

---

# L'extraction et la transformation de l'or, du nickel et du cuivre

---

Nancy E. Lightfoot, Michael A. Pacey et Shelley Darling

---

Toutes les provinces et tous les territoires du Canada sauf l'Île-du-Prince-Édouard comptent des exploitations minières. Les minerais comprennent le bauxite, le cuivre, l'or, le fer, le plomb et le zinc. Les travailleurs de l'industrie de l'extraction et de la transformation des métaux sont exposés non seulement au métal exploité, mais également à diverses autres substances présentes dans l'industrie, telles que les émissions de diesel, les brouillards d'huile, les explosifs, la silice, le radon et l'arsenic. Nous examinons dans le présent chapitre le risque de cancer associé à l'extraction de l'or, du nickel et du cuivre.

La cancérogénicité du nickel pour l'humain dépend de l'espèce de nickel, de sa concentration et de la voie d'exposition. L'exposition au nickel ou à des composés à base de nickel par des voies autres que l'inhalation n'augmenterait pas, semble-t-il, le risque de cancer chez l'humain. Par conséquent, les sièges de cancer qui sont préoccupants sont le poumon et les sinus paranasaux. Les données proviennent d'études sur des travailleurs d'usines d'affinage et de lavage, de calcination et de frittage dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Le risque détectable est faible, voire nul, dans la plupart des secteurs de l'industrie du nickel aux niveaux d'exposition actuels. Les concentrations extrêmement faibles de nickel dans l'air ambiant exposent la population en général à un risque infime. La réalisation d'études de cancérogenèse chez les animaux, d'études sur les mécanismes d'action cancérogène du nickel ainsi que d'études épidémiologiques comportant une évaluation quantitative de l'exposition à diverses espèces de nickel permettrait néanmoins de mieux comprendre les risques pour la santé humaine qui sont associés à ce métal.

Il est impossible pour l'instant de tirer des conclusions définitives quant aux liens entre le cancer et l'exposition à l'or et au cuivre dans les activités d'extraction minière et de transformation. Les résultats disponibles soulignent la nécessité d'effectuer d'autres études sur divers facteurs de

risque professionnels et non professionnels potentiels.

## Introduction

Des mines sont exploitées dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada, sauf l'Île-du-Prince-Édouard. Cette industrie occupe toutefois une place des plus importantes en Ontario, au Québec, en Colombie-Britannique et en Saskatchewan. Les mines canadiennes constituent une source de matériaux pour les industries manufacturières, automobiles, chimiques, et de la construction, et elles produisent d'importantes sources d'énergie. Le Canada est un des premiers producteurs de minerai et est très actif dans le commerce du charbon, des métaux, des matériaux de gros œuvre et des minerais non métalliques ou industriels. C'est aussi un important producteur mondial de zinc, d'uranium, de potasse, de nickel, de cadmium, de sélénium, d'indium, de cuivre, d'aluminium, de magnésium, de titane, de molybdène, de gypse et d'or<sup>1</sup>. L'expansion récente de l'exploitation minière du diamant dans le Nord fait du Canada le troisième producteur au monde<sup>2</sup>.

Dans le présent chapitre, nous résumons l'histoire de l'exploitation minière et les types de minerais extraits au Canada, passons en revue les études sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie de l'exploitation minière et du traitement du nickel, de l'or et du cuivre (en faisant abstraction de la fabrication des métaux et des alliages, des produits œuvrés et du finissage des métaux), et recommandons d'autres études scientifiques sur le cancer chez ces travailleurs. Les études sur les travailleurs sont examinées suivant l'ordre chronologique de leur publication. Notre choix des activités d'exploitation minière et de traitement étudiées est fonction de deux critères : la grande valeur économique des métaux et l'existence d'études publiées concernant la santé<sup>2</sup>. L'uranium est un cas à part qui mérite d'être étudié séparément et est donc exclu de la présente analyse,

comme d'autres types de métaux, de substances non métalliques, de matériaux de gros œuvre et de combustibles. Le lecteur est invité à consulter la section sur le radon du présent volume, dans laquelle on aborde les effets du rayonnement sur l'apparition du cancer.

## L'industrie canadienne des métaux

### *Histoire, production et valeur économique*

Les premiers prospecteurs et mineurs canadiens, qui étaient d'origine autochtone, extrayaient le cuivre et le façonnaient pour fabriquer des outils et des artefacts. On retrouve au IX<sup>e</sup> siècle des traces d'exploitation minière du fer dans les établissements vikings à Terre-Neuve. Puis il faut attendre jusqu'au début des années 1600, moment où Samuel de Champlain, avec l'aide d'Autochtones, se lança à la recherche de gisements de minéraux. Du fer et de l'argent furent découverts en Nouvelle-Écosse et quelques exploitations minières furent par la suite mises sur pied par des colons français et anglais<sup>1</sup>. L'agriculture, l'industrie forestière, la pêche et l'industrie de la fourrure ont dominé le développement économique du Canada jusqu'en 1849, année où la découverte d'or placérien (accumulations de sable ou de débris rocheux qui contiennent des métaux précieux)<sup>3</sup> en Californie raviva l'intérêt pour l'exploration minière<sup>1</sup>. La ruée vers l'or de Cariboo en Colombie-Britannique (C.-B.), l'une des périodes les plus colorées de l'histoire de l'Ouest canadien, contribua à la construction d'un chemin de fer au Canada et marqua les débuts de la prospection, de l'exploitation et de la production minières d'aujourd'hui. Quelques étapes subséquentes sont résumées au tableau 1.

En 2004, d'après la valeur de la production minière, les principaux types de métaux extraits au Canada étaient le nickel, l'or, le cuivre, le minerai de fer, le zinc, l'uranium,

les métaux du groupe des platineux, l'argent, le cobalt et le plomb (tableau 2)<sup>2</sup>.

### **Stratégies de protection de l'environnement et de la santé**

Les sociétés membres de l'Association minière du Canada (AMC) œuvrent pour un développement durable qui implique non seulement une économie prospère, mais également la protection de la santé humaine et de l'environnement naturel. L'AMC met en œuvre l'initiative intitulée « Vers le développement minier durable », qui comprend un processus de vérification externe et la déclaration des rejets de l'industrie dans l'environnement. Les réductions des émissions obtenues en 2004 par rapport à l'année de référence (1988) sont présentées au tableau 3 pour les principales substances couramment rejetées<sup>5</sup>. La liste des émissions aux fins de l'initiative comprend l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cuivre, les cyanures, le sulfure d'hydrogène, le plomb, le mercure, le nickel, l'argent et le zinc ainsi que le dioxyde de soufre.

L'AMC collabore avec les gouvernements, les collectivités locales et les groupes d'intérêt à l'élaboration, à la mise en œuvre et à l'évaluation des plans de gestion de l'environnement pour chaque fonderie de métaux communs. Elle surveille les niveaux de rejet de dioxines et de furanes provenant des fonderies alimentées par des plastiques chlorés et d'autres substances chlorées et fait rapport au groupe de travail fédéral-provincial. Les entreprises travaillent également de concert avec d'autres industries, les gouvernements, les communautés des Premières nations et les groupes de citoyens en vue de réduire au minimum les effets délétères sur l'environnement<sup>5</sup>. En bout de ligne, les gouvernements fédéral et provinciaux demeurent responsables de la surveillance.

### **Toxicologie de l'exploitation minière et du traitement des métaux**

Les travailleurs affectés à l'extraction et au traitement des métaux sont exposés non seulement au métal exploité, mais également à diverses autres substances

présentes dans l'industrie et non liées exclusivement à un minerai particulier. Tout un éventail d'expositions pourraient être étudiées, notamment les émissions de diesel, les brouillards d'huile, les explosifs, la silice, le radon et l'arsenic. La toxicologie de certaines de ces substances sera abordée, puis nous étudierons celle de l'or, du nickel et du cuivre. Il importe de noter que les expositions dans l'environnement souterrain et en surface peuvent grandement varier; les expositions peuvent également varier d'un lieu souterrain à l'autre.

L'arsenic peut être présent sous forme de composés organiques ou inorganiques, mais c'est l'arsenic inorganique qui est le plus préoccupant sur le plan toxicologique. Les composés arsenicaux trivalents sont connus pour être cancérigènes pour les humains<sup>6</sup>. L'exposition professionnelle à l'arsenic est surtout le fait des travailleurs des usines de traitement des minerais de cuivre, d'or, de plomb et d'antimoine. Au nombre des autres industries où une exposition professionnelle est possible figurent celles qui utilisent ou produisent des composés arsenicaux et des pesticides contenant de l'arsenic, celles qui brûlent du charbon contenant de l'arsenic et qui traitent le bois avec des agents de conservation à base d'arsenic<sup>7,8</sup>. Les données sur les niveaux d'exposition professionnelle semblent limitées. La dose journalière totale s'élève en moyenne à environ 90 µg<sup>7,9</sup>, dont 45 µg provenant des aliments et 10 µg de l'eau potable<sup>7,10</sup>. Les composés arsenicaux peuvent être absorbés par le tube digestif, les poumons et la peau. Ils sont surtout excrétés lors de la miction<sup>7</sup>. Chez les travailleurs des fonderies, l'inhalation est la principale voie d'exposition. Le rôle de l'arsenic inorganique dans les cancers autres que ceux de la peau ou du poumon demeure obscur, mais des études ont fait état de cancers de la vessie, du rein, du foie et du côlon<sup>6,7,11-13</sup>. Les mécanismes possibles d'action génotoxique et cancérigène n'ont pas encore été établis<sup>6</sup>. Le stress oxydatif et la déplétion du glutathion peuvent être des phénomènes *in vitro* induits par l'exposition à de fortes doses<sup>6</sup>. L'inhibition de la réparation de l'ADN causée par l'inhibition directe d'enzymes ou l'inhibition d'enzymes par la formation de produits d'oxydation médiée par l'arsenic pourrait être une

explication plus plausible<sup>6</sup>. Certains ont laissé entendre que l'arsenic peut jouer le rôle d'une substance co-cancérigène ou d'un promoteur de tumeurs<sup>7</sup>. Le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) classe le groupe de l'arsenic et des composés arsenicaux parmi les substances cancérigènes pour les humains<sup>14</sup>.

Les roches qui forment la croûte terrestre sont composées pour une bonne part de silice, l'un des minéraux les plus répandus sur la terre, qui existe sous forme cristalline (silice libre) et amorphe<sup>15</sup>. C'est la forme cristalline qui pose des problèmes<sup>15</sup>. La silice se cristallise en trois principales structures polymorphes, ayant toutes la même forme (SiO<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, où n représente les diverses formes du composé : quartz (forme la plus répandue), tridymite et cristobalite<sup>15</sup>. Les ouvriers des fonderies, les mineurs (exposition très variable selon la teneur en silice du minerai), les travailleurs des carrières et les sableurs sont souvent exposés à de fortes doses de silice. On peut également être exposé à de faibles doses lorsque des poussières mélangées sont inhalées, mais la population en général n'est pas exposée à des niveaux suffisamment élevés pour être pathogènes<sup>15</sup>. La norme actuelle de l'American Occupational Safety and Health Administration est établie en fonction de la poussière respirable et du pourcentage de silice dans la poussière (c.-à-d. [10 mg/m<sup>3</sup>]/[pourcentage de silice cristalline + 2])<sup>15</sup>. La concentration de certains métaux et de silice peut varier d'un gisement de type similaire à l'autre et même à l'intérieur de corps minéralisés dans un gisement.

L'inhalation de silice peut causer une fibrose et un cancer du poumon chez le rat<sup>16</sup>. Chez la souris, cependant, elle n'entraîne qu'une fibrose, mais aucune de ces deux pathologies n'a été relevée chez le hamster<sup>17</sup>. La silice peut provoquer une fibrose ou une granulomatose pulmonaire progressive chez les humains<sup>15</sup>. Des études portant sur des travailleurs exposés à la silice semblent indiquer que leur risque de cancer du poumon serait accru, mais les résultats ne sont pas concordants, non plus que dans les analyses exposition-réponse<sup>15</sup>. Steenland a conclu que le poids de la preuve est en faveur d'effets cancérigènes

**TABLEAU 1**  
**Découvertes de métaux au Canada aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles**

Période	Lieu	Métaux <sup>1</sup>
Fin des années 1800	Ruée vers l'or du Klondike, Yukon	Or placérien, or filonien, argent, plomb
	Bassin de Sudbury, Ontario	Cuivre, nickel
Fin des années 1890	Rossland, Sud de la C.-B.	Or
	Kimberley, Sud de la C.-B.	Plomb, zinc, argent
Années 1900	Cobalt, Nord de l'Ontario	Argent
	Porcupine et Kirkland Lake, Nord de l'Ontario et Hemlo, Nord-Ouest de l'Ontario	Or
	Cadillac, Rouyn-Noranda et Val d'Or, Québec	Cuivre-or <sup>4</sup>
	Flin Flon, Nord du Manitoba	Zinc, cuivre-nickel
	Yellowknife, Sud des T.N.-O.	Or
	Great Bear Lake, Nord des T.N.-O.	Uranium, radium
	Gaspé, Québec	Cuivre
	Québec/Labrador	Fer
	Saskatchewan	Potasse (1960), uranium (années 1970 et 1980)
	Thompson, Nord du Manitoba	Cuivre-nickel
	Bathurst, Nouveau-Brunswick	Cuivre-zinc-plomb
	Québec et Terre-Neuve	Amiante
Ouest et Est du Canada	Charbon	

**TABLEAU 2**  
**Valeur économique de la production de certains métaux au Canada, 2004**

Métal <sup>2</sup>	Valeur estimative (en milliards de dollars canadiens)
Nickel	3,3 \$
Or	2,2 \$
Cuivre	2,0 \$
Minerai de fer	1,4 \$
Zinc	1,0 \$
Uranium	0,6 \$
Métaux du groupe des platineux	0,5 \$
Argent	0,4 \$
Cobalt	0,2 \$
Plomb	0,1 \$

**TABLEAU 3**  
**Réductions des rejets dans l'environnement obtenues en 2004**  
**(par rapport aux niveaux de 1988)**

Substance	Réduction <sup>5</sup>
Arsenic	57 %
Cuivre	67 %
Mercure	93 %
Zinc	75 %
Sulfure d'hydrogène	69 %
Cadmium	79 %
Plomb	87 %
Nickel	74 %
Dioxyde de soufre	59 %

de la silice sur le poumon humain<sup>15</sup>. D'autres soutiennent que la cristobalite et la tridymite, qui sont plus fibrogènes que le quartz, peuvent avoir un effet cancérigène encore plus important<sup>15,18</sup>. D'autres encore prétendent que les données à l'appui d'un effet cancérigène de la silice sont faibles dans certaines cohortes de travailleurs et font défaut dans d'autres. Qui plus est, les rats peuvent avoir tendance à développer une tumeur après avoir été exposés à diverses particules non cancérigènes. Par exemple, les protéases et les oxydants produits par des cellules inflammatoires présentes dans les lésions causées par la silicose et l'amiantose peuvent créer un terrain favorable à la progression et à la formation de métastases du cancer du poumon en facilitant la propagation des cellules tumorales. La question du pouvoir cancérigène de la silice ne sera donc résolue que par la réalisation d'études épidémiologiques bien contrôlées<sup>19,20</sup>.

En 1997, le CIRC a conclu qu'il existait des preuves suffisantes chez l'humain de la cancérigénicité de la silice cristalline inhalée (sous forme de quartz ou de cristobalite) de sources professionnelles<sup>15,16</sup>.

Le radon est un cancérigène professionnel confirmé. C'est un gaz inerte présent dans la nature en tant que produit de désintégration du radium 226 ou de l'uranium 238. Ces deux dernières substances se retrouvent dans la plupart des sols et des roches, de sorte qu'il existe une source constante de radon dans la terre et certains atomes pourraient se retrouver dans l'air et l'eau environnants. Le radon a une demi-vie de 3,82 jours et se désintègre en une série de radio-isotopes solides à courte période appelés produits de filiation du radon, descendants du radon ou produits de désintégration du radon. Lors de leur désintégration, les produits de filiation du radon émettent des particules alpha qui peuvent endommager l'ADN des cellules tapissant les voies aériennes et finalement causer le cancer du poumon. L'exposition professionnelle aux produits de filiation du radon est préoccupante dans le cas des mineurs de fond et des travailleurs des exploitations d'uranium et de nombreux autres types d'exploitations. Vous trouverez de plus amples renseignements dans la section sur le radon du présent volume. Les produits de filiation du radon constituent également une cause importante de cancer du poumon dans la population en général. Le radon et ses produits de filiation sont toujours présents à l'intérieur des bâtiments et peuvent, dans certains cas extrêmes, atteindre des concentrations équivalentes à celles que l'on retrouve dans les mines<sup>21</sup>.

Le cobalt et ses composés sont considérés par le CIRC comme des cancérigènes possibles pour les humains<sup>14</sup>. D'autres ont indiqué que bien que l'injection de cobalt (par opposition à l'ingestion ou à l'inhalation) se soit révélée cancérigène chez les mammifères<sup>22-26</sup>, les rares études réalisées sur des sujets humains n'ont pas mis en évidence un nombre significatif de cas de cancer causés par le cobalt<sup>22-24,27</sup>. Certaines données récentes laissent entendre que les travailleurs exposés au cobalt dans l'industrie des métaux durs peuvent courir un plus grand risque de cancer du poumon<sup>22,28-33</sup>; toutefois, le problème de la co-exposition à d'autres métaux (p. ex. nickel et arsenic) et la petite taille des échantillons<sup>22,24</sup> font qu'on ne dispose pas encore de suffisamment de données concernant l'effet cancérigène d'une exposition professionnelle au cobalt.

On sait que l'amiante est à l'origine de cancers du poumon et de mésothéliomes, et on en trouve parfois dans les gisements exploités d'autres minéraux. Les amphiboles non fibreux n'ont pas été associés au cancer du poumon, bien qu'on soupçonne qu'ils puissent avoir un effet cancérigène à cause de leur similitude avec les minéraux de texture fibreuse<sup>34</sup>.

Le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) fait partie des substances non classifiables eu égard à l'effet cancérigène<sup>14</sup>. Le SO<sub>2</sub> est une substance émise au cours des procédés d'extraction associés à plusieurs types d'exploitation minière. Ces expositions sont subies par les résidents des collectivités voisines (ou même distantes, dans le cas des grosses cheminées d'usine) et pas nécessairement par les travailleurs seulement.

L'or est considéré comme le métal le plus inerte bien qu'il puisse provoquer une sensibilisation<sup>35</sup>. Il est rare que sa dissolution graduelle par des molécules contenant des thiols jusqu'à des concentrations infimes donne des complexes aurifères qui peuvent exercer des effets immunosuppresseurs et immunostimulateurs, selon la dose et la durée de l'exposition<sup>35,36</sup>.

Le nickel est un métal ubiquiste, et l'appareil respiratoire (en particulier les cavités nasales et les sinus), le système immunitaire et la peau, sont des voies importantes d'exposition au nickel<sup>37</sup>. Le composé de nickel ayant l'effet toxique le plus aigu est le nickel carbonyle, qui peut entraîner des céphalées, des vertiges, des nausées, des vomissements, un effet néphrotoxique et une pneumonie sévère, pouvant être suivis d'une fibrose pulmonaire<sup>37,38</sup>. Un excès de rhinites, de sinusites, de perforations de la cloison nasale et d'asthme bronchique ont été observés chez des travailleurs d'affineries de nickel et d'usines de nickelage<sup>37,39</sup>. On estime que jusqu'à 10 % des femmes et 1 % des hommes dans la population souffrent de dermatite de contact associée au nickel, et cette affection est fréquemment observée chez les travailleurs exposés à des composés de nickel solubles<sup>37,39</sup>. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe les composés de nickel comme des agents cancérigènes pour les

humains, et le nickel métallique comme un cancérigène possible pour les humains<sup>38</sup>.

Oller et coll. ont fait remarquer que les études épidémiologiques réalisées avant 1990 présumaient que tous les composés solubles et insolubles de nickel avaient le même mécanisme cancérigène, mais des puissances différentes<sup>40</sup>. Des études *in vivo* et *in vitro* plus récentes remettent cependant en question cette hypothèse et soulignent l'importance de déterminer l'espèce de nickel lorsqu'on évalue le potentiel cancérigène des composés de nickel. À la lumière des données épidémiologiques et des données d'études sur des animaux, Oller et coll. ont conclu que trois composés de nickel examinés avaient des comportements biologiques très différents : 1) Le sous-sulfure de nickel est probablement cancérigène pour les humains. 2) L'hexahydrate de sulfate de nickel, seul, n'est probablement pas cancérigène pour les humains; toutefois, des composés solubles peuvent exercer un effet toxique et induire une prolifération cellulaire, de sorte qu'il est possible que l'effet cancérigène du nickel insoluble s'en trouve renforcé, par conséquent d'autres études animales s'imposent pour examiner cet effet. 3) L'oxyde de nickel vert peut être cancérigène pour les animaux et les humains seulement à des doses assez élevées pour induire une inflammation chronique ou une prolifération cellulaire; *in vitro*, les concentrations d'oxyde de nickel vert doivent être dix fois plus élevées que les concentrations de sous-sulfure de nickel pour avoir le même pouvoir toxique et induire certains des mêmes effets. Oller et coll. ont intégré les données pertinentes sur les humains et les animaux dans un modèle général de développement du cancer du poumon : 1) initiation de la tumorigénèse à partir d'événements génétiques ou épigénétiques, entraînée par l'action directe ou indirecte de composés de nickel et 2) promotion de la prolifération cellulaire activée par certains composés de nickel. Selon Snow, plusieurs études ont montré que les composés de nickel insolubles sont fortement cancérigènes *in vitro* et *in vivo*<sup>41-45</sup>, alors que les composés de nickel solubles ont un effet cancérigène plus faible.

Le nickel s'est révélé mutagène dans certains essais de mutagenèse chez des mammifères<sup>40-42,46</sup>, mais non dans des épreuves bactériennes<sup>41,42,47</sup>. En général, les sels de nickel seuls ne sont pas mutagènes, mais agissent en synergie comme co-mutagènes. Dans les cellules de mammifères, la transformation cellulaire *in vitro* induite par le nickel est liée à l'absorption par les phagocytes des espèces de nickel insolubles<sup>41,43,48</sup>. La phagocytose des composés de nickel est également associée à la libération d'espèces d'oxygène par les macrophages des alvéoles pulmonaires<sup>41,49</sup>. Snow a fait remarquer que les mécanismes génotoxiques demeuraient obscurs, qu'ils comportaient probablement plusieurs dimensions, étaient dépendants du mécanisme d'absorption du nickel et liés aux altérations des interactions ADN-protéines<sup>41,47</sup>.

Un groupe scandinave a cité le pouvoir cancérogène du nickel et le pouvoir relatif de différents composés de nickel comme le principal problème toxicologique de ce métal :

Le nickel métallique et plusieurs composés de nickel sont cancérogènes chez les animaux de laboratoire après l'exposition à plusieurs régimes différents. Le pouvoir cancérogène des composés de nickel diffère grandement chez les animaux par rapport aux humains. Chez les humains, les sels de nickel solubles sont cancérogènes, alors que, chez les animaux, les composés de nickel moins solubles semblent exercer les effets les plus puissants<sup>50</sup>.

Bien que la toxicité du cuivre s'observe à des niveaux d'exposition élevés, le cuivre est un oligo-élément essentiel pour la santé humaine, car c'est un co-facteur de diverses enzymes oxydatives<sup>51,52</sup>. L'intoxication aiguë par le cuivre est rare chez les humains et due en grande partie à l'ingestion de sels de cuivre<sup>2</sup>. On ne s'est pas beaucoup intéressé au rôle des sels de cuivre dans la cancérogenèse<sup>53</sup>. Dans les études sur les effets du cuivre et du fer chez les rats Long-Evans Cinnamon, un nombre élevé de cas spontanés de cancer du rein et du foie sont apparus dans certaines conditions<sup>53-55</sup>, et un métabolisme anormal du cuivre a été associé à l'hépatite et au

cancer du foie<sup>54</sup>. Poirier et Littlefield laissent entendre que cette souche de rats pourrait être un excellent modèle pour étudier les mécanismes d'action communs possibles du fer et du cuivre, lesquels causent probablement des lésions oxydatives de l'ADN<sup>53</sup>.

Pour connaître les valeurs limites d'exposition (VLE) de 2003 applicables aux substances associées à l'industrie de l'exploitation des mines de métaux, le lecteur est prié de se reporter aux VLE et aux indices biologiques d'exposition (IBE) de 2003, publiés par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists<sup>56</sup>. Le lecteur pourra également consulter cette publication pour d'autres expositions pertinentes à des substances chimiques et à des agents physiques. Le tableau 4 présente certaines des VLE qui peuvent nous intéresser. La valeur limite d'exposition-moyenne pondérée dans le temps (VLE-MPT) est la concentration moyenne pondérée en fonction du temps, pour une journée de travail normale de 8 heures et une semaine de travail de 40 heures, concentration à laquelle presque tous les travailleurs peuvent être exposés jour après jour, sans effets indésirables sur leur santé<sup>56</sup>.

## Or

### Généralités

L'or est un métal jaune mou, malléable, brillant et de grande valeur qui résiste à la corrosion. C'est peut-être la substance pharmacologique la plus ancienne et la plus moderne<sup>55</sup>. Depuis les temps anciens, l'or a été utilisé dans les bijoux et les décorations et comme ingrédient dans les cosmétiques<sup>55</sup>. À cause de son manque de dureté à l'état pur, on a recours à des alliages pour fabriquer des bijoux, des ustensiles et des pièces de monnaie<sup>57</sup>.

Au Canada, on retrouve l'or dans divers cadres géologiques et types de gisements de minerai. Une bonne part (60 %) est disséminée dans le substratum rocheux contenant uniquement de l'or, ce qu'on appelle les gisements d'or en filon. Ceux-ci sont classés selon leur profondeur ou leur température (épithermaux, mésothermaux ou hypothermaux), selon les formations minérales auxquelles l'or est associé (p. ex.

filon carbonaté de quartz ou gîte stratiforme inclus dans une formation ferrugineuse) ou selon la composition de la matrice géologique (c.-à-d. disséminée ou de substitution)<sup>58</sup>.

En 2003, le Canada était le huitième producteur mondial d'or, après l'Afrique du Sud, l'Australie, les États-Unis, la Chine, le Pérou, la Russie et l'Indonésie. En 2004, on procédait à l'extraction de l'or dans toutes les provinces et tous les territoires, à l'exception de l'Île-du-Prince-Édouard. Il y avait en outre des raffineries d'or au Québec et en Ontario. Plus élevé avant 1966, le niveau d'emploi dans les mines d'or du Canada a atteint un sommet en 1989 (12 631 travailleurs) pour décliner par la suite<sup>2</sup>.

### Études sur les travailleurs de l'or

La South Dakotan Homestake Gold Mine a été exploitée presque continuellement depuis 1876<sup>59</sup>. La roche aurifère consiste en des schistes métamorphisés de sidérite et de quartz et de cummingtonite et de quartz. Le minerai d'or contient donc de grandes masses de quartz et de nombreux filons de quartz, de même que de la chlorite, des amphiboles, de la sidérite et des quantités moindres de sulfures (pyrrhotite, pyrite, arsénopyrite, galène, sphalérite et chalcopyrite), de calcite, d'ankérite, de biotite, de grenat, de fluorite, d'oxydes de fer et de gypse<sup>59,60</sup>. Gillam et coll. ont examiné la mortalité dans une cohorte de 440 travailleurs de la mine d'or South Dakotan Homestake, qui ont travaillé dans les mines souterraines pendant au moins soixante mois et qui n'ont jamais travaillé dans une autre mine<sup>61</sup>. Ils ont été suivis d'avril 1960 à décembre 1973. Sur les 71 décès observés (O), 52,9 étaient prévus (P). Pour déterminer le nombre prévu de décès, on multiplie les années-personnes à risque dans la cohorte pour chaque groupe d'âge par le taux de maladie dans la population de référence pour le groupe d'âge correspondant, puis on additionne, ce qui conduit à l'obtention d'une valeur non entière. Des 15 décès par cancer observés, 9,7 étaient prévus. Dix décès étaient attribuables au cancer du poumon, dont 2,7 étaient prévus ( $p < 0,01$ ). L'étude, qui est basée sur un nombre limité d'événements, a été gênée par l'absence de données sur la

**TABEAU 4**  
**Certaines valeurs limites d'exposition (VLE) en 2003<sup>56</sup>**

Substance		MPT (moyenne pondérée dans le temps) mg/m <sup>3</sup> à moins d'indication contraire
Arsenic, composés élémentaires et inorganiques		0,01
Amiante, toutes les formes		0,1 f/cc (fibre/centimètre cube) <sup>a</sup>
Cobalt, composés élémentaires et inorganiques		0,02
Cuivre	Fumées	0,2
	Poussières et brouillards	1
Diesel	Essence (hydrocarbures totaux)	100 <sup>b</sup>
Or		Pas importante
Huile minérale	Faiblement, moyennement et hautement raffinée	5 <sup>c</sup>
Nickel	Élémentaire	1,5 <sup>c</sup>
	Composés inorganiques solubles	0,1 <sup>c</sup>
	Composés inorganiques insolubles	0,2 <sup>c</sup>
	Carbonyle	0,05 ppm
	Sous-sulfure	0,1 <sup>c</sup>
Silice cristalline	Quartz	0,05 <sup>d</sup>
	Cristobalite	0,05 <sup>d</sup>
	Tridymite	0,05 <sup>d</sup>
	Tripoli (quartz)	0,1 <sup>d</sup>
Soufre, composés de	Acide sulfurique	0,2 <sup>e</sup>
	Dioxyde de soufre	2 ppm

<sup>a</sup> Fibres respirables : longueur > 5µm

<sup>b</sup> Vapeur et aérosol

<sup>c</sup> Fraction inhalable

<sup>d</sup> Fraction respirable

<sup>e</sup> Fraction thoracique

santé au travail et un manque d'attention aux facteurs de confusion potentiels, aux expositions antérieures et à d'autres facteurs de risque possibles. Les conclusions, associant le taux en excès d'affections respiratoires malignes (8 O, 3,2 P,  $p < 0,05$ ) à une exposition à l'amiante, avec la possibilité d'un effet additif d'une faible exposition à de la poussière de silice libre, semblent prématurées.

McDonald et ses collègues ont continué d'étudier la cohorte de mineurs d'or du Dakota du Sud<sup>62</sup>. Au nombre des sujets étudiés figuraient les membres de la Homestake Veterans Association (HVA), organisation à laquelle étaient automatiquement inscrits les travailleurs ayant plus de 21 ans de service à la mine. La cohorte comprenait 1 321 membres inscrits entre 1905 et la fin de 1973. L'étude a porté sur la période 1937-1973. En tout, 660 décès ont été observés. Les chercheurs ont conclu

que les expositions antérieures des mineurs ont entraîné une surmortalité importante, due principalement à la silicose, à la tuberculose et à la silicotuberculose. La mortalité attribuable aux cancers des voies respiratoires n'avait pas augmenté de façon notable (17 décès O, 16,5 P) et la mortalité due aux tumeurs autres que respiratoires ou gastro-intestinales était plus faible que prévu (37 O, 38,9 P). L'étude comportait des relevés plus détaillés des emplois occupés que dans l'étude antérieure, notamment un classement par catégories d'exposition aux poussières basé sur l'exposition cumulative en milieu de travail. Les mêmes critiques formulées à l'endroit de l'étude de Gillam et coll. s'appliquent néanmoins à cette dernière.

Brown et coll. ont continué d'étudier la mortalité chez 3 143 mineurs de la cohorte de mineurs d'or du Dakota du Sud qui avaient travaillé à plein temps pendant au

moins un an entre le 1<sup>er</sup> janvier 1940 et le 31 décembre 1964 (leur emploi pouvait avoir commencé avant 1940)<sup>59,63</sup>. Ils ont vérifié si chaque travailleur était en vie au 1<sup>er</sup> juin 1977. Huit cent soixante-et-un (861) décès ont été observés, alors que 765 étaient prévus. Toutes les tumeurs malignes (respiratoires, gastro-intestinales et autres) ont été examinées. Rien n'indiquait que le risque de décès par cancer du poumon était plus élevé lorsque les travailleurs étaient davantage exposés aux poussières ou lorsque la période de latence était plus longue. Les auteurs ont conclu que rien ne démontrait que l'incidence de cancer du poumon était élevée à cause d'une exposition au quartz, à l'arsenic, aux particules d'amphibole ou au radon. Encore une fois, l'absence de données sur la santé au travail et le manque d'attention portée aux facteurs de confusion potentiels et à d'autres facteurs de risques possibles enlèvent du poids aux résultats.

Armstrong et coll. ont examiné la mortalité chez 1 974 mineurs d'or de Kalgoorlie, en Australie de l'Ouest, ayant été étudiés relativement aux problèmes respiratoires en 1961 et 1962<sup>64</sup>. Les sujets ont été suivis jusqu'en 1975, et 500 décès ont été enregistrés. On a observé une hausse légère de la mortalité par cancer de l'appareil respiratoire chez les mineurs après 13 à 14 années de suivi (59 O, 40,8 P,  $p < 0,01$ ); aucune relation dose-réponse statistiquement significative n'a été relevée entre la durée du travail sous terre et le risque de décès par cancer de l'appareil respiratoire. Les auteurs ont indiqué que le tabagisme pourrait expliquer cette surmortalité, vu que 66,3 % des travailleurs fumaient et vu l'association étroite qui existe entre le cancer du poumon et la cigarette. Ils ont utilisé des données sporadiques sur l'exposition professionnelle, notamment des données non datées sur les concentrations d'arsenic dans la mine et un seul dénombrement pour les produits de filiation du radon effectué à la fin de la période d'étude. Sur la foi de ces données limitées, les auteurs ont conclu qu'il existait peu d'indications que le radon, l'arsenic et la silice contribuaient à la mortalité par cancer du poumon.

Muller et coll.<sup>65</sup> ont étudié diverses causes de mortalité entre 1955 et 1977 chez des travailleurs ontariens de mines d'uranium et d'autres mines, des travailleurs de l'amiante et des travailleurs de la mine d'uranium Eldorado<sup>65</sup>. Les mineurs d'or n'avaient pas travaillé dans des mines d'uranium et avaient au moins 60 mois d'expérience dans les mines, dont 85 % ou plus dans une mine d'or de l'Ontario. Les travailleurs qui avaient été exposés à l'amiante ont été exclus. Les mineurs ont ensuite été classés comme travailleurs de fond à plein temps s'ils avaient passé plus de 50 % de leur période d'exposition aux poussières en Ontario dans des mines d'or souterraines. Les auteurs ont étudié, chez les 6 972 travailleurs des mines d'or souterraines employés à plein temps, la prévalence de cancers digestifs (estomac, intestin et rectum, autres parties de l'appareil digestif), de cancers de l'appareil respiratoire (nez et cavités nasales, etc., trachée, bronches et poumon, larynx, autres parties de l'appareil respiratoire), de cancers des tissus lymphatiques et

hématopoïétiques, des os, du rein, de la vessie, de l'encéphale, de la prostate, de la peau et de tous les autres types de cancers. Des valeurs  $p$  unilatérales ont été utilisées.

On a observé un rapport standardisé de mortalité (RSM%) de 148 (60 O, 40,40 P,  $p = 0,0023$ ) pour le cancer de l'estomac. Le RSM% pour le cancer de la trachée, des bronches et du poumon s'élevait à 145 (196 O, 134,90 P,  $p < 0,0001$ ). Le RSM% est le produit de la multiplication du RSM par 100; ainsi, un résultat de 100 indique que le nombre de décès observés est égal au nombre de décès prévus selon les taux de mortalité signalés dans la région servant de référence. Dans certains articles, on utilise le RSM% à la place du RSM pour présenter les résultats. Les employés des mines d'or qui travaillaient à temps partiel sous terre et à temps partiel à la surface ( $n = 570$ ) ne présentaient aucune surmortalité importante attribuable au cancer. Lorsqu'on a examiné les décès pour chaque camp de mineurs d'or, la mortalité par cancer n'était pas plus grande à Kirkland Lake, Sudbury et dans les camps où on exploitait plusieurs métaux; toutefois, la mortalité par cancer était beaucoup plus élevée dans le cas du cancer de l'estomac à Timmins (RSM% = 148, 35 O, 23,72 P,  $p = 0,018$ ) et du cancer de la trachée, des bronches et du poumon à Timmins (RSM% = 154, 119 O, 77,36 P,  $p < 0,0001$ ) comme à Fort William (RSM% = 168, 19 O, 11,30 P,  $p = 0,022$ ). Il aurait été utile de disposer de données additionnelles sur la santé au travail et d'autres renseignements sur les facteurs possibles de confusion et d'autres facteurs de risque potentiels. L'inclusion de travailleurs qui ont continué de subir régulièrement des radiographies pulmonaires pour les mineurs même s'ils ne travaillaient plus activement dans l'exploitation minière peut avoir introduit un biais lié à l'auto-sélection, ce qui a pu contribuer à diluer les résultats.

Muller et coll. ont poursuivi le travail sur la cohorte des mineurs d'or de l'Ontario et intégré une étude cas-témoins au sein de la cohorte<sup>66</sup>. Ils ont exclu les hommes qui avaient subi volontairement une radiographie pulmonaire pour les mineurs en 1955 ou avant mais qui ne travaillaient plus comme mineurs. Les sujets ont été

suivis de 1955 à 1977, ou jusqu'à ce qu'ils aient commencé un emploi dans les mines d'uranium ou jusqu'à leur décès, selon le premier de ces événements. Les hommes qui avaient été exposés à l'amiante ou qui avaient travaillé dans une mine d'uranium à l'extérieur de l'Ontario ou dans une usine de traitement de l'uranium formaient un groupe distinct de sujets exclus. Les deux populations de référence étaient la population masculine de l'Ontario appariée selon l'âge et la période calendrier, et une cohorte de mineurs de nickel et de cuivre de l'Ontario appariés selon l'âge. Les cancers examinés dans l'étude de cohorte étaient les mêmes que dans l'étude antérieure de Muller et coll.<sup>65</sup>. Des valeurs  $p$  unilatérales ont été calculées pour les RSM%. En se basant sur la population masculine de référence de l'Ontario, le RSM% pour les mineurs d'or sous terre s'établissait à 157 ( $p = 0,001$ , 54 O, 34,5 P, intervalle de confiance (IC) à 95 % sur les décès observés : 40,6-70,5) pour le cancer de l'estomac et à 140 ( $p < 0,0001$ , 165 O, 117,5 P, IC à 95 % sur les décès observés : 140,8-192,2,) pour le cancer de la trachée, des bronches et du poumon. Les RSM% pour tous les autres sièges de cancer ne s'éloignaient pas significativement de un.

En Ontario, d'importantes méthodes de ventilation et de suppression des poussières mises en place dans le milieu des années 40 ont modifié considérablement le milieu de travail des mineurs de fond. Dans la deuxième étude de Muller et coll., aucune association n'a été établie entre le risque de décès par cancer du poumon et les années d'exposition sous terre. Toutefois, le risque de décès par cancer du poumon augmentait significativement avec le nombre d'années de travail et d'exposition à la poussière dans les mines avant 1945; les expositions après 1945 contribuaient très peu à l'augmentation du risque. Cette différence a incité Muller et coll. à conclure qu'il y avait des données à l'appui de l'hypothèse d'une exposition professionnelle à l'origine de l'augmentation observée du risque de cancer du poumon.

En prenant comme population de référence les mineurs de nickel et de cuivre, on en arrive à un risque relatif (%) de 238 ( $p = 0,001$ ) pour la mortalité par cancer de

l'estomac chez les travailleurs des mines d'or souterraines de moins de 70 ans. Le risque relatif (%) de cancer du poumon dans le même groupe s'élevait à 190 ( $p < 0,0001$ ), le risque en excès étant le plus élevé dans le groupe des 55 à 64 ans. Aucune différence significative n'a été relevée entre les travailleurs des mines d'or souterraines et les mineurs de nickel ou de cuivre après l'âge de 70 ans. Le risque plus élevé de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'or ne s'expliquait pas par la différence d'âge entre les deux populations.

L'étude cas-témoins nichée dans une cohorte a porté sur les hommes décédés d'un cancer du poumon qui ont été appariés de façon aléatoire à un témoin du même âge qui avait pour sa part survécu et avait travaillé comme mineur d'or mais jamais dans des mines d'uranium. Les antécédents de consommation de tabac ont été recueillis chez les hommes, les proches parents ont été retracés et les dossiers médicaux ont été examinés. Les renseignements sur l'usage du tabac ont été difficiles à obtenir pour les mineurs d'or nés avant 1938; seuls ceux dont on connaissait les antécédents de consommation de tabac ont donc été inclus dans l'étude (119 paires sur 165). Le modèle final comprenait les antécédents de consommation de tabac, le nombre de mois de travail dans les mines d'or souterraines, les concentrations élevées de poussière, les concentrations élevées de poussière et d'arsenic, les concentrations élevées de poussière et de sulfures, les concentrations élevées de poussière et de fibres, ainsi que les concentrations élevées de poussière et de silice. Une augmentation du risque de décès par cancer du poumon a été observée chez les travailleurs qui comptaient un plus grand nombre de mois d'expérience dans des environnements très poussiéreux. On a également relevé des hausses statistiquement significatives du risque associé au tabagisme ( $p < 0,0001$ ), à une forte exposition aux poussières ( $p = 0,04$ ), et à de fortes concentrations de poussières et de sulfures ( $p = 0,04$ ). Les fumeurs couraient un risque sept fois plus élevé que les non-fumeurs de mourir d'un cancer du poumon. L'augmentation du risque relatif dans les cas d'exposition à des concentrations élevées de poussières avant

1945 s'établissait à 2,5 pour l'exposition moyenne de 6,6 ans chez les cas (3,1 pour 100 mois).

On ajoutait autrefois de la poussière d'aluminium dans les mines pour protéger les mineurs contre les effets délétères d'autres poussières plus dangereuses, telles que la silice. Aucune association entre la poussière d'aluminium et la mortalité par cancer du poumon n'a été mise au jour. La classification des clichés radiographiques, méthode normalisée pour déterminer l'exposition des mineurs à la silice, était associée de façon significative à la mortalité par cancer du poumon; après correction pour tenir compte du tabagisme, l'association s'est toutefois beaucoup estompée, ce qui semble indiquer un rôle additif possible. L'exposition au radon-222 n'était pas associée à la mortalité par cancer du poumon; par contre, les données sur le radon ne provenaient pas de lectures effectuées en milieu de travail mais ont plutôt été extrapolées à partir des données géologiques existantes. Aucun agent causal et aucune hypothèse n'ont été avancés par les auteurs pour expliquer la surmortalité par cancer de l'estomac, même s'il faut dire à leur décharge qu'ils avaient mis l'accent sur la mortalité par cancer du poumon.

Wyndham et coll. ont examiné la mortalité chez 3 971 mineurs d'or de race blanche d'Afrique du Sud qui avaient passé 85 % de leurs années de service dans des mines d'or<sup>67</sup>. Les auteurs ont effectué une étude de cohorte de la mortalité par cancer du poumon, avec un suivi jusqu'en 1978, ainsi qu'une étude cas-témoins. La cohorte était constituée de mineurs nés entre 1916 et 1930, qui avaient subi les examens obligatoires du Medical Bureau of Occupational Diseases en 1969, qui étaient toujours en vie le 1<sup>er</sup> janvier 1970 et qui travaillaient pour des mines enregistrées auprès de la Chamber of Mines du pays. Tous les mineurs d'or travaillaient dans les zones d'exploitation minières de l'East/Central/West Rand. Cinq cent trente (530) décès ont été recensés (450,6 P) chez les 3 956 sujets pour lesquels on disposait de statistiques de l'état civil. Le RSM% pour toutes les causes s'établissait à 117,6. Une bonne part était attribuable à un taux en excès de cancer du poumon (RSM% 161,2, IC à

95 % : 114,6-220,3; 39 O, 24,2 P), de maladies respiratoires chroniques (RSM% 165,6, IC à 95 % : 108,2-242,7; 26 O, 15,7 P) et de néphrite aiguë et chronique (RSM% 381,0, IC à 95 % : 164,4-750,9, 8 O, 2,1 P).

Dans l'étude cas-témoins, les témoins ont été choisis au hasard parmi les mineurs qui avaient survécu plus longtemps que les cas et qui étaient nés la même année<sup>67</sup>. Pour chaque cas de cancer du poumon, les auteurs ont sélectionné quatre témoins. L'exposition cumulative à la poussière et le nombre d'années de travail sous terre ont été évalués dans des composantes séparées de l'étude, en tenant compte de l'effet de la quantité de tabac consommé. Les rapports de risque (RR) pour le tabagisme étaient statistiquement significatifs et similaires pour la composante portant sur l'exposition à la poussière (RR 3,90 [pour 20 cigarettes par jour], IC à 95 % : 1,85-8,21) et celle visant les années de travail sous terre (RR 3,74, IC à 95 % : 1,71-8,20). L'association avec l'exposition à la poussière, même si elle n'était pas significative, atteignait presque le seuil de signification; les auteurs ont constaté que l'effet additionnel sur le risque relatif était de 1,77 par 10 années-particules ( $p = 0,06$ ). Cependant, le nombre d'années de travail sous terre n'était pas associé de façon significative à la mortalité par cancer du poumon.

En 1993, Kusiak et coll. ont examiné dans une étude de cohorte, la mortalité par cancer de l'estomac chez les mineurs de l'Ontario<sup>68</sup>. La cohorte était composée de mineurs qui avaient travaillé pendant au moins 60 mois dans l'industrie minière, dont au moins deux semaines dans des mines en Ontario après 1954, et qui avaient été exposés à la poussière. Les sujets qui avaient travaillé dans des mines d'amiante ou d'uranium à l'extérieur de l'Ontario ont été exclus. Les travailleurs de plus de 74 ans ont été exclus à cause du sous-dénombrement des décès. Les sujets ont été suivis de 1955 à 1986. Les auteurs ont calculé les personnes-années à risque jusqu'au moment du décès, jusqu'à l'âge de 75 ans, ou jusqu'à la fin de la période d'étude, selon la première de ces éventualités. La mortalité par cancer de l'estomac était significativement élevée chez les mineurs d'or qui avaient travaillé ou non dans des mines d'uranium (tableau 5).

Dans leur étude, Kusiak et coll. ont examiné un certain nombre d'agents suspects présents en milieu de travail, dont le chrome, les émissions de diesel, la poudre d'aluminium, l'arsenic et les fibres minérales. Seul l'indice d'exposition au chrome pondéré dans le temps était associé à la mortalité par cancer de l'estomac. Les chiffres d'exposition ne s'appuyaient pas cependant sur des données sur la santé au travail recueillies régulièrement, mais plutôt sur des échantillons prélevés sporadiquement. Les auteurs ont émis l'hypothèse que deux mécanismes influencent sur la mortalité par cancer de l'estomac; le premier intervenait cinq à dix-neuf ans après l'entrée en fonction du travailleur dans une mine d'or. Les auteurs ont déclaré que ce mécanisme pouvait être dû à la poussière, qui pouvait contenir du chrome ou un agent étroitement associé à ce dernier. Le second mécanisme n'affectait que les hommes nés outre-mer et pouvait entraîner une surmortalité par cancer de l'estomac après l'âge de 60 ans. Les auteurs ont laissé entendre que le tabagisme et la consommation d'alcool n'étaient pas des explications probables de cette surmortalité, mais ils n'ont pas étudié d'autres facteurs liés au mode de vie, telle l'alimentation, qui pourraient être associés au cancer de l'estomac.

Simonato et coll. ont examiné la mortalité dans une cohorte de travailleurs de mines et d'affineries d'or en France<sup>69</sup>. La cohorte comprenait des hommes nés en France

ou à l'étranger, employés après 1954, qui avaient occupé pendant au moins un an un emploi non administratif et qui étaient vivants en 1972 (n = 1 330). Ceux-ci ont été suivis de janvier 1972 à la fin d'août 1987. La mortalité était significativement plus faible que prévu. Deux cent un (201) décès ont été recensés, alors que 248,40 étaient prévus, ce qui donne un RSM% de 81. Tout un éventail de sièges de cancer a été étudié, la mortalité encore une fois étant relativement peu élevée. Pour tous les sièges, le RSM% s'élevait à 93, avec 70 décès observés et 75,0 décès prévus. Des taux remarquablement élevés de décès ont été relevés dans la cohorte pour le cancer du rectum (RSM% 280; IC à 95 % : 113-577; 7 O, 2,50 P) ainsi que pour les cancers de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 213; IC à 95 % : 148-296; 35 O, 16,44 P). Les sujets qui avaient déjà travaillé dans des mines affichaient des taux de mortalité plus élevés que les non-mineurs pour ce qui est du cancer de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 217; IC à 95 % : 131-339; 19 O, 8,75 P) et de la maladie de Hodgkin (RSM% 1176; IC à 95 % : 142-4 250; 2 O, 0,17 P). Les travailleurs des raffineries présentaient des taux élevés de mortalité attribuables au cancer du rectum (RSM% 483; IC à 95 % : 194-995; 7 O, 1,45 P) et aux cancers de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 229; IC à 95 % : 144-347; 22 O, 9,59 P). Il existait une association faible mais non significative entre la durée d'emploi et le RSM% chez les mineurs. Dans le cas

du cancer du poumon, les RSM% étaient cependant liés à la durée d'emploi, des taux en excès étant retrouvés chez les travailleurs embauchés avant 1955. Les auteurs ont constaté d'importantes diminutions de la contamination par l'arsenic et la poussière à l'intérieur de la mine en 1954. Ils ont conclu que le risque global de décès par cancer du poumon était de la même ampleur pour les travailleurs des mines et des raffineries. Bien qu'ils n'aient pas recueilli les antécédents de consommation de tabac, ils estimaient que, vu l'ampleur du risque, l'usage du tabac ne pouvait expliquer à lui seul la surmortalité par cancer du poumon et ont laissé entendre que l'augmentation du risque de cancer pouvait être due à la présence d'arsenic insoluble de même qu'à d'autres expositions, notamment au radon et à la silice. L'incapacité de déterminer la cause du décès chez 20,4 % des membres de la cohorte vient quelque peu limiter les résultats de cette étude. On ne peut pas non plus tirer de conclusions précises du fait de la petitesse des échantillons pour certains sous-groupes de mortalité et de l'absence de données sur l'exposition au travail, lacunes reconnues par les auteurs. Le fait qu'ils n'aient pas effectué une analyse adéquate des autres facteurs de risque possibles réduit l'utilité de l'étude.

