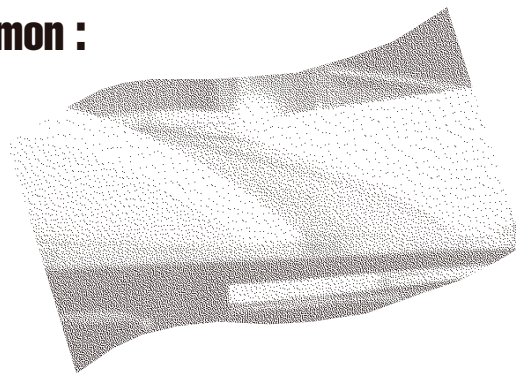


**Silicose, silice et cancer du poumon :
méta-analyse de la littérature
médicale**



**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Yves Lacasse
Sylvie Martin
Marc Desmeules

R-403

RAPPORT





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent pour vous !*

MISSION

- ▶ Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.

Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2005

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mars 2005

Silicose, silice et cancer du poumon : méta-analyse de la littérature médicale

Yves Lacasse, Sylvie Martin et
Marc Desmeules

Centre de recherche, Hôpital Laval,
Institut universitaire de cardiologie
et de pneumologie de l'Université Laval

ÉTUDES ET RECHERCHES

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

**Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.**

Sommaire

Problématique de santé et sécurité du travail et objectifs spécifiques :

La silicose est une maladie pulmonaire causée par l'exposition à la poussière de silice. Il s'agit d'une maladie se caractérisant par la destruction du tissu du poumon qui peut continuer d'évoluer même si le travailleur est retiré du travail et si l'exposition à la silice cesse. Les secteurs de l'activité ouvrière les plus souvent concernés comprennent les mines et carrières, les fonderies ainsi que l'utilisation du jet de sable. La maladie est le plus souvent décelée chez les travailleurs âgés d'environ une soixantaine d'années, après plusieurs décennies d'exposition aux poussières de silice. La silicose est la troisième maladie professionnelle pulmonaire reconnue par les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la Commission de la Santé et sécurité du Travail (CSST), après l'asthme professionnel et les maladies reliées à l'exposition à l'amiante. Entre 1988 et 2003 inclusivement, 494 nouveaux cas de silicose ont été diagnostiqués par les comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST.

Il n'est pas rare qu'un patient exposé professionnellement à la silice ou même qu'un patient silicotique présente aussi un cancer primitif du poumon. Par exemple, au Québec, durant la période 1995-2000, 18 travailleurs ont été reconnus par les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST comme étant porteurs d'un cancer pulmonaire professionnel relié à l'exposition à la silice. Ces données ignorent probablement un nombre encore plus élevé de patients exposés à la silice et chez qui une silicose n'a jamais été reconnue ou d'autres qui n'ont jamais eu droit aux compensations de la CSST et qui ne sont donc pas comptabilisés dans ces statistiques.

Plusieurs études ont été réalisées au cours des deux dernières décennies afin de tenter de répondre à la question suivante : “ Y a-t-il une association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer primitif du poumon? ”. Malheureusement, des résultats contradictoires ont souvent été obtenus. Plusieurs de ces études ont été critiquées en raison de problèmes méthodologiques importants qui en ont limité la validité. Aussi, plusieurs de ces études n'ont pas considéré qu'une histoire antérieure de tabagisme pouvait aussi causer un cancer primitif du poumon.

Depuis quelques années, les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST ont reconnu qu'il existe une association entre la silicose et certains cas de cancer primitif du poumon. Cette situation fait suite aux rapports de l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC) présentés en 1997. Cette reconnaissance ne fait toutefois pas l'unanimité parmi les pneumologues qui s'intéressent à la santé et la sécurité au travail et les médecins du travail.

Objectif :

L'objectif de cette étude est donc de déterminer si la littérature médicale permet d'affirmer qu'il existe une relation significative entre la silicose (et l'exposition à la silice) et le cancer du poumon.

Méthode :

Cette revue systématique de la littérature épidémiologique a débuté par une recherche bibliographique dans 4 bases de données électroniques, (Medline, Toxline, BIOSIS et Embase, de 1966 à mai 2004). Deux investigateurs ont examiné, de façon indépendante et à l'aveugle (le nom des auteurs, leur affiliation et le nom de la publication étant masqués) les références identifiées. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été systématiquement révisées. La sélection des articles a été basée sur des critères d'inclusion bien définis : toutes les études épidémiologiques rapportant une mesure d'association entre la silicose et le cancer du poumon ont été retenues. Deux analyses séparées ont été effectuées. La première s'est intéressée à l'association entre la silicose et le cancer du poumon. La deuxième s'est intéressée à l'association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon.

Synthèse des données:

Au total, 1071 références ont été triées. Silicose et le cancer du poumon: 32 études épidémiologiques ont rencontré les critères de sélection; 27 études de cohorte (23 305 silicotiques) ont contribué à la méta-analyse. Ces études permettent d'affirmer que la silicose confère un risque accru de mortalité par cancer du poumon (taux de mortalité standardisé [SMR] non ajusté: 2.45; IC 95%: 1.63 – 3.66; $p_{\text{homogénéité}} < 0.0001$). Après ajustement pour le tabagisme, la silicose représente toujours un facteur de risque significatif de mortalité par cancer du poumon (SMR: 1.60; IC 95%: 1.33 - 1.93; $p_{\text{homogénéité}} = 0.52$). Même lorsque l'analyse se limite aux patients silicotiques qui n'ont jamais fumé, il existe encore un risque accru de mortalité par cancer du poumon (SMR: 1.52; IC 95%: 1.02 - 2.26; $p_{\text{homogénéité}} = 0.25$). Aussi, il existe une relation « dose-effet » entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose (exprimées selon la classification de l'International Labour Organisation [ILO]) et le risque de cancer du poumon. Exposition à la silice et cancer du poumon: 8 études ont quantifié l'exposition à la silice (exposition cumulative exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \bullet \text{années}$) permettant ainsi une analyse de la réponse dose-effet entre la silice et le cancer du poumon. Sans période de latence, la méta-analyse indique la présence d'une faible relation significative entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon : pour chaque unité d'exposition à la silice (exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \bullet \text{années}$), le risque de cancer du poumon s'élève de 8% (risque relatif: 1.08 ; 95% CI : 1.02 – 1.15; $p_{\text{homogénéité}} = 0.0002$). En tenant compte d'une période de latence (*lag time*) de 15 ans, la méta-analyse de 4 études indique aussi la présence d'une relation significative entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon : pour chaque unité d'exposition à la silice (exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \bullet \text{années}$), l'augmentation du risque est de 1.15 (95% CI : 1.10 – 1.20; $p_{\text{homogénéité}} < 0.0001$). La portée de ces résultats est limitée par l'hétérogénéité retrouvée parmi les études analysées.

Conclusion:

La littérature médicale actuelle suggère qu'il existe un risque accru de mortalité par cancer du poumon chez les patients silicotiques. Aussi, les données publiées à date suggèrent aussi que l'exposition à la silice représente un faible facteur de risque pour le cancer du poumon à des taux d'exposition élevés qui dépassent la limite d'exposition permmissible selon les standards nord-américains. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de l'IARC, tout en les nuancant.

Table des matières

	<u>Page</u>
1. Introduction	1
1.1 Problématique de santé et sécurité du travail	1
1.2 Silicose et cancer du poumon : état de la controverse	2
1.3 Résumé de l'état de la controverse et conclusion	6
2. Rappel des objectifs de recherche	7
2.1 Objectifs	7
2.2 Hypothèses	7
3. Méthodes	7
3.1 Recherche bibliographique	7
3.2 Critères d'inclusion des études	8
3.3 Critères d'exclusion des études	8
3.4 Procédure de sélection des articles originaux	8
3.5 Mesure de la validité (qualité scientifique) des études sélectionnées	9
3.6 Extraction des données	10
3.7 Analyses statistiques	10
4. Résultats	12
4.1 Recherche bibliographique	12
4.2 Silicose et le cancer du poumon	12
4.3 Analyses de sous-groupes	13
4.4 Exposition à la silice et cancer du poumon	17
5. Discussion	19
5.1 Pertinence	19
5.2 Biais de publication	19
5.3 Relation avec les études antérieures	20
6. Conclusion	23
6.1 Silicose et cancer du poumon	23
6.2 Exposition à la silice et cancer du poumon	23
7. Applicabilité des résultats	23
8. Retombées éventuelles	23
9. Liste des articles scientifiques produits dans le cadre de la présente subvention	23
10. Remerciements	24
Références	25
Tableaux	35
Figures	51
Annexes	
Annexe 1. Classification des carcinogènes selon l'agence internationale pour la recherche sur le cancer	67
Annexe 2 Critères d'évaluation de la qualité d'une revue de la littérature	68
Annexe 3. Lecture critique des articles de revue publiés entre 1980 et 2000 concernant l'association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon	69
Annexe 4. Formulaire de sélection des articles	70

Annexe 5.	Critères de qualité méthodologique des articles portant sur les mesures d'association	71
Annexe 6.	Formulaire d'extraction des données	72
Annexe 7.	Liste des articles exclus de la méta-analyse selon la raison d'exclusion	74
Annexe 8.	Exposition à la silice et cancer du poumon : références complètes des 88 études épidémiologiques ne rapportant aucune quantification de l'exposition à la silice.	85
Annexe 9	U.S Guidelines and limits for occupational exposure to crystalline silica	92

1. INTRODUCTION

1.1 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

La silicose est une maladie pulmonaire causée par l'inhalation de silice cristalline libre (quartz, cristobalite, tridymite)¹. Il s'agit d'une pneumoconiose se caractérisant par la destruction fibrotique du poumon qui peut continuer d'évoluer même si le travailleur est retiré du travail et si l'exposition à la silice cesse. Les secteurs de l'activité ouvrière les plus souvent concernés comprennent les mines et carrières, les fonderies ainsi que l'utilisation du jet de sable. La maladie est le plus souvent reconnue après plusieurs décennies d'exposition aux poussières de silice.

Bien que des efforts importants aient été déployés depuis plusieurs années afin de limiter l'exposition nocive à la silice, les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) du Québec ont reconnu 494 nouveaux cas de silicose entre 1988 et 2003 inclusivement².

La silicose constitue donc la troisième maladie professionnelle pulmonaire reconnue par les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST, après l'asthme professionnel et les maladies reliées à l'exposition à l'amiante.

Par ailleurs des données épidémiologiques récentes démontrent que le cancer du poumon constitue un problème de santé publique important au Québec. Avec 30% des décès annuels, le cancer est aujourd'hui la deuxième cause de mortalité en importance au Québec, derrière les maladies de l'appareil circulatoire qui en regroupent 37%. L'importance relative du cancer dans l'ensemble des décès continuera d'augmenter en raison du vieillissement de la population, puisque l'incidence du cancer s'accroît avec l'âge [1]. Au cours de l'année 2003, Statistiques Canada prévoyait que 35 500 québécois et québécoises de tous les âges auront été diagnostiqués comme étant porteur d'un cancer quelconque; 18% de ces cancers auront été d'origine pulmonaire et 15% d'origine mammaire [2]. 18 200 décès par cancer étaient attendus au Québec au cours de la même année. 32% de ces décès auront été attribuables au cancer du poumon. Il s'agit du cancer à la fois le plus fréquent et le plus mortel.

¹ La silice existe dans la nature sous 2 formes : cristalline et amorphe. La forme cristalline (aussi appelée "silice libre" et qui comprend le quartz, la tridymite et la cristobalite) est celle qui nous intéresse. La forme amorphe n'est associée ni à la silicose ni au cancer.

² Données obtenues de la CSST

Il n'est pas rare qu'un patient exposé professionnellement à la silice ou même qu'un patient silicotique présente aussi un cancer primitif du poumon³. Par exemple, au Québec, durant la période 1995-2000, 18 travailleurs ont été reconnus par les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST comme étant porteurs d'un cancer pulmonaire professionnel relié à l'exposition à la silice. Ces données ignorent probablement un nombre encore plus élevé de patients exposés à la silice et chez qui une silicose n'a jamais été reconnue ou d'autres qui n'ont jamais eu droit aux compensations de la CSST et qui ne sont donc pas comptabilisés dans ces statistiques. Pour la CSST, ces patients ont engendré des réclamations totalisant en 2001 \$2 075 329,50.

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées au cours des deux dernières décennies afin de tenter de répondre à la question suivante : “ Y a-t-il une association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon? ”. Malheureusement, des résultats contradictoires ont souvent été obtenus. Plusieurs de ces études ont été critiquées en raison de problèmes méthodologiques importants qui en ont limité la validité. Les critiques ont le plus souvent porté sur la nature même du devis de recherche (études de cohorte ou études cas-témoins). Aussi, dans plusieurs de ces études, l'absence d'ajustement du risque de cancer en fonction de l'histoire antérieure de tabagisme a été soulignée.

Depuis quelques années, les Comités des maladies professionnelles pulmonaires de la CSST ont reconnu qu'il existe une association entre la silicose et certains cas de cancer primitif du poumon. Cette situation fait suite aux rapports de l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer présentés en 1997 [3]. Cette reconnaissance ne fait toutefois pas l'unanimité parmi les pneumologues qui s'intéressent à la santé et la sécurité au travail et les médecins du travail.

L'objectif de cette étude est de procéder à une *revue systématique* et, si indiqué, à une méta-analyse de la littérature médicale afin de juger de la nature des preuves épidémiologiques concernant l'association entre la silicose (et l'exposition professionnelle à la silice) et le cancer du poumon.

1.2 SILICOSE ET CANCER DU POUMON: ÉTAT DE LA CONTROVERSE

1.2.1 Qu'en disent les organisations officielles?

Plusieurs organisations internationales influentes en santé au travail se sont intéressés au problème de l'association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon. La plus récente est le National Institute of Occupational Safety and Health [4]. Nous ne citerons ici que deux organisations dont les travaux font office de référence.

³ Cancer primitif du poumon : Cancer (néoplasie) qui origine du poumon par opposition à une néoplasie qui origine d'un autre organe mais qui s'accompagne d'un essaimage secondaire aux poumons (métastases pulmonaires)

1.2.1.1 International Agency for Research on Cancer – IARC

Au cours des 15 dernières années, les délibérations de l’IARC ont été suivies par les professionnels de la santé intéressés par l’association entre l’exposition à la silice et le cancer du poumon. En 1986, l’IARC concluait en la carcinogénicité de la silice dans les études animales. Cependant, à cette époque, les évidences supportant la carcinogénicité de la silice chez l’homme étaient limitées. La silice cristalline était alors classifiée dans le groupe 2A, c’est-à-dire « probablement carcinogène pour l’homme » (Annexe 1) [3]. En 1997, la même agence revoyait sa position et classifiait maintenant la silice cristalline comme carcinogène pulmonaire humain sans égard à la nature quantitative de l’exposition.

Malgré l’opinion de l’IARC, le débat est loin d’être clos. Les auteurs des plus récentes revues de la littérature refusent d’accepter d’emblée les conclusions de l’Agence. A leur avis, ni la silicose⁴ [5] ni l’exposition à la silice en l’absence de silicose⁵ [6] ne peuvent être déclarées hors de tout doute comme étant carcinogènes pulmonaires chez l’humain. La principale raison de ce refus constitue la faible qualité méthodologique de plusieurs études épidémiologiques revues par l’IARC. Cependant, les opinions de ces auteurs ne sont pas basées sur une revue systématique de la littérature, les références 5 et 6 étant des revues narratives.

1.2.1.2 American Thoracic Society (ATS)

L’ATS (American Thoracic Society, 1997) a aussi publié en 1997 un énoncé sur le sujet. Un groupe d’experts réunis par l’ATS a émis l’opinion suivante :

“ Epidemiologic studies provide convincing evidence for increased cancer risk among tobacco smokers with silicosis. Less information is available for never-smokers and for workers exposed to silica but who do not have silicosis. ”

La méthodologie utilisée pour en arriver à cette conclusion n’a toutefois fait l’objet d’aucun détail.

1.2.2 Qu’en disent les auteurs de revues de la littérature ?

Lorsqu’ils font face à une question clinique comme celle qui nous intéresse, la plupart des cliniciens interrogent d’abord les “ experts ” qui se prononcent souvent sur la question dans des articles de revue [7] ou de volumes (“ textbooks ”). Afin de juger nous-mêmes de l’état actuel de la controverse entourant l’association entre la silicose (ou l’exposition à la silice) et le cancer du poumon, nous avons procédé à une recherche bibliographique afin d’identifier de tels articles de revue (narrative ou systématique) de la littérature publiés entre 1980 et octobre 2000 portant spécifiquement sur cette question. Nous avons eu recours à la banque de données Medline en utilisant la stratégie de recherche suivante: ([silicosis, MeSH Major Topic] OR [silicon dioxide, MeSH Major Topic]) AND [lung neoplasms, MeSH Major Topic] AND [review, publication type] AND [English, language]. 83 articles de revue ont été identifiés. 16 d’entre eux publiés entre 1980 et 2000 s’intéressaient spécifiquement à notre question de recherche, incluant deux

⁴ “ Until more conclusive epidemiologic findings become available, population-based or individually-based risk assessments should treat silicosis and lung cancer as distinct entities whose cause/effect relations are not necessarily linked. ” [5] page 252.

