

7

Facteurs de risque reconnus

Le cancer du poumon est un cancer largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement général et professionnel. La fonction physiologique pulmonaire place le poumon comme le premier organe concerné par les substances pénétrant dans l'organisme par inhalation.

Au cours de la seconde moitié du 20^e siècle, de très nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la recherche de facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires. La consommation de tabac est ainsi vite apparue comme causalement associée à une forte augmentation d'incidence des cancers du poumon. Nous avons cependant fait le choix de ne pas traiter, dans cette synthèse, de ce cancérogène unanimement reconnu. Le tabagisme actif est habituellement classé dans les facteurs associés au mode de vie et dépend du comportement de chaque individu. En revanche, le risque de cancer du poumon associé à l'exposition à la fumée de tabac via son entourage (tabagisme passif) sera traité dans ce chapitre.

En dehors du tabac, de nombreux autres facteurs ont été classés comme cancérogènes certains pour l'homme et associés causalement à des excès de cancers du poumon. Pour d'autres substances cependant les données épidémiologiques ne permettent pas encore de trancher de façon certaine quant à la cancérogénicité de ces produits. Nous avons choisi de présenter dans ce chapitre les principaux agents, mélanges d'agents ou circonstances d'exposition classés de façon certaine (classe 1) ou probable (2A) comme cancérogènes pour l'homme en s'appuyant sur les monographies du Circ qui ont amené à ces classements.

Comme on le verra, beaucoup de ces agents appartiennent à l'environnement professionnel. Il s'agit d'un environnement où les niveaux d'exposition, souvent plus élevés qu'en population générale, facilitent la mise en évidence de risque. De plus, la mise en évidence d'un risque de cancer du poumon associé à un agent présent dans l'environnement professionnel n'exclut pas mais précède souvent la recherche de l'existence de cette association en population générale. On trouvera ainsi dans ce chapitre une synthèse relativement brève des études publiées pour les agents dont les effets cancérogènes sont unanimement reconnus (amiante, suies, goudrons, ...), et des revues plus détaillées lorsque l'effet cancérogène des agents concernés fait encore l'objet de débat scientifique.

D'autres études concernent spécifiquement la population générale, par exemple l'étude du rôle de la pollution atmosphérique, ou de la fumée de tabac environnementale (tabagisme passif). À l'inverse, certaines expositions ne concernent que l'environnement professionnel, par exemple l'exposition au béryllium.

Tabagisme passif

La fumée de tabac comporte plus de 2 500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérogènes ou possiblement cancérogènes (NTP, 2005).

La question de l'association entre cancer bronchique et exposition passive à la fumée de tabac a été soulevée au début des années 1980 par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs. La première étude est une étude cas-témoins (40 cas non-fumeuses, 163 témoins) mettant en évidence un *odds ratio* (OR) de 3,4 pour les femmes présentant un cancer bronchique et vivant avec un mari fumeur actif de plus de 20 cigarettes/jour par rapport aux témoins non fumeurs (Trichopoulos et coll., 1981). Cette étude a été confortée par une étude de cohorte de 91 540 femmes âgées de 40 ans et plus suivies pendant 14 ans (1966-1979) publiée la même année (Hirayama, 1981). Une étude stratifiée du taux standardisé de mortalité par cancer bronchique des femmes non-fumeuses a mis en évidence une relation dose-réponse significative ($p < 0,0001$) selon le tabagisme déclaré de leur conjoint, avec un taux de 8,7/100 000 pour les femmes vivant avec un mari non fumeur ou fumeur occasionnel, de 14,0/100 000 lorsque le mari est un ex-fumeur ou un fumeur actif de moins de 20 cigarettes/jour et de 18,1/100 000 pour les maris fumeurs actifs de 20 cigarettes et plus par jour. Depuis, plus de 50 études épidémiologiques ont été consacrées à l'analyse des effets de l'exposition à la fumée de tabac environnementale, que cela soit au domicile (exposition par le conjoint fumeur) ou sur les lieux de travail. Ces travaux notent de manière quasi constante une élévation significative du risque de mortalité par cancer bronchique dans les deux situations d'exposition. Plusieurs méta-analyses ont été conduites à partir de ces études dont les résultats sont synthétisés dans le tableau 7.I

La première méta-analyse a été publiée par l'EPA (*Environmental Protection Agency*) en 1992 rapportant un méta-RR de cancer bronchique associé au tabagisme passif de 1,19 [1,04-1,35], les deux sexes confondus (EPA, 1992). La méta-analyse de Yu et coll. (1996) a porté sur 15 études cas-témoins réalisées en Chine, portant sur 5 703 femmes et 5 669 témoins. Le calcul de l'OR sur l'ensemble de ces études retrouve une valeur de 2,19 [2,03-2,37] avec une relation dose-réponse significative ($p < 0,01$) selon le nombre de cigarettes fumées par jour par le conjoint. Dans cette étude, seuls les cancers

Tableau 7.1 : Revue des principales méta-analyses publiées sur tabagisme passif et cancer bronchique

Tabagisme passif	Hommes OR ou RR [IC 95 %]	Femmes OR ou RR [IC 95 %]
Domicile		
EPA, 1992	1,19 [1,04-1,35]	
Yu et Zhao, 1996	-	2,19 [2,03-2,37]
Hackshaw, 1997	1,34 [0,97-1,84]	1,24 [1,13-1,36]
Boffetta et coll., 1998	1,65 [0,85-3,18]	1,20 [0,92-1,55]
IARC, 2004	1,36 [1,02-1,82]	1,22 [1,12-1,32]
Professionnel		
Wells, 1998	1,39 [1,15-1,68]	-
Boffetta et coll., 1998	1,13 [0,68-1,86]	1,19 [0,94-1,51]
IARC, 2004	1,28 [0,88-1,84]	1,15 [1,05-1,26]
Stayner et coll., 2007	1,24 [1,18-1,29] ^a	-

^a Ce résultat correspond à l'ensemble des travailleurs (hommes et femmes).

épidermoïdes sont significativement associés à un tabagisme passif (OR = 4,79 ; [4,02-5,70]) à l'inverse des adénocarcinomes (OR = 1,02 ; [0,87-1,20]). Cette association a été confirmée par une méta-analyse publiée l'année suivante par Hackshaw et coll. (1997) reprenant 37 études effectuées chez les femmes non fumeuses, et 9 chez les hommes non fumeurs, exposés au tabagisme passif. Un excès a été mis en évidence, significatif chez les femmes (OR = 1,24 ; [1,13-1,36], $p < 0,001$) mais seulement à la limite de la significativité chez les hommes (OR = 1,34 ; [0,97-1,84], $p = 0,07$). Dans une étude multicentrique européenne publiée en 1998, Boffetta et coll. retrouvent un risque de cancer bronchique associé au tabagisme passif proche de la signification tant chez les femmes (OR = 1,20 ; [0,92-1,55]) que chez les hommes (OR = 1,65 ; [0,85-3,18]). Les valeurs retrouvées pour le tabagisme passif au travail sont respectivement de 1,19 [0,94-1,51] et de 1,13 [0,68-1,86]. Une relation dose-réponse avec la durée du tabagisme passif est suggérée, mais cette relation n'est pas significative. Une synthèse de ces différentes études a été effectuée à l'occasion de la monographie du Circ sur le tabagisme passif (IARC, 2004). Cette méta-analyse retient ainsi les valeurs de 1,22 [1,12-1,32] chez les femmes et 1,36 [1,02-1,82] chez les hommes pour le tabagisme lié au conjoint. Quelques études ont été consacrées plus spécifiquement au tabagisme passif en milieu de travail. Wells et coll. (1998) analysant 5 études, dont une seule réalisée chez les hommes, retrouvent un OR de 1,39 [1,15-1,68] pour les deux sexes. L'estimation du Circ (IARC, 2004) est de 1,28 [0,88-1,84] pour le tabagisme passif lié au travail chez les hommes et de 1,15 [1,05-1,26] chez les femmes. Une revue

récente portant sur 22 études spécifiques au milieu professionnel rapporte un OR de 1,24 [1,18-1,29] pour les deux sexes avec une relation dose-réponse très significative, les sujets les plus fortement exposés présentant un OR de 2,01 [1,33-2,60]. Ces résultats ont longtemps été discutés du fait de l'existence possible d'un biais de publication (Copas et Shi, 2000). Une analyse récente ne semble toutefois pas remettre en cause ces analyses (Takagi et coll., 2006).

Ces travaux épidémiologiques ont été complétés par des analyses expérimentales visant à mettre en évidence le caractère cancérigène de la fumée de tabac dans l'environnement.

La fumée de tabac est caractérisée par trois courants : le courant primaire, inhalé par le fumeur, le courant secondaire qui est responsable principalement de l'exposition environnementale, correspond à la fumée se dégageant d'une cigarette se consumant librement, et enfin le courant tertiaire, exhalé par le fumeur. La température spontanée de combustion d'une cigarette étant plus basse (autour de 600°C) que celle du courant primaire (autour de 800°C), le courant secondaire comporte des concentrations importantes de produits cancérigènes (1-3 butadiène, benzène, benzo[a]pyrène, nitrosoamine NNK par exemple), pouvant être très supérieures à celles du courant inhalé par le fumeur. De nombreux travaux expérimentaux ont ainsi été conduits à partir du courant secondaire, ou de recueils de fumée de tabac environnementale. *In vitro*, la fumée de tabac a été associée à un effet mutagène sur *Salmonella* avec (Claxton et coll., 1989) ou sans activation métabolique (Ling et coll., 1987) et la présence d'une relation dose-réponse a été clairement établie (Chen et Lee, 1996). De même, les données expérimentales *in vivo* démontrent que le courant secondaire est responsable de manière reproductible de lésions diverses du matériel génétique telles que : formations d'adduits de l'ADN, cassures de l'ADN, aberrations chromosomiques ou encore échanges de chromatides sœurs (Husgafvel-Pursiainen, 2004). Ces études ont ainsi pu montrer l'existence d'effets génotoxiques indéniables associés à l'exposition au courant secondaire ou à la fumée de tabac présente dans l'environnement, dans des conditions expérimentales reproductibles.

L'exposition des sujets non fumeurs au tabagisme environnemental a également été évaluée et quantifiée à partir de biomarqueurs tels que la mesure de la cotinine, de l'HbCO ou des thiocyanates (Scherrer et Richter, 1997). Si le biomarqueur le plus utilisé est la cotinine urinaire, la caractérisation de métabolites de cancérigènes de la fumée de tabac dans les urines de sujets non fumeurs exposés au tabagisme passif, a également été étudiée. Des métabolites du benzène (acide trans-trans-muconique), de l'acroléine et surtout de la NNK (4-méthylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-butanol-NNAL- et ses dérivés glucuronides), ont ainsi été mis en évidence. Ce dernier composé, qui est une nitrosamine spécifique de la fumée de tabac, a été retrouvé dans les

urines de sujets non fumeurs parmi du personnel hospitalier (Parsons et coll., 1998), des femmes (Anderson et coll., 2001) ou des nourrissons (Hecht et coll., 2006) ou enfin des enfants d'âge scolaire (Hecht et coll., 2001) respectivement exposés à la fumée de tabac sur le lieu de travail, à leur domicile et en voiture ou enfin à l'école. Sur la base de ces différentes données biométaboliques, les niveaux d'exposition à des dérivés cancérigènes chez les sujets non fumeurs sont estimés entre 1 % et 5,6 % des niveaux observés chez les fumeurs actifs (Hecht, 2002). La mise en évidence de ces métabolites cancérigènes, comme ceux de la NNK dans les urines de sujets exposés au tabagisme passif à des niveaux non négligeables, vient soutenir la plausibilité biologique des résultats des nombreuses études épidémiologiques.

L'ensemble de ces travaux épidémiologiques et expérimentaux ont conduit diverses institutions comme que le Circ (IARC, 2004) ou le *National Toxicological Program* (NTP, 2005) à classer l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérigène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique. Si les OR décrits sont faibles, de l'ordre de 1,20 à 1,30, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de la réduction de cette exposition une priorité en santé publique traduite par les récentes évolutions législatives ou réglementaires.