Steenland et coll. ont effectué une analyse de cohorte et une étude cas-témoins nichée dans une cohorte portant sur le cancer du poumon chez les mineurs d'or du Dakota du Sud<sup>34</sup>. Ils ont étudié la même cohorte

**TABEAU 5**  
**Mortalité par cancer de l'estomac chez les mineurs d'or de l'Ontario, 1955-1986**

Groupe	RSM%	IC à 95 %			
		Minimum	Maximum	O	P
Mines d'or et d'uranium	152	125	185	104	68,2
Mines d'or seulement	147	117	184	79	53,6
Mines d'or seulement, nés en Amérique du Nord	133	99	175	51	38,2
Mines d'or seulement, nés ailleurs	177	132	231	53	30,0
Moins de 20 années écoulées depuis leur premier emploi dans une mine d'or, nés en Amérique du Nord	255	139	428	14	
Moins de 20 années écoulées depuis leur premier emploi dans une mine d'or, nés ailleurs	270	140	472	12	
Mineurs d'or de moins de 60 ans	167	122	223	45	
Mineurs d'or de 60 à 74 ans	143	109	184	59	

(d'après Kusiak, 1993)<sup>68</sup>

que Brown et coll.<sup>63</sup> et étendu le suivi jusqu'à 1990. Ils ont relevé 1 551 décès chez 3 328 mineurs d'or qui avaient travaillé sous terre au Dakota du Sud pendant au moins un an entre 1940 et 1965. Les sièges de cancer examinés étaient les suivants : appareil digestif, péritoine, appareil respiratoire, larynx, poumon, autres parties de l'appareil respiratoire, appareil urinaire, tissus hématopoïétiques, lymphosarcome/réticulosarcome, maladie de Hodgkin, leucémie, leucopénie et autres. L'étude cas-témoins s'est concentrée sur la mortalité pour chacun de ces sièges; l'exposition à la silice et aux minéraux amphiboles non fibreux constituait les principales formes d'exposition étudiées. Utilisant comme taux de référence la mortalité aux États-Unis, l'analyse de cohorte n'a mis au jour aucun RSM statistiquement significatif. Dans les comparaisons à l'échelle des comtés locaux, les taux de cancer du poumon étaient cependant légèrement plus élevés chez tous les mineurs (RSM 1,25; IC à 95 % : 1,03-1,51; 112 O) et chez ceux qui avaient été exposés pour la première fois il y a 30 ans ou plus (RSM 1,27; IC à 95 % : 1,02-1,57; 88 O). Lorsqu'on utilisait tous les comtés du Dakota du Sud comme population de référence, le cancer du poumon était encore une fois significativement élevé, les taux dépassant ceux obtenus en prenant les comtés locaux comme point de référence (RSM 1,59; IC à 95 % : 1,31-1,92). Il est important de noter qu'aucune tendance exposition-réponse positive n'a été relevée entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition cumulative à la poussière, même lorsqu'on tenait compte du temps écoulé depuis le dernier emploi. À la différence d'autres études examinées ici, la mortalité par cancer du poumon n'augmentait pas selon la période d'embauche. Les auteurs ont cependant observé une tendance significative en ce qui a trait au lymphome non hodgkinien, le RSM étant significativement élevé dans la catégorie d'exposition à la poussière la plus élevée (RSM 3,29, pour 48 000+ jours d'exposition à la poussière; un jour d'exposition à la poussière = 1 jour d'exposition à 1 million de particules par pied cube [mpppc]).

Dans le volet cas-témoins de l'étude, Steenland et coll. ont sélectionné 115 décès par cancer du poumon<sup>34</sup>. Chaque cas a été

apparié à cinq témoins qui avaient le même âge que le cas au moment du décès et dont l'exposition cumulative a été tronquée au moment du décès du cas. Les données sur le tabagisme étaient historiques, provenant d'une enquête chez les mineurs effectuée en 1960. Une tendance non significative dans le risque de décès par cancer du poumon a été observée en rapport avec la transformation logarithmique de l'exposition cumulative estimée, de même qu'avec la durée estimative de l'exposition. Selon les auteurs, l'exposition à des amphiboles non fibreux ou à de la silice n'était probablement pas responsable des taux en excès de cancer du poumon. Compte tenu des écarts entre leurs observations et d'autres études établissant un lien entre la silice et le cancer du poumon, les auteurs ont avancé que toutes les formes de silice peuvent ne pas avoir le même effet ou que les études démontrant l'existence d'une relation dose-réponse positive à la poussière peuvent en partie être influencées par des facteurs de confusion comme l'exposition au radon ou à l'arsenic. D'autres facteurs de risque potentiels peuvent également jouer un rôle important, mais ils n'ont pas été examinés dans cette étude.

Les mineurs d'or de Kalgoorlie, Australie de l'Ouest, ont fait l'objet d'une analyse de la mortalité proportionnelle<sup>70</sup>. Les sujets ont été suivis de 1961 jusqu'en 1991. De Klerk et coll. ont défini les cas comme tous les décès par cancer du poumon (n = 98) et les témoins comme les décès dus à d'autres causes (n = 744), à l'exclusion de la tuberculose, d'autres maladies respiratoires et des cancers du larynx ou de siège inconnu. Au moyen d'une régression logistique, ils ont déterminé les risques pour un éventail de variables, dont l'âge, la consommation de tabac, la durée d'emploi sous terre et la présence d'une bronchite au moment de l'enquête. Seul l'usage du tabac semblait exercer un effet important sur le risque de cancer du poumon. Le fait d'avoir travaillé 40 ans ou plus sous terre semblait également contribuer au risque. Les auteurs ont souligné que les résultats étaient préliminaires, mais ont tout de même indiqué que le tabac influait sur le risque relatif de cancer du poumon et que la durée d'emploi exerçait peut-être un effet dans le cas de ceux qui avaient travaillé

pendant 40 ans ou plus sous terre. D'autres facteurs de risque potentiels n'ont pas été examinés.

Une autre cohorte de mineurs d'or d'Afrique du Sud ayant travaillé dans les mines d'or de l'East/Central/West Rand a été étudiée par Reid et Sluis-Cremer<sup>71</sup>. La cohorte comprenait tous les mineurs d'or de race blanche nés entre janvier 1916 et décembre 1930, qui avaient subi les examens obligatoires du Medical Bureau of Occupational Diseases en 1969 (n = 4 925). L'âge des mineurs variait entre 39 et 54 ans au moment de l'étude. Deux mille huit cent quatre-vingt-douze (2 892) mineurs étaient toujours vivants en 1990. La mortalité était plus élevée que prévu (2 032 O, 1 568 P), et la mortalité par cancer du poumon était significativement élevée (RSM% 139,8; IC à 95 % : 117,8-164,6;  $p < 0,0005$ ; 143 O, 102,32 P). Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte a porté sur les sujets qui avaient travaillé au moins 85 % de leur temps dans des mines d'or, dont au moins 15 % de ce temps sous terre. Pour chaque cas, deux témoins survivants ont été appariés pour l'âge. L'étude cas-témoins a examiné un éventail de facteurs de risque liés au tabagisme et pouvant être liés au travail. Les habitudes de consommation de tabac examinées comprenaient la quantité de tabac fumé, et l'usage de la pipe et du cigare était transformé en équivalent en cigarettes. Ces habitudes ont été enregistrées pour des intervalles de cinq ans de 1960 à 1990, et la moyenne a été notée sous la forme d'une variable quantitative. De plus, la pression artérielle, l'indice de Quetelet et la durée d'emploi dans l'exploitation minière (dont le temps passé sous terre et la durée d'exposition cumulative à la poussière) ont été inclus dans le modèle. Le tabagisme était le seul facteur de risque significatif (RR 2,41, IC à 95 % : 1,4-4,2); 86 % des mineurs avaient fumé à un moment ou à un autre, et la consommation moyenne était de 16 à 17 cigarettes par jour. L'exposition aux produits de filiation du radon, telle qu'évaluée selon le nombre de quarts de travail sous terre en tant que mesure de substitution, n'était pas liée au risque de cancer du poumon. D'après les auteurs, il faudrait que les études futures fournissent plus de données détaillées sur l'exposition

aux rayonnements. Il serait également utile de prendre en compte d'autres facteurs de risque potentiels.

De Klerk et Musk ont examiné l'exposition à la silice, la silicose et la mortalité par cancer du poumon dans une cohorte de 2 297 mineurs d'or de Kalgoorlie, en Australie de l'Ouest<sup>72</sup>. Cette cohorte provenait d'enquêtes effectuées en 1961, 1974 et 1975 et elle a été suivie de 1961 à 1993. Deux estimations séparées des décès prévus ont été calculées. La première (RSM1) présumait que tous les travailleurs perdus de vue étaient toujours vivants le 31 décembre 1993 ou avaient 85 ans, selon la première de ces éventualités. La seconde estimation (RSM2) a été établie en censurant les données sur les sujets selon la dernière date connue où ils étaient toujours vivants. Les estimations semi-quantitatives de l'exposition moyenne et cumulative à la silice ont été calculées pour l'exposition sous terre et en surface en combinant les scores d'exposition attribués et les relevés d'emploi. En outre, un groupe d'experts a estimé l'exposition à la silice pour chaque emploi. Au moment de l'étude, 654 membres de la cohorte étaient toujours vivants, 1 386 étaient décédés et 257 n'ont pu être retracés. La mortalité, toutes causes confondues, dans la cohorte était similaire à celle d'un groupe de référence d'Australiens de l'Ouest appariés pour l'âge, le sexe et la période, mais la mortalité par cancer du poumon était élevée (RSM1 1,26; IC à 95 % : 1,07-1,59). La censure des données sur les sujets selon la dernière date connue où ils étaient vivants a contribué à augmenter la signification du rapport de mortalité par cancer du poumon (RSM2 1,49; IC à 95 % : 1,26-1,76).

Dans une étude cas-témoins sur le cancer du poumon nichée dans cette cohorte<sup>72</sup>, les cas ont été appariés selon l'âge à des témoins qui avaient survécu plus longtemps et n'avaient pas encore développé de cancer du poumon l'année où les cas étaient décédés. Les sujets pouvaient être des témoins pour plus d'un cas, ou être des témoins avant de tomber malades et d'être reclassés comme des cas. Les habitudes de consommation de tabac au moment de l'enquête, la durée d'emploi sous terre et en surface, le score d'exposition cumulative

à la silice, la moyenne pondérée dans le temps de l'exposition cumulative à la silice divisée par la durée d'emploi, le temps écoulé depuis la première exposition et la décennie du premier emploi étaient considérés comme des variables prédictives. De plus, une variable liée au lieu de travail a été incluse pour établir des catégories distinctes : emploi sous terre seulement, emploi sous terre et en surface, et emploi en surface seulement. L'effet de la silicose selon la décennie du diagnostic a également été ajouté. Le risque de décès par cancer du poumon était extrêmement élevé chez les fumeurs dans cette étude. Il semblait y avoir une relation apparente dose-réponse : le risque était le plus faible chez ceux qui fumaient 1 à 14 cigarettes par jour (RR 19,4; IC à 95 % : 2,6-143,7), il était intermédiaire chez ceux qui fumaient 15 à 24 cigarettes par jour (RR 23,0; IC à 95 % : 3,2-167,6), et il était le plus élevé chez ceux qui fumaient 25 cigarettes ou plus par jour (RR 32,5; IC à 95 % : 4,4-241,2). Ceux qui fumaient la pipe et le cigare affichaient également des taux plus élevés de mortalité par cancer du poumon (RR 9,1; IC à 95 % : 0,82-101,1). La silicose (RR 1,59; IC à 95 % : 1,10-2,28) et la bronchite (RR 1,60; IC à 95 % : 1,09-2,33) étaient associées à un risque légèrement accru de décès par cancer du poumon. L'effet d'un diagnostic de silicose diminuait légèrement, mais de façon non significative, en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic. L'effet le plus important était observé dans l'année qui suivait l'indemnisation des travailleurs pour la silicose. Seul le logarithme de l'exposition cumulative à la silice, en score d'exposition-années, était lié de façon significative au cancer du poumon (RR 1,1; IC à 95 % : 1,01-1,70); lorsqu'on prenait en considération la silicose, la signification de cette observation disparaissait cependant (RR 1,20; IC à 95 % : 0,92-1,56). Les auteurs ont conclu que la surmortalité par cancer du poumon se limitait aux mineurs qui avaient reçu une indemnisation pour la silicose. Ceci pourrait suggérer que l'immunosuppression localisée induite par la silicose ait pour effet d'augmenter le risque de cancer du poumon.

Hnizdo et coll. ont étudié une vaste gamme de facteurs de risque chez une cohorte de 2 260 mineurs d'or sud-africains de race

blanche<sup>73</sup>. On a apparié avec 386 témoins les 78 cas de cancer du poumon trouvés lors d'un suivi effectué entre 1970 et 1986. Les chercheurs ont observé une association entre le risque de cancer du poumon et la consommation de tabac en paquets-année (RR 1,0, pour < 6,5 paquets-année; RR 3,5, IC à 95 % : 0,7-16,8, pour 6,5 à 20 paquets-année; RR 5,7, IC à 95 % : 1,3-25,8, pour 21 à 30 paquets-année; RR 13,2, IC à 95 % : 3,1-56,2, pour > 30 paquets-année), l'exposition cumulative à la poussière (RR 3,19, IC à 95 % : 1,3-7,6, pour le groupe ayant subi la plus forte exposition, valeur retardée de 20 ans [par rapport au décès]), la durée du travail sous terre (RR 3,36, IC à 95 % : 1,02-10,7, pour les personnes ayant travaillé pendant > 20 ans, valeur retardée de 20 ans par rapport au décès), et les cas de silicose (RR 2,45, IC à 95 % : 1,2-5,2). Comme les chercheurs ne pouvaient, à la lumière de leurs résultats, établir de manière concluante l'existence d'une relation de causalité, ils ont présenté quelques explications possibles : les sujets fortement exposés à de la poussière qui développent une silicose présentent un risque accru de cancer du poumon; lorsqu'elle est importante, l'exposition à la poussière de silice joue, en soi, un rôle prépondérant dans la pathogenèse du cancer du poumon, et la silicose est accessoire; une forte exposition à de la poussière de silice peut, en fait, entraîner une exposition à des produits de filiation du radon.

En 2003, McGlathan et coll. ont examiné l'incidence du cancer à partir de 12,8 millions d'années-hommes de suivi chez des hommes noirs ayant travaillé dans des mines d'or sud-africaines entre 1964 et 1996<sup>74</sup>. Ils ont calculé et comparé les rapports d'incidence standardisés pour l'âge et les taux d'incidence bruts de divers types de cancer observés dans dix régions géographiques. Bien que le cancer des voies respiratoires ait été la forme de cancer la plus fréquente au sein de la cohorte, on a relevé un nombre considérablement plus élevé de cas dans certaines régions et un nombre nettement moins élevé dans d'autres. Par exemple, par rapport à l'ensemble de la cohorte de mineurs, le rapport d'incidence standardisé pour l'âge (RISA) était de 148 ( $p < 0,01$ ) dans

la région du Cap, et de 22 ( $p < 0,01$ ) dans celle du Botswana. Les régions où les cas de cancer des voies respiratoires sont moins nombreux sont celles dans lesquelles l'on ne vend pas de cigarettes commerciales ou dans lesquelles on le fait depuis peu. Les auteurs en concluent donc que la fréquence des principaux types de cancer observée au sein de cette cohorte reflète en fait la fréquence de ces mêmes types de cancer dans les territoires de résidence des travailleurs, et que les travaux de recherche à venir devraient viser à déterminer les facteurs étiologiques dans des régions précises.

En 2003, Eisler a présenté un rapport fouillé dans lequel il effectue une synthèse de divers travaux de recherche ayant porté sur les risques liés à la santé chez les mineurs d'or de diverses régions du monde<sup>75</sup>. L'auteur a trouvé des données probantes indiquant que, parmi divers problèmes de santé, le nombre de cas de cancers de la trachée, des bronches, du poumon, de l'estomac et du foie était accru. Eisler a également noté que des problèmes de santé préexistants, comme une infection à VIH, et divers comportements, comme le tabagisme et la consommation d'alcool, aggravaient les affections liées aux activités minières. Selon l'auteur, il faut poursuivre la réalisation d'examen médicaux, la surveillance et la recherche relativement aux risques professionnels associés à ce secteur industriel et améliorer, en dehors du travail, les programmes de sensibilisation qui portent sur l'adoption de comportements favorables à la santé.

### Analyse

En août 1996, le Comité des maladies professionnelles (CMP) de la province de l'Ontario a conclu dans un rapport à la Commission des accidents du travail qu'il existe un lien probable entre le travail dans les mines d'or de l'Ontario et la survenue du cancer de l'estomac<sup>76</sup>. Le comité a fait remarquer que : 1) toutes les analyses de la cohorte de l'Ontario et deux des trois études internationales font état de taux élevés de cancer de l'estomac chez les mineurs d'or; 2) des différences dans la structure par âge de la cohorte avant et après 1945 étaient à l'origine des RSM les plus élevés chez

les mineurs d'or qui avaient commencé à travailler après 1945; 3) des problèmes de sous-détermination dus à l'absence de numéros d'assurance sociale chez ceux qui avaient été embauchés avant 1945 étaient responsables d'environ 10 % des différences observées entre les RSM avant et après 1945; 4) l'augmentation du taux de cancer de l'estomac apparaissait 5 à 19 ans après le premier emploi dans une mine d'or et atteignait un sommet après 10 à 19 ans d'expérience, puis semblait décliner par la suite; 5) les études ontariennes ont toutes indiqué que les mineurs d'or affichaient des taux significativement élevés de mortalité par cancer de l'estomac, les RSM% s'élevant entre 136 et 157 et culminant à 463 chez les sujets dont l'indice pondéré dans le temps pour l'exposition au chrome était le plus élevé et qui avaient moins de 60 ans; 6) une relation dose-réponse pour la durée d'emploi dans les mines d'or pondérée dans le temps chez les hommes de moins de 60 ans n'a pas été observée dans deux études effectuées en Ontario qui ont pris en compte la durée d'emploi; 7) il semblait y avoir de fortes indications que les mineurs d'or de moins de 60 ans couraient un plus grand risque de cancer de l'estomac que ceux de plus de 60 ans; 8) le lieu de naissance n'était probablement pas un facteur important dans l'augmentation du risque de décès par cancer de l'estomac chez les mineurs d'or de l'Ontario; 9) une augmentation du taux de cancer de l'estomac de type intestinal chez les mineurs plus jeunes pourrait expliquer les taux élevés de mortalité par cancer de l'estomac dans les cinq à dix-neuf années suivant le premier emploi dans une mine d'or.

Le Dr James Heller a été chargé par l'Association des mines de l'Ontario d'examiner les résultats du rapport du CMP. Il a également sollicité la collaboration du Dr Pierre Band, du professeur Jack Mandel et du Dr Anthony Miller. Dans son rapport, le Dr Heller a conclu que les données à l'appui d'une association entre le risque professionnel de cancer de l'estomac et le travail dans l'industrie des mines d'or de l'Ontario étaient insuffisantes et contradictoires<sup>77</sup>. Il a indiqué que les études épidémiologiques ontariennes n'ont pas tenu compte de la possibilité d'un biais

d'information. Dans la cohorte ontarienne, la mortalité attribuable à d'autres cancers du tube digestif était toujours en deçà des prévisions. La mortalité plus élevée par cancer de l'estomac était plus que compensée par les faibles taux d'autres cancers, ce qui a incité le Dr Heller à penser que l'erreur systématique de classification des cancers dans cette cohorte a entraîné une surestimation de la mortalité par cancer de l'estomac. Il a souligné de plus que les études ontariennes n'ont pas tenu suffisamment compte des facteurs non professionnels de confusion, comme le lieu de naissance, l'origine ethnique, l'alimentation, la consommation de tabac et d'alcool, la classe sociale et la situation socio-économique. Il a laissé entendre que pour tous les mineurs ontariens, qu'ils travaillent dans les mines d'or ou d'autres mines, le lieu de naissance pourrait expliquer une bonne part du taux en excès observé de cancer de l'estomac. Selon Heller, l'absence générale de relations dose-réponse dans les études ontariennes, relations nécessaires pour établir un lien de causalité, diminue la portée des résultats. Il a également signalé que l'exclusion des mineurs de plus de 75 ans et de ceux qui n'avaient pas de numéro d'assurance sociale dans les études ontariennes plus récentes remet en question les inférences faites concernant le risque professionnel de cancer de l'estomac. Le CMP a exclu ces mineurs à cause du faible taux de mortalité comparativement à la population masculine de l'Ontario, présumant que c'était dû à une sous-détermination des décès. Selon Heller, ces décisions n'étaient pas fondées, l'inclusion des hommes plus âgés aurait donné une image différente de la mortalité chez les mineurs d'or de l'Ontario, et la sous-détermination des décès dans ce groupe d'âge entacherait la validité de la détermination des décès dans l'ensemble de la cohorte. Heller a indiqué qu'on n'a présenté aucune donnée qui pouvait corroborer l'hypothèse selon laquelle l'absence de numéro d'assurance sociale dans les premières années du fichier principal des mines de l'Ontario avait entraîné une sous-estimation du risque professionnel. Il a conclu que les études sur les mineurs d'or ontariens n'ont pas permis de démontrer qu'il existe une association causale entre le travail dans

les mines d'or et la mortalité par cancer de l'estomac, qu'il existe une association entre le cancer primaire de l'estomac et le lieu de naissance chez tous les mineurs de l'Ontario, et qu'il pourrait y avoir des associations avec l'origine ethnique, l'alimentation, la consommation de tabac et d'alcool, la classe sociale, la situation socio-économique et d'autres facteurs non professionnels. Heller a recommandé : 1) la réalisation d'une étude du fichier principal des mines réparti en cohortes selon l'année de début du travail dans une mine (p. ex. avant 1945, 1945-1959, 1960-1975, après 1975) afin d'évaluer la relation dans chaque cohorte entre le risque de cancer de l'estomac et l'âge, avec stratification d'après le lieu de naissance, 2) la réalisation d'une étude distincte sur la santé au travail pour déterminer s'il existe vraiment un nouvel agent cancérigène dans les mines d'or de l'Ontario, 3) la tenue d'une étude additionnelle du fichier principal des mines pour déterminer le rôle des facteurs professionnels et non professionnels et 4) l'adoption de méthodes adéquates, notamment des études cas-témoins et/ou des comparaisons standardisées directes internes, pour tenir compte des facteurs potentiels de confusion non liés au travail.

## Nickel

### Généralités

Les gisements sulfurés de nickel-cuivre se retrouvent à la base d'intrusions de roches basiques ou ultrabasiques ou de coulées volcaniques. Habituellement, ils se présentent sous forme de sulfure simple, de pyrrhotite-pentlandite-chalcopyrite, mais leur cadre géologique-tectonique, leur forme géométrique et le style de différenciation des corps magmatiques encaissants varient grandement selon les sous-types. Les sous-types peuvent se présenter sous forme d'amas sulfurés, de brèches dans une gangue sulfurée ou sous forme de sulfures disséminés. Les roches magmatiques encaissantes dans la plupart des sous-types sont des intrusions, mais dans le sous-type komatiitique, il s'agit le plus souvent de coulées volcaniques. La composition des minerais des divers sous-types peut différer, particulièrement dans le ratio nickel/cuivre (Ni:Cu)<sup>78</sup>.

Le nickel revêt une importance économique primordiale; le cuivre peut être un co-produit ou un sous-produit, et les éléments du groupe des platineux sont des sous-produits courants. On peut également récupérer de l'or, de l'argent, du cobalt, du soufre, du sélénium et du tellure, vu qu'ils sont associés aux sulfures<sup>78</sup>. Combinés ensemble, les gîtes intra-magmatiques de sulfure de nickel et de cuivre sont à l'origine d'une bonne part de la production mondiale passée et actuelle de nickel. Même si les réserves mondiales sont importantes, les gisements de nickel latéritique, seule autre source importante de nickel, sont encore plus substantiels.

En 2003, le Canada était le troisième producteur mondial de nickel, après la Russie et l'Australie. En 2004, on procédait à l'extraction du nickel dans les provinces de l'Ontario, du Manitoba et du Québec, et il y avait des fonderies en Ontario et au Manitoba, et des affineries en Ontario et en Alberta<sup>2</sup>.

Il y a lieu de dire quelques mots sur les minéraux retrouvés à Sudbury, Ontario, car il s'agit du plus gros gisement de nickel dans le monde et d'une importante source de cuivre<sup>79</sup>. À part la mine à ciel ouvert de l'INCO, Whistle Mine, toutes les installations modernes à Sudbury sont sous terre<sup>80</sup>. Les deux principales sociétés qui exploitent le nickel dans le bassin de Sudbury en Ontario sont INCO Limitée (aujourd'hui Vale Inco) et Falconbridge Limitée (aujourd'hui Xstrata Nickel). L'ancien procédé d'agglomération par frittage associé à la fusion (oxydation à haute température) est utilisé dans les fonderies Copper Cliff et Coniston de l'INCO dans la région de Sudbury ainsi que dans les secteurs de lavage, de grillage et de frittage de la raffinerie de Port Colborne, Ontario, qui a ouvert ses portes en 1918<sup>80,81</sup>. Le minerai est également aggloméré dans la fonderie de la Falconbridge Limitée dans la région de Sudbury. Les procédés d'agglomération étaient similaires à Copper Cliff (exploité de 1948 à 1963) et à Port Colborne (des années 1920 à 1958), ainsi qu'à Coniston (de 1914 à 1972) et à la Falconbridge (d'environ 1939 à 1978)<sup>80</sup>. L'INCO affine le nickel et le cuivre à Sudbury, le nickel, le cobalt et les métaux précieux à Port Colborne (l'affinage du

nickel a cessé en 1984), le nickel à haut degré de pureté à Clydach (en exploitation depuis 1902) dans le pays de Galles<sup>82</sup>, et les métaux du groupe des platineux à Acton, Londres, Angleterre. La Falconbridge affine essentiellement tous les minerais (nickel, cuivre et cobalt) à Kristiansand, Norvège (en exploitation depuis 1910)<sup>80,83</sup>.

On produit du nickel à Sudbury depuis plus d'un siècle. À une époque, les activités de fusion à Sudbury comportaient un grillage sur lit ouvert, avaient recours au bois comme combustible et libéraient de grandes quantités de dioxyde de soufre au niveau du sol. À la fin des années 20, ce procédé a été isolé dans des usines et les émissions ont été évacuées par des cheminées. À la fin des années 40, le recours à de gros séparateurs magnétiques a amélioré la séparation de la pyrrhotite. Dans les années 60, des étapes de traitement ont été mises en place en vue d'éliminer une partie du dioxyde de soufre. En 1972, la nouvelle fonderie de 387 mètres « Superstack » de l'INCO a amélioré de façon substantielle la qualité de l'air et la végétation dans la région de Sudbury. L'attention a été concentrée récemment sur les techniques de nettoyage et de traitement du minerai qui permettraient d'accroître la productivité et de réduire de façon importante l'impact sur l'environnement<sup>80</sup>.

### Études sur les travailleurs du nickel

Des taux élevés de cancer du poumon et de cancer du nez ont été observés chez les travailleurs des affineries de nickel et des usines de préparation de sel de nickel et de cuivre de 1929 à 1938 à l'affinerie de Clydach dans le Sud du pays de Galles<sup>82,84</sup>. Cette affinerie a commencé à être exploitée en 1902 et affinait du nickel au moyen du procédé faisant appel au nickel carbonyle. Ces taux accrus ont été attribués à l'exposition en milieu de travail à des poussières et/ou au séchage et à la réduction en poudre du sulfate de cuivre et/ou à l'exposition à l'acide sulfurique qui, avant 1921, contenait de l'arsenic<sup>82</sup>. Plus tard, le risque a été associé aux étapes précédant la formation de nickel carbonyle. En 1930, ce risque aurait, dit-on, été éliminé<sup>85,86</sup>. En 1972, 967 hommes étaient suivis. Le risque relatif de décès

par cancer des sinus annexes des fosses nasales a augmenté de façon marquée en fonction de l'âge lors de la première exposition et est demeuré assez stable tout au long de la période de suivi; le risque de décès par cancer du poumon était toutefois indépendant de l'âge au moment de la première exposition et diminuait fortement avec le nombre d'années écoulées depuis l'embauche<sup>87</sup>. Dans le cas de ceux qui ont commencé à travailler à Clydach avant 1920, la mortalité par cancer du poumon était de six à onze fois plus élevée que la moyenne nationale<sup>86</sup>. Ce risque est tombé à 5,2, 2,5 et 1,5 chez ceux qui ont commencé à travailler entre 1920 et 1924, 1925 et 1929 et 1930 et 1944, respectivement. Même s'ils étaient rares, les décès par cancer du nez dépassaient de 300 à 700 fois la moyenne nationale chez ceux qui avaient commencé à travailler avant 1920; le taux était environ 100 fois supérieur chez ceux qui avaient commencé à travailler entre 1920 et 1925 et il était nul par la suite. Dans le cadre du suivi effectué jusqu'en 1981, on a observé une importante surmortalité par cancer du poumon chez les hommes qui avaient été exposés pour la première fois avant 1925, et un risque plus faible mais significatif d'environ 2 chez ceux qui avaient tout d'abord été exposés entre 1925 et 1929; aucun excès de risque n'était observé par la suite<sup>88</sup>. À cette époque, un certain nombre de changements ont été apportés à l'affinerie; les impuretés arsenicales ont été éliminées et des appareils de protection respiratoire ont été introduits en 1922; les fours de calcination ont été modifiés pour réduire les émissions de poussière en 1924; après 1932, la quantité de cuivre dans la matière première a été réduite d'environ 90 % et le soufre a été presque complètement éliminé. D'autres changements ont été opérés dans la chimie des procédés après 1930, notamment l'installation de nouveaux fours de calcination entre 1931 et 1936<sup>87</sup>.

Une étude a été réalisée auprès de 2 247 travailleurs de l'affinerie de nickel de Kristiansand, en Norvège, qui avaient commencé à travailler avant 1966, qui étaient vivants le 1<sup>er</sup> janvier 1953, qui avaient travaillé pendant au moins trois ans et qui ont été suivis de 1953 (ou du milieu de l'année du premier emploi) jusqu'en 1979. Cette étude a révélé l'existence d'un ratio

cas observés/cas prévus de 26,3 pour le cancer du nez et des fosses nasales (21 O, 0,8 P) et de 3,7 pour le cancer du poumon (82 O, 22,0 P)<sup>89</sup>. On a observé un risque accru pour ces deux cancers chez les personnes qui travaillaient dans les ateliers de traitement par rapport aux autres ateliers, les travailleurs étant classés dans la catégorie correspondant à l'atelier où ils avaient travaillé le plus longtemps. Le risque de cancer du poumon et de cancer du nez était élevé chez les travailleurs qui avaient été embauchés avant 1960. L'excès de risque pour les deux cancers a diminué dans chaque cohorte successive, le risque de cancer du nez étant beaucoup plus faible chez ceux qui avaient commencé à travailler vers 1960 par rapport à ceux qui avaient été embauchés en 1930.

Une étude cas-témoins a été effectuée en Nouvelle-Calédonie, où se trouve une affinerie de nickel<sup>90</sup>. Soixante-huit cas de cancer du poumon (qui étaient presque tous décédés) ont été recensés à partir d'un examen des dossiers d'un hôpital, et 109 témoins non atteints du cancer ont été sélectionnés par l'entremise du laboratoire de l'hôpital. Le travail dans l'industrie du nickel (RR 3,0,  $p < 0,05$ ) et le tabagisme (RR 22,  $p < 0,05$ ) étaient associés de façon significative au cancer du poumon après correction pour tenir compte de l'âge et du travail dans l'industrie du nickel.

L'incidence des cancers du poumon, de la plèvre, du larynx et du pharynx entre 1978 et 1987 a été examinée dans la population masculine de la Nouvelle-Calédonie (240 082 années-personnes de la population générale, dont 87 957 étaient des travailleurs du nickel)<sup>91</sup>. Aucune augmentation du risque n'a été relevée chez les travailleurs du nickel par rapport à la population masculine en général. Dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte (80 cas de cancer du poumon, 12 cancers du larynx, 20 cancers du pharynx et 298 témoins), aucune des substances examinées (poussière de charbon, poussière de minerai brut, poussière de minerai calciné, poussière totale, goudron, silice, amiante, gaz de raffinerie divers, poussière de bois, poussière des voies de mines et poussière sur le site, émission de moteur diesel dans les mines, nickel silicaté et

oxydé, oxydes de nickel mélangés ou complexes, sulfure de nickel, nickel métallique, nickel soluble, nickel total et poussière nickélique) ni aucune autre variable professionnelle n'augmentaient le risque de cancer de l'appareil respiratoire; toutefois, on a observé un lien entre le cancer du larynx et l'intensité et la durée de l'exposition à la poussière dans les mines et aux émissions de moteur dans les zones d'exploitation minière, les rapports des cotes étant statistiquement significatifs (de 5 à 5,4). Les auteurs ont reconnu que la puissance statistique de l'étude était peut-être insuffisante. Ils ont cependant conclu que les résultats ne confirmaient pas l'existence d'un risque professionnel accru de cancer de l'appareil respiratoire chez les travailleurs du nickel de la Nouvelle-Calédonie. Ces résultats pourraient être dus, selon eux, à la moins grande quantité de nickel aéroporté par rapport à celle relevée dans les autres études et au fait que les cancers respiratoires chez ces travailleurs résultaient probablement d'une exposition à des fibres minérales dans les strates géologiques et de la consommation de tabac et d'alcool.

Enterline et coll. ont étudié la mortalité attribuable à différentes causes et à divers cancers (toutes les tumeurs malignes, les cancers de l'appareil digestif, de l'appareil respiratoire et du larynx, le cancer de la trachée, des bronches et du poumon, et d'autres tumeurs malignes résiduelles) pour la période s'étendant de 1948 à 1977 chez une cohorte de 1 855 sujets ayant travaillé au moins un an dans une affinerie de nickel de la Virginie occidentale<sup>92</sup>. De 1922 à 1947, cette affinerie a reçu des mattes de nickel de fonderies de l'Ontario. Les auteurs ont également étudié 1 354 hommes ayant travaillé pendant au moins un an entre 1948 et 1959 dans une usine de production d'alliage de nickel qui était exploitée conjointement avec l'affinerie. Seul le risque de tumeur résiduelle était élevé chez les travailleurs embauchés avant 1947 et ayant travaillé pendant au moins un an, et seulement lorsqu'il s'était écoulé 20 ans depuis la première exposition. Ce risque était significativement élevé (RSM % 1 643,9,  $p < 0,05$ , 2 O, 0,12 P), basé sur deux cas de décès par cancer du nez et des sinus dans la cohorte. Aucun excès significatif

de cancer du poumon n'a été observé. Les taux de mortalité par cancer étaient élevés, mais pas de façon significative, chez les travailleurs de l'affinerie par rapport aux autres employés. Un léger taux en excès non significatif de cancer du poumon, de l'estomac et de la prostate avec possibilité d'une relation dose-réponse a été noté chez tous les travailleurs du nickel de sexe masculin.

Les auteurs ont estimé l'exposition moyenne au nickel en suspension dans l'air pour chaque secteur en utilisant des données historiques et des données plus récentes, et calculé des expositions cumulatives pour chaque travailleur. Les tendances observées manquaient de cohérence lorsque la mortalité par cancer de l'appareil respiratoire était liée à l'exposition. Les expositions au nickel dans cette étude étaient jugées beaucoup plus faibles que celles enregistrées à Clydach, Port Colborne ou Copper Cliff<sup>93</sup>. Les auteurs ont évoqué la possibilité d'une certaine relation causale entre le cancer du poumon et le nickel, vu que certaines données indiquaient l'existence d'une relation dose-réponse pour le cancer du poumon, même à des niveaux d'exposition plus faibles au nickel<sup>92</sup>.

Dans une autre étude, on s'est intéressé aux employés d'une usine française de fabrication d'acier inoxydable et d'acier allié travaillant avec divers alliages métalliques, notamment le nickel<sup>94</sup>. Tous les membres de la cohorte, tant les hommes ( $n = 4\ 288$ ) que les femmes ( $n = 609$ ), avaient travaillé au moins un an entre le 1<sup>er</sup> janvier 1968 et le 31 décembre 1991. (Le suivi s'est échelonné jusqu'au 31 décembre 1992.) Un groupe d'experts a créé une grille d'exposition professionnelle pour estimer les concentrations aériennes auxquelles étaient exposés les employés. On a également mené une étude cas-témoins nichée pour obtenir des données sur les antécédents professionnels et les habitudes de consommation de tabac de 54 cas et de 162 témoins. Le taux global de mortalité était nettement plus faible que prévu (RSM 0,91, 649 O, 716,9 P, IC à 95 % : 0,84-0,98), et on a laissé entendre que ce résultat pouvait être dû à l'effet du travailleur en bonne santé. Il n'y

avait aucune augmentation notable des causes de décès, y compris du cancer du poumon, pour l'ensemble de la cohorte. On n'observait aucune tendance en ce qui concerne les décès par cancer du poumon en fonction de la durée d'emploi, de l'âge au moment du décès, du moment du décès ou de la durée du premier emploi. On notait toutefois une augmentation statistiquement significative du nombre de cas de cancer du poumon chez les employés comptant moins de dix ans de travail (RSM 5,37, IC à 95 % : 1,71-12,53), ce qui n'était pas le cas chez les employés ayant travaillé plus longtemps. Le volet cas-témoins de l'étude a confirmé que le tabagisme constitue un important facteur de risque de cancer du poumon lorsqu'on compare des fumeurs à des non-fumeurs (RC 17,0, IC à 95 % : 2,23-130,  $p = 0,0007$ ). L'exposition au nickel et/ou au chrome ne s'est pas traduite par des RC statistiquement significatifs; il est à noter, cependant, que l'on ne connaît pas la nature précise des composés du nickel auxquels les travailleurs ont été exposés. Selon l'auteur, l'étude avait une faible puissance statistique en raison de la petite taille des échantillons, et il n'y avait pas de mesures échelonnées dans le temps, ce qui pourrait avoir entraîné des erreurs de classification.

Annala et coll.<sup>95</sup> se sont intéressés à l'exposition au nickel chez des travailleurs finlandais. Ils ont étudié 1 339 hommes et 49 femmes ayant travaillé à la fonderie et à l'affinerie de cuivre/nickel de Harjavalta, en Finlande, entre 1960 et 1985. (Le suivi s'est échelonné jusqu'à la fin de 1995.) Les travailleurs ont été séparés selon leur exposition au nickel (les employés ayant travaillé avant 1960 ne pouvaient avoir été exposés au nickel, car on n'effectuait pas la fonte du nickel avant cette date), le lieu de travail et la durée d'emploi. De façon globale, les taux d'incidence des divers types de cancer étaient près des valeurs prévues chez les employés exposés et les employés non exposés au nickel. Seule exception : la fréquence des cancers du nez et des sinus chez les personnes exposées au nickel, laquelle était plus élevée que prévu (RSI% 879, 2 O, 0,2 P, IC à 95 % : 106-3 170). Pour une période de latence de 20 ans, on a noté, une fois de plus, une incidence accrue des cancers du nez et des

sinus (RSI% 1 590, 2 O, 0,1 P, IC à 95 % : 192-5 730) et des cancers du poumon et de la trachée (RSI% 212, 20 O, 9,4 P, IC à 95 % : 129-327) chez les travailleurs exposés au nickel. La seule augmentation statistiquement significative observée chez les travailleurs de la fonderie exposés au nickel était celle de l'incidence des cancers du poumon et de la trachée, pour une période de latence de 20 ans (RSI% 200, 13 O, 6,5 P, IC à 95 % : 107-342). Chez les travailleurs de l'affinerie exposés au nickel, les taux de cancer de l'estomac (RSI% 498, 5 O, 1 P, IC à 95 % : 162-1 160) et des cancers du nez et des sinus (RSI% 411, 2 O, 0,05 P, IC à 95 % : 497-1 480) étaient élevés. Pour des périodes de latence de 5 ans et de 20 ans, les taux de tous les types de cancer (estomac, nez et sinus) étaient élevés. Les auteurs ont précisé que les travailleurs de l'affinerie avaient été exposés à du sulfate de nickel soluble et que ceux de la fonderie n'avaient été que très peu exposés à des composés solubles du nickel, ce qui serait l'explication la plus probable du taux accru des cancers du poumon et du nez chez les travailleurs de l'affinerie. Selon les auteurs, les deux groupes avaient des habitudes semblables en ce qui concerne la consommation de tabac, ce qui excluait la possibilité que l'augmentation observée chez les travailleurs de l'affinerie soit due au tabagisme.

En 2001, Egedahl et coll. ont publié les résultats d'une étude menée auprès de travailleurs de l'usine Sherritt International de Fort Saskatchewan, en Alberta, qui étaient affectés à l'affinage hydrométallurgique du nickel et à la production d'engrais<sup>96</sup>. La cohorte englobait 1 649 hommes ayant travaillé au moins 12 mois entre 1954 et 1978. (Le suivi s'est échelonné jusqu'à la fin de 1995.) Les activités effectuées dans cette usine entre 1954 et 1976 faisaient intervenir des minerais sulfurés de nickel-cuivre-cobalt provenant du Manitoba. En comparaison de la population canadienne, le taux de mortalité chez ce groupe de travailleurs était considérablement moins élevé que ce qui était prévu (RSM% 66, 183 O, 275,6 P, IC à 95 % : 57-77), tout comme le taux de mortalité des travailleurs ayant été exposés à du nickel (concentré de nickel et nickel métallique) (RSM% 57, 59 O, 103,2 P, IC à 95 % : 43-74). Le cancer

de la plèvre est la seule cause de décès qui ait été associée à une augmentation statistiquement significative chez l'ensemble des travailleurs (RSM% 1 135, 2 O, 0,1 P, IC à 95 % : 127-4 097), et aucune cause de décès n'était notablement plus élevée chez les travailleurs exposés à du nickel. Selon les auteurs, la diminution de la mortalité pourrait s'expliquer, en partie, par l'effet du travailleur en bonne santé. Les résultats observés chez les travailleurs exposés au nickel sont semblables à ceux d'études similaires.

Les travailleurs de l'affinerie de nickel de Clydach ont fait l'objet d'une autre étude sur l'incidence du cancer et la mortalité, par Sorahan et Williams<sup>97</sup>. Les auteurs ont examiné les antécédents professionnels détaillés de 812 hommes ayant travaillé au moins cinq ans entre 1953 et 1992 en fonction de diverses variables, comme la nature des principaux composés du nickel auxquels les travailleurs étaient exposés. Chez la totalité des membres de la cohorte, il n'y avait pas de surmortalité statistiquement significative pour l'ensemble des causes de décès, pour une cause de décès en particulier ou pour les décès dus au cancer. En analysant la période de début d'emploi, on a noté une augmentation statistiquement significative de la mortalité par cancer du poumon chez les derniers travailleurs ayant fait l'objet d'un suivi de 30 ans (RSM% 186, 16 O, 8,6 P, IC à 95 % : 106-301). L'analyse de la nature de l'exposition au nickel a révélé que le risque de cancer du poumon était considérablement plus élevé chez les employés affectés à la manutention des matières d'alimentation et à l'extraction de nickel (nickel oxydé et nickel métallique), bien qu'il n'y ait eu aucune discordance notable sur le plan des RSM et que le RSM% de 186 n'ait pas été sensiblement différent du RSM global de 139 associé au cancer du poumon ( $p = 0,18$ ). On savait que 417 employés consommaient du tabac et on a remarqué, chez ces personnes, une augmentation notable des décès par cancer du poumon (RSM% 236, 16 O, 6,8 P, IC à 95 % : 135-383). À la lumière des résultats de leur analyse, les auteurs concluent qu'il est plus probable que les tendances observées en ce qui concerne la mortalité soient attribuables à divers effets de sélection, gradients socio-économiques,

effets régionaux et facteurs liés au mode de vie plutôt qu'à une exposition professionnelle.

Diverses études ont été publiées par un groupe de chercheurs du Registre des cancers de Norvège et de Falconbridge Nikkelverk, une affinerie de nickel située à Kristiansand, en Norvège<sup>98-100</sup>. Grimsrud et coll.<sup>98</sup> ont mené une étude cas-témoins nichée dans une cohorte auprès de 5 389 hommes ayant travaillé à l'affinerie pendant au moins un an entre 1910 et 1994. Le Registre des cancers de Norvège a relevé 227 cas de cancer du poumon entre 1952 et 1995 (13 d'entre eux n'ont pas participé à l'entrevue). On a choisi 525 témoins à partir de la cohorte, que l'on a appariés aux cas en fonction de l'âge. On s'est servi d'une grille d'exposition professionnelle pour étudier les associations liées à la dose entre l'exposition cumulative à différentes formes de nickel (soluble, sulfuré/oxydé, métallique) et le cancer du poumon, et on s'est aperçu que le nickel soluble était la forme de nickel qui avait les effets les plus importants (RC 3,8, IC à 95 % : 1,6-9,0) dans la catégorie d'exposition cumulative la plus élevée. Le graphique du logarithme du risque en fonction de l'exposition médiane donne à penser que la relation dose-effet serait curviligne dans le cas du nickel soluble. Après ajustement des données en fonction de la consommation de tabac et de l'exposition à du nickel hydrosoluble, les autres formes de nickel n'entraînaient aucun effet ou relation notable; on a cependant observé des rapports de cotes élevés dans le cas du nickel sulfuré et du nickel oxydé. Selon les auteurs, les données d'exposition recueillies avant 1973 pourraient avoir été mal classées, car on n'effectuait alors aucune surveillance individuelle.

Grimsrud et coll. ont une fois de plus présenté, en 2003, des données sur le risque de cancer du poumon en fonction de la durée d'emploi et en fonction de l'exposition à différents composés du nickel<sup>99</sup>. L'étude a été menée auprès de 5 297 hommes ayant travaillé à l'affinerie de nickel norvégienne entre 1910 et 1989, qui étaient toujours vivants et qui résidaient toujours en Norvège après janvier 1953. Les auteurs ont examiné les antécédents professionnels des membres de la cohorte ayant travaillé dans

divers services ainsi que le temps qu'ils ont passé dans ces services, et ils se sont servis d'une grille d'exposition professionnelle pour répartir les sujets dans diverses catégories d'exposition au nickel. De façon générale, l'incidence du cancer du poumon était plus élevée que prévue entre 1952 et 2000 (RSI% 260, 267 O, 104 P, IC à 95 % : 230-290); le rapport standardisé d'incidence était le plus élevé chez les personnes ayant travaillé entre 1910 et 1929 (RSI% 480, 17 O, 3,5 P, IC à 95 % : 280-760). Les hommes ayant déjà travaillé dans des services où l'on effectuait l'affinage du cuivre ou du nickel par électrolyse présentaient un RSI% élevé, soit de 350 et 400; ceux qui avaient déjà travaillé au grillage de minerais présentaient un RSI% de 340 (IC à 95 % : 230-480); ceux qui avaient déjà travaillé à la fonderie présentaient un RSI% de 270 (IC à 95 % : 210-360); et les préposés à l'entretien et aux réparations présentaient un RSI de 240 (IC à 95 % : 180-300). En limitant l'analyse aux personnes comptant au moins 15 années de travail dans un même service, on notait une augmentation du RSI du cancer du poumon. Les sujets ayant travaillé pendant 15 ans à l'affinage du nickel ou du cuivre par électrolyse présentaient un RSI% combiné de 600 (IC à 95 % : 420-830), tandis que ceux qui comptaient plus de 15 ans de travail à la fonderie ou au grillage de minerais présentaient un RSI% de 330 (IC à 95 % : 180-560). Les chercheurs ont noté que le risque de cancer du poumon augmentait en fonction de l'exposition cumulative à des composés hydrosolubles du nickel ainsi qu'en fonction de l'exposition cumulative à toutes les formes de nickel.

Nombre d'études ont été effectuées sur les travailleurs du nickel employés à Sudbury, dans le Nord-Est de l'Ontario et à Port Colborne dans le Sud-Ouest de la province. Nous résumons ces études en mettant l'accent sur les résultats relatifs à la partie de l'effectif qui travaille sous-terre et, lorsque plusieurs analyses ont été effectuées, nous faisons ressortir les résultats les plus récents.

