

8

Facteurs de risque débattus

Ce chapitre présente l'état des connaissances épidémiologiques sur des substances ou agents qui n'appartiennent pas à la catégorie 1 du Circ (c'est-à-dire reconnus comme cancérogènes pour l'homme) et dont l'implication comme facteurs de risque de cancer du poumon fait l'objet de débats scientifiques.

Fibres minérales artificielles

Les fibres minérales artificielles (FMA) recouvrent de nombreuses variétés de fibres (filament continu de verre-FCV, laine de roche-LR, laine de verre-LV, laine de laitier-LL, fibres céramiques réfractaires-FCR (groupe 2B du Circ), fibres à usages spéciaux, microfibrilles de verre-MFV) ayant de multiples applications industrielles (De Vuyst et coll, 1995 ; Inserm, 1999).

Les études les plus informatives concernant les effets sur la santé de l'exposition aux FMA, et en particulier le risque de CBP, sont des études effectuées dans l'industrie de production de ces fibres. Les études concernant les utilisateurs ou réalisées dans la population générale comportent l'inconvénient de porter sur des populations pour lesquelles le type de fibre est généralement mal défini.

Une synthèse des études concernant l'excès de risque de CBP dans l'industrie de production avait été réalisée dans le cadre de l'Expertise collective de l'Inserm en 1998 (Inserm, 1999). Très schématiquement, il n'était pas observé d'excès de mortalité chez les ouvriers de production de FCV (Marsh et coll., 1990 ; Chiaze et coll., 1997 ; Boffetta et coll., 1997). En revanche, un excès de risque significatif de CBP avait été rapporté chez les ouvriers de production de LV ou LR-LL, l'excès étant plus important chez les ouvriers de production LR-LL (Marsh et coll., 1990 et 1996 ; Boffetta et coll., 1997), surtout chez les ouvriers ayant été exposés dans les périodes les plus anciennes (Marsh et coll., 1996). Ces études ne permettaient pas la prise en compte du facteur tabac.

Le Circ a procédé à une réévaluation du risque de cancer lié aux FMA (en particulier de CBP), en octobre 2001, s'appuyant sur des actualisations des

données issues des cohortes antérieurement publiées. Le suivi prolongé n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de CBP (Marsh et coll., 2001). Il n'a pas été identifié de relation dose-effet lorsqu'on évalue le risque de CBP dans la cohorte européenne en fonction de l'exposition cumulée ou de l'exposition maximale annuelle, tant lors de l'étude de l'ensemble de la cohorte, qu'en restreignant le groupe aux sujets exposés plus d'un an (Consonni et coll., 1998). Une étude cas-témoin dans la cohorte européenne (Kjaerheim et coll., 2002) ne retrouve pas non plus d'excès de risque après prise en compte du facteur tabac. Dans la cohorte des ouvriers de production de LV et/ou FCV aux États-Unis, il n'a pas non plus été objectivé de lien entre l'exposition cumulée ou l'intensité moyenne d'exposition aux fibres et un excès de CBP, tant chez les hommes (Stone et coll., 2001), que chez les femmes (Stone et coll., 2004).

Plus récemment, la cohorte d'ouvriers de production de LV au Canada (2 557 hommes) a permis d'objectiver un excès de risque de CBP (SMR = 163 ; IC 95 % [118-221]) avec un excès plus important chez les ouvriers ayant une durée d'emploi supérieure à 20 ans, et un temps de latence par rapport à la première exposition de plus de 40 ans (SMR (CBP) = 282 ; IC 95 % [113-582]) (Shannon et coll., 2005). Même si l'on note que les auteurs ne disposent pas d'information concernant le tabagisme, et n'ont pas utilisé les taux locaux de mortalité pour leur analyse, l'estimation rapportée est supérieure à celle identifiée dans les deux autres importantes études de cohorte dans l'industrie de production (États-Unis et Europe), et surtout persiste avec une durée de suivi augmentée.

Contrastant avec ces données dans l'ensemble peu convaincantes dans l'industrie de production pour une association entre CBP et exposition aux FMA (essentiellement LV-LR-LL), une étude cas-témoin en population générale en Allemagne a identifié un excès de risque de CBP associé à une exposition aux FMA (Pohlabeln et coll., 2000 ; Bruske-Hohlfeld et coll., 2000). Les auteurs rapportent que l'OR (CBP) après ajustement sur le tabagisme et sur l'exposition à l'amiante, est de 1,48 (IC 95 % [1,17-1,88]) pour l'exposition aux FMA. Il est observé une relation dose-effet pour l'exposition cumulée évaluée en jours, avec un excès significatif au-delà de 250 jours. Dans la mesure où cette étude porte pour l'essentiel sur des sujets utilisateurs de FMA, des co-expositions à l'amiante sont extrêmement fréquentes, et le nombre de sujets exposés aux FMA sans exposition identifiée à l'amiante est faible. Cette observation pose le problème d'un éventuel effet de confusion résiduel de l'amiante persistant après les ajustements effectués.