Amiante

L'amiante est sans conteste la plus fréquente des expositions professionnelles associée au cancer bronchique. Faisant suite à l'étude princeps de Doll et coll. en 1955, plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées à l'étude de la relation entre cancer bronchique et exposition à l'amiante. Un excès significatif de décès par cancer bronchique attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante a ainsi été observé pour des secteurs industriels de transformations de l'amiante (amiante textile, amiante ciment, ...) ou dans des secteurs d'utilisation secondaire de ce produit tels que les chantiers navals, la production d'électricité, la maintenance industrielle, l'isolation, la métallurgie où l'exposition était considérée comme élevée. Ces études ont abouti à reconnaître le caractère cancérigène de l'amiante dès 1966 pour certains auteurs (Hueper, 1966) et 1977 pour le Circ (IARC, 1977). Les risques relatifs rapportés à l'exposition à l'amiante varient en fonction des secteurs industriels, probablement en relation avec les procédés de mise en œuvre des fibres d'amiante et les caractéristiques physico-chimiques des fibres elles-mêmes. Toutefois, toutes les sortes de fibres d'amiante sont aujourd'hui reconnues comme facteur de risque du cancer bronchique (Inserm, 1997). Les secteurs les plus à risque sont l'industrie textile (OR de 2 à 10) ; le secteur de l'isolation thermique (OR de 3 à 6), la fabrication d'amiante ciment (OR allant de 1,5 à 5,5), et de matériaux de friction (OR

de 1,5 à 3,5) (Pairon et coll., 2000). Une méta-analyse estime à 2,0 [1,90-2,11] l'OR combiné de 20 études de cohortes postérieures à 1979, tous secteurs confondus (Steenland et coll., 1996). Lors de l'expertise collective Inserm sur les effets des fibres d'amiante, le nombre de décès associés à une exposition professionnelle à l'amiante avait été estimé à 1 200 cas en France pour l'année 1996 (Inserm, 1997). Une évaluation plus récente menée par l'InVS conclut à une estimation comprise entre 2 086 et 4 172 décès par cancer bronchique attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes pour l'année 1999 (Imbernon, 2003).

Nous ne résumerons ici que les points discutés ou les plus récents de la relation entre amiante et cancer bronchique, postérieurs à la précédente expertise collective Inserm.

L'existence d'une fibrose pulmonaire définie par la présence d'un syndrome interstitiel de type irrégulier et de profusion supérieure ou égale à 1/0 selon la classification internationale des pneumoconioses de 1980 sur la radiographie pulmonaire (*International Labour Organization*, ILO, 1980), est associée de manière certaine à un risque élevé de cancer bronchique indépendamment du niveau d'exposition, avec un OR de 4,3 [2,0-8,2] par rapport à des sujets exposés mais indemnes de fibrose pulmonaire (Hugues et coll., 1991). L'évolutivité de cette fibrose pulmonaire, évaluée par l'aggravation du syndrome interstitiel sur la radiographie pulmonaire, a également été associée à un risque accru de cancer bronchique (Oksa et coll., 1998). L'existence d'un risque de cancer bronchique associé à l'exposition à l'amiante en dehors de la présence de fibrose a été plus longtemps controversée. Dans une étude cas-témoins publiée en 1995, Wilkinson et coll. rapporte un OR de 1,6 [1,0-2,4] associé à une exposition à l'amiante chez des sujets indemnes de syndrome interstitiel à la radiographie pulmonaire (Wilkinson et coll., 1995). Cette observation a depuis été confirmée par d'autres auteurs (Finkelstein 1997, Reid et coll., 2005), mais il faut noter que toutes ces études reposent sur la radiographie pulmonaire. L'hypothèse que cet excès de risque soit du à une fibrose pulmonaire non décelée par cet examen est possible compte tenu de la faible sensibilité de la radiographie pour dépister une asbestose débutante (Paris et coll., 2004). Toutefois, il semble aujourd'hui que l'on puisse retenir que l'exposition à l'amiante entraîne un risque de cancer bronchique et cela même en l'absence d'asbestose (Hessel et coll., 2005).

Le modèle utilisé pour décrire la relation entre exposition à l'amiante exprimée en concentration (f/ml) et cancer bronchique est le plus souvent fondé sur une relation linéaire sans seuil (Inserm, 1997 ; OMS, 2000 ; IRIS, 2001). Plusieurs travaux récents ont spécifiquement étudié les expositions à de faibles niveaux. Gustavsson et coll., (2002) ont mené une étude cas-témoins en population générale comportant 1 038 cas incidents de cancer bronchique et 2 359 témoins. L'évaluation de l'exposition a été réalisée par expertise sur

la base de plus de 2 400 prélèvements atmosphériques réalisés entre 1969 et 1973. La modélisation du risque de cancer bronchique, fondée sur le modèle logistique et après ajustement sur plusieurs co-facteurs dont le tabagisme, aboutit à un OR de 1,5 [1,23-1,91] par unité d'exposition cumulée (exprimée en $\log(f/ml.années + 1)$). Appliquée à une exposition cumulée de 4 f/ml.années, l'OR calculé de cancer bronchique associé à une exposition à l'amiante apparaît significativement élevé (OR = 1,90 ; [1,32-2,74]). Une seconde étude cas-témoins a été menée en population générale par Pohlabeln et coll., sur 839 cas et 839 témoins (Pohlabeln et coll., 2002). L'exposition cumulée a cette fois été calculée en tenant compte de l'estimation des niveaux d'exposition et de la durée de chaque emploi. La modélisation par régression logistique, ajustée sur le statut tabagique, décrit un OR de 1,178 [1,052-1,318] par unité d'exposition [$\log(exposition\ cumulée\ en\ f/ml.années + 1)$]. Une exposition cumulée de 10 f/ml.années est ainsi associée à une élévation significative de l'OR à 1,94 [1,10-3,43] dans cette étude. Ainsi, dans ces deux études s'intéressant à des populations faiblement exposées, l'estimation de la pente de la relation dose-effet est supérieure à celle obtenue par extrapolation du modèle linéaire, calculée à partir de cohortes de sujets ayant été fortement exposés, et qui a été utilisée par plusieurs institutions (Inserm, 1997 ; IRIS, 2001). Ce résultat a été récemment conforté par une étude de mortalité portant sur une population faiblement exposée à l'amiante (Meguellati-Hakkas et coll., 2006).

Enfin, une revue de littérature a été consacrée récemment à l'évaluation du risque de cancer bronchique associé à une exposition environnementale à l'amiante. Peu d'études sont actuellement disponibles et les conclusions qui en découlent ne sont pas définitives. Sur les 8 études recensées dans cette publication (Boffetta et Nyberg, 2003), seules deux notent une élévation significative de cancer bronchique associée à une exposition environnementale à l'amiante. Ces deux études, toutes deux sud-africaines, s'intéressent à la population vivant près de sites miniers et rapportent respectivement un OR de 1,7 [1,2-2,5] et de 3,6 [1,4-9,3] (Botha et coll., 1986, Mzileni et coll., 1999). Il faut également remarquer que la première étude, fondée sur une approche écologique, ne prend pas en compte d'éventuelles expositions professionnelles ou domestiques. Une méta-analyse conduite à partir des données des 8 études aboutit à une estimation de risque de cancer bronchique de 1,1 [0,9-1,5] en relation avec une exposition environnementale à l'amiante (Boffetta et Nyberg, 2003).

En conclusion, l'exposition à l'amiante est associée de manière indiscutable à un risque accru de cancer bronchique. À l'heure actuelle, les données disponibles à partir des données de déclaration en maladie professionnelle du Régime général de la sécurité sociale, bien que sous estimant le nombre réel, montrent qu'en France, cette exposition est la plus fréquente des expositions professionnelles à l'origine de cancer bronchique (l'Assurance Maladie en ligne, Ameli, 2006). L'évolution récente de ces statistiques montre que leur

nombre croit de manière importante (118 cas reconnus en 1995 contre 1 070 en 2003). Il faut souligner que les modifications intervenues dans la définition des conditions de déclaration et de reconnaissance du cancer bronchique associé à une exposition à l'amiante, et l'importante sous-déclaration de cette pathologie rendent compte pour une partie probablement non négligeable de cette augmentation (Ameli, 2005).

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits issus de la combustion de matières organiques. On est en général exposé à un mélange d'HAP et non pas à un HAP particulier, et ceci quelle que soit la voie d'exposition (orale, pulmonaire ou cutanée). Les principales sources d'exposition aux HAP sont les expositions professionnelles, la pollution de l'air en milieu urbain, la fumée de tabac et l'alimentation.

Les niveaux d'exposition professionnelle importants sont associés à la transformation du charbon et de la houille en coke ainsi que dans les activités de transformation des produits dérivés de la houille. Les principales industries ou activités concernées par ces niveaux d'exposition élevés sont donc les cokeries, les usines à gaz (à partir du charbon), la distillation des goudrons, les couvreurs et les travaux d'étanchéité réalisés à partir de goudrons de houille, la créosote, la production d'aluminium, la fabrication d'électrodes de carbone, les ramoneurs et les expositions aux suies, les centrales thermoélectriques.

Dans ces industries, les niveaux d'exposition peuvent atteindre $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ comparés avec des niveaux de l'ordre de quelques ng/m^3 dans des situations d'air ambiant classiques. Les niveaux les plus élevés ont été relevés dans l'industrie de l'aluminium, en particulier dans les départements d'électrolyse selon le procédé Söderberg. Il faut cependant noter que ce processus est abandonné depuis le début des années 1990 en France.

Dans l'ensemble, l'utilisation des produits dérivés de la houille est en grande partie abandonnée, et les expositions professionnelles aux HAP proviennent de l'utilisation de produits dérivés du pétrole, avec des niveaux d'exposition bien moindre. Les secteurs concernés sont ceux où l'on utilise des huiles de coupe, les travaux d'asphaltage, les raffineries de pétrole... Les gaz d'échappement constituent également une source d'exposition aux HAP.

L'ensemble de ces secteurs a été classé groupe 1 selon le classement du Circ de la monographie 1984 (IARC, vol 32-34). Une monographie récente (IARC, 2006) a porté sur la mise à jour de l'évaluation du risque de cancer associé aux expositions aux HAP « lourds », c'est-à-dire provenant de produits dérivés houillers.

Données épidémiologiques concernant les métiers avec expositions aux HAP dérivés de la houille

Les résultats sont présentés ci-dessous par agents, mélanges d'agents ou circonstances d'exposition et reprennent l'évaluation du Circ (IARC, 2006).

Fabrication de gaz de houille

Le secteur de la distillation de la houille pour fabriquer du gaz de ville, du goudron et du coke pour la métallurgie était associé à des niveaux d'exposition élevés aux HAP. Les niveaux d'exposition rencontrés dans les anciens procédés de distillation étaient d'environ 1-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de B(a)P. Dans les installations plus modernes, de l'oxygène est introduit, permettant une combustion partielle de la houille. Il n'y a alors plus de formation de coke.

Les premiers excès de cancer mis en évidence par les études épidémiologiques concernaient les cancers de la peau et du scrotum. Les études épidémiologiques actuelles, de taille suffisante mettent toutes en évidence un excès de cancer du poumon. Il s'agit notamment d'une étude portant sur 11 000 gaziers britanniques, d'une seconde étude allemande concernant 5 000 sujets ainsi que d'une étude réalisée en Chine. Une étude cas-témoins française réalisée à EDF est également en accord avec ce résultat (Martin et coll., 2000).

Le secteur de la fabrication de gaz a été classé comme cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1987). Il s'agit actuellement d'une production abandonnée en France.

Production de coke

La fabrication de coke entraîne des niveaux d'exposition élevés dans ce secteur, en particulier chez les sujets travaillant en haut des fours à coke. En Europe ou aux États-Unis, les niveaux rencontrés dans ce secteur sont d'environ 10-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de B(a)P.

De nombreuses études épidémiologiques ont concerné le risque de cancer chez les cokiers. La plupart d'entre elles montrent un excès significatif de cancers du poumon. Ces études ont été réalisées à la fois dans le continent Nord Américain (États-Unis, Canada), en Europe (France, Italie, Pays-Bas) et en Asie (Chine, Japon). En ce qui concerne la France, elles ont été réalisées chez les cokiers du bassin de Lorraine dans les années 1990 (Chau et coll., 1993). Le risque de cancer du poumon semble le plus important à proximité des fours et en particulier chez les sujets travaillant en haut des fours.