Shannon et coll. ont examiné de multiples causes de décès dans une cohorte de 11 567 travailleurs du nickel qui avaient occupé un emploi pendant au moins

six mois aux installations de la Falconbridge à Sudbury entre 1950 et 1976<sup>101</sup>. La cohorte a été suivie de 1950 à 1984. Les auteurs se sont basés sur des données limitées sur la santé au travail. Des mesures de la concentration de particules par centimètre cube (konimètre) avaient été effectuées de façon sporadique avant 1960 et deux fois par année entre 1960 et 1984. Certaines données d'échantillonnage gravimétrique mesurant la poussière totale en milligrammes par mètre cube étaient accessibles à partir de 1978. Des échantillonnages côte-à-côte ont été effectués à des fins de comparaison. Les auteurs ont eu recours à la régression pour transformer le résultat des mesures par konimètre en mesures gravimétriques. Durant les périodes où ils ne disposaient que de données limitées ou d'aucune donnée, ils ont estimé au mieux l'exposition en tenant compte des méthodes de travail, de la ventilation et de la production. Ils ont présumé que les espèces de nickel se retrouvaient dans la poussière respirable dans les mêmes proportions que dans les matériaux manipulés dans les différents secteurs de travail. Les concentrations moyennes de nickel dans les mines entre 1933 et 1978 par secteur (lieu de travail) étaient très faibles (0,02 mg/m<sup>3</sup>); elles s'élevaient en moyenne entre 0,03 et 0,04 mg/m<sup>3</sup> dans les usines de concentration et à 0,22 mg/m<sup>3</sup> dans l'usine de frittage. Les concentrations estimatives de diverses espèces de nickel et les données sur les antécédents professionnels ont servi au calcul des expositions cumulatives : les auteurs ont multiplié le nombre d'années à un niveau donné d'exposition à un composé de nickel par la concentration estimative. Les changements d'emploi ou de concentration ont été pris en compte en additionnant les expositions cumulatives pour chaque travailleur dans les différents emplois.

Les cancers étudiés étaient les suivants : lèvre, cavité buccale et pharynx; appareil respiratoire; nez, etc.; larynx; trachée, bronches et poumon; os et cartilage articulaire; organes génito-urinaires masculins; prostate; rein; tissus lymphatiques et hématopoïétiques; leucémie; et cancers d'autres sièges. Les auteurs ont recensé 1 398 décès dans la cohorte, alors que 1 283,3 étaient prévus (RSM % 108, IC

à 95 % : 103-114,  $p < 0,001$ ). Lorsqu'on excluait les morts accidentelles et violentes, le nombre de décès observés s'établissait à 1 053 et de décès prévus à 1 073 (RSM% 98, IC à 95 % : 92-104). Un RSM% de 128 a été observé pour les cancers de l'appareil respiratoire (IC à 95 % : 105-155,  $p < 0,05$ , 104 O, 81,3 P) et le cancer de la trachée, des bronches et du poumon (IC à 95 % : 104-156,  $p < 0,05$ , 98 O, 76,6 P), mais aucune tendance constante ou statistiquement significative liée à une augmentation de l'exposition soit à toutes les formes de nickel ou à la poussière n'a été mise en évidence. Lorsqu'on examinait la mortalité pour chaque secteur (mines, usine de traitement, fonderie, service et administration) et au moins 15 ans après la première exposition dans ce secteur, les RSM% pour tous les décès par cancer s'établissaient à 123 (IC à 95 % : 104-145,  $p < 0,05$ , 150 O, 121,7 P) chez les mineurs et à 55 chez les travailleurs des services administratifs (IC à 95 % : 33-86,  $p < 0,01$ , 19 O, 34,5 P). De même, pour le cancer du poumon, les pourcentages atteignaient 153 (IC à 95 % : 118-196,  $p < 0,001$ , 63 O, 41,1 P) chez les mineurs et 9 (IC à 95 % : 1-49,  $p < 0,01$ , 1 O, 11,4 P) chez les travailleurs des services administratifs. Shannon et coll. ont souligné un certain nombre de problèmes : les limites liées à la taille de l'échantillon, la pénurie de données sur la santé au travail et l'absence de données sur les antécédents de consommation de tabac. Ils ont toutefois indiqué que ni les résultats calculés selon l'époque du premier emploi dans l'exploitation minière et la durée de cette activité ni leur évaluation de l'exposition cumulative à différentes espèces de nickel ne semblaient être compatibles avec une cause professionnelle.

Roberts et ses collègues ont étudié divers types de décès dans une très grosse cohorte de travailleurs du nickel. Tous les travailleurs de sexe masculin qui avaient travaillé pour la société INCO Limitée en Ontario pendant au moins six mois et qui étaient toujours vivants à un certain moment durant la période de suivi (1950-1984), et tous les travailleurs de l'usine de frittage, peu importe leur durée d'emploi, étaient admissibles ( $n = 54\ 509$  dont 50 222 avaient travaillé à Sudbury et 4 287 à Port Colborne)<sup>102,103</sup>. Les travailleurs

de bureau non affectés à la production et les femmes ont été exclus. La cohorte a été suivie jusqu'en 1984. Des valeurs  $p$  unilatérales ont été utilisées pour les tests statistiques. On a recensé 8 387 décès dans la cohorte (7 382 décès sont survenus alors que 7 138,3 décès étaient prévus chez les 50 222 travailleurs de Sudbury; 1 005 décès ont été observés et 1 044,7 étaient prévus chez les 4 287 travailleurs de Port Colborne). L'effet du travailleur en bonne santé était assez marqué sur le plan de la mortalité par cancer, la mortalité observée demeurant plus faible que celle prévue pendant environ 15 ans après l'embauche. Dans le cas des travailleurs de l'usine de frittage, le temps écoulé depuis la première exposition était basé sur la première date d'emploi à l'usine de frittage et dans le cas des travailleurs non affectés à l'usine de frittage, on a utilisé la date de la première embauche.

La cohorte de travailleurs ayant été exposés pendant 15 ans ou plus a été subdivisée en deux groupes : les hommes qui avaient travaillé et ceux qui n'avaient pas travaillé dans un des trois secteurs où les concentrations de poussière de nickel étaient élevées – les usines de frittage de Copper Cliff et de Coniston, et les ateliers de lessivage, de grillage et de frittage (LGF) à Port Colborne<sup>103</sup>. À l'usine de frittage de Copper Cliff : 1) les travailleurs affichaient un RSM% attribuable au cancer du poumon de 311 (IC à 95 % : 243-398,  $p < 10^{-7}$ , 63 O, 20,27 P); 2) les travailleurs exposés pendant cinq années ou plus dans ce secteur présentaient un RSM% de 790 (IC à 95 % : 538-1 114,  $p < 0,001$ , 32 O, 4,1 P); et 3) le RSM% augmentait de façon abrupte avec le nombre d'années d'emploi. Le personnel de la plus petite usine de frittage de Coniston démontrait un risque en excès de décès par cancer du poumon similaire (RSM% 298, IC à 95 % : 127-590,  $p = 0,0016$ , 8 O, 2,68 P). Dans le secteur de LGF de Port Colborne : 1) la mortalité par cancer du poumon était plus élevée que prévu (RSM% 241, IC à 95 % : 191-303,  $p < 10^{-7}$ , 72 O, 29,93 P); et 2) les travailleurs qui comptaient cinq années ou plus d'exposition dans ce secteur affichaient un RSM% de 366 (IC à 95 % : 258-503,  $p < 0,001$ , 38 O, 10,4 P)<sup>102</sup>.

Les travailleurs non affectés aux usines de frittage de la région de Sudbury qui avaient travaillé pendant 15 ans ou plus depuis leur première exposition présentaient un RSM% dû au cancer du poumon de 112 (IC à 95 % : 103-123,  $p = 0,006$ , 485 O, 433,27 P); les auteurs estimaient que cet excès de décès était en grande partie attribuable au travail dans les mines (RSM% 111,  $p < 0,05$ , 298 O, 268,9 P; après 25 ans ou plus d'exposition, le pourcentage s'élevait à 130,  $p < 0,05$ , 111 O, 85,6 P) ou au travail dans l'affinerie de cuivre (RSM% 138,  $p < 0,05$ , 50 O, 36,3 P; après 25 ans ou plus d'exposition, le pourcentage atteignait 196,  $p < 0,0001$ , 26 O, 13,3 P). D'autres analyses de la cohorte de travailleurs de l'affinerie de cuivre ont indiqué qu'une bonne part de ce risque en excès était imputable à un petit groupe de soudeurs de plomb qui réparaient les cuves électrolytiques plombées et aux conducteurs de ponts roulants de la salle des cuves, qui travaillaient pour la plupart au-dessus des cuves d'électrolyse où les fumées étaient peut-être plus concentrées.

Les décès par cancer du nez étaient beaucoup plus fréquents chez ceux qui comptaient 15 années ou plus depuis leur première exposition à l'usine de frittage de Copper Cliff (RSM% 3 704, IC à 95 % : 1 380-8 190,  $p < 10^{-7}$ , 6 O, 0,16 P) et dans le secteur de LGF à Port Colborne (RSM% 7 755, IC à 95 % : 4 600-11 800,  $p < 10^{-7}$ , 19 O, 0,25 P). Aucune surmortalité par cancer du larynx n'a été observée dans l'un ou l'autre des trois secteurs où la concentration de poussière de nickel était élevée ni ailleurs. Peu de données semblaient démontrer l'existence d'une surmortalité par cancer du rein dans les secteurs où les concentrations de poussière de nickel étaient élevées ou dans d'autres secteurs d'activité. Bien qu'une surmortalité significative par cancer du rein ait été relevée chez les travailleurs de Sudbury non affectés à l'usine de frittage, qui comptaient 15 années d'expérience depuis leur première exposition, et dont la durée d'exposition variait entre 15 et 24,9 ans (RSM% 197,  $p < 0,01$ , 16 O, 8,13 P), rien n'indiquait que le risque augmentait avec la durée d'exposition chez les mineurs exposés pendant 15 ans ou plus (RSM% 141,  $p = 0,036$ , 30 O, 21,2 P).

Voici en résumé les conclusions de cette étude : 1) d'importants risques en excès de cancer du poumon ont été détectés dans les usines de frittage de Copper Cliff et de Coniston et dans le secteur de LGF de Port Colborne. 2) Le gradient de risque de cancer du poumon selon le nombre d'années d'emploi était faible dans le cas des travailleurs non affectés au frittage. Une bonne part de la surmortalité par cancer du poumon chez les travailleurs non affectés au frittage semblait être associée à l'extraction minière. Les auteurs ont laissé entendre qu'il pourrait s'agir de l'extraction de la roche dure plutôt que de nickel, car les concentrations de nickel respirable dans l'air étaient de l'ordre du microgramme. La présence de quartz dans la poussière en suspension dans l'air sous terre a été citée comme une des explications possibles. Comme il existait une surmortalité par cancer du poumon chez les travailleurs des secteurs de LGF à Port Colborne et que le taux était très voisin de celui prévu pour les travailleurs ontariens non affectés dans les secteurs de LGF, Roberts et Coll. en ont attribué la cause à une exposition dans des secteurs où les concentrations d'oxyde et de sous-sulfure de nickel dans l'air étaient élevées. 3) Des risques de cancer du nez ont été décelés dans l'usine de frittage de Copper Cliff et le secteur de LGF de Port Colborne. Dans cette étude, les cancers du nez englobaient le cancer du nez, du rhinopharynx et de l'ethmoïde. Les cas étaient dispersés et sont survenus chez des hommes qui ne semblaient pas avoir travaillé dans des zones où les concentrations de nickel étaient élevées. Les auteurs croyaient toutefois que ces risques légèrement en excès pouvaient être dus à un travail antérieur non consigné dans les secteurs où les concentrations d'oxyde de nickel ou de sous-sulfure de nickel étaient élevées. En outre, le RSM pour ce cancer peut avoir été sous-estimé à cause d'une surestimation du nombre prévu de cas; comme ce cancer est rare, le nombre excédentaire de décès à l'INCO aurait eu pour effet d'accroître de façon notable le taux de mortalité de l'Ontario, gonflant le nombre prévu de décès. 4) Il ne semblait pas y avoir de surmortalité par cancer du poumon ou par cancer du nez dans d'autres secteurs d'activité (sauf pour les soudeurs de plomb et les conducteurs de

ponts roulants dans l'affinerie de cuivre). 5) Le cancer du larynx et du rein n'était pas associé aux activités de l'INCO. Enfin, les données sur la santé au travail étaient rares et les auteurs n'ont pas tenu compte des facteurs possibles de confusion<sup>103</sup>.

Julian et Muir ont étudié l'incidence du cancer dans les cohortes combinées de travailleurs des exploitations de nickel de l'INCO et de la Falconbridge en Ontario<sup>46</sup>. Les sujets ont été suivis de 1964 à 1989. Ils devaient avoir travaillé pendant six mois ou plus dans les services autres que les services de bureau et avoir occupé un emploi ou avoir reçu une pension entre janvier 1950 et décembre 1976 pour être intégrés dans la cohorte originale, qui a été plus tard élargie pour inclure les années 1976 à 1989. Tous les travailleurs ayant été exposés aux activités de frittage ont été inclus. Comme les données du Registre du cancer de l'Ontario débutaient en 1964, la définition de la cohorte a été mise à jour pour inclure tout sujet vivant en date du 1<sup>er</sup> janvier 1964; ainsi, les décès survenus avant 1964 ont été exclus. L'information sur les sujets de 20 à 85 ans a été analysée. Sur les 61 964 hommes, on comptait 4 199 cas diagnostiqués de cancer. Les cancers étudiés étaient les suivants : poumon, larynx, sinus paranasaux, cavité buccale, œsophage, côlon et rectum, prostate, vessie, rein, encéphale et système nerveux central, lymphome et leucémie. Des tests unilatéraux de la signification statistique ainsi que des limites de confiance bilatérales à 95 % ont été fournis. Les auteurs ont habituellement présenté les résultats des sujets comptant 15 ans ou plus d'expérience depuis leur première exposition, et les résultats pour ces travailleurs sont repris ici, à moins d'indication contraire. Julian et Muir ont souligné que : 1) l'information sur l'exposition était limitée au secteur et à la catégorie d'emploi et ne comprenait pas de données sur les mesures de la santé au travail ou sur les facteurs non professionnels, et 2) la liste de catégories d'emploi était très complexe, évoluait avec le temps et n'était pas identique dans les deux entreprises.

Un risque significativement élevé de cancer du larynx a été observé chez les travailleurs des usines de traitement ayant été exposés

pendant plus de 25 ans (RSI% 400, IC à 95 % : 147-871, 6 O, 1,5 P). Le risque avait également tendance à croître avec la durée d'exposition chez les mineurs de fond, tendance qui commençait à être perceptible dans la catégorie d'exposition de 25 à 29 ans.

Une augmentation significative du risque de cancer du poumon a été détectée chez les travailleurs affectés au frittage; le RSI% pour les travailleurs de l'usine de frittage de Copper Cliff qui avaient été exposés pendant 10 années ou plus s'élevait à 250 (IC à 95 % : 205-302); les travailleurs des secteurs de LGF de Port Colborne exposés depuis 15 ans ou plus affichaient un RSI% de 178 (IC à 95 % : 139-224); et les travailleurs de la Falconbridge exposés depuis 15 ans ou plus présentaient un RSI% de 141 (IC à 95 % : 103-189). Une augmentation significative du risque de cancer du poumon a été relevée chez les mineurs de fond comptant plus de 25 années d'exposition. Les hausses significatives étaient concentrées chez les mineurs de fond de l'INCO qui avaient été d'abord exposés avant et durant les années 30 et les mineurs de fond de la Falconbridge tout d'abord exposés entre 1940 et 1949; ce résultat statistiquement significatif a été enregistré chez ceux pour qui l'exposition a débuté durant les années 60 ou après, mais le risque n'avait pas tendance à augmenter avec la durée d'exposition. Dans le cas des mineurs de fond, le RSI% s'établissait à 102 (IC à 95 % : 94-111) dans l'ensemble, à 142 (IC à 95 % : 114-174) chez ceux qui comptaient 25 à 29 années d'expérience, à 139 (IC à 95 % : 110-173) chez les travailleurs de 30 à 34 ans d'expérience et à 171 (IC à 95 % : 122-233) chez ceux qui travaillaient depuis 35 ans ou plus.

Un risque substantiel de cancers du nez et des sinus a été détecté chez les travailleurs de l'usine de frittage de Copper Cliff qui avaient été exposés pour la première fois avant 1952 et chez ceux du secteur de LGF de Port Colborne. Le RSI% général pour le cancer du nez et des sinus se chiffrait à 2 004 pour l'usine de frittage de Copper Cliff (IC à 95 % : 1 067-3 427, 13 O, 0,649 P) et à 2 656 (IC à 95 % : 1 518-4 312, 16 O, 0,603 P) pour le secteur de LGF de Port Colborne. Des risques statistiquement

significatifs mais moins importants de cancers du nez et des sinus ont également été décelés chez les travailleurs de fonderie de l'INCO (RSI% 217, 116-371, 13 O, 5,99 P). Le risque chez les sous-groupes affectés au transport et à l'entretien était élevé, mais n'était pas significatif (RSI% 213, IC à 95 % : 92-420, 8 O, 3,75 P); ce résultat peut être dû cependant à une classification erronée des emplois dans le cas de certains travailleurs.

Julian et Muir ont fait valoir que d'autres recherches devaient être effectuées pour tenter d'expliquer plusieurs risques en excès observés dans les analyses exploratoires. Un RSI% de 157 (IC à 95 % : 88-259, 15 O, 9,55 P) a été relevé pour le cancer de la cavité buccale dans le secteur de LGF de Port Colborne. Le RSI% pour le cancer de l'œsophage chez les travailleurs de l'affinerie de cuivre Copper Cliff de l'INCO s'élevait à 263 (IC à 95 % : 136-460, 12 O, 4,56 P). Les mineurs de fond de l'INCO qui comptaient 30 à 34 années d'expérience présentaient un RSI% de 161 (IC à 95 % : 120-213, 50 O) pour le cancer colorectal. Le groupe assez large de travailleurs rémunérés à l'heure et de contremaîtres affectés au transport des minerais et à l'entretien de l'INCO (y compris l'entretien électrique) enregistrait des résultats inhabituels pour le cancer de la prostate (RSI% 114, IC à 95 % : 89-144, 70 O, 61,61 P); le RSI% était de 253 (IC à 95 % : 142-417, 15 O, 5,93 P) chez ceux qui comptaient 25 à 29 années d'exposition, et de 201 (IC à 95 % : 130-296, 25 O, 12,45 P) chez ceux qui avaient été exposés pendant au moins 25 ans. Dans les usines de frittage de la Falconbridge et de Coniston, un RSI% de 164 (IC à 95 % : 97-259, 18 O, 10,97 P) a été relevé pour le cancer de la vessie; les travailleurs exposés durant 10 années ou plus présentaient un RSI% de 389 (IC à 95 % : 106-995, 4 O, 1,03 P). Dans la salle des cuves de l'affinerie de cuivre de l'INCO, le RSI% pour le cancer de l'encéphale se chiffrait à 366 (IC à 95 % : 158-721, 8 O, 2,19 P) chez les travailleurs comptant dix années ou plus d'exposition et à 472 (IC à 95 % : 173-1 028, 6 O, 1,27 P) chez ceux qui avaient été exposés pendant plus d'un an.

Julian et Muir ont indiqué que certaines des associations décelées dans leur étude

étaient probablement liées au travail (p. ex. chez les travailleurs exposés depuis plus de 25 ans, le risque de cancer du larynx était multiplié par quatre chez les employés des usines de traitement, et le risque de cancer du larynx et du cancer du poumon était quatre fois plus élevé chez les mineurs de fond). Cependant, leurs critères pour déterminer le lien avec le travail n'étaient pas clairs. Les auteurs ont reconnu que puisque l'intensité des expositions passées à certains contaminants n'avait pas été prise en compte, ils ne pouvaient que spéculer quant aux causes spécifiques de l'augmentation des risques qu'ils considéraient être liées au travail. Dans leur résumé, ils ont également fait ressortir le risque très élevé de cancers du nez et des sinus chez les travailleurs de l'usine de frittage de Copper Cliff qui avaient été exposés pour la première fois avant 1952 et du secteur de LGF de Port Colborne. Certains ont exprimé des réserves concernant la fusion des cohortes de l'INCO et de la Falconbridge, vu qu'elle présupposait nécessairement que les expositions et les conditions de travail étaient similaires pour des appellations d'emploi, des secteurs et des périodes similaires.

### *Analyse*

Le Comité international sur les effets cancérogènes du nickel chez l'homme, présidé par sir Richard Doll, s'est réuni pour la première fois en 1985 afin de faire la lumière sur le risque de cancer associé au nickel. En 1989, le Comité a préparé un rapport résumant les résultats obtenus pour dix cohortes de travailleurs du nickel, les cohortes de l'Ontario étant les plus importantes<sup>104</sup>.

Le Comité a conclu qu'étant donné les importants taux en excès de cancers de l'appareil respiratoire détectés principalement chez les travailleurs affectés à l'électrolyse de l'affinerie de Kristiansand en Norvège, les données militaient fortement en faveur d'une association entre l'exposition au **nickel soluble** et l'augmentation du risque de cancer de l'appareil respiratoire. Chez ces travailleurs, les concentrations estimatives ambiantes de nickel soluble variaient de 1 à 5 mg Ni/m<sup>3</sup>, certaines concentrations dépassant 5 mg Ni/m<sup>3</sup>, et les travailleurs étaient exposés à de faibles

concentrations de nickel oxydé et de nickel sulfuré ( $< 1 \text{ mg Ni/m}^3$ ) en suspension dans l'air. Les risques de cancer du poumon chez les travailleurs des affineries de nickel étaient étroitement associés à la durée de l'exposition au nickel soluble; les hommes exposés pendant plus de 10 ans couraient un risque près de trois fois plus élevé de cancer du poumon que ceux qui n'avaient pas été exposés au nickel. À l'affinerie de Clydach, l'association entre l'exposition au nickel soluble et le risque de cancer du poumon chez les travailleurs de l'atelier d'hydroméallurgie était plus faible, mais on estimait que le nickel soluble dans cette affinerie contribuait dans une certaine mesure à accroître le risque associé à l'exposition à d'autres composés de nickel. Les risques de cancer du poumon étaient plus élevés chez les travailleurs soumis à des niveaux élevés d'exposition cumulative à du nickel sulfuré et à du nickel soluble que chez les personnes exposées à des quantités similaires de nickel sulfuré mais à des concentrations moins fortes de nickel soluble. Les quantités de matières insolubles auxquelles sont exposés les travailleurs de l'atelier d'électrolyse de Kristiansand étaient sept fois plus élevées que dans l'affinerie de Port Colborne, mais les concentrations de nickel soluble étaient probablement similaires. Les résultats obtenus pour les travailleurs des affineries de Clydach et Kristiansand démontrent que l'exposition au nickel soluble peut accroître le risque de cancer du nez.

On ne sait pas très bien dans quelle mesure l'exposition au **nickel sulfuré** contribue au risque de cancers du poumon et du nez observé dans les affineries, car de fortes concentrations de nickel sulfuré ont été retrouvées en même temps que de fortes concentrations d'autres espèces de nickel, dont le nickel oxydé et soluble. Certains des plus hauts risques de cancer du poumon et du nez ont été relevés chez les travailleurs de l'usine de frittage de Copper Cliff, ceux du secteur de LGF de Port Colborne et chez les travailleurs de l'usine de grillage linéaire de Clydach, où les expositions au nickel sulfuré étaient extrêmement élevées, mais où les concentrations de nickel oxydé étaient également les plus fortes; les travailleurs ont également pu être exposés à de fortes concentrations de nickel soluble ( $> 5 \text{ mg Ni/m}^3$ ).

Le Comité a indiqué que :

Les mineurs exposés à de faibles concentrations de nickel sulfuré sous forme minérale (pentlandite et pyrrhotite) aux mines de l'INCO et de la Falconbridge en Ontario couraient un risque accru de cancer du poumon... mais les données montrant un taux accru de cancer du poumon chez d'autres travailleurs des mines de roches dures n'ayant pas été exposés au nickel donnent à penser que les risques peuvent ne pas être attribuables à l'exposition au nickel.

Certaines données présentées indiquent que l'exposition au **nickel oxydé** peut entraîner une augmentation des risques de cancers du poumon et du nez. Les travailleurs des ateliers de calcination, de fusion et de grillage de Kristiansand, qu'on pensait être surtout exposés à du nickel oxydé, présentaient des signes de risque accru de cancer du poumon, mais l'excès de risque et l'association entre la durée d'exposition et le risque étaient faibles. Certaines données semblent indiquer que les risques de cancer du poumon chez les travailleurs des ateliers de calcination, de fusion et de grillage diminuaient lorsque les concentrations de nickel oxydé dans l'atmosphère étaient réduites par suite de changements apportés au procédé d'affinage. Les travailleurs de Clydach pour qui l'exposition cumulative au nickel oxydé était  $> 50 \text{ mg/m}^3$  couraient des risques élevés de cancer du poumon par rapport aux travailleurs exposés à des quantités moindres, tandis que ceux qui travaillaient dans l'usine de cuivre de Clydach, où les concentrations de nickel oxydé dépassaient  $10 \text{ mg/m}^3$ , présentaient un risque très accru de cancers du poumon et du nez. On ignore si cette augmentation du risque est due à une exposition au nickel oxydé ou soluble ou à leur combinaison. De plus, certaines données militaient en faveur d'une association entre une exposition au nickel oxydé et le risque de cancer du nez. À Clydach, des cancers du nez ont été observés chez des hommes comptant plus de 15 ans d'exposition à de fortes concentrations de nickel oxydé dans les fours et moins d'une année dans d'autres zones où les concentrations de

nickel sulfuré ou soluble étaient élevées. À Kristiansand, cinq des sept cas de cancer du nez sont survenus chez des hommes ayant travaillé pendant longtemps dans les ateliers de calcination, de fusion et de grillage, et dont l'exposition cumulative au nickel oxydé était la plus élevée ( $> 90^{\text{e}}$  percentile). Les données n'ont pas permis d'estimer séparément le risque pour l'oxyde de nickel-cuivre par rapport aux formes de nickel oxydé dépourvues de cuivre.

Dans les études qui ont été passées en revue, seuls les travailleurs de l'Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant ont été exposés à du **nickel métallique** seulement, à de faibles concentrations ( $< 1 \text{ mg Ni/m}^3$ ), et rien n'indiquait que le risque de cancer de l'appareil respiratoire fût accru. Dans les cohortes des affineries, l'exposition à du nickel métallique était combinée à l'exposition à d'autres formes de nickel, mais les analyses de la mortalité par cancers du poumon et du nez qui ont fait l'objet d'une classification croisée d'après l'exposition cumulative au nickel métallique à Clydach et Kristiansand n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancers du poumon ou du nez associée à une exposition au nickel métallique.

Le Comité international a observé que plus d'une forme de nickel pouvait entraîner le développement de cancers du poumon et du nez. Une bonne part du risque en excès de cancer de l'appareil respiratoire relevé chez les travailleurs des affineries a été attribué à l'exposition à un mélange de nickel oxydé et sulfuré à de très fortes concentrations, bien que l'augmentation du risque soit également associée à l'exposition à de fortes concentrations de nickel oxydé sans nickel sulfuré. L'exposition au nickel soluble augmentait le risque de cancers du poumon et du nez et pouvait majorer le risque découlant d'une exposition à des types moins solubles de nickel. Rien n'indiquait que le nickel métallique fût associé à une augmentation du risque de cancers du poumon et du nez et l'on ne disposait pas d'indications substantielles que l'exposition professionnelle au nickel ou à un de ses composés risquait d'entraîner des cancers autres que les cancers du poumon et du nez. Aucun taux en excès d'un type quelconque de cancer n'a été observé dans les cohortes

qui ne présentaient pas de taux excessif de cancers du poumon et du nez. Le comité a noté que les données penchaient plus en faveur d'une augmentation des risques de cancers du poumon et du nez chez les travailleurs des affineries exposés à de fortes concentrations d'espèces de nickel, dans les procédés utilisés dans le passé.

Le Comité a conclu que les risques de cancer de l'appareil respiratoire sont principalement liés à l'exposition au nickel soluble à des concentrations dépassant 1 mg Ni/m<sup>3</sup> et à une exposition à des formes moins solubles à des concentrations dépassant 10 mg Ni/m<sup>3</sup>. L'étude d'hommes exposés à diverses espèces de nickel n'a pas fourni d'indications concluantes d'une augmentation du risque de cancer associée à une exposition au nickel métallique, au nickel oxydé et au nickel sulfuré (c.-à-d. nickel insoluble) à des concentrations inférieures à 1 mg Ni/m<sup>3</sup>. Les concentrations de nickel soluble proches de 1 mg Ni/m<sup>3</sup> entraînaient une augmentation des risques de cancer du poumon et peut-être de cancer du nez. D'autres recherches doivent être effectuées pour qu'on puisse obtenir des estimations quantitatives du risque en fonction de la dose.

Le Comité est également arrivé à la conclusion suivante : étant donné qu'un excès de risque n'était observé qu'à des niveaux élevés d'exposition et que le nickel métallique ne comportait pas de danger, le risque que courrait la population en général exposée à de très faibles concentrations dans l'air ambiant (moins de 1 µg Ni/m<sup>3</sup>) serait infime, voire nul. Le Comité a reconnu l'utilité d'obtenir des données additionnelles, notamment d'effectuer des études sur la cancérogenèse chez les animaux et des études sur les mécanismes cancérogènes du nickel pour qu'on puisse mieux comprendre les risques pour la santé humaine associés au nickel.

Deux autres groupes ont tiré leurs propres conclusions à partir des données disponibles. Le Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals a conclu que :

L'exposition par inhalation au nickel soluble et aux oxydes/sulfures de nickel a entraîné un cancer du nez et du poumon chez les travailleurs des affineries de nickel... Dans les affineries de nickel, l'exposition à une dose d'environ 0,1 mg/m<sup>3</sup> de sels de nickel soluble et d'environ 1 mg/m<sup>3</sup> d'oxydes/sulfures de nickel semble comporter un risque d'effet cancérogène, alors que dans le cas de la poussière de nickel métallique, on ne dispose pas de données concluantes sur l'effet cancérogène chez les humains. L'exposition au nickel ou à des composés de nickel par d'autres voies que l'inhalation ne semble pas accroître le risque de cancer chez les humains<sup>50</sup>.

Ce groupe a également recommandé la réalisation d'autres études, en particulier des études épidémiologiques sur des groupes de population ayant une exposition qualitative et quantitative définie, ainsi que des recherches fondamentales sur les mécanismes cancérogènes du nickel, faisant appel à des systèmes expérimentaux qui présentent de l'intérêt pour la cancérogenèse chez l'humain, à des concentrations de nickel auxquelles les cellules humaines peuvent être exposées en milieu de travail.

L'Organisation mondiale de la santé a conclu même si que certaines formes de nickel, et peut-être toutes les formes, peuvent être cancérogènes, le risque est faible ou non détectable dans la plupart des secteurs de l'industrie du nickel aux niveaux d'exposition actuels<sup>38</sup>. Certains procédés utilisés dans le passé étaient associés à des risques très élevés de cancers du poumon et du nez. L'exposition prolongée à des concentrations d'environ 1 mg/m<sup>3</sup> de nickel soluble peut causer une augmentation marquée du risque de cancer du poumon, mais le risque relatif chez les travailleurs exposés à des concentrations moyennes d'environ 0,5 mg/m<sup>3</sup> se situe autour de un. Le risque de cancer à un niveau d'exposition donné peut être plus élevé dans le cas des composés de nickel soluble que dans celui du nickel métallique et peut-être d'autres formes de nickel. Selon le CIRC, les composés de nickel sont

cancérogènes pour l'humain, et le nickel métallique est probablement cancérogène pour l'humain<sup>38</sup>.

## Cuivre

### Généralités

Les gisements de cuivre-nickel de Sudbury et les nombreux amas sulfurés d'origine volcanique dans tout le Canada constituent d'importantes sources de cuivre. Certains aspects des gisements sulfurés de nickel-cuivre ont été abordés dans la section précédente sur le nickel. Les gisements de cuivre porphyrique (minerai de cuivre sous forme disséminée à l'intérieur ou autour d'une intrusion de roche de grande taille)<sup>3</sup> constituent la principale source mondiale de cuivre, mais représentent moins de 50 % de la production de cuivre au Canada et environ 60 % des réserves de cuivre<sup>105</sup>. Les amas de minerais des skarns (roches métamorphiques entourant une intrusion en contact avec une formation de calcaire ou de dolomie)<sup>3</sup> et les filons (fissures, failles ou craques dans une roche remplies de minéraux qui ont migré d'une source profonde) représentent également d'importantes sources de production<sup>105</sup>.

En 2003, le Canada venait au huitième rang mondial des producteurs de cuivre, après le Chili, les États-Unis, l'Indonésie, le Pérou, l'Australie, la Russie et la Chine. Le cuivre était extrait au Nouveau-Brunswick, au Québec, en Ontario, au Manitoba, en Saskatchewan et en Colombie-Britannique, les principales fonderies étant situées au Québec, en Ontario et au Manitoba, et les affineries, au Québec, en Ontario et en Colombie-Britannique<sup>2</sup>.

### Études sur les travailleurs du cuivre

Tokudone et Kuratsune ont examiné le risque de cancer chez 839 travailleurs de fonderies de cuivre qui faisaient partie d'une plus vaste cohorte de 2 675 hommes japonais travaillant dans des fonderies; ceux-ci étaient soit retraités ou occupaient un emploi depuis au moins un an le 1<sup>er</sup> août 1971<sup>106</sup>. Les hommes qui vivaient à l'extérieur de la région étudiée et qui avaient moins d'un an d'ancienneté à la fin de 1971 ont été exclus de l'étude. Les travailleurs des fonderies de cuivre appartenaient depuis au moins un an à la section affectée

à la fusion du cuivre et certains avaient également de l'expérience dans la fusion du plomb. Cent cinquante-sept décès ont été enregistrés chez les travailleurs des fonderies de cuivre. L'absence de données quantitatives sur les expositions à l'arsenic et à d'autres substances lors de la fusion a amené les auteurs à établir des catégories approximatives d'exposition, ce qui leur a permis de subdiviser cette cohorte en un certain nombre de sous-groupes. Les sous-groupes ont également été définis d'après la durée d'emploi à la fonderie. Ils ont utilisé comme cohortes de comparaison des travailleurs de fonderie de fer-nickel ( $n = 268$ ; 6 décès), des travailleurs de l'entretien et du transport ( $n = 821$ ; 108 décès), des travailleurs affectés à l'électrolyse du cuivre ou du plomb ou à la production d'acide sulfurique ( $n = 389$ ; 22 décès) et des employés de bureau ( $n = 358$ ; 32 décès).

Cinquante-cinq décès attribuables à des tumeurs malignes ont été recensés chez les travailleurs des fonderies de cuivre, alors que 28,82 décès étaient prévus (RSM% 191,  $p = 0,01$ ). Une surmortalité a été relevée dans cette cohorte pour le cancer du gros intestin (sauf le rectum) (RSM% 508,  $p = 0,05$ , 3 O, 0,59 P), le cancer du foie (primaire, secondaire et de nature non précisée), le cancer des voies biliaires (RSM% 337,  $p = 0,01$ , 11 O, 3,26 P), et le cancer de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 1 189,  $p = 0,01$ , 29 O, 2,44 P). Des RSM% significativement élevés ont également été observés pour le cancer du poumon dans toutes les sous-cohortes de travailleurs des fonderies de cuivre, avec un gradient positif distinct pour le niveau d'exposition, la durée d'emploi et la période d'exposition. Les travailleurs exposés pendant 15 années ou plus avant 1949 couraient un beaucoup plus grand risque de décès que les autres (RSM% 2 048,  $p = 0,01$ , 17 O, 0,83 P). Compte tenu du petit nombre observé de décès dans les sous-groupes, le risque de décès chez les travailleurs exposés avant 1949 était également étroitement associé au niveau d'exposition, les rapports de risque étant de 25, 28 et 14 dans les catégories soumises à une exposition intense, modérée et légère. La période de latence du cancer du poumon était de 37,6 ans en moyenne.

Après la Seconde Guerre mondiale, la production de cuivre a chuté, les méthodes de production ont changé et la source de minerai contenait beaucoup moins d'arsenic. Dans le groupe exposé après 1949, la mortalité était supérieure chez les travailleurs comptant 15 années ou plus d'exposition que chez ceux qui avaient moins d'expérience, mais le gradient de mortalité en fonction du niveau d'exposition n'était plus apparent. Sur les 29 travailleurs des fonderies de cuivre qui sont morts d'un cancer du poumon, 28 avaient commencé à travailler avant 1949.

Les auteurs ont conclu que les composés d'arsenic et le dioxyde de soufre étaient probablement responsables de la surmortalité par cancer du poumon chez les travailleurs des fonderies de cuivre, mais ils ont également souligné que les hydrocarbures aromatiques polycycliques pouvaient également être impliqués. Les cancers du foie et des voies biliaires étaient en général de nature non précisée et sans validité diagnostique. Tokudome et Kuratsune ont également relevé avec un certain étonnement l'absence de décès par cancer de la peau, qui auraient dû être plus nombreux à cause de l'exposition à l'arsenic. Ils ont avancé l'hypothèse que le pronostic favorable de ce cancer peut avoir eu pour effet de réduire la mortalité.

Ahlman et coll. ont fait état de la mortalité par cancer du poumon dans une cohorte de sexe masculin composée de travailleurs d'une mine de cuivre et d'une mine de zinc en Finlande<sup>107</sup>. Un excès de mortalité a été observé pour chaque mine; le nombre total était statistiquement significatif comparativement à la population finlandaise masculine, mais non comparativement à la population régionale de référence (10 O, 4,3 P,  $p < 0,05$  pour la population finlandaise de référence; 6,9 P pour la Carélie du Nord). La prévalence du tabagisme chez les mineurs était semblable à celle observée chez les employés affectés aux travaux en surface. Les auteurs ont conclu que le léger excès de mortalité par cancer du poumon pouvait s'expliquer par l'exposition aux produits de filiation du radon en plus de la poussière de silice et des émissions de diesel dans la mine de zinc.

La mortalité chez les mineurs du cuivre en Chine a été examinée par Chen et coll.<sup>108</sup>. La cohorte comprenait des Chinois qui avaient extrait du cuivre pendant au moins un an entre 1969 et 1988 ( $n = 7 088$ ). L'accent a été mis dans cette étude sur les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du foie et du poumon. Les auteurs ont constaté une augmentation significative du nombre de décès par cancer de l'estomac (RSM% 131; IC à 95 % : 105-161;  $p < 0,05$ ; 90 O, 68,82 P) et par cancer du poumon (RSM% 147; IC à 95 % : 112-189;  $p < 0,01$ ; 60 O, 40,75 P). Le risque accru de cancer du poumon n'était observé que chez les hommes qui avaient travaillé dans les mines durant les années 50 (RSM% 157;  $p < 0,05$ ; 56 O, 35,75 P). L'âge au début de l'exposition semblait n'avoir aucun effet sur le risque, mais une relation dose-réponse a été observée en rapport avec la durée d'exposition, le temps écoulé depuis la première exposition et le degré d'exposition déterminé d'après le type d'emploi; les RSM% s'élevaient à 147 ( $p < 0,01$ ; 60 O, 40,75 P) pour tous les mineurs, à 169 ( $p < 0,01$ ; 57 O, 33,80 P) pour les mineurs de fond et à 193 ( $p < 0,01$ ; 48 O, 24,85 P) pour les mineurs préposés au forage. Les auteurs ont indiqué que le RSM% pour le cancer du poumon chez les mineurs de cuivre peut être sous-estimé car ceux-ci représentent environ 15 % de la population de référence. Lorsqu'on utilisait la population masculine du pays comme population de référence, le RSM% pour le cancer du poumon chez les mineurs de cuivre s'établissait à 423 ( $p < 0,01$ ; 60 O, 14,2 P). Les auteurs ont considéré que l'extraction du cuivre présentait un véritable risque professionnel de cancer du poumon.

Selon les auteurs, les méthodes de production ont été modifiées en Chine au début des années 60. Avant cette date, l'exploitation minière du cuivre exigeait beaucoup de main-d'œuvre. Le forage à sec était une méthode beaucoup employée, produisant de grandes quantités de poussière inhalée. Après 1963, le forage à l'eau a été introduit et la ventilation a été améliorée, ce qui a réduit la quantité de poussière ambiante. Les auteurs estiment que cela pourrait peut-être expliquer le

faible risque de cancer du poumon chez ceux qui ont travaillé dans les mines de cuivre après les années 50.

D'après Chen et coll., il est peu probable que l'exposition au rayonnement ait contribué à la surmortalité par cancer du poumon chez les mineurs de cuivre parce que le rayonnement mesuré dans les sites (1,29, écart type  $0,55, \times 10^{11}$  curies/litre) était inférieur au seuil accepté ( $3 \times 10^{11}$  curies/litre). Deuxièmement, l'augmentation du RSM% pour le cancer du poumon était observable surtout chez les mineurs préposés au forage. Étant donné la surmortalité observée chez les mineurs préposés au forage et les mineurs qui avaient travaillé dans les années 50 et qui avaient été exposés à une plus grande quantité de poussières, les auteurs estimaient qu'on devrait concentrer l'attention sur les constituants du minerai soupçonnés d'être cancérigènes pour les humains. Voici la liste des constituants présents dans le minerai étudié, par ordre décroissant de quantité : silice, fer, cuivre, manganèse, arsenic, titane et soufre. Les concentrations d'arsenic étaient assez faibles (0,061 %), ce qui a amené les auteurs à écarter ce dernier de la liste des substances importantes associées au cancer du poumon chez ces travailleurs; la silice et le fer n'ont pas été exclus. Le rôle possible du tabagisme chez ces mineurs a été ignoré, à cause surtout de la forte prévalence du tabagisme dans la population masculine. On ne pouvait cependant écarter la possibilité d'une interaction entre le tabagisme et d'autres facteurs de risque professionnels, et les auteurs envisagent cette possibilité dans une autre étude cas-témoins<sup>108</sup>.

Viren et Silvers ont examiné les données provenant de diverses cohortes de travailleurs des fonderies de cuivre dans l'État de Washington, en Suède et au Montana, en vue d'établir des estimations du risque unitaire pour l'exposition à l'arsenic en suspension dans l'air<sup>109</sup>. Une estimation combinée a été obtenue en regroupant l'exposition cumulative à l'arsenic dans l'air et les données sur la mortalité par cancer du poumon de toutes les études examinées. Le risque unitaire a été défini comme l'excès de risque de développer un cancer du poumon chez des individus exposés

de façon continue à une concentration atmosphérique de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  d'arsenic durant toute leur vie. Il s'agit de la meilleure estimation pour prévoir l'excès de risque de cancer du poumon dans la population en général. La valeur du risque unitaire pour une exposition chronique à vie à l'arsenic dans l'air a été établie à  $1,43 \times 10^{-3}$  par Viren et Silvers. Ces derniers ont fait valoir l'utilité d'une évaluation complète et adéquate de l'exposition lorsqu'on élabore des estimations quantitatives à partir de données épidémiologiques. La reconstruction détaillée de l'exposition a été jugée utile pour résoudre des incertitudes dans les analyses futures. Ils ont également recommandé que l'on clarifie l'association entre les concentrations d'arsenic mesurées dans l'urine des travailleurs et les concentrations d'arsenic dans l'air afin d'évaluer la relation entre l'arsenic inorganique et les cancers d'autres sièges. Le rôle d'autres sources d'exposition à l'arsenic et de facteurs de confusion possibles pourrait être examiné dans des études cas-témoins ultérieures.

Lubin et coll. ont effectué une mise à jour de l'analyse portant sur 8 014 travailleurs de race blanche de sexe masculin qui étaient à l'emploi d'une fonderie de cuivre du Montana entre 1938 et 1989<sup>110</sup>. Ils ont observé une hausse significative du RSM pour le cancer de l'appareil respiratoire (RSM 1,55, IC à 95 % : 1,41-1,70). Les analyses faisant appel à un groupe de référence interne ont fait ressortir une augmentation linéaire significative de l'excès de risque relatif de cancer de l'appareil respiratoire au fur et à mesure qu'augmentait l'exposition à l'arsenic aéroporté inhalé. L'estimation de l'excès de risque relatif par  $\text{mg}/\text{m}^3$ -année était de 0,21/( $\text{mg}/\text{m}^3$ -année) (IC à 95 % : 0,10, 0,46).

Dans une mise à jour d'une étude précédente, Enterline et coll. ont examiné le cancer et d'autres types de causes de décès dans une petite cohorte de 2 802 hommes de l'État de Washington qui avaient travaillé dans une fonderie de cuivre pendant un an ou plus entre 1940 et 1964<sup>111</sup>. La fonderie de cuivre avait été exploitée de 1913 à 1984. Les sujets ont fait l'objet d'un suivi pour le cancer de 1941 à 1986 et pour d'autres causes de décès de 1960 à 1986. En tout,

on a recensé 1 583 décès, dont 395 étaient dus au cancer. L'exposition à l'arsenic a été estimée à partir de dosages de l'arsenic dans chaque secteur, surtout dans ceux où l'on pensait que l'arsenic posait des problèmes. Ces données ont été publiées dans des rapports annuels de l'entreprise à partir de 1938. Les dosages de l'arsenic urinaire, offerts à tous les travailleurs, ont débuté en 1948. Les données sur les concentrations d'arsenic dans l'air ont été obtenues à partir d'échantillons ponctuels et d'échantillons sur papier-filtre avant 1971 et à partir d'échantillons personnels à compter de 1971. Une matrice d'exposition à l'arsenic dans l'air a été élaborée pour chaque secteur et pour chaque année entre 1938 et 1984. Les antécédents professionnels de chaque travailleur ont été combinés aux données sur l'arsenic pour le calcul de l'exposition cumulative ( $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{an}$ ) de chaque sujet. Cette matrice d'exposition comportait les catégories suivantes < 750, 750-, 2 000-, 4 000-, 8 000-, 20 000- et 45 000- $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{an}$ .

Une surmortalité significative a été observée pour les tumeurs malignes (RSM% 143,1;  $p < 0,01$ ; 395 O, 276,06 P), le cancer du gros intestin (RSM% 161,8;  $p < 0,01$ ; 38 O, 23,48 P), et l'ensemble des cancers de l'appareil respiratoire (RSM% 209,7;  $p < 0,01$ ; 188 O, 89,65 P). La mortalité était également significativement plus élevée pour le cancer de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 214,1;  $p < 0,01$ ; 182 O, 85,03 P) et le cancer des os (RSM% 455,6;  $p < 0,05$ ; 5 O, 1,10 P). Dans le cas des travailleurs qui comptaient moins de 20 ans d'exposition, des augmentations significatives de la mortalité ont été relevées pour l'ensemble des cancers de l'appareil respiratoire (RSM% 176,0;  $p < 0,05$ ; 17 O, 9,66 P) et pour le cancer de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 188,1;  $p < 0,05$ ; 17 O, 9,04 P). Ceux qui avaient été exposés pendant 20 ans ou plus présentaient une surmortalité pour toutes les tumeurs malignes combinées (RSM% 146,7;  $p < 0,01$ ; 352 O, 239,95 P), le cancer du gros intestin (RSM% 172,5;  $p < 0,01$ ; 36 O, 20,87 P), l'ensemble des cancers de l'appareil respiratoire (RSM% 213,8;  $p < 0,01$ ; 171 O, 79,99 P), le cancer de la trachée, des bronches et du poumon (RSM% 217,1;  $p < 0,01$ ; 165 O, 76,99 P) et le cancer des os (RSM% 610,2;  $p < 0,01$ ; 5 O, 0,82 P).

Une surmortalité statistiquement significative a été enregistrée pour toutes les catégories d'exposition sauf la catégorie d'exposition la plus faible, et une relation dose-réponse a été mise en évidence. La corrélation linéaire entre le logarithme de la dose et les RSM% attribuables au cancer de l'appareil respiratoire était significative ( $p < 0,001$ ). L'équation de régression ajustée entre la dose et les RSM% a été exprimée de la façon suivante :  $RSM\% = 100 + 10,5 (\text{exposition cumulative}) \times 0,279$ . Les plus grosses augmentations du risque étaient observées aux niveaux d'exposition plus faibles. Lorsqu'on séparait la cohorte en deux catégories, à savoir les travailleurs engagés avant 1940 et ceux embauchés après, les points sur les graphiques étaient plus irréguliers, en partie à cause du plus petit nombre de sujets, mais la même tendance que pour l'ensemble de la cohorte était toujours visible.

Il ne semblait pas y avoir de relation entre l'exposition cumulative à l'arsenic dans l'air et le cancer colorectal ou de la cavité buccale, et on observait une faible association pour les cancers du rein et des os. Les cancers autres que ceux de l'appareil respiratoire étaient relativement peu nombreux. Enterline, Day et Marsh ont conclu que leur étude évoquait l'existence d'un lien entre l'exposition à l'arsenic dans l'air et le cancer du rein, mais non d'un lien avec d'autres cancers, en dehors du cancer du poumon. Ils ont indiqué que la relation dose-réponse entre l'arsenic en suspension dans l'air et le cancer de l'appareil respiratoire était inhabituelle. Selon eux, les dosages des concentrations dans l'air peuvent ne pas être des mesures adéquates de la dose biologique. Ils considéraient que la relation n'était probablement pas due à des facteurs de confusion tels que le tabagisme, mais que cette question méritait une étude plus approfondie. Ils ont de plus indiqué que le taux en excès de cancer des os pouvait être important, vu que l'arsenic est emmagasiné dans les os.