⁵ “ In the absence of lung fibrosis, the evidence that exposure to crystalline silica in itself induces lung cancer must still be considered scanty and inconsistent but biologically plausible. ” [6] page 101.

revues systématiques que nous commenterons davantage à la section suivante. Nous avons mesuré la qualité scientifique des 14 articles [5;6;8-19] en appliquant les critères d'évaluation de la qualité d'une revue de la littérature [20;21] ; Annexe 2). Les résultats de cette revue critique apparaissent à l'Annexe 3. Les articles y sont classés en ordre chronologique de parution.

En général, on retient que les revues de la littérature publiées entre 1980 et 2000 ne rencontrent pas les critères de qualité attendus des articles scientifiques de cette catégorie. L'évolution des opinions entre 1980 et 2000 ne semble pas refléter l'évolution réelle des connaissances sur le sujet, aucune tendance n'ayant pu être dégagée des conclusions des auteurs.

A cette recherche, ajoutons que les opinions véhiculées dans deux "textbooks" importants en pneumologie [22] et en médecine du travail [23] divergent de celles de l'IARC. D'abord, les conclusions du chapitre sur la silicose contenu dans le volume de Murray sont moins catégoriques que celles de l'IARC et reflètent surtout l'opinion de l'American Thoracic Society [24]:

“ Those with silicosis are at increased risk for lung cancer, but less information is available for workers exposed to silica who do not smoke. ”

De façon similaire, les conclusions de l'auteur du chapitre sur la silice contenu dans le volume de Harber [25] sont à l'effet que :

“ Exposure to high levels of silica dust (the level and duration of which was enough to cause overt silicosis in some workers) produces a two- to fourfold increased risk for lung cancer in tobacco smokers. (...) Whether silica exposure produces an increased cancer risk for workers who do not smoke tobacco requires the study of more cases for greater statistical certainty. ”

Aucun de ces chapitres de volume n'était basé sur une revue systématique de la littérature.

1.2.3 Qu'en disent les auteurs de revues systématiques ?

1.2.3.1 Silicose et cancer du poumon

Une seule méta-analyse s'intéressant à l'association entre la silicose et le cancer du poumon a été publiée en 1995 [26]. A partir des données recueillies dans 29 études épidémiologiques s'intéressant à l'association entre la silicose et le cancer du poumon (l'exposition à la silice en l'absence de silicose étant exclue de cette analyse), les auteurs ont déterminé que les patients silicotiques ont un risque relatif de 2.2 (intervalle de confiance de 95%: 2.1 - 2.4) par rapport à un groupe contrôle de patients non silicotiques de décéder d'un cancer du poumon.

Bien que fort intéressante, cette méta-analyse comporte plusieurs faiblesses qui peuvent être identifiées en y appliquant les critères d'évaluation de la qualité d'une revue de la littérature (Annexe 2):

- la méthode de recherche des articles originaux n'est pas décrite (et ne peut donc pas être reproduite);

- les critères de sélection (critères d'inclusion et d'exclusion) des articles originaux ne sont pas détaillés;
- seule la littérature anglophone a été considérée;
- la validité (qualité scientifique) des articles sélectionnés n'a pas été mesurée;
- l'hétérogénéité des résultats retrouvée à travers les études sélectionnées n'a pas fait l'objet d'analyses de sous-groupes détaillées.

De plus, cette méta-analyse ne s'intéressait qu'à l'association entre la silicose et le cancer du poumon. Les études s'intéressant à l'association entre l'exposition à la silice (en l'absence de silicose) en étaient exclues. Nous croyons, comme plusieurs auteurs [6], que "silicose" et "exposition à la silice" doivent clairement être distinguées. En effet, l'association entre le cancer du poumon et plusieurs types de fibrose pulmonaire (comme l'amiantose [27] ou la fibrose pulmonaire idiopathique [28]) est un phénomène bien reconnu. Une association entre la silicose et le cancer du poumon n'implique donc pas nécessairement une association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon. (Figure 1).

De toute évidence, cette méta-analyse publiée en 1995 n'a pas permis de résoudre la controverse entourant la question de l'association entre la silicose et le cancer du poumon comme en témoignent les opinions des auteurs des articles de revue publiés subséquemment (voir Annexe 3).

1.2.3.2 Exposition à la silice et cancer du poumon

Finkelstein [29] a récemment publié une méta-analyse s'intéressant à l'association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon. Le but principal de cette méta-analyse était d'identifier une valeur-seuil dans le degré d'exposition à la silice à partir de laquelle le risque de cancer du poumon s'élève. L'effet dose-réponse de l'exposition à la silice sur le cancer du poumon a donc fait l'objet de l'analyse principale de la méta-analyse.

L'auteur mentionne seulement qu'une recherche bibliographique sur Medline a été effectuée, sans préciser davantage les critères d'inclusion et d'exclusion des articles. Seulement trois études de cohorte ont été sélectionnées. Leur qualité méthodologique n'a pas été mesurée de façon systématique. L'auteur conclut qu'il existe effectivement une association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon et qu'il existe une relation dose-effet. L'indice d'exposition cumulative à la silice a été calculé en termes de $\text{mg/m}^3 \cdot \text{années}$. L'auteur a déterminé que le risque relatif de cancer du poumon s'élève de 0.15 pour chaque unité d'indice d'exposition à la silice supérieur à 1. Par exemple, chez un individu ayant travaillé 20 ans dans un environnement de travail où la concentration de silice cristalline dans l'air respirable est de 0.1 mg/m^3 (voir la note no. 6 au bas de cette page) (ce qui correspond à un indice d'exposition de $20 \times 0.1 = 2 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{années}$), le risque relatif de décès par cancer du poumon est de 1.15 (c'est à dire de 15% plus élevé qu'un individu-témoin n'ayant jamais été exposé à la silice).

6 La recommandation actuelle du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) est de limiter l'exposition à une moyenne de 0.05 mg/m^3 (10 heures/jour, 40 heures/semaine).

Les faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse laissent des doutes quant à ses conclusions.

1.2.4 Données québécoises

Une étude fort intéressante mesurant l'association entre la silicose et le cancer du poumon a déjà été réalisée à partir des registres de la CSST. Cette étude a été publiée par Infante-Rivard et al. [30] de L'École de santé au travail de l'Université McGill. Dans cette étude de cohorte avec groupe-comparaison externe, les 1165 cas de silicose reconnus par la CSST (ou la Commission des accidents du travail) entre 1938 et 1985 ont été répertoriés. Le diagnostic de silicose était basé sur une histoire d'exposition à la poussière de silice, les symptômes (représentés surtout par la dyspnée à l'effort) et l'image radiologique. La façon dont ces critères ont été appliqués durant la période à l'étude (1938-1985) n'a pu être détaillée. Les données suivantes ont aussi été recueillies : type d'emploi, histoire de tabagisme au moment de la compensation. Le statut vital des patients a été établi en date du 31 décembre 1986. Pour les patients décédés, la cause du décès a été obtenue à partir des registres de mortalité québécois et ontariens, en plus des bureaux régionaux de la CSST. Le statut vital est demeuré inconnu pour seulement 3.3% de la cohorte. Le nombre anticipé de décès par cancer du poumon pour la période 1931-1985 a été obtenu à partir des données de la population québécoise masculine. Les taux de mortalité standardisés ("standardized mortality ratio") ont été calculés. L'effet du tabagisme a été pris en compte. Les auteurs ont conclu que, chez les patients ayant reçu une compensation pour une silicose, le risque de décéder d'un cancer du poumon est 3 fois supérieur à ce qu'il est dans la population générale.

Les auteurs ont reconnu avec justesse certaines limites à leur étude. En particulier, la population générale peut différer de la cohorte à l'étude en regard de plusieurs facteurs confondants, dont le tabagisme. Cet argument a été repris par d'autres dans une lettre à l'éditeur ayant suivi la publication de l'article d'Infante-Rivard et collaborateurs [31]. Aussi, des auteurs ont questionné la pertinence d'utiliser les données des commissions du travail pour identifier les patients silicotiques [32]. Toute forme de compensation dépend largement des symptômes qui sont souvent davantage reliés au tabagisme. Cette affirmation est d'autant plus vraie que les études analysées sont vieilles et précèdent l'ère des programmes de dépistage.

Bien que l'étude d'Infante-Rivard ait été conduite de façon rigoureuse, elle n'a toutefois pas permis de mettre fin au débat en raison de déficiences méthodologiques inhérentes au devis choisi.

1.3 RÉSUMÉ DE L'ÉTAT DE LA CONTROVERSE ET CONCLUSION

- Malgré une méta-analyse de la littérature médicale publiée en 1995 concluant qu'il existe une association entre la silicose et le cancer du poumon, la controverse entourant cette question persiste;
- Cette controverse est alimentée par l'inclusion, dans les revues de la littérature, d'études dont la qualité méthodologique est déficiente et par la faible qualité méthodologique des revues de la littérature elles-mêmes;

- “ Silicose ” et “ exposition à la silice ” doivent clairement être distinguées; une association entre la silicose et le cancer du poumon n’implique pas nécessairement une association entre l’exposition à la silice et le cancer du poumon;
- La question de l’association entre l’exposition à la silice (en l’absence de silicose) et le cancer du poumon est tout aussi controversée et n’a jamais fait l’objet d’une réelle revue systématique de la littérature;
- La lecture critique des études épidémiologiques basée sur des critères stricts concernant l’association entre la silicose (ou l’exposition à la silice) et le cancer du poumon devrait permettre de séparer les études de bonne et de moins bonne qualité scientifique;
- Une méta-analyse se limitant aux études de haute qualité scientifique pourrait permettre de résoudre la controverse.

2. RAPPEL DES OBJECTIFS DE RECHERCHE

2.1 OBJECTIFS

Les objectifs de la présente étude étaient de répondre aux questions suivantes :

- Quel est la force de l’association entre la silicose et le cancer du poumon?
- Y a-t-il une association entre l’exposition professionnelle à la silice le cancer du poumon?

2.2 HYPOTHESES

Nous avons formulé les hypothèses suivantes :

- Des problèmes méthodologiques expliquent la controverse entourant les questions de recherche énoncées ci-haut.
- Les résultats des études scientifiquement valides supportent l’existence d’une association entre la silicose et le cancer du poumon;
- Les résultats des études scientifiquement valides où l’exposition à la silice a été quantifiée (en termes de $\text{mg/m}^3 \cdot \text{années}$) supportent l’existence d’une association entre l’exposition à la silice et le cancer du poumon.

3. MÉTHODES

Afin de mesurer la force de l’association entre la silicose (et l’exposition à la silice) et le cancer primitif du poumon, une revue systématique/méta-analyse de la littérature a été exécutée selon les directives du Meta-analysis of observational studies in epidemiology [MOOSE] group [33] concernant la réalisation et la diffusion des méta-analyses en épidémiologie.

3.1 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Quatre bases de données électroniques, Medline, Toxline, BIOSIS et Embase (de 1966 à 2004) ont été interrogées [34]. La stratégie de recherche suivante a été utilisée : ([silicosis, MeSH Major Topic] OR [silicon dioxide, MeSH Major Topic]) AND [lung neoplasms, MeSH Major Topic]. Toutes les références ont été entrées dans Reference Manager, un logiciel de gestion de références bibliographiques. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées de

façon systématique afin d'identifier des références supplémentaires qui n'auraient pas été répertoriées dans les bases de données électroniques.

3.2 CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES

Les critères d'inclusion que nous avons appliqués étaient les suivants: les études devaient comporter une mesure d'association quelconque (rapport de cotes, risque relatif, taux de mortalité standardisé, etc.) entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon. Ce critère d'inclusion impliquait la présence d'un groupe contrôle dans l'étude. Aucune restriction au niveau de la langue dans laquelle les articles ont été écrits n'a été imposée. Dans les cas où plusieurs articles ont été publiés à partir d'une même étude, nous n'avons considéré que l'article le plus à date. Seules les études épidémiologiques originales réalisées dans des populations humaines ont été retenues.

3.3 CRITÈRES D'EXCLUSION DES ÉTUDES

Pour ne conserver que les études originales s'intéressant à l'association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon chez l'homme, nous avons éliminé (1) les études expérimentales animales, (2) les revues de la littérature, lettres à l'éditeur ou commentaires cliniques, et (3) les études de cas (case reports). Aussi, les études d'autopsie ont été écartées en raison des biais de sélection qui en limitent l'interprétation⁷.

3.4 PROCÉDURE DE SÉLECTION DES ARTICLES ORIGINAUX

Deux investigateurs ont revu, de façon indépendante, les résultats de la recherche bibliographique. La sélection des articles s'est réalisée en deux étapes. D'abord, la liste des articles colligés dans Reference Manager a été revue. Cette liste comprend les coordonnées de chacun des articles ainsi que leur résumé. Les articles qui, de toute évidence, n'étaient pas reliés au sujet (par exemple un éditorial ou une étude de cas) ont été exclus d'emblée. Par la suite, la version complète des articles dont le résumé répondait aux critères de sélection a été obtenue.

Le nom des auteurs des articles, leur affiliation et le nom du journal dans lequel l'article a été publié étaient inconnus des investigateurs. Cette procédure a été facilitée par l'emploi de Reference Manager qui permet d'imprimer de façon isolée les titres et résumés des articles. De plus, sur la version complète de l'article, l'assistant de recherche a fait disparaître les données relatives au nom des auteurs, à leur affiliation et au journal dans lequel l'article a été publié.

⁷ The use of autopsy data showing no association between silicosis and subsequent lung cancer mortality is likely to be biased due to selection factors, because autopsies are usually performed on silicotics or on other workers exposed to silica in order to increase disability awards. (...) Furthermore, postmortem examinations of non-occupationally exposed subjects (...) are more likely to be done on members of lower socio-economic groups and thus are not representative of the general or working population. For these reasons, it is not possible to determine in which direction the selection bias occurs, and thus autopsy data are inappropriate for drawing inference regarding silica exposure, silicosis, and lung cancer risks. [35].

La raison pour laquelle un article a été rejeté a été notée (Annexe 4) et la concordance entre les deux investigateurs mesurée en utilisant la statistique Kappa [36]. Tout désaccord a été résolu par la méthode du consensus. Dans les quelques cas où le désaccord persistait, un troisième investigateur a été appelé à trancher afin d'inclure ou d'exclure de façon définitive l'étude en cause.

3.5 MESURE DE LA VALIDITÉ (QUALITÉ SCIENTIFIQUE) DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Une fois les articles originaux sélectionnés, la mesure de leur qualité scientifique a été évaluée selon les critères proposés par Levine et al. (Annexe 5) [37] et repris par Grimes et Schulz [38]. Trois principaux types de biais menacent toutes les études d'observation.

3.5.1 Biais de sélection

Le biais de sélection est un type de biais qui découle des procédures adoptées pour choisir les sujets à l'étude. Ces procédures peuvent mener à la sélection de sujets qui ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population étudiée ou qui ne sont pas comparables [39]. Ce biais est présent lorsque la réponse à la question suivante est négative:

« Were there clearly identified comparison groups that were similar with respect to important determinants of outcome, other than the one of interest? ». [37]

3.5.2 Biais d'information

Le biais d'information est une erreur systématique entraînée par la mesure ou l'observation incorrecte d'un phénomène [39]. Parmi les critères de qualité de Levine et al. [37], le biais d'information est présent lorsque la réponse à la question suivante est négative:

Were the outcomes and exposures measured in the same way in the groups being compared?

Les individus ayant été compensés relativement à une maladie professionnelle sont l'objet d'une attention particulière qui, du moins théoriquement, accroît les chances de détection d'une maladie associée. Il peut s'agir du cas du cancer du poumon chez des individus porteurs d'une silicose. Le « biais de surveillance » qui en découle risque de conduire à une surestimation du taux de mortalité standardisé défini par l'équation suivante :

$$SMR = \frac{\text{Taux de mortalité par cancer du poumon chez les silicotiques}}{\text{Taux de mortalité par cancer du poumon dans la population générale}}$$

(Équation 1)

3.5.3 Biais de confusion

Le biais de confusion désigne l'erreur systématique induite par la présence d'un facteur associé de façon indépendante tant à la maladie qu'au facteur d'exposition à l'étude [39]. La principale variable confondante dans la mesure de l'association qui nous intéresse (silicose ou exposition à la silice vs. cancer du poumon) est évidemment représentée par le tabagisme. La comparaison entre les groupes à l'étude implique donc prioritairement un ajustement pour le tabagisme. Or,

les taux de tabagisme étant généralement supérieurs dans les cohortes de travailleurs comparativement à la population générale [40], le taux de mortalité standardisé brut (non ajusté pour le tabagisme) représente probablement une surestimation du taux de mortalité standardisé réel. Une analyse de sous-groupes est prévue afin de tenir compte de cette variable (voir section 7.3 Hétérogénéité : analyse de sous-groupes).

3.6 EXTRACTION DES DONNEES

Les données suivantes ont été extraites des études rencontrant les critères d'inclusion de la méta-analyse : (1) le devis de l'étude; (2) les caractéristiques des patients à l'étude, incluant l'origine des données (registres des comités de compensation, archives hospitalières, programme de dépistage), le type d'exposition à la silice, les méthodes diagnostiques de la silicose ou du cancer du poumon; (3) les données relatives à l'incidence de la silicose et la mortalité par cancer du poumon. Le formulaire d'extraction des données, produit spécifiquement pour cette méta-analyse, est présenté à l'Annexe 6. Les spécifications de chacun des articles (les auteurs, leur affiliation, la référence exacte, l'année de publication) n'ont été dévoilées qu'au moment de la rédaction du présent rapport.