Le secteur de la production de coke a été classé comme cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1987).

Travaux d'enrobage routiers et d'étanchéité

Les travaux d'enrobage routiers et d'étanchéité de toiture ont été réalisés à partir de brai et goudron de houille jusque dans les années 1960-1975 selon

les pays et les entreprises. Les études épidémiologiques au sein des membres du syndicat des couvreurs aux États-Unis, des travaux d'enrobage en Grande-Bretagne, en Finlande et aux Pays-Bas montrent toutes un excès de risque de cancer du poumon. Ces excès sont également confirmés par une méta-analyse de 3 études cas-témoins américaines faites sur le risque de cancer du poumon associé aux travaux d'étanchéité de terrasse, après ajustement sur la consommation de tabac.

Les travaux d'enrobage et d'étanchéité à partir de brai et de goudron de houille ont été classés comme cancérogènes certains chez l'homme (groupe 1).

Créosote

La créosote est une huile de goudron de houille utilisée principalement dans la préservation des traverses de chemin de fer, du bois de construction des ponts, des pieux et du bois de charpente. L'exposition à la créosote a été associée à des excès de cancer de la peau et du scrotum. En ce qui concerne les cancers du poumon, une enquête cas-témoins au sein d'une cohorte EDF a mis en évidence une relation avec l'exposition à la créosote. Une étude de cohorte réalisée aux États-Unis chez des salariés exposés à la créosote montrait également une augmentation possible de la mortalité par cancer du poumon. Ce résultat n'était cependant pas confirmé par toutes les études.

L'exposition à la créosote a été classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A).

Production d'aluminium

L'exposition aux HAP dans la production d'aluminium est associée au procédé d'électrolyse. Le procédé Söderberg (abandonné depuis les années 1990) provoquait un dégagement d'HAP très important ($1-10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). L'électrolyse par utilisation d'anodes précuites a réduit les niveaux d'HAP dégagés ($0,1-1 \mu\text{g}/\text{m}^3$). On trouve des niveaux identiques d'HAP dans d'autres départements tels que ceux qui fabriquent les anodes.

Les premières études rapportant des excès de cancer dans l'industrie de l'aluminium datent des années 1970. La production d'aluminium est un secteur d'activité classé comme cancérogène certain pour l'homme.

Fabrication d'électrodes de carbone

Le risque de cancer du poumon associé à la fabrication d'électrodes de carbone est une question débattue. Deux études ont en effet montré des excès de cancer du poumon dans ce secteur. Une de ces deux cohortes incluait cependant des salariés travaillant dans une fonderie d'aluminium et l'excès observé de cancer du poumon pourrait donc être lié aux expositions survenues en fonderie d'aluminium plutôt que lors de la fabrication d'électrodes de carbone dans cette étude. D'autres études réalisées aux États-Unis, en France ou en Italie n'ont pas montré d'excès de cancer du poumon.

La fabrication d'électrodes de carbone a été classée comme probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A).

Ramoneurs et suies

Le risque de cancers associé à la profession de ramoneurs et à l'exposition aux suies a été l'objet de très nombreux rapports depuis plus de 200 ans en particulier pour les cancers de la peau et du scrotum. Plusieurs études ont également mis en évidence une augmentation du risque de cancers du poumon.

L'exposition aux suies a été classée comme cancérigène certain pour l'homme (IARC, 1987).

Données épidémiologiques sur l'exposition de la population générale aux HAP

Le risque de cancer du poumon associé à une exposition environnementale aux HAP a été relativement peu étudié en France. Les études publiées ont été principalement réalisées en Chine, où l'exposition aux HAP provient de la combustion de bois à l'intérieur des habitations comme mode de chauffage et de cuisson des aliments (Mumford, 1987 ; Chapman et coll., 1988 ; Liu et coll., 1993). Plus récemment, Lan et coll. (2002) ont mis en évidence que l'amélioration des installations de combustion (poêle et cheminée) dans les maisons était associée à une réduction de l'incidence des cancers du poumon.

Les études réalisées en Europe et en France en particulier se sont intéressées aux HAP via la pollution atmosphérique ou l'exposition aux fumées de diesel. En France, une étude réalisée par Zmirou et coll. (2000) a concerné 30 volontaires adultes de la ville de Grenoble. Les sujets ont été monitorés pendant 2 fois 48 heures (hiver, été) avec une pompe spécialement désignée pour évaluer l'exposition aux PM_{2.5}. Les moyennes annuelles d'exposition variaient de 0,13-1,67 ng/m³ selon les composés. Le risque vie entière de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP a été évalué à $7,8 \times 10^{-5}$, soit 2 à 3 fois moins que ce que l'on peut rencontrer en milieu professionnel.

Silice

La silice cristalline a été classée par le Circ dans le groupe 1 des agents cancérigènes certains pour l'homme en 1996 (IARC, 1997). Les études considérées les plus informatives pour l'évaluation de l'association entre exposition à la silice et excès de cancer bronchopulmonaire (CBP) sont les mines d'or du Dakota du Sud, l'industrie de la pierre au Danemark et aux États-Unis, l'industrie du granit du Vermont, l'industrie des diatomées aux États-Unis, l'industrie des briques réfractaires en Chine et en Italie, l'industrie de la

poterie au Royaume-Uni et en Chine, et des registres de silicose en Caroline du Nord et en Finlande. Il a été constaté un excès de risque plus important et reproductible dans les groupes professionnels atteints de silicose, la pneumoconiose du mineur de charbon correspondant à une entité différente (et n'étant pas associée à un excès de risque de cancer bronchopulmonaire). Sur le plan expérimental, il a été retenu par le Circ que la silice cristalline était un cancérigène certain chez le rat.

Les situations d'exposition à la silice cristalline sont multiples, sachant que le pourcentage de silice contenu dans l'aérosol peut être très variable en fonction de la source d'exposition (tableau 7.II).

Tableau 7.II : Situation d'exposition à la silice cristalline et pourcentage de silice (d'après IARC, 1997)

Mines	En général inférieur à 15 % (quartz)
Carrières de granit, taille de pierres et industrie apparentée	10-30 % (quartz)
Fonderie et autres opérations métallurgiques	5-100 % (quartz)
Industrie céramique	Variable (jusqu'à 100 %) (quartz)
Industrie du ciment	En général, inférieur à 5 % (quartz)
Industrie du verre	Variable (jusqu'à plus de 90 %) (quartz)
Industrie de la construction	Variable (quartz)
Décapage métallique	Variable (quartz)
Agriculture	1-17 % (quartz)
Prothèse dentaire	Variable (quartz)
Calcination des diatomées	20-30 % (variété de silice : cristobalite)

Plusieurs revues de la littérature avec méta-analyse ont été publiées postérieurement à l'évaluation du Circ (Kurihara et Wada, 2004 ; Lacasse et coll., 2005 ; Pelucchi et coll., 2006).

À partir de 30 études publiées entre 1966 et 2001, Kurihara et Wada (2004) ont rapporté un risque relatif de cancer broncho-pulmonaire (CBP) lié à l'exposition à la silice de 1,32 (IC 95 % [1,23-1,41]), le risque relatif en présence de silicose (établi à partir de 16 études) étant de 2,37 (IC 95 % [1,98-2,84]). Pour ces mêmes auteurs, le risque relatif de cancer broncho-pulmonaire en cas d'exposition à la silice sans silicose était de 0,96 (IC 95 % [0,81-1,15]).

Pelucchi et coll. (2006), procédant à une revue de la littérature des études publiées depuis l'évaluation effectuée par le Circ en 1996, ont pris en compte 45 études (28 études de cohorte, 15 études cas-témoins, 2 études de mortalité proportionnelle). Ils ont calculé pour les études de cohorte un risque relatif de CBP chez les silicotiques (à partir de 7 études) de 1,69 (IC 95 % [1,32-2,16]), tandis qu'il était de 1,19 (IC 95 % [0,87-1,57]) dans la

seule cohorte permettant d'évaluer ce risque chez les non silicotiques. Dans cette même publication, le risque de CBP associé à la silicose était de 3,27 (IC 95 % [1,32-8,2]) pour une étude cas-témoins, et de 0,97 (IC 95 % [0,68-1,38]) pour l'étude cas-témoins permettant d'évaluer le risque de CBP en l'absence de silicose.

Une revue de la littérature avec méta-analyse a été effectuée par Lacasse et coll. (2005). À partir des 286 publications potentiellement pertinentes identifiées à partir des bases Toxline, Biosis, Embase et Medline entre 1966 et mai 2004, les auteurs ont retenu 31 publications (27 études de cohorte, 4 études cas-témoins), sur la base d'informations disponibles sur la mesure de l'association entre silicose et CBP. À partir des études de cohorte, totalisant 23 305 patients silicotiques, un premier SMR de méta-analyse pour le CBP a été calculé à 2,45 (IC 95 % [1,63-3,66]), avec une hétérogénéité entre les études, persistant après exclusion des cohortes de mineurs de fond (3 études) ou des études effectuées à partir de registres de maladie professionnelle (14 études). Une seconde analyse réalisée sur les cohortes permettant un calcul de SMR ajusté sur le tabagisme, suivant la méthode proposée par Axelson (1978) a conclu à un SMR de méta-analyse pour le CBP de 1,60 (IC 95 % [1,33-1,93]), cette analyse portant sur 2 611 sujets issus de 4 cohortes, sans hétérogénéité entre ces 4 cohortes. Enfin, une troisième analyse, effectuée à partir de sujets de 10 études ayant évalué le risque de CBP chez les non fumeurs, a conduit à un SMR de méta-analyse pour le CBP de 1,52 (IC 95 % [1,02-2,26]), sans hétérogénéité entre les études. Il est à noter que ce dernier résultat représente très vraisemblablement une sous-estimation du risque réel de CBP dans les populations silicotiques, puisque la population de référence comporte des fumeurs.

Par ailleurs, l'étude spécifique des 4 études cas-témoins considérées pertinentes conduit à un *odds ratio* de méta-analyse de 1,70 (IC 95 % [1,15-2,53]) avec l'absence d'hétérogénéité entre les études.

Il ressort des méta-analyses publiées postérieurement à l'évaluation du Circ, que le risque relatif de CBP associé à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est généralement compris entre 1,2 et 1,4, ce risque relatif, en présence de silicose, étant plus généralement compris entre 2 et 2,5, et d'environ 1,6 après ajustement sur le tabagisme.

Il est à mentionner que l'évaluation du risque de CBP dans des populations antérieurement exposées, mais indemnes de silicose, conduit à écarter une proportion importante de sujets ayant eu des expositions cumulées élevées. Si un risque relatif issu de méta-analyse concernant l'association entre silicose et CBP semble plus faible dans des publications récentes (Pelucchi et coll., 2006), ce phénomène mériterait d'être rapproché du caractère plus récent des études (et donc vraisemblablement du recrutement éventuel de cas de silicose consécutifs à des niveaux d'exposition moins importants que dans des études plus anciennes).

L'analyse de la relation dose-réponse entre silice et CBP a été évaluée par Steenland et coll. (2001), à partir de 10 cohortes regroupées, totalisant 65 980 sujets dont 44 160 mineurs, et 21 820 non mineurs (les anciens mineurs de charbon étant exclus). Les auteurs ont rapporté un lien entre l'exposition cumulée à la silice et un excès de CBP ($p = 0,0001$), avec une progression de l'*odd ratio* en fonction des quintiles d'exposition cumulée ou des quintiles d'exposition moyenne sur la carrière. Si les sujets dont l'exposition cumulée était de moins de $0,4 \text{ mg/m}^3 \times \text{années}$ sont pris pour référence, un excès de risque de CBP est observé pour les trois quintiles d'exposition cumulée les plus élevés : 2 à $5,4 \text{ mg/m}^3 \times \text{années}$ (OR = 1,3 ; IC 95 % [1-1,6]) ; 5,4 à $12,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{années}$ (OR = 1,5 ; IC 95 % [1,2-1,8]), et plus de $12,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{années}$ (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,3-2,1]).