Il est actuellement trop tôt pour évaluer le risque de CBP lié aux FCR. Des informations fragmentaires sont disponibles dans l'industrie de production, qui concerne des populations d'effectifs faibles. En outre, le recul disponible est inférieur à celui qui existe pour les ouvriers de production de LV-LR-LL.

Une publication préliminaire (Lemasters et coll., 2003) a indiqué l'absence d'excès de CBP dans une cohorte de l'industrie de production aux États-Unis (SMR = 82,5 ; IC 95 % [37,7-156,7]), mais les auteurs soulignent la faible puissance statistique (n = 942 sujets éligibles, dont seulement 87 sont décédés au 31/12/2000 dont 9 cas de CBP, avec un âge moyen de la cohorte de 51,2 ans). Il n'en demeure pas moins qu'il existe des données expérimentales en faveur d'un pouvoir cancérigène de ces FCR (IARC, 2002).

Fumées de diesel

Environ une quarantaine d'études épidémiologiques ont été réalisées depuis les années 1980, afin de rechercher l'existence d'un effet cancérigène de l'exposition aux émissions de moteur diesel chez l'homme. Ces études ont toutes concerné des expositions professionnelles aux fumées diesel et la majorité le cancer du poumon. Cette synthèse repose sur deux méta-analyses publiées et deux synthèses bibliographiques (expertise CNRS, 1998 ; Bathia et coll., 1998 ; Lipsett et Campleman, 1999 ; EPA, 2002).

On distingue trois grands groupes de sujets exposés professionnellement aux fumées de diesel : les conducteurs de locomotives diesel et mécaniciens d'entretien, les conducteurs de poids lourds, autobus, les chauffeurs de taxi et les mécaniciens d'entretien de ces véhicules, enfin les conducteurs d'engins lourds.

Les méta-analyses et synthèses bibliographiques montrent clairement que la majorité des études incluses mettent en évidence des risques relatifs (RR) ou *odds ratio* (OR) supérieurs à 1, le plus souvent de façon significative. L'expertise du CNRS incluait 22 études pour 25 associations évaluées. Vingt deux des 25 RR ou OR étaient supérieurs à 1 (88 %), 10 (40 %) de façon significative et pour 50 % d'entre eux d'une valeur supérieure à 1,35. La méta-analyse de Bathia reposait sur 23 études, dont 21 avec un RR ou OR plus grand que 1. Le méta-RR estimé était de 1,33 (1,24-1,44). À partir de 30 études, dont 6 présentaient plusieurs estimations de risque, Lipsett et Campleman ont travaillé sur une base de 39 risques relatifs estimés. Le méta-RR était de 1,47 (1,029-1,67).

L'existence d'une relation en fonction de la durée d'exposition a été testée dans 10 des 22 études incluses dans le document d'expertise du CNRS. Certaines études mettaient en évidence des relations nettes avec la durée d'exposition, qui n'étaient cependant pas retrouvées dans d'autres études. La stratification sur la durée d'exposition des RR ajustés sur le tabac dans la méta-analyse de Lipsett et Campleman met en évidence une augmentation modeste de la relation chez les sujets exposés plus de 10 ans (RR = 1,64 (1,4-1,93) par rapport à ceux exposés moins de 10 ans RR = 1,4 (1,2-1,6). Cette relation a de plus été testée chez les conducteurs poids lourds (seul type d'emploi pour lequel les auteurs disposaient d'un nombre suffisant

d'études avec information sur les durées d'emploi). Le résultat est un RR = 1,5 (1,2-1,9) pour les durées inférieures à 20 ans et 2,4 (1,5-3,8) pour des durées de plus de 20 ans.

La consommation de tabac et l'exposition à l'amiante constituent deux facteurs de confusion potentiels majeurs dans l'étude de cette relation. Cependant, toutes les études n'ont pas pris en compte la consommation de tabac, en particulier les études de cohortes historiques. Bathia et coll. (1998) et l'expertise CNRS (1998) montrent que si l'on ne considère que les études ayant pris en compte le tabac, on reste avec un nombre important d'études montrant une relation significative entre l'exposition aux fumées de diesel et le risque de cancer du poumon. Lipsett et Campleman (1999) estiment un méta-RR de 1,4 (1,3-1,6) fondé sur les études avec ajustement sur le tabac. La cohorte historique de Garschik et coll. (1988) sur 55 395 employés des chemins de fer aux États-Unis est une étude importante dans la discussion de l'existence d'un lien entre fumées de diesel et cancer du poumon. Les auteurs de cette étude ont développé des recueils complémentaires pour prendre en compte la consommation de tabac dans leur étude. Ils mettent en évidence un RR ajusté de 1,4 (1,01-2,05) et concluent que la prise en compte du tabac conforte l'hypothèse d'une association entre les fumées de diesel et le risque de cancer du poumon (Larkin et coll., 2000).