3.7 ANALYSES STATISTIQUES

3.7.1 Silicose et cancer du poumon:

L'analyse statistique du risque du cancer du poumon chez les silicotiques a été réalisée selon la méthode décrite par Fleiss [41]. Avant la combinaison statistique, un « poids » a été attribué à chaque étude en fonction de l'inverse de la variance du taux de mortalité. Les taux de mortalité ont été combinés selon un modèle à effet aléatoire. Ce modèle assume que (1) les études incorporées dans une méta-analyse représentent un échantillon aléatoire d'études provenant d'une « population » d'études [41] et que (2) l'estimé du degré d'association entre deux variables dans chaque étude diffère de celle de la population réelle en raison d'une erreur d'échantillonnage [42]. Le modèle à effets aléatoires suggère plus d'« incertitude » dans l'estimation de la relation entre l'exposition et l'issue et représente une méthode d'analyse plus conservatrice que le modèle à effet fixe proposé par Martin et Austin [43].

L'homogénéité des taux de mortalité à travers les études a aussi été mesurée par la méthode décrite par Fleiss [41].

3.7.2 Exposition à la silice et cancer du poumon

Seules les mesures d'exposition à la silice exprimées en terme de « mg/m³ • années » ont été considérées pour l'analyse. Les études ne rapportant qu'un indicateur semi-quantitatif de l'exposition à la silice n'ont pu contribuer à la méta-analyse puisqu'il est impossible de comparer réellement ces études. Cette situation n'enlève rien à leur qualité méthodologique cependant. Le rapport de cotes ou le risque relatif de cancer du poumon (« odds ratio » ou « relative risk ») a été relevé pour les différents degrés d'exposition. Un modèle de régression du logarithme du risque relatif (ou du rapport de cotes) en fonction des degrés d'exposition rapportés a été exécuté selon la méthode décrite par Berlin et al. [44] :

$$\log (\text{Risque}) = \beta \cdot \text{exposition}$$

(Équation 2A)

Les pentes obtenues dans le modèle de régression dans chaque étude ont ensuite été combinées selon la méthode décrite par Fleiss [41] en utilisant un modèle à effets aléatoires. Le logarithme du risque commun est par la suite converti en unités naturelles selon l'équation suivante :

$$\text{Risque} = e^{(\beta \cdot \text{exposition})}$$

(Équation 2B)

L'homogénéité des pentes à travers les études a aussi été mesurée par la méthode décrite par Fleiss [41].

3.7.3 Hétérogénéité: analyses de sous-groupes

Dans le cas où de l'hétérogénéité dans les résultats des études originales a été observée, des analyses de sous-groupes ont été conduites. Au moment de la rédaction du protocole de recherche, nous avons identifié les sources potentielles d'hétérogénéité dans les mesures d'association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon dans les études rencontrant les critères d'inclusion de la méta-analyse. Nous avons émis les hypothèses suivantes:

Hypothèse 1: Les études où le tabagisme des travailleurs et des sujets formant le groupe-contrôle a été mesuré et pris en compte dans l'analyse statistique donnent des résultats systématiquement différents des études où l'histoire de tabagisme n'a pas été analysée.

Hypothèse 2: Les études où l'exposition des travailleurs et des sujets formant le groupe contrôle à d'autres carcinogènes reconnus (comme le radon) a été mesurée et prise en compte dans l'analyse statistique donnent des résultats systématiquement différents des études où ces expositions n'ont pas été analysées.

Hypothèse 3: Les études qui comportent une longue période d'observation entre le début de l'exposition et la mesure du risque de cancer du poumon donnent des résultats systématiquement différents des études où une telle période d'observation est plus courte.

Ces hypothèses ont défini les sous-groupes analysés.

4. RÉSULTATS

4.1 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Au total, 1071 références ont été triées ; 286 articles complets ont été retenus (Figure 2). L'application des critères de sélection a permis d'éliminer 136 de ces articles ; les articles sont présentés, selon leurs raisons d'exclusion, à l'Annexe 7. La concordance des deux investigateurs selon la statistique Kappa est de 0.84 (95% CI: 0.71 – 0.97).

4.2 SILICOSE ET LE CANCER DU POUMON

Chez les silicotiques, 32 études épidémiologiques ont rencontré les critères de sélection. La description de ces études apparaît au Tableau 1 [30;35;45-74]. 27 études de cohorte rapportant l'association entre la silicose et le cancer du poumon en termes de taux de mortalité standardisé (SMR) ont contribué à la méta-analyse. Dans toutes ces études, le SMR est défini par l'Équation 1 (section 3.5.2).

Les résultats des 27 études de cohorte sont résumés au Tableau 2 et graphiquement à la Figure 3.

Cinq autres études (3 études cas-témoins [70-72] et 2 études de mortalité proportionnelle [PMR] [73;74]) ont rencontré les critères d'inclusion de la méta-analyse sans toutefois contribuer à l'analyse statistique. Les résultats de ces 3 études cas-témoins apparaissent au Tableau 3. Bien qu'elles n'aient pas contribué à la méta-analyse, les résultats de 2 de ces 3 études vont dans la même direction que l'ensemble des études de cohorte. Par contre, nous avons décidé *a posteriori* d'exclure de toute discussion les études de mortalité proportionnelle⁸.

⁸ En effet, le taux de mortalité proportionnel (PMR) estime le taux de mortalité réel lorsque les données disponibles ne comportent que le nombre des décès dans la population à risque et la population contrôle, sans en connaître les taux et les proportions relatives des différentes causes de mortalité [75]. En général,

$$\text{PMR} \cdot K = \text{SMR}$$

(Équation 3)

où K = rapport entre le taux de décès dans la population à risque et le taux de décès dans la population contrôle.

En pratique, l'égalité du taux de décès dans la population à risque et du taux de décès dans la population contrôle est inhabituelle. Aussi, parmi les travailleurs exposés à la silice, il est probable que certaines maladies soient moins représentées que d'autres, modifiant la proportion de chacune d'entre elles. Le calcul d'un nombre attendu basé sur des proportions très différentes d'un groupe à l'autre produit des estimés biaisés, autant sous-estimés que surestimés. Par exemple, si le groupe de travailleurs présente une forte proportion de décès par accident, la proportion relative de décès par cancer du poumon pourrait y être artificiellement diminuée, produisant des PMR systématiquement inférieurs à ceux attendus. Par contre, la population à risque composée de travailleurs possède habituellement un taux de mortalité de toutes causes inférieur à celui de la population contrôle (constituée le plus souvent de la population générale). Cette situation s'explique par le « healthy worker effect » [76]. Par conséquent, si la population à l'étude possède un taux de mortalité globale inférieur à celui de la population contrôle, alors le PMR surestime le SMR [77]. Cette situation s'applique probablement à toutes les cohortes de travailleurs exposés à la silice. Nous estimons donc que les études de mortalité proportionnelle surestiment de façon systématique le risque de mortalité par cancer du poumon et ne devraient pas faire partie de la méta-analyse.

Les résultats de la méta-analyse des 27 études de cohorte indiquent que la silicose confère un risque accru de mortalité par cancer du poumon (taux de mortalité standardisé [SMR] non ajusté: 2.45; IC 95%: 1.63 – 3.66; Tableau 4). Les résultats observés à travers les 27 études sont toutefois hétérogènes ($p_{\text{homogénéité}} < 0.0001$) et commandent l'analyse des sous-groupes selon les hypothèses émises à la section 3.7.3.

4.3 ANALYSES DE SOUS-GROUPES

4.3.1 Ajustement pour le tabagisme (Analyse de sous-groupe: Hypothèse 1)

Les auteurs de 4 études [45;46;49;61] ont ajusté les taux de mortalité standardisés par la méthode d'Axelson [78]. Cette méthode tient compte du taux de tabagisme chez les individus exposés (dans le cas qui nous intéresse, les silicotiques) ainsi que le taux de tabagisme dans la population générale⁹. Aussi, les auteurs de 10 études ont ajusté pour le tabagisme en excluant de l'analyse tous les silicotiques avec un passé tabagique. De toutes ces analyses, la méthode la plus satisfaisante est certainement celle d'Axelson. L'exclusion de l'analyse des silicotiques fumeurs (ou ex-fumeurs) conduit nécessairement en une sous-estimation du risque de cancer du poumon puisque les fumeurs formant la population générale ne sont pas exclus du calcul du taux de mortalité standardisé (*Équation 1*).

Les résultats de ces études sont résumés aux Tableaux 5a et 5b ainsi qu'aux Figures 4a et 4b.

⁹ La méthode d'Axelson permet de calculer le rapport entre le risque observé (I_O) et le risque ajusté (I_A) si les taux de tabagisme dans les populations comparées sont connus. Le tableau suivant (tiré de la référence [78]) donne les rapports I_O/I_A lorsque la population-référence est composée de 50% de non-fumeurs (risque de cancer du poumon = 1X), 40% de fumeurs modérés (risque de cancer du poumon = 10X) et de 10% de gros fumeurs (risque de cancer du poumon = 20X).

		% de la population		
	Non-fumeurs (1X)	Fumeurs modérés (10X)	Gros fumeurs (20X)	Rapport I_O/I_A
	100	-	-	0.15
	80	20	-	0.42
	70	30	-	0.57
	60	35	5	0.78
	50	40	10	1.00
	40	45	15	1.22
	30	50	20	1.43
	20	55	25	1.65
	10	60	30	1.86
	-	65	35	2.08
	-	25	75	2.69
	-	-	100	3.08

Par exemple, une population de silicotiques est composée de 10% de non-fumeurs, 60% de fumeurs modérés et 30% de gros fumeurs. La population-référence est composée de 50% de non-fumeurs, 40% de fumeurs modérés et 10% de gros fumeurs. On détermine que le taux de mortalité standardisé par cancer du poumon est de 3.25. Le tableau indique que le rapport entre le risque observé (I_O ou SMR_O) et le risque ajusté (I_A ou SMR_A) est de 1.86. Le taux de mortalité standardiséajusté (SMR_A) est donc de $3.25/1.86 = 1.75$.

Après ajustement pour le tabagisme, la silicose représente toujours un facteur de risque significatif de mortalité par cancer du poumon (SMR: 1.60; IC 95%: 1.33 - 1.93; $p_{\text{homogénéité}} = 0.52$). Même lorsque l'analyse se limite aux patients silicotiques qui n'ont jamais fumé, il existe encore un risque accru de mortalité par cancer du poumon (SMR: 1.52; IC 95%: 1.02 - 2.26; $p_{\text{homogénéité}} = 0.25$).

4.3.2 Ajustement pour d'autres carcinogènes (Analyse de sous-groupe: Hypothèse 2)

Plusieurs études se sont intéressées à des silicotiques ayant contracté leur maladie dans des mines souterraines où l'exposition à d'autres carcinogènes (dont principalement le radon) est courante. Afin de tenir compte de cette situation, nous avons procédé à une analyse de sous-groupe excluant les études des mineurs sous-terrains.

En excluant les études où les travailleurs ont contracté la silicose dans des mines souterraines, la silicose représente toujours un facteur de risque significatif de mortalité par cancer du poumon (SMR: 2.47; IC 95%: 1.76 – 3.48; $p_{\text{homogénéité}} < 0.0001$).

Aucune autre analyse de sous-groupes tenant en compte la présence de co-carcinogènes (comme l'amiante ou les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques [PAH]) n'a été possible cependant. Cette situation tient du fait que la majorité des cohortes provient de registres de compensation rassemblant des individus silicotiques de toutes causes (Tableau 1).

4.3.3 Durée de la période d'observation (Analyse de sous-groupe: Hypothèse 3)

Nous avons voulu étudier l'effet de l'étendue du suivi des cohortes sur le risque de cancer du poumon. Nous avons produit un graphique mettant en relation, pour chacune des études, le taux de mortalité standardisé et le nombre d'années à risque (Figure 5). Ce graphique indique l'absence d'effet évident de la durée de la période d'observation, aucune corrélation significative entre le taux de mortalité standardisé et le nombre d'années à risque n'ayant pu être établie (corrélation de Spearman : $r = -0.27$ $p = 0.2$).

4.3.4 Qualité méthodologique des articles

Les 27 études de cohorte qui ont contribué à la méta-analyse souffrent toutes des limites inhérentes à leur devis. Le biais de confusion menace toutes les études où le tabagisme est impliqué. Il nous apparaît évident que le taux de mortalité standardisé brut (SMR non ajusté pour le tabagisme: 2.45; IC 95%: 1.63 – 3.66) représente une surestimation du taux de mortalité standardisé réel. D'ailleurs, les taux de mortalité standardisés retrouvés après ajustement pour le tabagisme (SMR: 1.60; IC 95%: 1.33 - 1.93) et après exclusion des fumeurs (SMR: 1.52; IC 95%: 1.02 - 2.26) sont des preuves de l'existence de ce biais de confusion.

Le biais de sélection est aussi propre aux études réalisées à partir de registres de compensation. Mis à part le tabagisme, les individus silicotiques sont-ils réellement comparables à la population générale? Le tabagisme n'est pas le seul facteur de risque relié au cancer du poumon. La race (les individus de race noire étant plus sensibles aux effets du tabagisme), l'exposition à la fumée secondaire, l'exposition à d'autres carcinogènes au travail, et la présence de maladies respiratoires bénignes sont aussi des facteurs de risques reconnus [79]. Rien n'indique que ces facteurs de risque soient distribués également dans la population des individus silicotiques et dans la population générale. En fait, on peut supposer que ces facteurs soient rencontrés plus souvent chez les individus silicotiques.

Il est aussi plausible que le biais d'information ait opéré. Il est probable que le diagnostic de cancer du poumon puisse être porté plus souvent à tort (i.e., sans preuve histologique) chez un patient porteur d'une silicose que chez un individu sans pathologie pulmonaire. Les individus ayant été compensés relativement à une maladie professionnelle sont l'objet d'une attention particulière qui, du moins théoriquement, accroît les chances de détection d'une maladie associée. Il peut s'agir du cas du cancer du poumon chez des individus porteurs d'une silicose. Le « biais de surveillance » qui en découle risque de conduire à une surestimation du taux de mortalité standardisé défini par l'Équation 1 (section 3.5.2).

Même après avoir tenu compte du tabagisme (biais de confusion), nous croyons probable que les biais de sélection et d'information aient résulté en une surestimation des taux de mortalité standardisés.

4.3.5 Relation « dose-effet » entre la silicose et le cancer du poumon

Au cours de notre revue systématique de la littérature, nous avons réalisé que plusieurs études s'intéressant à l'association entre la silicose et le cancer du poumon ont aussi rapporté les risques de mortalité par cancer en fonction de la sévérité radiologique de la silicose exprimée selon la classification de l'International Labour Organisation (ILO) [80]. L'étude de cette relation est particulièrement intéressante, et ce, pour deux raisons. D'une part, le gradient biologique constitue un argument important en faveur d'une relation causale entre l'exposition à une substance et une maladie (Tableau 6) [81]. D'autre part, les études s'intéressant à l'association entre la silicose et le cancer du poumon en fonction de la sévérité radiologique utilisent les individus présentant la silicose la moins grave comme groupe référence. Ainsi, il n'y a aucune raison de croire que les biais de sélection et d'information décrits à la section précédente interviennent dans l'estimation du risque relatif associé aux formes de plus en plus sévères de la silicose¹⁰.

¹⁰ Cette situation a aussi été reconnue par d'autres: « The majority of studies included in our analysis did not have data on smoking. This is an important concern in studies comparing exposed workers to a nonexposed general population, where increased smoking by workers can produce increases in lung cancer rate ratios in the order of 20-40%. However, it is less of a concern in exposure-response analyses in which workers with high exposure are being compared to workers with low exposure, both groups presumably sharing similar smoking habits. » [82].

De cette façon, la détermination qu'il existe une relation « dose-effet » entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose et le cancer du poumon constituerait une preuve indirecte que la silicose est bel et bien un facteur de risque pour le cancer du poumon, même si nous croyons que les taux de mortalité standardisés décrits plus haut sont surestimés.

Ainsi, nous avons étudié la relation « dose-effet » entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose (exprimées selon la classification ILO [80]) et le risque de cancer du poumon à partir des 5 études qui ont rapporté de tels résultats (Figure 6, Tableau 7) [45;48;56;65;69].

Les méthodes statistiques utilisées afin d'établir la relation « dose-effet » entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose et le risque de cancer du poumon sont les mêmes que celles décrites à la section 3.7.2 (Exposition à la silice et cancer du poumon).

Pour les anomalies radiologiques décrites comme étant des « petites opacités » (catégories ILO 1, 2 et 3), l'augmentation du risque (SMR) en fonction de la catégorie radiologique est de 1.32 (95% CI : 1.18 – 1.48; $p_{\text{homogénéité}} = 0.004$)¹¹. En d'autres mots, un patient présentant une radiographie pulmonaire de catégorie 2 possède un risque 32% plus élevé de décéder d'un cancer du poumon (95% C I : 18% – 48%) qu'un patient qui présente une radiographie pulmonaire de catégorie 1. De même, un patient présentant une radiographie pulmonaire de catégorie 3 possède un risque 32% plus élevé de décéder d'un cancer du poumon qu'un patient qui présente une radiographie pulmonaire de catégorie 2.