Chen a étudié diverses causes de décès chez 7 031 sujets qui avaient travaillé dans une mine de cuivre en Chine pendant au moins un an entre le 1<sup>er</sup> janvier 1969 et le 30 juin 1985. La période de suivi s'étendait de

1970 à 1992. Il a recensé 1 121 décès dans la cohorte, alors que 799,81 étaient prévus. Il a examiné le cancer de l'œsophage, de l'estomac, du foie, du poumon et de tous les sièges combinés<sup>112</sup>. Une surmortalité statistiquement significative attribuable au cancer a été observée pour tous les sièges de cancer confondus (RSM% 129;  $p < 0,01$ ; 397 O, 307,75 P), le cancer de l'estomac (RSM% 141;  $p < 0,01$ ; 114 O, 80,85 P) et le cancer du poumon (RSM% 152;  $p < 0,01$ ; 89 O, 58,55 P). Le risque de décès par cancer était le plus élevé dans le groupe des 50 à 59 ans, augmentait en fonction du nombre d'années et semblait être associé au jeune âge lors du premier emploi dans une mine de cuivre. Les RSM% augmentaient également en fonction de la durée d'exposition et du temps écoulé depuis la première exposition. Le risque semblait plus faible chez les mineurs qui avaient commencé à travailler après 1960, ce qui, selon l'auteur, pouvait être dû aux plus faibles concentrations de poussière de minerai dans les mines de cuivre après 1963, au moment où de nouvelles méthodes de forage à l'eau ont été introduites. Lorsque les appellations d'emploi étaient utilisées pour rendre compte des niveaux d'exposition professionnelle et d'exposition aux poussières qui variaient d'intense à légère, les RSM% pour tous les sièges de cancer s'établissaient à 129 pour l'ensemble des mineurs (397 O, 307,75 P;  $p < 0,05$ ), à 137 (353 O, 257,66 P;  $p < 0,05$ ) pour tous les mineurs de fond et à 138 (251 O, 181,88 P;  $p < 0,05$ ) pour les mineurs préposés au forage. Chen a indiqué que le risque de cancer était plus fréquent chez les mineurs de fond et préposés au forage, et que l'exposition à la poussière de silice jouait peut-être un rôle dans le développement du cancer chez ces mineurs. Il a également calculé l'espérance de vie (pour tous les cancers, les maladies de l'appareil circulatoire, la silicose et les accidents du travail) selon le groupe d'âge et a constaté que, dans les groupes d'âge plus jeunes, l'espérance de vie était plus courte chez les mineurs de cuivre par rapport aux résidents locaux de sexe masculin. L'espérance de vie était légèrement plus grande chez les mineurs de plus de 60 ans. Cela voudrait dire, selon Chen, que les

risques professionnels avaient tôt dans la vie un impact sur l'espérance de vie des mineurs.

En plus des études effectuées sur les travailleurs, d'autres études ont examiné le risque pour la santé des personnes vivant à proximité de fonderies de cuivre. Une étude cas-témoins suédoise sur les décès par cancer du poumon chez les hommes a fait état d'un risque relatif de 2,0 pour le cancer du poumon chez les hommes qui vivaient dans un rayon de 20 km d'une importante fonderie de cuivre<sup>113</sup>. Les décès ont été enregistrés de 1961 à 1979, et les habitudes de consommation de tabac et les antécédents professionnels ont été pris en considération. Les auteurs ont laissé entendre que les rejets très importants dans l'atmosphère provenant de la fonderie (p. ex. arsenic) pouvaient avoir joué un rôle, mais il était impossible de tirer de conclusions définitives en raison du manque de données sur l'exposition.

En Arizona, la mortalité par cancer du poumon a été examinée dans une étude cas-témoins ( $n = 142$  cas, appariés à 2 témoins chacun) dans le cadre de laquelle on a examiné les résidents qui vivaient à proximité de fonderies de cuivre entre 1979 et 1990<sup>114</sup>. Les antécédents résidentiels, professionnels et les antécédents de consommation de tabac ont été recueillis pour l'ensemble de la vie des sujets. Les expositions estimatives passées à des agents environnementaux ont été liées au rejet des fonderies à l'aide de modèles de diffusion dans l'atmosphère de concentrations mesurées de dioxyde de soufre. L'étude a fourni peu de données à l'appui d'une association entre le cancer du poumon et l'exposition à domicile à des rejets provenant d'une fonderie, bien qu'une association statistiquement significative ait été décelée entre le cancer du poumon et l'emploi déclaré dans des mines de cuivre et/ou des fonderies de cuivre. Les rapports de cotes s'élevaient à 1,73 ( $p = 0,05$ ) pour les travailleurs du cuivre et les emplois liés directement au travail de fonderie, et à 2,24 ( $p = 0,005$ ) chez les travailleurs qui avaient déjà été employés dans une mine de cuivre. Toutefois, les auteurs n'ont pas identifié d'expositions particulières ni d'autres facteurs.

Une étude américaine s'est penchée sur les maladies aiguës et chroniques de l'appareil respiratoire relevées entre 1969 et 1975 chez les femmes de race blanche qui vivaient près de fonderies de cuivre dans huit régions<sup>15</sup>. Les deux auteurs ont dégagé une tendance statistiquement significative, soit une association entre des taux élevés de mortalité attribuables à des maladies respiratoires aiguës et l'augmentation de particules ambiantes en présence d'émissions de dioxyde de soufre, mais le taux de mortalité due aux maladies respiratoires chroniques ou aux cancers de l'appareil respiratoire n'était pas élevé. Certains facteurs de confusion pourraient expliquer cette différence et les auteurs se proposent d'en tenir compte dans l'avenir. Les habitudes de consommation de tabac demeuraient pour une bonne part inconnues dans la population étudiée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'absence de relations avec le cancer de l'appareil respiratoire pouvait être due au fait que les rejets des fonderies exerçaient peu d'effets par rapport à d'autres facteurs de risque. L'étude comportait certaines limites, notamment la petite taille de la population de base et l'absence de données complètes sur le contrôle de la pollution atmosphérique, de sorte que les données sur l'exposition aux constituants autres que les particules et le dioxyde de soufre étaient limitées.

### Analyse

Il est impossible pour l'instant de tirer des conclusions établissant un lien entre le cancer et les expositions liées à l'extraction et à la transformation du cuivre, sauf dans le cas de l'exposition par voie aérienne à l'arsenic et aux composés arsenicaux, qui sont considérés en tant que groupe comme des agents cancérigènes pour les humains<sup>14</sup>.

### Conclusions

La preuve la plus évidente d'une association entre le cancer et le travail dans l'industrie de l'exploitation minière et du traitement des métaux concerne le nickel. Des études menées dans divers endroits ont mis en évidence une augmentation des risques de cancers du poumon et du nez chez les travailleurs des affineries, des fonderies

et des ateliers de lessivage, de brûlage et de grillage d'autrefois. Il reste cependant toujours difficile de savoir où diriger les efforts de prévention. Il est impossible de tirer des conclusions définitives quant aux liens entre le cancer et les expositions dans les activités d'extraction et de traitement de l'or et du cuivre. Les résultats disponibles semblent indiquer qu'il faut effectuer d'autres études sur divers facteurs de risque professionnels et non professionnels possibles.

On encourage les équipes d'épidémiologie du travail à utiliser des études cas-témoins bien conçues comportant un important volet sur la santé au travail. L'expertise en santé au travail est particulièrement utile dans les cas où les données consignées sur la santé des travailleurs sont rares<sup>116,117</sup>. L'évaluation de l'exposition professionnelle doit faire appel à des mesures quantitatives adéquates fondées sur un échantillonnage prospectif représentatif (incluant l'emploi de données d'échantillonnage personnel), à une étude plus détaillée des zones particulières de travail et il faut tenir compte de l'intensité et de la relation dose-réponse. Les équipes d'enquête auraient intérêt à connaître à fond les aspects techniques des méthodes d'extraction et de traitement des métaux, de même que l'évolution des procédés et des expositions avec le temps.

Un grand nombre d'études ont été examinées. Les plans expérimentaux les plus solides sont ceux qui comprennent des mesures adéquates de l'exposition et ceux qui font appel à des populations témoins convenables ou qui prennent en compte de manière satisfaisante le tabagisme et l'exposition à d'autres substances cancérigènes.

### Références

1. The Mining Association of Canada. What metals and minerals mean to Canadians. Don Mills (Ontario):The Northern Miner; 1997.
2. Ressources naturelles Canada. Annuaire des minéraux du Canada, Ottawa, Les Éditions du gouvernement du Canada, 2004. URL : <http://www.nrcan-rncan.gc.ca/mms-smm/busi-indu/cmy-amc-fra.htm>

3. Whyte J, Brockelbank T, Cooke JS. Mining explained. Don Mills (Ontario): The Northern Miner; 1996.
4. Udd, John E. A century of achievement: the development of Canada's minerals industries. Montreal: Canadian Institute of Mining, Metallurgy and Petroleum; 2000.
5. L'Association minière du Canada. Rapport sur les progrès du développement minière durable 2005. Accessible : [http://www.mining.ca/www/media\\_lib/TSM\\_Publications/TSM\\_Progress\\_Report\\_2005/TSM\\_05\\_Report\\_FR.pdf](http://www.mining.ca/www/media_lib/TSM_Publications/TSM_Progress_Report_2005/TSM_05_Report_FR.pdf)
6. Gebel T. Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology [review]. Chem Biol Interact 1997;107:131-44.
7. Wang Z, Rossman TG. The carcinogenicity of arsenic. In: Toxicology of metals. Chang KW, Magos L, Suzuki T, editors. Boca Raton: CRC Press; 1996. p. 221-9.
8. Organisation mondiale de la santé. L'arsenic, Critères d'hygiène de l'environnement, n° 18. Genève : Organisation mondiale de la santé, 1981.
9. Lisella RS, Long KR, Scott HG. Health aspects of arsenicals in the environment. J Environ Health 1972;34: 511-8.
10. Strohrer G. Arsenic: opportunity for risk assessment. Arch Toxicol 1991;65:525-31.
11. Bates MN, Smith AH, Hopenhayn-Rich C. Arsenic ingestion and internal cancers: a review. Am J Epidemiol 1992;135:462-76.
12. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. Lancet 1988;1:414-5.
13. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. Environ Health Perspect 1977;19:109-19.
14. CIRC. 1999. Site Web du CIRC : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
15. Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibres, and cancer. Cancer Causes Control 1997;8:491-503.

16. Centre international de recherche sur le cancer. Silica, Some Silicates, Coal Dust and *para*-Aramid Fibrils. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 68. Lyon, France : CIRC; 1997.
17. Saffioti U. Lung cancer induction by crystalline silica. In: D'Amato R, Slaga T, Farland W. et al., editors. Relevance of animal studies to the evaluation of human cancer risk. New York (NY): Wiley-Liss; 1992. p. 51-69.
18. McDonald C. Silica, silicosis and lung cancer, an epidemiologic update. *Appl Occup Environ Hyg* 1995;10:1056-63.
19. Gee JB, Mossman BT. Mechanisms of pathogenicity by crystalline silica. In: Morgan WKC, Seaton A, editors. Basic mechanisms in occupational lung diseases including lung cancer and mesothelioma. *Occupational Lung Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 215-6.
20. Davis JMG. *In vivo* assays to evaluate the pathogenic effects of minerals in rodents. In: Guthrie GD, Mossman BT, editors. Health effects of mineral dusts. *Reviews in Mineralogy*. Mineralogical Society of America, 1993. p. 471-88.
21. Samet JM. Diseases of uranium miners and other underground miners exposed to radon. In: Rom WN, editor. *Environmental and occupational medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: Little, Brown and Company; 1992. p. 1085-91.
22. Cohen M, Bowser H, Costa M. Carcinogenicity and genotoxicity of lead, beryllium, and other metals. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T, editors. *Toxicology of metals*. Boca Raton: CRC Lewis; 1996. p. 253-84.
23. Kazantzis G. Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium, and titanium in carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1981;40:143-61.
24. Jensen AA, Tuchsén F. Cobalt exposure and cancer risk. *Crit Rev Toxicol* 1990; 20:427-37.
25. Steinhoff D, Mohr U. On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Exp Pathol* 1991;41:169-74.
26. Domingo JL. Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Res Environ Contam Toxicol* 1989;108:105-32.
27. Elinder CG, Friberg L. Cobalt. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk V, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. Vol 2, 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 211-32.
28. Lundgren KD, Ohman H. Pneumoconiose in der hametallindustrie. *Virchows Arch* 1954;325:259.
29. Bech AO, Kiplind MD, Heather JC. Hard metal disease. *Br J Ind Med* 1962;19:239-52.
30. Alexandersson R, Hogstedt C. Duosorsaker hos hardmetallarbetare [abstract]. In: *Nordiska Arbetsmiljo Motet* 1987;25:27-33.
31. Alexandersson R, Hogstedt C. Dodlighteten hos manliga harmetalarbetare Arbetmiljofondens Projekt Nr. 82-0846. Stockholm: Slutrapport; 1988.
32. Hogstedt C, Alexandersson R. Mortality among hard-metal workers in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:177-8.
33. Hogstedt C. Identification of cancer risks from chemical exposure: an epidemiologic program at the Swedish National Institute of Occupational Health. *Scand J Work Environ Health* 1988;14 (Suppl 1):17-20.
34. Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med* 1995;27:217-29.
35. Merchant B. Gold, the noble metal and the paradoxes of its toxicology. *Biologicals* 1988;26:49-59.
36. Rapson WS. Skin contact with gold and gold alloys. *Contact Dermatitis* 1985;13:56-65.
37. Gerhardsson L, Skerfving S. Concepts on biological markers and biomonitoring for metal toxicity. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T, editors. *Toxicology of metals*. Boca Raton: CRC Lewis; 1996. p. 81-107.
38. Centre international de recherche sur le cancer. Chromium, nickel and welding. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 49. Lyon : CIRC 1990.
39. Organisation mondiale de la santé. Nickel, Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC), Critères d'hygiène de l'environnement, n° 108. Genève : OMS; 1991.
40. Oller AR, Costa M, Oberdorster G. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;143:152-66.
41. Snow ET. Metal carcinogenesis: mechanistic implications. *Pharmacol Ther* 1992; 53:31-65.
42. Coogan TP, Latta DM, Snow ET, et al. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds. *Crit Rev Toxicol* 1989;19:341-84.
43. Costa M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991;31:321-37.
44. Sunderman FW, Jr. Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman FW, Jr., editor. *Nickel in the human environment*. Lyon : Publication scientifique du CIRC; 1984. p. 127-42.
45. USEPA. Health effects documents on nickel. Vol. 32. Ontario : Ministère du travail de l'Ontario; 1986.
46. Julian JA, Muir DCF. A study of cancer incidence in Ontario nickel workers. Rapport final inédit présenté au Comité des maladies professionnelles de la province de l'Ontario. 15 janvier 1996.
47. Christie NT, Tummolo DM, Klein CB, et al. Role of Ni(II) in mutation. In: Niebør E, Nriagu JO, editors. *Nickel and human health. Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons; 1992. p. 305-17.

48. Miura T, Patierno SR, Sakuramoto T, et al. Morphological and neoplastic transformation of C3H/10T1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989;14:65-78.
49. Zhong A, Troll W, Koenig K, et al. Carcinogenic sulphide salts of nickel and cadmium induce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer Res* 1990;50:7564-70.
50. The Nordic Expert Group (Kristjansson V, Kristensen P, Lundbert P, et al.) for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Nickel and nickel compounds. 119. Sverige (Suède):Arbetslivsintitutet & forfattarna (Institut national de la vie professionnelle); 1996.
51. Waldron HA, Scott A. Metals. In: Raffle PAB, Adams PH, Baxter PJ, et al., editors. *Hunter's diseases of occupations*. 8<sup>th</sup> ed. London: Edward Arnold; 1994 p. 90-138.
52. Deiss A, Lee GR, Cartwright GE. Hemolytic anaemia in Wolson's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:413-18.
53. Poirier LA, Littlefield NA. Metal interactions in chemical carcinogenesis. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T, editors. *Toxicology of metals*. Eds. Boca Raton: CRC Lewis; 1996. p. 289-98.
54. Izumi K, Kitaura K, Chone Y et al. Spontaneous kidney tumor in Long-Evans Cinnamon rats. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994 35:161.
55. Kato J, Kohgo Y, Sugawara N et al. Acceleration of hepatic injury by rapid influx of iron in a mutant strain of Long-Evans rats developing hepatocellular carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994;35:130.
56. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2003 TLVs and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents, biological exposure indices. Cincinnati (Ohio): ACGIH; 2003.
57. Van der Voet GB, Wolff RA. Human exposure to lithium, thallium, antimony, gold and platinum. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T, editors. *Toxicology of metals*. Boca Raton: CRC Lewis; 1996. p. 455-60.
58. Poulsen KH. Lode gold. In: Eckstrand OR, Sinclair WD, Thorpe RI, editors. *Geology of Canadian mineral deposit types*. Ottawa : Commission géologique du Canada; 1995. p. 323-82.
59. Ross M, Holan RP, Lamger AM, et al. Health effects of mineral dusts other than asbestos. In: Guthrie GD, Mossman BT, editors. *Reviews in minerology: health effects of mineral dusts*. Vol. 28. Washington (D.C.): Mineralogical Society of America; 1993. p. 361-407.
60. Noble JA. Ore mineralization in the Homestake Gold Mine, Lead, South Dakota. *Geol Soc Amer Bull* 1950; 61:221-52.
61. Gillam JD, Dement JM, Lemen RA, et al. Mortality patterns among hardrock gold miners exposed to an asbestiform mineral. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271:336-44.
62. McDonald JC, Gibbs GW, Liddell PDK, et al. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:271-7.
63. Brown DP, Kaplan SD, Zumwalde RD, et al. Retrospective cohort mortality study of underground gold mine workers. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, silicosis, and cancer*. New York: Praeger; 1986. p. 335-50.
64. Armstrong BK, McNulty JC, Levitt LJ, et al. Mortality in gold and coal miners in western Australia with special reference to lung cancer. *Br J Ind Med* 1979;36:199-205.
65. Muller J, Wheeler WC, Gentleman JF, et al. Study of mortality of Ontario miners 1955-1977, Part 1. Toronto et Ottawa : ministère du Travail de l'Ontario, Commission des accidents du travail de l'Ontario, Commission de contrôle de l'énergie atomique du Canada; 1983.
66. Muller J, Kusiak RA, Suranyi G, et al. Study of mortality of Ontario gold miners. Toronto et Ottawa : ministère du travail de l'Ontario, Commission des accidents du travail de l'Ontario, Université de Toronto, Toronto General Hospital; 1986.
67. Wyndham CH, Bezuidenhout BN, Greenacre MJ, et al. Mortality of middle aged white South African gold miners. *Br J Ind Med* 1986;43:677-84.
68. Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J, et al. Mortality from stomach cancer in Ontario miners. *Br J Ind Med* 1993;50:117-26.
69. Simonato L, Moulin JJ, Javelaud B, et al. A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine and refinery in France. *Am J Ind Med* 1994; 25:625-33.
70. de Klerk NH, Musk AW, Tetlow S. Preliminary study of lung cancer mortality among western Australia gold miners exposed to silica. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 (Suppl):66-8.
71. Reid PJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of white South African gold miners. *Occup Environ Med* 1996;53:11-16.
72. de Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in western Australian goldminers. *Occup Environ Med* 1998;55:243-8.
73. Hnizdo E, Murray J, Klempman S. Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax* 1997;52(3):271-5.
74. McGlashan ND, Harington JS, Chelkowska E. Changes in the geographical and temporal patterns of cancer incidence among black gold miners working in South Africa, 1964-1996. *Br J Cancer* 2003;88(9):1361-9.
75. Eisler R. Health Risks of Gold Miners: A Synoptic Review. *Environ Geochem Health* 2003; 25:325-45.
76. Comité des maladies professionnelles. Rapport présenté la Commission des accidents du travail sur le cancer de l'estomac chez les mineurs d'or de l'Ontario. Comité des maladies professionnelles; août 1996.

77. Heller JGH Consulting Inc. pour l'Ontario Mining Association. 26 février 1997. Rapport présenté la Commission des accidents du travail par l'Ontario Mining Association sur le rapport n° 16 du CMP. Sujet : Cancer de l'estomac possible chez les mineurs d'or de l'Ontario. 62 p.
78. Eckstrand OR. 1995. 27.1 Nickel-copper sulphide. Geology of Canadian mineral deposit types. Eckstrand OR, Sinclair WD, Thorpe RI, eds. Ottawa, Calgary, Vancouver: Commission géologique du Canada. p. 584-605.
79. Giblin PE. 1984. Chapter 1. History of exploration and development, of geological studies and development of geological concepts. In: The geology and ore deposits of the Sudbury structure. Pye EG, Naldrett AJ, Giblin PE, eds. Ministère des Ressources naturelles de l'Ontario : Toronto. p. 3-23.
80. Webb P and The Course Team.. Mining, ore processing and metal extraction. In: Metals 2. Resource exploitation. Milton Keynes (England): The Open University; 1996; p. 56-98.
81. Chovil A, Sutherland RB, Halliday M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1981; 38:327-33.
82. Morgan JG. Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Brit J Ind Med* 1958;15:224-34.
83. Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1973;12:32-41.
84. Bradford Hill A. Report to the Mond Nickel Company (Inédit). 1939.
85. Doll R, Morgan LG, Speizer FE. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. *Br J Cancer* 1970;4:54-63.
86. Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancer of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period at risk. *Br J Ind Med* 1977;34:102-5.
87. Kaldor J, Peto J, Easton D, et al. Models for respiratory cancer in nickel refinery workers. *J Natl Cancer Inst* 1986;77: 841-8.
88. Peto J, Cuckle H, Doll R, et al. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman FW, editor. Nickel in the human environment. Lyon : Publications scientifiques du CIRC n° 53; 1984. p. 37-46.
89. Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982;30:681-5.
90. Lessard R, Reed D, Maheux B, et al. Lung cancer in New Caledonia: a nickel smelting island. *J Occup Med* 1978;12:815-7.
91. Goldberg M, Goldberg P, Leclerc A, et al. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 1994;5:15-25.
92. Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:925-33.
93. International Nickel Co., Ltd. Nickel and its organic compounds. Rapport présenté au National Institute for Occupational Safety and Health. Octobre 1976.
94. Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananché B, Marquis N, Févotte J, Fontana JM. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(3):171-80.
95. Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71(4):245-50.
96. Egedahl R, Carpenter M, Lundell D. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med* 2001;58(11):711-5.
97. Sorahan T, Williams SP. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med* 2005;62(2):80-5.
98. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Exposure to Different Forms of Nickel and Risk of Lung Cancer. *Am J Epidemiol* 2002;156(12):1123-32.
99. Grimsrud TK, Berge SR, Marinsen JJ, Andersen A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit* 2003;5(2):190-7.
100. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005; 16(2):146-54.
101. Shannon HS, Walsh C, Jadon N, et al. Mortality of 11,500 nickel workers: extended follow-up and relationship to environmental factors. *Toxicol Ind Health* 1991;7:277-94.
102. Roberts RS, Julian JA, Muir DCF, et al. 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;5:975-93.
103. Roberts RS, Julian JA, Muir DCF, et al. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. I: methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol Ind Health* 1989;5:957-74.
104. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. [Review]. *Scand J Work Environ Health*. 1990;16 (1 Spec No):1-82.
105. Kirkham RV, Sinclair WD. Porphyry copper, gold, molybdenum, tungsten, tin, silver. In: Eckstrand OR, Sinclair WD, Thorpe RI, editors. Geology of Canadian mineral deposit types. Vol. 19. Ottawa : Commission géologique du Canada; 1995. p. 421-46.
106. Tokudome S, Kuratsune M. A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 1976;17:310-7.

- 
107. Ahlman K, Koskela RS, Kuikka P, Koponen M, Annanmaki M. Mortality among sulfide ore miners. *Am J Ind Med.* 1991;19(5):603-17.
  108. Chen R, Wei L, Huang H. Mortality from lung cancer among copper miners. *Br J Ind Med* 1993;50:505-9.
  109. Viren JR, Silvers A. Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994;20:125-138.
  110. Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF. Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2000 Mar 15;151(6):554-65.
  111. Enterline PE, Day R, Marsh GM. Cancer related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* 1995; 52:28-32.
  112. Chen R. An analysis program for occupational cohort mortality and update of cancer risk in copper miners. *Int J Occup Med Environ Health* 1996;9:301-8.
  113. Pershagen G. Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol* 1985;122:684-94.
  114. Marsh GM, Stone RA, Esmen NA, et al. A case-control study of lung cancer mortality in four rural Arizona smelter towns. *Arch Environ Health* 1998;53:15-28.
  115. Mattson ME, Guidotti TL. Health risks associated with residence near a primary copper smelter: a preliminary report. *Am J Ind Med* 1980;1:365-74.
  116. Rice CH. Retrospective exposure assessment: a review of approaches and directions for the future. In: Rappaport SM, Smith TJ, editors. *Exposure assessment for epidemiology and hazard control.* Chelsea (Michigan): Lewis; 1991. p. 185-97.
  117. Dosemeci M, Chen J-Q, Hearl F, et al. Estimating historical exposure to silica among mine and pottery workers in the People's Republic of China. *Am J Ind Med* 1983;24:55-66.

L'air renferme des milliers de composés chimiques organiques et inorganiques naturels et synthétiques, la plupart en concentration très faible. Bon nombre de ces composés seront examinés à fond dans la section sur les produits chimiques et décrits dans le glossaire. Les humains sont exposés à la pollution atmosphérique depuis des temps immémoriaux parce que le feu, une source de pollution de première importance, a été utilisé pratiquement partout dans le passé pour la cuisson et le chauffage. La majorité des polluants atmosphériques sont attribuables à la combustion de combustibles fossiles dans les véhicules à moteur, les usines, les centrales thermiques et les appareils de chauffage des maisons<sup>1,2</sup>.

Parmi les polluants atmosphériques, on distingue les polluants primaires et les polluants secondaires. Les polluants primaires sont rejetés directement dans l'air par des sources précises, comme l'industrie ou les véhicules à moteur. Certains polluants primaires peuvent être altérés par la lumière du soleil, la chaleur ou d'autres substances chimiques et forment alors des polluants secondaires.

Les polluants de l'air peuvent être sous formes solide (particules et fibres), liquide (gouttelettes) ou gazeuse, ou encore sous forme de vapeur. Les principaux polluants comprennent des particules de matière (PM) et certains gaz. Les oxydes d'azote (ou NO<sub>x</sub>) sont un groupe de gaz extrêmement réactifs formés lorsqu'on brûle du combustible à des températures très élevées. Les composés organiques volatils (COV) sont des composés ayant une pression de vapeur élevée et une pression d'eau basse. Il s'agit habituellement de solvants industriels. Les oxydes d'azote et les COV sont des composés organiques qui se transforment en vapeur ou en gaz sans réaction chimique et constituent des gaz précurseurs clés qui réagissent avec d'autres gaz en présence des rayons du soleil pour former l'ozone. L'ozone est un exemple de polluant secondaire et un des principaux éléments du smog qui, à son

tour, est un type important de pollution atmosphérique<sup>3</sup>.

Les PM proviennent de la combustion de carburant par les automobiles et par les centrales électriques, de la combustion du bois, des procédés industriels et des véhicules à moteur, comme les autobus et les camions<sup>4</sup>. Des particules peuvent aussi être formées dans l'atmosphère lorsque des polluants gazeux de l'air subissent certaines réactions chimiques. Les PM sont de taille microscopique et de composition chimique variée. Des exemples de PM sont les particules d'amiante, de fibre de verre, de silice, les poussières, les métaux lourds (p. ex. mercure et plomb), le pollen, les spores, les bactéries, les champignons, les fibres de coton et d'autres fibres. Plus les particules sont fines, plus grands sont les risques d'atteintes des voies respiratoires chez l'homme, car les particules sont alors plus facilement inhalées et se déposent dans les voies respiratoires. Ainsi, les particules dont le diamètre aérodynamique est supérieur à 10 µm sont filtrées par le nez et le pharynx, tandis que les plus petites peuvent pénétrer plus profondément dans les poumons. L'élimination des particules présentes dans les voies respiratoires supérieures se fait de façon efficace en quelques heures; lorsqu'elles se trouvent au fond des poumons, plusieurs jours, voire des mois, peuvent s'écouler avant qu'elles soient délogées par les macrophages alvéolaires<sup>5</sup>. Les particules d'un diamètre de 2,5 µm ou moins (PM<sub>2,5</sub>) ont récemment fait l'objet de nombreuses études et méritent d'être examinées de façon particulière étant donné qu'elles présentent aussi des concentrations plus élevées de nitrates, de composés organiques et de métaux de transition<sup>6</sup>. Des travaux récents, encore peu nombreux, ont mis au jour certaines associations, principalement des effets aigus, dans le cas des grosses particules (PM<sub>2,5-10</sub>). Plus récemment, plusieurs études ont évalué les effets sur la santé associés aux particules ultrafines, lesquelles ont un diamètre aérodynamique moyen inférieur à 0,1 µm. Les particules de matière sont une combinaison des émissions directes

et des réactions qui se produisent dans l'atmosphère; par conséquent, leur composition, contrairement à celle des gaz polluants courants, varie énormément d'une région à l'autre.

Les polluants atmosphériques gazeux les plus étudiés sont l'ozone (O<sub>3</sub>), le dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux (SO<sub>2</sub>), les oxydes d'azote (monoxyde d'azote (NO) et dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)) et le monoxyde de carbone (CO). Parce que le O<sub>3</sub> et le NO<sub>2</sub> sont moins solubles que les autres gaz irritants, ils peuvent pénétrer plus profondément dans les poumons jusqu'à des endroits où ils causent, respectivement, de l'inflammation et de l'œdème<sup>5</sup>. Les polluants ayant des propriétés cancérigènes comprennent le benzo[a]pyrène, le benzène, le butadiène-1,3, le formaldéhyde, le chloroforme, le chrome, d'autres métaux, les particules, surtout les PM<sub>2,5</sub>, et possiblement l'ozone<sup>7,8</sup>.

## Pollution de l'air intérieur

Contrairement à la perception courante, au Canada, l'air à l'intérieur des immeubles est souvent plus pollué que l'air extérieur. Toutefois, la pollution atmosphérique extérieure s'infiltré dans les immeubles, par conséquent, ces deux types de pollution ne s'excluent pas mutuellement. Les Canadiens passent près de 90 % de leur temps à l'intérieur<sup>9</sup>, d'habitude dans des immeubles bien isolés et hermétiques, ce qui constitue un environnement favorable à l'accumulation d'agents contaminants à cause de la faible quantité d'échanges d'air avec l'extérieur. Les composés organiques volatils (COV), par exemple, sont présents à des concentrations plus élevées à l'intérieur qu'à l'extérieur<sup>10</sup>. La pollution de l'air intérieur est un problème plus critique pour les nourrissons et les personnes âgées, puisqu'ils passent en moyenne plus de temps à l'intérieur et sont habituellement plus susceptibles aux effets nocifs d'une exposition environnementale. Ces personnes pourraient aussi être plus susceptibles aux effets de la pollution de l'air, étant donné qu'elles

risquent davantage d'être atteintes d'une maladie préexistante; de plus, le système immunitaire et les poumons des enfants n'ont pas encore atteint leur plein développement.

La fumée de tabac ambiante (FTA) a toujours été la principale source de pollution de l'air intérieur, et elle a un effet nocif autant sur la santé des fumeurs que sur celle des non-fumeurs<sup>11</sup>. La fumée de cigarette contient plus de quatre mille composés chimiques (incluant des métaux lourds comme le plomb et le cadmium, des pesticides et des engrais) qui sont absorbés par les plants de tabac à partir du sol<sup>12</sup>. La nicotine et environ la moitié des autres composés chimiques contenus dans la fumée du tabac sont naturellement présents dans les feuilles vertes du tabac. Les autres substances sont produites par des réactions chimiques lorsque le tabac est séché et brûlé. On sait qu'au moins une quarantaine de composés présents dans la fumée du tabac causent ou favorisent le cancer<sup>10</sup>. Les personnes exposées à la FTA inhalent du goudron, du monoxyde de carbone, de la nicotine, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et d'autres composés dangereux<sup>13</sup>.

Des contaminants biologiques de l'air extérieur, notamment des champignons, des poussières et des produits de combustion, constituent aussi des composantes importantes de la pollution de l'air intérieur<sup>14</sup>. Il a été démontré que le radon augmente le risque de cancer du poumon; ce gaz radioactif d'origine naturelle est examiné dans la section du présent ouvrage qui porte sur le rayonnement. Il a été établi que le radon est la deuxième principale cause du cancer du poumon, après le tabagisme<sup>15</sup>.

## Pollution atmosphérique extérieure

Comme nous l'avons mentionné plus haut, dans la plupart des régions, les émissions des véhicules automobiles représentent la source la plus importante de pollution atmosphérique, souvent apparente sous forme de smog<sup>10</sup>. D'autres sources importantes de pollution sont les procédés industriels et la combustion de combustibles fossiles pour produire l'électricité. Le smog

est un mélange d'ozone troposphérique, de particules, d'aérosols acides, d'oxydes de soufre et de composés sulfatés associés, d'oxydes d'azote, de COV et de monoxyde de carbone. Le NO<sub>2</sub>, un gaz irritant de couleur brun foncé qui donne au smog sa couleur caractéristique brun jaunâtre, a été associé, en tant qu'indicateur de la pollution atmosphérique reliée à la circulation automobile, à une augmentation modeste du risque de cancer du poumon<sup>16-18</sup>.

Il existe deux types de smog : le smog photochimique et le smog sulfureux. Le smog photochimique est le type de pollution produite par l'action du soleil sur les émissions des véhicules automobiles. Les niveaux d'ozone, indice de ce type de pollution, sont plus élevés pendant l'été et atteignent leur maximum entre 12 h et 18 h. Les concentrations d'ozone troposphérique dépassent parfois les normes actuelles de qualité de l'air dans certaines régions du Canada, comme le corridor Windsor-Québec, la vallée du bas Fraser en Colombie-Britannique et la région atlantique sud<sup>10</sup>.

Le smog sulfureux, constitué principalement de SO<sub>2</sub>, provient de la combustion des combustibles fossiles contenant du soufre comme le charbon et le pétrole. Les principales sources de pollution de l'air extérieur sont les centrales électriques, les fonderies et les raffineries de pétrole (ces trois sources représentant > 80 % de la pollution totale). Les épisodes de smog sulfureux sont plus fréquents l'hiver, probablement à cause des besoins plus grands en chauffage, des inversions atmosphériques associées à la formation de brouillard et des concentrations plus élevées de polluants primaires tels que le SO<sub>2</sub> et la suie<sup>5</sup>.

La combustion des combustibles fossiles est aussi la principale source des pluies acides et des gaz à effet de serre. Le SO<sub>2</sub> rejeté dans la haute atmosphère par les cheminées interagit avec l'eau, le soleil et les ions chimiques pour former une variété de particules acides, les sulfates, qui sont une composante importante de l'ensemble des PM et jouent un rôle dans la genèse des pluies acides<sup>19</sup>. Le gaz carbonique, le méthane et les chlorofluorocarbones (autres

sous-produits importants de la combustion des combustibles fossiles) renvoient vers la terre les rayons infrarouges qui, normalement, devraient s'échapper dans l'atmosphère et retourner dans l'espace<sup>5</sup>.

Certains facteurs, comme la densité de la population, le taux d'industrialisation, les normes locales d'émission, les saisons, les conditions climatiques et météorologiques, influent sur les concentrations des différents contaminants de l'air extérieur<sup>10</sup>. Les polluants atmosphériques sont transportés par les vents et peuvent atteindre des régions situées à des milliers de kilomètres des centres urbains et industriels, comme l'Arctique.

Les prochains chapitres traitent de la fumée de tabac ambiante (la plus importante source de PM<sub>2,5</sub> à l'intérieur)<sup>11</sup> et de la pollution atmosphérique extérieure. Le chapitre sur la pollution atmosphérique extérieure souligne certaines des difficultés de caractérisation de l'exposition et examine la relation entre la pollution de l'air extérieur et le cancer.

## Références

1. Godish T. Air Quality. 4<sup>th</sup> ed. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC; 2004.
2. Comité Canada – États-Unis de la qualité de l'air. Accord Canada – États-Unis sur la qualité de l'air : Rapport d'étape 2004. Ottawa : Environnement Canada; 2004. N° de cat. En40-388/2004F.
3. Santé Canada et Environnement Canada. Objectifs nationaux de qualité de l'air ambiant sur l'ozone troposphérique. Rapport d'évaluation scientifique. 1999. ISBN 0-662-28042-3. N° de catalogue : En42-17/7-2-1999F. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/naaqo-onqaa/ground\\_level\\_ozone\\_tropospherique/summary-sommaire/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/naaqo-onqaa/ground_level_ozone_tropospherique/summary-sommaire/index-fra.php)
4. Santé Canada – Objectifs nationaux de qualité de l'air ambiant quant aux matières particulaires – Partie 1 Rapport d'évaluation scientifique. Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1999. ISBN 0-662-26715-X Cat

- H46-2/98-220-1E. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/naaqo-onqaa/particulate\\_matter\\_materies\\_particulaires/summary-sommaire/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/naaqo-onqaa/particulate_matter_materies_particulaires/summary-sommaire/index-fra.php)
5. Brooks S, Gochfeld M, Herzstein J, et al. Environmental medicine. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book Inc.; 1995.
  6. Pritchard RJ, Ghio AJ, Lehmann JR, Winsett DW, Tepper JS, Park P. Oxidant generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increase with the concentrations of associated metals. *Inhal Toxicol* 1996;8:457-77.
  7. Cohen AJ, Pope CA. Lung cancer and air pollution. *Environ Health Perspect*, 1995;103 (Suppl 8):219-24.
  8. Shy CM. Air pollution. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. 407-417.
  9. Leech JA, Wilby K, McMullen E, Laporte K. Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada : Description de la méthodologie et de la population étudiée. *Maladies chroniques au Canada*. 1996;17(3-4):118-23. [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcc/17-3/d\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcc/17-3/d_f.html)
  10. Santé Canada. La santé et l'environnement – Partenaires pour la vie, Ottawa, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1997. Cat.: H49-112/1997F.
  11. Santé Canada. Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences, Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa, avril 1987, Cat. H46-2/90-156F.
  12. U.S. Department of Health and Human Services (2005). Report on Carcinogens. 11<sup>th</sup> Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html>.
  13. National Cancer Institute. Smoking and Tobacco Control Monograph 10: Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. Bethesda, MD;1999. <http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10/index.html>.
  14. Comité de rédaction. Les maladies respiratoires au Canada, Santé Canada, Ottawa, Canada, 2001, Catalogue H35-593/2001F.
  15. <http://www.surgeongeneral.gov/pressreleases/sg01132005.html>
  16. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000;11(5):487-495.
  17. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vignataglianti F, Veglia F, Airoidi L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E E, Agudo A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Cirera L, Quiros JR, Berglund G, Manjer J, Forsberg B, Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R, Riboli E. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health*. 2007 Feb 15;6:7.
  18. Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005 Jul;62(7):453-60.
  19. Derwent RG and Malcolm AL. Photochemical Generation of Secondary Particles in the United Kingdom. In: Brown LM, Collings N, Harrison RM, Maynard AD, Maynard RL, editors. *Ultrafine Particles in the Atmosphere*. London: Imperial College Press; 2003. 103-22.

---

# La fumée de tabac ambiante (FTA)

---

Kenneth C. Johnson

---

Il a été établi que la fumée de tabac ambiante (FTA), aussi appelée fumée secondaire ou tabagisme passif, est un facteur de risque causal d'un certain nombre de problèmes de santé, principalement cardiovasculaires, respiratoires et liés au cancer. La FTA est un mélange de fumée principale et de fumée latérale : la fumée latérale est celle qui émane directement de l'extrémité de la cigarette, tandis que la fumée principale est celle que le fumeur expire dans l'air. Plus de 50 études, réalisées entre 1980 et 2005, ont examiné la relation entre le cancer du poumon et l'exposition à la FTA et, au cours des 20 dernières années, au moins huit comités d'experts ont conclu de façon indépendante que la FTA cause le cancer du poumon chez les personnes qui n'ont jamais fumé. Une méta-analyse récente (synthèse systématique) des études sur le risque de cancer du poumon chez des femmes qui n'avaient jamais fumé, mais dont le conjoint fumait, a estimé que le risque relatif (RR) s'établissait à 1,24 (c.-à-d. une augmentation de 24 % du risque comparativement aux femmes dont le conjoint n'avait jamais fumé). Des méta-analyses récentes du risque de cancer du poumon associé à la FTA en milieu de travail ont estimé qu'il y avait une augmentation de 19 % et de 39 % du risque de cancer du poumon chez les personnes qui n'avaient jamais fumé mais qui étaient exposées régulièrement à de la fumée secondaire dans leur milieu de travail. Dans les cas où l'exposition à la FTA a été examinée à la fois à la maison et en milieu de travail, il a été établi que le risque croît avec l'exposition; le risque relatif résumé de cancer du poumon des femmes n'ayant jamais fumé et étant les plus exposées à la FTA pendant toute leur vie, à la fois à la maison et en milieu de travail, a été estimé à 1,78 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,49-2,12) et, dans le cas des femmes qui se trouvaient dans la catégorie d'exposition professionnelle la plus élevée, le risque relatif résumé s'établissait à 2,25 (IC à 95 % : 1,81-2,79).

Plus récemment, un nombre croissant d'articles scientifiques ont été consacrés à la relation éventuelle entre la FTA et le cancer du sein, et on dénombre aujourd'hui plus de 20 études publiées sur le sujet. Une méta-analyse récente a révélé que l'exposition régulière à la FTA chez les femmes qui n'avaient jamais fumé au cours de leur vie était associée à un risque accru de cancer du sein (estimation groupée du risque résumé de 1,27 (IC à 95 % : 1,11-1,45). L'estimation du risque dans les cinq études comprenant une évaluation plus complète de l'exposition (données quantitatives à long terme sur les trois principales sources d'exposition passive à la fumée : exposition pendant l'enfance, exposition à l'âge adulte, à domicile et au travail) s'établissait à 1,90 (IC à 95 % : 1,53-2,37); tandis que dans les 14 études où les mesures de l'exposition à la FTA étaient moins complètes, il s'établissait à 1,08 seulement (IC à 95 % : 0,99-1,19). Le risque global de cancer du sein associé à la FTA avant la ménopause était de 1,68 (IC à 95 % : 1,33-2,12), et il était de 2,19 (IC à 95 % : 1,68-2,84) dans les cinq études qui intégraient trois sources d'exposition. Chez les femmes qui avaient déjà fumé, le risque estimatif de cancer du sein s'établissait à 1,53 (IC à 95 % : 1,22-1,91) comparativement aux femmes n'ayant jamais subi d'exposition active ni d'exposition passive régulière à la fumée de tabac; il s'établissait à 2,08 (IC à 95 % : 1,44-3,01) dans les cas d'évaluation plus complète de l'exposition passive. Bien que le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ait conclu en 2002 que les données globales sur la FTA et le cancer du sein n'évoquaient pas une relation causale, en 2005, l'Environmental Protection Agency de la Californie est devenue le premier organisme soucieux de l'hygiène du milieu à évaluer l'association entre le cancer du sein avant la ménopause et la FTA et à juger les preuves concluantes.

La relation entre la FTA et d'autres types de cancer a été moins bien étudiée. Les données provenant de quelques études sur le cancer du cerveau chez l'adulte et la

FTA ne sont pas concluantes. Les études sur les cancers infantiles ont donné des résultats équivoques et sont probablement minées par des biais importants liés au rappel et à la participation; il existe un nombre limité d'études sur la relation avec les autres cancers. La FTA pourrait revêtir une importance particulière au Canada, en raison de la rigueur du climat, qui oblige à passer une grande partie de l'année à l'intérieur dans des espaces fermés où la ventilation est limitée. En raison du nombre important de personnes qui ont été exposées régulièrement, même de faibles augmentations du risque individuel associé à l'exposition à la FTA pourraient avoir des répercussions sur un grand nombre de Canadiens. Il existe des preuves convaincantes qui justifient la mise en place de nouvelles mesures destinées à réduire l'exposition à la FTA au Canada.

## Introduction

Les effets sur la santé de la fumée de tabac ambiante (FTA) ont fait l'objet d'un grand nombre d'études et de plusieurs revues approfondies au cours des vingt-cinq dernières années<sup>1,2</sup>. La FTA a été reconnue comme un facteur de risque causal de plusieurs problèmes de santé. Plus de 50 études<sup>3</sup>, ainsi que plusieurs groupes d'experts<sup>1-5</sup> se sont penchés sur la relation entre la FTA et le cancer du poumon. Il existe actuellement plus de 20 études publiées sur le cancer du sein et la FTA<sup>3</sup>, plus de 30 sur les cancers infantiles et l'exposition par les parents<sup>3</sup> et quelques études sur le cancer du cerveau<sup>3</sup>. On a également fait état d'études sur les cancers de la fosse nasale, de la tête et du cou, de l'estomac, du col de l'utérus, de la vessie et sur la leucémie chez l'adulte<sup>3,6,7</sup>. On dispose de très peu d'information sur une relation éventuelle entre la FTA et l'apparition d'autres cancers. Une étude n'a fait ressortir aucune association avec le cancer de la vessie, et une étude a signalé des résultats variables<sup>8,9</sup>.

Dans cette revue, nous aborderons d'abord l'importance d'étudier la relation entre la FTA et le cancer, les risques de cancer associés au tabagisme actif, les différences dans les composantes de la fumée primaire et de la fumée secondaire, la mesure de l'exposition individuelle, l'exposition de la population à la fumée secondaire et l'importance particulière de la FTA au Canada en raison de la rigueur du climat. Ensuite, nous analyserons l'association entre la FTA et le cancer du poumon, en soulignant les difficultés inhérentes à l'étude de cette relation, les méta-analyses récentes de l'exposition par le conjoint et de l'exposition en milieu de travail, et l'ensemble plus restreint d'études, pour la plupart récentes, qui tentent d'estimer de façon quantitative l'exposition domestique et professionnelle à la FTA pendant toute la vie. Troisièmement, nous examinerons plus en profondeur la question du cancer du sein et de la FTA, un domaine où les connaissances sont en train de progresser rapidement et pourraient revêtir une importance considérable pour la santé publique. Cela peut aussi nous aider à mieux comprendre les causes du cancer du sein. Les recherches sur les cancers infantiles et la FTA, dont les résultats sont équivoques, et les recherches sur la FTA et le cancer du cerveau chez l'adulte, qui sont limitées, seront abordées rapidement par la suite. Le chapitre se termine sur une brève analyse des initiatives de santé publique destinées à réduire l'exposition à la FTA.

### **Méthodes et contexte des études épidémiologiques examinées**

Nous avons effectué une recherche dans MEDLINE (mots clés : *passive smoking, second-hand smoke, environmental tobacco smoke* et *cancer*) afin de trouver des études sur les risques de cancer chez les personnes qui n'avaient jamais fumé et qui avaient des antécédents d'exposition domestique et professionnelle à la FTA au cours de leur vie.

Il est souvent difficile de caractériser de vastes corpus disparates de données épidémiologiques de qualité variable. Les résultats présentés ici relativement au cancer du poumon et au cancer du sein sont fondés sur des méta-analyses structurées publiées, alors que nous disposons d'analyses moins rigoureuses et

plus descriptives pour les autres sièges du cancer. La qualité des études incluses dans une méta-analyse influera sur la qualité de cette dernière et, dans ce domaine d'étude, on a souvent observé une classification erronée de l'exposition à la FTA dans les études individuelles, ce qui a des répercussions sur les méta-analyses.

### **Contexte**

#### **Recherche sur la FTA et ses effets sur la santé**

Les premières revues détaillées portant sur la FTA et les risques pour la santé ont été effectuées de façon indépendante en 1986 par le National Research Council des États-Unis<sup>1</sup> et le Surgeon General des États-Unis<sup>4</sup>. Les auteurs de ces deux revues ont conclu que la FTA pouvait causer le cancer du poumon chez des personnes qui n'avaient jamais fumé. En 1993, l'Environmental Protection Agency des États-Unis a produit un rapport volumineux<sup>10</sup> fondé sur deux fois plus d'études que celles qui étaient disponibles en 1986. Au cours des six années suivantes, cinq autres revues approfondies ont été publiées par le National Health and Medical Research Council de l'Australie<sup>11</sup>, le Department of Health du Royaume-Uni<sup>12</sup>, l'Environmental Protection Agency de la Californie (Cal/EPA)<sup>2</sup>, l'Organisation mondiale de la Santé<sup>13</sup> et le National Toxicology Program des États-Unis<sup>14</sup>. Dans le cadre de sa série de monographies portant sur l'évaluation des risques cancérigènes pour l'humain, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a publié en 2004 un document intitulé *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking* (volume 83)<sup>5</sup>.

En 2005, la Cal/EPA a mis à jour son évaluation antérieure des effets sur la santé, comprenant des résumés fondés sur une approche tenant compte du poids de la preuve<sup>3</sup>. À l'issue de cet examen, elle a conclu qu'il existait des données suffisantes établissant le lien de causalité entre l'exposition à la FTA et les effets sur la santé suivants (autres que le cancer) :

- **effets sur le développement** – croissance fœtale réduite, faible poids la naissance, mort subite du nourrisson (MSN) et accouchement prématuré;

- **effets sur l'appareil respiratoire** – infections aiguës des voies respiratoires inférieures (p. ex. bronchite et pneumonie) chez les enfants, induction et exacerbation de l'asthme chez les enfants et les adultes, symptômes respiratoires chroniques chez les enfants, irritation oculaire et nasale chez les adultes, infections de l'oreille moyenne;
- **effets cardiovasculaires** – mortalité par cardiopathie, morbidité associée aux cardiopathies aiguës ou chroniques et altération des propriétés des vaisseaux<sup>3</sup>.

Les auteurs du rapport ont également conclu qu'il existait des données évoquant d'autres risques, notamment les suivants : avortement spontané, retard de croissance intra-utérin, impacts négatifs sur la cognition et le comportement, sensibilisation allergique, diminution de la croissance de la fonction pulmonaire, effets indésirables sur la fertilité et la fécondité, risque élevé d'accident vasculaire cérébral, symptômes respiratoires chroniques chez les adultes<sup>3</sup>.