La prise en considération de l'exposition à l'amiante dans ces études est encore moins fréquente que celle du tabac. Lipsett et Campleman ont estimé un méta-RR de 1,5 [1,3-1,7]. Il faut néanmoins préciser que cette estimation repose sur 5 études dont 4 qui ajustaient simultanément sur le tabac et l'amiante. Il est de ce fait très difficile de séparer l'ajustement sur l'amiante de celui sur le tabac.

Lipsett et Campleman fournissent des estimations de méta-RR par catégories d'emploi : conducteurs de camion (9 études, RR = 1,5 ; [1,3-1,6]) ; salariés des chemins de fer (6 études ; RR = 1,4 ; [1,1-1,9]) ; mécaniciens de garage (6 études ; RR = 1,3 ; [1,03-1,8]) ; conducteurs d'engins lourds/dockers (4 études, RR = 1,3 ; [0,99-1,7]) ; conducteurs bus, taxis (6 études, RR = 1,4 ; [1,3-1,6]). Ainsi dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas conclure que certains emplois entraînent un risque plus élevé que d'autres. Il est de plus important de garder à l'esprit que ces estimations reposent sur un nombre relativement restreint d'études dans chaque catégorie.

Un débat épidémiologique est en cours sur l'interprétation à donner à ces résultats. Il découle principalement du fait que les RR estimés sont modérés (entre 1,3-1,5 selon les facteurs pris en considération : tabac, amiante, durée,...) laissant la place à des phénomènes de sélection ou à des facteurs de confusion mal contrôlés pour expliquer cette augmentation de risque (Muscat et Wynder, 1995 ; Stöber et Abel, 1996 ; Cox, 1997).

Pour avancer dans l'interprétation de ces études et en particulier dans l'existence d'une relation causale entre cette exposition et le risque de cancer du

poumon, l'EPA a repris les arguments proposés par Bradford Hill (Hill, 1965).

La force de l'association est relativement faible. Dans l'ensemble les risques relatifs se situent autour de 1,5. La méta-analyse de Lipsett et Campleman met en évidence un RR de 1,4 significatif après prise en compte du tabac. Pour l'EPA, même si une association forte est un argument en faveur d'une relation causale, à l'inverse le fait que l'association soit modérée n'exclut pas l'existence d'une relation causale.

La reproductibilité des résultats d'une étude à l'autre est un argument fort dans la discussion du lien causal. La très grande majorité des études mettent en évidence un risque de cancer du poumon plus élevé chez les sujets exposés aux fumées diesel. Ceux-ci sont significatifs dans environ la moitié des cas. Les méta-analyses réalisées font état d'une certaine hétérogénéité dans les résultats produits. La stratification sur le type d'étude ou la prise en compte du tabac montre cependant des relations qui restent positives et significatives.

Du point de vue de la spécificité des effets, la plupart des études se sont intéressées au cancer du poumon ; très peu d'études ont recherché l'existence d'un lien avec d'autres types de cancers. Ainsi, L'EPA considère que la spécificité à l'heure actuelle n'est pas démontrée.

La temporalité, seul argument nécessaire dans la discussion du lien causal est de toute évidence démontrée dans l'ensemble des études réalisées.

L'existence d'une relation dose effet est très difficile à réaliser. C'est en général la durée d'emploi qui est analysée, comme substitut de dose. Toutes les études n'ont pas mis en évidence de relation avec la durée. L'EPA note cependant qu'une augmentation du risque de cancer du poumon avec la durée d'emploi a été observée dans une quinzaine d'études et quel que soit le type d'emploi exposant, salariés des chemins de fer, conducteurs de camions, conducteurs d'engins lourds, et dockers.

La plausibilité biologique est discutée longuement. L'EPA considère que l'expérimentation animale démontre un lien entre l'exposition aux fumées de diesel et divers cancers, notamment les cancers du poumon. Toutes les études expérimentales n'ont cependant pas mis en évidence de relation ; en particulier le lien semble exister chez le hamster, mais reste plus controversé chez le rat et la souris. L'EPA considère également que les fumées diesel comprennent des substances fortement mutagènes comme les HAP et les nitro-HAP. Enfin, les particules diesel sont constituées d'un noyau de carbone avec des composants organiques adsorbés et une phase gazeuse. L'ensemble de ces composants pris isolément ou ensemble sont susceptibles d'interagir avec l'ADN et provoquer des mutations, des anomalies chromosomiques ou des transformations dans les cellules, dont on sait qu'il s'agit d'étapes impliquées dans la cancérogenèse.

L'EPA énonce sa conclusion comme suit : « En conclusion, les études épidémiologiques sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux fumées diesel montrent des évidences cohérentes avec un lien causal. L'association observée est peu vraisemblablement le résultat de la chance ou de biais. Beaucoup d'études n'avaient pas d'informations sur le tabac, mais il est peu probable que le tabac soit à l'origine de ces résultats en particulier parce que les populations comparées dans ces études ont des caractéristiques socio-économiques proches. La force de l'association (entre 1,2 et 2,6) est relativement modeste par rapport aux standards épidémiologiques, et une relation dose-effet a été observée dans plusieurs études. Enfin, le fait que les fumées diesel augmentent le risque de cancer du poumon chez l'homme est très plausible sur le plan biologique ».