Pour les anomalies radiologiques décrites comme étant des « grosses opacités » (catégories ILO A, B et C), l'augmentation du risque (SMR) en fonction de la catégorie radiologique est de 1.67 (95% CI : 1.52 – 1.83; $p_{\text{homogénéité}} = 0.86$)¹². En d'autres mots, un patient présentant une radiographie pulmonaire de catégorie B possède un risque 67% plus élevé de décéder d'un cancer du poumon (95% C I : 52% – 83%) qu'un patient qui présente une radiographie pulmonaire de catégorie A. De même, un patient présentant une radiographie pulmonaire de catégorie C possède un risque 67% plus élevé de décéder d'un cancer du poumon qu'un patient qui présente une radiographie pulmonaire de catégorie B.

Nous avons donc pu déterminer qu'il existe effectivement une relation dose-effet entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose (exprimées selon la classification ILO) et le risque de cancer du poumon. L'interprétation de ces résultats est limitée, dans le cas des « petites opacités », par l'hétérogénéité retrouvée dans les résultats des 5 études ayant contribué à la méta-analyse. Le nombre d'études est toutefois trop petit pour permettre l'analyse de sous-groupes.

¹¹ Log commun du risque = 0.2796 (95% CI = 0.1645 – 0.3947)

¹² Log commun du risque = 0.5113 (95% CI = 0.4200 – 0.6027)

4.4 EXPOSITION A LA SILICE ET CANCER DU POUMON

96 études épidémiologiques ont décrit la relation entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon. De celles-ci, 88 ne rapportent aucune quantification de l'exposition à la silice (Annexe 8). Cette situation rend la comparaison et même l'interprétation de leurs résultats impossibles. En effet, les études où l'exposition à la silice n'est pas quantifiée ne renseignent en rien sur le risque réel de cette exposition et ne permettent aucune comparaison entre elles. Par exemple, l'étude de Cherry [83] indique que le risque de cancer du poumon chez les travailleurs des industries de poterie et de brique réfractaires est de 1.28 fois celui de la population générale (SMR = 1.28 [IC 95% 0.99 – 1.62]). En l'absence de quantification de l'exposition à la silice, le titre de l'emploi ou le champ de travail ne peuvent être utilisés comme indicateurs de l'exposition professionnelle [84].

Seulement 8 études présentent des résultats avec une quantification de l'exposition à la silice en $\text{mg/m}^3 \cdot \text{années}$ (Tableau 8) [85-92]. Quatre de ces études ont tenu compte d'une période de latence¹³ de 15 ans dans le calcul des mesures d'association [85;89;90;92]. Les résultats de ces 8 études sont résumés au Tableau 9 A et B et graphiquement à la Figure 7A et 7B.

4.4.1 Degrés d'exposition : commentaires

Il est important de souligner que les degrés d'exposition à la silice rapportés dans les études contribuant à la méta-analyse sont particulièrement élevés. La recommandation actuelle du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) est de limiter l'exposition à une moyenne de 0.05 mg/m^3 (10 heures/jour, 40 heures/semaine). Par exemple, un taux d'exposition à la silice de $4.68 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{années}$ (correspondant au quatrième quartile d'exposition dans l'étude de Ulm [86]) équivaut à 94 années d'exposition à la concentration limite recommandée par le NIOSH.

¹³ La période d'induction d'une maladie se définit comme l'intervalle de temps entre le début de l'exposition à un agent causal et le début de la maladie. La période de latence est l'intervalle entre le début de la maladie et le moment où elle est détectée. En pratique, souvent seule la somme de ces deux périodes peut être déterminée (i.e., l'intervalle entre le début de l'exposition à un agent causal et le moment où la maladie est détectée). Rothman appelle cet intervalle la « période d'induction empirique » [93]. Une période d'induction empirique prolongée (comme c'est le cas dans le cancer du poumon) atténue souvent la mesure d'association entre un agent causal et la maladie parce qu'elle en dilue l'effet [93]. Une période d'induction empirique prolongée permet aussi à des variables confondantes d'opérer durant celle-ci. Dans le calcul de l'exposition cumulative à un agent causal, on tient souvent compte d'une période de temps durant laquelle l'exposition ne contribue pas au développement de la maladie parce qu'elle est trop rapprochée de la manifestation de la maladie. Cette période de temps est souvent assimilée à la période de latence. On parle alors de « lag-time » qu'on retranche du calcul de l'exposition cumulative afin d'estimer plus correctement la dose d'exposition à partir de laquelle la maladie est observée. Les trois études qui ont tenu compte d'une telle période dans le calcul des mesures d'association ont tenu compte d'une période de 15 ans.

4.4.2 Analyse dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

La méta-analyse des 8 études [85-92] rapportant des résultats sur l'exposition à la silice quantifiée en termes de $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$ sans tenir compte d'une période de latence indique que, pour chaque unité d'exposition à la silice (exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$), le risque de cancer du poumon s'élève de 8% (risque relatif: 1.08 ; 95% CI : 1.02 – 1.15; $p_{\text{homogénéité}} = 0.0002$)¹⁴. Il existe donc une faible relation dose-réponse tout de même significative entre l'exposition à la silice et le risque de cancer du poumon. L'interprétation de ces résultats est toutefois limitée par l'hétérogénéité retrouvée dans les résultats des 8 études ayant contribué à la méta-analyse.

Par exemple, un individu A ayant travaillé 40 ans dans un environnement de travail où la concentration de silice cristalline dans l'air respirable est de $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$ possède un indice d'exposition de $40 \times 0.05 = 2.0 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$. Ce degré d'exposition correspond à la limite d'exposition recommandée par l'Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [4]. Un individu B ayant travaillé 10 ans dans un environnement de travail où la concentration de silice cristalline dans l'air respirable est de $0.10 \text{ mg}/\text{m}^3$ possède un indice d'exposition de $10 \times 0.10 = 1.0 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$. Le risque de l'individu A de décéder d'un cancer du poumon est de 1.08 fois celui de l'individu B (c'est à dire de 8% plus élevé que celui de l'individu B).

4.4.3 Analyse dose-réponse, avec période de latence de 15 ans (« 15-year exposure lag »)

Quatre études [85;89;90;92] ont rapporté des résultats sur l'exposition à la silice quantifiée en termes de $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$ en tenant compte d'une période de latence de 15 ans (« 15-year lag time »). La méta-analyse de ces 4 études indique que, pour chaque unité d'exposition à la silice (exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$), l'augmentation du risque est de 1.15 (95% CI : 1.10 – 1.20; $p_{\text{homogénéité}} = 0.0001$)¹⁵. En d'autres mots, pour chaque unité d'exposition cumulative à la silice exprimée en $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$, le risque de cancer du poumon s'élève de 15% (95% CI : 10% - 20%). L'interprétation de ces résultats est toutefois limitée par l'hétérogénéité retrouvée dans les résultats des 4 études ayant contribué à la méta-analyse.

En présumant que la relation entre le degré d'exposition à la silice et le risque de cancer du poumon est linéaire, un individu ayant travaillé 40 ans dans un environnement de travail où la concentration de silice cristalline dans l'air respirable est de $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$ (exposition cumulative : $2.0 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{années}$) possède un risque de décéder d'un cancer du poumon (en tenant compte d'une période de latence de 15 ans) de 1.32, c'est à dire 32% plus élevé (95% CI : 21% - 44%) qu'un individu n'ayant jamais été exposé à la silice¹⁶.

¹⁴ Log commun du risque = 0.0806 (95% CI = -0.0188 – 0.1423)

¹⁵ Log commun du risque = 0.1392 (95% CI = 0.0948 – 0.1835)

¹⁶ Risque = $e^{(\beta \cdot \text{exposition})} = e^{(0.1392 \cdot 2)} = e^{(0.2784)} = 1.32$

5. DISCUSSION

5.1 PERTINENCE

Les résultats de la présente revue systématique de la littérature épidémiologique sont importants. Ils permettent d'affirmer (1) : qu'il existe un risque accru de mortalité par cancer du poumon chez les patients silicotiques, et (2) que l'exposition à la silice représente probablement un faible facteur de risque (mais tout de même significatif) pour le cancer du poumon à des taux d'exposition élevés qui dépassent la limite d'exposition permmissible selon les standards nord-américains actuels, et ce, en tenant compte d'une période de latence de 15 ans..

La pertinence de l'étude que nous avons menée est réelle. Afin d'en justifier la conduite, nous avons fait valoir le fait que, malgré des années de recherche et de nombreuses publications, la question de l'association entre l'exposition à la silice (en l'absence de silicose) et le cancer du poumon était jusqu'à récemment controversée. Encore en 2002, quelques mois après l'initiation du présent projet, un rapport du NIOSH [4] concluait de façon presque ambivalente que :

- *Lung cancer is associated with occupational exposures to crystalline silica, specifically quartz and cristobalite;*
- *An exposure-response relationship has been reported in studies of miners, diatomaceous earth workers, granite workers, refractory brick workers, and other workers.*
- *Meta-analyses of the epidemiologic studies of silica exposure and lung cancer reported a moderate summary relative risk of 1.3 for silica-exposed workers and higher summary relative risks of 2.2 to 2.8 for silicotic workers. Some of the studies of silica-exposed workers controlled for the effects of smoking and others did not. The available data also support the conclusion that silicosis produced an increased risk for bronchogenic carcinoma, but the data are « less clear » as to whether silica exposure is associated with lung cancer in the absence of silicosis.*

5.2 BIAIS DE PUBLICATION

5.2.1 Silicose et cancer du poumon

La publication sélective des résultats d'une étude dans une revue médicale est souvent appelée « biais de publication » [94]. Plusieurs facteurs expliquent cette situation: (1) les études dont les résultats sont positifs ont plus de chance d'être publiées que les études dont les résultats sont négatifs; (2) les études dont la taille d'échantillon est grande ont aussi plus de chance d'être publiées. Plusieurs techniques ont été décrites afin de vérifier l'existence du biais de publication dans le cadre d'une méta-analyse. La méthode graphique est la plus simple [95]: elle met en relation deux déterminants importants de la publication d'un article scientifique: (1) la taille d'échantillon, et (2) les résultats de l'étude. En l'absence de biais de publication, ce graphique devrait présenter une distribution symétrique autour des résultats de la plus grosse étude, celle-ci étant utilisée comme point de référence (Figure 8A). En présence d'un biais de publication, une asymétrie dans ce graphique (appelé « funnel plot ») devrait être observée. Il y a indication d'un biais de publication si seules les études démontrant une association non-nulle sont publiées, alors que l'association réelle est nulle (Figure 8B). Le biais de publication peut prendre une autre forme. Lorsque l'association réelle est non-nulle, les petites études négatives ne seront pas

représentées dans le graphique (Figure 8C).

La Figure 9 est une représentation graphique de la relation entre la taille d'échantillon et les résultats des études de cohorte qui ont contribué à la méta-analyse portant sur l'association entre la silicose et le cancer du poumon. L'axe de l'entonnoir est centré sur un risque (SMR) situé entre 2 et 3. La distribution des études autour de cet axe apparaît symétrique, suggérant l'absence d'un biais de publication évident.

Deux études [58;64] se situent complètement à l'extérieur de l'entonnoir cependant. Cette situation suggère selon Light et Pillemer [96] que ces études font partie d'une « population d'études » différentes, c'est-à-dire qu'elles contribuent à l'hétérogénéité retrouvée dans la méta-analyse. L'étude de Chiyatoni [58] a la particularité d'avoir rassemblé une cohorte de patients silicotiques hospitalisés. Les études impliquant des patients hospitalisés sont menacées par le « biais d'admission » (ou « biais de Berkson ») [39]. Dans une telle situation, l'association observée peut s'expliquer par la probabilité différente d'être admis ou non à l'hôpital, selon que le cas ou le témoin soit exposé ou non au facteur considéré. Dans le cas qui nous intéresse, les patients silicotiques porteurs d'un cancer du poumon ont plus de chances de se retrouver à l'hôpital que n'importe quel témoin, ce qui résulte en une surestimation de l'association. Celle de Chen et al. [64] ne concernait que des silicotiques ayant contracté la maladie dans des mines souterraines. Les auteurs ont souligné l'interaction possible entre la silice et différents carcinogènes, dont le radon, pour expliquer un risque anormalement élevé de cancer du poumon dans cette population.

5.2.2 Exposition à la silice et cancer du poumon

L'analyse rétrospective d'études non publiées par Steenland et al. [82] est une indication claire que des données disponibles n'ont jamais fait l'objet de publications. Cette étude fait l'objet d'un commentaire dans la section suivante. Il est toutefois rassurant d'observer que les résultats obtenus par Steenland et les nôtres sont concordants.

5.3 RELATION AVEC LES ETUDES ANTERIEURES

5.3.1 Silicose et cancer du poumon

Il n'est pas rare que plusieurs revues systématiques ou méta-analyses portant sur le même sujet soient publiées. Les résultats de ces revues peuvent parfois différer de façon significative [97]. Des raisons méthodologiques (portant particulièrement sur les critères d'inclusion des études dans la méta-analyse) expliquent habituellement ces différences.

Notre revue systématique de la littérature a identifié une méta-analyse publiée en 1997 par un groupe japonais [98]. Nous ne connaissions pas cette publication lors de la soumission de notre protocole. Cette méta-analyse diffère de la nôtre par le fait qu'elle inclut les études portant sur l'ensemble des pneumoconioses, à l'exclusion de l'amiantose.

Nous avons déjà souligné les forces et faiblesses de la méta-analyse publiée en 1995 par Smith et collaborateurs [26] (voir section 1.2.3.1 *Silicose et cancer du poumon*). Les résultats que nous rapportons sont tout de même en accord avec ceux de la méta-analyse. Il existe toutefois des différences importantes qui méritent d'être soulignées.

Sur les 27 études de cohorte ayant contribué à notre méta-analyse, 12 ont été publiées après 1994 (Smith et collaborateurs ont soumis leur article le 20 décembre 1994). Aucune des études répertoriées par Smith et al. n'a échappé à notre revue systématique de la littérature (Tableau 10). Notre interprétation de quelques études que nous avons rejetées diffère de celle de Smith et al. Par exemple, ces auteurs ont inclus les études de Armstrong et al. [99], Chen et al. [100] et Neuberger [101]. Il ne nous apparaît pas clair que les patients étudiés par chacun de ces auteurs soient vraiment porteurs de silicose. Ces études n'apparaissent pas dans notre méta-analyse. Par contre, nous avons inclus l'étude de Chiyotani et al. [58], alors qu'elle n'apparaît pas dans la méta-analyse de Smith et collaborateurs. Ces derniers ont préféré l'exclure pour les raisons évoquées à la section précédente (« biais d'admission »). De telles différences ne sont pas inhabituelles. Celles-ci découlent de choix méthodologiques faits *a priori*, au moment du développement du protocole de recherche.

Nous avons aussi été confrontés au problème des publications multiples portant sur les mêmes cohortes de patients. Il s'agit d'une situation qui doit être reconnue puisqu'une étude ne peut contribuer qu'à une seule reprise à une méta-analyse. Par exemple, l'étude de Finkelstein publiée en 1987 [60] constitue la mise à jour de l'étude du même auteur publiée en 1982 [102]. Seules les données de celle publiée en 1987 ont été utilisées pour procéder à notre méta-analyse. Par contre, l'étude d'Amandus et Costello [54] porte sur une cohorte différente de celle d'Amandus et collaborateurs [55]. Les deux études apparaissent dans notre méta-analyse ainsi que celle de Smith. Trois études ont porté sur la même cohorte de patients [47;103;104]. Nous n'avons incorporé dans la méta-analyse que la plus récente [47]. Smith et collaborateurs n'ont pas relevé cette situation et ont incorporé dans leur méta-analyse les deux publications parues avant 1995 [103;104].

5.3.2 Exposition à la silice et cancer du poumon

Les résultats que nous rapportons sont aussi en accord avec ceux de l'analyse publiée en 2001 par Steenland et al. [82]. Cet article constitue en fait le résultat d'une collaboration entre les auteurs d'études de cohorte portant sur la relation entre l'exposition à la silice et cancer du poumon qui se sont réunis et qui ont procédé à une analyse de leurs données après avoir reconstitué, de façon rétrospective, des matrices d'exposition à la silice pour chacune des leurs études. Pour la majorité, les résultats des analyses de la relation « dose-effet » n'avaient jamais été publiés auparavant.

Leur analyse diffère de la nôtre sous plusieurs aspects : (1) contrairement à notre étude, celle de Steenland n'est pas le fruit d'une revue systématique de la littérature ; (2) notre étude porte sur des données publiées alors que celle de Steenland fait l'analyse de données reconstituées. Il existe un certain degré de chevauchement entre les deux études cependant. Aussi, nous avons examiné en détail les raisons pour lesquelles certaines études apparaissent dans l'étude de Steenland et non pas dans la nôtre, et vice-versa (Tableau 11). Aucune des études ré-analysées par Steenland n'avait échappé à notre revue systématique de la littérature. Malgré ces différences méthodologiques importantes, les résultats des deux analyses sont remarquablement similaires. Ces auteurs concluent que :

“The log of cumulative exposure, with a 15-year lag, was a strong predictor of lung cancer ($p = 0.0001$), with a consistency across studies (test for heterogeneity, $p = 0.34$). (...) Our results support the decision by IARC to classify inhaled silica in occupational settings as a carcinogen, and suggest that the current exposure limits in many countries may be inadequate.”