#### **Tabagisme actif et cancer**

L'intérêt que suscite la question de la FTA et du cancer n'est pas surprenant, étant donné la relation de causalité démontrée entre le tabagisme actif et un certain nombre de cancers. Dans sa monographie publiée en 1986, le CIRC a indiqué que le tabagisme causait les cancers du poumon, du larynx, de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage (carcinome épidermoïde), du pancréas, de la vessie et du bassinot du rein<sup>15</sup>. Les risques relatifs observés se situaient entre une augmentation de trois ordres de grandeur dans le cas du cancer du pancréas et de vingt ordres de grandeur dans le cas du cancer du poumon. Dans son évaluation de 2002, le groupe d'experts du CIRC a conclu que, de plus, il existait maintenant des indications suffisantes en faveur d'une relation causale entre le tabagisme et les cancers des fosses nasales et des sinus paranasaux, de l'œsophage (adénocarcinome), de l'estomac, du foie, du rein (hypernéphrome), du col utérin ainsi que la leucémie myéloïde. Les risques relatifs observés pour ces autres cancers

reflétaient généralement des augmentations de deux à trois ordres de grandeur<sup>5</sup>. On estime ainsi que le tabagisme actif serait à l'origine d'environ 45 % des cas de cancer chez les hommes et de 22 % chez les femmes aux États-Unis<sup>16</sup>. En 2002, plus de 36 000 décès (16,3 %) ont été attribués au tabagisme actif au Canada<sup>17</sup>. Il s'agissait surtout de décès dus au cancer et aux coronaropathies.

### **Toxicité de la fumée secondaire comparativement à la fumée inhalée par le fumeur**

Étant donné qu'entre les bouffées la cigarette brûle à une température bien inférieure (ce qui entraîne une combustion moins complète) et qu'une plus grande quantité de tabac est pyrolysée (par gramme de tabac) lorsque le feu couve que pendant l'inhalation (bouffée de 2 secondes comparativement à un intervalle de 60 secondes entre les bouffées), la fumée latérale d'une cigarette qui brûle contient de plus grandes quantités de plus de 40 agents cancérigènes connus et de dizaines d'agents cancérigènes possibles ou probables que le même volume de fumée principale. Par exemple, par gramme, la fumée latérale non diluée contient de 13 à 30 fois plus de nickel que la fumée principale non diluée provenant d'une cigarette sans filtre, jusqu'à 50 fois plus de formaldéhyde, de 2,5 à 3,5 fois plus de cadmium, etc.<sup>10,18</sup> La plupart des Canadiens fument des cigarettes munies d'un filtre, lequel réduit l'exposition à certains agents cancérigènes dans la fumée principale mais ne réduirait en rien la nocivité de la fumée latérale. Ainsi, si la comparaison se fondait sur les cigarettes munies d'un filtre, le rapport entre les agents cancérigènes présents dans la fumée secondaire et dans la fumée principale serait généralement plus élevé. En outre, environ 80 % du tabac contenu dans une cigarette est habituellement brûlé entre les bouffées, de sorte que la pollution intérieure engendrée par la fumée de tabac provient surtout de la fumée latérale<sup>1</sup>.

Toutefois, étant donné que la fumée latérale est diluée par l'air ambiant, la concentration réelle et, partant, l'exposition aux agents cancérigènes présents dans la fumée latérale sont considérablement plus faibles que dans le tabagisme actif. En outre, la

concentration de fumée latérale dans l'air dépend d'autres facteurs, notamment : la superficie de la pièce, le taux de renouvellement d'air, le nombre de fumeurs présents dans la pièce et le nombre de cigarettes fumées. Habituellement, les non-fumeurs inhalent beaucoup moins de fumée de tabac que les fumeurs et sont exposés à des concentrations beaucoup plus faibles parce que, si le rythme de la respiration est le même, les fumeurs inhalent 35 ml par bouffée à une plus forte concentration, tandis que les fumeurs passifs inhalent environ 1 litre par respiration, à de plus faibles concentrations. On estime que l'exposition passive à la fumée chez les non-fumeurs représente, en moyenne, environ un pour cent de l'exposition à la fumée chez un fumeur actif, mais cette estimation est fondée principalement sur les taux de cotinine (un marqueur de l'exposition à la nicotine) mesurés dans l'urine<sup>10,19</sup>. Il est beaucoup plus difficile de mesurer l'exposition relative aux agents cancérigènes entre les fumeurs et les non-fumeurs. Par exemple, une étude récente des métabolites de la 4(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), un agent cancérigène spécifique du tabac, a révélé que les épouses non-fumeuses qui subissent une exposition passive à la fumée de leur conjoint fumeur présentaient une concentration urinaire moyenne des métabolites de la NNK correspondant à 5,6 % de celle de leur conjoint, et une concentration de cotinine correspondant à 0,6 % de celle de leur conjoint<sup>20</sup>.

### **Exposition à la FTA au Canada**

La FTA pourrait revêtir une importance particulière pour les Canadiens qui, en raison de la rigueur du climat, passent une grande partie de l'année à l'intérieur. L'exposition aux contaminants de l'air intérieur, comme la FTA, dépend directement du nombre de renouvellements d'air à l'heure<sup>21</sup>. Un nombre supérieur de renouvellements d'air par temps froid entraîne une augmentation des coûts de chauffage, de sorte que le nombre de renouvellements d'air est maintenu au minimum acceptable, qui se limite généralement au contrôle de l'humidité et des odeurs<sup>22</sup>.

Près de 5,0 millions de Canadiens âgés de 15 ans ou plus (19 %) étaient des fumeurs

actifs en 2005 (16 % des femmes et 22 % des hommes)<sup>23</sup>. Ils fumaient en moyenne 15,7 cigarettes par jour<sup>23</sup>. En outre, il y avait plus de 7,3 millions d'anciens fumeurs (28 % de la population adulte)<sup>23</sup>. Par conséquent, un grand nombre de non-fumeurs canadiens sont toujours, ou étaient jusqu'à récemment, exposés régulièrement à la FTA à la maison (en tant qu'enfants ou adultes), dans leur milieu de travail et/ou socialement. En raison du grand nombre de personnes qui ont été exposées régulièrement, même de faibles augmentations du risque individuel associé à l'exposition à la FTA pourraient avoir des conséquences importantes sur un grand nombre de Canadiens.

Un moins grand nombre de Canadiens sont exposés à la FTA à la maison et au travail<sup>24</sup>. En 1996-1997, le tiers des enfants canadiens de moins de 12 ans (près de 1,6 million d'enfants), plus de 50 % des enfants des familles à faible revenu et 85 % des enfants vivant dans un ménage comptant un fumeur quotidien étaient exposés régulièrement à la FTA à la maison<sup>25</sup>. En 2005, la proportion des enfants canadiens âgés de moins de 12 ans qui étaient régulièrement exposés à la FTA au foyer avait diminué et s'établissait à 9 %<sup>23</sup>.

Le Système national de surveillance accrue du cancer (SNSAC) a établi des estimations du pourcentage de Canadiens qui ont été exposés régulièrement à la FTA à un moment donné dans leur vie<sup>26</sup>. Le SNSAC a recueilli des données auprès d'un échantillon de population de plus de 5 000 sujets témoins âgés de 20 à 74 ans, issus de huit provinces canadiennes (Terre-Neuve, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Alberta et Colombie-Britannique) pour la période 1994-1997. Dans l'ensemble, 50 % des femmes avaient fumé activement à un certain moment dans leur vie, alors que 25 % étaient toujours des fumeuses au moment de l'entrevue. Sur les 50 % de femmes qui n'avaient jamais fumé, 84 % ont indiqué avoir vécu avec un fumeur pendant leur enfance ou à l'âge adulte ou encore avoir travaillé pendant au moins un an dans un milieu où leurs collègues fumaient régulièrement dans leur environnement immédiat. Le nombre médian d'années d'exposition passive

signalé chez les femmes qui n'avaient jamais fumé s'établissait à 27<sup>27</sup>. Le profil d'exposition à la FTA de ces participantes pourrait différer de celui de la population canadienne si certains facteurs corrélés au comportement tabagique (situation socio-économique, âge, etc.) influent sur la participation.

### **Exposition à la FTA dans divers milieux**

De nombreuses études ont examiné les niveaux d'exposition à la FTA dans différents environnements, et plusieurs synthèses de ces études ont été publiées. Près de 100 études ont été examinées par Guerin et coll. en 1992<sup>28</sup>. Les études sur l'exposition à la FTA ont systématiquement montré que l'exposition est particulièrement élevée dans les bars<sup>29</sup>. Des mesures directes de certains contaminants spécifiques de l'air, comme la nicotine, le monoxyde de carbone et les particules fines, de même que les mesures des taux de cotinine sérique et urinaire chez les non-fumeurs qui travaillent dans des bars indiquent également des expositions élevées.

Dans une analyse qui faisait la synthèse des études publiées sur l'exposition passive à la fumée dans le milieu de travail, Siegel<sup>30</sup> s'est basé sur les revues existantes et a établi que les niveaux mesurés de fumée de tabac dans les bars étaient de 4,4 à 4,5 fois plus élevés que dans les résidences comptant au moins un fumeur, et entre 3,9 et 6,1 fois plus élevés que dans les bureaux. Chaque estimation de l'exposition en milieu de travail était fondée sur 10 à 22 études différentes. Une analyse récente des études qui examinaient les concentrations moyennes de nicotine a déterminé que les taux de nicotine se situaient généralement entre 1 et 3 µg/m<sup>3</sup> dans les maisons, entre 2 et 6 µg/m<sup>3</sup> dans les bureaux, entre 3 et 8 µg/m<sup>3</sup> dans les restaurants et entre 10 et 40 µg/m<sup>3</sup> dans les bars<sup>28</sup>. (Le lecteur trouvera d'autres informations sur l'exposition à la FTA sur le site Web suivant [en anglais seulement] : [http://www.repace.com/fact\\_exp.html](http://www.repace.com/fact_exp.html)).

### **Difficultés inhérentes à l'étude de la FTA et du cancer**

Plusieurs difficultés inhérentes à l'étude de la FTA et du cancer contribuent à l'incertitude qui entoure l'ampleur du risque lié

à la FTA; ces difficultés comprennent la taille de l'échantillon, la quantification de l'exposition à la FTA, les augmentations relativement limitées du risque relatif, les erreurs de classification des personnes qui ont déjà fumé, les différences socio-économiques entre les fumeurs et les non-fumeurs et le nombre limité d'études qui ont recueilli des données autres que celles relatives à l'exposition à la FTA due au conjoint.

### **Taille de l'échantillon**

La taille insuffisante de l'échantillon constitue une limite dans plusieurs études relatives à la FTA, en particulier celles qui portent sur le cancer du poumon. Parmi les personnes qui n'ont jamais fumé, le cancer du poumon est une maladie rare, qui frappe environ 12 femmes pour 100 000 par année<sup>31</sup>. En revanche, on estime qu'au Canada, en 2002, 90 % des cancers du poumon chez les hommes et 63 % chez les femmes auraient été attribuables au tabagisme actif<sup>17</sup>. Par conséquent, il est extrêmement difficile et coûteux d'obtenir un échantillon de plusieurs centaines de personnes qui n'ont jamais fumé mais ont été atteintes d'un cancer du poumon. Premièrement, plus de 60 % des candidats potentiels se révéleront inadmissibles mais, en général, il faudra les interviewer pour le déterminer. Deuxièmement, le cancer du poumon a une létalité importante, de sorte qu'il faut détecter et interroger rapidement les cas, et certains décéderont cependant avant l'entrevue. (L'utilisation de personnes agissant comme des répondants substitués n'est probablement pas valide lorsqu'il s'agit de décrire l'exposition historique à la FTA dans le milieu de travail ou pendant l'enfance). Troisièmement, il faut utiliser une population de taille très importante pour être en mesure de terminer la collecte des données dans un délai approprié. Jusqu'ici, l'échantillon le plus important a été celui de l'étude du CIRC (650 cas et 1 300 témoins), qui se déroulait dans 12 centres de recherche situés dans sept pays différents. Les différences dans les méthodologies utilisées dans les divers centres (p. ex. types de sujets témoins), ainsi que dans l'environnement et le climat, et aussi dans les pratiques de travail ont pu réduire la cohérence des résultats.

### **Quantification de l'exposition à la FTA**

La quantification de l'exposition à la FTA est une tâche complexe qui dépend de nombreux facteurs, dont la durée de l'exposition, la taille de la pièce, la saison, la ventilation et la source de l'exposition. Les chercheurs ont élaboré des questionnaires fournissant des mesures valides de l'exposition à la FTA<sup>32</sup>, qui correspondent à des biomarqueurs de l'exposition à la fumée de tabac, comme les taux de cotinine urinaire. Les coefficients de corrélation pour l'association entre les estimations de l'exposition fondées sur le questionnaire et les concentrations des biomarqueurs sont cependant bas, variant entre 0,19 et 0,29. L'exposition historique à la FTA est difficilement mesurable, étant donné qu'il n'existe aucun biomarqueur qui permet d'estimer les niveaux d'exposition à long terme<sup>32</sup>. La plupart des études ont utilisé comme unique mesure le fait de vivre avec un conjoint fumeur. Des études plus raffinées ont évalué l'usage du tabac dans les milieux domestique, social et professionnel des sujets, sur une base annuelle à compter de l'enfance. En revanche, vu que les personnes qui fument le font en général pendant une longue période et selon un profil constant (généralement un certain nombre de cigarettes par jour, à des intervalles réguliers), il est possible que ces indices simples de l'exposition historique (années-fumeur d'exposition à la FTA) permettent d'obtenir suffisamment d'information pour déceler les risques importants et distinguer, pour la majeure partie de la population, des différences relatives dans l'exposition globale.

### **Augmentations faibles du risque relatif**

Les augmentations du risque relatif associées à l'exposition à la FTA seront habituellement modestes, témoignant du fait que l'exposition moyenne globale aux agents cancérigènes est plus faible dans le cas de la FTA que dans le tabagisme actif. Les estimations du risque relatif (RR) de cancer du poumon associé à la FTA étant d'environ 1,2 pour l'exposition par le conjoint chez les femmes (femmes qui ne fument mais vivent avec un conjoint qui fume)<sup>5</sup>, on peut se demander si un biais, même léger, dans les études pourrait expliquer l'augmentation observée. Par

exemple, des erreurs dans la classification du statut à l'égard du tabagisme pourraient introduire un biais.

### **Classification erronée des personnes ayant déjà fumé**

Un faible pourcentage de personnes qui ont déjà fumé indiqueront qu'elles n'ont jamais fumé. Étant donné que le tabagisme entraîne un risque relatif élevé de cancer du poumon, même une légère erreur de classification de cette nature pourrait accroître le risque de cancer du poumon chez les individus classés comme non-fumeurs et donc réduire le risque relatif entre ce groupe et les sujets classés comme fumeurs. Hackshaw et coll. ont évalué cette question et déterminé que les erreurs de classification observées (1,9 % à 7 %) ne diminueraient que très peu le rapport de cotes (RC) sommaire, soit de 1,26 à une valeur se situant entre 1,19 et 1,21<sup>33</sup>. En outre, souvent les personnes qui mentent au sujet de leur usage du tabac ont cessé de fumer bien des années auparavant et fumaient généralement très peu<sup>33</sup>, deux facteurs qui limitent le risque lié à leur usage de tabac.

### **Situation socio-économique et FTA**

Les personnes de faible niveau socio-économique courent un risque plus élevé de souffrir de cancer du poumon<sup>34</sup>, et plusieurs enquêtes ont montré que l'exposition à la FTA était également plus élevée dans ce groupe<sup>35</sup>. Si un autre facteur lié au niveau socio-économique augmentait le risque de cancer du poumon (p. ex. la qualité de l'air ou l'alimentation), une association entre le cancer du poumon et la FTA pourrait être, au moins en partie, le résultat factice découlant du fait que le cancer du poumon et la FTA sont tous deux liés au niveau socio-économique. Un certain nombre d'études ont fait ressortir des associations positives entre le cancer du poumon et les niveaux de pollution de l'air extérieur ainsi que les mesures de la densité de la circulation. En revanche, le risque de cancer du sein est positivement associé à la situation socio-économique; les études qui ne prennent pas adéquatement en compte la situation socio-économique ou les caractéristiques liées à la reproduction pourraient s'avérer impuissantes à faire ressortir une association vraie. La population de faible niveau

socio-économique présente des taux plus élevés de tabagisme et, partant, une plus forte probabilité d'exposition à la FTA.

### **Usage du tabac par le conjoint et cancer du poumon**

Une grande partie des études portant sur la FTA et le cancer du poumon ont été axées sur le risque associé à l'usage du tabac par le conjoint. S'il est vrai qu'il était nécessaire, initialement, de mettre l'accent sur cette question vu que très peu des premières études disposaient de meilleures mesures de l'exposition, il est néanmoins regrettable qu'il en soit toujours ainsi parce que : 1) avec une mesure binaire de l'exposition (conjoint fumeur ou non), toutes les personnes « exposées » sont classées dans une catégorie, bien que le gradient d'exposition soit important; 2) d'autres sources d'exposition importantes sont négligées, en particulier les expositions à la FTA dues aux parents et au milieu de travail, qui peuvent être inexistantes, égales ou bien supérieures à l'exposition due au conjoint. Par conséquent, en l'absence d'information sur l'exposition pendant l'enfance et au travail, de nombreuses femmes qui pourraient avoir eu une exposition totale importante à la FTA seront placées dans la catégorie de référence « non exposée à la FTA » pour l'exposition due au conjoint.

### **FTA et cancer du poumon**

L'accent sur l'exposition due au conjoint découle en partie du fait que deux des premières études importantes, une réalisée au Japon<sup>36</sup> et une autre en Grèce<sup>37</sup>, ont relevé un risque accru associé au fait d'avoir un conjoint fumeur. À l'époque, les épouses japonaises n'auraient vraisemblablement pas été exposées à une quantité importante de FTA d'une autre source, aussi les antécédents de tabagisme du mari étaient-ils un bon indicateur substitut de l'exposition de l'épouse à la FTA. Cette étude de cohorte a déterminé que le taux de décès par cancer du poumon chez les femmes qui n'avaient jamais fumé, mais dont le mari fumait, était de 45 % supérieur à celui observé chez les femmes qui n'avaient jamais fumé et dont le mari était non-fumeur.

Après la publication de ces résultats, d'autres chercheurs qui avaient déjà des

bases de données sur le cancer du poumon les ont rapidement utilisées pour effectuer des analyses semblables. Mais souvent, la seule question concernant la FTA que les chercheurs posaient visait à déterminer si le mari fumait, bien que les femmes puissent avoir eu une exposition importante à la FTA au travail ou pendant leur enfance. En 1986, 12 autres analyses avaient été publiées; celles-ci ont été synthétisées dans la méta-analyse de Wald et ses collègues<sup>38</sup>.

Entre 1981 et 1996, 20 études cas-témoins et trois études de cohorte qui examinaient l'exposition à la FTA à la maison ont été publiées. Toutes les études, sauf trois, comprenaient moins de 50 cas de cancer du poumon chez des non-fumeurs, et la plupart mettaient uniquement l'accent sur l'usage du tabac par le conjoint. En 1997, Hackshaw et coll. ont publié une deuxième méta-analyse qui confirmait essentiellement les résultats de la première méta-analyse<sup>33</sup>. Toutefois, les chercheurs disposaient alors de sept fois plus de cas, et les données englobaient plusieurs études beaucoup plus rigoureuses, approfondies et de plus grande envergure. Quinze études satisfaisaient aux trois critères de qualité pour inclusion dans la méta-analyse. Hackshaw et coll. ont calculé un risque relatif non ajusté de 1,24 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,13-1,36) chez les femmes qui n'avaient jamais fumé au cours de leur vie et vivaient avec un conjoint qui était un fumeur comparativement à celles qui vivaient avec un conjoint n'ayant jamais fumé. Une estimation corrigée tenant compte du biais possible qui serait introduit si des fumeurs atteints de cancer du poumon se déclaraient non-fumeurs a donné une estimation de 1,17 (IC à 95 % : 1,05-1,45). Comme les femmes peuvent être exposées à la FTA par d'autres personnes que par leur conjoint, il y aura inévitablement des erreurs de classification de l'exposition à la FTA chez certaines femmes étudiées. Pour tenir compte de ce phénomène, Hackshaw et coll. ont estimé que le rapport de cotes (RC) aurait été de 1,42 (IC à 95 % : 1,21-1,66) si l'on avait comparé l'exposition due au conjoint uniquement à celle des femmes qui n'ont vraiment eu aucune exposition<sup>33</sup>.

Une méta-analyse canadienne récente de la FTA et du cancer du poumon a

relevé des estimations du risque relatif comparables à celles des méta-analyses antérieures et n'a découvert aucune différence statistiquement significative dans les estimations des risques relatifs lorsque les études étaient regroupées selon la méthodologie utilisée<sup>39</sup>. La méta-analyse réalisée par le CIRC (2004) a fait état d'une estimation groupée du risque relatif pour l'exposition due au conjoint de 1,24 (IC à 95 : 1,14-1,34) chez les femmes, en se fondant sur 46 études, et de 1,37 (IC à 95 : 1,02-1,83) chez les hommes en se fondant sur 11 études<sup>5</sup>. Les auteurs du rapport concluent que les non-fumeurs adultes exposés à la FTA courent un risque plus élevé de cancer du poumon.

Une association positive a été observée dans une vaste étude de cohorte européenne publiée en 2007. Les auteurs ont conclu que la FTA causait entre 16 et 24 % des cancers du poumon, principalement en raison de l'exposition liée au travail<sup>40</sup>. Une méta-analyse de la FTA en milieu de travail a fait ressortir une augmentation de 24 % du risque de cancer du poumon (RR 1,24, IC à 95 : 1,18-1,29) parmi les travailleurs exposés à la fumée de tabac ambiante<sup>41</sup>.

### **Exposition professionnelle à la FTA et cancer du poumon**

En 1994, 14 études avaient fourni des données sur les risques associés à l'exposition professionnelle à la FTA. Cinq méta-analyses sur la FTA en milieu de travail et le cancer du poumon ont été publiées entre 1994 et 1996, et chacune faisait état de ces 14 études. Dans les cinq méta-analyses, le risque relatif résumé lié à l'exposition à la FTA au travail était à peu près égal à 1. Notons cependant que ces méta-analyses ont toutes été réalisées par des employés ou des experts-conseils travaillant pour l'industrie du tabac<sup>42</sup>. Parmi les 14 études incluses dans la méta-analyse, plusieurs présentaient des lacunes importantes sur le plan méthodologique en ce qui concerne l'exposition professionnelle à la FTA<sup>42</sup>. Certaines études ne tenaient compte que de l'exposition actuelle en milieu de travail, tandis que d'autres avaient largement recours à des répondants substitués (ces personnes sont vraisemblablement incapables de fournir des données exactes sur les antécédents d'exposition professionnelle

à la FTA à long terme) et d'autres encore incluaient des ex-fumeurs dans le groupe analysé. Une méta-analyse plus récente réalisée par Wells<sup>42</sup> a établi des critères de qualité plus rigoureux et revu la pondération des études individuelles dans l'estimation résumée. En se fondant sur cinq études qui satisfaisaient à six critères de qualité, Wells a obtenu une estimation du risque résumé de 1,39 (IC à 95 % : 1,15-1,68). La méta-analyse réalisée par le CIRC (2004) a fait état d'une estimation groupée du risque relatif pour l'exposition en milieu de travail de 1,19 (IC à 95 % : 1,09-1,30) chez les femmes, en se fondant sur 19 études, et de 1,12 chez les hommes (IC à 95 % : 0,80-1,56) en se fondant sur 6 études<sup>5</sup>.

### **Exposition professionnelle et domestique à la FTA pendant toute la vie et risque de cancer du poumon**

Le tableau 1 résume les études récentes sur le cancer du poumon et la FTA chez les femmes, qui comprennent des mesures de l'exposition domestique et professionnelle à la FTA pendant toute la vie. L'étude de Fontham<sup>43</sup> est la plus grande étude réalisée aux États-Unis et comporte des mesures détaillées de l'exposition; l'étude de Boffetta était une vaste étude menée dans 12 pays européens par l'entremise du CIRC<sup>32</sup>, et des données de plusieurs autres études européennes figurant dans le tableau sont incluses dans l'étude de Boffetta.

Lorsque l'usage du tabac en milieu de travail n'est pas restreint, les concentrations moyennes mesurées de nicotine dépassent généralement celles qui sont notées dans les résidences des fumeurs et, dans certains milieux de travail, les concentrations peuvent être plusieurs fois supérieures à la concentration moyenne dans les maisons<sup>39</sup>. Le tableau 1 compare les risques dus au conjoint et les risques pour la catégorie la plus élevée (habituellement le quartile le plus élevé) d'exposition professionnelle et totale à la FTA. L'exposition à la FTA due au conjoint était généralement associée à des augmentations du risque pouvant atteindre 25 % dans les études individuelles, et un risque relatif résumé a été établi à 1,20 (IC à 95 % : 1,01-1,43). En revanche, les estimations du risque des études individuelles pour le quartile le plus élevé d'exposition professionnelle

et d'exposition domestique combinées – et aussi pour les estimations de l'exposition professionnelle élevée – étaient souvent statistiquement significatives et montraient généralement des augmentations d'environ 50 % à 200 % (RC de 1,5 à 3,0). Les résultats d'une analyse récente réalisée au Canada<sup>44</sup> concordent avec ceux d'autres analyses, bien que la taille de l'étude ait été relativement restreinte, ce qui rend les risques estimatifs quelque peu instables. Une estimation du risque résumé basée sur les neuf études chez les femmes n'ayant jamais fumé, mais qui faisaient partie de la catégorie d'exposition la plus élevée à la FTA domestique et professionnelle, pendant toute la vie, s'établissait à 1,78 (IC à 95 % : 1,49-2,12). Dans le cas des femmes qui faisaient partie de la catégorie la plus élevée d'exposition professionnelle, le risque résumé était de 2,25 (IC à 95 % : 1,81-2,79).

Il n'est pas étonnant d'observer un risque accru principalement chez les sujets qui ont été probablement les plus exposés. Ainsi, les études portant sur les non-fumeurs indiquent que seuls ceux qui font partie du quartile supérieur d'exposition passive présentent une élévation significative de la cotinine urinaire<sup>45</sup>.

### **La FTA et le cancer du sein**

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes au Canada, et les taux d'incidence chez les femmes de 50 ans et plus ont grimpé graduellement entre 1975 et 1992, mais ils se sont stabilisés à compter de 1993<sup>46</sup>. Les facteurs de risque connus et éventuellement modifiables du cancer du sein chez la femme (principalement les facteurs associés à la reproduction et la sédentarité) sont à l'origine de moins de la moitié du risque de cancer du sein<sup>47</sup>. Les études publiées sur le cancer du sein et le tabagisme passif fournissent certaines données contradictoires concernant l'impact de l'exposition régulière prolongée à la FTA sur le risque de cancer du sein.

Dans le passé, la majorité des études qui se sont penchées sur le tabagisme actif et le cancer du sein n'ont pas observé d'association; certaines ont même indiqué un

**TABLEAU 1**  
**Risque de cancer du poumon associé à l'exposition passive au tabac due au conjoint, en milieu de travail et totale chez les femmes n'ayant jamais fumé – études en population comportant au moins une évaluation de l'exposition domestique et professionnelle à la FTA à l'âge adulte**

Étude	Exposition due au conjoint	Expositions domestique et professionnelle combinées – catégorie d'exposition élevée	Exposition professionnelle – catégorie d'exposition élevée
Fontham et coll. 1994 (É.-U.) <sup>43</sup>	1,23 (0,96-1,57)	1,74 (1,14-2,65)	1,86 (1,24-2,78)
Boffetta et coll. 1998 (Europe) <sup>32a</sup>	1,11 (0,88-1,39)	1,49 (0,93-2,38)	1,87 (1,10-3,28)
Nyberg et coll. 1998 (Suède) <sup>86</sup>	1,05 (0,65-1,68)	2,52 (1,28-4,9)	2,51 (1,28-4,9)
Jockel et coll. 1998 (Allemagne) <sup>45</sup>	1,12 (0,54-2,32)	3,24 (1,44-7,32)	3,10 (1,12-8,60)
Zhong et coll. 1999 (Chine) <sup>87</sup>	1,1 (0,8-1,5)	1,8 (1,1-2,8)	2,9 (1,8-4,7)
Kreuzer et coll. 2000 (Allemagne) <sup>88</sup>	0,96 (0,70-1,33)	1,39 (0,96-2,01)	2,52 (1,12-5,71)
Lee et coll. 2000 (Taïwan) <sup>89</sup>	2,2 (1,5-3,3)	2,8 (1,6-4,8)	non signalé
Wang et coll. 2000 (Chine) <sup>90</sup>	non mentionné	1,51 (0,9-2,7)	1,93 (1,04-3,58)
Johnson et coll. 2001 (Canada) <sup>44</sup>	1,21 (0,6-4,0)	1,82 (0,8-4,2)	1,58 (0,6-4,0)
Risques relatifs résumés <sup>b</sup>	1,20 (1,01-1,43)	1,78 (1,49-2,12)	2,25 (1,81-2,79)

<sup>a</sup> Les données de Nyberg, Jockel et les données antérieures de Kreuzer (173 cas sur 292) sont incluses dans l'étude européenne effectuée dans 12 centres, dans 7 pays.

<sup>b</sup> Calculés à l'aide de la méthode de DerSimonian et Laird<sup>91</sup>.

risque réduit<sup>48</sup>. Palmer et Rosenberg<sup>49</sup>, dans leur revue de 19 études sur le cancer du sein qui satisfaisaient à certains critères de qualité précis, concernant leur capacité d'évaluer le risque lié au tabagisme, ont découvert que les risques relatifs variaient entre 0,93 et 1,3 pour les femmes qui fumaient au moins un paquet de cigarettes par jour comparativement à celles qui n'avaient jamais fumé. Ils ont conclu que les données actuelles semblaient confirmer l'absence de risque de cancer du sein lié au tabagisme. Toutefois, on a avancé que l'incapacité de faire ressortir un risque accru lié au tabagisme actif pourrait être attribuable au choix du groupe de référence<sup>50</sup>. Dans les 19 études portant sur le tabagisme actif et le cancer du sein, le groupe de référence était exclusivement composé de personnes qui n'avaient jamais fumé, dont beaucoup avaient été invariablement exposées à la FTA.

Les tableaux 2 et 4 présentent un résumé des études publiées sur le cancer du sein et la FTA. Les caractéristiques de base de l'étude sont présentées au tableau 2; le tableau 3 résume les mesures de l'exposition, tandis que le tableau 4 présente les résultats en ce qui a trait au risque. Les études devaient satisfaire à deux critères de qualité de base : 1) elles devaient comprendre une mesure quantitative de l'exposition des adultes à la FTA et 2) n'inclure dans l'analyse que

les femmes qui n'avaient jamais fumé activement. On trouvera ci-dessous une brève description des études, par ordre chronologique, suivie d'un résumé d'une méta-analyse récente faisant la synthèse des résultats.

C'est une étude de cohorte réalisée au Japon<sup>51</sup> qui a initialement suscité de l'intérêt à l'égard du cancer du sein et de la FTA. Cette étude a révélé que les décès dus au cancer du sein affichaient une hausse de 32 % chez les femmes dont le mari fumait<sup>52</sup>. Selon une étude cas-témoins menée en Caroline du Nord<sup>53</sup>, il existait une augmentation de 62 % du risque de cancer du sein chez les femmes exposées à la FTA, en particulier chez les femmes non ménopausées<sup>52</sup>. Une étude cas-témoins britannique, portant sur le cancer du sein chez les femmes âgées de moins de 37 ans, a noté que le risque associé à la FTA était plus de deux fois supérieur dans le sous-ensemble de cas et de témoins pour lesquels l'exposition au tabagisme passif était connue<sup>54</sup>.

À partir de ces observations, Morabia a effectué une étude cas-témoins détaillée en Suisse, pour évaluer directement l'impact de la FTA sur le cancer du sein<sup>55</sup>. L'étude a évalué les antécédents annuels détaillés du tabagisme actif et passif dans les milieux domestique, professionnel et social de

244 femmes atteintes de cancer du sein et de 1 032 sujets témoins de la population. Parmi ces femmes, 126 cas et 620 témoins ne subissaient pas d'exposition au tabagisme actif. Le travail de validation était enrichi par la mesure des concentrations urinaires de cotinine chez les sujets. Dans ces quatre études précédentes, les RC associés aux niveaux les plus élevés d'exposition s'approchaient de 2,0 ou étaient supérieurs à ce chiffre. L'étude suisse, qui a évalué le plus exactement le niveau d'exposition à la FTA et a limité cette catégorie d'exposition à au moins une heure par jour pendant au moins un an, a déterminé que les RC étaient respectivement de 3,1 (IC à 95 % : 1,3-7,5) et 3,2 (IC à 95 % : 1,5-6,5) pour une exposition passive de moins de 50 heures et de plus de 50 heures/jour-années. Wells a calculé des risques relatifs résumés pour quatre études de 1,83 (IC à 95 % : 1,40-2,40) pour le tabagisme passif et de 2,17 (IC à 95 % : 1,63-2,88) dans le cas des personnes qui avaient déjà fumé activement<sup>52</sup>.

Lash et Aschengrau<sup>56</sup> dans une étude cas-témoins réalisée au Massachusetts auprès de 265 cas et 765 témoins, ont également noté un risque deux fois plus élevé associé à l'exposition passive et au tabagisme actif. C'étaient les femmes exposées à la FTA avant l'âge de 12 ans qui présentaient les risques les plus élevés. L'échantillon

**TABEAU 2**  
**Études publiées sur le tabagisme passif et le risque de cancer du sein**

Personnes n'ayant jamais fumé							
Étude	Pays	Années	Type d'étude	Résultat	Groupe d'âge	Nombre de cas	Nombre de témoins
Hirayama 1992 <sup>51a</sup>	Japon	65-81	Prospective	Décès	40+	115	91 540
Sandler et coll. 1985 <sup>53a</sup>	É.-U. – Caroline du Nord	79-81	Cas-témoins	Diagnostic	15-59	32	177
Smith et coll. 1994 <sup>54a</sup>	Royaume-Uni	85-88	Cas-témoins	Diagnostic	< 36	94	100
Morabia et coll. 1996 <sup>55</sup>	Suisse	92-93	Cas-témoins	Diagnostic	< 75	126	620
Millikan et coll. 1998 <sup>63</sup>	É.-U. – Caroline du Nord	93-96	Cas-témoins	Diagnostic	20+	247	253
Lash et coll. 1999 <sup>56</sup>	É.-U. – Massachusetts	83-86	Cas-témoins	Diagnostic	tous	120	406
Zhao et coll. 1999 <sup>57</sup>	Chine – Chengdu	94-97	Cas-témoins	Diagnostic	26-82	252	259
Jee et coll. 1999 <sup>58</sup>	Corée	94-97	Prospective	Diagnostic	18-65	138	157 298
Johnson et coll. 2000 <sup>27</sup>	Canada – 8 provinces	94-97	Cas-témoins	Diagnostic	20-74	608	727
Wartenberg et coll. 2000 <sup>59</sup>	É.-U.	82-94	Prospective	Décès	30-70+	669	146 488
Delfino et coll. 2000 <sup>66</sup>	É.-U.	ND	Cas-témoins	Diagnostic	40+	64	60 <sup>b</sup>
Marcus et coll. 2000 <sup>62</sup>	É.-U. – Caroline du Nord	93-96	Cas-témoins	Diagnostic	20-74	445	423
Nishino et coll. 2001 <sup>61</sup>	Japon	84-92	Prospective	Diagnostic	40+	67	9 671
Egan et coll. 2002 <sup>60</sup>	É.-U.	82-96	Prospective	Diagnostic	36-61	1 138	78 206
Kropp et coll. 2002 <sup>65</sup>	Allemagne	92-95	Cas-témoins	Diagnostic	< 51	197	454
Lash et coll. 2002 <sup>64</sup>	É.-U. – Massachusetts	87-93	Cas-témoins	Diagnostic	tous	305	249
Gammon et coll. 2004 <sup>67</sup>	É.-U. – Long Island NY	96-97	Cas-témoins	Diagnostic	tous	443	457
Reynolds et coll. 2004 <sup>3,68</sup>	É.-U. – Californie	95-2000	Prospective	Diagnostic	tous	1 174	76 534
Shrubsole et coll. 2004 <sup>3,70</sup>	Chine – Shanghai	96-98	Cas-témoins	Diagnostic	25-64	1 013	1 117
Hanaoka et coll. 2005 <sup>71</sup>	Japon	90-99	Prospective	Diagnostic	40-59	162	20 169

<sup>a</sup> Les estimations du risque ont été obtenues par suite de communications personnelles de Wells avec des auteurs<sup>52</sup>.

<sup>b</sup> Delfino et coll. Les cas et les témoins ont été choisis parmi 391 femmes présentant une masse suspecte au sein détectée à la mammographie ou à l'examen clinique. Les cas étaient les 113 femmes souffrant d'un cancer du sein confirmé par l'examen histopathologique, tandis que les témoins étaient les 278 femmes présentant une affection mammaire bénigne. Pour cette recension, les témoins étaient les 107 « témoins à faible risque » présentant des seins normaux ou une affection mammaire bénigne à l'examen histopathologique, non proliférative.

était composé principalement de femmes ménopausées. Une étude effectuée par Zhao et coll.<sup>57</sup> à Chengdu, en Chine, a noté que le risque de cancer du sein était plus de deux fois supérieur dans le cas du tabagisme passif (RC 2,36; IC à 95 % : 1,66-3,66) et du tabagisme actif (RC 3,54; IC à 95 % : 1,36-9,18).

Johnson et coll. ont présenté les résultats d'une vaste étude cas-témoins canadienne (805 femmes non ménopausées et 1 512 femmes ménopausées présentant un cancer primitif du sein nouvellement diagnostiqué et 2 438 témoins issus de

la population)<sup>27</sup>. Parmi les femmes non ménopausées qui n'avaient jamais fumé activement, l'exposition régulière à la FTA était associée à un RC ajusté de cancer du sein de 2,3 (IC à 95 % : 1,2-4,6). L'exposition à la FTA montrait une forte tendance dose-réponse (test de tendance  $p < 0,001$ ) avec un RC de 2,9 (IC à 95 % : 1,3-6,6) pour une exposition domestique et/ou professionnelle à la FTA de plus de 35 ans. Lorsqu'on a comparé les femmes non ménopausées qui avaient déjà fumé activement aux femmes qui n'avaient jamais eu d'exposition passive ou active régulière à la fumée, le RC ajusté pour le cancer du

sein était également de 2,3 (IC à 95 % : 1,2-4,5). Parallèlement, une comparaison directe des femmes qui avaient déjà fumé activement et des femmes qui n'avaient jamais fumé activement, abstraction faite du tabagisme passif, a révélé qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer avant la ménopause, ce qui concorde avec la méta-analyse de Palmer et Rosenberg sur le tabagisme actif<sup>49</sup>.

Parmi les femmes ménopausées de l'étude canadienne qui n'avaient jamais fumé activement, une exposition régulière à la FTA était associée à un RC ajusté de cancer du

**TABLEAU 3**  
**Études publiées sur le tabagisme passif et le risque de cancer du sein**

Étude	Évaluation de l'exposition passive à la fumée				
	Mesures de l'exposition	Exposition durant l'enfance	Exposition domestique à l'âge adulte	Exposition professionnelle	Autre exposition
Hirayama 1992 <sup>a</sup>	Antécédents de tabagisme du mari	Non	Antécédents de tabagisme du mari	Non	
Sandler et coll. 1985 <sup>a</sup>	Antécédents pendant l'enfance et antécédents du mari	Oui	Antécédents de tabagisme du mari	Non	
Smith et coll. 1994 <sup>a</sup>	Domestique et professionnelle pendant toute la vie	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	
Morabia et coll. 1996	Domestique et professionnelle et sociale pendant toute la vie	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Sociale
Millikan et coll. 1998	Domestique	Années avec un fumeur à la maison	Vie avec un fumeur	Non	
Lash et coll. 1999	Domestique pendant toute la vie	Oui	Oui	Non	
Zhao et coll. 1999	Antécédents de tabagisme passif pendant toute la vie	Oui	Oui	Oui	Oui
Jee et coll. 1999	Antécédents de tabagisme du mari	Non	Antécédents de tabagisme du mari	Non	
Johnson et coll. 2000	Domestique et professionnelle pendant toute la vie	Nombre de fumeurs dans chaque résidence	Nombre de fumeurs dans chaque résidence	Nombre de fumeurs dans chaque emploi/ lieu de travail immédiat	
Wartenberg et coll. 2000	Antécédents de tabagisme du mari	Non	Antécédents de tabagisme du mari	Non <sup>b</sup>	
Delfino et coll. 2000	Adulte, domestique	Non	Adulte, domestique	Non	Non
Marcus et coll. 2000	Domestique	Oui	Vie avec un fumeur	Non	
Nishino et coll. 2001	Vie avec un fumeur en 1984	Non	Vie avec un fumeur en 1984	Non	Non
Egan et coll. 2002	Tabagisme de la mère et/ou du père, années de vie à l'âge adulte avec un fumeur, exposition domestique et professionnelle actuelle (1982)	Tabagisme de la mère et/ou du père	Années de vie avec un fumeur, actuelle, 1982	Actuelle, en 1982 seulement	Non
Kropp et coll. 2002	Antécédents d'exposition pendant l'enfance et d'exposition domestique et professionnelle	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Oui	Non
Lash et coll. 2002	Années d'exposition, âge au début de la vie avec un fumeur	Oui	Années de vie avec un fumeur	Non	Non
Gammon et coll. 2004	Exposition par les parents ou le conjoint	Oui	Oui	Non	Non
Reynolds et coll. 2004	Domestique	Oui	Oui	Non	Non
Shrubsole et coll. 2004	Antécédents de tabagisme du conjoint et exposition professionnelle	Non	Antécédents de tabagisme du conjoint	Heures par jour au cours des 5 dernières années	Non
Hanaoka et coll. 2005	Domestique et professionnelle	Oui	Oui	Catégorielle	Non

<sup>a</sup> Les estimations du risque ont été obtenues par suite de communications personnelles de Wells avec des auteurs<sup>52</sup>.

<sup>b</sup> Pour l'analyse principale, aucune exposition professionnelle

Voir la citation au tableau 2.

**TABEAU 4**  
**Études publiées sur le tabagisme passif et le risque de cancer du sein**

Étude	Tabagisme passif						Tabagisme actif		
	Exposition globale			Catégorie d'exposition la plus élevée			Exposition globale		
	Total	Pré <sup>b</sup>	Post <sup>b</sup>	Total	Pré	Post	Total	Pré	Post
Hirayama 1992 <sup>36a</sup>	1,32 (0,83-2,09)	1,50 (0,5-4,2)	1,0 (0,3-3,6)		1,53 (0,78-3,02)	Âge 50 à 69 1,97 (1,07-3,6)	1,59 (1,01-2,52)		
Sandler et coll. 1985 <sup>a</sup>	1,62 (0,76-3,44)	7,1 (1,6-31,3)	0,9 (0,4-2,2)				1,21 (0,58-2,51)		
Smith et coll. 1994 <sup>a</sup>	2,53 (1,19-5,36)	2,69 (0,85-9,3)	S/O	S/O	2,24 (0,75-6,68)	S/O		2,00 (0,98-4,12)	
Morabia et coll. 1996	2,3 (1,5-3,7)	3,6 (1,6-8,2)		2,5 (1,5-4,2)			3,0 (1,9-4,8)	3,5 (1,5-7,8)	
Millikan et coll. 1998	1,3 (0,9-1,9)	1,5 (0,9-2,8)	1,2 (0,7-2,2)				1,1 (0,7-1,7)	1,4 (0,8-2,6)	1,7 (1,1-2,6)
Lash et coll. 1999	2,0 (1,1-3,7)	2,1 (1,0-4,1)	2,0 (1,1-3,7)	2,1 (1,0-4,1)			2,0 (1,1-3,6)		
Zhao et coll. 1999	2,36 (1,66-3,66)	2,56 (1,63-4,01)	2,38 (1,66-3,40)				3,54 (1,36-9,18)		
Jee et coll. 1999	1,3 (0,9-1,8)			1,7 (1,0-2,8)					
Johnson et coll. 2000	1,48 (1,06-2,07)	2,3 (1,2-4,6)	1,2 (0,8-1,8)		2,9 (1,3-6,6)	1,4 (0,9-2,3)		2,3 (1,2-4,5)	1,5 (1,0-2,3)
Wartenberg et coll. 2000	1,0 (0,8-1,2)	1,1 (0,8-1,6)		1,0 (0,8-1,4)			1,0 (0,8-1,2)		
Delfino et coll. 2000	1,78 (0,77-4,11)						1,25 (0,27-5,82)		
Marcus et coll. 2000	0,8 (0,6-1,1)						1,2 (0,8-1,6)		
Nishino et coll. 2001	0,58 (0,32-1,1)								
Egan et coll. 2002	1,07 (0,88-1,30)			1,03 (0,86-1,24)			1,15 (0,98-1,34)		
Kropp et coll. 2002	1,61 (1,08-2,39)			1,83 (1,16-2,87)			1,45 (0,96-2,19)		
Lash et coll. 2002	0,85 (0,63-1,10)			0,75 (0,47-1,2)			0,90 (0,8-1,0)		
Gammon et coll. 2004	1,04 (0,81-1,35)	1,21 (0,78-1,90)	0,93 (0,68-1,29)	1,22 (0,90-1,66)			1,33 (0,97-1,83)	0,98 (0,54-1,78)	1,08 (0,72-1,62)
Reynolds et coll. 2004 <sup>c</sup>	0,94 (0,82-1,07)	0,93 (0,71-1,22)			1,27 (0,84-1,92)	0,87 (0,73-1,03)	1,25 (1,02-1,53)	0,96 (0,55-1,68)	1,21 (0,95-1,54)
Shrubsole et coll. 2004 <sup>d</sup>	1,02 (0,81-1,29)	1,10 (0,83-1,46)							
Hanaoka et coll. 2005	1,1 (0,8-1,6)	2,6 (1,3-5,2)	0,6 (0,4-1,0)						

Vide = Non signalé

S/O = Sans objet

<sup>a</sup> Les estimations du risque ont été obtenues par suite de communications personnelles de Wells avec des auteurs<sup>52</sup>.

<sup>b</sup> Pré = Préménopause, Post = Postménopause

<sup>c</sup> Reynolds et coll. 2004, catégories de forte exposition passive au tabac, selon la lettre de Reynolds et coll. (2006)<sup>69</sup>.

<sup>d</sup> Shrubsole et coll. (2004) ont combiné l'exposition due au conjoint ou au milieu de travail seulement et l'exposition due au conjoint et au milieu de travail.

Voir les citations au tableau 2.

sein de 1,2 (IC à 95 % : 0,8-1,8), et un RC de 1,4 (IC à 95 % : 0,9-2,3) était observé pour le quartile de femmes le plus exposées. Le RC ajusté du risque de cancer du sein après la ménopause chez les femmes qui avaient fumé activement comparativement aux femmes qui n'avaient jamais été exposées régulièrement, que ce soit de façon passive ou active, à la fumée s'établissait à 1,5 (IC à 95 % : 1,0-2,3). Des relations dose-réponse statistiquement significatives ont été observées avec l'augmentation du nombre d'années de tabagisme, l'augmentation du nombre de paquets fumés par année et la diminution du nombre d'années depuis l'abandon du tabac. Les femmes qui avaient fumé pendant 35 ans ou plus avaient un RC ajusté de 1,7 (IC à 95 % : 1,1-2,7). Le tabagisme passif et actif était associé respectivement à une augmentation de 50 % à 95 % du risque chez les femmes ménopausées les plus jeunes (âgées de moins de 62 ans) alors que le risque était presque nul pour les femmes plus âgées (de 63 à 75 ans).

Une étude de cohorte prospective coréenne a obtenu des résultats très semblables à ceux de l'étude canadienne. L'étude de cohorte portant sur 165 000 fonctionnaires coréens et leurs conjointes incluait 138 cas de cancer du sein avant la ménopause et après la ménopause. Jee et coll. ont noté un risque relatif global de 1,2 pour les épouses des ex-fumeurs, 1,3 pour les épouses des fumeurs actuels et 1,7 (IC à 95 % : 1,0-2,8) pour les épouses des fumeurs actuels qui avaient fumé pendant au moins 30 ans<sup>58</sup>. Un suivi prolongé de la cohorte a maintenant permis d'étudier 506 nouveaux cas de cancer du sein. Des analyses préliminaires des données semblent indiquer que les femmes qui ont vécu avec des hommes qui fumaient 20 cigarettes et plus par jour avaient un risque relatif de 2,1 (IC à 95 % : 1,5-3,0) de cancer du sein avant l'âge de 50 ans et de 1,6 (IC à 95 % : 1,0-2,6) à l'âge de 50 ans ou plus. (Communication personnelle avec l'auteur, juillet 2000.)

Deux vastes études de cohorte américaines n'ont cependant pas trouvé d'association entre la FTA et le risque de cancer du sein. Une étude de cohorte utilisant la cohorte CPS-II (Cancer Prevention Study 2) de l'American Cancer Society<sup>59</sup> a

examiné le cancer du sein, dans le cadre d'un suivi de 12 ans de 147 000 épouses qui n'avaient jamais fumé, et n'a relevé aucune augmentation globale du risque de décès par cancer du sein associé au fait de vivre avec un conjoint fumeur (RR 1,0). Une analyse de la cohorte de l'étude sur la santé des infirmières (Nurses Health Study) a relevé un risque relatif de cancer du sein pour l'exposition passive régulière au travail et à la maison (en 1982) de 0,90 (IC à 95 % : 0,67-1,22), tandis que le risque relatif pour le tabagisme actif était de 1,04 (IC à 95 % : 0,94-1,15)<sup>60</sup>. Une étude de cohorte japonaise n'a pas non plus observé d'augmentation du risque (RR 0,6)<sup>61</sup>.

Deux études cas-témoins réalisées en Caroline du Nord et dont font état Marcus et coll.<sup>62</sup> et Millikan et coll.<sup>63</sup> n'ont pas observé de risque accru associé à la FTA chez les adolescents ou chez les adultes. Toutefois, même si l'exposition passive au tabac pendant l'enfance a été quantifiée, ces études comportaient chacune une seule question sur l'exposition à la FTA à l'âge adulte, soit : est-ce que le sujet avait vécu avec un fumeur lorsqu'il avait 18 ans et plus?