Le groupe de travail considère que cette conclusion est cohérente avec les données de la littérature.

Cobalt et carbure de tungstène

Le cobalt (Co) est un métal, composé ubiquiste de la croûte terrestre, présent le plus souvent sous formes d'oxydes ou de sulfates. Son usage industriel réside principalement dans la fabrication d'alliages spéciaux, avec ou sans carbures métalliques comme le carbure de tungstène (CW), auxquels ces produits confèrent des propriétés de résistance mécanique accrue. Compte tenu de leurs propriétés, les usages de ces alliages à base de cobalt sont très diversifiés, mais ils se rencontrent surtout dans l'industrie aéronautique ainsi que dans les outils d'usinage des métaux (découpe, meulage...). D'autres applications du Co existent également (colorants, catalyseurs, fabrication de batteries...).

Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses. L'hypothèse d'un excès de cancer bronchique chez l'homme associé à l'exposition au cobalt a été rapportée pour la première fois par Mur et coll. (1987), dans une étude de cohorte historique d'une entreprise de production de cobalt par électrolyse en France. Ce travail mettait en évidence un SMR de 4,66 [1,46-10,6] pour le cancer bronchique sans qu'il ait été possible de prendre en compte l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels (nickel, arsenic) ou le tabagisme. Un suivi de cette étude publiée en 1993 (Moulin et coll., 1993) ne retrouvait pas d'excès significatif. Depuis, 3 études de mortalité sur les travailleurs de l'industrie des métaux durs ont été publiées. Hogstedt et coll. ont rapporté une augmentation non significative du risque de cancer bronchique dans une cohorte de plus de 3 000 sujets (1951-1982) de 1,34 [0,77-2,13] (Hogstedt, 1991). L'analyse restreinte aux sujets ayant une ancienneté d'au moins 10 ans dans l'entreprise et décédés plus de 20 ans après la fin de l'exposition montrait un risque significativement augmenté

(SMR = 2,8 ; [1,1-5,7]) pour le cancer bronchique, sans que le tabagisme puisse être pris en compte. Une étude française, publiée en 1994 (Lasfargues, 1994) a analysé les données d'une cohorte de 709 sujets masculins suivis de 1956 à 1989 et issue d'une entreprise de fabrication de métaux durs. Un SMR pour le cancer bronchique de 2,13 [1,02-3,93] a été observé dans cette cohorte, et de 5,03 [1,85-10,95] pour les sujets les plus exposés au Co-CW suggérant une relation entre intensité de l'exposition et cancer bronchique. Toutefois la petite taille de la cohorte et l'absence d'ajustement sur le tabagisme ne permettait pas de conclure quant à la relation entre cancer bronchique et exposition au Co-CW. Ce travail a été étendu par la suite à une étude multicentrique portant sur 13 sites industriels et 7 459 sujets dont 5 777 hommes, l'évaluation de l'exposition au Co-CW reposant sur la constitution d'une MEE spécifique de ces industries (Moulin et coll., 1997). Une étude cas-témoins nichée réalisée au sein de cette cohorte (Moulin et coll., 1998) a permis de mettre en évidence une augmentation significative de mortalité par cancer bronchique dans l'ensemble de la cohorte (SMR = 1,30 ; [1,00-1,66]) et dans l'étude cas-témoins (OR = 1,93 ; [1,03-3,62]) chez les sujets exposés de manière simultanée au Co et au CW. Une relation exposition-effet significative a été observée avec différentes classes de l'exposition cumulée et à moindre titre avec celles de la durée d'exposition. La prise en compte du tabagisme ou de l'exposition à d'autres cancérrogènes professionnels ne modifiait pas ces résultats. Finalement, une étude de cohorte concernant le plus important des sites industriels de l'étude précédente a été publiée en 2000 (Wild, 2000). Cette étude analyse les causes de mortalité de 2 860 sujets suivis de 1968 à 1992. De nouveau, l'analyse des expositions a eu recours à une MEE spécifique de l'entreprise. Cette étude a confirmé l'existence d'un excès de mortalité par cancer bronchique parmi les sujets exposés à la fois au Co et au CW (SMR = 1,70 ; [1,24-2,26]). L'analyse par ateliers ou par sous-groupes d'intensité d'exposition a permis de mettre en évidence que le risque concernait les ateliers de fabrication avant frittage, et de maintenance, avec une relation exposition-effet significative, y compris après prise en compte du tabagisme ou des co-expositions professionnelles.

L'interprétation de ces données épidémiologiques est en faveur d'un rôle de l'exposition au cobalt associé au carbure de tungstène dans certains secteurs de production de métaux durs. Toutefois, ces conclusions reposent sur un petit nombre d'études, dont plusieurs sont d'ailleurs issues d'un même travail. La prise en compte des facteurs de confusion, dont le tabagisme, fait parfois défaut, ce qui empêche qu'une conclusion définitive puisse être énoncée sur la relation entre Co-CW et cancer du poumon.