Ces propos sont toutefois nuancés dans la discussion de l'article:

Silica appears to be a weaker carcinogen than other lung carcinogens measured by mass in the air. (...). Silica appears the weakest of the five (Soluble nickel, Arsenic, Chromium, and Cadmium), with lower relative risks and a lower slope of the exposure-response curve.

Despite this relatively shallow exposure-response trend, overall our results tend to support the recent conclusion by the IARC that inhaled crystalline silica in occupational settings is a human carcinogen (...).

6. CONCLUSION

6.1 SILICOSE ET CANCER DU POUMON

La littérature médicale actuelle suggère qu'il existe un risque accru de mortalité par cancer du poumon chez les patients silicotiques. Cette affirmation est supportée par la découverte d'une relation « dose-effet » entre l'étendue des anomalies radiologiques attribuables à la silicose (exprimées selon la classification ILO) et le risque de cancer du poumon. Cependant, compte tenu des biais inhérents au devis des études disponibles, le risque calculé représente probablement une surestimation du risque réel, même après ajustement pour le tabagisme.

6.2 EXPOSITION À LA SILICE ET CANCER DU POUMON

Les données publiées à date suggèrent aussi que l'exposition professionnelle à la silice représente un faible facteur de risque pour le cancer du poumon à des taux d'exposition élevés qui dépassent la limite d'exposition permmissible selon les standards nord-américains. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'hétérogénéité retrouvée parmi les études analysées. Ces conclusions sont en accord avec celles de l'IARC, tout en les nuancant.

7. APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS

Cette méta-analyse de la littérature épidémiologique fait le point sur l'état des connaissances internationales sur une question d'intérêt pratique. Ses résultats sont applicables dans toutes les juridictions, puisque rien n'indique que les risques de cancer du poumon chez les silicotiques ou chez les travailleurs exposés à la silice soient différents d'un pays à l'autre.

8. RETOMBÉES ÉVENTUELLES

Les résultats de cette méta-analyse apportent une confirmation « basée sur l'évidence » à l'énoncé de l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer. En effet, en 1997, l'IARC classifiait la silice cristalline comme carcinogène pulmonaire humain sans égard à la nature quantitative de l'exposition. Cette décision ne faisait alors pas l'unanimité. La principale raison de cette controverse constituait la faible qualité méthodologique de plusieurs études épidémiologiques revues par l'IARC. La présente revue systématique de la littérature a le principal mérite de « faire de l'ordre » dans cette littérature.

9. LISTE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES PRODUITS DANS LE CADRE DE LA PRÉSENTE SUBVENTION

Trois présentations :

- ❑ Comité d'exploitation des résultats de la recherche de l'Institut de Recherche en Santé et Sécurité au Travail (IRSST), Montréal, 28 avril 2003
- ❑ Réunion annuelle conjointe de l'Association des pneumologues de la province de Québec et du Réseau en santé respiratoire du FRSQ, Québec, 14 novembre 2003.
- ❑ Réunion annuelle des Comités des maladies pulmonaires professionnelles de la Commission

de la santé et sécurité du travail, Montréal, 7 novembre 2003.

10. **REMERCIEMENTS**

Nos sincères remerciements vont au Dr Marc Baril de la Direction des opérations à l'Institut de la recherche en santé et sécurité du travail du Québec, pour son support durant toutes les étapes de la réalisation de ce projet. Aussi, nous aimerions souligner le travail d'Hélène Girard, technicienne en documentation, et de Jocelyne Bellemare, bibliothécaire à l'Hôpital Laval, sans qui la recherche bibliographique aurait été impossible. Merci aussi à Serge Simard, biostatisticien au Centre de recherche de l'Hôpital Laval pour sa contribution à l'analyse. Finalement, nous sommes reconnaissants envers Dr Miyako Yamamoto et à M. Vladimir Kurin pour leur contribution en tant que traducteurs.

RÉFÉRENCES

- (1) Bureau de la statistique du Québec. D'une génération à l'autre: évolution des conditions de vie. Publications du Québec 1998; Volume 2(chapitre 9).
- (2) Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Institut national du cancer du Canada 2003.
- (3) International Agency for Research on Cancer (IARC). Evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica, some silicates, coal dust, and para-arimid fibrils. IARC Publications 1997; 68.
- (4) NIOSH. NIOSH Hazard review: Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. NIOSH Hazard Review 2002; April.
- (5) Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer ? Am J Ind Med 2000; 37:252-259.
- (6) Weill H, McDonald JC. Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. Thorax 1996; 51(1):97-102.
- (7) Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 1997; 126:376-380.
- (8) Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? Am J Ind Med 1982; 3:423-440.
- (9) Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. American Journal of Industrial Medicine 1985; 7(4):285-294.
- (10) McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. Br J Ind Med 1989; 46(5):289-291.
- (11) Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL. Occupational exposure to silica and cancer risk. 1990.
- (12) Paireon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. Eur Respir J 1991; 4:730-744.
- (13) Craighead JE. Do silica and asbestos cause lung cancer? Arch Pathol Lab Med 1992; 116:16-20.
- (14) Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. Ann Acad Med Singapore 1994; 23(5):752-755.

- (15) Klein AK, Christopher JP. Evaluation of crystalline silica as a threshold carcinogen. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:95-98.
- (16) Goldsmith DF. Silica, silicosis, and risk of tuberculosis and lung cancer. *Med Lav* 1995; 86(3):286-290.
- (17) Goldsmith DF. Evidence for silica's neoplastic risk among workers and derivation of cancer risk assessment. *J Exp Anal Env Epidemiol* 1997; 7:291-301.
- (18) Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8(3):491-503.
- (19) Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(1):3-14.
- (20) Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1271-1278.
- (21) Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1):91-98.
- (22) Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA. Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.
- (23) Harber P, Schenker MB, Balmes JR. Occupational and environmental respiratory disease. St. Louis: Mosby, 1996.
- (24) Becklake MR, Cowie RL. Pneumoconioses. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 1811.
- (25) Davis GS. Silica. In: Harber P, Schenker MB, Balmes JR, editors. Occupational and environmental respiratory disease. St Louis: Mosby, 1996: 373-399.
- (26) Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6(6):617-624.
- (27) Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 1991; 48:229-233.
- (28) Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Am J Crit Care Med* 2000; 161:5-8.
- (29) Finkelstein MM. Silica, silicosis and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000; 38:8-18.

- (30) Infante-Rivard C, Armstrong B, Petitclerc M, et al. Lung cancer mortality and silicosis in Quebec, 1938 - 85. *Lancet* 1989; 2:1504-1507.
- (31) Spivack SD. Silica and lung cancer. *Lancet* 1990; 335(8693):854-855.
- (32) Agius R. Is silica carcinogenic? *Occup Med (Lond)* 1992; 42(1):50-52.
- (33) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283(15):2008-2012.
- (34) Gehanno JF, Paris C, Thirion B, Caillard JF. Assessment of bibliographic databases performance in information retrieval for occupational and environmental toxicology. *Occup Environ Med* 1998; 55(8):562-566.
- (35) Puntoni R, Goldsmith DF, Valerio F, Vercelli M, Bonassi S, Di Giorgio F et al. A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori* 1988; 74(1):27-33.
- (36) Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29(1):111-123.
- (37) Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271(20):1615-1619.
- (38) Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302):248-252.
- (39) Dontigny A. L'utilité clinique des notions de précision et de validité. In: Beaucage C, Bonnier-Viger Y, editors. *Epidémiologie appliquée*. Montréal: Gaétan Morin, 1996: 130-131.
- (40) Covey LS, Wynder EL. Smoking habits and occupational status. *J Occup Med* 1981; 23:537-542.
- (41) Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Meth Med Res* 1993; 2:121-145.
- (42) Shaddish WR, Haddock CK. Combining estimates of effect size. In: Cooper H, Hedges LV, editors. *The handbook of research synthesis*. New York: Russel Sage Foundation, 1994: 261-281.
- (43) Martin DO, Austin H. An exact method for meta-analysis of case-control and follow-up studies. *Epidemiology* 2000; 11(3):255-260.

- (44) Berlin JA, Longnecker M, Greenland S. Meta-analysis of epidemiologic doses-response data. *Epidemiology* 1993; 4:218-228.
- (45) Chan CK, Leung CC, Tam CM, Yu TS, Wong TW. Lung cancer mortality among a cohort of men in a silicotic register. *J Occup Environ Med* 2000; 42(1):69-75.
- (46) Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54(1):56-59.
- (47) Brown LM, Gridley G, Olsen JH, Mellekjaer L, Linet MS, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark. *J Occup Environ Med* 1997; 39(7):633-638.
- (48) Wang Z, Dong D, Liang X, Qu G, Wu J, Xu X. Cancer mortality among silicotics in China's metallurgical industry. *Int J Epidemiol* 1996; 25(5):913-917.
- (49) Merlo F, Fontana L, Reggiardo G, Ceppi M, Barisione G, Garrone E et al. Mortality among silicotics in Genoa, Italy, from 1961 to 1987. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:77-80.
- (50) Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:69-72.
- (51) Finkelstein MM. Radiographic abnormalities and the risk of lung cancer among workers exposed to silica dust in Ontario. *CMAJ* 1995; 152(1):37-43.
- (52) Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H. Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *J Occup Med* 1994; 36(6):616-622.
- (53) Chia SE, Chia KS, Phoon WH, Lee HP. Silicosis and lung cancer among Chinese granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17(3):170-174.
- (54) Amandus H, Costello J. Silicosis and lung cancer in U.S. metal miners. *Arch Environ Health* 1991; 46(2):82-89.
- (55) Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF. Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *Am J Ind Med* 1991; 20(1):57-70.
- (56) Ng TP, Chan SL, Lee J. Mortality of a cohort of men in a silicosis register: further evidence of an association with lung cancer. *Am J Ind Med* 1990; 17(2):163-171.
- (57) Mehnert WH, Staneczek W, Mohner M, Konetzke G, Muller W, Ahlendorf W et al. A mortality study of a cohort of slate quarry workers in the German Democratic Republic. *IARC Sci Publ* 1990;(97):55-64.

- (58) Chiyotani K, Saito K, Okubo T, Takahashi K. Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference to silicotics. *IARC Sci Publ* 1990;(97):95-104.
- (59) Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM. Mortality and lung cancer in ceramic workers in the Netherlands: Preliminary results. *American Journal of Industrial Medicine* 1996; 30(1):26-30.
- (60) Finkelstein M, Liss GM, Krammer F, Kusiak RA. Mortality among workers receiving compensation awards for silicosis in Ontario 1940-85. *British Journal of Industrial Medicine* 1987; 44(9):588-594.
- (61) Goldsmith DF, Beaumont JJ, Morrill LA, Schenker MB. Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California. *American Journal of Industrial Medicine* 1995; 28(4):459-467.
- (62) Oksa P, Pukkala E, Karjalainen A, Ojajarvi A, Huuskonen MS. Cancer incidence and mortality among Finnish asbestos sprayers and in asbestosis and silicosis patients. *American Journal of Industrial Medicine* 1997; 31(6):693-698.
- (63) Zambon P, Simonato L, Mastrangelo G, et al. Mortality of workers compensated for silicosis during the period 1959-1963 in the Veneto region of Italy. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1987; 13(2):118-123.
- (64) Chen SY, Hayes RB, Liang SR, Li QG, Steward PA, Blair A. Mortality experience of hematite mine workers in China. *Br J Ind Med* 1990; 47:175-181.
- (65) Ebihara I, Shinokawa E, Kawami M, Kurosawa T. A retrospective cohort mortality study of pneumoconiosis. *J Sci Lab* 1990; 66:399-407.
- (66) Morinaga K, Sakatani M, Yokoyama K, Yasui I, Hara I, Sera Y. Silicosis and lung cancer: a retrospective cohort study of compensated patients with silicosis in Osaka. *Jpn J Traumatology and Occupational Medicine* 1991; 39:192-197.
- (67) Ulm K, Ehnes H, Guldner K, Kieser D, Gerein P, Eigenthaler J et al. Exposure to quartz, silicosis and lung cancer - Description of the study; results of the mortality analysis. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2000; 35(3):97-101.
- (68) Shima S, Arakawa T, Kato Y, et al. Epidemiological studies on the risk of pulmonary tuberculosis or lung cancer in ceramic workers with pneumoconiosis. *J Sci Lab* 1991; 67:565-573.
- (69) Carta P, Aru G, Manca P. Mortality from lung cancer among silicotic patients in Sardinia: An update study with 10 more years of follow up. *Occupational and Environmental Medicine* 2001; 58(12):786-793.

- (70) Fu H, Gu X, Jin X, Yu S, Wu K, Guidotti TL. Lung cancer among tin miners in southeast China: silica exposure, silicosis, and cigarette smoking. *Am J Ind Med* 1994; 26(3):373-381.
- (71) Mastrangelo G, Zambon P, Simonato L, Rizzi P. A case-referent study investigating the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60(4):299-302.
- (72) Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Case-control study of silicosis, silica exposure, and lung cancer in white South African gold miners. *Am J Ind Med* 1986; 10(1):57-62.
- (73) Rosenman KD, Stanbury MJ, Reilly MJ. Mortality among persons with silicosis reported to disease surveillance systems in Michigan and New Jersey in the United States. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:73-76.
- (74) Schuler G, Ruttner JR. Silicosis and lung cancer in Switzerland. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 357-366.
- (75) Decoufle P, Thomas TL, Pickle LW. Comparison of the proportionate mortality ratio and standardized mortality ratio risk measures. *Am J Epidemiol* 1980; 111(3):263-269.
- (76) Fletcher AC, Ades A. Lung cancer mortality in a cohort of English foundry workers. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10:7-16.
- (77) Egan B, Waxweiler RJ, Blade L, et al. A preliminary report of mortality patterns among foundry workers. *J Environ Pathol Toxicol* 1979; 2:259-272.
- (78) Axelson O. Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4:85-89.
- (79) Smith Bilello K, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:1-25.
- (80) International Labour Organisation. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis, revised edn. In: International Labour Organisation, editor. *Occupational Safety and Health Series*. Geneva: 1980: 46-48.
- (81) Hill AB. The environment and disease association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965; 58:295-300.
- (82) Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; 12:773-783.

- (83) Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Environ Med* 1998; 55(11):779-785.
- (84) Sun Y, Taeger D, Weiland SK, Keil U, Straif K. Job titles and work areas as surrogate indicators of occupational exposure. *Epidemiology* 2003; 14:361-367.
- (85) Hughes JM, Weill H, Rando RJ, Shi R, McDonald AD, McDonald JC. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(3):201-207.
- (86) Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Schwebig A et al. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 1999; 54(4):347-351.
- (87) Bruske-Hohlfeld I, Mohner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kreienbrock L et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: Results from a pooled case-control study. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151(4):384-395.
- (88) Cocco P, Rice CH, Chen JQ, McCawley MA, McLaughlin JK, Dosemeci M. Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: The modifying role of other workplace lung carcinogens. *American Journal of Industrial Medicine* 2001; 40(6):674-682.
- (89) Steenland K, Sanderson W. Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am J Epidemiol* 2001; 153(7):695-703.
- (90) Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, Welp EA, Demers PA, Hughes JM et al. Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997; 145(8):680-688.
- (91) Westberg HB, Bellander T. Epidemiological adaptation of quartz exposure modeling in Swedish aluminum foundries: nested case-control study on lung cancer. *Appl Occup Environ Hyg* 2003; 18(12):1006-1013.
- (92) Attfield MD, Costello J. Quantitative Exposure-Response for Silica Dust and Lung Cancer in Vermont Granite Workers. *American Journal of Industrial Medicine* 2004; 45(2):129-138.
- (93) Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol* 1981; 114:253-259.
- (94) Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12):1284-1288.
- (95) Light RJ, Pillemer DB. Summing up: the science of reviewing research. Cambridge: Harvard University Press, 1984.

- (96) Light KE. Analyzing nonlinear scatchard plots. *Science* 1984; 223(4631):76-78.
- (97) Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156:1411-1416.
- (98) Tsujda T, Babazono A, Yamamoto E, Mino Y, Matsuoka H. A meta-analysis on the relationship between pneumoconiosis and lung cancer. *Journal of Occupational Health* 1997; 39(4):285-294.
- (99) Armstrong BK, McNulty JC, Levitt LJ, Williams KA, Hobbs MS. Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br J Ind Med* 1979; 36:199-205.
- (100) Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, Stone BJ, Luo J, Chen RA et al. Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 1992; 34(3):311-316.
- (101) Neuberger M, Kundi M, Westphal G, Gründorfer W. The Viennese Dusty Worker Study. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 415-422.
- (102) Finkelstein M, Kusiak R, Suranyi G. Mortality among miners receiving workmen's compensation for silicosis in Ontario: 1940-1975. *Journal of Occupational Medicine* 1982; 24(9):663-667.
- (103) Tornling G, Hogstedt C, Westerholm P. Lung cancer incidence among Swedish ceramic workers with silicosis. *IARC Sci Publ* 1990;(97):113-119.
- (104) Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986; 41(1):339-350.
- (105) Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *American Journal of Epidemiology* 1990; 131(2):373-375.
- (106) Davis LK, Wegman DH, Monson RR, Froines J. Mortality experience of Vermont granite workers. *Am J Ind Med* 1983; 4:705-723.
- (107) Carta P, Cocco PL, Casula D. Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. *Br J Ind Med* 1991; 48(2):122-129.
- (108) Zambon P, Simonato L, Mastrangelo G, Winkelmann R, Saia B, Crepet M. A Mortality Study of Workers Compensated for Silicosis During 1959 to 1963 in the Veneto Region of Italy. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis, and Cancer. Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 367-374.