À partir des données issues de ces mêmes cohortes, Steenland (2005) a calculé que l'excès de risque de CBP vie entière (jusqu'à l'âge de 75 ans) pour une exposition d'une durée de 45 ans à un niveau de $0,1 \text{ mg/m}^3$ (valeur limite maximale admissible sur 8 h en milieu de travail en France) était de 1,7 % (IC 95 % [0,2-3,6]), s'ajoutant au risque de décès de base qui était de 7,5 % pour le CBP. Pour estimer l'ordre de grandeur, il prend en comparaison le niveau de risque de décès par CBP (jusqu'à 75 ans) lié au tabac : il est de 1 % chez les non fumeurs, tandis que les fumeurs ont un excès de risque de 9 % (conduisant à un risque absolu de 10 %), sous l'hypothèse d'un risque relatif de CBP de 15 pour les fumeurs *versus* non fumeurs.

Cadmium

Expositions professionnelles

Le cadmium et ses dérivés ont été classés par le Circ dans le groupe 1 des agents cancérigènes certains pour l'homme en 1993 (IARC, 1993). L'évaluation du Circ s'est appuyée sur les données provenant de 7 cohortes indépendantes, concernant la fabrication de piles nickel-cadmium (au Royaume-Uni et en Suède), l'industrie métallurgique, en particulier les alliages cuivre-cadmium (Royaume-Uni, Suède), l'industrie de récupération du cadmium (États-Unis), diverses usines de fabrication de produits contenant du cadmium (Royaume-Uni), et des fonderies (Chine). Le classement dans le groupe 1 résulte d'un excès de CBP retenu chez l'homme (en particulier dans la cohorte de fabrication de piles nickel-cadmium en Grande-Bretagne, la cohorte américaine dans l'industrie de récupération du cadmium, et celle constituée des 17 usines de fabrication de produits contenant du cadmium au Royaume-Uni), ainsi que d'un pouvoir cancérigène certain chez l'animal (IARC, 1993).

Depuis cette époque, plusieurs publications sont parues permettant de réévaluer l'excès de risque de CBP dans plusieurs des cohortes antérieurement prises en compte par le Circ. Ces publications sont brièvement décrites, dans la mesure où elles permettent de documenter l'évolution du niveau de risque de CBP mesuré dans un contexte où les niveaux d'exposition aux différents dérivés du cadmium ont progressivement diminué à partir de 1950.

Dans la cohorte de production de piles nickel-cadmium au Royaume-Uni, Sorahan et Esmen (2004) ont présenté les résultats du suivi de 926 hommes exposés au moins un an entre 1947 et 1975, le suivi étant assuré jusqu'en 2000. Le SMR (CBP) est de 111 (IC 95 % [81-148]) sans relation dose-effet observée, ni tendance en fonction de l'année d'embauche. L'excès est donc globalement moins élevé que dans la publication antérieure sur la même cohorte (Sorahan, 1987), qui s'appuyait sur le suivi de 3 025 sujets (dont 2 259 hommes) dont l'exposition avait été d'au moins un mois à partir de 1923 et qui avaient été suivis jusqu'en 1984. En effet, dans cette publication le SMR (CBP) était de 130 (IC 95 % [107-157]). Aucune de ces évaluations n'a pu prendre en compte le facteur tabac. Même si l'évaluation la plus récente de la cohorte a comporté des estimations plus approfondies concernant l'évaluation des expositions, il est à noter que la population n'est pas comparable à la cohorte initiale (date d'embauche différente, durée minimale d'exposition différente). L'exposition aux dérivés du cadmium a diminué de l'ordre d'un facteur 100 entre la période précédant les années 1950 et la période postérieure à 1975 (niveau d'exposition $> 0,5 \text{ mg/m}^3$ avant 1950, $< 0,2 \text{ mg/m}^3$ après 1967, et généralement $< 0,05 \text{ mg/m}^3$ après 1975)⁷.

Un phénomène analogue de diminution des niveaux d'exposition aux dérivés du cadmium a été documenté dans la cohorte d'ouvriers de production de piles nickel-cadmium en Suède (Elinder et coll., 1985 ; Jarup et coll., 1998). Les niveaux d'exposition aux oxyde et hydroxyde de cadmium étaient de l'ordre de 1 mg/m^3 vers 1947, de l'ordre de $0,05 \text{ mg/m}^3$ entre 1968 et 1974, et à environ $0,02 \text{ mg/m}^3$ après 1975. Les données d'actualisation de la cohorte (Jarup et coll., 1998), chez 900 sujets (717 hommes) exposés durant au moins un an entre 1931 et 1982 et suivis jusqu'en 1992, montrent un excès de CBP (SMR = 176 ; IC 95 % [101-287]), sans relation dose-effet pour les expositions au cadmium ou au nickel.

Dans les cohortes concernant les ouvriers de l'industrie métallurgique (fabrication d'alliage cuivre-cadmium) au Royaume-Uni, il est également signalé une diminution des niveaux d'exposition (Sorahan et coll., 1995). Ainsi, les niveaux d'exposition au cadmium sont estimés à environ $0,6 \text{ mg/m}^3$ avant 1930, de l'ordre de $0,2-0,3 \text{ mg/m}^3$ entre 1943 et 1962, et inférieurs à $0,21 \text{ mg/m}^3$ après 1972 au Royaume-Uni (Sorahan et coll., 1995).

7. En règle générale, les diminutions d'exposition aux facteurs cancérigènes de l'environnement professionnel ne concernent que les pays de l'hémisphère Nord et non le monde entier.

Une réévaluation de la cohorte d'ouvriers de récupération du cadmium aux États-Unis (« *Globe cohort* ») (Sorahan et Lancashire, 1997) a conduit à une nouvelle estimation de la relation dose-effet pour le risque de CBP. À partir d'historiques professionnels détaillés sur la période 1926-1976, permettant le calcul d'index d'exposition cumulée, les auteurs ont réévalué la relation dose-effet pour le risque de CBP. Il est identifié une relation dose-effet qui est significative dans le sous-groupe des sujets ayant eu une exposition mixte cadmium-arsenic (en prenant les sujets ayant une exposition cumulée au cadmium $< 200 \text{ mg/m}^3 \times \text{jours}$ pour référence, le RR (CBP) pour le groupe ayant une exposition cumulée de $200\text{-}499 \text{ mg/m}^3 \times \text{jours}$ est de 0,81, IC 95 % [0,17-3,82] ; le RR (CBP) pour le groupe ayant une exposition cumulée de $500\text{-}999 \text{ mg/m}^3 \times \text{jours}$ est de 1,83, IC 95 % [0,36-9,39] ; le RR (CBP) est de 4,02, IC 95 % [1,34-12,03] pour le groupe ayant une exposition cumulée au cadmium $> 1\ 000 \text{ mg/m}^3 \times \text{jours}$). Dans le sous-groupe des ouvriers ayant été exposés au cadmium sans exposition concomitante à l'arsenic, l'excès de risque de CBP dans les groupes d'expositions cumulées les plus élevées n'est pas significatif.

Il ressort de l'analyse des cohortes les plus récentes concernant les sujets exposés au cadmium en milieu de travail, que le risque de CBP est observé dans les populations ayant eu les expositions les plus anciennes, et des niveaux d'exposition cumulée vraisemblablement les plus élevés, avec éventuellement association à d'autres agents cancérigènes, parfois incomplètement évalués. Ces données ont été soulignées dans une revue de la littérature récente (Verougstraete et coll., 2003).

Expositions environnementales

Le risque de CBP associé aux expositions environnementales au cadmium a été moins documenté. Dans une étude récente portant sur 994 sujets séjournant dans des régions contaminées (au voisinage de 3 fonderies de zinc) ou dans une région non contaminée en Belgique, il a été rapporté un excès de risque de CBP associé au niveau d'excrétion urinaire du cadmium et à la concentration de cadmium dans les sols (Nawrot et coll., 2006). Après exclusion de 42 sujets ayant eu une exposition professionnelle au cadmium, les auteurs rapportent que le doublement du taux de cadmium urinaire est associé à un RR (CBP) de 1,73 (IC 95 % [1,09-2,72]), tandis que le doublement de la concentration de cadmium dans le sol est associé à un RR (CBP) de 1,49 (IC 95 % [1,04-2,14]). Dans les régions contaminées, le RA (CBP) est estimé à 61 %, voisin de celui attribuable au tabagisme (73 %). Les études antérieurement effectuées n'avaient en revanche pas objectivé d'excès de risque de cancer (en particulier CBP) en rapport avec des expositions environnementales au cadmium (Verougstraete et coll., 2003).

Rayonnements ionisants

L'estimation du risque de cancer du poumon associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée aux poumons. Des coefficients de dose, permettant d'obtenir les doses aux poumons à partir des expositions, peuvent être fournis par l'EPA (*Environmental Protection Agency*) ou la CIPR (Commission internationale de protection radiologique, en anglais *International Commission on Radiological Protection* ou ICRP) (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999). Néanmoins, selon le type d'exposition (externe ou interne), l'estimation des doses peut être entachée d'incertitudes plus ou moins importantes. À l'heure actuelle, la majorité des études épidémiologiques sur le risque de cancer du poumon associé au radon ont reposé sur des données d'exposition (en *working level months* (WLM) pour les expositions professionnelles et en Becquerels par m³ (Bq/m³) pour les expositions domestiques), sans passer par un calcul des doses.

Exposition par rayonnement externe (rayons X ou γ)

La cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki inclut plus de 86 000 personnes pour lesquelles la dose a été estimée. L'étude de cette cohorte a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de décès par cancer du poumon après l'exposition avec un délai de latence moyen de l'ordre de 20 ans, comme d'ailleurs pour la plupart des cancers solides. Sur les 1 264 décès par cancer du poumon observés, environ 100 sont attribués à l'exposition externe aux rayonnements ionisants par les auteurs (Preston et coll, 2003). Après prise en compte de la consommation individuelle de tabac, l'excès de risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint (ou avec le délai depuis l'exposition). L'excès de risque relatif estimé est de 0,89 par Sievert (Sv) pour un âge atteint de 70 ans (Pierce et coll., 2003 et 2005).

Ces résultats ont été confortés par de nombreuses autres études, en particulier au sein de populations ayant été exposées pour des raisons médicales (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*, Unsear, 2000). Une étude conjointe internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays, portant sur plus de 400 000 individus, montre une augmentation du risque de décès par cancer du poumon avec l'exposition externe cumulée durant l'activité professionnelle : excès de risque relatif de 1,86 par Sv (Cardis et coll., 2005). Néanmoins, la consommation de tabac n'a pas été considérée dans cette étude, et une étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte a été mise en place afin de vérifier ces résultats après prise en compte du tabagisme (Alpha-Risk, 2006).

Exposition au radon

L'inhalation du gaz radon (et de ses descendants radioactifs) peut entraîner une irradiation alpha des cellules des bronches et des poumons, et induire le développement d'un cancer. Le radon a été classé cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre international de la recherche sur le cancer en 1987 (IARC, 1988).