Il faut néanmoins remarquer que les données issues de protocoles expérimentaux confortent cette hypothèse. Des travaux expérimentaux anciens ont ainsi démontré de manière constante que l'injection de cobalt métal, ou de certains de ses sels, se traduisait par la production de sarcomes au point d'injection dans au moins deux espèces animales distinctes (Leonard, 1990).

Ces études ont été complétées depuis par plusieurs autres travaux expérimentaux.

In vitro, les capacités du Cobalt métal à produire des cassures de l'ADN de lymphocytes humains ont été rapportées initialement par Anard et coll. (1997). Ces résultats ont été confirmés par la suite par plusieurs études analysant le caractère génotoxique *in vitro* de certains sels de cobalt en utilisant d'autres méthodes (test des comètes, micronoyaux, étude de l'inhibition de la réparation de l'ADN (de Boeck, 2003a). De manière intéressante, la génotoxicité du mélange Co-CW, évaluée à partir du test des comètes, a été démontrée comme étant significativement plus importante que celle du Co seul (de Boeck, 1998), ce qui n'est pas sans lien avec les travaux épidémiologiques rapportés ci-dessus. Ces résultats sont confortés par des travaux reposant sur l'exploration *in vivo* de la cancérogénicité du Co et du CW. De Boeck et coll. ont ainsi réalisé une étude de génotoxicité reposant sur le test des micronoyaux chez le rat après instillation intra-trachéale de poussières de Co et de CW (de Boeck, 2003b). Ces auteurs ont mis en évidence une action significative de ce mélange sur les pneumocytes de type II, supposés être la cellule cible de l'action cancérogène du Co-CW. L'hypothèse retenue concernant les mécanismes d'action de la génotoxicité du Co est celle de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, production qui serait d'ailleurs plus importante en présence de CW, confortant des résultats expérimentaux plus anciens (Lison, 1995).

Ces différentes études, tant expérimentales qu'épidémiologiques ont fait l'objet d'une monographie du Circ (IARC, 2006). Les données sont considérées comme suffisantes sur le plan expérimental pour retenir le caractère cancérogène du Co-CW, mais limitées en ce qui concerne les données chez l'homme. Le classement, initialement établi en 2B lors de la précédente évaluation (IARC, 1991) a toutefois été réévalué en 2A. Le NTP dans son 11^e rapport a également classé le Co comme agent « raisonnablement anticipé comme cancérogène chez l'homme » (*National Toxicology Program*, NTP, 2004).

Industrie de la viande

Le risque de cancer du poumon associé à l'industrie de la viande et/ou au métier de boucher est une question qui fait débat (Boffetta et coll. 2000 ; McLean et Pearce, 2004 ; Durusoy et coll., 2006). Au début des années 1980, plusieurs analyses de registres de mortalité par professions réalisées en Finlande, au Danemark, en Suède et au Royaume-Uni (Lyng 1982, Lyng et coll., 1982 ; Fox et coll., 1982) ont rapporté de manière simultanée une élévation des décès par cancer bronchique parmi les travailleurs des métiers de la viande. Ces observations, notées de manière indépendante dans