- (109) Cocco P, Carta P, Bario P, Manca P, Casula D, Sakurai H et al. Case-control study on silicosis and lung cancer. In: Sakurai H, Osaki I, Omae K, editors. Occupational Medicine: Proceedings of the 7th International symposium on epidemiology in occupational health. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 79-82.
- (110) Lagorio S, Forastiere F, Michelozzi P. A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers. IARC Sci Publ 1990; 97:21-28.
- (111) Steenland K, Beaumont J. A proportionate mortality study of granite cutters. American Journal of Industrial Medicine 1986; 9(2):189-201.
- (112) Sherson D, Svane O, Lynge E. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. Archives of Environmental Health 1991; 46(2):75-81.
- (113) Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O. Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy. Br J Ind Med 1989; 46(12):877-880.
- (114) Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a necropsy study. Br J Ind Med 1990; 47(1):4-9.
- (115) Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. Br J Ind Med 1991; 48(1):53-60.
- (116) Merlo F, Doria M, Fontana L, Ceppi M, Chesi E, Santi L. Mortality from specific causes among silicotic subjects: a historical prospective study. IARC Sci Publ 1990;(97):105-111.
- (117) Koskela RS, Klockars M, Laurent H, Holopainen M. Silica dust exposure and lung cancer. Scand J Work Environ Health 1994; 20(6):407-416.
- (118) Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. American Journal of Industrial Medicine 1988; 13(4):483-497.
- (119) 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. American Journal of Industrial Medicine 1995; 27(2):217-229.
- (120) de Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. Occup Environ Med 1998; 55(4):243-248.
- (121) Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? Am J Ind Med %1982 , 3(4) 423 -440(4 423-440).
- (122) NIOSH. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to crystalline silica. Cincinnati, OH: 1974.

- (123) OSHA. Quartz and cristobalite in workplace atmospheres: Method ID- 142. Salt Lake City, UT: U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 1996.
- (124) 54 Fed.Reg.2521. Occupational Safety and Health Administration: Air contaminants; final rule; silica, crystalline-quartz. 1989.
- (125) MSHA. Infrared determination of quartz in respirable coal mine dust: Method P- 7. Pittsburgh, PA: U.S. Department of Labor, Mine Safety and Health Administration, 1994.
- (126) MSHA. X-ray diffraction determination of quartz and cristobalite in respirable mine dust: Method P-2. Pittsburgh, PA: U.S. Department of Labor, Mine Safety and Health Administration, 1999.
- (127) ACGIH. 2001 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001.
- (128) Hearl FJ. Guidelines and limits for occupational exposure to crystalline silica. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, editors. Silica and silica-induced lung diseases. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc, 1996: 15-22.

Tableau 1. Caractéristiques des 32 études originales, chez les silicotiques, rencontrant les critères d'inclusion

Références	Type d'étude	Pays	Méthode Diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque (années)
Hessel 1986 [72]	cas-témoins	Afrique du Sud	compensation	mines d'or	399	pas analysé	—
Schuler 1986 [74]	Cohorte (PMR)	Suisse	compensation	mines, tunnels, carrières	2399	pas analysé	—
Finkelstein 1987 [60]	cohorte	Canada (Ontario)	compensation	industries en surface (toutes)	276	pas analysé	22.5
Zambon 1987 [63]	cohorte	Italie (Venise)	compensation	silicoses d'origines diverses	1313	ajustement par exclusion des fumeurs	23.0
Mastrangelo 1988 [71]	cas-témoins	Italie (Belluno)	compensation	carrières, tunnels, mines	618	pas analysé	—
Puntoni 1988 [35]	cohorte	Italie (Gênes)	compensation	usines de briques réfractaires	136	pas analysé	19.0
Infante-Rivard 1989 [30]	cohorte	Canada (Québec)	compensation	silicoses d'origines diverses	1072	ajustement par exclusion des fumeurs	24.5

Tableau 1 (suite)

Références	Type d'étude	Pays	Méthode Diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque (années)
Chen 1990 [64]	cohorte	Chine (Taochong, Longyan)	dépistage radiologique	Travail sous-terrain hématite	1335	pas analysé	6.0
Chiyotani 1990 [58]	cohorte	Japon	hospitalisés	pas mentionné	1941	pas analysé	14.5
Ebihara 1990 [65]	cohorte	Japon	compensation	façonnage de la pierre, mines de métal, tunnels et carrières	698	ajustement par exclusion des fumeurs	5.0
Mehnert 1990 [57]	cohorte	Canada	compensation	carrières d'ardoise	493	pas analysé	16.0
Ng 1990 [56]	cohorte	Hong Kong	compensation	carrières de granite en surface, excavation et broyage sur le site	1184	pas analysé	6.0
Amandus, Costello 1991 [54]	cohorte	États-Unis (16 états)	dépistage radiologique	mineurs sous-terrain	369	ajustement par exclusion des fumeurs	15.0

Tableau 1 (suite)

Références	Type d'étude	Pays	Méthode Diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque (années)
Amandus, Shy 1991 [55]	cohorte	Etats-Unis (Caroline du Nord)	dépistage radiologique	mines, fonderies, carrières, broyage de pierre, manufacture et construction avec amiante et silice	655	ajustement par exclusion des fumeurs	21.5
Chia 1991 [53]	cohorte	Chine (Singapour)	compensation	carrières de granite en surface	159	ajustement par exclusion des fumeurs	7.0
Morinaga 1991 [66]	cohorte	Japon	compensation	fonderies, travailleurs de la pierre, broyeurs	248	pas analysé	13.0
Shima 1991 [68]	cohorte	Japon	?	travailleurs de la céramique	960	pas analysé	—
Fu 1994 [70]	cas-témoins	Chine (Guangxi)	dépistage radiologique	mines d'étain	267	pas analysé	—
Partanen 1994 [52]	cohorte	Finlande	compensation	fonderies, mines, carrières, façonnage de la pierre, industries du verre et de céramique	811	ajustement par exclusion des fumeurs	34.5

Tableau 1 (suite)

Références	Type d'étude	Pays	Méthode Diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque (années)
Dong 1995 [50]	cohorte	Chine	dépistage radiologique	usine de briques réfractaires	1827	ajustement par exclusion des fumeurs	31.5
Finkelstein 1995 [51]	cohorte	Ontario, Canada	dépistage radiologique	silicoses d'origines diverses	523	pas analysé	35.0
Goldsmith 1995 [61]	cohorte	États-Unis (Californie)	compensation	silicoses d'origines diverses	590	ajustement d'Axelson	30.5
Merlo 1995[49]	cohorte	Italie (Gênes)	hospitalisés	tunnels, carrières d'ardoise, jet de sable, usine de briques réfractaires	450	ajustement d'Axelson	16.0
Rosenman 1995 [73]	Cohorte (PMR)	États-Unis (Michigan, New Jersey)	compensation	silicoses d'origines diverses	660	ajustement par exclusion des fumeurs	—
Meijers 1996 [59]	cohorte	Pays-Bas	dépistage radiologique	travailleurs de la céramique	124	pas analysé	14.0

Tableau 1 (suite)

Références	Type d'étude	Pays	Méthode Diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque (années)
Wang 1996 [48]	cohorte	Chine	dépistage radiologique	silicoses d'origines diverses	4271	ajustement par exclusion des fumeurs	9.0
Brown 1997 [47]	cohorte	Suède	hospitalisés	pas mentionné	1130	pas analysé	15.0
Oksa 1997 [62]	cohorte	Finlande	dépistage radiologique	silicoses d'origines diverses	163	ajustement par exclusion des fumeurs	13.0
Checkoway 1999 [46]	cohorte	Californie, États-Unis	dépistage radiologique	Industrie produits diatomées	81	ajustement d'Axelson	29.5
Chan 2000 [45]	cohorte	Hong Kong	compensation	Divers emplois en surface seulement (travailleurs sous-terrain exclus)	1490	ajustement d'Axelson	8.5
Ulm 2000 [67]	cohorte	Allemagne	compensation	pierres et carrières, céramique et tunnels	282	pas analysé	—
Carta 2001 [69]	cohorte	Italie (Sardaigne)	compensation	Travail sous-terrain silicoses d'origines diverses	724	pas analysé	30.0

Tableau 2. Résultats obtenus dans les 27 études de cohorte incluses dans la méta-analyse

Références	Observés	Attendus	SMR	IC 95%*
Finkelstein 1987 [60]	16	5.3	3.02	1.73 - 4.90
Zambon 1987 [63]	70	29.3	2.39	1.86 - 3.02
Puntoni 1988 [35]	6	3.6	1.67	0.61 - 3.64
Infante-Rivard 1989 [30]	83	23.9	3.47	2.76 - 4.30
Chen 1990 [64]	14	2.7	5.24	2.87 - 8.80
Chiyotani 1990 [58]	44	7.3	6.03	4.38 - 8.09
Ebihara 1990 [65]	26	9.0	2.89	1.89 - 4.24
Mehnert 1990 [57]	9	4.9	1.83	0.84 - 3.48
Ng 1990 [56]	23	12.3	1.87	1.18 - 2.80
Amandus, Costello 1991 [54]	14	8.1	1.73	0.94 - 2.90
Amandus, Shy 1991 [55]	34	13.7	2.48	1.72 - 3.47
Chia 1991 [53]	9	4.5	2.01	0.92 - 3.81
Morinaga 1991 [66]	10	2.7	3.70	1.78 - 6.81
Shima 1991 [68]	9	4.2	2.14	0.98 - 4.07
Partanen 1994 [52]	101	34.9	2.89	2.36 - 3.52
Dong 1995 [50]	35	16.7	2.10	1.46 - 2.92
Finkelstein 1995 [51]	13	6.0	2.16	1.15 - 3.69
Goldsmith 1995 [61]	39	20.5	1.90	1.35 - 2.60
Merlo 1995 [49]	35	10.0	3.50	2.44 - 4.87
Meijer 1996 [59]	10	4.6	2.20	1.05 - 4.04
Wang 1996 [48]	104	44.0	2.37	1.93 - 2.87
Brown 1997 [47]	41	14.1	2.91	2.09 - 3.95
Oksa 1997 [62]	15	5.6	2.70	1.51 - 4.46
Checkoway 1999 [46]	4	2.6	1.57	0.43 - 4.02
Chan 2000 [45]	33	17.0	1.94	1.34 - 2.73
Ulm 2000 [67]	9	4.5	1.98	0.91 - 3.76
Carta 2001 [69]	34	24.9	1.37	0.95 - 1.91

* les intervalles de confiance ont été recalculés à partir de la méthode d'Ulm [105].

Tableau 3. Résultats obtenus dans les 3 études cas-témoins rencontrant les critères d'inclusion de la méta-analyse mais ne contribuant pas à l'analyse statistique

Références	OR non ajusté	IC 95%	Cas		Témoins	
			Exposés	Non exposés	Exposés	Non exposés
Fu 1994 [70]	2.08	1.17 – 3.70	37	42	56	132
Mastrangelo 1988 [71]	1.80	1.08 – 2.99	50	259	30	279
Hessel 1986 [72]	1.08	0.60 – 1.93	24	109	45	221

Tableau 4 Résultats primaires de la méta-analyse

Analyse	Nombre d'études	Nombre de silicotiques	SMR	95% CI	Homogénéité (valeur p)
Toutes les études, sans ajustement pour le tabagisme	27	23 305	2.45	1.63 – 3.66	< 0.0001
Après ajustement pour le tabagisme	4	2611	1.60	1.33 - 1.93	0.52
Après exclusion des fumeurs	10	614	1.52	1.02 - 2.26	0.25
Après exclusion des mineurs sous-terrains	24	20 877	2.47	1.76 – 3.48	< 0.0001

Tableau 5. Résultats obtenus dans les études de cohorte incluses dans la méta-analyse après ajustement pour le tabagisme

A) par la méthode d'Axelson

Références	Observés	Attendus	SMR	IC95%
Goldsmith 1995 [61]	39	29.5	1.32	0.94 - 1.81
Merlo 1995 [49]	35	19.8	1.77	1.23 - 2.46
Checkoway 1999 [46]	4	2.0	2.04	0.55 - 5.23
Chan 2000 [45]	33	18.9	1.75	1.20 - 2.46

B) après exclusion des silicotiques fumeurs

Références	Observés	Attendus	SMR	IC95%
Zambon 1987 [63]	4	5.1	0.78	0.21 - 2.01
Infante-Rivard 1989 [30]	0	2.0	0.25	0 - 2.37
Ebihara 1990 [65]	5	2.0	2.44	0.79 - 5.69
Amandus, Costello 1991 [54]	1	1.9	0.53	0.01 - 2.93
Amandus, Shy 1991 [55]	5	3.0	1.67	0.54 - 3.89
Chia 1991 [53]	1	0.8	1.30	0.03 - 7.24
Partanen 1994 [52]	1	2.3	0.43	0.01 - 2.42
Dong 1995 [50]	12	5.6	2.13	1.10 - 3.72
Wang 1996 [48]	32	15.3	2.09	1.43 - 2.95
Oksa 1997 [62]	0	1.6	0.31	0 - 2.92

Dans les études où le nombre de décès par cancer du poumon attendus était de 0, nous avons additionné 0.5 au numérateur ainsi qu'au dénominateur dans le calcul du SMR pour éviter la division par zéro.

Tableau 6. Critères de causalité de Hill [81]

-
- ❑ Force de l'association
 - ❑ Consistance dans les mesures d'association à travers les études
 - ❑ Spécificité de l'association
 - ❑ Relation temporelle (l'exposition précède la maladie)
 - ❑ Gradient biologique (une faible exposition est associée à un faible risque; une forte exposition est associée à un fort risque)
 - ❑ Plausibilité biologique
 - ❑ Cohérence
 - ❑ Évidence expérimentales
 - ❑ Analogie
-

Tableau 7. Risque du cancer du poumon selon la sévérité de la silicose comme mesurée par la classification ILO

Références	Mesure d'association	Classification ILO					
		1	2	3	A	B	C
Chan 2000 [45]	SMR	1.74	1.71	1.94	1.83	1.52	5.88
Ng 1990 [56]	SMR	0.83	1.36	3.29	0.37	1.99	6.75
Carta 2001 [69]	SMR	1.23	1.50	1.34			
Ebihara 1990 [65]	SMR	4.85	2.41	5.99	1.75	2.81	
Wang 1996 [48]	SMR	2.24	2.64	1.61			

Tableau 8. Caractéristiques des 8 études originales, chez les sujets exposés à la silice rencontrant les critères d'inclusion (exposition quantifiée)

Référence	Type d'étude	Pays	Méthode diagnostique de la silicose	Type de travail	Taille d'échantillon	Tabagisme	Période à risque
Hughes 2001 [85]	cas-témoins	États Unis et Canada	n/a	carrières et procédés mécaniques		ajustement par exclusion des fumeurs	
Ulm 1999 [86]	cas-témoins	Allemagne (Bavière du Nord)	n/a	pierre, carrières et céramique		ajustement par Matching	
Bruske-Hohlfeld 2000 [87]	cas-témoins	Allemagne	n/a	mineurs, fondries et carrières		ajustement par Matching	
Cocco 2001 [88]	cas-témoins	Chine	n/a	mines et usine de poteries	1672	ajustement par Matching	
Steenland 2001 [89]	cohorte	États-Unis (18 usines dans 11 États différents)	n/a	carrières (11% des travailleurs de la cohorte), administration (15% des travailleurs de la cohorte)	4027	ajustement d'Axelson	25.12
Checkoway 1997 [90]	cohorte	États Unis (Californie)	n/a	Industrie produits diatomés	2342	ajustement d'Axelson	28.21
Westberg 2003 [91]	cas-témoins	Suède	n/a	Fondries d'aluminium	264	pas analysé	
Attfield 2004 [92]	Cohorte	États-Unis (Vermont)	n/a	Granite	201	pas analysé	

Tableau 9. Résultats des 8 études originales chez les sujets exposés à la silice rencontrant les critères d'inclusion (exposition quantifiée)