À partir d'un nouveau groupe de cas et de témoins, Lash et Aschengrau<sup>64</sup> ont été incapables de reproduire les résultats antérieurs relativement à un risque accru de cancer du sein associé à l'exposition à la FTA, et ils n'ont observé aucun effet associé au tabagisme actif (RC 0,72, IC à 95 % : 0,55-0,95), ou au tabagisme passif (RC 0,85, IC à 95 % : 0,63-1,1). Une récente étude cas-témoins allemande<sup>65</sup> a cependant signalé un risque accru associé à la FTA (RC 1,59, IC à 95 % : 1,06-2,39) et au tabagisme actif (RC 1,45, IC à 95 % : 0,96-2,19).

Delfino et ses collègues<sup>66</sup> ont examiné la question du génotype de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) en regard du tabagisme et du risque de cancer du sein. Ils n'ont trouvé aucune indication que la NAT2 était soit un facteur de risque de cancer du sein, soit qu'elle altérait la susceptibilité à la fumée du tabac, mais ils ont observé des augmentations modestes du risque chez les femmes exposées à la FTA. L'étude de Gammon et ses collègues<sup>67</sup> n'a pas relevé d'association entre la FTA et

le cancer du sein en général (RC 1,04, IC à 95 % : 0,81-1,35), mais elle a fait ressortir un risque significativement plus élevé chez les femmes qui vivaient avec un conjoint fumeur depuis plus de 27 ans (RC 2,10, IC à 95 % : 1,47-3,02).

Reynolds et coll. (2004) ont effectué une étude portant sur le tabagisme passif et actif auprès de la cohorte de la California Teachers Study<sup>68</sup>. Ils ont fait état d'un risque élevé chez les fumeuses actuelles. Par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé qui n'étaient pas exposées à la FTA à la maison, le rapport de risques était de 1,25 (IC à 95 % : 1,02-1,53). L'exposition à la FTA était définie comme étant le fait d'avoir déjà vécu avec un fumeur pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Aucune association n'a été signalée entre l'exposition à la FTA et le cancer du sein chez les femmes n'ayant jamais fumé, bien qu'une analyse révisée portant sur les femmes âgées de moins de 50 ans au moment du diagnostic ait fait ressortir un risque de 1,27 (IC à 95 % : 0,84-1,92) chez les femmes exposées à la maison aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte<sup>69</sup>.

Shrubsole et coll. (2004) ont utilisé les données cas-témoins de la Shanghai Breast Cancer Study menée en population et n'ont pas signalé d'association avec le tabagisme du conjoint<sup>70</sup>. Certaines données évoquaient un risque élevé associé à l'exposition à la FTA en milieu de travail pendant cinq heures ou plus par jour (RC 1,6, IC à 95 % : 1,0-2,4) et d'un profil dose-réponse significatif ( $p = 0,02$ ). Hanaoka et coll. ont réalisé une étude sur le tabagisme actif et le tabagisme passif dans une cohorte de femmes japonaises âgées de 40 à 59 ans, qui ont été suivies pendant dix ans<sup>71</sup>. On a signalé un risque élevé associé au tabagisme actif et au tabagisme passif chez les femmes non ménopausées, mais non chez les femmes ménopausées. Parmi les femmes qui n'étaient pas ménopausées au début de l'étude, en utilisant comme témoins des femmes qui n'avaient jamais fumé activement ni été exposées à la FTA, le RR pour les femmes ayant déjà fumé était de 3,9 (IC à 95 % : 1,5-9,9). Parmi les femmes non ménopausées au début de l'étude, le RR pour l'exposition domestique ou professionnelle/publique à la FTA chez

les femmes n'ayant jamais fumé activement était de 2,6 (IC à 95 % : 1,3-5,2).

### **Plausibilité sur le plan biologique**

Du point de vue biologique, il est plausible que les sièges de cancer qui ne sont pas directement en contact avec la fumée de tabac puissent être affectés par celle-ci. Par exemple, l'incidence des cancers du pancréas, du col utérin et de la vessie est plus élevée chez les fumeurs<sup>72</sup>. Petrakis et coll.<sup>73,74</sup> ont découvert la présence de mutagènes, originant de la fumée de cigarette, dans le liquide de sécrétion mammaire des femmes non allaitantes, et l'on a détecté dans le liquide de sécrétion mammaire des fumeuses des concentrations de nicotine plus élevées que dans le plasma<sup>75</sup>.

Étant donné que les mutagènes présents dans la fumée de cigarette s'accumulent dans les tissus mammaires des femmes non allaitantes<sup>73,74</sup>, il est biologiquement plausible que l'exposition à la fumée de tabac soit liée au cancer du sein. Des composés semblables à ceux qu'on trouve dans la fumée de tabac (p. ex. 7,12-diméthylbenz(a)anthracène [DMBA]) sont de puissants agents cancérigènes mammaires chez les animaux<sup>76</sup>.

Un certain nombre d'études ont révélé que le tabagisme passif et le tabagisme actif étaient tous les deux de plus puissants facteurs de risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées que chez les femmes ménopausées, ce qui laisse croire qu'il pourrait exister un sous-groupe de femmes présentant une susceptibilité accrue au cancer du sein lorsqu'elles sont exposées (de façon passive ou active) et dont le risque s'exprime après une exposition relativement faible (et donc principalement à un jeune âge). Des études récentes ont évoqué la possibilité que le phénotype de la N-acétylation puisse influencer sur le risque de cancer du sein. L'enzyme responsable de l'acétylation agit sur des agents cancérigènes communs comme ceux qu'on retrouve dans la fumée de cigarette. Il pourrait aussi accroître les risques observés chez les femmes exposées à la fumée secondaire. Environ la moitié des femmes de race blanche ont des enzymes d'acétylation défectueuses, et les individus appartenant à ce groupe sont

appelés « acétylateurs lents »<sup>77</sup>. Les données recueillies jusqu'ici sont ambivalentes en ce qui concerne l'influence, s'il en existe une, du phénotype d'acétylation sur le risque de cancer du sein et le lien éventuel avec le tabagisme passif.

Comme dans toutes les études épidémiologiques d'observation, il pourrait y avoir des facteurs de risque qui sont corrélés à l'exposition à la fumée de tabac et au cancer du sein qui sont inconnus ou pour lesquels les données ne sont pas recueillies de façon adéquate et qui pourraient fournir une autre explication aux résultats obtenus<sup>78</sup>. L'incapacité des études positives à observer une différence sur le plan de l'ampleur du risque entre le tabagisme actif et le tabagisme passif, résultat qui semble contre-intuitif, tend à réfuter l'existence d'une relation de causalité. Un certain nombre d'études positives n'ont pas fait ressortir de relation exposition-réponse.

### **Méta-analyses relatives au cancer du sein**

Afin d'analyser l'hétérogénéité du risque parmi les 20 études publiées indiquées ci-dessus, les auteurs d'une méta-analyse récente se sont penchés sur l'impact des facteurs suivants sur le risque observé de cancer du sein : le plan expérimental (étude cas-témoins ou étude de cohorte); le statut par rapport à la ménopause (femmes non ménopausées ou ménopausées); la date de la publication (avant ou après le 1<sup>er</sup> janvier 2000); le lieu de l'étude (Europe, Amérique de Nord ou Asie); le degré de contrôle des variables confusionnelles; et la qualité (exhaustivité) de l'évaluation de l'exposition à la FTA (à vie)<sup>79</sup>. À la lumière des estimations du risque provenant de 19 études satisfaisant aux critères de qualité de base, les auteurs de la méta-analyse ont observé une estimation groupée du risque résumé de 1,27 (IC à 95 % : 1,11-1,45) associée à une exposition régulière prolongée à la FTA chez les femmes qui n'avaient jamais fumé de leur vie. C'était la qualité de l'évaluation de l'exposition qui permettait le mieux de distinguer le niveau de risque observé. Les cinq études qui comprenaient l'évaluation la plus complète de l'exposition (données quantitatives à long terme sur les trois principales sources d'exposition à la FTA, soit l'exposition pendant l'enfance, l'exposition à l'âge

adulte à la maison et au travail) ont obtenu une estimation groupée du risque supérieure pour les non-fumeuses exposées à la FTA de 1,90 (IC à 95 % : 1,53-2,37). Les études faisant appel à des mesures moins complètes de l'exposition ont fait ressortir une faible augmentation du risque (1,08). En ce qui concerne le cancer du sein avant la ménopause, le risque global associé à l'exposition à la FTA était de 1,68 (IC à 95 % : 1,33-2,12). Les études comportant de meilleures mesures de l'exposition ont obtenu une estimation du risque avant la ménopause de 2,19 (IC à 95 % : 1,68-2,84). La figure 1 résume les estimations du risque avant la ménopause de chaque étude pour toutes les femmes exposées. Chez les femmes qui avaient fumé, l'estimation du risque de cancer du sein était de 1,53 (IC à 95 % : 1,22-1,91) lorsqu'on comparait les fumeuses aux femmes qui n'avaient jamais fumé activement ni subi une exposition passive régulière; l'estimation était de 2,08 (IC à 95 % : 1,44-3,01) lorsque l'évaluation de l'exposition était plus complète et de 1,15 (IC à 95 % : 0,98-1,35) lorsqu'elle l'était moins.

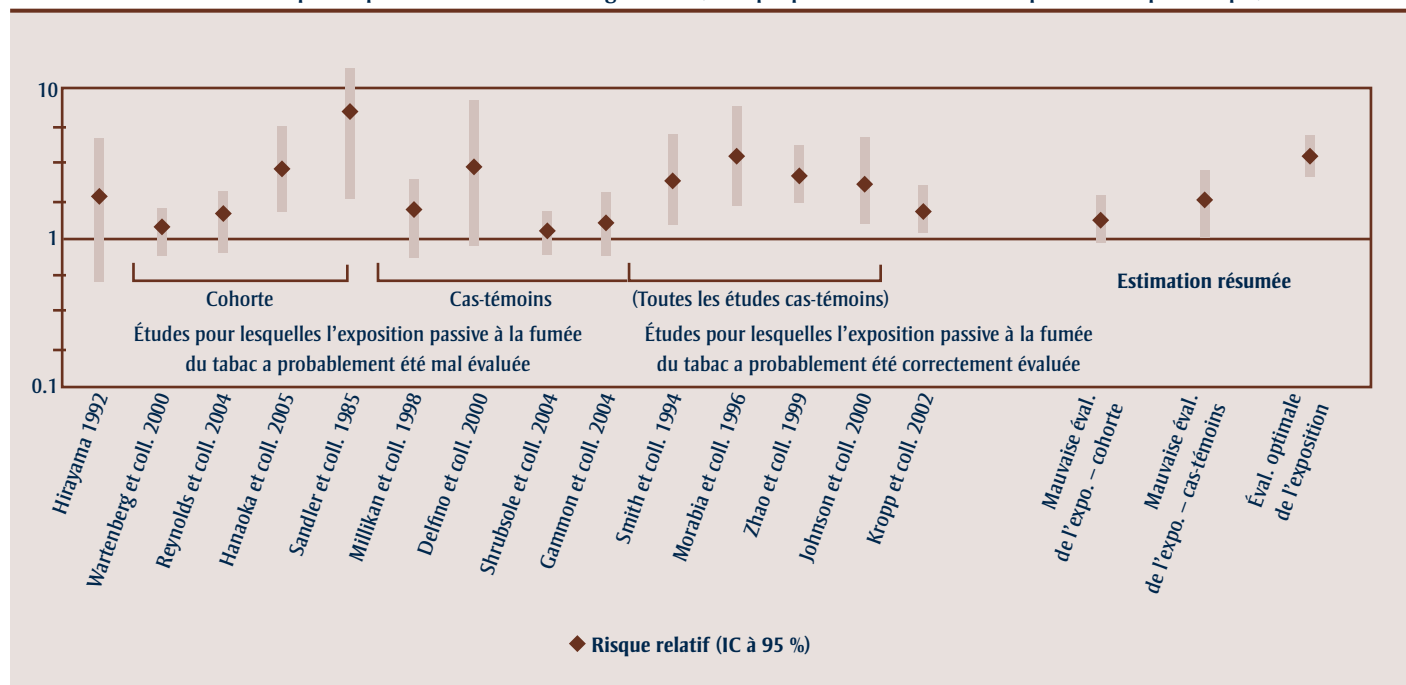
### **Le cancer du sein et la FTA : Résumé et conclusions**

Parmi les études sur le cancer du sein et la FTA, les estimations du risque présentent un grand degré d'hétérogénéité. En général, les études de cohorte ont relevé des risques plus faibles que les études cas-témoins. Dans les études qui ont présenté les données en fonction du statut par rapport à la ménopause, les risques relatifs étaient en général plus élevés chez les femmes non ménopausées que chez les femmes ménopausées. Il existait également des différences entre les études quant à la mesure dans laquelle les variables confusionnelles étaient prises en compte et quant au degré d'exhaustivité de l'exposition passive à la fumée de tabac.

Les études de cohorte prospectives sont généralement considérées comme supérieures sur le plan méthodologique aux études cas-témoins, parce qu'elles ne présentent habituellement pas les faiblesses suivantes qui, dans les études cas-témoins, sont à tout le moins des problèmes hypothétiques : biais lié aux non-réponses, données indirectes et faibles taux de

FIGURE 1

**Méta-analyse sur le tabagisme passif et le risque de cancer du sein avant la ménopause chez les femmes n'ayant jamais fumé<sup>79</sup>.**  
Estimations du risque individuel et du risque résumé chez les femmes qui ont déjà subi une exposition passive régulière à la fumée du tabac, stratifiées en fonction de l'exhaustivité de l'évaluation de l'exposition passive à la fumée du tabac et du plan expérimental. Dans le cas de Reynolds et coll., 2004, une nouvelle estimation du risque tirée de la lettre de Reynolds et coll. (2006)<sup>69</sup> a été présentée relativement aux femmes exposées pendant l'enfance et à l'âge adulte (le risque pour toute les femmes exposées n'est pas indiqué).



réponse. Si les cas sont plus nombreux que les témoins à se rappeler les périodes où ils ont vécu ou travaillé avec des fumeurs, cela peut entraîner une augmentation artificielle du risque. Tous les facteurs suivants tendent à réfuter l'hypothèse voulant que les biais potentiels propres aux études cas-témoins soient responsables des augmentations observées du risque : le fait que trois études de cohorte asiatiques (donc non affectées par les problèmes propres aux études cas-témoins) aient mis en évidence un risque accru et des relations dose-réponse; le fait que les études de cohorte et les études cas-témoins dont les mesures de l'exposition laissent à désirer observent des estimations semblables plus faibles du risque résumé; le fait que ce type de biais ne semble pas avoir influé de façon importante sur les études cas-témoins portant sur la FTA et le cancer du poumon ou la cardiopathie; le fait que le risque est de façon assez constante plus élevé avant la ménopause qu'après la ménopause dans ces études cas-témoins.

Une autre explication possible pourrait être l'incapacité de nombreuses études de cohorte (et des études cas-témoins dont l'évaluation de l'exposition laissait à désirer) d'identifier de manière adéquate le groupe témoin non exposé. Ainsi, dans l'analyse principale de l'étude de cohorte américaine CPS-II, les renseignements concernant l'exposition à la FTA se limitaient aux antécédents de tabagisme du conjoint et à l'exposition en milieu de travail et à la maison en 1982 seulement. On n'a pas recueilli, dans le cadre de l'étude, de l'information sur les antécédents d'exposition des femmes à la FTA en milieu de travail, pendant l'enfance ou à la maison, mais en raison d'une personne autre que le conjoint. Dans une étude nord-américaine, le fait de ne pas tenir compte de ces types d'exposition à la FTA risque d'entraîner d'importantes erreurs de classification du statut du sujet sur le plan de l'exposition<sup>80</sup>. Dans l'analyse de la relation dose-réponse, seulement 50 % des femmes ont été considérées comme exposées à la FTA en raison de leur

conjoint<sup>59</sup>. D'autres études qui ont examiné les principales sources d'exposition à la FTA, notamment à la maison et au travail et, parfois, dans un contexte social, ont découvert qu'entre 80 et 95 % des femmes étaient exposées à la FTA<sup>27,43,56</sup>. L'étude de cohorte sur les infirmières, la deuxième plus vaste étude de cohorte américaine, a également recueilli de l'information sur l'exposition actuelle en milieu de travail en 1982<sup>60</sup>, et la troisième étude sur les enseignantes de la Californie n'a fait état que de l'exposition domestique<sup>68</sup>. Cette classification erronée peut sérieusement « diluer » les estimations du risque<sup>44</sup>. Les résultats sont particulièrement divergents pour les femmes fortement exposées à la FTA<sup>29</sup>.

Le CIRC a conclu en 2002 que les données globales sur la FTA et le cancer du sein ne corroboraient pas l'existence d'une relation de causalité<sup>5</sup>. Bien que quatre des dix études cas-témoins examinées aient fait ressortir des augmentations significatives du risque, les études prospectives, dans

l'ensemble, n'ont pas fait état d'un risque accru. L'absence de relation dose-réponse positive tend aussi à réfuter l'existence d'une association. L'évaluation effectuée par le CIRC portait uniquement sur les 15 études relatives à la FTA et au cancer du sein qui étaient disponibles au milieu de 2002 et, par conséquent, elle n'incluait pas plusieurs études de cohorte publiées depuis 2002, lesquelles ont évoqué des risques liés au tabagisme actif. De plus, le document du CIRC ne présentait que des données descriptives sur les diverses études ainsi qu'une évaluation non systématique de la qualité de chacune. On n'a effectué aucune méta-analyse dans le but de tenter de synthétiser les 15 études ou d'examiner l'impact des caractéristiques ou de la qualité de l'étude, des sous-populations ou du statut par rapport à la ménopause sur le risque observé.

Par opposition, l'EPA de la Californie est devenue le premier organisme soucieux de l'hygiène du milieu à juger concluante<sup>3</sup> l'association entre le cancer du sein avant la ménopause et la FTA<sup>3</sup>, en se fondant, en partie, sur la méta-analyse publiée en 2005 qui faisait état d'un risque global de cancer du sein avant la ménopause associé à la FTA de 1,68 (IC à 95 % : 1,33-2,12) chez les non-fumeuses à vie<sup>79</sup>. Un facteur a joué un rôle : le fait que des études additionnelles étaient disponibles, dont cinq sur la FTA et le cancer du sein. Un second facteur explique la conclusion de l'EPA de la Californie : en utilisant une population témoin de femmes n'ayant jamais fumé non exposées à la FTA, même s'il continuait d'y avoir une certaine hétérogénéité dans les résultats des études, les études examinées ont fourni des preuves du rôle du tabagisme actif en tant que facteur de causalité du cancer du sein, y compris des preuves d'une relation dose-réponse. Un sommaire et un élargissement de la recension effectuée en 2005 par la Cal/EPA ont également permis d'arriver à la conclusion qu'il existait un lien causal entre la FTA et le cancer du sein chez les femmes non ménopausées<sup>81</sup>. D'autres études ont conclu que la controverse n'avait pas encore été résolue en ce qui concerne la FTA et le cancer du sein<sup>82</sup>.

L'existence d'une relation entre la FTA et le cancer du sein a de lourdes conséquences sur la santé publique. Dans la vaste étude canadienne en population, plus de 90 % des sujets ont déclaré avoir subi une exposition régulière à la fumée du tabac à un moment ou un autre. Plus de 50 % des femmes avaient fumé régulièrement à un moment quelconque de leur vie et 40 % des femmes (qui toutes n'avaient jamais fumé de leur vie) avaient été exposées régulièrement à la FTA à une certaine période de leur vie. Contrairement à la majorité des autres facteurs établis de cancer du sein, l'exposition à la FTA est un facteur qu'il est possible de modifier au moyen de politiques publiques. Il faudra mener d'autres études afin de préciser les caractéristiques de l'exposition dans la relation entre la FTA et le cancer du sein.

### FTA et cancer du cerveau

Les données sur le tabagisme passif et le risque de cancer du cerveau chez l'adulte sont fondées sur quatre études. L'étude de la mortalité dans une cohorte réalisée au Japon par Hirayama<sup>36</sup> et fondée sur 34 décès seulement a relevé l'association la plus étroite, avec une augmentation supérieure à trois ordres de grandeur de la mortalité due au cancer du cerveau parmi les épouses non fumeuses de fumeurs. Le risque relatif variait selon le nombre de cigarettes fumées par le mari par jour : il était de 3,0 (IC à 95 % : 1,1-8,6) pour 1 à 14 cigarettes par jour, 6,3 (IC à 95 % : 2,0-19,4) pour 15 à 19 cigarettes et 4,3 (IC à 95 % : 1,5-12,2) pour 20 cigarettes ou plus. Une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis et comprenant seulement 11 cas chez des non-fumeurs<sup>53</sup> a noté des risques accrus de certains types de cancer, y compris une augmentation non significative du risque de cancer du cerveau lié au tabagisme du mari mais non de l'épouse. Dans une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis portant sur le méningiome intracrânien et le tabagisme, les résultats n'étaient pas constants dans le cas du tabagisme actif, mais parmi les personnes qui n'avaient jamais fumé activement, le tabagisme passif d'un conjoint était associé à un risque accru chez les sujets des deux sexes (n = 95 cas, 202 témoins; RC 2,0, IC à 95 % : 1,1-3,5)<sup>83</sup>.

L'Adelaide Adult Brain Cancer Study<sup>84</sup> était une des dix études cas-témoins suivant un même protocole qui ont été coordonnées par le CIRC et qui recueillaient des données sur l'exposition passive au tabac due aux parents, à un conjoint ou aux collègues de travail. Les chercheurs ont noté des risques estimatifs accrus de méningiome (RC 2,5, IC à 95 % : 1,0-6,0) et de gliome (RC 1,35, IC à 95 % : 0,6-2,7) associés à une exposition passive au cours de la vie. Malheureusement, l'étude ne distinguait pas les fumeurs des non-fumeurs, de sorte qu'il était difficile de distinguer les effets de la FTA chez les fumeurs et chez les non-fumeurs.

### FTA et cancers infantiles

Plus de 30 études publiées ont examiné l'exposition par la mère et/ou le père à la fumée du tabac et les cancers infantiles. Pour une revue de ces études, le lecteur est prié de consulter le chapitre 7 des rapports de l'EPA de la Californie<sup>3</sup>. Pour tous les cancers combinés, les indications ont été jugées non concluantes en ce qui a trait à l'association avec le tabagisme de la mère, et évocatrices en ce qui a trait au tabagisme du père, sur la base de risques relativement faibles. Les résultats ont été jugés non concluants relativement à la leucémie infantile, et évocateurs relativement aux lymphomes et au cancer du cerveau chez l'enfant, bien que l'association évoquée puisse être attribuable au tabagisme avant la conception plutôt qu'à la FTA. Une méta-analyse antérieure effectuée par Boffetta et coll.<sup>85</sup> a noté une légère augmentation du risque global de cancer infantile associée au tabagisme de la mère dans une synthèse de 12 études (RR 1,10, IC à 95 % : 1,03-1,19), mais cette observation ne s'appliquait pas à certaines tumeurs. Le RR résumé dans le cas du tabagisme chez le père et du cancer du cerveau chez l'enfant, établi à partir de dix études, était de 1,22 (IC à 95 % : 1,02-1,40) et, pour le lymphome, le RR résumé établi à partir de quatre études était de 2,08 (IC à 95 % : 1,08-3,98). Il n'existe pas toutefois d'indications claires de l'existence d'une relation dose-réponse. De plus, les études sur les cancers infantiles sont invariablement des études cas-témoins; ces études sont sujettes à un biais de mémoire.

## Efforts déployés par les services de santé publique pour réduire l'exposition la FTA

De grands progrès ont été réalisés dans la réduction de la FTA au Canada, aux États-Unis et en Australie, et, de plus en plus, en Europe également (en Irlande, notamment, il est interdit de fumer dans presque tous les lieux publics depuis mars 2004). De nombreuses organisations non gouvernementales ont milité en faveur de l'imposition de restrictions à l'usage du tabac, et divers ordres de gouvernement ont lancé des campagnes médiatiques pour sensibiliser la population aux dangers de la FTA et ont promulgué des lois visant à restreindre l'usage du tabac dans les endroits publics. Des restrictions de l'usage du tabac existent au Canada depuis la fin des années 80 dans les édifices fédéraux et les grandes entreprises. En 2004, 91 % des Canadiens ont indiqué qu'ils travaillaient dans un environnement où étaient imposées au moins certaines restrictions à l'usage du tabac.

En 2000, 27 % des enfants âgés de moins de 18 ans étaient régulièrement exposés à la FTA. En 2003, seulement 16 % des enfants étaient dans la même situation ([http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/index_f.html)).

L'État de la Californie a interdit l'usage du tabac dans tous les restaurants en 1998 et dans les bars en 1999. L'État du Massachusetts et la ville de New York ont interdit l'usage du tabac dans les restaurants. (Pour avoir un aperçu des lois et de leurs répercussions sur les revenus des restaurants, le lecteur est prié de consulter [en anglais seulement] [http://www.repace.com/fact\\_rest.html](http://www.repace.com/fact_rest.html)). Certaines municipalités canadiennes ont imposé des restrictions très diverses. À l'été 2002, Ottawa, la capitale nationale, a décrété l'interdiction de fumer à l'intérieur de tous les immeubles publics. (Pour prendre connaissance des règlements municipaux sur le tabac au Canada, veuillez consulter [http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/pubs/tobac-tabac/tcbc-rmtc/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/pubs/tobac-tabac/tcbc-rmtc/index_f.html); pour connaître les lois canadiennes relatives au tabac, consultez <http://www.cctc.ca/cctc/FR/loiscanadiennes>).

À l'échelle provinciale, la Colombie-Britannique a interdit l'usage du tabac dans les bars et les restaurants le 1<sup>er</sup> janvier 2000, grâce à une initiative du B.C. Workers Compensation Board destinée à protéger les travailleurs. En 2001, ces règlements ont été modifiés afin de permettre la construction de fumeurs, qui ne doivent pas forcément être isolés, et où le personnel qui y consent peut servir les clients. La lutte pour un environnement sans fumée au Canada a remporté une grande victoire le 1<sup>er</sup> juin 2006, date à laquelle l'Ontario et le Québec ont interdit de fumer à l'intérieur de tous les lieux publics, y compris les bars et les restaurants, dans l'ensemble de la province. Le tabagisme est donc interdit dans ces deux provinces dans presque tous les établissements, et la législation ne prévoit pas l'installation de fumeurs désignés accessibles au public. Aujourd'hui, plus de 95 % des Canadiens vivent dans des communautés où ils jouissent d'une protection complète contre la FTA dans les lieux publics.<sup>92</sup>

## Conclusions

Au cours des 25 dernières années, la FTA a été mise en cause dans le retard de développement des enfants, les problèmes respiratoires infantiles, certains problèmes liés à la reproduction, les maladies cardiovasculaires et le cancer. Il est établi que la FTA est un agent causal du cancer du poumon. L'EPA de la Californie est devenue le premier organisme soucieux de l'hygiène du milieu à arriver à la conclusion qu'il existe une relation causale entre l'exposition régulière à long terme à la FTA et le cancer du sein chez les femmes jeunes, principalement non ménopausées<sup>3</sup>. Notre compréhension de la susceptibilité individuelle pourrait être améliorée grâce à des études épidémiologiques génétiques, et il pourrait falloir revoir le paradigme dose-réponse de la cancérogénicité dans le cas de la fumée du tabac et du cancer du sein, de manière à y englober des seuils et des sous-groupes vulnérables.

Depuis au moins un demi-siècle, l'exposition à la fumée du tabac a été un problème « épidémique » dans de nombreux pays développés. Heureusement, la situation s'améliore rapidement en ce qui a trait

au tabagisme dans les lieux publics, en particulier en Amérique du Nord. L'attitude du public à l'égard de l'acceptabilité sociale du tabagisme dans les lieux publics a changé de manière radicale. Parmi les mesures efficaces pour limiter l'exposition figure les interdictions légales dans les lieux de travail et les lieux publics, les politiques visant à restreindre l'usage du tabac dans les lieux où il n'est pas encore interdit de fumer (maisons et voitures). Toutefois, un grand nombre d'enfants, de conjoints et de travailleurs sont toujours exposés quotidiennement à la fumée du tabac. Vu les risques de cancer du poumon, du sein, du nez et de cardiopathie et d'asthme, il est clairement temps de redoubler d'effort afin de réduire l'exposition des non-fumeurs à la FTA dans tous les milieux.

## Références

1. National Research Council. Environmental tobacco smoke: Measuring exposures and assessing health effects. 1986. Washington, D.C., National Academy Press.
2. National Institutes of Health. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: Report of the California Environmental Protection Agency. 1999. Washington, U.S.A. NIH Pub No. 994645. Smoking and Tobacco Control Monograph Number 10.
3. California Environmental Protection Agency, Air Resources Board and Office of Environmental Health Hazard. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. URL:<http://www.arb.ca.gov/regact/ets2006/ets2006.htm> (consulté le 21-02-2006). 2005.
4. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Office of the Assistant Secretary for Health. The health consequences of involuntary smoking: A report of the Surgeon General. 1986. Washington, D.C., DHHS (PHS).
5. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004. Lyon.

6. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000;85:364-369.
7. Kasim K, Levallois P, Abdous B, Auger P, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Environmental tobacco smoke and risk of adult leukemia. *Epidemiology* 2005; 16:672-680.
8. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2002;13:83-90.
9. Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM et al. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol* 2007; 165:660-666.
10. National Institutes of Health, National Cancer Institute, and Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders: The Report of the U.S. Environmental Protection Agency. 933605. [4]. 1993. Washington, USA., NIH. Smoking and Tobacco Control Monograph.
11. National Health and Medical Research Council. The health effects of passive smoking. 1997. Australia.
12. Department of Health. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. 1998. London, United Kingdom, The Stationery Office.
13. Organisation mondiale de la santé. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health: Consultation Report. WHO Technical Document. 1-1-1999.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Toxicology Program. 9<sup>th</sup> Report on Carcinogens. 2000. Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services.
15. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 38, Tobacco Smoking. 1986. Lyon.
16. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1142-1148.
17. Baliunas D, Patra J, Rehm J, Popova S, Kaiserman M, Taylor B. Mortalité et années potentielles de vie perdues en raison du tabagisme au Canada en 2002 : conclusions tirées dans l'optique de la prévention et des politiques. *Maladies chroniques au Canada* 2007; 27(4):168-177.
18. Kaiserman MJ, Rickert WS. Carcinogens in Tobacco Smoke: Benzo[a]pyrene from Canadian Cigarettes and Cigarette Tobacco. *Am J Public Health* 1992;82:1023-1026.
19. Thompson SG, Stone R, Nanchahal K, Wald NJ. Relation of urinary cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people's smoke. *Thorax* 1990;45:356-361.
20. Anderson KE, Carmella SG, Ye M et al. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:378-381.
21. Repace JL, Jinot J, Bayard S, Emmons K, Hammond SK. Air nicotine and saliva cotinine as indicators of workplace passive smoking exposure and risk. *Risk Anal* 1998;18:71-83.
22. Reardon JT, Shaw CY, Chown GA. Stratégies de ventilation pour les petits bâtiments. 1990. Conseil national de recherches du Canada.
23. Santé Canada. Enquête de surveillance sur l'usage du tabac au Canada (ESUTC). Sommaire des résultats de 2005 (février à décembre), site Web de Santé Canada, 2007.
24. Santé Canada. Enquête de surveillance sur l'usage du tabac au Canada (ESUTC). Sommaire des résultats de 2005 (février à décembre), site Web de Santé Canada, 2007.
25. Stephens, T. Smoking in Canadian homes. Special Report. 1999. Toronto, ON, Unité de recherche sur le tabagisme en Ontario.
26. Johnson KC, Mao Y, Argo J et al. The National Enhanced Cancer Surveillance System: A case-control approach to environment-related cancer surveillance in Canada. *Environmetrics* 1998;9:495-504.
27. Johnson KC, Hu J, Mao Y, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. *Cancer Causes Control* 2000;11:211-221.
28. Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA. The chemistry of tobacco smoke: composition and measurement. Chelsea, MI: Lewis Publisher; 1992.
29. Hammond SK. Exposure of U.S. workers to environmental tobacco smoke. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 2:329-340.
30. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993;138:1-9.
31. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A Report of the Surgeon General. 1989. Washington, D.C., DHHS (PHS).
32. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1440-1450.
33. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988.

34. Epidemiology of lung cancer. (Lung Biology in Health and Disease; 74). Samet, J. M. 1994. New York, Marcel Dekker.
35. Curtin F, Morabia A, Bernstein MS. Relation of environmental tobacco smoke to diet and health habits: variations according to the site of exposure. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1055-1062.
36. Hirayama T. Cancer mortality in non-smoking women with smoking husbands based on a large scale cohort study in Japan. *Prev Med* 1984;13:680-690.
37. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L. Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study. *Lancet* 1983;2(8351):677-678.
38. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br J Med* 1986;293(6556):1217-1222.
39. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27:3-18.
40. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* 2007; 6:7.
41. Stayner L, Bena J, Sasco AJ et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007;97:545-551.
42. Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998; 88:1025-1029.
43. Fontham ET, Correa P, Reynolds P et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multi-center study. *JAMA* 1994;271:1752-1759.
44. Johnson KC, Hu J, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. *Int J Cancer* 2001;93:902-906.
45. Jockel KH, Pohlabein H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology* 1998;9:672-675.
46. Société canadienne du cancer/Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer, Toronto, Canada, 2006.
47. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1681-1685.
48. Gammon MD, Schoenberg JB, Teitelbaum SL et al. Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:583-590.
49. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:145-156.
50. Wells AJ. Breast cancer, cigarette smoking, and passive smoking. *Am J Epidemiol* 1991;133:208-210.
51. Hirayama, T. Lung cancer and other diseases related to passive smoking: a large-scale cohort study. Gupta PC, Hamner III JE, and Murti PR, eds. Control of tobacco related cancers and other diseases, international symposium 1990. Bombay: Oxford University Press, 1992. 129-137. 1992.
52. Wells AJ. Re: «Breast cancer, cigarette smoking, and passive smoking». *Am J Epidemiol* 1998;147:991-992.
53. Sandler DP, Wilcox AJ, Everson RB. Cumulative effects of lifetime passive smoking on cancer risk. *Lancet*. 1985;1(8424):312-315.
54. Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CE. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Br J Cancer* 1994;70:112-119.
55. Morabia A, Bernstein M, Heritier S, Khachatryan N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 1996;143:918-928.
56. Lash TL, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149:5-12.
57. Zhao Y, Shi Z, Liu L. [Matched case-control study for detecting risk factors of breast cancer in women living in Chengdu]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1999; 20:91-94.
58. Jee SH, Ohrr H, Kim IS. Effects of husbands'smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *Int J Epidemiol* 1999;28:824-828.
59. Wartenberg D, Calle EE, Thun MJ, Heath CW, Jr., Lally C, Woodruff T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1666-1673.
60. Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D et al. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002;13:138-145.
61. Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I et al. Passive smoking at home and cancer risk: a population-based prospective study in Japanese nonsmoking women. *Cancer Causes Control* 2001;12:797-802.
62. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:271-278.
63. Millikan RC, Pittman GS, Newman B et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:371-378.

64. Lash TL, Aschengrau A. A null association between active or passive cigarette smoking and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:181-184.
65. Kropp S, Chang-Claude J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *Am J Epidemiol* 2002;156:616-626.
66. Delfino RJ, Smith C, West JG et al. Breast cancer, passive and active cigarette smoking and N-acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics* 2000;10:461-469.
67. Gammon MD, Eng SM, Teitelbaum SL et al. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence. *Environ Res* 2004;96:176-185.
68. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:29-37.
69. Reynolds P, Hurley S, Goldberg D. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119:239.
70. Shrubsole MJ, Gao YT, Dai Q et al. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking Chinese women. *Int J Cancer* 2004;110:605-609.
71. Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2005;114:317-322.
72. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centres for Disease Control, Prevention and Health Promotion Office of Smoking and Health. The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General. 1982. Washington, D.C., DHHS (PHS).
73. Petrakis NL, Maack CA, Lee RE, et al. Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid. (Letter). *Cancer Res* 1980;40:188-189.
74. Petrakis NL. Nipple aspirate fluid in epidemiologic studies of breast disease. *Epidemiol Rev* 1993;15:188-195.
75. Petrakis NL, Gruenke LD, Beelen TC, et al. Nicotine in breast fluid of nonlactating women. *Science* 1978;199:303-304.
76. Hollingsworth AB, Lerner MR, Lightfoot SA et al. Prevention of DMBA-induced rat mammary carcinomas comparing leuprolide, oophorectomy, and tamoxifen. *Breast Cancer Treat* 1998;47:63-70.
77. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 1996;276:1494-1501.
78. Koo LC, Kabat GC, Rylander R, Tominaga S, Kato I, Ho JH. Dietary and lifestyle correlates of passive smoking in Hong Kong, Japan, Sweden, and the U.S.A. *Soc Sci Med* 1997;45:159-169.
79. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005;117:619-628.
80. Johnson KC. Re: Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:719-720.
81. Miller MD, Marty MA, Broadwin R et al. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: a review by the California Environmental Protection Agency. *Prev Med* 2007;44:93-106.
82. Elwood JM, Burton RC. Passive smoking and breast cancer: is the evidence for cause now convincing? *Med J Aust* 2004;181:236-237.
83. Phillips LE, Longstreth WJ, Koepsell T, Custer BS, Kukull WA, van Belle G. Active and passive cigarette smoking and risk of intracranial meningioma. *Neuroepidemiology* 2005;24:117-122.
84. Ryan P, Lee MW, North B, McMichael AJ. Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Tumor Study. *Int J Cancer* 1992;51:20-27.
85. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000;108:73-82.
86. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers: does time since exposure play a role? *Epidemiology* 1998;9:301-308.
87. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among non-smoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 1999;10:607-616.
88. Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jockel KH, Wichmann HE. Environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:241-250.
89. Lee CH, Ko YC, Goggins W et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol* 2000;29:224-231.
90. Wang L, Lubin JH, Zhang SR et al. Lung cancer and environmental tobacco smoke in a non-industrial area of China. *Int J Cancer* 2000;88:139-145.
91. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
92. Médecins pour un Canada sans fumée. Bulletin. Novembre 2007. URL : [http://www.smoke-free.ca/pdf\\_1/fall2007-web.pdf](http://www.smoke-free.ca/pdf_1/fall2007-web.pdf), [http://www.smoke-free.ca/pdf\\_1/Q&A-smokefreecommunities.pdf](http://www.smoke-free.ca/pdf_1/Q&A-smokefreecommunities.pdf)

# La pollution de l'air

Nhu D. Le, Li Sun et James V. Zidek

Des polluants toxiques sont rejetés sans interruption dans l'air ambiant. Divers polluants proviennent des industries chimiques et de petites entreprises, comme les stations-service et les entreprises de nettoyage à sec. D'autres contaminants, comme les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone et d'autres produits chimiques organiques volatils, résultent principalement de la combustion incomplète des combustibles fossiles (charbon et pétrole). Ils sont rejetés dans l'air par diverses sources, dont les tuyaux d'échappement des automobiles, les systèmes de chauffage résidentiels et les centrales électriques industrielles. Les polluants atmosphériques proviennent aussi de diverses transformations photochimiques; par exemple, l'ozone se forme lorsque l'oxygène ou l'azote moléculaire sont exposés au rayonnement ultraviolet.

Une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le cancer du poumon a été observée dans plusieurs études. Quant aux autres cancers, les éléments de preuve sont beaucoup moins concluants. Les estimations de la fraction étiologique du risque de cancer ont varié considérablement au cours des 40 dernières années, ce qui témoigne des limites des études. Ces limites comprennent le manque d'information sur les variables confusionnelles, la difficulté de caractériser les associations en raison d'une période de latence probablement longue ainsi que la classification erronée de l'exposition. Bien que les premières estimations aient été inférieures à 1 %, des études de cohorte récentes, qui ont tenu compte de certains facteurs de confusion, comme le tabagisme et la scolarité, estiment qu'environ 3,6 % des cancers du poumon dans l'Union européenne pourraient être attribuables à l'exposition à des polluants atmosphériques, en particulier les sulfates et les particules fines. Selon une étude de cohorte distincte, entre 5 et 7 % des cancers du poumon chez les Européens n'ayant jamais fumé et chez les ex-fumeurs pourraient être attribuables à l'exposition à la pollution de l'air. Par conséquent, même si le tabagisme demeure un facteur de risque

prédominant, la proportion de cas de cancer du poumon attribuables à la pollution atmosphérique est peut-être supérieure à ce qui avait été estimé dans le passé.

Dans l'ensemble, les principales faiblesses de toutes les études sur la relation entre la pollution atmosphérique et le cancer menées jusqu'ici étaient une caractérisation inadéquate de l'exposition de longue durée à la pollution atmosphérique et l'imprécision ou l'absence des mesures des covariables. C'est au cours de la dernière décennie seulement que les mesures des  $PM_{2,5}$  sont devenues plus largement disponibles. L'une des faiblesses importantes de nombreuses études est l'utilisation de données de surveillance fondées sur des mesures dans des emplacements fixes et le fait de tenir pour acquis que tout le monde dans un région donnée a subi la même exposition. Cette méthode ne tient pas compte de la variabilité spatiale ni des variations de l'exposition des personnes, en fonction des sources de pollution à l'intérieur et à l'extérieur, aussi bien au travail, qu'à la maison ou ailleurs. Les récents efforts de modélisation des indicateurs de la circulation routière et de la distance entre les résidences et les principales routes et autoroutes permettent de mieux prendre en compte cette variabilité spatiale. Toutefois, les différences dans les profils d'activité ne sont pas pour autant prises en compte. Si l'effet est faible, ces biais réduiront la capacité de détecter une association. Dans la plupart des cas, les estimations obtenues tendent à être biaisées vers une valeur nulle (c.-à-d. aucun effet). Dans le cas de l'erreur de classification de l'exposition, l'incapacité de tenir compte de manière satisfaisante des variables confusionnelles peut engendrer un biais dans les deux directions. Des améliorations récentes apportées aux méthodes statistiques permettent aux analystes d'estimer les expositions cumulatives individuelles en utilisant des mesures prises dans des emplacements fixes combinées aux données sur les lieux de résidence antérieurs et actuels. Ces nouvelles méthodes tiennent également compte des erreurs de mesure

liées aux covariables dans l'analyse, ce qui permet d'améliorer les estimations des effets. Parmi les autres écueils à surmonter figurent le fait que les mesures de l'exposition et les variables confusionnelles peuvent changer au fil du temps et la nécessité d'obtenir des données sur une longue période en raison de la période de latence prévue entre les expositions nocives et l'apparition du cancer.

## Introduction

L'épisode de brouillard à Londres en 1952 a contribué de manière importante à stimuler la recherche sur les effets de la pollution atmosphérique<sup>1</sup>. Cet épisode a fait ressortir de façon dramatique une association à court terme entre des niveaux très élevés de pollution particulaire et une augmentation de la mortalité. Depuis cet épisode, les répercussions de la pollution atmosphérique sur la santé ont reçu une attention croissante, qui s'est traduite par un grand nombre d'études des effets sur la santé et par l'examen de plusieurs constituants de l'air, tant intérieur qu'extérieur ainsi que dans les lieux de travail.

Un inventaire préliminaire des substances toxiques rejetées dans l'air, établi par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, a permis d'estimer qu'environ un milliard de kilogrammes de polluants atmosphériques toxiques sont libérés dans l'air de ce pays chaque année<sup>2</sup>. Divers polluants proviennent des industries chimiques et des petites entreprises, comme les stations-service et les entreprises de nettoyage à sec. D'autres, comme les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone et autres produits chimiques organiques volatils, résultent principalement de la combustion incomplète de combustibles fossiles (charbon et pétrole) et sont émis par diverses sources, dont les tuyaux d'échappement des automobiles, les systèmes de chauffage résidentiels et les centrales électriques industrielles. D'autres polluants atmosphériques sont aussi

le résultat de transformations photochimiques; par exemple, l'ozone se forme lorsque l'oxygène ou l'azote moléculaire sont exposés au rayonnement ultraviolet. Le tableau 1 donne une description des polluants fréquemment mesurés et de leurs sources. Fishbein présente une analyse plus détaillée sur les sources de plusieurs polluants atmosphériques<sup>2</sup>.

Les concentrations annuelles des particules totales en suspension (PTS), une mesure de la pollution de l'air ambiant, sont très élevées dans certaines parties du monde, beaucoup plus qu'en Amérique du Nord. Par exemple, dans les années 90, les PTS dépassaient les 400 µg/m<sup>3</sup> dans certaines villes de la Chine et de l'Inde<sup>5</sup>. Le Rapport sur la qualité de l'air en Ontario de 2005 présente une comparaison de la qualité de l'air dans 39 villes dans le monde<sup>6</sup>. Étant donné que les méthodes de surveillance et les emplacements peuvent varier d'une ville à l'autre, ces comparaisons ne doivent pas être considérées comme un classement exhaustif.

Selon les critères de qualité de l'air ambiant de l'Ontario, la concentration maximale d'ozone à l'heure est de 80 parties par milliard (ppb), et elle est de 120 ppb selon

la National Ambient Air Quality Standard (NAAQS). Parmi les villes choisies, Houston, Athènes, Hong Kong et Sao Paulo ont enregistré les plus fortes concentrations maximales à l'heure en 2005, ces dernières se situant entre 160 et 200 ppb. Neuf villes (aucune au Canada) ont présenté des valeurs entre 120 et 160 ppb. Les villes de Windsor, Toronto, Montréal et Ottawa présentaient des concentrations maximales à l'heure situées entre 80 et 120 ppb.

Pour les PM<sub>2,5</sub> annuelles moyennes, fines matières particulaires ayant un diamètre de 2,5 microns ou moins, les NAAQS des États-Unis fixent une valeur de 15 µg/m<sup>3</sup>, et la valeur fixée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est de 10 µg/m<sup>3</sup>. Cinq villes (aucune au Canada), ont enregistré des moyennes annuelles en 2005 se situant entre 15 et 26 µg/m<sup>3</sup>; à Sao Paulo et à Prague, ces valeurs étaient supérieures à 20 µg/m<sup>3</sup>. La valeur moyenne était de 10 µg/m<sup>3</sup> à Montréal, et elle était légèrement supérieure à Windsor. Les valeurs enregistrées à Ottawa et à Toronto étaient d'environ 7 et 9 µg/m<sup>3</sup>, respectivement.

Les NAAQS des États-Unis fixent à 53 ppb les concentrations annuelles moyennes de NO<sub>2</sub>, et l'OMS, à 21 ppb. En 2005, huit villes

ont eu des valeurs moyennes se situant entre 21 et 36 ppb, notamment Toronto, qui a affiché une valeur légèrement supérieure à la valeur de 21 ppb fixée par l'OMS. Windsor et Montréal ont enregistré des moyennes annuelles de 17 à 18 ppb.

Au Canada, on note depuis 1990 une chute marquée des niveaux de plusieurs polluants atmosphériques, dont le monoxyde de carbone et le dioxyde d'azote; les niveaux de plusieurs autres polluants, notamment les composés organiques volatils, le dioxyde de soufre, l'oxyde d'azote et l'ozone troposphérique, se sont également stabilisés entre le milieu des années 90 et l'an 2000<sup>3</sup>. Les concentrations annuelles moyennes de PM<sub>2,5</sub> ont diminué dans les régions urbaines partout au Canada au cours de la période allant de 1990 à 1996 et ont été relativement stables de 1996 à 2001, alors que les concentrations annuelles moyennes de PM<sub>10</sub> diminuaient dans la plupart des régions urbaines<sup>7</sup>. À la lumière des observations jusqu'en 2005, on prévoit une légère hausse de 6 % des PM<sub>2,5</sub> pour la période 2000-2015<sup>8</sup>. On ne dispose que de peu de données sur la pollution de l'air au Canada avant 1990, en particulier pour ce qui est des particules.

**TABEAU 1**  
**Polluants atmosphériques les plus fréquemment étudiés et leurs sources<sup>3,4</sup>**

Polluant	Source
Composés organiques volatils (COV)	Une grande proportion des COV au Canada provient de sources naturelles. Les sources humaines comprennent les véhicules à essence et l'évaporation de l'essence, les solvants dont la peinture à base d'huile, le liquide d'allumage pour barbecue, les produits de nettoyage domestiques.
Particules totales	Les particules fines (PM <sub>2,5</sub> ) viennent généralement de la combustion des combustibles fossiles dans le transport, de l'industrie, de la production d'électricité et du chauffage résidentiel. Les oxydes d'azote et les dioxydes de soufre se combinent au NH <sub>3</sub> pour former des particules volatiles secondaires. L'ozone troposphérique et plus de la moitié des PM sont produits par la réaction de gaz précurseurs, deux des principaux gaz précurseurs étant l'oxyde d'azote et les COV. L'ozone troposphérique et les particules présentes dans l'air sont deux des principales composantes du smog.
Oxydes d'azote	Le dioxyde d'azote, qui constitue la plus grande partie des oxydes d'azote, est relié surtout aux émissions des véhicules automobiles. Les oxydes d'azote (NOx) et les COV sont deux des principaux gaz précurseurs qui réagissent pour former l'ozone troposphérique et les PM; les sources des gaz précurseurs comprennent les véhicules automobiles, les fonderies, les résidences, les centrales électriques thermiques et autres industries.
Oxydes de soufre	Les fonderies de métaux non ferreux et les centrales électriques alimentées au charbon sont les principales sources de dioxyde de soufre. Le dioxyde de soufre et les oxydes d'azote sont les principaux polluants qui causent les pluies acides.
Monoxyde de carbone	Les transports. Le CO est un polluant atmosphérique étroitement associé aux effets nocifs pour la santé et peut être mortel en fortes concentrations.
Ozone	Les COV réagissent avec les oxydes nitreux en présence du soleil pour former l'ozone troposphérique.