différents pays et sur une période de 30 ans, ont conduit à faire l'hypothèse que cette élévation ne pouvait être simplement expliquée par le tabagisme ou le hasard. Dès lors, de nombreuses études de registres, de mortalité ou cas-témoins ont été conduites et celles-ci ont fait l'objet d'une revue récente (McLean et Pearce, 2004). Les études de registres, les plus nombreuses, ont donné lieu à une analyse globale des données, permettant de relever un excès de décès par cancer bronchique parmi les « bouchers d'abattoirs » (SMR = 1,71 ; [1,45-2,01]), les salariés non qualifiés des abattoirs (SMR = 1,14 ; [0,98-1,32]) et les bouchers exerçant en dehors des abattoirs (SMR = 1,29 ; [1,21-1,38]). Toutefois, ces études réalisées à partir du rapprochement informatique de différents fichiers ne permettent pas de prendre en compte le tabagisme dans cet excès de cancer bronchique. Il en est souvent de même dans les nombreuses études de cohorte publiées sur ce thème. Parmi les 12 études colligées par McLean sur travail de la viande et cancer bronchique, 8 rapportent un excès de risque significatif de décès par cancer bronchique allant de 1,3 [1,0-1,8] (Coggon et coll., 1989) à 2,2 [1,6-3,0] (Johnson et coll., 1986). Aucune étude ne rapporte un SMR < 1. Toutefois la majorité de ces études ne peuvent être considérées comme réellement contributives en raison de faiblesses méthodologiques variables selon les études (non prise en compte du tabagisme, absence de relation dose-réponse, imprécision dans la définition des expositions professionnelles). À cet égard, il faut noter l'étude de McLean et coll. (2004) portant sur une cohorte de 6 647 sujets issus de trois entreprises du secteur viande de Nouvelle-Zélande. L'exposition professionnelle à différentes conditions du travail de la viande (animaux vivants, abattage, dépeçage, urine et excréments, sang...) a été évaluée pour chaque métier. Une élévation significative a été observée tant pour la mortalité (SMR = 1,79 ; [1,13-2,68]) que pour l'incidence (SIR = 1,70 ; [1,10-2,49]) du cancer bronchique dans cette population. Une relation dose-effet selon la durée d'exposition a été observée pour l'incidence du cancer bronchique avec l'exposition au sang (référence : sujets non exposés ; 1 à 4 ans SIR = 0,95 ; [0,26-2,53] ; 5-14 ans SIR = 1,73 ; [0,77-3,40] ; 15 ans et plus SIR = 3,07 ; [1,58-5,46] ; test de tendance = 0,03) ou aux selles (référence : sujets non exposés ; 1 à 4 ans SIR = 0,98 ; [0,27-2,62] ; 5-14 ans SIR = 1,88 ; [0,89-3,55] ; 15 ans et plus SIR = 2,97 ; [1,52-5,26] ; test de tendance = 0,02). Toutefois, cette étude ne dispose pas de données sur le tabagisme. Six études cas-témoins consacrées au cancer bronchique ont également été analysées par McLean, permettant, entre autre, une prise en compte du tabagisme. Les résultats sont moins nets, la moitié de ces études (Reif et coll., 1989, Johnson 1991, Jockel et coll., 1998) rapportant une élévation significative de la fréquence des travaux de la viande, après prise en compte du sexe et du tabagisme. Dans ces études l'excès de risque semble être observé principalement lors du contact avec les animaux vivants ou de l'abattage. Une importante étude cas-témoins publiée depuis (Durosoy et coll., 2006) semble confirmer l'association du CBP avec ce type d'exposition. Dans ce travail, portant sur 2 861 cas et 3 118 témoins, l'exposition

professionnelle à la viande a été définie selon deux items (exposition à des animaux vivants ou à des aérosols de viande) et évaluée de manière semi-quantitative pour l'intensité, la fréquence d'exposition et l'exposition cumulée. Une relation dose-effet significative a ainsi été mise en évidence avec les tertiles de l'exposition cumulée (EC) aux animaux vivants (référence : sujets non exposés ; EC = 60-1 619 ; OR = 0,79 ; [0,53-1,19] ; EC = 1 620-13 069 ; OR = 0,97 ; [0,68-0,39] ; EC \geq 13 070 ; OR = 1,78 ; [1,25-2,51], test de tendance = 0,018 après ajustement sur le sexe, l'âge et les paquets-années de cigarettes).

Ces différentes études suggèrent donc l'existence d'un excès de risque de cancer bronchique reproductible parmi les travailleurs de la viande. Parmi les hypothèses plausibles, la piste d'une exposition biologique a le plus souvent été évoquée, en particulier aux papillomavirus (Al-Ghamdi et coll., 1995) ou aux rétrovirus. À ce jour toutefois, aucune certitude n'a pu être établie concernant l'agent étiologique à retenir pour expliquer l'excès de CBP dans ce groupe professionnel.

Une deuxième hypothèse est relative à une exposition aux HAP lors du fumage des viandes. Enfin la troisième concerne l'exposition aux fumées de plastique chauffé lors de l'emballage des viandes en barquette.

Autres facteurs de risque professionnels

La mise en évidence de nouveaux facteurs de risque d'une pathologie est un champ de recherche en constante évolution. Dans le domaine de l'environnement professionnel, certains agents, métiers ou circonstances d'exposition font l'objet d'investigations, mais les incertitudes entourant ces résultats ne permettent pas encore d'en faire état *a fortiori* dans un exercice de synthèse. Ils concernent l'utilisation de pesticides, ou encore l'exposition à des substances tels que l'acrylonitrile ou l'épichlorhydrine.

L'exposition à certains pesticides est une question débattue quant à son association avec le risque de cancer du poumon. Le Circ a classé l'application professionnelle d'insecticides non arsenicaux dans les activités relevant du groupe 2A (cancérogène probable pour l'homme). L'association entre pesticides et risque de cancer du poumon est une question difficile à documenter compte tenu des nombreux produits utilisés et de leur évolution en fonction de la période d'utilisation et des types de cultures. Par ailleurs, cette question s'inscrit dans un contexte où les agriculteurs semblent avoir une incidence de cancer du poumon inférieure à celle de la population générale. Cette faible incidence n'interdit pas qu'un produit particulier puisse être associé à des excès de cancers du poumon.

L'acrylonitrile employé dans les polymères synthétiques (fibres acryliques, nylon, caoutchouc synthétique) fait également l'objet de recherche, de

même que les chlorotoluènes et le chlorure de benzoyle (fabrication de plastifiants, intermédiaires de synthèse chimique).