A) Analyse dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

Référence	Mesure d'association	Échelle d'exposition (mg/m3*année)	Valeur de la mesure d'association	IC 95%
Checkoway 1997 [90]	RR	< 0,5	1.00	—
		0,5 - 1,1	1.07	0.53 - 2.18
		1,1 - 2,1	0.55	0.23 - 1.32
		2,1 - 5,0	1.19	0.59 - 2.41
		≥ 5,0	2.11	1.07 - 4.11
Steenland 2001 [89]	RR	> 0,0 - 0,1	1.00	—
		> 0,10 - 0,51	0.75	—
		> 0,51 - 1,28	0.61	—
		> 1,28	1.50	—
Ulm 1999 [86]	OR	< 1,56	1.00	—
		1,56 - 2,88	0.95	0,48 - 1,53
		2,89 - 4,68	0.92	0,44 - 1,61
		> 4,68	1.04	0,53 - 1,89
Bruske-Hohlfeld 2000 [87]	OR	> 0 - 1	1.21	0,92 - 1,60
		> 1 - 5	1.39	1,05 - 1,84
		> 5	1.91	1,39 - 2,63
Cocco 2001 [88]	OR	0.00	1	—
		0,01 - 3,7	1.1	0,7 - 1,7
		3,8 - 10,7	1.4	0,9 - 2,3
		10,8 - 26,9	1.5	0,9 - 2,4
		≥ 27	1.30	0,7 - 2,4
Hughes 2001 [85]	OR	0.154	1.00	—
		1.238	0.82	—
		2.847	2.15	—
		7.077	2.58	—
Westberg 2003 [91]	OR	0	1.00	—
		0.001 – 1.0	1.6	0.54 – 4.4
		≥ 1.0	2.5	0.67 – 9.2

Tableau 9. Résultats des 8 études originales chez les sujets exposés à la silice rencontrant les critères d'inclusion (exposition quantifiée) (suite)

A) Analyse dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag ») (suite)

Attfield 2004 [92]	SMR	0	0.77	—
		0.25	0.98	—
		0.5	1.26	—
		1.0	1.25	—
		1.5	1.33	—
		2.0	1.47	—
		3.0	1.70	—
		6.0	1.16	—

B) Analyse dose-réponse, avec période de latence de 15 ans (« 15-year exposure lag »)

Référence	Mesure d'association	Échelle d'exposition (mg/m ³ *année)	Valeur de la mesure d'association	
			n	IC 95%
Checkoway 1997 [90]	RR	< 0,5	1.00	—
		0,5 - 1,1	0.96	0.47 - 1.98
		1,1 - 2,1	0.77	0.35 - 1.72
		2,1 - 5,0	1.26	0.62 - 2.57
		≥ 5,0	2.15	1.08 - 4.28
Steenland 2001 [89]	RR	> 0,0 - 0,1	1.00	—
		> 0,10 - 0,51	0.78	—
		> 0,51 - 1,28	1.51	—
		> 1,28	1.57	—
Hughes 2001 [85]	OR	0.000	1.00	—
		0.758	0.84	—
		2.229	2.02	—
		6.183	2.07	—
Attfield 2004 [92]	SMR	0	0.78	—
		0.25	1.01	—
		0.5	1.42	—
		1.0	1.22	—
		1.5	1.23	—
		2.0	1.88	—
		3.0	1.64	—
6.0	1.12	—		

Tableau 10. Comparaison des choix d'études de la méta-analyse de Smith et al. à ceux de la méta-analyse de Lacasse et al.

Smith et al. [26]	Lacasse et al.	
Included Studies	Notre Décision	Commentaire
Cohort studies		
Amandus & Costello, 1991 [54]	Inclus	
Amandus et al, 1991 [55]	Inclus	
Armstrong et al, 1979 [99]	Inclus mais non analysable	Exposition non quantifiée
Carta et al, 1991 [107]	Inclus	Voir mise à jour par Carta et al en 2001 [69]
Chen et al, 1992 [100]	Inclus mais non analysable	Exposition non quantifiée
Finkelstein et al, 1987 [60]	Inclus	
Infante-Rivard et al, 1989 [30]	Inclus	
Mehnert et al, 1990 [57]	Inclus	
Neuberger et al, 1986 [101]	Inclus mais non analysable	Exposition non quantifiée
Ng et al, 1990 [56]	Inclus	
Puntoni et al, 1988 [35]	Inclus	
Tornling et al, 1990 [103]	Inclus	Même étude que Westerholm, 1986 [104] ; Brown 1997 [47] a priorité
Westerholm et al, 1986 [104]	Inclus	Même étude que Tornling 1990 [103] ; Brown 1997 [47] a priorité
Zambon et al, 1986 [108]	Inclus	Voir sa mise à jour Zambon 1987 [63]
Case-control studies		
Cocco et al, 1990 [109]	Inclus mais non analysable	Pas de données analysables
Lagorio et al, 1990 [110]	Inclus mais non analysable	Exposition non quantifiée
Mastrangelo et al, 1988 [71]	Inclus	
Steenland & Beaumont, 1986 [111]	Inclus mais non analysable	Exposition non quantifiée
		<i>Tableau 10 (suite)</i>
Included Studies	Notre Décision	Commentaire

Smith et al. [26]	Lacasse et al.	
Standardised incidence ratios Chia et al, 1991 [53] Partanen et al, 1994 [52] Sherson et al, 1991 [112]	Inclus Inclus Inclus	La référence source Brown 1997 [47]
Mortality Odds Ratios	Inclus mais non analysable	MOR = non analysable
Excluded Studies		
Rubino et al, 1990 [poster] Hessel & Sluis-Cremer, 1986 [72] Hessel et al, 1990 [114] Hnizdo & Sluis-Cremer, 1991 [115] Chiyotani et al, 1990 [58] Merlo et al, 1990 [116]	Inclus Exclus Inclus mais non analysable Inclus Inclus	Nécropsie Exposition quantifiée en particules*years La référence source Merlo 1995 [49] a priorité

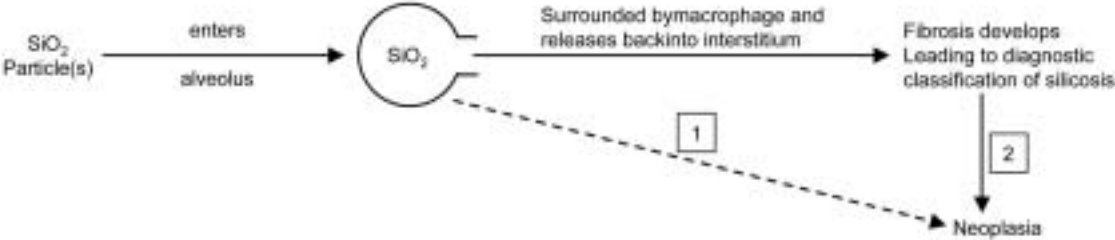
Tableau 11. Comparaison des études de Steenland et al. et Lacasse et al.

Steenland et al. [82]			Lacasse et al.	
Studies (nonmine/mine)	Reference (Steenland) [Lacasse]	Conclusion de l'étude	Décision	Raison
US diatomaceous	Checkoway et al. 1997 (17) [90]	---etiologic role for crystalline silica	Inclus	exposition quantifiée
Finnish granite	Koskela et al 1994 (12) [117]	--- direct role of quartz in cancer induction	Inclus mais non analysable	exposition sans quantification
US granite	Costello et al. 1988 (16) [118]	Granite dust at very high levels may be a cofactor with smoking	Inclus mais non analysable	exposition sans quantification
US industrial sand	Steenland et al. 2001 (14) [89]	These data lend support to the labeling by the IARC of silica as a human carcinogen	Inclus	exposition quantifiée
China pottery	Chen et al. 1992 (13) [100]	Cancer risks are not as yet strongly associated with work in these dusty trades	Inclus mais non analysable	exposition quantifiée en « medium, high »
China tin	Chen et al. 1992 (13) [100]		Inclus mais non analysable	exposition quantifiée en « medium, high »
China tungsten	Chen et al. 1992 (13) [100]		Inclus mais non analysable	exposition quantifiée en « medium, high »

Tableau 11 (suite)

Steenland et al. [82]			Lacasse et al.	
Studies (nonmine/mine)	Reference (Steenland) [Lacasse]	Conclusion de l'étude	Décision	Raison
South Africa gold	Hnizdo et al 1991 (20) [115]	No association between lung cancer and silicosis of the parenchyma or pleura was found but a positive association existed between silicosis of the hilar glands and lung cancer	Inclus mais non analysable	exposition quantifiée en particle-years
US gold	Steenland et al 1995 (11) [119]	Lung cancer showed some elevation but did not exhibit a positive exposure-response trend using estimated quantitative cumulative dust exposures	Inclus mais non analysable	Exposition quantifiée en « mppcf dust »
Australia gold	De Klerk et al. 1998 (15) [120]	There was no evidence that exposure to silica caused lung cancer in the absence of silicosis	Inclus mais non analysable	exposition sans quantification

Figure 1 : Relation entre l'exposition à la silice, la silicose et le cancer du poumon.



Adapté de Goldsmith [121]

Figure 2: Résumé de la revue de la littérature et de la sélection des articles

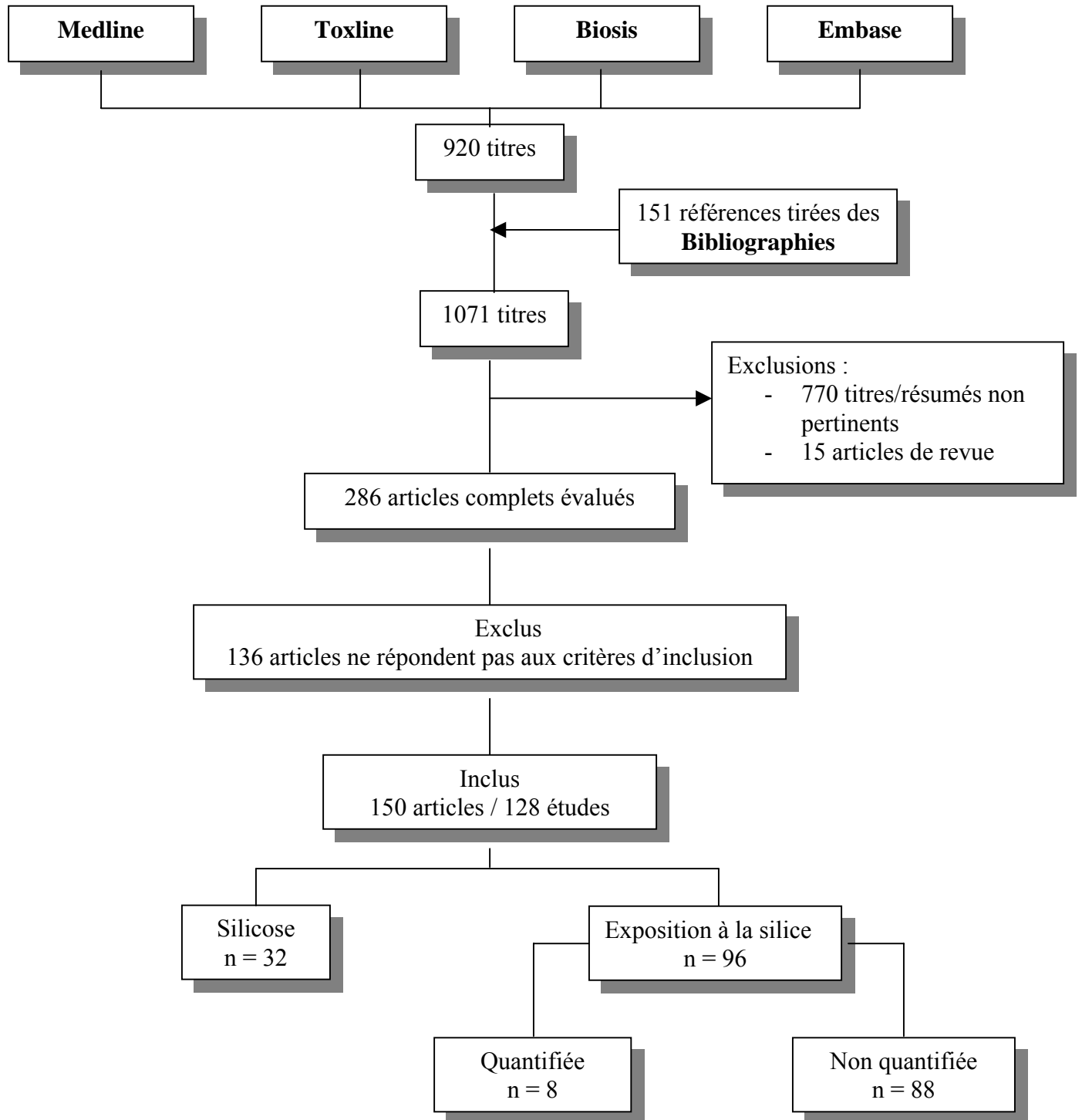


Figure 3 : Silicose et cancer du poumon : résultats des 27 études de cohorte, distribution des SMR et leurs IC 95% pour les cohortes de silicotiques.

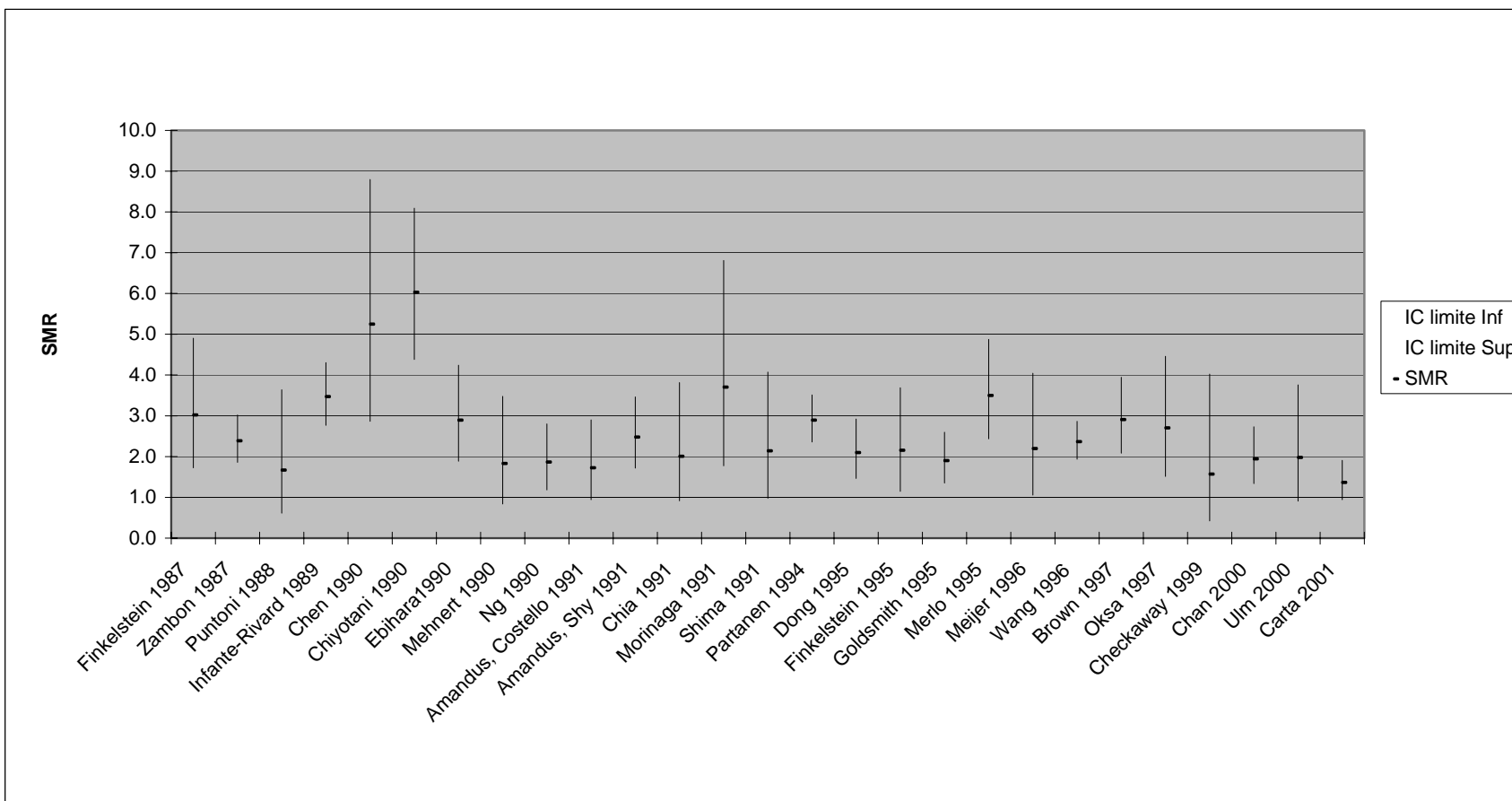
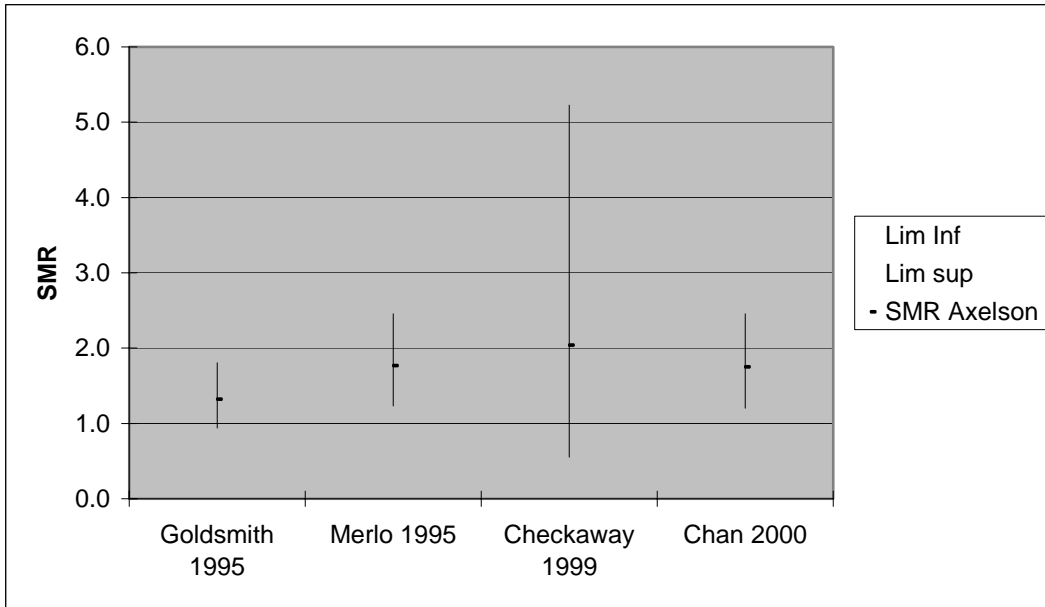