Il existe plusieurs types de pollution atmosphérique : la pollution atmosphérique extérieure, la pollution de l'air intérieur, la pollution en milieu de travail et la pollution provenant de sources industrielles ponctuelles, entre autres. La présente analyse se concentre sur la pollution atmosphérique extérieure, y compris les sources industrielles ponctuelles. Le présent chapitre comprend également un examen approfondi des difficultés rencontrées dans la mesure de l'exposition ainsi que quelques propositions de solutions, ce qui fait d'ailleurs l'objet de certaines de nos recherches actuelles. Cependant, ce sujet exige un contexte mathématique plus avancé que le restant de la présente monographie. Nous suggérons donc aux personnes qui ne s'intéressent qu'à l'examen de la pollution atmosphérique extérieure et au cancer de passer ces sections.

La relation entre des maladies pulmonaires aiguës chroniques non malignes et la pollution de l'air ambiant a été étudiée de façon approfondie, mais on n'a pas encore déterminé de façon certaine quels polluants et quels types de particules sont les plus nuisibles. Il est reconnu que la pollution atmosphérique fait augmenter l'incidence de ces maladies (ou les exacerbe). Des hausses de la concentration des particules inhalables (particules en suspension dans l'air et de diamètre inférieur ou égal à 10 µm, connues sous le nom de PM<sub>10</sub>) dans l'atmosphère ont été associées à des baisses aiguës de la fonction pulmonaire et à d'autres effets respiratoires indésirables chez les enfants<sup>9-11</sup>. Il est établi que la mortalité attribuable à des troubles cardiaques et respiratoires est liée aux concentrations de particules dans l'air<sup>12</sup>. Une relation a été établie entre des augmentations des concentrations d'ozone dans l'air ambiant et une baisse de la fonction pulmonaire, une augmentation des symptômes, une hausse des consultations dans les services d'urgences et des hospitalisations pour des maladies respiratoires et, peut-être, à une augmentation de la mortalité; cette abondante documentation est examinée ailleurs<sup>13,14</sup>. Des études plus récentes continuent de faire ressortir des schémas similaires<sup>15,16</sup>. Certaines de ces études ont posé comme postulat que ces augmentations pouvaient être attribuables à une maladie

préexistante chez les personnes qui sont, de ce fait, plus susceptibles aux expositions environnementales dangereuses.

Les importantes limites de ces études chronologiques tiennent au fait qu'elles ne peuvent porter que sur les résultats des expositions aiguës et non sur les expositions chroniques. En règle générale, la plupart des études des effets sur la santé ont porté sur les effets aigus, comme les consultations aux urgences, et les relations avec l'environnement ont été définies par une corrélation entre les taux d'effets néfastes sur la santé et les niveaux de pollution environnementale dans une région géographique donnée, telle que mesurée pendant une courte période. Les maladies chroniques dont la période de latence est longue, comme le cancer, nécessitent généralement une mesure des expositions chroniques à long terme.

Par conséquent, le risque lié à la pollution de l'air n'a pas été défini aussi clairement pour le cancer que pour les problèmes de santé aigus, et les données sur les cancers autres que le cancer du poumon sont limitées. Étant donné que plusieurs excellentes analyses documentaires ont été publiées sur le sujet<sup>14,17-23</sup>, nous nous pencherons ici sur les points principaux et les compléterons par les résultats d'études publiées récemment.

## **Indications d'une association entre la pollution atmosphérique et le cancer**

### *Mécanismes biologiques*

Comme le démontrent de nombreux ouvrages, l'air contient des substances qui transforment les cellules de culture<sup>24</sup>, et nous savons ou nous soupçonnons que ces substances causent le cancer chez l'humain<sup>2,23</sup>. Une vaste gamme de produits chimiques potentiellement cancérigènes ont été rejetés dans l'air<sup>25-27</sup>. Ces polluants potentiellement cancérigènes sont, entre autres, le benzo[a]pyrène, le benzène, les composés inorganiques comme l'arsenic et le chrome, les particules, surtout les PM<sub>2,5</sub>, et probablement l'ozone<sup>28</sup>. Les PM<sub>2,5</sub> peuvent pénétrer plus profondément dans les poumons et peuvent donc représenter

un risque plus grand pour la santé que les particules plus grosses. Les formes réactives de l'oxygène ont été associées aux effets toxicologiques des particules ultrafines<sup>29</sup>. Les PM<sub>2,5</sub> ont aussi des concentrations plus élevées de sulfates, de nitrates, de composés organiques et de métaux de transition<sup>30</sup>. Nielsen et coll.<sup>31</sup> ont examiné la présence d'un polluant atmosphérique spécifique – les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) – dans une rue achalandée de Copenhague, au Danemark, et ont déterminé que les concentrations d'HAP suivaient l'ordre suivant : « rue > air urbain ambiant > banlieues > village > plein air ». La circulation automobile contribuait aux concentrations de HAP dans la rue dans une proportion de 90 % les jours de semaine, et de 60 % pendant la fin de semaine. Sa contribution à l'air urbain ambiant était estimée à 40 %.

### *Cancer du poumon et résidence en milieu urbain*

Quelques-unes des premières études sur le cancer du poumon et la pollution atmosphérique montraient que les risques de cancer du poumon étaient plus faibles en milieu rural que dans les régions urbaines, qui ont toujours eu des concentrations de polluants atmosphériques plus élevées en raison de la circulation automobile, des sources de pollution industrielles et du chauffage résidentiel<sup>32</sup>. Les résultats d'études écologiques indiquent que le risque de développer un cancer du poumon est plus grand en milieu urbain qu'en milieu rural par un facteur d'environ 1,3 à 2,0 et est généralement plus élevé chez les hommes que chez les femmes<sup>33</sup>. Il faut cependant noter que ces études ont une valeur limitée, étant donné qu'elles ne contiennent généralement pas d'information sur des facteurs de confusion importants, comme le tabagisme et les expositions professionnelles à l'échelle individuelle. Il est bien établi que l'usage du tabac est le plus important facteur déterminant du cancer du poumon et que la consommation de tabac est très différente chez les populations urbaines et rurales<sup>34-35</sup>. On estime que le tabagisme est responsable de 87 % des cancers du poumon<sup>36-38</sup>. L'estimation des risques associés à la pollution atmosphérique dans le cas du cancer du poumon devrait idéalement être

ajustée pour tenir compte de plusieurs caractéristiques du tabagisme, notamment le nombre d'années de consommation du tabac et la quantité fumée. D'autres caractéristiques pourraient également être importantes. Ainsi, Doll analyse l'influence sur le risque ultérieur de l'âge d'une personne au moment où celle-ci commence à fumer<sup>34</sup>; la fumée de tabac ambiante (FTA) influe aussi sur le risque ultérieur. Des études épidémiologiques analytiques (études cas-témoins et de cohorte), dans lesquelles des facteurs de confusion comme le tabagisme et l'exposition professionnelle sont pris en compte, donnent en général un rapport de risques urbain-rural légèrement inférieur (1,2 à 1,5). Il est toutefois possible que l'effet confusionnel résiduel du tabagisme persiste toujours; l'évaluation des expositions professionnelles est souvent faite de façon rudimentaire et on ne dispose d'aucune information sur l'exposition au radon. Il convient de noter qu'il n'y aura effet confusionnel que si les comportements tabagiques à l'échelle individuelle sont corrélés avec les mesures de la pollution de l'air dans l'ensemble de la région.

#### **Études cas-témoins et études de cohorte sur la pollution de l'air extérieur et le cancer du poumon**

L'étude de l'American Cancer Society (ACS) et la Harvard Six-City Study sont fondamentales dans le domaine et elles ont, dans une large mesure, servi de base à l'établissement des normes en matière de qualité de l'air de l'EPA des États-Unis. L'étude de cohorte de l'ACS a recruté environ 1,2 million d'adultes en 1982. Pope et coll. ont observé qu'une élévation de 10 µg/m<sup>3</sup> de la pollution par des particules fines était associée à un risque de cancer du poumon de 8 % plus élevé<sup>39</sup>. Les mesures de la fraction de grosses particules (PM<sub>15-2,5</sub>) et des particules totales en suspension n'étaient pas associées à la mortalité par cancer du poumon. La Harvard Six City Study portait sur 8 111 adultes, qui ont fait l'objet d'un suivi prospectif de 14 à 16 ans<sup>40</sup>. L'élévation de la mortalité par cancer du poumon dans la ville la plus polluée comparativement à la ville la moins polluée n'était pas statistiquement significative (RR = 1,37, IC à 95 % : 0,81-

2,31), alors que la mortalité par maladie cardiopulmonaire était significativement élevée.

Aux Pays-Bas, Hoek et coll.<sup>41</sup> n'ont observé aucune association entre le cancer du poumon et l'exposition aux particules fines (fumée noire) et au NO<sub>2</sub>; toutefois, l'étude était limitée par un nombre relativement petit de décès par cancer du poumon (n = 60). Une autre étude de cohorte a examiné la relation entre la pollution atmosphérique et le cancer du poumon et d'autres causes de décès chez 16 209 hommes norvégiens<sup>42</sup>. Un lien a été fait entre les concentrations annuelles de pollution atmosphérique et l'adresse de résidence des participants. Après ajustement pour les facteurs de l'âge, du tabagisme et de la scolarité, le RR de développer un cancer du poumon était de 1,08 (IC de 95 % = 1,02-1,15) pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de l'oxyde d'azote. Une étude de cohorte suédoise avec couplage de dossiers constatait un risque accru (RR = 1,4) de cancer du poumon pour les personnes subissant une exposition élevée aux émissions de diesel<sup>43</sup>.

Une étude réalisée auprès de 14 284 adultes qui résidaient dans neuf villes françaises a examiné la relation entre la pollution de l'air extérieur et la mortalité<sup>44</sup>. Dans le cadre de cette étude, on a aussi recueilli de l'information sur l'usage du tabac, le niveau de scolarité et les expositions professionnelles à la poussière, aux gaz et aux fumées. Une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> était associée à un rapport de taux accru de 1,48 (IC à 95 % = 1,05-2,06) de décéder d'un cancer du poumon. Cette estimation du risque est fondée sur un total de 42 décès par cancer du poumon. Comme dans d'autres études de cohorte, l'information relative aux variables confusionnelles n'a été recueillie qu'à un moment précis, et les expositions à la pollution de l'air ont été mesurées au cours de la période de trois ans. Les estimations du risque peuvent donc être biaisées par l'incapacité de prendre en compte les changements dans les valeurs de ces caractéristiques au cours de l'intervalle de suivi. L'un des points forts notables de l'étude est la longue durée du suivi, certains sujets ayant été suivis pendant 25 ans.

Dans une étude de cohorte réalisée auprès de 6 338 résidents non fumeurs du Sud de la Californie, on a estimé l'exposition à vie aux polluants atmosphériques pour chaque sujet, en fonction du centroïde des zones de code postal associées aux antécédents de lieux de travail et de lieux de résidence<sup>45</sup>. Dans le cas de la mortalité par cancer du poumon, le RR associé à une augmentation de l'exposition égale à l'écart interquartile (EIQ) de 24 µg/m<sup>3</sup> en ce qui concerne la concentration moyenne de PM<sub>10</sub> s'établissait à 3,36 (IC à 95 % = 1,57-7,19; 18 décès) chez les hommes, et à 1,33 (IC à 95 % = 0,60-2,96; 12 décès) chez les femmes. Chez les hommes, l'ozone était aussi significativement associé à la mortalité par cancer du poumon (RR = 4,19, IC à 95 % = 1,81-9,69), mais il était difficile de distinguer les effets des PM<sub>10</sub> et de l'O<sub>3</sub> en raison de leur corrélation. En ce qui concerne le sous-ensemble de la cohorte pour lequel il était possible de distinguer les grosses particules et les particules fines, les associations s'expliquaient davantage par la fraction de particules fines (PM<sub>2,5</sub>)<sup>46</sup>.

Dans une recension, on a relevé dix études cas-témoins qui comprenaient des mesures d'au moins un des polluants suivants : matières particulaires totales en suspension, SO<sub>2</sub> et NO<sub>2</sub><sup>47</sup>. Six études ont signalé des associations significatives, ainsi que des augmentations du risque d'environ 50 %, bien que l'une des femmes ait présenté un RR plus faible et non significatif. Une étude a fait état d'une association négative et trois études n'étaient pas statistiquement significatives. Cette recension comprenait une étude cas-témoins récente en population, portant sur des hommes résidant à Stockholm, en Suède; l'exposition à vie des répondants a été évaluée en utilisant leur adresse de résidence et les données sur les émissions créées par la circulation routière et le chauffage. Cette étude a révélé une augmentation de 40 % du risque de cancer du poumon pour le décile le plus élevé d'exposition au NO<sub>2</sub> comparativement au décile le plus bas, après ajustement pour les facteurs de confusion et en prévoyant une période de latence de 20 ans<sup>48</sup>.

### Études portant sur des sources ponctuelles de pollution et le cancer du poumon

Des études internationales portant sur des collectivités situées à proximité de sources ponctuelles importantes de pollution atmosphérique semblent indiquer que de telles expositions augmentent le risque de cancer du poumon. Un risque relatif (RR) d'environ 1,5 à 2,0 a été observé chez les personnes vivant à proximité de fonderies émettant de l'arsenic par rapport à la population de référence vivant dans des régions plus éloignées, après avoir pris en compte le tabagisme et d'autres expositions professionnelles<sup>49,50</sup>. Dans le Nord-Est de l'Angleterre, un RR similaire concernant le cancer du poumon a été associé au fait de vivre près de sources industrielles multiples de pollution, mais les résultats obtenus différaient entre les hommes et les femmes et entre les différents groupes d'âges<sup>51</sup>. Les résultats d'études écologiques menées en Écosse ont indiqué des risques accrus associés au fait d'habiter à proximité de fonderies d'acier et de fonte, même après qu'on a effectué un ajustement en fonction des classes sociales<sup>52,53</sup>. En Suède, une étude récente portant sur les personnes vivant à proximité d'une fonderie de métaux non ferreux a mis en évidence un risque élevé, quoique statistiquement non significatif, pour les hommes exposés pendant les premières étapes de l'exploitation (RR = 1,51); aucune augmentation globale du risque n'a été observée chez les femmes<sup>54</sup>. Dans le Nord de l'Italie, la distribution géographique de l'incidence du cancer du poumon à proximité d'une cokerie semblait indiquer que la pollution atmosphérique industrielle représentait un facteur de risque<sup>55</sup>. Les résultats d'autres études n'ont toutefois pas révélé d'excès de risque<sup>56,57</sup>. La classification erronée de l'exposition pourrait être plus probable dans ces études écologiques, et les sites industriels étaient différents.

### Épidémiologie moléculaire et toxicologie

Des études d'épidémiologie moléculaire et de toxicologie ont mis en évidence des relations entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le cancer du poumon. Une de ces études<sup>58</sup> a montré diverses relations dose-réponse entre certains biomarqueurs et des expositions environnementales, comme une exposition à des hydrocarbures

aromatiques polycycliques, la pollution de l'air ambiant intérieur et la pollution de l'air en milieu de travail. Les biomarqueurs comprenaient des adduits cancérigène-ADN et cancérigène-protéine, des mutations géniques et chromosomiques et des polymorphismes de gènes présumés de susceptibilité. L'étude portait sur des adultes, des nourrissons et des enfants, dont des patients atteints de cancer et des sujets témoins, exposés à diverses concentrations d'agents cancérigènes. Une étude de cohorte réalisée en Italie a révélé une association entre le fait de vivre en milieu urbain et la présence d'adduit anti-benzo[a]pyrène diol époxyde-ADN, un biomarqueur potentiel du cancer du poumon<sup>59</sup>. Ailleurs, dans une cohorte de mères et de nouveau-nés vivant dans une ville industrialisée de la Pologne, les chercheurs ont observé une relation dose-réponse entre la pollution de l'air ambiant et des dommages à l'ADN induits par les HAP<sup>60</sup>. Une étude *in vitro* récente<sup>61</sup> a été la première à démontrer que les cellules cibles des poumons initient une cascade de signaux cellulaires liés étiologiquement à la prolifération de cellules aberrantes et à la cancérogenèse, lorsqu'elles sont exposées à des particules en suspension dans l'air ambiant (une des composantes de la pollution atmosphérique). Cislaghi et Nimis<sup>62</sup> ont étudié les associations entre la mortalité par cancer et la biodiversité des organismes sensibles à la pollution en utilisant ces derniers comme mesure de substitution de la pollution atmosphérique. Les résultats semblent indiquer une association entre la pollution atmosphérique et le cancer du poumon, mais il faut noter certaines faiblesses du schéma écologique. Entre autres, des personnes exposées dans une région peuvent déménager dans une autre où apparaîtront les effets sur la santé, le schéma expérimental ne permet pas de tenir compte des facteurs de confusion, il ne considère pas de façon adéquate la période de latence (surtout dans les cas de cancer) et il attribue un même degré d'exposition à l'ensemble d'une région. Le chapitre de cet ouvrage portant sur les méthodes épidémiologiques comprend une analyse plus avancée des forces et des faiblesses des différentes études épidémiologiques (cas-témoins, études croisées, études de cohorte,

études écologiques) et expose les concepts de base en ce qui a trait à l'évaluation de l'exposition.

### Cancers autres que le cancer du poumon

Plusieurs études épidémiologiques se sont penchées sur certains cancers de l'adulte autres que le cancer du poumon. Des augmentations de l'incidence et de la mortalité ont souvent été observées dans des régions urbaines pour tous les sièges de cancer combinés ou pour des sièges autres que les voies respiratoires<sup>20</sup>. Les risques observés pour les autres cancers sont généralement inférieurs à ceux du cancer du poumon, bien que quelques-unes des associations observées avec la leucémie de l'enfant soient plus fortes. Pour divers sièges de cancer spécifiques de l'adulte, les résultats sont très contradictoires, et certains des principaux constats sont présentés ci-dessous.

Le rapport d'une étude portant sur un des deux comtés de Long Island, New York<sup>63</sup>, fait état d'une association positive, quoique statistiquement non significative, entre le fait de vivre sur des voies à forte densité de circulation et le cancer du sein chez la femme. Dans une étude cas-témoins réalisée dans les comtés d'Erie et de Niagara, dans l'État de New York, on a étudié le rôle, en tant que facteur de risque, des particules totales en suspension (PTS) comme données indirectes pour l'exposition aux HAP. Chez les femmes ménopausées, une exposition à des concentrations élevées de PTS (> 140 microgrammes/m<sup>3</sup>) à la naissance a été associée à un rapport de cotes ajusté de 2,42 (intervalle de confiance à 95 %, 0,97-6,09) comparé à une exposition à de faibles concentrations (< 84 microgrammes/m<sup>3</sup>). Par contre, pour ce qui est des femmes non ménopausées, lorsque les expositions étaient généralement plus faibles, les résultats ne concordaient pas avec l'hypothèse et semblaient même indiquer, dans certains cas, une réduction du risque de cancer du sein<sup>64</sup>.

Dans une étude menée le long de la frontière entre la Norvège et la Russie, les concentrations élevées de dioxyde de soufre engendrées par les émissions industrielles ont été jugées responsables de dommages à

l'environnement et d'une incidence accrue d'effets nocifs sur la santé<sup>65</sup>. L'analyse des taux standardisés de mortalité a fait ressortir une augmentation du nombre de décès par cancer et par maladie cardiovasculaire dans deux villes possédant des raffineries de nickel comparativement à une ville témoin<sup>65</sup>.

Au cours des dernières années, plusieurs études ont porté sur l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique causée par les émissions des véhicules automobiles sur le cancer, en se penchant principalement sur l'enfant et la leucémie. Considérés globalement, les résultats sont équivoques. Deux études cas-témoins sur le cancer de l'enfant, l'une menée à Denver et l'autre dans le Nord de l'Italie, ont fait ressortir des risques plusieurs fois plus élevés de leucémie chez les enfants exposés à un taux élevé d'émissions des véhicules automobiles<sup>66,67</sup>. Ailleurs, l'exposition professionnelle du père aux gaz d'échappement a été associée à une augmentation du cancer infantile chez ses enfants<sup>68</sup>. Plusieurs études n'ont toutefois pas trouvé d'association entre le fait de vivre près de zones à circulation automobile élevée et la leucémie infantile<sup>69-72</sup>. Dans une étude, on a obtenu des résultats contradictoires concernant les adultes et les enfants. Ainsi, on n'a pas observé d'association entre un lieu de résidence situé le long de routes principales et le développement de cancers de l'adulte, mais on a fait ressortir une association avec des hémopathies malignes chez les femmes et les enfants<sup>73</sup>.

### **La fraction étiologique du risque**

En résumé, il existe de fortes indications d'une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le cancer du poumon. Dans le cas des autres cancers, les données sont beaucoup moins concluantes, bien que des recherches additionnelles soient nécessaires. Les estimations de la fraction étiologique du risque ont varié considérablement au cours des 40 dernières années<sup>17,74</sup>, ce qui témoigne des limites des études, notamment du manque d'information sur les facteurs de confusion et la période de latence, ainsi que de la classification erronée des expositions. Par exemple, Stocks et Campbell<sup>75</sup> ont estimé que la pollution atmosphérique

en milieu urbain contribuait à environ 100 décès dus au cancer du poumon pour 100 000 personnes, alors que Doll and Peto<sup>35</sup> ont estimé que moins de 1 % des cancers du poumon seraient imputables à la pollution atmosphérique. En 1990, l'EPA des États-Unis a estimé que, d'après les risques unitaires des agents cancérigènes connus ou soupçonnés présents dans l'air ambiant, 0,2 % de tous les cancers et moins de 1 % des cancers du poumon pouvaient être attribués à la pollution atmosphérique<sup>76</sup>. En revanche, la fraction étiologique du risque en ce qui concerne le tabagisme et le radon est considérablement plus élevée. On estime, notamment, que 87 % des cancers du poumon peuvent être attribués au tabagisme, et entre 10 et 15 % au radon<sup>77</sup>.

Des études de cohorte récentes révèlent toutefois que des augmentations atteignant 50 % du risque de cancer du poumon pourraient être attribuables à l'exposition à la pollution atmosphérique et être associées en particulier aux indices de sulfates et de particules fines<sup>39,40,78</sup>. En se fondant sur une estimation prudente selon laquelle 20 % de la population appartient au groupe à faible exposition (RR 1,1), 4 % au groupe à exposition modérée (RR 1,3) et 1 % au groupe à exposition élevée (RR 1,5), environ 3,6 % des décès par cancer du poumon dans l'Union européenne pourraient être attribuables à l'exposition à la pollution atmosphérique<sup>47</sup>. On estime qu'entre 5 et 7 % des cancers du poumon chez les sujets n'ayant jamais fumé et chez les ex-fumeurs sont attribuables à la pollution de l'air, selon une étude européenne multicentrique dans laquelle l'exposition à la pollution de l'air a été évaluée à partir des données sur les concentrations des stations de surveillance<sup>79</sup>. Ailleurs, un rapport de recension rédigé par Nikic et Stankovic donne à penser que l'estimation ne dépasse probablement pas 2 %, résultat obtenu en appliquant les risques unitaires des cancérigènes connus ou soupçonnés présents dans l'air atmosphérique<sup>80</sup>. Ces études portent à croire que bien que le tabagisme demeure le principal facteur de risque, les estimations de la fraction étiologique du risque largement citées – et présentées ci-dessus – ne sont peut-être pas assez élevées. Dans leurs études, ces

chercheurs ont eu recours à l'approche de cohorte prospective pour tenter de pallier les limites des plans d'études écologiques. Ils ont aussi pris en considération des facteurs de confusion importants, comme le tabagisme et l'éducation. Toutefois, la plupart des études se sont limitées à utiliser des estimations de l'exposition dans des emplacements fixes de la région ou du voisinage, lesquelles ne tiennent pas compte des différences individuelles dans les profils d'activité ou n'effectuent pas d'ajustement pour prendre en compte les effets de l'exposition au radon ou à la pollution à l'intérieur. On n'a pas pris en compte, en général, les changements dans le temps.

### **Difficultés méthodologiques inhérentes à l'étude des associations entre la pollution atmosphérique et le cancer**

Cette section sur l'évaluation de l'exposition et les erreurs de mesure est intégrée au chapitre sur la pollution atmosphérique étant donné que quelques-unes des méthodes décrites ont été élaborées dans le cadre d'études sur la pollution de l'air. Bien que certains concepts représentent des éléments de biostatistique avancée, des notions, même rudimentaires, de ces concepts vont aider à évaluer la documentation sur l'association entre le cancer et la pollution atmosphérique.

Dans l'ensemble, un des principaux obstacles auxquels se sont butées toutes les études sur la pollution atmosphérique et le cancer à ce jour a été la caractérisation inadéquate de l'exposition. En règle générale, les estimations de l'exposition à la pollution atmosphérique de toutes les personnes vivant dans un territoire donné ont été fondées sur les concentrations moyennes ou médianes relevées par des stations de surveillance fixes situées sur ce territoire; c'est-à-dire que l'on suppose que toutes les personnes vivant dans la même région ont eu la même exposition. Cette limitation est particulièrement sérieuse car les variations de certains polluants associés à la circulation automobile (NO<sub>2</sub> et particules ultrafines) dans une même ville peuvent être plus élevées que les variations entre

les villes<sup>81,82</sup>. De plus, même des personnes vivant à proximité l'une de l'autre peuvent subir des expositions différentes. Les expositions à la pollution atmosphérique dépendent des profils d'activité et peuvent varier selon la saison, et certains emplois peuvent être associés à des expositions différentes. Les antécédents de résidence depuis la naissance n'ont que très rarement, sinon jamais, été pris en compte. En outre, les tentatives de longue durée en vue de caractériser l'exposition font généralement appel à des estimations annuelles de l'exposition, qui ne permettent pas de rendre compte des effets potentiellement importants à long terme d'augmentations très élevées de l'exposition sur une courte période. S'il est vrai que des personnes vivant au même endroit pourraient avoir connu des expositions semblables pendant une période donnée, il est très probable que leurs expositions cumulatives sur toute leur vie ont été fort différentes, en raison de la mobilité de la population. Au Canada, un recensement récent<sup>83</sup> a révélé que près de 25 % de la population avait changé de lieu de résidence au cours des cinq années précédentes. Des appareils de surveillance personnelle sont maintenant utilisés dans le cadre de certaines études; toutefois, compte tenu de la période de latence que comporte le développement des cancers et de la nécessité d'avoir une évaluation rétrospective de l'exposition, de telles méthodes sont difficilement applicables pour des études sur l'ensemble d'une population. Dans cette situation, il faudrait pouvoir mesurer l'exposition sur une cohorte d'au moins 20 000 personnes, au moyen d'une étude prospective s'étendant sur plusieurs décennies. Ces appareils peuvent s'avérer utiles dans le cas d'expositions professionnelles. Dans les études sur le cancer, ils peuvent servir à la création de matrices emploi-exposition rétrospectives; toutefois, ce type d'étude devrait soit présumer que l'exposition actuelle est représentative des expositions antérieures, soit disposer d'un moyen quelconque de faire cet ajustement.

On aura sans doute de plus en plus recours, au cours des années à venir, aux données de l'imagerie par satellite pour estimer les concentrations de PM et de NO<sub>2</sub>. Cette

approche permet d'obtenir des estimations de la pollution pour des étendues quadrilées rectangulaires, sur une base de 10 km par 10 km, et par conséquent pour toutes les régions géographiques (les estimations sont meilleures pour certaines régions que pour d'autres), et pas seulement pour celles situées tout près des stations de surveillance fixes<sup>84</sup>.

Ces limites peuvent donner lieu à des erreurs de classification importantes de l'exposition et donc fausser les risques relatifs estimés. Outre le manque de données sur d'autres facteurs de risque connus ou soupçonnés, une autre lacune importante découle du fait que des mesures imprécises des covariables sont traitées comme s'il s'agissait de mesures exactes. Dans la plupart des situations, une erreur de classification de l'exposition a pour effet de biaiser les estimations du risque vers un effet nul (c.-à-d. aucun effet) et il en découle une hausse de la variance résiduelle du modèle. Lorsque l'erreur de mesure de l'exposition est importante, comme c'est souvent le cas dans des études épidémiologiques environnementales de grande envergure, le biais peut être considérable. Une analyse qui ne tient pas compte de l'imprécision des covariables peut donc masquer la présence d'un effet statistiquement important. Ces limites ont été reconnues par plusieurs chercheurs<sup>18,22,28</sup>. Dans d'autres données sur les facteurs de risque, les estimations du risque peuvent être biaisées dans une direction ou dans l'autre par une erreur de mesure. Il est possible qu'il existe des sources importantes de biais, étant donné qu'au cours d'un long intervalle de suivi, les expositions ayant un effet confusionnel (p. ex. le tabagisme) peuvent changer.

Dans le reste du chapitre, nous discuterons des nouvelles méthodologies mises au point pour estimer l'exposition cumulative à la pollution atmosphérique en utilisant des données de surveillance historiques et en intégrant les erreurs de mesure dans l'analyse. L'attention accordée à l'exposition cumulative s'explique par l'importance du rapport entre les expositions chroniques à la pollution et le cancer.

## Évaluation de l'exposition cumulative

Il n'est possible d'estimer l'exposition cumulée pendant toute la vie à la pollution de l'air extérieur que si l'on possède des informations sur les antécédents de résidence des personnes étudiées ainsi que des données historiques sur la pollution atmosphérique de leurs territoires de résidence. S'il est généralement possible d'obtenir les renseignements sur les lieux de résidence, par contre, il existe peu de données historiques sur la pollution atmosphérique avant 1990. Par exemple, dans une récente étude pancanadienne de grande envergure sur les facteurs de risque liés à l'environnement – entreprise par Santé Canada en collaboration avec ses partenaires provinciaux et appelée « Système national de surveillance accrue du cancer (SNSAC)<sup>85</sup> », des données ont été recueillies sur les antécédents de résidence ainsi que sur des facteurs de confusion importants, comme le tabagisme, l'alimentation et les antécédents professionnels, auprès de 20 000 patients atteints de cancer et de 5 000 témoins issus de la population générale. Une base de données sur les expositions potentielles a également été établie. Les polluants modélisés dans l'étude sont les PM<sub>10</sub>, l'O<sub>3</sub>, le CO, le NO, le NO<sub>2</sub> et le SO<sub>2</sub>. En règle générale, il est possible d'obtenir des mesures historiques de la pollution atmosphérique effectuées par des stations fixes faisant partie de réseaux de surveillance gouvernementaux; certaines stations fonctionnent depuis plus de vingt ans, mais les dates de mise en service varient considérablement.

Même en ayant accès aux antécédents de résidence et aux données historiques sur la pollution atmosphérique, les difficultés inhérentes à l'estimation de l'exposition pendant toute la vie persistent. Il est en effet impossible de mesurer la pollution atmosphérique à tous les endroits pertinents, comme les lieux de résidence, en raison des coûts inhérents à une telle opération. Par conséquent, le problème de base consiste à prédire la concentration à un endroit non surveillé à partir des concentrations relevées aux stations de surveillance. On peut ensuite agréger les prédictions faites pour différents

lieux de résidence de façon à obtenir une estimation de l'exposition cumulative. Toutefois, même ces méthodes pourraient être inexactes, car elles ne tiennent pas compte des différences dans les profils d'activité et, par conséquent, elles peuvent entraîner une erreur de classification de l'exposition à la pollution de l'air extérieur à l'échelle individuelle.

De tels problèmes, dits d'interpolation spatiale, surviennent dans d'autres domaines, notamment en génie, en géologie, en sciences des sols, en hydrologie et en exploitation minière. Les analystes s'attaquent généralement à ces problèmes en utilisant la méthode bien connue de « krigeage », introduite au cours des années 60 par Matheron<sup>86</sup>. La méthode de krigeage prédit les concentrations à un endroit donné à l'aide d'une moyenne pondérée de toutes les concentrations observées aux stations de surveillance, les coefficients de pondération étant inversement proportionnels à la distance entre l'endroit en question et les stations. Ces prédictions prennent un intéressant caractère d'optimalité, c'est-à-dire qu'elles constituent le meilleur estimateur linéaire non biaisé, lorsque la covariance entre les endroits (ou de façon équivalente le variogramme) est connue. Le krigeage nécessite un réseau assez dense de stations de surveillance (entre 10 et 100) selon le type d'analyse<sup>87</sup>. On a élargi la méthode pour y intégrer des renseignements additionnels sur des covariables afin d'améliorer l'interpolateur. On parle alors de « co-krigeage »<sup>88</sup>.

Ces approches supposent implicitement qu'il y a isotropie du champ de pollution atmosphérique dans la région étudiée; c'est-à-dire que plus deux endroits sont rapprochés, plus les concentrations sont semblables. Cette supposition est généralement irréaliste dans le cas de données environnementales en raison des différences géographiques et météorologiques potentielles. Par exemple, les concentrations à deux endroits situés sur les flancs opposés d'une montagne peuvent ne pas être très semblables malgré la proximité géographique. Par contre, deux endroits éloignés peuvent avoir des concentrations très semblables s'ils se trouvent dans la direction du vent dominant.

De plus, ces méthodes ne tiennent pas compte de l'incertitude associée à la structure de covariance du champ de pollution dans leurs mesures de l'erreur d'interpolation, ce qui mène à une confiance injustifiée dans les valeurs interpolées. Plusieurs auteurs ont depuis reconnu ces limites et ont proposé des modifications pour en tenir compte<sup>89,90</sup>. Bien qu'elles permettent de surmonter partiellement ces problèmes, ces modifications supposent toujours une isotropie pour le champ de pollution.

Une nouvelle théorie qui permet de contourner les difficultés décrites ci-dessus a récemment été élaborée pour l'interpolation spatiale du taux de pollution atmosphérique<sup>91,92</sup>. Cette approche, qui est une solution de rechange bayésienne au krigeage et au co-krigeage, ne suppose ni l'isotropie, ni l'existence d'une structure de covariance connue. La théorie permet d'exécuter la modélisation spatiale et temporelle avec facilité et souplesse. Par ailleurs, elle permet de corriger, s'il y a lieu, les classifications erronées du modèle à l'aide de données additionnelles, lorsque celles-ci apparaissent. Le modèle développé est de type bayésien hiérarchique, où la covariance spatiale demeure totalement non précisée au premier niveau. L'incertitude relative à la structure de covariance est introduite *a priori* au deuxième niveau, ce qui élimine du même coup la possibilité d'intervalles de confiance excessivement petits pour les interpolants. La structure de covariance est modélisée de façon non paramétrique au moyen de la démarche de Sampson et Guttorp<sup>93</sup>, une approche extrêmement puissante qui évite d'avoir à poser l'hypothèse de l'isotropie.

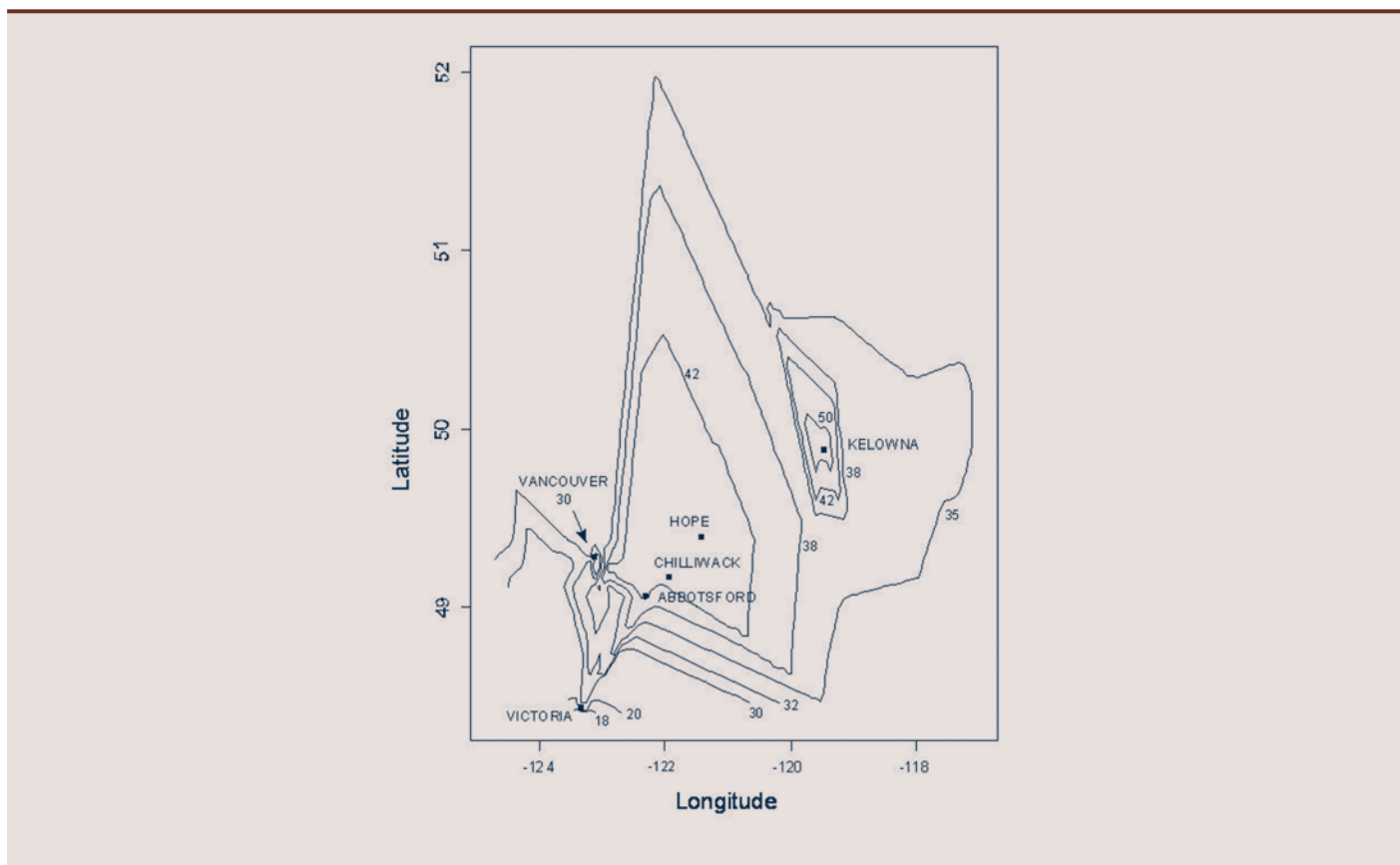
Cette théorie a été élargie et intègre non seulement les données univariées, mais encore les données multivariées mesurées par les appareils de surveillance de l'air ambiant. On peut donc se servir de ces données pour prédire les résultats à des endroits où il ne se fait aucune lecture, par exemple dans les maisons privées. La version élargie<sup>94,95</sup> permet de faire face aux situations dans lesquelles les stations de surveillance ne mesurent pas toutes la même série de polluants et ces stations n'ont pas toutes été mises en service au même moment. Cette version élargie

permet d'utiliser toutes les données de diverses provenances sur les différents polluants pour les besoins de l'estimation. Autrement dit, elle permet d'« emprunter de l'information » afin d'estimer avec plus de précision le degré d'exposition aux polluants atmosphériques. Cette nouveauté s'avère très pertinente en ce qui concerne les données environnementales; en effet, il est possible qu'au fil du temps des stations ou des polluants aient été soit ajoutés soit retirés des réseaux en raison de considérations financières ou de l'acquisition de nouvelles connaissances.

Les études de validation<sup>96</sup> montrent que cette méthode donne de très bons résultats. Elle a été appliquée avec succès dans plusieurs évaluations des impacts de la pollution atmosphérique sur la santé<sup>97,98</sup>, dont une réalisée en Colombie-Britannique avec les données cas-témoins du SNSAC. Dans cette étude, on a calculé les distributions spatio-temporelles de polluants spécifiques pour chaque mois entre 1975 et 1995 à l'aide des données historiques sur les concentrations. La figure 1 présente les isoplèthes de la moyenne mensuelle estimée de la concentration d'ozone (juin 1985) pour une région donnée.

Les distributions prédictives permettent de calculer les concentrations mensuelles estimées, ainsi que les incertitudes correspondantes, pour des territoires précis d'une région. Par conséquent, pour établir les antécédents de résidence d'une personne, on peut, grâce aux distributions prédictives, retracer les lieux de résidence particuliers et agréger les estimations mensuelles correspondantes pour obtenir les estimations d'exposition cumulative et les incertitudes correspondantes. La figure 2 présente les taux mensuels estimés de la concentration d'ozone pour la période de 1975 à 1995, calculée pour trois lieux de résidence d'un participant à l'étude. À l'évidence, la structure et le taux de l'exposition varient considérablement, ce qui donne à penser que les estimations de l'exposition cumulative individuelle fondées sur de courtes périodes pourraient être inadéquates. En outre, les valeurs observées à la station la plus proche du lieu de résidence sont très différentes des valeurs estimées pour ce lieu de résidence,

**FIGURE 1**  
**Isoplèthes de la moyenne mensuelle de la concentration d'ozone estimée ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pour juin 1985, Sud de la Colombie-Britannique**



ce qui confirme la nécessité de l'interpolation spatiale. L'élaboration de la nouvelle théorie suppose que les champs aléatoires suivent une distribution gaussienne. Il se peut que cette hypothèse soit irréaliste en ce qui concerne les polluants atmosphériques, de sorte qu'il est habituellement nécessaire de procéder à des transformations des champs. Dans certains cas, toutefois, ce n'est pas possible.

Une autre approche de l'estimation des taux d'exposition à des lieux de résidence particuliers est l'utilisation d'un modèle de dispersion en conjonction avec des bases de données sur les émissions et avec le système de données géographiques. Cette approche a été utilisée dans une étude cas-témoins en Suède<sup>48</sup> et a donné des estimations qui correspondaient aux mesures de l'air ambiant pour le  $\text{NO}_2$  à divers sites<sup>99</sup>. Les bases de données sur les émissions ne sont généralement pas facilement accessibles, et il peut arriver que l'on doive les construire pour les besoins

d'études particulières. La construction de telles bases de données peut se révéler une tâche énorme : elle pourrait, par exemple, nécessiter des données sur la croissance des zones urbaines, le développement des réseaux de chauffage urbains et les sources industrielles locales d'émissions ainsi que les caractéristiques de la circulation routière<sup>99</sup>. La construction d'estimations rétrospectives des émissions peut également être impossible à réaliser.

La popularité des méthodes de régression en matière d'utilisation des sols est également en hausse. Ces méthodes prédisent les concentrations de la pollution à un endroit donné en fonction des caractéristiques d'utilisation des sols et de la circulation routière dans les zones avoisinantes. Les concentrations de la pollution sont modélisées comme variable dépendante. Ces méthodes ont été utilisées en Europe dans la modélisation des expositions à une échelle intra-urbaine. Jerrett et coll.<sup>100</sup>

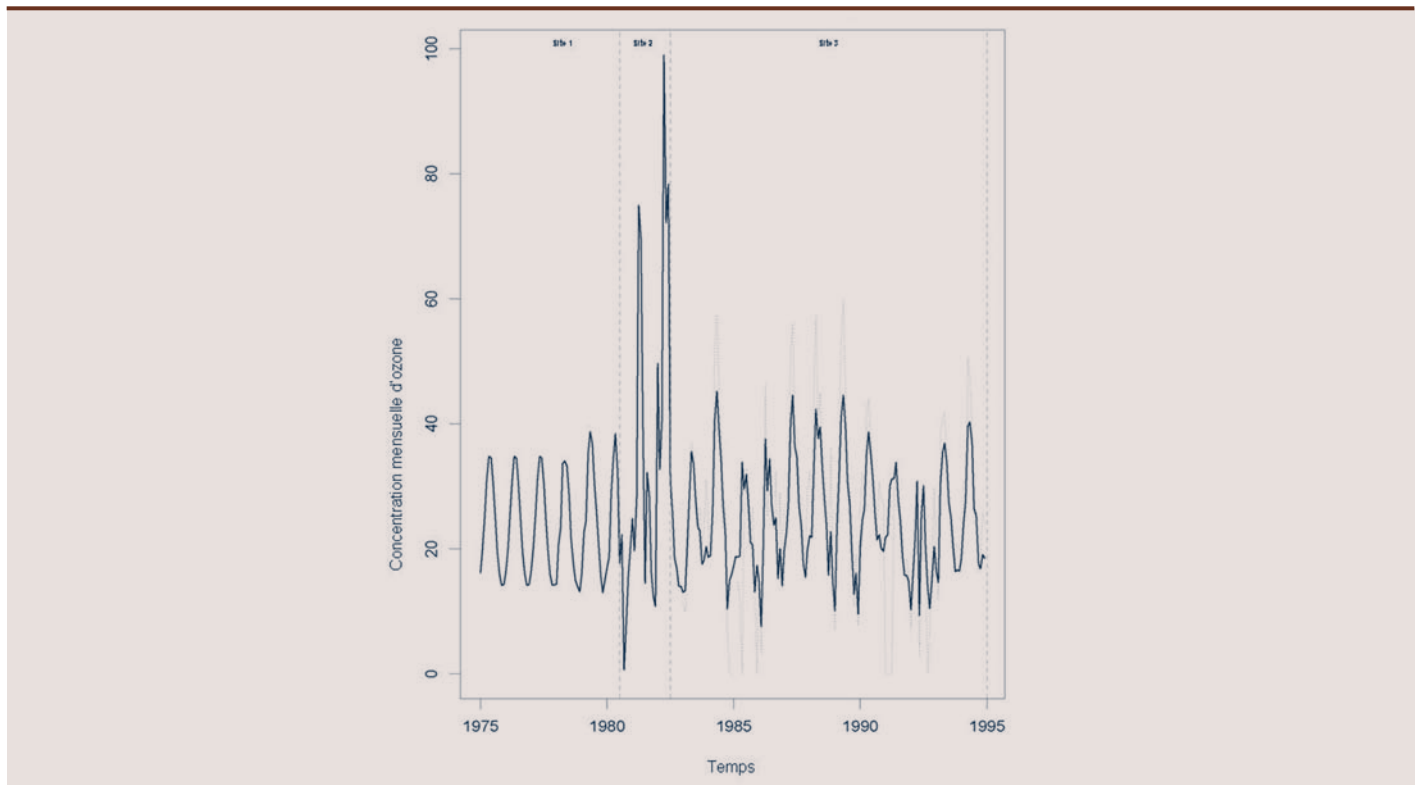
fournissent le contexte pour diverses méthodes d'évaluation de l'exposition.

## Erreur de mesure

### Contexte

On reconnaît depuis longtemps que la grande échelle des études d'épidémiologie environnementale rend inévitables les erreurs dans la mesure des attributs et du niveau de l'exposition des individus. De nombreux chercheurs se sont penchés sur cette question, et la majorité des travaux concernant l'erreur de mesure dans l'évaluation de l'exposition professionnelle est applicable ici. Au cours des dernières années, grâce aux innovations dans le domaine de la simulation sur ordinateur, il a été possible d'examiner l'étendue de ces erreurs. Le fait que de nombreux chercheurs ne tiennent pas compte de ce problème pourtant omniprésent s'explique probablement par un manque de vigilance dû à la perception répandue selon laquelle l'erreur de mesure a toujours pour effet

**FIGURE 2**  
**Estimations des concentrations moyennes mensuelles d'ozone ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) entre 1975 et 1995 à trois endroits différents où demeurait le participant l'étude, Sud de la Colombie-Britannique**



Les traits tiretés verticaux séparent les trois endroits, alors que la ligne pointillée à droite représente la série d'observations du site de surveillance le plus proche de l'endroit n° 3.

de réduire la pente de la droite<sup>101</sup>. Cette perception favorise une confiance induite en des résultats qui impliquent le rejet de l'hypothèse nulle, puisqu'on croit que l'erreur de mesure aura « réduit » la pente de la droite de régression, c'est-à-dire qu'elle l'aura ramenée près de zéro. Autrement dit, n'eût été l'erreur de mesure, la valeur  $p$  exacte serait encore plus petite.

Le recours de plus en plus fréquent aux modèles de régression non linéaire, phénomène récent en épidémiologie, a peut-être contribué à éveiller l'intérêt des chercheurs pour cette question. Ce phénomène peut s'expliquer par une combinaison de l'évolution de la technologie informatique et d'innovations méthodologiques telles que les modèles linéaires généralisés et les EEG (équations d'estimation généralisée)<sup>102</sup>. Les méthodes d'EEG représentent un mécanisme d'ajustement pour les corrélations de données de façon à rendre les erreurs types plus exactes (erreurs plus grandes). La complexité des modèles les plus récents

a probablement contribué à remettre en question la conception simpliste que l'on se faisait des modèles de régression linéaire simple.

Ces mêmes innovations expliquent peut-être aussi pourquoi les chercheurs ont accepté de se pencher sur le problème dit des « erreurs dans les variables ». Le modèle de type « erreurs dans les variables » diffère de la régression classique en ce que les variables explicatives « réelles » ne sont pas observées avec exactitude mais plutôt mesurées de façon imprécise. L'ouvrage fondamental de Fuller sur cette question<sup>103</sup> a sans nul doute stimulé la recherche, parce qu'il a démontré de façon probante le caractère vraiment complexe et pernicieux de l'erreur de mesure. Depuis la parution de l'ouvrage de Fuller, des progrès remarquables ont été réalisés par plusieurs auteurs<sup>101,104</sup>. Dans cette section, nous présentons une vue d'ensemble très sélective de la problématique, en soulignant notamment l'apport des auteurs.

### *Types d'erreurs de mesure*

En ce qui concerne les variables d'exposition, l'erreur de mesure est généralement définie selon l'une ou l'autre des trois formules suivantes : 1) « classique » ou « de type Berkson »; 2) « différentielle » ou « non différentielle »; 3) « structurelle » ou « fonctionnelle » (annexe I). Pour les différentes catégories d'erreur, des outils méthodologiques différents ont été élaborés. Certains englobent des erreurs mixtes<sup>105</sup>.