Quelques travaux ont été consacrés à la relation entre épichlorhydrine, utilisée en particulier dans la fabrication de résines plastiques et cancer bronchique, du fait de la mise en évidence de propriétés cancérigènes certaines chez l'animal (IARC, 1999). Cette relation a par ailleurs été suggérée par une étude de mortalité réalisée chez 2 642 employés à la fabrication de résines plastiques observant un excès significatif de cancer bronchique (4 cancers observés pour 0,91 attendu, $p = 0,03$) (Delzell et coll., 1989). Une étude cas-témoin (Barbone et coll., 1992) a également rapporté un excès de cancer bronchique dans le secteur de production de l'épichlorhydrine et de l'antraquinone (OR = 2,4 ; [1,1-5,2]). Ces résultats n'ont pas été confirmés par plusieurs autres études publiées depuis (Olsen et coll., 1994 ; Tsai et coll., 1996). Du fait de l'existence de co-expositions, de la faiblesse des effectifs de ces études et de l'absence de relations dose-effet dans ces travaux, ce lien entre cancer bronchique et exposition à l'épichlorhydrine n'est actuellement pas prouvé chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

AL-GHAMDI AA, SANDERS CM, KEEFE M, COGGON D, MAITLAND NJ. Human papilloma virus DNA and TP53 mutations in lung cancers from butchers. *Br J Cancer* 1995, 72 : 293-297

ANARD D, KIRSCH-VOLDERS M, ELHAJOUJI A, BELPAEME K, LISON D. In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis* 1997, 18 : 177-184

BARBONE F, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A case-control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1992, 22 : 835-849

BHATIA R, LOPIPERO P, AND SMITH AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998, 9 : 84-91

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, et coll. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997, 8 : 259-268

BOFFETTA P, GRIDLEY G, GUSTAVSSON P, BRENNAN P, BLAIR A, EKSTROM AM, FRAUMENI JFJR. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 2000, 11 : 627-633

BRUSKE-HOHLFELD I, MOHNER M, POHLABELN H, AHRENS W, BOLM-AUDORFF U, et coll. Occupational lung cancer risk for men in germany: Results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000, 151 : 384-395

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS). Expertise collective : diesel et santé. CNRS, Paris, 1998 : 245p

CHIAZZE L, JR., WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 432-441

COGGON D, PANNETT B, PIPPARD EC, WINTER PD. Lung cancer in the meat industry. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 188-191

CONSONNI D, BOFFETTA P, ANDERSEN A, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE JW, et coll. Lung cancer mortality among european rock/slag wool workers: Exposure-response analysis. *Cancer Causes Control* 1998, **9** : 411-416

COX LA JR. Does diesel exhaust cause human lung cancer? *Risk Anal* 1997, **17** : 807-829

DE BOECK M, LISON D, KIRSCH-VOLDERS M. Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 2021-2029

DE BOECK M, KIRSCH-VOLDERS M, LISON D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* 2003a, **1-2** : 135-152

DE BOECK M, HOET P, LOMBAERT N, NEMERY B, KIRSCH-VOLDERS M, LISON D. In vivo genotoxicity of hard metal dust : induction of micronuclei in rat type II epithelial lung cells. *Carcinogenesis* 2003b, **11** : 1793-1800

DELZELL E, MACALUSO M, COLE P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J Occup Med* 1989, **31** : 273-278

DE VUYST P, DUMORTIER P, SWAEN GMH, PAIRON JC, BROCHARD P. Respiratory health effects of man-made vitreous (mineral) fibres. *Eur Respir J* 1995, **8** : 2149-2173

DURUSOY R, BOFFETTA P, MANNETJE A, ZARIDZE D, SZESZENIA-DABROWSKA N, et coll. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals. *Int J Cancer* 2006, **118** : 2543-2547

EPA (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY) Health assessment document for diesel engine exhausts. United States, 2002, Vol 67, N°170

FOX AJ, LYNGBEE, MALKER H. Lung cancer in butchers. *Lancet* 1982, **1** : 165-166

GARSHICK E, SCHENKER MB, MUÑOZ A, SEGAL M, SMITH TJ, et coll. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1988, **137** : 820-825

HILL AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, **58** : 295-300

HOGSTEDT C, ALEXANDERSSON R. Mortality among hard-metal workers. *Arbete Hälsa* 1991, **21** : 1-26

IARC. Iarc monographs on Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds Evaluation on carcinogenic risks to humans. 52/1991, 544p

IARC. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1999, 1589p

IARC. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Man-made vitreous fibres. IARC, Lyon, France, 2002, 418p

IARC. Iarc monographs on Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide Evaluation on carcinogenic risks to humans. 86/2006, 330p

INSERM. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Inserm, Expertise collective, Paris, 1999, 431p

JOCKEL KH, AHRENS W, JAHN I, POHLABELN H, BOLM-AUDORFF U. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998, 27 : 549-560

JOHNSON ES. Nested case-control study of lung cancer in the meat industry. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83 : 1337-1339

JOHNSON ES, FISCHMAN HR, MATANOSKI GM, DIAMOND E. Occurrence of cancer in women in the meat industry. *Br J Ind Med* 1986, 43 : 597-604