Des études sur des populations de mineurs ont été mises en place dès les années 1960. Une analyse conjointe de 11 cohortes, incluant plus de 60 000 mineurs (uranium, étain, fer, fluorspath) a été publiée à partir de 1994 (Lubin et coll., 1994 ; *National Research Council*, NRC, 1999). Cette analyse montrait une augmentation significative du risque de décès par cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon. Une telle association est également retrouvée dans la cohorte des mineurs d'uranium français, qui inclut aujourd'hui plus de 5 000 mineurs suivis plus de 30 ans (Rogel et coll., 2002 ; Laurier et coll., 2004 ; Vacquier et coll., 2005). Cette relation persiste après prise en compte du tabagisme des mineurs (Leuraud et coll., 2007). Les résultats actuels indiquent une interaction sub-multiplicative entre le tabac et le radon (NRC, 1999). L'analyse montre également une réduction du risque par unité d'exposition avec l'âge à l'exposition et une diminution du risque avec le délai depuis l'exposition (NRC, 1999 ; Tirmarche et coll., 2003). Le risque associé à l'exposition diminue d'un facteur 2 par décennie, et revient très proche du risque des non exposés 30 ans après la fin de l'exposition (figure 7.1). D'après une autre étude, le délai de latence moyen serait de

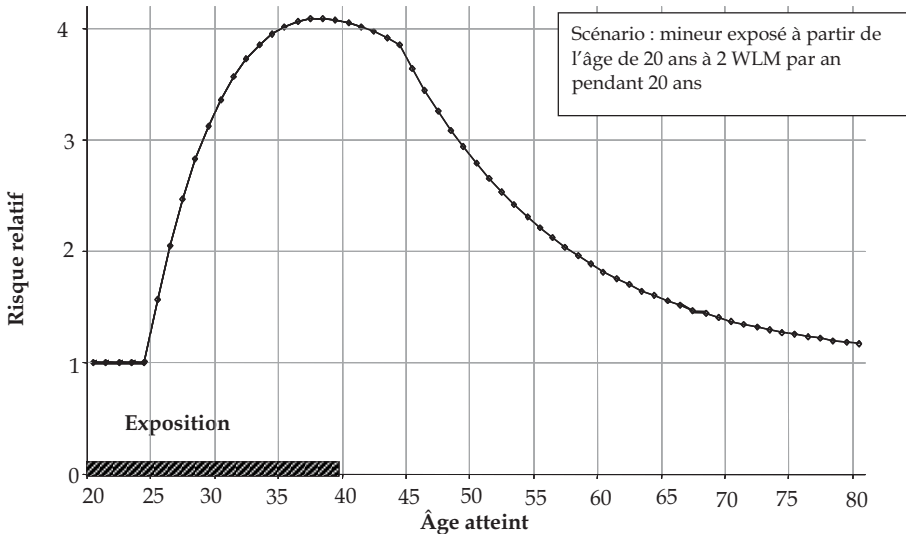


Figure 7.1 : Facteurs modifiant la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium (étude conjointe franco-tchèque, d'après Tirmarche et coll., 2003)

l'ordre de 19 à 25 ans (Archer et coll., 2004). Les recherches se poursuivent dans le cadre d'un projet de recherche européen regroupant plus de 50 000 mineurs suivis sur plusieurs dizaines d'années, et pour lesquels une reconstitution précise des expositions professionnelles a été effectuée (Tirmarche et coll., 2003 ; Alpha-Risk, 2006).

À partir des années 1980, des études ont été mises en place dans de nombreux pays afin de vérifier l'existence d'un risque de cancer du poumon associé au radon dans les habitations. En France, une étude cas-témoins a été effectuée sur 486 cas et 984 témoins. L'historique tabagique de chaque individu a été reconstitué de façon détaillée. Des dosimètres ont été placés dans chacune des habitations occupées par les cas et les témoins durant les 30 années précédentes (Baysson et coll., 2004a, 2005). Au total, plus d'une vingtaine d'études cas-témoins ont été publiées, mais ces études séparées étaient limitées en termes de puissance statistique (Baysson, 2004b). Pour pallier à cette limite, des analyses conjointes ont été mises en place en Europe et en Amérique du Nord (Lubin, 2003 ; Darby et coll., 2005 et 2006 ; Krewski et coll., 2005). Ces études incluent plusieurs milliers de cas. Elles confirment, après prise en compte de la consommation individuelle de tabac, l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition domestique au radon. L'excès de risque relatif estimé est de l'ordre de 8 à 10 % pour 100 Bq/m³ (figure 7.2). Le risque devient significatif

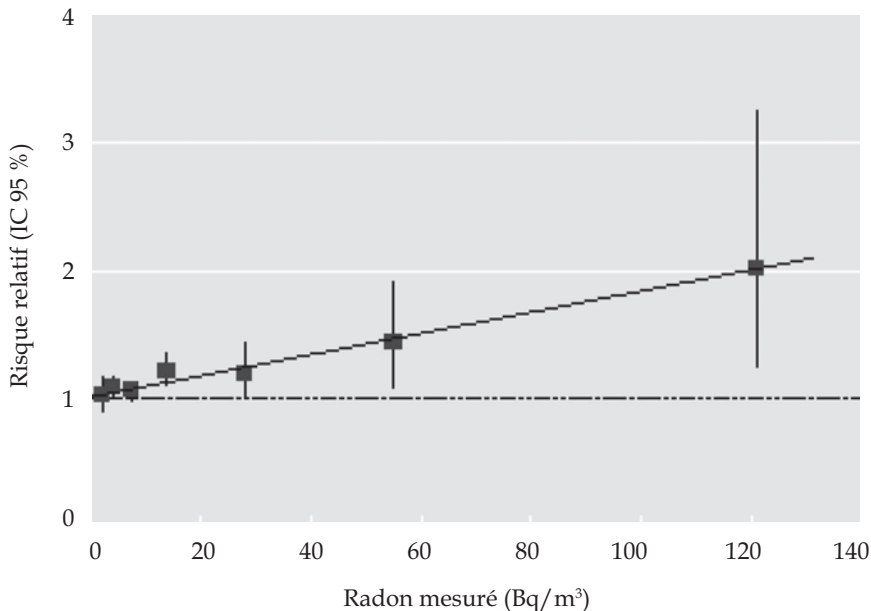


Figure 7.2 : Risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon dans l'étude conjointe des études cas-témoins européennes (d'après Darby et coll., 2005)

à partir de 200 Bq/m³ (Darby et coll., 2005). Dans cette étude, il n'apparaît pas d'interaction significative avec le tabagisme. Les estimations issues de ces deux analyses sont cohérentes (Baysson et coll., 2004a).

Des estimations quantitatives du risque de cancer du poumon attribuable au radon domestique ont été effectuées, localement en Bretagne (Pirard et Hubert, 2001) et en Corse (Franke et Pirard, 2006), et pour l'ensemble du pays (Catelinois et coll., 2006). L'objectif de cette dernière étude était de fournir une estimation nationale du risque, et d'estimer l'impact du choix du modèle. L'exposition au radon était estimée à partir des données de la campagne nationale de mesure des concentrations de radon (Billon et coll., 2005). L'analyse utilisait la moyenne arithmétique de la concentration de radon dans chaque département, en tenant compte de la variabilité des concentrations à l'intérieur de chacun des départements. Les différents modèles disponibles ont été considérés, issus des études des mineurs ou des études en population générale. Au total, selon le modèle utilisé et en tenant compte de la distribution des concentrations de radon, entre 2,2 % (intervalle d'incertitude à 90 % [0,3–4,4]) et 12,4 % (II 90 % [11,9–12,8]) des cancers du poumon survenant par an en France pourraient être attribuables au radon. En plus de cette estimation globale, l'article propose également une segmentation du risque en fonction du niveau de concentration. Ainsi, il apparaît par exemple que 27 % des décès par cancer du poumon sont attribuables aux 9 % d'habitations ayant une concentration de radon supérieure à 200 Bq/m³ (Catelinois et coll., 2006).

Expositions internes autres que le radon

Des études se sont également intéressées au risque de cancer du poumon associé à des expositions internes à l'uranium ou au plutonium, au sein de populations de travailleurs de l'industrie nucléaire, dans le cadre du cycle du combustible ou dans des usines de préparation d'armes atomiques (Unsclear, 2000). Néanmoins, ces études sont souvent limitées par l'absence ou la mauvaise qualité des données sur le tabagisme, et par les incertitudes liées à la reconstitution des doses internes dues à l'incorporation de ces radio-nucléides.

Au total, 16 études de cohortes de travailleurs exposés au risque d'incorporation par l'uranium ont été publiées de 1985 à 2004 (Tirmarche et coll. 2004). Six de ces études ont indiqué une augmentation du risque de décès par cancer du poumon chez ces travailleurs (SMR élevé), mais seulement 2 ont permis de mettre en évidence une augmentation du risque avec la dose interne. Deux études cas-témoins effectuées récemment ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer du poumon avec la dose interne (Brown et coll., 2004 ; Richardson et coll., 2006). Notons que seules 2 de ces études permettaient de contrôler l'effet du tabac.

Pour ce qui est du risque associé au plutonium, les études effectuées sur les travailleurs de Sellafield en Grande-Bretagne n'ont pas montré d'augmentation

du risque de cancer du poumon (Omar et coll., 1999 ; McGeoghegan et coll., 2003). L'étude cas-témoins effectuée au sein des travailleurs de l'usine de *Rocky Flats* aux États-Unis a observé une association significative entre le risque de cancer du poumon et la dose interne estimée due au plutonium, y compris après prise en compte du tabagisme (Brown et coll., 2004). En Russie, plusieurs études ont analysé le risque de cancer du poumon chez les travailleurs de l'usine de production d'armement de Mayak exposés au plutonium. Des études les plus récentes, sont fondées sur une reconstitution de doses plus précise et une prise en compte du tabagisme. Elles confirment l'augmentation du risque de décès par cancer du poumon en relation avec la dose due à l'incorporation de plutonium, avec toutefois des variations importantes des coefficients de risque (Tokarskaya et coll., 2002 ; Kreisheimer et coll., 2003 ; Gilbert et coll., 2004 ; Jacob et coll., 2005). L'étude de Gilbert et coll. (2004) indique de plus une diminution du risque par unité de dose avec l'âge atteint.

En conclusion, l'existence d'un risque de cancer du poumon radio-induit est désormais bien établie, et plusieurs études fournissent des estimations de la relation dose-effet, en particulier pour ce qui est de l'exposition externe ou de l'inhalation de radon. Des incertitudes demeurent pour ce qui concerne l'estimation des doses et des risques associés aux expositions internes. Des projets de recherche sont en cours qui devraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances dans les années à venir (Alpha-Risk 2006).

Arsenic

Expositions professionnelles

En santé au travail, de nombreuses publications font état d'un excès de cancer du poumon en rapport avec l'exposition à l'arsenic (As). Elles sont d'interprétation difficile dans la mesure où il y a systématiquement exposition simultanée à d'autres cancérogènes pulmonaires démontrés ou suspectés, comme la silice (Algranti et coll. 2001 ; Chen et coll. 2006) ou des métaux lourds, cadmium (Binks et coll., 2005) ou nickel (Grimsrud et coll., 2005). Enfin, de nombreuses études tendent à montrer une interaction synergique avec la fumée de tabac vis-à-vis du risque de cancer du poumon (Hertz-Picciotto et coll., 1992 ; Ferreccio et coll., 2000 ; Chen et coll., 2004).

Expositions de la population générale

En population générale, on dispose d'études écologiques de mortalité par cancer du poumon à Taïwan (Chen et coll., 1985 ; Chen et Wang, 1990 ; Chiu et coll., 2004 ; Guo, 2004), au Chili (Rivara et coll., 1997), en Argentine

(Hopenhayn-Rich et coll., 1998), en Belgique (Buchet et Lison, 1998) et en France (Dondon et coll., 2005), L'étude de Chen et coll. (1985) fait état d'une différence de prévalence du tabagisme entre les zones exposées et les zones témoins (40 % et 32 % respectivement) qui ne semble pas pouvoir expliquer la différence de risque de cancer du poumon, nettement plus marqué dans les zones exposées. Les autres auteurs ne discutent pas l'influence du tabac ou indiquent qu'à leur avis elle n'a que peu d'effet sur les résultats.

Des études de cohortes ont été conduites à Taïwan (Chiou et coll., 1995 ; Chen et coll., 2004), aux États-Unis (Lewis et coll., 1999), au Japon (Tsuda et coll., 1995) et des études cas-témoin à Taïwan (Chen et coll., 1986) et au Chili (Ferrecio et coll., 2000). L'influence du tabac a été prise en compte dans ces études.

Les résultats de toutes ces études, quel qu'en soit le protocole (écologique ou étiologique) convergent pour l'établissement d'un lien entre cancer du poumon et présence d'arsenic dans l'eau de boisson (figure 7.3).