Cependant, la taxonomie de l'erreur est redondante si l'erreur est traitée dans un cadre bayésien. En effet, tous les éléments d'erreur, et d'autres, sont automatiquement subsumés dans le traitement de toutes les valeurs incertaines ( $y$  compris celles associées à une erreur de mesure) comme des variables aléatoires qui peuvent être intégrées à n'importe quelle analyse au moyen de la distribution multidimensionnelle appropriée. Le modèle bayésien se présente donc comme

la solution naturelle pour le traitement de l'erreur de mesure. Nous présenterons plus loin les méthodes bayésiennes qui ont été élaborées.

Bien que la statistique moderne s'appuie de plus en plus sur les méthodes bayésiennes, la plupart des théories courantes et même les dernières théories sur le traitement de l'erreur de mesure ont été élaborées suivant le modèle de l'échantillonnage répété. Dans un souci d'exhaustivité, nous décrirons les développements découlant de cette perspective.

### **Effets de l'erreur de mesure et atténuation**

On sait peu de choses de nature qualitative générale sur les effets de l'erreur de mesure, même s'il existe déjà une bonne base méthodologique sur le traitement des erreurs, qui permet d'évaluer les répercussions de l'erreur de mesure dans des contextes particuliers. Toutefois, nous disposons de quelques résultats d'ordre général que nous présentons dans cette sous-section.

En ce qui a trait aux variables binaires d'exposition, Thomas et coll.<sup>105</sup> ont montré que dans les études analytiques, les valeurs telles que le risque relatif sont réduites sous l'effet de l'erreur de classement non différentielle. Greenland a obtenu des résultats analogues pour des études cas-témoins par paires<sup>106</sup>. De fait, Greenland arrive à une conclusion étonnante : l'erreur de classement non différentielle peut avoir des effets plus nuisibles dans des études avec appariement que dans des études sans appariement, et ces effets sont d'autant plus nuisibles que la qualité de l'appariement est grande. Cette conclusion est d'un grand intérêt pour les chercheurs qui prévoient mener une étude cas-témoins.

Toutefois, on obtient des résultats contraires pour les études écologiques, c'est-à-dire les études fondées sur des grappes. Dans ce genre d'analyses, les populations étudiées sont réparties en groupes et ce sont les valeurs des attributs des groupes qui sont prises en compte dans l'analyse, et non celles des attributs des individus; par exemple, on considère des études écologiques où le degré d'exposition du groupe est mesuré par la proportion des personnes exposées<sup>107</sup>.

L'erreur de classement non différentielle aura généralement pour effet de surestimer les taux (pentes) individuels calculés au moyen d'une analyse de groupe au lieu de les abaisser vers zéro (atténuer) comme c'est le cas pour le modèle de l'erreur classique et la régression linéaire simple. Thomas et coll.<sup>105</sup> ont noté les difficultés que posent les variables d'exposition à niveaux multiples (discrètes), qui rendent assez imprévisibles les effets dans les estimations des études écologiques.

Pour ce qui est des variables continues, l'erreur de mesure non différentielle classique tend, dans la régression linéaire simple, à ramener l'effet apparent de l'exposition à la valeur nulle. Par contre, un tel résultat ne se produit pas dans le modèle d'erreur de Berkson, dans lequel l'effet apparent conserve un caractère non biaisé. Gustafson et Le<sup>108</sup> ont confirmé ces résultats pour des études plus générales qu'une régression linéaire simple.

En règle générale, le fait de négliger l'erreur de mesure peut créer une foule de problèmes, hormis le biais d'atténuation dont il est question ci-dessus<sup>109</sup>. L'annexe II donne des exemples de ce genre de problèmes. Faute d'espace, nous ne pouvons, dans le cadre du présent article, présenter tous les autres problèmes imputables à l'erreur de mesure. Nous invitons plutôt le lecteur à consulter les études exhaustives disponibles dans les ouvrages publiés<sup>101,104</sup>.

Thomas et coll.<sup>105</sup> donnent un bon aperçu des méthodes d'ajustement utilisées pour compenser l'erreur de mesure dans le calcul du degré d'exposition. L'annexe III donne un bref aperçu des méthodes le plus directement applicables à l'épidémiologie des cancers dus à des facteurs environnementaux. Carroll et coll.<sup>101</sup> présentent un examen plus complet et plus détaillé de ces méthodes. Une analyse plus approfondie sur les développements bayésiens dans les études cas-témoins peut être consultée dans Gustafson<sup>104</sup> et Gustafson et coll.<sup>114,115</sup>.

### **Épidémiologie des cancers dus à des facteurs environnementaux**

Dans cette section, nous décrivons de façon générale une approche de l'épidémiologie

du cancer dans le contexte de la santé environnementale. L'évaluation du risque lié à l'environnement dans ce contexte est souvent difficile. On s'attend à ce que les risques relatifs de cancer associés aux facteurs environnementaux soient faibles et difficilement détectables. De plus, pour certains problèmes de santé, l'intervalle entre l'exposition et l'apparition de la maladie peut être très long.

Pour parvenir effectivement à déceler les effets environnementaux, les chercheurs des études en santé de l'environnement peuvent avoir recours à des populations témoins de type « quasi-expérimental » ou « quasi-témoins ». Autrement dit, ils ciblent des sujets appartenant à des sous-populations à forte exposition et à faible exposition, c'est-à-dire des « grappes ». Ces grappes peuvent être établies par sous-régions géographiques, comme dans le cas de l'étude longitudinale à niveaux multiples sur la fonction pulmonaire et la maladie chez l'enfant qui est actuellement menée dans le Sud de la Californie par Duncan Thomas et ses collaborateurs<sup>116,117</sup>. Dans cette étude, la principale exposition examinée est l'exposition à la pollution atmosphérique, et les grappes sont des sous-populations d'enfants d'âge scolaire dans un certain nombre de régions du Sud de la Californie. Certaines régions très polluées et d'autres peu polluées ont été choisies au hasard pour cette étude. Des données pertinentes sur d'autres facteurs de risque sont recueillies tant pour les « cas » que pour les « témoins ».

Cependant, il existe une difficulté possible : le fait que le classement des grappes prospectives selon le degré d'exposition doive être effectué largement *a priori* (de façon heuristique). Si les sujets sont ensuite suivis dans le temps, il pourrait bien s'avérer que les différences entre les grappes ne soient pas suffisamment importantes pour permettre d'effectuer des comparaisons utiles. Dans l'épidémiologie du cancer, il ne serait pas réaliste de suivre ainsi les sujets, étant donné que les périodes de latence sont habituellement longues. Cela oblige les chercheurs à recourir à des analyses purement rétrospectives. S'ils utilisent des dossiers administratifs, les chercheurs peuvent être obligés d'intégrer à leur

étude un facteur écologique avec toutes les difficultés inhérentes à l'évaluation du risque individuel qu'il comporte. À cet égard, la difficulté fondamentale est l'incapacité à recueillir des données sur les changements de ces facteurs de risque au fil du temps.

Notant les problèmes associés aux études écologiques, Johnson et coll.<sup>85</sup> ont plutôt préconisé la réalisation d'une étude cas-témoins afin de tenter d'élucider les causes environnementales du cancer dans un échantillon de Canadiens en population. Le concept d'étude cas-témoins qu'ils proposaient consistait à apparier plutôt sommairement les cas aux témoins (au moyen de l'appariement de fréquence) en fonction de l'âge et de la région de résidence, caractéristique souhaitable de leur plan d'étude si on se réfère aux travaux de Greenland<sup>106</sup> cités précédemment. Les auteurs présentent une liste complète des cofacteurs (alimentation, statut socio-économique, exercice, tabagisme et profession), dont il faut, idéalement, tenir compte dans l'analyse. Néanmoins, l'étude cas-témoins présente certaines limites, en particulier le biais de mémoire et le biais de participation. Le biais de participation pourrait essentiellement faire en sorte que les témoins ne soient pas représentatifs de la population à l'origine des cas, tandis que le biais de rappel peut influencer sur les estimations du risque lorsqu'il existe des différences entre les cas et les témoins quant au rappel des expositions passées. Ce sont des limites importantes, qui incitent à se fier davantage aux conclusions tirées d'études prospectives (de cohorte).

Johnson et coll.<sup>85</sup> soulignent également la nécessité de tenir compte de la « mobilité résidentielle » des participants, étant donné qu'il s'agit d'un facteur important dans la détermination des expositions liées à l'environnement. Les avantages attendus de l'utilisation de grappes de quasi-témoins pourraient bien être amoindris par une variation non prise en compte attribuable à des facteurs comme le passage des sujets d'une grappe à l'autre, ce qui aurait pour effet de créer effectivement une « erreur liée à la classification erronée » importante dans des études analytiques ou écologiques.

Le niveau d'activité de chaque individu est également important.

Johnson et coll.<sup>85</sup> ont proposé d'utiliser la « Base de données sur la qualité de l'environnement » dans leur étude du rôle des facteurs environnementaux dans le développement du cancer. Ils n'ont guère abordé, toutefois, l'effet probable de l'erreur inévitable dans la mesure de l'exposition. En raison de la période de latence prolongée du cancer et de la difficulté inhérente à la reconstitution des antécédents d'expositions, la taille d'une telle erreur est probablement considérable. En fait, elle peut être considérable même dans les études prospectives, parce qu'il est peu pratique de mesurer le taux d'exposition individuelle par opposition à l'exposition ambiante. Pour donner des résultats convaincants, toute analyse statistique doit donc reconnaître les erreurs de mesure au niveau fondamental et en tenir compte. En outre, pour tenir compte de cette erreur, il faut effectuer une analyse rétrospective des séries spatio-temporelles existantes pour les risques environnementaux pendant des périodes variables, selon la durée de la surveillance des facteurs environnementaux par les diverses stations de surveillance. L'erreur peut provenir non seulement de la base de données environnementale, qui est fondée sur la détermination objective de l'exposition, mais aussi des variables confusionnelles, en raison du recours à des données autodéclarées (remémoration inexacte, biais de mémoire, etc.).

L'annexe IV décrit une stratégie statistique possible pour l'analyse des risques liés à l'environnement, qui tient compte de l'erreur de mesure et concerne un problème de santé chronique comme le cancer. En gros, les expositions cumulatives y sont estimées au moyen de la méthode bayésienne<sup>94,95</sup> récemment développée et présentée dans la section précédente. Ces estimations de l'exposition s'accompagnent d'une mesure associée des incertitudes, y compris les erreurs de mesure, qui peut être intégrée directement à l'analyse des effets sur la santé au moyen de la méthode de l'équation d'estimation généralisée<sup>98,102,105</sup>. La stratégie comporte également une série spatio-temporelle de covariables environnementales comprenant les facteurs de

risque. La formulation abstraite du problème permet d'englober à la fois les études individuelles et écologiques. Cette dimension est obtenue en utilisant la « grappe » comme unité de base. La grappe peut représenter un seul individu suivi de façon prospective ou rétrospective dans le temps ou une grappe de personnes pour lesquelles on dispose d'une série de mesures de l'exposition. Zidek<sup>109</sup> propose un examen plus approfondi de cette stratégie statistique.

## Mot de la fin

Dans ce chapitre, nous avons examiné les indications d'un lien entre le cancer et la pollution atmosphérique. Nous avons recensé les difficultés méthodologiques qui affectent la précision des éléments de preuve, en particulier la caractérisation inadéquate des expositions à la pollution atmosphérique et la non-prise en compte de la possibilité d'une erreur de classement. Notre analyse a porté spécifiquement sur l'association possible entre la pollution atmosphérique et le cancer, bien que la démarche puisse être appliquée aux maladies chroniques en général. L'étude de la relation entre les facteurs de risque et les résultats chroniques sur la santé s'est avérée difficile, étant donné que les sujets, de par leur mobilité, auront résidé dans des régions où les concentrations de pollution n'ont pas été mesurées, ce qui donne lieu à une erreur de mesure potentielle. Nous avons examiné les effets nuisibles et imprévisibles d'une telle erreur et de la nécessité qui en résulte d'atténuer ces effets à l'aide de prédicteurs des expositions non mesurées. Nous avons décrit aussi une nouvelle approche générale qui peut être adoptée en épidémiologie environnementale afin de parvenir jusqu'à un certain point à surmonter ces difficultés. D'autres recherches sur des méthodes comme celles qui sont abordées ici seront nécessaires, étant donné qu'en épidémiologie environnementale l'identification des facteurs de risque des maladies chroniques s'est révélée plus compliquée que dans le cas des maladies aiguës. Une description plus détaillée et un examen des développements récents se retrouveront dans le prochain livre de Le et Zidek<sup>127</sup>.

## Références

1. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952, *Lancet*, vol. 1, n° 7, 1953, p. 336-8.
2. Fishbein L. Sources, nature and levels of air pollutants, dans : Tomatis L, éd.. *Air pollution and human cancer*, New York, Springer-Verlag, 1990, p. 9-34.
3. Environnement Canada. Base d'informations sur l'état de l'environnement. URL : [http://www.ec.gc.ca/soer-ree/Francais/Indicator\\_series/default.cfm](http://www.ec.gc.ca/soer-ree/Francais/Indicator_series/default.cfm) (cliquer sur Qualité de l'air urbain)
4. Comité de rédaction. *Les maladies respiratoires au Canada*. Santé Canada. Ottawa, Canada, 2001. Catalogue H35-593/2001F.
5. OMS 2001. Air Quality and Health, Air Management Information Systems AMIS 3.0. Organisation mondiale de la santé, Genève.
6. Air Quality in Ontario 2005 Report. Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; 2006. Publication numéro 6041e. URL : <http://www.ene.gov.on.ca/fr/publications/air/index.php>
7. Environnement Canada. Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA), la qualité de l'air au Canada, sommaire pour 2001 et analyse des tendances pour 1990-2001. Direction générale pour l'avancement des technologies environnementales, Service de la protection de l'environnement, Environnement Canada, mai 2004, n° de cat. En84-1/2004F.
8. Environnement Canada. Rapport d'étape quinquennal. Standards pancanadiens relatifs aux particules et à l'ozone. Janvier 2007. URL : [http://www.ec.gc.ca/cleanair-airpur/caol/pollution\\_issues/cws/toc\\_f.cfm](http://www.ec.gc.ca/cleanair-airpur/caol/pollution_issues/cws/toc_f.cfm)
9. Pope CA, Dockery DW. Acute health effects of PM<sub>10</sub> pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1123-8.
10. Pope CA, Dockery DW, Spengler JD, et al. Respiratory health and PM<sub>10</sub> pollution: a daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:668-74.
11. Yu O, Sheppard L, Lumley T, Koenig JQ, Shapiro GG. Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study. *Environmental Health Perspectives* 2001; 108:1209-1214.
12. Schwartz J, Dockery DW. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992 (145):600-4.
13. Lippman M. Health effects of tropospheric ozone: review of recent research findings and their implications to ambient air quality standards. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1993;3:103-29.
14. Aunan K. Exposure-response functions for health effects of air pollutants based on epidemiological findings. *Risk Anal* 1996;16:693-709.
15. Willis A, Jerrett M, Burnett RT, Krewski D. The association between sulfate air pollution and mortality at the county scale: an exploration of the impact scale on a long-term exposure study. *J Toxicol Environ Health* 2003; Part A 66:1605-1624.
16. Karakatsami A, Andreadaki S, Katsouyanni K, Dimitroulis I, Trichopoulos D, Benetou V, Trichopoulou A. Air pollution in relation to manifestations of chronic pulmonary disease: a nested case-control study in Athens, Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:45-53.
17. Cohen AJ, Pope CA, Speizer FE. Ambient air pollution as a risk factor for lung cancer. *Salud Publica Mex* 1997;39:346-55.
18. Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:284-91.
19. Moran EM. Environment, cancer and molecular epidemiology: air pollution. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15:97-104.
20. Pershagen G. Air pollution and cancer. In: Vainio H, Sorsa M, McMichael AJ, editors. *Complex mixtures and cancer risk*. Lyon: IARC; 1990. Publication No. 104.
21. Tomatis L. *Air Pollution and human cancer*. New York: Springer-Verlag; 1990.
22. Cohen AJ. Outdoor air pollution and lung cancer. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:743-750.
23. Shy CM. Air pollution. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. 407-417.
24. Freeman AE, Price PJ, Bryan RJ, et al. Transformation of rat and hamster embryo cells by extracts of city smog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:445-9.
25. Seinfeld TH. Urban air pollution: state of the science. *Science* 1989; 243:745-52.
26. McElroy MB, Salawitch RJ. Changing composition of the global stratosphere. *Science* 1989;243:763-70.
27. Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soil by trace metals. *Nature* 1988;333:134-9.
28. Cohen AJ, Pope CA. Lung cancer and air pollution. *Environ Health Perspect*, 1995; 103 (Suppl 8):219-24.
29. Stone V, Shaw J, Brown DM, MacNee W, Faux SP, Donaldson K. The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function. *Toxicology in vitro* 1998;12:649-59.
30. Pritchard RJ, Ghio AJ, Lehmann JR, Winsett DW, Tepper JS, Park P. Oxidant generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increase with the concentrations of associated metals. *Inhal Toxicol* 1996;8:457-77.
31. Nielsen T, Jorgensen HE, Larsen JC, et al. City air pollution of polycyclic aromatic hydrocarbons and other mutagens: occurrence, sources and health effects. *Sci Total Environ* 1996;189-190:41-9.

32. Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May;8(3):284-91.
33. Pershagen G, Simonato L. Epidemiologic evidence on air pollution and cancer. In: *Air Pollution and Human Cancer*. Tomatis L. (ed.). Berlin: Springer-Verlag;1990. p. 65-74.
34. Doll R. Atmospheric pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 1978; 22:23-31.
35. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today [review]. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
36. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A Report of the Surgeon General. Washington: DHHS (PHS); 1989. No. 89-8411.
37. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. ISBN 0-16-051576-2.
38. Baliunas D, Patra J, Rehm J, Popova S, Kaiserman M, Taylor B. Mortalité et années potentielles de vie perdues en raison du tabagisme au Canada en 2002 : Conclusions tirées dans l'optique de la prévention et des politiques. *Maladies chroniques au Canada*. 2007;27:154-162.
39. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002 Mar 6;287(9):1132-41.
40. Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
41. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002 Oct 19;360(9341):1203-9.
42. Nafstad P, Haheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermmann I, Leren P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003; 58(12):1071-6.
43. Boffetta P, Dosemeni M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control* 2001; 12:365-374.
44. Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005 Jul;62(7):453-60.
45. Abbey DE, Nishino N,McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence Beeson W, et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in non-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:373-82.
46. McDonnell WF, Nishino-Ishikawa N, Petersen FF, Chen LH, Abbey DE. Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM<sub>10</sub> concentrations in nonsmokers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:427-36.
47. Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003;68:71-94.
48. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, Pershagen G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000; 11: 487-495.
49. Pershagen G. Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol* 1985;122:684-94.
50. Brown LM, Pottern LM, Blot WJ. Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res* 1984;34:250-61.
51. Bhopal RS, Moffatt S, Pless-Mullohi T, Phillimore PR, Foy C, Dunn CE, Tate JA. Does living near a constellation of petrochemical, steel, and other industries impair health? *Occup Environ Med* 1998;55:812-22.
52. 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 Dec;44(12):795-802.
53. Williams FL, Lloyd OL. The epidemic of respiratory cancer in the town of Armadale: the use of long-term epidemiological surveillance to test a causal hypothesis. *Public Health* 1988 Nov;102(6):531-8.
54. Besso A, Nyberg F, Pershagen G. Air pollution and lung cancer mortality in the vicinity of a nonferrous metal smelter in Sweden. *Int J Cancer* 2003; 107:448-452.
55. Parodi S, Stagnaro E, Casella C, Puppo A, Daminelli E, Fontana V, Valerio F, Vercelli M. Lung cancer in an urban area in Northern Italy near a coke oven plant. *Lung Cancer* 2005 Feb;47(2):155-164.
56. Lyon JL, Fillmore JL, Klauber MR. Arsenical air pollution and lung cancer. *Lancet* 1977; 2:869.
57. Michelozzi P, Fusco D, Forastiere F, Ancona C,Dell'Orco V, Perucci CA. Small area study of mortality among people living near multiple sources of air pollution. *Occup Environ Med* 1998; 55:611-615.
58. Perera FP, Mooney LA, Dickey CP, et al. Molecular epidemiology in environmental carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1996;104:441-3.
59. Petruzzelli S, Celi A, Pulera N, et al. Serum antibodies to benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking, and family history of lung diseases. *Cancer Res* 1998;58:4122-6.
60. Whyatt RM, Santella RM, Jedrychowski W, et al. Relationship between ambient air pollution and DNA damage in Polish

- mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 1998;106:821-6.
61. Timblin C, BeruBe K, Churg A, et al. Ambient particulate matter causes activation of the c-jun kinase/stress-activated protein kinase cascade and DNA synthesis in lung epithelial cells. *Cancer Res* 1998;58:4543-7.
  62. Cislakhi C, Nimis PL. Lichens, air pollution and lung cancer. *Nature* 1997;387:463-4.
  63. Lewis-Michl EL, Melius JM, Kallenbach LR, Ju CL, Talbot TO, Orr MF, Lauridsen PE. Breast cancer risk and residence near industry or traffic in Nassau and Suffolk Counties, Long Island, New York. *Arch Environ Health* 1996 Jul-Aug;51(4):255-65.
  64. Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL. Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jan;14(1):53-60.
  65. Norseth T. Environmental pollution around nickel smelters in the Kola Peninsula (Russia). *Sci Total Environ* 1994 Jun 6;148(2-3):103-8.
  66. Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc* 2000; 50:175-180.
  67. Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A, Codazzi T, Rovelli A, Porro E, Contiero P, Bianchi N, Tagliabue G, Fissi R, Rossitto F, Berrino F. Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108:596-599.
  68. McKinney PA, Fear NT, Stockton D; UK Childhood Cancer Study Investigators. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003 Dec;60(12):901-9.
  69. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153(5):433-443.
  70. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004; 15:6-12.
  71. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Smith D. Traffic patterns and childhood cancer incidence rates in California, United States. *Cancer Causes Control* 2002; 13:665-673.
  72. Langholz B, Ebi KL, Thomas DC, Peters JM, London SJ. Traffic density and the risk of childhood leukemia in a Los Angeles case-control study. *Ann Epidemiol* 2002 Oct;12(7):482-7.
  73. Visser O, van Wijnen JH, van Leeuwen FE. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 2004; 15:331-339.
  74. Speizer FE. Overview of the risk of respiratory cancer from airborne contaminants. *Environ Health Perspect* 1986;70:9-15.
  75. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers: an evaluation in relation to air pollution by benzopyrene and other substances. *Br Med J* 1955;2:923-39.
  76. U.S. Environmental Protection Agency. *Cancer Risk from Outdoor Exposure to Air Toxics*. Vol. I. Final Report. Research Triangle Park, N.C.: Office of Air Quality Planning and Standards. September 1990. EPA-450/1-90-004a.
  77. National Academy. *Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1999.
  78. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:669-74.
  79. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vignataglianti F, Veglia F, Airoidi L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E E, Agudo A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Cirera L, Quiros JR, Berglund G, Manjer J, Forsberg B, Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R, Riboli E. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* Feb 2007;15:6-7.
  80. Nikic D and Stankovic A. Air Pollution as a Risk Factor for Lung Cancer. *Arch Oncol* 2005;13(2):79-82.
  81. Briggs D. Exposure assessment. In Elliot P, et al. *Spatial Epidemiology: Methods And Applications*. Oxford University Press, Oxford, 2000. pp.335-359.
  82. Zhu YF, Hinds WC, Kim S, Shen S, Sioutas C. Study of ultrafine particles near a major highway with heavy-duty diesel traffic. *Atmos Environ* 2002; 36:4323-4335.
  83. Statistique Canada. *Mobilité et migration, série Le Pays, Recensement du Canada de 1991, 1993, Catalogue 93-322*.
  84. van Donkelaar A, Martin RV, Park RJ. Estimating ground-level PM<sub>2.5</sub> with aerosol optical depth determined from satellite remote sensing. *J Geophys Res* 2006, 111, D21201, doi:10.1029/2005JD006996. URL : [http://fizz.phys.dal.ca/~atmos/publications/vanDonkelaar\\_2006\\_JGR.pdf](http://fizz.phys.dal.ca/~atmos/publications/vanDonkelaar_2006_JGR.pdf)
  85. Johnson KC, Mao Y, Argo J, et al., the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. The National Enhanced Cancer Surveillance System: a case-control approach to environmental-related cancer surveillance in Canada. *Environmetrics* 1998;9:495-504.
  86. Cressie N. *Statistics for spatial data*. New York: Wiley; 1991.

87. Jerrett M, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005 Mar;15(2):185-204.
88. Haas T. Lognormal and moving window methods of estimating acid deposition. *J Amer Statist Assoc* 1990;85:950-63.
89. Handcock MS, Stein ML. A Bayesian analysis of Kriging. *Technometrics* 1993;35:403-10.
90. De Oliveria V, Kedem B, Short DA. Bayesian prediction of transformed Gaussian random fields. *J Amer Statist Assoc* 1997;92:1422-33.
91. Le ND, Zidek JV. Interpolation with uncertain spatial covariances: a Bayesian alternative to Kriging. *J Multivariate Anal* 1992;43:351-74.
92. Brown PJ, Le ND, Zidek JV. Multivariate spatial interpolation and exposure to air pollutants. *Can J Stat* 1994;22:489-510.
93. Sampson PD, Guttorp P. Nonparametric estimation of nonstationary spatial covariance structure. *J Amer Statist Assoc* 1992;87:108-19.
94. Le ND, Sun W, Zidek JV. Bayesian multivariate spatial interpolation with data missing-by-design. *J Roy Statist Soc Ser B* 1997;59:501-10.
95. Le ND, Sun L, Zidek JV. Spatial prediction and temporal backcasting for environmental fields having monotone data patterns. *Can J Stat* 2001; 29:516-529.
96. Sun W, Le ND, Zidek JV, et al. Assessment of a Bayesian Multivariate Interpolation Approach for Health Impact Studies. *Environmetrics* 1998;9:565-86.
97. Duddek C, Le ND, Zidek JV, et al. Multivariate imputation in cross sectional analysis of health effects associated with air pollution. (with discussion). *J Environ Ecol Statist* 1995;2:191-2.
98. Zidek JV, White R, Le ND, et al. Imputing unmeasured explanatory variables in environmental epidemiology with application to health impact analysis of air pollution. *J Environ Ecol Statist* 1998; 2:99-115.
99. Bellander T, Berglund N, Gustavsson P, Jonson T, Nyberg F, Pershagen G, Jarup L. Using geographic information systems to assess individual historical exposure to air pollution from traffic and house heating in Stockholm. *Environ Health Perspect* 2001; 109(6): 633-639.
100. Jerrett M, Burnett R, Goldberg M, Sears M, Krewski D, Catalan R, Kanaroglou P, Giovis C, Finkelstein N. *Spatial Analysis for Environmental Health Research: Concepts, Methods, and Examples. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2003; 66:1783-1810.
101. Carroll RJ, Ruppert D, Stefanski LA. *Measurement error in nonlinear models.* London: Chapman and Hall; 1995.
102. Liang KY, Zeger SL. *Longitudinal data analysis using generalized linear models.* *Biometrika* 1986;73:13-22.
103. Fuller W. *Measurement error models.* New York: Wiley; 1987.
104. Gustafson P. *Measurement Error and Misclassification in Statistics and Epidemiology.* Chapman & Hall/CRC. 2004.
105. Thomas D, Stram D, Dwyer J. Exposure measurement error: influence of exposure-disease relationships and methods of correction. *Annu Rev Public Health* 1993; 14:69-93.
106. Greenland S. The effect of misclassification in matched-pair case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982;116:402-6.
107. Brenner H, Savitz DA, Jockel KH, et al. Effects of non-differential exposure misclassification in ecologic studies. *Am J Epidemiol* 1992;135:85-95.
108. Gustafson P, Le ND. Comparing the effects of continuous and discrete covariate mismeasurement, with emphasis on the dichotomization of mismeasured predictors. *Biometrics* 2002; 58:878-887.
109. Zidek JV. Interpolating air pollution for health impact assessment. In: Barnett V, Feridun Turkman K, editors. *Statistics for the environment 3: pollution assessment and control.* New York: Wiley; 1997. p. 251-68.
110. Zidek JV, Wong H, Le ND, et al. Causality, measurement error and multicollinearity in epidemiology. *Environmetrics* 1996; 7:441-51.
111. Fung K, Krewski D. On measurement error adjustment methods in Poisson regression. *Environmetrics*, 1999;10:213-24.
112. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M, et al. The errors-in-variables problem: considerations provided by radiation dose-response analyses of the A-bomb survivor data. *J Amer Statist Assoc* 1992;87:351-9.
113. Cook J, Stefanski LA. Simulation extrapolation method for parametric measurement error models. *J Amer Statist Assoc* 1995;89:1314-28.
114. Gustafson P, Le ND, Vallee M. A Bayesian approach to case-control studies with errors in covariables. *Biostatistics* 2002; 3:229-243.
115. Gustafson P, Le ND, Saskin R. Case-control analysis with partial knowledge of exposure misclassification probabilities. *Biometrics* 2001; 57:598-609.
116. Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F, Linn WS, Margolis H, Rappaport E, Gong H, Thomas DC. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Mar;159(3):760-7.
117. Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, Linn WS, Navidi W, London SJ, Margolis H, Rappaport E, Vora H, Gong H Jr, Thomas DC. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Mar;159(3):768-75.

- 
118. Burnett RT, Dales RE, Raizenne MR, et al. Effects of low ambient levels of ozone and sulfates on the frequency of respiratory admissions to Ontario hospitals. *Environ Res* 1994;65:172–94.
  119. Zidek JV, Le ND, Wong H, et al. Including structural measurement errors in the nonlinear regression analysis of clustered data. *Can J Stat* 1998;26:537–48.
  120. Sun W. Bayesian multivariate interpolation with missing data and its applications [thèse]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 1994.
  121. Sun W. Comparison of a cokriging method with a Bayesian alternative. *Environmetrics* 1998;9:445–57.
  122. Chen CF. Bayesian inference for a normal dispersion matrix and its application to Stochastic multiple regression analysis. *J Roy Statist Soc Ser B* 1979;41:235–48.
  123. Burnett R, Krewski D. Air pollution effects on hospital admission rates: a random effects modelling approach. *Can J Stat* 1994;22:441–58.
  124. Lindstrom MJ, Bates DM. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics* 1990;46:673–87.
  125. Davidian M, Giltinan DM. Nonlinear models for repeated measurement data. London: Chapman and Hall; 1995.
  126. Brown PJ, Le ND, Zidek JV. Inference for a covariance matrix. In: Smith AFM, Freeman PR, editors. *Aspects of uncertainty: a tribute to D.V. Lindley*. Chichester: Wiley; 1994.
  127. Le ND, Zidek JV. *Statistical Analysis of Environmental Space-Time Processes*. Springer, 2006, ISBN 978-0-387-26209-3.

---

## Annexe I. Taxonomie de l'erreur de mesure

---

**Les erreurs de mesure classiques** s'observent dans les études « analytiques », c'est-à-dire les études portant sur des individus; on mesure l'exposition au moyen de l'équation  $W = X + U$ , où  $X$  désigne l'« exposition réelle » et  $U$ , le « bruit » indépendant. L'erreur de **type Berkson** se produit, par exemple, lorsque tous les membres d'une sous-région se voient attribuer une valeur infrarégionale unique,  $W$ , qui est obtenue à partir d'un moniteur du milieu ambiant pour cette région et que  $X = W + U$ ,  $U$  représentant un terme d'écart indépendant attribuable à des différences individuelles. Carroll et coll.<sup>101</sup> ont utilisé plutôt les termes « étalonnage d'erreur » et « étalonnage de régression », respectivement, pour décrire ces deux catégories de modèles d'erreurs. Ces deux modèles en apparence semblables sont en réalité très différents en pratique au point de vue de leurs répercussions.

Le modèle mixte de Thomas et coll.<sup>105</sup> s'observe lorsque  $W = X + U$  (classique) tandis que  $X = Z + V$  (Berkson), où  $Z$  est une variable de l'environnement parasite et  $V$  représente une variable résiduelle additive de Berkson.

**L'erreur de mesure non différentielle** s'observe lorsque les caractéristiques de santé  $Y$  et  $W$  sont des variables aléatoires indépendantes et que  $X$ , l'exposition réelle, est donnée. En d'autres termes, la mesure ne donne aucune information sur la caractéristique autre que celle qui est contenue dans la variable  $X$ . Dans ce cas, contrairement au modèle de l'erreur « différentielle »,  $W$  sert simplement de « substitut » pour l'exposition réelle et rien de plus. Carroll et coll.<sup>101</sup> ont souligné que, dans de nombreuses situations, le modèle de l'erreur non différentielle permettrait une meilleure description. En particulier, cette méthode pourrait s'appliquer à l'étude des effets aigus sur la santé des expositions environnementales.

**L'erreur de mesure structurelle** s'observe lorsque l'exposition réelle est aléatoire, tandis que l'erreur **fonctionnelle** s'observe lorsque l'exposition réelle est définie comme une valeur fixe (mais inconnue).

Dans le cas (techniquement élémentaire) des variables d'exposition binaires (0 = « faible » et 1 = « élevée », par exemple) l'erreur de mesure est appelée « erreur de classement ». Bien qu'elle soit pertinente théoriquement, la dichotomie « classique de Berkson » ne peut être utilisée officiellement. En effet, il est à remarquer que l'espérance mathématique  $E(W | X)$  ne peut être égale à  $X$  (qui prend les valeurs 0 ou 1 sauf dans les cas dégénérés), comme cela devrait l'être si le modèle classique était utilisé. Néanmoins, les concepts peuvent être exprimés par une reformulation du modèle de l'erreur de mesure en termes de probabilités et de probabilités conditionnelles.

---

## Annexe II. Quelques problèmes associés au fait de ne pas tenir compte de l'erreur de mesure

---

Zidek<sup>109</sup> a démontré, dans le cas de l'erreur de mesure structurelle non différentielle, que la « courbure » des modèles de régression non linéaire peut influencer sur la covariance de la structure de covariance de l'erreur de mesure.

Afin de voir, dans un contexte simple, certaines des difficultés qui se présentent, examinons simplement un vecteur de caractéristiques à trois variables ( $Y, X, X^S$ ) ayant une distribution normale conjointe multidimensionnelle. Considérons le « modèle d'impact » courant,  $E[Y | X] = \exp[\beta X]$ . L'inférence concerne  $\beta$ , et  $(X, X^S)$  suit une distribution normale à deux variables. Or,  $E[Y | X^S] = E\{\exp[\beta X] | X^S\}$  si  $Y$  et  $X^S$  sont conditionnellement indépendantes, étant donné  $X$ . Ainsi  $E[Y | X^S] = \exp[\beta\beta_{X,X^S}X^S + \beta^2\sigma_{X,X^S}/2]$ . Comme dans le cas du modèle linéaire, l'erreur systématique induite par l'erreur de mesure est exprimée par  $\beta_{X,X^S}$ . Cependant, la « courbure » du modèle suppose ici, avec la variance résiduelle  $\sigma_{X,X^S}$ , l'existence d'une mesure du degré de représentativité de la variable instrumentale  $X^S$  pour  $X$ . Si la variance résiduelle était 0, on pourrait ajuster le modèle simpliste  $Y = \exp[b X^S]$  et ensuite compenser l'erreur systématique dans l'estimateur  $b$  de  $\beta$  exactement comme dans le cas linéaire. Néanmoins, si  $\sigma_{X,X^S}$  n'est pas nulle, il faudra arbitrer entre la nécessité de majorer  $b$  afin de compenser l'erreur systématique et la nécessité de réduire  $b$  pour compenser le manque de précision. Pour être précis, si l'on a une importante variance résiduelle et si l'on ajuste le modèle  $Y$  sur  $X^S$  ci-dessus, la valeur ajustée de  $\beta$  se rapprochera de 0.

L'effet peut donc être supérieur à l'atténuation qui crée l'erreur systématique. L'effet de l'erreur ne peut donc pas être prévu sans une analyse détaillée; l'erreur peut donc grossir ou amoindrir le coefficient qui traduit le degré d'exposition en effet sur la santé.

Zidek et coll.<sup>110</sup> ont décrit un problème plus délicat qui peut se poser lorsque l'erreur de mesure structurelle non différentielle et la colinéarité s'observent toutes les deux. Les auteurs considèrent, par hypothèse, qu'une caractéristique étudiée suit une distribution de Poisson ayant une moyenne conditionnelle  $\exp(\alpha_0 + \alpha_1 x)$ . Ici,  $x$  est une réalisation de  $X$ , la « cause » de  $Y$ . Une deuxième covariable prédictive,  $w$ , a été observée, mais  $x$  et  $w$  sont mesurées en évaluant l'erreur selon le modèle classique non différentiel pour produire  $X$  et  $W$ . On a démontré, au moyen d'une étude de simulation, que si un chercheur devait ajuster  $\exp(\alpha_0 + \alpha_1 x + \alpha_2 W)$  lorsque l'erreur de mesure pour  $X$  est assez importante comparativement à celle pour  $W$ , alors que  $X$  et  $W$  sont assez étroitement corrélés, son analyse peut très bien démontrer que  $\alpha_1$  est non significatif et  $\alpha_2$  significatif. Ainsi, bien que  $X$  représente le facteur causal, c'est  $W$  qui, dans les faits, tient ce rôle. La causalité a ainsi été « transférée » par la combinaison de l'erreur de mesure et de la colinéarité. Fuller<sup>103</sup> a fait mention de ce phénomène pour les modèles de régression linéaire. Bien qu'il soit hypothétique, le résultat soulève de sérieuses préoccupations en pratique. Serait-il possible d'attribuer toute conclusion significative d'une étude multidimensionnelle des effets des facteurs environnementaux sur la santé au simple jeu des variables? Cette préoccupation est confirmée de nouveau par Fung et Krewski<sup>111</sup>, qui ont approfondi et confirmé l'analyse de Zidek et coll.<sup>110</sup> en examinant les modèles d'erreur classique et d'erreur de Berkson.

---

## Annexe III. Méthodes de compensation de l'erreur de mesure les mieux adaptées à l'épidémiologie des cancers dus à des facteurs environnementaux

---

Dans le cadre de l'établissement de l'erreur de mesure structurelle, Carroll et coll.<sup>101</sup> désignent par l'expression « étalonnage de régression » la méthode la plus générale (hormis celle qui est offerte par le modèle bayésien) pour traiter l'erreur de mesure. Cette méthode consiste à remplacer la variable  $X$  qui a été mesurée erronément par  $E(X | Z, W)$  dans le modèle de régression, où  $W$  représente la valeur mesurée de  $X$ , et  $Z$ , d'autres covariables ou prédicteurs qui ont été mesurés sans erreur. On obtient ainsi le « bon » modèle de régression de  $Y$  sur  $Z$  et  $W$ . Cette espérance conditionnelle suppose des paramètres à valeur inconnue qui devront alors être estimés, probablement par la méthode des moindres carrés pondérés ou la méthode du maximum de vraisemblance. Quoi qu'il en soit, les estimations de l'effet de  $X$ , telles qu'elles sont exprimées par ces paramètres, seront corrigées en fonction de l'erreur de mesure.

Pierce et coll.<sup>112</sup> favorisent cette méthode. De plus, ils préconisent son utilisation pour le calcul de l'erreur de mesure fonctionnelle, et suggèrent une façon de construire et d'interpréter une distribution appropriée pour la variable  $X$  non aléatoire.

Une « méthode complémentaire » (selon la terminologie de Carroll et coll.<sup>101</sup>) est fournie par Cook et Stefanski<sup>113</sup>. Cette méthode dite SIMEX utilise le modèle erroné pour une succession d'ensembles de données que l'on constitue en additionnant aux valeurs  $W$  des erreurs aléatoires indépendantes dont la variance va en progressant. Les estimations des coefficients de régression qui en résultent peuvent alors être représentées graphiquement et le graphe peut être prolongé à rebours jusqu'à la variance nulle pour connaître l'estimation du coefficient qui aurait été obtenue si  $X$  avait été mesurée plutôt que  $W$ .

La méthode SIMEX semble prometteuse et très intéressante intuitivement. Néanmoins, Fung et Krewski<sup>114</sup>, en se fondant sur

leur étude de simulation, lui préfèrent la méthode d'étalonnage de régression. Leurs observations détaillées sur l'efficacité des lectures seront utiles aux chercheurs qui sont confrontés au problème des erreurs de mesure dans la pratique.

Carroll et coll.<sup>101</sup> décrivent des méthodes de vraisemblance, des méthodes bayésiennes et des méthodes semi-paramétriques pour traiter l'erreur de mesure. Ils abordent également des méthodes conçues spécialement pour l'erreur de mesure fonctionnelle.

# Annexe IV. Une méthode statistique intégrant l'erreur de mesure pour l'analyse des risques liés à l'environnement

Nous supposons  $K$  groupes et  $T$  périodes. Pour une paire donnée  $(k,t)$ ,  $k = 1, \dots, K$ ,  $t = 1, \dots, T$ ,  $Y_{kt}$  désigne un effet observable sur la santé. Par ailleurs,  $X_{kt}$  est le vecteur des covariables, dont certaines sont aléatoires, d'autres fixes. Elles peuvent inclure l'exposition cumulative dans le temps. Soit  $Y_{ke}$  le vecteur de toutes les réactions pour le groupe  $k$ , et  $Y$ , le vecteur pour l'ensemble des groupes.

Examinons l'exemple suivant pour avoir une plus juste idée. Burnett et coll.<sup>118</sup> ont exploré les répercussions possibles de la pollution atmosphérique sur la santé en examinant l'association entre la morbidité respiratoire et des facteurs de risque désignés. Les jours d'été,  $t$ , (de 1983 à 1988) ont constitué la période visée par leur étude et les sous-régions de l'Ontario,  $k$ , les « groupes ». Pour évaluer les effets sur la santé, on a dénombré aléatoirement les admissions quotidiennes à l'hôpital  $\{Y_{kt}\}$ . Les concentrations quotidiennes de polluants atmosphériques de même que les variables météorologiques constituaient les covariables (y compris leurs valeurs décalées),  $X_{kt}$ . Ainsi, les paires  $(Y_{kt}, X_{kt})$  ont fait partie de leur analyse de régression.

Cependant, les covariables dans  $X_{kt}$  n'ont pas été réellement mesurées pour la plupart des  $k$ . Ainsi, Burnett et coll.<sup>118</sup> ont dû imputer des valeurs en se servant des mesures enregistrées par les appareils de surveillance du milieu ambiant les plus près des sous-régions où se trouvait l'hôpital accueillant les patients. Parallèlement à cela, ils ont fait abstraction de l'erreur d'imputation (erreur de mesure) de type Berkson qui a été introduite par la même occasion. Zidek et coll.<sup>119</sup> ont réexaminé cette étude en appliquant de nouvelles méthodes prometteuses qui supposent l'utilisation de mesures imputées, mais reconnaissent officiellement l'erreur d'imputation dans l'analyse. En raison de leurs applications possibles en épidémiologie du cancer, ces méthodes sont maintenant décrites.

En premier lieu, une brève description de l'élaboration d'une méthode d'imputation pour des variables indépendantes non mesurées est fournie. Cette méthode, décrite en détail par Zidek et coll.<sup>98</sup>, est une adaptation de la théorie de Le et Zidek<sup>91</sup>, qui a été perfectionnée et évaluée par Brown, Le et Zidek<sup>92</sup>, Sun<sup>120</sup>, Sun<sup>121</sup> et Sun, Le, Zidek et Burnett<sup>96</sup>. Cette théorie admet un ensemble fixe de vecteurs de covariables communes à tous les sites :  $\{z_t\}$ , par exemple le moment de l'année ou la température. Alors, sous réserve des paramètres du modèle, on suppose que  $E(X_t | z_t) = B z_t$ . Conditionnellement à  $\{z_t\}$  et à ces mêmes paramètres, on suppose que  $\{X_t\}$  est une suite de vecteurs aléatoires indépendants avec une distribution normale conjointe multidimensionnelle. En outre, un modèle bayésien hiérarchique sert à rendre compte de l'incertitude à propos des paramètres du modèle, qui sont en fait inconnus. Afin d'atteindre un degré raisonnable de résolubilité, on définit une distribution a priori conjuguée pour les paramètres du modèle. On obtient la distribution prédictive des valeurs non mesurées  $\{X_{kt}\}$ , étant donné les mesures relevées sur les appareils de surveillance existants, en calculant la distribution marginale tirée de la distribution conjointe de toutes les valeurs incertaines, y compris les paramètres du modèle et les effets non mesurés.

Or, la distribution a priori hiérarchique fait intervenir de nouveaux paramètres, dits « hyperparamètres ». Afin d'ajuster ces paramètres, la méthode en deux étapes de Brown, Le et Zidek<sup>92</sup> peut être utilisée. Cette méthode se fonde d'abord sur l'algorithme EM (selon la manière de Chen<sup>122</sup>) pour estimer les hyperparamètres associés aux covariables mesurables. Ensuite, la méthode de Sampson et Guttorp<sup>93</sup> est utilisée pour élargir le concept de l'hypercovariance estimée, afin d'inclure les hypercovariances relatives à des paires de sites, dont au moins un des éléments n'a pas d'appareil

de surveillance. Pour rendre les données conformes aux hypothèses du modèle, les données doivent être « pré-blanchies ».

Comment peut-on utiliser maintenant la distribution prédictive qui a été décrite brièvement ci-dessus? On peut tenter de répondre à cette question en se reportant à l'ouvrage de Duddek et coll.<sup>97</sup>. Ces derniers perfectionnent les méthodes de Burnett et Krewski<sup>123</sup> et de Lindstrom et Bates<sup>124</sup>. La méthode de Duddek et coll. est perfectionnée à son tour dans Zidek et coll.<sup>119</sup> dans le but de surmonter une lacune technique des théories précédentes. Davidian et Giltinan<sup>125</sup> offrent une référence générale récente sur le sujet, mais leur ouvrage ne porte pas sur les progrès qui sont décrits ici.

De fait, la nouvelle analyse de Zidek et coll.<sup>98</sup> se sert de la méthode de l'équation d'estimation généralisée (EEG) (voir Liang et Zeger<sup>102</sup>), telle qu'elle a été adaptée par Zidek et coll.<sup>119</sup>. Un avantage de cette méthode est de n'exiger que les moments d'ordre un et deux tout au plus. Ainsi, on a besoin seulement de  $E(X_{kt}) = z_{kt}$  et de  $Cov(X_{kt_1}, X_{kt_2}) = G_{kt_1 t_2}$  à partir de la distribution combinée des vecteurs des variables explicatives. Afin de construire une matrice de covariances « provisoire », Duddek et coll.<sup>97</sup> et Zidek et coll.<sup>98</sup> utilisent  $G_{kt_1 t_2} = 0$  lorsque  $t_1 \neq t_2$ . Un autre avantage bien connu de la méthode EEG est sa capacité d'« ajuster » la matrice de covariances provisoire et d'estimer la covariance « réelle ».

Afin de terminer la mise en œuvre de la méthode de Zidek et coll.<sup>98</sup>, il faut définir les moments de la distribution conditionnelle du nombre quotidien d'admissions à l'hôpital. À cette fin,  $E(Y_{kt} | X_{kt}) = m_{kt} \exp(\beta' X_{kt})$  peut être prise en considération. Dans ce modèle relatif aux caractéristiques de santé,  $m_{kt}$  intègre l'effet du jour de la semaine et de la taille de la population du groupe  $k$  (de même que des éléments de faible fréquence tels que la saisonnalité

---

ou la tendance). Alors  $m_{kt}$  est considéré comme un facteur de correction connu qui agit comme un filtre passe-haut sur la série  $Y$ .

La covariance conditionnelle de  $Y_{kt}$  est  $Cov(Y_{kt_1}, Y_{kt_2} | b_{kt}, X_{kt_1}, X_{kt_2}) = \delta_{kt_1 t_2} \varphi m_{kt} \exp(\beta' X_{kt})$  où  $\delta$  désigne la fonction delta de Dirac et  $\varphi$  est un scalaire inconnu appelé paramètre de surdispersion.

Se servant du modèle ci-dessus, Zidek et coll.<sup>119</sup> adoptent, pour les  $X_{kt}$ , la distribution prédictive décrite ci-dessus. En particulier, une distribution  $t$  matricielle de Student permet de déterminer la valeur probable et la structure de la covariance pour les valeurs  $X_{kt}$  non mesurées. On introduit ensuite ces moments dans la méthode EEG adaptée de Zidek et coll.<sup>119</sup> décrite ci-dessus pour estimer des paramètres tels que  $\delta$ .

Néanmoins, pour construire des séries de données historiques sur des maladies à longue période de latence, comme le cancer, un perfectionnement de la distribution prédictive spatiale est nécessaire. Le problème à résoudre vient de la manière plutôt irrégulière dont on procède pour ajouter de nouveaux appareils de surveillance dans les réseaux actuels. Ils sont mis en service à des moments très différents. Ainsi, les résultats provenant des appareils de surveillance les plus anciens doivent être utilisés pour imputer des valeurs du niveau d'exposition pour tout le territoire où les sujets sont censés s'être déplacés pendant la période de latence.

Un tel perfectionnement a été effectué, de fait, par Le, Sun et Zidek<sup>95</sup>. Ils utilisent, en particulier, une nouvelle distribution a priori conjuguée pour la matrice d'hypercovariances, soit la distribution inverse généralisée de Wishart (voir Brown, Le et Zidek)<sup>126</sup>. Cela donne beaucoup plus de souplesse pour choisir le nombre de degrés de liberté dans cette distribution pour la matrice de covariance spatiale. Ainsi, on peut associer différents degrés de certitude aux covariances relatives aux données provenant des stations de surveillance des différentes sous-régions.