KJAERHEIM K, BOFFETTA P, HANSEN J, CHERRIE J, CHANG-CLAUDE J, et coll. Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology* 2002, 13 : 445-453

LARKIN, EK, SMITH TJ, STAYNER L, ROSNER B, SPEIZER FE, GARSHICK E. Diesel exhaust exposure and lung cancer: adjustment for the effect of smoking in a retrospective cohort study *Am J Ind Med*. 2000, 38 : 399-409

LASFARGUES G, WILD P, MOULIN JJ, HAMMON B, ROSMORDUC B, et coll. Lung cancer mortality in a french cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med* 1994, 5 : 585-595

LEMASTERS GK, LOCKEY JE, YIIN JH, HILBERT TJ, LEVIN LS, RICE CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med* 2003, 45 : 440-450

LEONARD A, LAUWERYS R. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metals and cobalt compounds. *Mutat Res* 1990, 1 : 17-27

LIPSETT M, CAMPLEMAN S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999, 89 :1009-1017

LISON D, CARBONELLE P, MOLLO L, LAUWERYS R, FUBINI B. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol* 1995, 4 : 600-606

LYNGE E. The Danish occupational cancer study.: International Labour Office; Occupational safety and health series 46, Geneva, 1982a : 537-568

LYNGE E, ANDERSEN O, KRISTENSEN TS. Lung cancer in Danish butchers. *Lancet* 1982, 1 : 527-528

MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med* 1990, 32 : 594-604

MARSH G, STONE RA, YOUK A, SMITH TJ, QUINN MM, et coll. Mortality among United States rock wool and slag wool workers: 1989 update. *J Occup Health Safety Austr NZ* 1996, 12 : 297-312

MARSH GM, YOUK AO, STONE RA, BUCHANICH JM, GULA MJ, et coll. Historical cohort study of us man-made vitreous fiber production workers: I. 1992 fiberglass cohort follow-up: Initial findings. *J Occup Environ Med* 2001, 43 : 741-756

MCLEAN D, PEARCE N. Cancer among meat industry workers. *Scand J Work Environ Health* 2004, 30 : 425-437

MCLEAN D, CHENG S, MANNETJE A, WOODWARD A, PEARCE N. Mortality and cancer incidence in New Zealand meat workers. *Occup Environ Med* 2004, 61 : 541-517

MOULIN JJ, ROMAZINI S, LASFARGUES G, PELTIER A, BOZEC C, et coll. Development of a job-exposure matrix in the heavy-metal industry in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997, 45 : 41-51

MOULIN JJ, WILD P, ROMAZINI S, LASFARGUES G, PELTIER A, et coll. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1998, 3 : 241-248

MOULIN JJ, WILD P, MUR JM, FOURNIER-BETZ M, MERCIER-GALLAY M. A mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow-up. *Am J Ind Med* 1993, 23 : 281-288

MUR JM, MOULIN JJ, CHARRUYER-SEINERRA MP, LAFITTE J. A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med* 1987, 11 : 75-81

MUSCAT JE, WYNDER EL. Diesel engine exhaust and lung cancer: an unproven association. *Environ Health Perspect* 1995, 103 : 812-818

NTP COBALT SULFATE. Report on Carcinogens. Eleventh Edition; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2004

OLSEN GW, LACY SE, CHAMBERLIN SR, ALBERT DL, ARCENEUX TG, et coll. Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *Am J Ind Med* 1994, 25 : 205-218

POHLABELN H, JOCKEL KH, BRUSKE-HOHLFELD I, MOHNER M, AHRENS W, et coll. Lung cancer and exposure to man-made vitreous fibers: Results from a pooled case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 2000, 37 : 469-477

REIF JS, PEARCE NE, FRASER J. Cancer risks among New Zealand meat workers. *Scand J Work Environ Health* 1989, 15 : 24-29

SHANNON H, MUIR A, HAINES T, VERMA D. Mortality and cancer incidence in Ontario glass fiber workers. *Occup Med (Lond)* 2005, 55 : 528-534

STÖBER W, ABEL UR. Lung cancer due to diesel soot particles in ambient air? A critical appraisal of epidemiological studies addressing this question *Int Arch Occup Environ Health* 1996, **68** (suppl) : S3-61

STONE RA, YOUK AO, MARSH GM, BUCHANICH JM, MCHENRY MB, SMITH TJ. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: IV. Quantitative exposure-response analysis of the nested case-control study of respiratory system cancer. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 779-792

STONE RA, YOUK AO, MARSH GM, BUCHANICH JM, SMITH TJ. Historical cohort study of US Man-made vitreous fiber production workers IX : Summary of 1992 mortality follow-up and analysis of respiratory system cancer among female workers. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 55-67

TSAI SP, GILSTRAP EL, ROSS CE. Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: a 10 year update. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 299-304

WILD P, PERDRIX A, ROMAZINI S, MOULIN JJ, PELLET F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 568-573