial Medicine*, 2000, 37, pp. 175-183.
36. DOLL R. - Review : Alzheimer's Disease and Environmental Aluminium. *Age and Ageing*, 1993, 22, pp. 138-153.
37. MC LACHLAN D.R.C. - Aluminium and the risk of Alzheimer's disease. *Environmetrics*, 1995, 6, pp. 233-275.
38. GRAVES A.B., ROSNER D., ETCHEVERRIA D., MORTIMER J.A., LARSON E.B. - Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occupational and Environmental Medicine*, 1998, 55, pp. 627-633.
39. GUN R.T., KORTON A.E., JORM A.F., HENDERSON A.S., BROE G.A., CREASEY H., MC CUSTER E., MYLVAGANAM A. - Occupational risk factors for Alzheimer's disease : a case-control study. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 1997, 11, pp. 21-27.
40. SALIB E., HILLIER V. - A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168, pp. 244-249.
41. PIERRE F., BARUTHIO F., DIEBOLD F., BIETTE P. - Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 1995, 52, pp. 396-403.
42. PIERRE F., DIEBOLD F., BARUTHIO F. - Biomonitoring of aluminium in production workers. In : PRIEST N.D., O'DONNELL T.V. - Health in the aluminium industry. Londres, Middlesex University Press, 1998, pp. 68-89. ■

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

Tiré à part des Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 4^e trimestre 2000, n° 181 - ND 2136 - 1 200 ex.
N° CPPAP 804 AD/PC/DC du 14-03-85. Directeur de la publication : J.-L. MARIÉ. ISSN 0007-9952 - ISBN 2-7389-0871-3