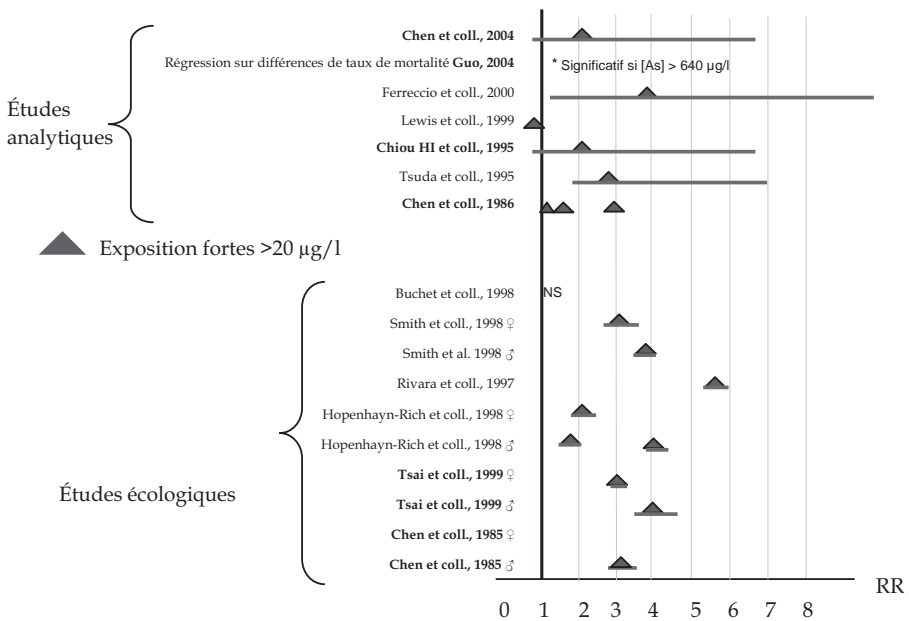


Figure 7.3 : Arsenic dans l'eau de boisson et cancer du poumon

En gras : études en zones très exposées à Taïwan (RR=risque relatif)

Le type de cancer pulmonaire préférentiellement induit par l'As est discuté. Les données de Guo et coll. (2004) suggèrent que l'arsenic, par ingestion, induit préférentiellement des cancers épidermoïdes ou des cancers à petites cellules plutôt que des adénocarcinomes. D'autres travaux ont étudié le lien entre inhalation d'arsenic et cancer du poumon en prenant en compte

l'histopathologie mais rapportent des résultats divergents (Newman et coll., 1976 ; Axelson et coll., 1978 ; Wicks et coll., 1981 ; Pershagen et coll., 1981). L'induction préférentielle d'un type de cancer du poumon par ingestion d'As reste à confirmer.

Deux équipes différentes ont conduit une modélisation du risque de cancer du poumon à partir des données recueillies à Taïwan, dans les mêmes zones d'exposition chronique, parfois considérable, à l'As. Chen et coll. (1992) ont estimé à partir du modèle multi-étapes d'Armitage-Doll, sur 900 000 personnes-années et 304 cas observés, que le risque de cancer du poumon lié à l'ingestion quotidienne de 10 µg d'As_i était de l'ordre de 10⁻² pour les deux sexes. Morales et coll. (2000) ont utilisé les mêmes données en prenant deux populations de référence distinctes, l'ensemble de Taïwan et la région Sud-ouest, aux caractéristiques socio-démographiques plus proches de celles des cas. À partir de 266 cas de cancer du poumon observés chez les deux sexes dans une zone où la concentration en As_i dans l'eau pouvait dépasser les 600 µg/l, ces auteurs ont appliqué un modèle linéaire généralisé (GLM) tenant compte de l'âge et du niveau d'exposition. La prise en compte de l'âge a été modélisée à la fois par *splines* (naturels) de régression, ainsi que grâce à des modèles linéaire et quadratique. Les doses ont été prises en compte de manière linéaire ou transformée (log, racine carrée), la relation dose-effet a été testée comme linéaire, quadratique, exponentielle-linéaire ou exponentielle-quadratique. Un modèle multi-étapes Weibull a également été testé. Au total, ce sont 9 modèles différents plus le modèle multi-étapes Weibull qui ont été explorés, dont certains sans population de référence. Les différents modèles donnent des estimations de concentration correspondant à la DE₀₁ (dose associée à 1 % d'excès de risque) qui varient entre 10 et près de 400 µg/l, les femmes tendant à être un peu plus à risque que les hommes dans tous les cas, y compris pour les autres cancers modélisés (vessie, foie) en principe moins liés au tabac. Au total, les résultats dépendent fortement du choix du modèle (à adéquation similaire), avec un risque estimé particulièrement élevé lorsque la modélisation est effectuée sur des bases internes (sans groupe de référence). À l'inverse, le risque estimé est le plus faible lorsque la population de référence est régionale. Analysant toutes les études qui se prêtent à une modélisation (Chen et coll., 1985 et 1992 ; Ferreccio et coll., 2000 ; Morales et coll., 2000 ; Chiou et coll., 2001), le *National Research Council* (2002) conclut qu'il est raisonnable d'extrapoler linéairement le risque à partir de la DE₀₁ et l'excès de risque de cancer du poumon aux États-Unis pour une vie entière est aux environs de 4 10⁻⁴ en incidence pour une exposition à une eau dont la concentration en As est de 3 µg/l.

En conclusion, si la cancérogénicité pulmonaire de l'As_i fait consensus, le risque attribuable n'est pas calculable pour la France faute de données adéquates d'exposition, ce qui empêche aussi l'estimation de l'impact en population à partir de modélisations comme celles effectuées par Morales et coll. (2000). Par ailleurs, le mode d'action n'est pas élucidé (*National Research*

Council, 2002 ; Tchounwou et coll., 2003), ce qui rend plus incertain l'usage des résultats d'extrapolation à très faibles doses pour l'estimation de l'impact sur la santé publique, là où les données d'exposition le permettent (au niveau départemental par exemple).

Béryllium

Les études épidémiologiques sur le risque cancérigène lié au béryllium (Be) ont été conduites en milieu de travail. La voie d'exposition considérée était l'inhalation. Le Circ a classé le Be comme agent cancérigène certain pour l'homme (IARC, 1997). L'étude principale était la cohorte du NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) qui portait sur plus de 9 000 travailleurs dans 7 usines différentes (Ward et coll., 1992). Dans ce travail, les risques de cancer du poumon augmentent avec l'exposition (estimée sur la durée d'emploi car il n'y a pas d'estimation précise des expositions) et les auteurs considèrent qu'ils ne sont pas explicables par l'usage du tabac. Une enquête cas-témoin plus récente nichée sur l'une des usines de la cohorte NIOSH (142 cas de cancer du poumon) montre un excès significatif de risque lorsque l'exposition est assortie d'un temps de latence de 20 ans (mais pas pour l'exposition cumulée sans prise en compte de ce temps de latence) (Sanderson et coll., 2001). En revanche, une réanalyse de la cohorte du NIOSH par Levy et coll. (2002) montre que les associations sont plus faibles et généralement non significatives lorsqu'une nouvelle estimation du risque de cancer lié au tabac est utilisée ainsi que des taux de mortalité de référence différents, locaux notamment. Enfin, l'étude la plus récente est celle de Brown et coll. (2004) conduite selon un protocole cas-témoin, nichée dans la cohorte de l'usine nucléaire de *Rocky Flats* au Colorado suivie de 1951 à 1989, qui ne montre pas d'association avec l'exposition au Be (Brown et coll., 2004). Les expositions au Be ont été estimées grâce à une matrice emploi-exposition, mais aucun détail sur celles-ci ne figure dans l'article.

En conclusion, depuis l'évaluation de 1997 par le Circ (IARC) qui classe le Be comme cancérigène humain certain chez l'homme (groupe 1), les nouvelles données et analyses disponibles soulèvent des questions sur l'estimation des expositions, les taux de référence et les méthodes d'ajustement sur la consommation de tabac à utiliser. Elles ne permettent pas à ce stade de remettre en cause la conclusion selon laquelle le béryllium est un cancérigène pulmonaire chez l'homme.

Dérivés du chrome

Les études épidémiologiques nombreuses conduites en France (Deschamps et coll., 1995), aux États-Unis (Hayes et coll., 1989), en Allemagne (Korallus

et coll., 1993), au Japon (Kano et coll., 1993), au Royaume-Uni (Davies, 1978 et 1984 ; Davies et Kirsch, 1984), en Norvège (Langard et Norseth, 1975), et en Italie (Costantini et coll., 1989) dans la production de chromates ou de pigments ont montré de manière convergente des excès de cancers du poumon. Tandis que dans la plupart des études (par exemple Deschamps et coll., 1995), le risque croît avec la durée d'emploi, il n'apparaît pas de relation dose-réponse claire dans l'étude de mortalité d'une cohorte constituée des travailleurs de deux usines en Allemagne (Birk et coll., 2006). Une étude sur des travailleurs des États-Unis montre qu'après que des mesures de contrôle des expositions au chrome aient été prises, il n'est plus observé d'excès de cancer du poumon, avec un suivi toutefois limité (Luippold et coll., 2005). La même observation est faite par Alderson et coll. (1981) chez des travailleurs britanniques et par Korallus et coll. (1993) en Allemagne.

Les expositions au chrome (Cr) dans le traitement de surface ont également été associées à un excès de cancer du poumon aux États-Unis (Alexander et coll., 1996), au Royaume-Uni (Sorahan et Harrington, 2000), en Italie (Franchini et coll., 1983) et au Japon (Takahashi et Okubo, 1990).

Cole et Rodu (2005) ont conduit 2 méta-analyses sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle au chrome. Ces auteurs ont retenu 46 études qui comportaient un ajustement satisfaisant sur la consommation de tabac : le SMR était de 118 (112-125), un peu moindre lorsque seules les meilleures études étaient prises en compte (SMR = 112 ; 104-119).

Les études de la relation dose-réponse conduites sur les cohortes de travailleurs concluent à l'absence de seuil (Crump et coll., 2003 ; Park et Stayner, 2006).

En conclusion, le Circ (IARC, 1997) a classé le chrome VI comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) et conclu que le chrome métallique ainsi que le chrome III ne pouvaient être classés (groupe 3). Les études récentes ont donné des résultats convergents.

Dérivés du nickel

Le Ni n'est pas directement mutagène et semble exercer son action cancérigène par des mécanismes de stress oxydatif (production d'espèces réactives de l'oxygène) provoquant des lésions secondaires de l'ADN, des effets épigénétiques et l'altération de la signalisation intra-cellulaire (Shen et Zhang, 1994 ; Haber et coll., 2000 ; Lu et coll., 2005).

Expositions professionnelles

Les études épidémiologiques portant sur une exposition principale au nickel en milieu professionnel s'intéressent aux effets de l'inhalation. Tant les

données d'incidence en Norvège (Andersen et coll., 1996 ; Grimsrud et coll., 2002 ; 2003 et 2005), au Canada (Chovil et coll., 1981), au Zimbabwe (Parkin et coll., 1994) que les données de mortalité au Royaume-Uni (Sorahan, 2004 ; Sorahan et Williams, 2005), au Canada (Chovil et coll., 1981 ; Roberts et coll., 1984 et 1989) indiquent un effet cancérigène pulmonaire du Ni, surtout dans les activités de raffinage. Les données sont moins convergentes pour les activités minières, par exemple au Canada (Roberts et coll., 1984 et 1989 ; Shannon et coll., 1984 et 1991).

Cependant une étude de mortalité avec des effectifs importants exposés dans des usines d'alliages de Ni aux États-Unis ne montre pas d'excès de cancer du poumon chez les femmes (Arena et coll., 1999) alors qu'il existe un risque accru chez les hommes, lorsque la population de référence est nationale pour ces derniers. Il n'y a plus d'excès de cancer du poumon chez les hommes lorsque la population de référence est locale (Arena et coll., 1998). Les études conduites dans l'industrie minière et d'extraction en Nouvelle-Calédonie ne montrent pas de risque accru de cancer du poumon, probablement en raison d'expositions d'ampleur limitée (Goldberg et coll., 1994).

Expositions de la population générale

Les études environnementales disponibles portent sur les effets des expositions au Ni dans un environnement pollué par les activités minières ou de transformation de ce métal. Leclerc et coll. (Leclerc et coll., 1987) ont étudié tous les cas de cancer respiratoire survenus en trois ans (1978-1981) en Nouvelle-Calédonie. Sur la base de l'examen des adresses successives, résider dans des zones minières pour le Ni semble accroître le risque de cancer du poumon. Les auteurs relèvent toutefois que cette observation pourrait être au moins en partie expliquée par l'usage du tabac et la présence d'amiante dans les sols. Vivre à proximité d'une raffinerie de Ni pourrait par ailleurs être associé à un risque accru de cancer du poumon (Smith et coll., 1987).

En conclusion, le Circ a classé en 1997 les composés du Ni comme des cancérigènes pulmonaires certains pour l'homme (groupe 1) tandis qu'il a classé le Ni métallique comme cancérigène possible (groupe 2B) (IARC, 1997). L'examen de la littérature postérieure à l'évaluation du Circ apporte des éléments supplémentaires en accord avec les conclusions de celui-ci. Il faut souligner que le libellé « nickel » recouvre des espèces chimiques différentes, dont le potentiel cancérigène n'est pas équivalent. Des travaux récents ont tenté de documenter la relation dose-effet pour le risque de cancer du poumon de chacune des espèces (Grimsrud et coll., 2002). Un effet conjoint du tabac est possible, de type additif (Magnus et coll., 1982) ou multiplicatif selon les auteurs (Grimsrud et coll., 2003). Les expositions professionnelles semblent en décroissance dans les pays de l'hémisphère Nord (Grimsrud et coll., 2005 ; Grimsrud et Peto, 2006).

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER, BH, H CHECKOWAY, L WECHSLER, NJ HEYER, JM MUHM TP O'KEEFFE. Lung cancer in chromate-exposed aerospace workers. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 1253-1258

ALDERSON MR, RATTAN NS, BIDSTRUP L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J Ind Med* 1981, **38** : 117-124

ALGRANTI E, MENEZES AM, ACHUTTI AC. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol* 2001, **28** : 143-152

ALPHA-RISK. Risks related to internal and external exposures. In : Euratom Research Projects and Training Activities. Volume I. ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. Catalogue KI-NA-21229-EN-C. 2006

AMELI. (l'Assurance Maladie en ligne) 2005
http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/fr/AccueilDossiers/AccueilDossiers_evolution_30et30bis_1.php, 2005 (consulté le 2/03/2007)

AMELI. 2006
<http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/media/Stats%20MP%202003.PDF>
 (consulté le 2/03/2007)

ANDERSEN A, BERGE SR, ENGELAND A, NORSETH T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 708-713

ANDERSON KE, CARMELLA SG, YE M, BLISS RL, LE C, MURPHY L, HECHT SS. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 378-381

ARCHER VE, COONS T, SACCOMANNO G, HONG DY. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners. *Health Phys* 2004, **87** : 480-489

ARENA, VC, JP COSTANTINO, NB SUSSMAN CK REDMOND. Issues and findings in the evaluation of occupational risk among women high nickel alloys workers. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 114-121

ARENA, VC, NB SUSSMAN, CK REDMOND, JP COSTANTINO JM TRAUTH. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 907-916

AXELSON O. Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1978, **4** : 98-102

AXELSON O, DAHLGREN E, JANSSON CD, REHNLUND SO. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978, **35** : 8-15

BAYSSON, TYMEN G, GOUVA S, CAILLAUD D, ARTUS JC, et coll. Case-control study on lung cancer and indoor radon in France. *Epidemiology* 2004a, **15** : 709-716

BAYSSON H, BILLON S, CATELINOIS O, GAMBARD JP, LAURIER D, et coll. Radon et cancer du poumon. *Environnement, Risques et Santé* 2004b, **3** : 368-373

BAYSSON H, TIRMARCHE M, TYMEN G, GOUVA S, CAILLAUD D, et coll. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon : les résultats d'une étude épidémiologique menée en France. *Rev Mal Respir* 2005 ; **22** : 587-594

BERYLLIUM INDUSTRY SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE. Is beryllium carcinogenic in humans? *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 205-208

BILLON S, MORIN A, CAËR S, BAYSSON H, GAMBARD JP, et coll. French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosimetry* 2005, **113** : 314-320

BINKS K, DOLL R, GILLIES M, HOLROYD C, JONES SR, et coll. Mortality experience of male workers at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 2005, **55** : 215-226

BIRK T, MUNDT KA, DELL LD, LUIPPOLD RS, MIKSCHE L, et coll. Lung cancer mortality in the german chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 426-433

BOFFETTA P, AGUDO A, AHRENS W, BENHAMOU E, BENHAMOU S, et coll. Multi-center case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 1440-1450

BOFFETTA P, NYBERG F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003, **68** : 71-94

BOTHA JL, IRWIG LM, STREBEL PM. Excess mortality from stomach cancer, lung cancer, and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. *Am J Epidemiol* 1986, **123** : 30-40

BROWN SC, SCHONBECK MF, MCCLURE D, BARON AE, NAVIDI WC, et coll. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 163-172

BROWN, SC, SCHONBECK MF, MCCLURE D, BARON AE, NAVIDI WC, et coll. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 163-172

BUCHET JP, LISON D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 125-130

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005, **331** : 77

CATELINOIS O, ROGEL A, LAURIER D, BILLON S, HÉMON D, et coll. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk model and uncertainty analysis. *Envir Health Perspect* 2006, **114** : 1361-1366

CHAPMAN RS, MUMFORD JL, HARRIS DB, HE ZZ, JIANG WZ, YANG RD. The epidemiology of lung cancer in Xuan Wei, China: current progress, issues, and research strategies. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 180-185

CHAU N, BERTRAND JP, MUR JM, FIGUEREDO A, PATRIS A, et coll. Mortality in retired coke oven plant workers. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 127-135

CHEN CC, LEE H. Genotoxicity and DNA adduct formation of incense smoke condensates: comparison with environmental tobacco smoke condensates. *Mutat Res* 1996, **367** : 105-114

CHEN CJ, WANG CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990, **50** : 5470-5474

CHEN CJ, CHEN CW, WU MM, KUO TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992, **66** : 888-892

CHEN CJ, CHUANG YC, LIN TM, WU HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985, **45** : 5895-5899

CHEN CJ, CHUANG YC, YOU SL, LIN TM, WU HY. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986, **53** : 399-405

CHEN CL, HSU LI, CHIOU HY, HSUEH YM, CHEN SY, et coll. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *Jama* 2004, **292** : 2984-2990

CHEN W, YANG J, CHEN J, BRUCH J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 67-76

CHIOU HY, HSUEH YM, LIAW KF, HORNG SF, CHIANG MH et coll. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995, **55** : 1296-1300

CHIOU HY, CHIOU ST, HSU YH, CHOU YL, TSENG CH, et coll. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 411-418

CHIU HF, HO SC, YANG CY. Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer* 2004, **46** : 265-270

CHOVIL A, SUTHERLAND RB, HALLIDAY M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1981, **38** : 327-333

CLAXTON LD, MORIN RS, HUGHES TJ, LEWTAS J. A genotoxic assessment of environmental tobacco smoke using bacterial bioassays. *Mutat Res* 1989, **222** : 81-99

COLE P, RODU PB. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005, **43** : 225-231

COPAS JB, SHI JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000, **320** : 417-418

COSTANTINI AS, PACI E, MILIGI L, BUIATTI E, MARTELLI C, LENZI S. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 384-388

CRUMP C, CRUMP K, HACK E, LUIPPOLD R, MUNDT K, et coll. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003, **23** : 1147-1163

DARBY S, D HILL, A AUVINEN, J M BARROS-DIOS, H BAYSSON, et coll. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control Studies. *BMJ* 2005, **330** : 223-226

DARBY S, HILL D, DEO H, AUVINEN A, BARROS-DIOS JM, et coll. Residential radon and lung cancer – detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** (suppl 1) : 1-84

DAVIES JM. Lung-cancer mortality of workers making chrome pigments. *Lancet* 1978, **1** : 384

DAVIES JM. Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 158-169

DAVIES JM, KIRSCH P. Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984, **107** : 65

DESCHAMPS F, MOULIN JJ, WILD P, LABRIFFE H, HAGUENOER JM. Mortality study among workers producing chromate pigments in France. *Int Arch Occup Environ Health* 1995, **67** : 147-152

DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955, **12** : 81-86

DONDON MG, DE VATHAIRE F, QUÉNEL P, FRÉRY N. Cancer mortality during the 1968-1994 period in a mining area in France. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 297-301

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Washington, DC, Environmental Protection Agency, 1993

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1992

ELINDER CG, KJELLSTROM T, HOGSTEDT C, ANDERSSON K, SPANG G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985, **42** : 651-655

FERRECCIO C, GONZALEZ C, MILOSAVJLEVIC V, MARSHALL G, SANCHAM, SMITH AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000, **11** : 673-679

FINKELSTEIN MM. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 341-348

FRANCHINI I, MAGNANI F, MUTTI A. Mortality experience among chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health* 1983, **9** : 247-252

FRANKE F, PIRARD P. Le radon en Corse : évaluation de l'exposition et des risques associés. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, février 2006.
<http://www.invs.sante.fr>.

GILBERT ES, KOSHURNIKOVA NA, SOKOLNIKOV ME, SHILNIKOVA NS, PRESTON DL, et coll. Lung cancer in Mayak workers. *Radiat Res* 2004, **162** : 505-516

GOLDBERG, M, GOLDBERG P, LECLERC A, CHASTANG JF, MARNE MJ, DUBOURDIEU D. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a

cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 1994, 5 : 15-25

GRIMSRUD TK, PETO J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med* 2006, 63 : 365-366

GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002, 156 : 1123-1132

GRIMSRUD TK, BERGE SR, MARTINSEN JI, ANDERSEN A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit* 2003, 5 : 190-197

GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005, 16 : 146-154

GUO HR. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 2004, 15 : 171-177

GUO HR, WANG NS, HU H, MONSON RR. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13 : 638-643

GUSTAVSSON P, NYBERG F, PERSHAGEN G, SCHEELE P, JAKOBSSON R, PLATO N. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002, 155 : 1016-1022

HABER LT, ERDREICHT L, DIAMOND GL, MAIER AM, RATNEY R, et coll. Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, 31 : 210-230

HACKSHAW AK, LAW MR, WALD NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997, 315 : 980-988

HAYES RB, SHEFFET A, SPIRTAS R. Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *Am J Ind Med* 1989, 16 : 127-133

HECHT SS, CARMELLA SG, LE KA, MURPHY SE, BOETTCHER AJ, et coll. 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol and its glucuronides in the urine of infants exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15 : 988-992

HECHT SS, YE M, CARMELLA SG, FREDRICKSON A, ADGATE JL, et coll. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in the urine of elementary school-aged children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10 : 1109-1116

HECHT SS. Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer. *Carcinogenesis* 2002, 23 : 907-922

HERTZ-PICCIOTTO I, SMITH AH, HOLTZMAN D, LIPSETT M, ALEXEEFF G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology* 1992, 3 : 23-31

HESSEL PA, GAMBLE JF, MCDONALD JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005, 60 : 433-436

HIRAYAMA T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, 282 : 183-185

HOPENHAYN-RICH C, BIGGS ML, SMITH AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998, 27 : 561-569

HUEPER WC. Occupational and environmental cancers of the respiratory system. Springer-Verlag 1966

HUGHES JM, WEILL H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind med* 1991, 48 : 229-233

HUGHES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med* 1987, 44 : 161-174

HUSGAFVEL-PURSIAINEN K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 2004, 567 : 427-445

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Vol 14, Lyon, France, 1977

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). HAP. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, vol 32-34, Lyon, France, 1984

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Gaz de coke. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 1987

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Manmade Fibres and Radon. IARC, vol 43, Lyon, France, 1988

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Béryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France, 1993, 444p

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France, 1997, 506p

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Lyon, France, 1997

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.49, Lyon, France, 1997

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Tobacco smoking and involuntary tobacco smoke. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Vol 83, Lyon, France, 2004

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). HAP. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Lyon, France, 2006

ILO (INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION). International Classification of Radiographs of Pneumoconioses, 1980

IMBERNON E. Estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. In VS, 2003

INSERM. Effets des principales fibres d'amiante chez l'homme. Expertise collective, Inserm, 1997

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION. The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Amsterdam, Elsevier, 1999

IRIS 2001 ASBESTOS. Integrated Risk Information System, US. Environmental Protection Agency. [Http://www.epa.gov/iris/subst/0371.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0371.htm). Consulté en Mars 2007

JACOB V, JACOB P, MECKBACH R, ROMANOV SA, VASILENKO EK. Lung cancer in Mayak workers: interaction of smoking and plutonium exposure. *Radiat Environ Biophys* 2005, **44** : 119-129

JARUP L, BELLANDER T, HOGSTEDT C, SPANG G. Mortality and cancer incidence in swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 755-759

KANO, K, HORIKAWA M, UTSUNOMIYA T, TATI M, SATOH K, YAMAGUCHI S. Lung cancer mortality among a cohort of male chromate pigment workers in Japan. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 16-22

KORALLUS U, ULM K, STEINMANN-STEINER-HALDENSTAETT W. Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : 171-178

KREISHEIMER M, SOKOLNIKOV ME, KOSHURNIKOVA NA, KHOKHRYAKOV VF, ROMANOW SA, et coll. Lung cancer mortality among nuclear workers of the Mayak facilities in the former Soviet Union. An updated analysis considering smoking as the main confounding factor. *Radiat Environ Biophys* 2003, **42** : 129-135

KREWSKI D, LUBIN JH, ZIELINSKI JM, ALAVANJA M, CATALAN VS, et coll. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 2005, **16** : 137-145

KURIHARA N, WADA O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health* 2004, **42** : 303-314

LACASSE Y, MARTIN S, SIMARD S, DESMEULES M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** : 450-458

LAN Q, CHAPMAN RS, SCHREINEMACHERS DM, TIAN L, HE X. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuanwei, China. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 826-835

LANGARD S, NORSETH T. A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *Br J Ind Med* 1975, **32** : 62-65

LAURIER D, TIRMARCHE M, MITTON N, VALENTY M, GELAS JM, et coll. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 2004, **19** : 139-146

LECLERC A, GOLDBERG M, GOLDBERG P, DELOUMEAUX J, FUHRER R. Geographical distribution of respiratory cancer in New Caledonia. *Arch Environ Health* 1987, **42** : 315-320

LEURAUD K, BILLON S, BERGOT D, TIRMARCHE M, CAËR S, et coll. Lung cancer risk, exposure to radon and tobacco consumption in a nested case-control study of French uranium miners. *Health physics* 2007, **92** : 371-378

LEWIS DR, SOUTHWICK JW, OUELLET-HELLSTROM R, RENCH J, CALDERON RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 359-365

LEVY PS, ROTH HD, HWANG PM, POWERS TE. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a niosh cohort mortality study. *Inhal Toxicol* 2002, **14** : 1003-1015

LING PI, LOFROTH G, LEWTAS J. Mutagenic determination of passive smoking. *Toxicol Lett* 1987, **35** : 147-151

LIU Q, SASCO AJ, RIBOLI E, HU MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 145-154

LU H, SHI X, COSTA M, HUANG C. Carcinogenic effect of nickel compounds. *Mol Cell Biochem* 2005, **279** : 45-67

LUBIN J, BOICE JD, EDLING JC, HORNING RW, HOWE GR, KUNZ E, et coll. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miner studies: National Institutes of Health (NCI), 1994

LUBIN JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* 2003, **104** : 315-319

LUIPPOLD RS, MUNDT KA, DELL LD, BIRK T. Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 381-385

MAGNUS K, ANDERSEN A, HOGETVEIT AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982, **30** : 681-685

MARTIN JC, IMBERNON E, GOLDBERG M, CHEVALLIER A, BONENFANT S. Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and Gas Industry. *Am J Epid* 2000, **151** : 902-909

MCGEOGHEGAN D, GILLIES M, RIDDELL AE, BINKS K. Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946-1998. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 653-663

MEGUELLATI-HAKKAS D, CYR D, STUCKER I, FEVOTTE J, PILORGET C, LUCE D, GUENEL P. Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 1166-1172

MORALES KH, RYAN L, KUO TL, WU MM, CHEN CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 655-661

MUMFORD JL, HE XZ, CHAPMAN RS, CAO SR, HARRIS DB, et coll. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science* 1987, **235** : 217-220

MZILENI O, SITAS F, STEYN K, CARRARA H, BEKKER P. Lung cancer, tobacco, and environmental factors in the African population of the Northern Province, South Africa. *Tob Control* 1999, **8** : 398-401

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Arsenic in Drinking Water: 2001 Update. Washington, DC, National Academies Press, Joseph Henry Press, 2002

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. Washington, DC, National Academy Press, USA, BEIR VI report, 1999

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP). Report on Carcinogens, Eleventh Edition, US, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2005

NAWROT T, PLUSQUIN M, HOGERVORST J, ROELS HA, CELIS H, et coll. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: A prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006, 7 : 119-126

NEWMAN JA, ARCHER VE, SACCOMANNO G, KUSCHNER M, AUERBACH O, et coll. Histologic types of bronchogenic carcinoma among members of copper-mining and smelting communities. *Ann N Y Acad Sci* 1976, 271 : 260-268

OKSA P, KLOCKARS M, KARJALAINEN A, HUUSKONEN MS, VATTULAINEN K, et coll. Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998, 113 : 1517-1521

OMAR RZ, BARBER JA, SMITH PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 1999, 79 : 1946

OMS. Air Quality Guidelines for Europe. 2000

PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIÉ P. Les cancers professionnels (tome I). Margaux Orange, 2000, 688p

PARIS C, BENICHOU J, RAFFAELLI C, GENEVOIS A, FOURNIER L, et coll. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 2004, 30 : 206-214

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

PARKIN DM, VIZCAINO AP, SKINNER ME, NDHLOVU A. Cancer patterns and risk factors in the African population of southwestern Zimbabwe, 1963-1977. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3 : 537-547

PARSONS WD, CARMELLA SG, AKERKAR S, BONILLA LE, HECHT SS. A metabolite of the tobacco-specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in the urine of hospital workers exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7 : 257-260

PELUCCHI C, PIRA E, PIOLATTO G, COGGIOLA M, CARTA P, LA VECCHIA C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: A review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann Oncol* 2006, 17 : 1039-1050

PERSHAGEN G, WALL S, TAUBE A, LINNMAN L. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1981, 7 : 302-309

PERSHAGEN G, BERGMAN F, KLOMINEK J, DAMBER L, WALL S. Histological types of lung cancer among smelter workers exposed to arsenic. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 454-458

PIERCE DA, SHARP GB, MABUCHI K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2005, **163** : 694-695

PIERCE DA, SHARP GB, MABUCHI K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2003, **159** : 511-520

PIRARD PH, HUBERT PH. Le radon en Bretagne : évaluation de l'exposition et du risque associé. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire Note technique DPHD/SEGR/00-79, Mai 2001

POHLABELN H, WILD P, SCHILL W, AHRENS W, JAHN I, et coll. Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med* 2002, **59** : 410-414

PRESTON DL, SHIMIZU Y, PIERCE DA, SUYAMA A, MABUCHI K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003, **160** : 381-407

REID A, DE KLERK N, AMBROSINI GL, OLSEN N, PANG SC, et coll. The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 885-889

RICHARDSON DB, WING S. Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 102-111

RIVARA MI, CEBRIAN M, et coll. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997, **13** : 321-338

ROBERTS RS, JULIAN JA, MUIR DC, SHANNON HS. Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. *IARC Sci Publ* 1984, **53** : 23-35

ROBERTS RS, JULIAN JA, MUIR DC, SHANNON HS. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health* 1989, **5** : 975-993

ROGEL A, LAURIER D, TIRMARCHE M, QUESNE B. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 2002, **22** : A101-A106

SANDERSON WT, WARD EM, STEENLAND K, PETERSEN MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001, **39** : 133-144

SCHERER G, RICHTER E. Biomonitoring exposure to environmental tobacco smoke (ETS): a critical reappraisal. *Hum Exp Toxicol* 1997, **16** : 449-459

SHANNON HS, JULIAN JA, ROBERTS RS. A mortality study of 11,500 nickel workers. *J Natl Cancer Inst* 1984, **73** : 1251-1258

SHANNON HS, WALSH C, JADON N, JULIAN JA, WEGLO JK, THORNHILL PG, CECUTTI AG. Mortality of 11,500 nickel workers-extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicol Ind Health* 1991, **7** : 277-294

SHEN HM, ZHANG QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994, **102** (suppl 1) : 275-282

SMITH GH, WILLIAMS FL, LLOYD OL. Respiratory cancer and air pollution from iron foundries in a Scottish town: an epidemiological and environmental study. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 795-802

SMITH AH, GOYCOLEA M, HAQUE R, BIGGS ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 660-669

SORAHAN T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 803-809

SORAHAN T. Mortality of workers at a plant manufacturing nickel alloys, 1958-2000. *Occup Med (Lond)* 2004, **54** : 28-34

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

SORAHAN T, HARRINGTON JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 385-389

SORAHAN T, ESMEN NA. Lung cancer mortality in uk nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 108-116

SORAHAN T, WILLIAMS SP. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 80-85

SORAHAN T, LISTER A, GILTHORPE MS, HARRINGTON JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 804-812

STAYNER L, BENA J, SASCO AJ, SMITH R, STEENLAND K, KREUZER M, STRAIF K. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007, **97** : 545-551

STEENLAND K, LOOMIS D, SHY C, SIMONSEN N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Medicine* 1996, **29** : 474-490

STEENLAND K, MANNETJE A, BOFFETTA P, STAYNER L, ATTFIELD M, et coll. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: An iarc multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 773-784

STEENLAND K. One agent, many diseases: Exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 16-23

TAKAGI H, SEKINO S, KATO T, MATSUNO Y, UMEMOTO T. Revisiting evidence on lung cancer and passive smoking: adjustment for publication bias by means of "trim and fill" algorithm. *Lung Cancer* 2006, **51** : 245-246

TAKAHASHI K, OKUBO T. A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 107-111

TCHOUNWOU PB, PATLOLLA AK, CENTENO JA. Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure-a critical review. *Toxicol Pathol* 2003, **31** : 575-588

TIRMARCHE M, LAURIER D, BERGOT D, BILLON S, BRUESKE-HOHLFELD I, et coll. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000-July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013. Brussels, Belgium: European Commission DG XII; October 2003

TIRMARCHE M, BAYSSON H, TELLE-LAMBERTON M. Exposition à l'uranium et risque de cancer: une revue des études épidémiologiques. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2004, **52** : 81-90

TOKARSKAYA ZB, SCOTT BR, ZHUNTOVA GV, OKLADNIKOVA ND, BELYAEVA ZD, et coll. Interaction of radiation and smoking in lung cancer induction among workers at the Mayak nuclear enterprise. *Health Phys* 2002, **83** : 833-846

TRICHOPOULOS D, KALANDIDI A, SPARROS L, MACMAHON B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981, **27** : 1-4

TSAI SM, WANG TN, KO YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999, **54** : 186-193

TSUDA T, BABAZONO A, YAMAMOTO E, KURUMATANI N, MINO Y, et coll. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 198-209

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Vol II, Effects. New York, United Nations, 2000

VACQUIER B, LAURIER D, ROGEL A, CAER S, QUESNE B. Risk of death in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. 9th European Nuclear Conference (ENC), Versailles, 11-14 Dec 2005, RGN 2005, **6** : 17

VEROUGSTRAETE V, LISON D, HOTZ P. Cadmium, lung and prostate cancer: A systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003, **6** : 227-255

WARD E, OKUN A, RUDER A, FINGERHUT M, STEENLAND K. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992, **22** : 885-904

WELLS AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998, **88** : 1025-1029

WICKS MJ, ARCHER VE, AUERBACH O, KUSCHNER M. Arsenic exposure in a copper smelter as related to histological type of lung cancer. *Am J Ind Med* 1981, **2** : 25-31

WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M., RUDD RM, et coll. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on chest radiograph? *Lancet* 1995, **345** : 1074-1078

YU SZ, ZHAO N. Combined analysis of case-control studies of smoking and lung cancer in China. *Lung Cancer* 1996, **14** (suppl 1): S161-70

ZMIROU D, MASCLET P, BOUDET C, DOR F, DÉCHENAUX J. Personal exposure to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in a general adult population and lung cancer risk assessment. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 121-126