Figure 4 : Distribution des SMR selon l'ajustement pour le tabagisme

a) Ajustement d'Axelson



b) Ajustement par exclusion des fumeurs

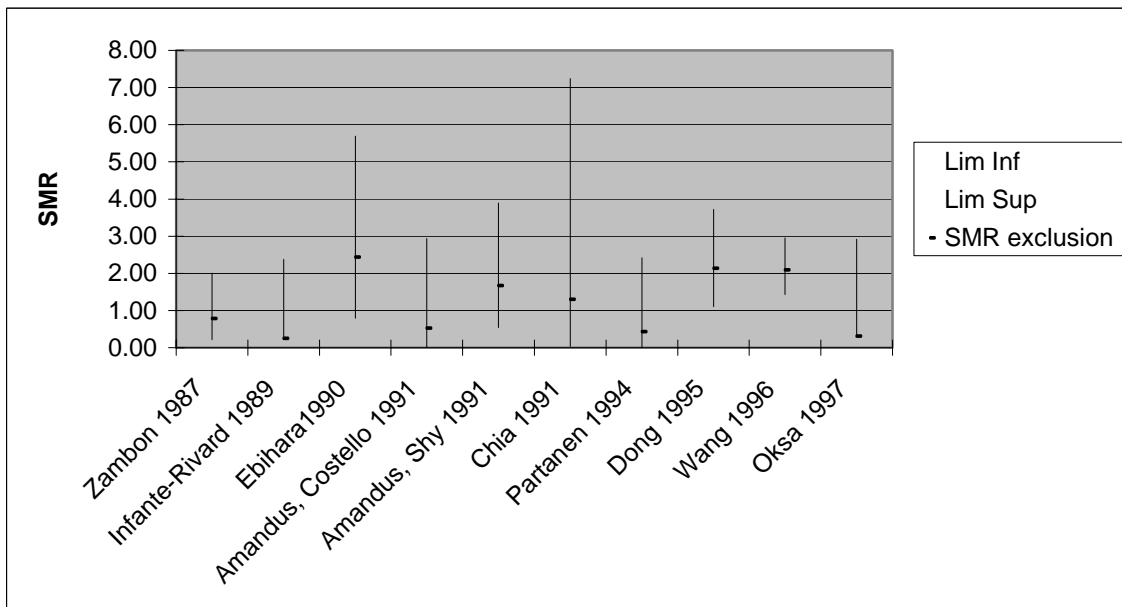


Figure 5 : Taux de mortalité standardisés en fonction de la durée de la période d'observation dans chacune des études

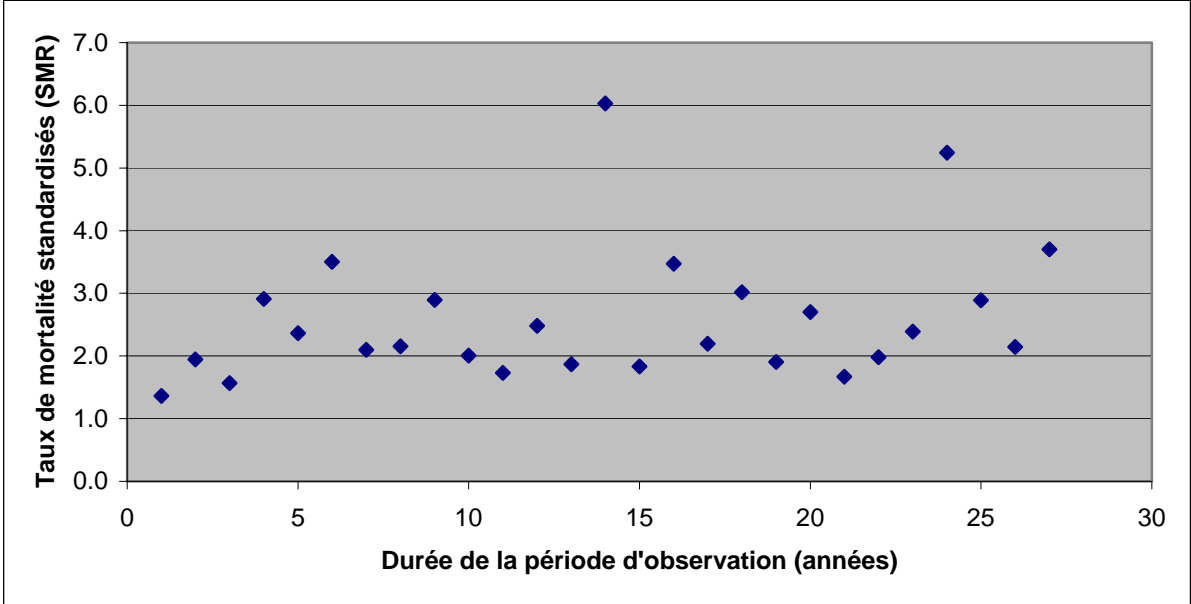
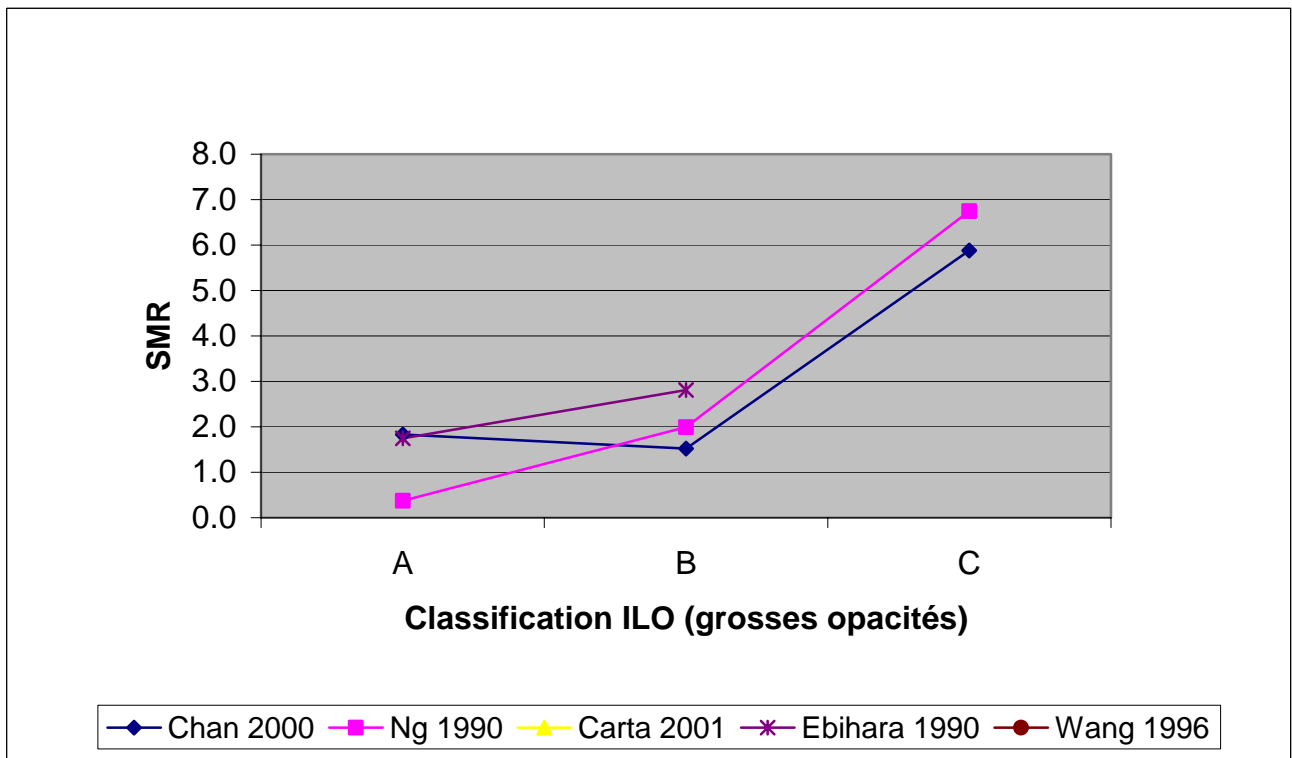
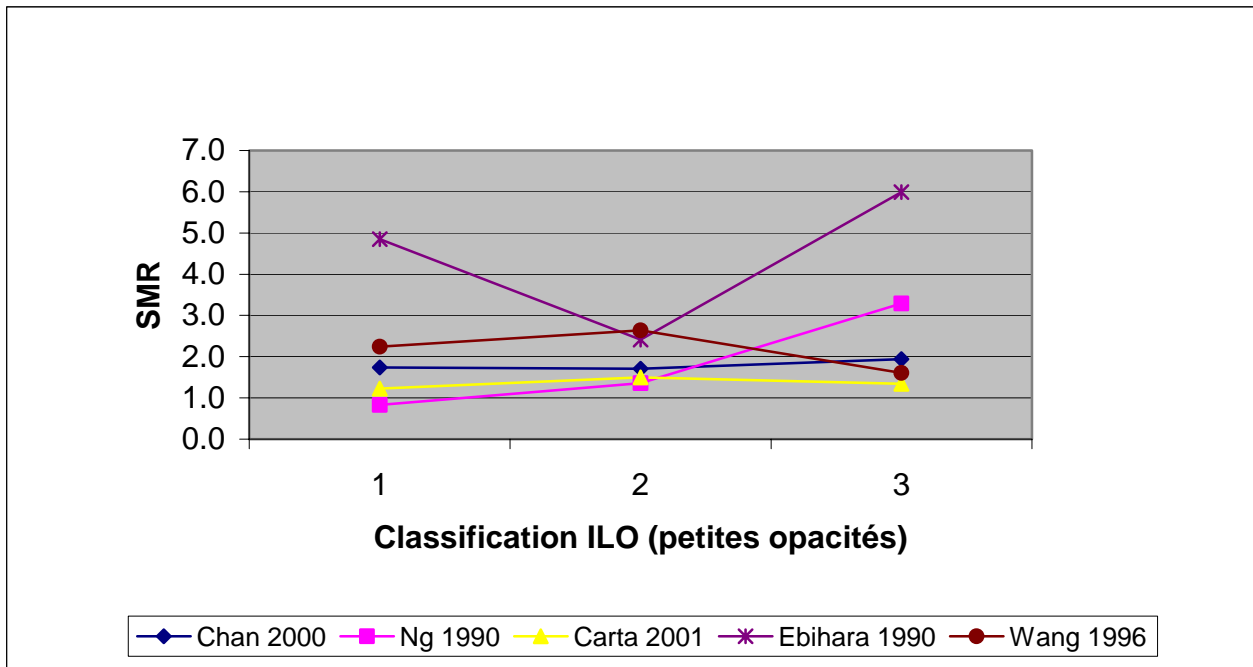


Figure 6. Gradient biologique, relation dose-effet (sévérité de la silicose selon la classification ILO – risque de mortalité par cancer du poumon)



**Figure 7. Distribution des mesures d'association (OR, RR ou SMR) des 8 études
« expositions quantifiées »**

A) Analyses dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

a) Représentation d'ensemble des 8 études :

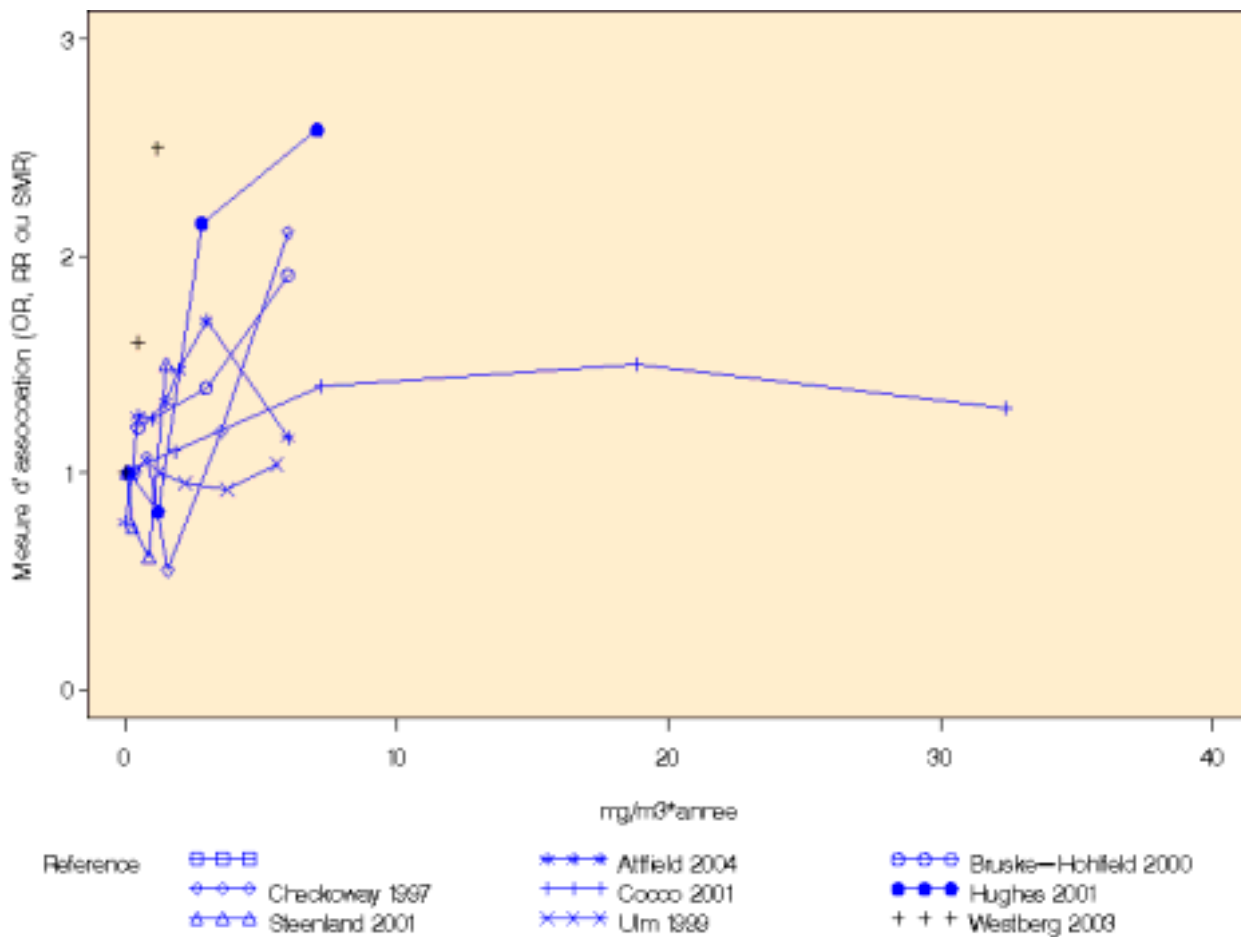
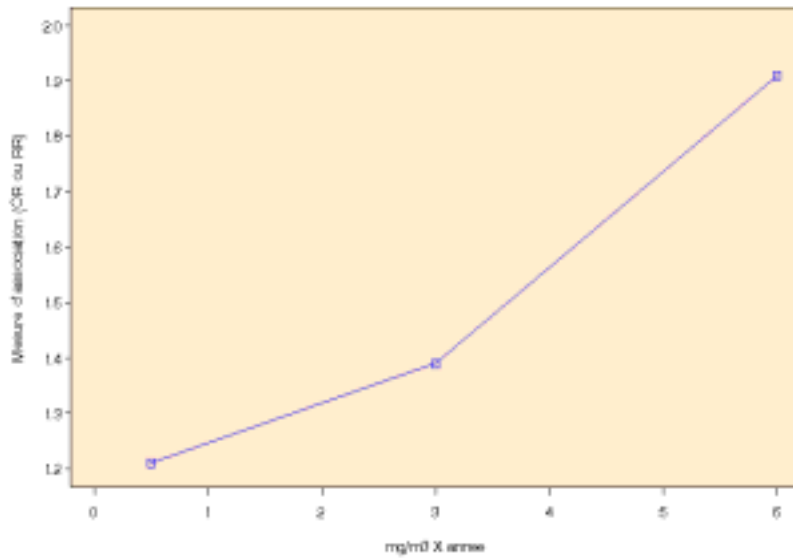


Figure 7. (suite)

A) Analyses dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 8 études :

- Bruske-Hohlfeld 2000



- Checkoway 1997

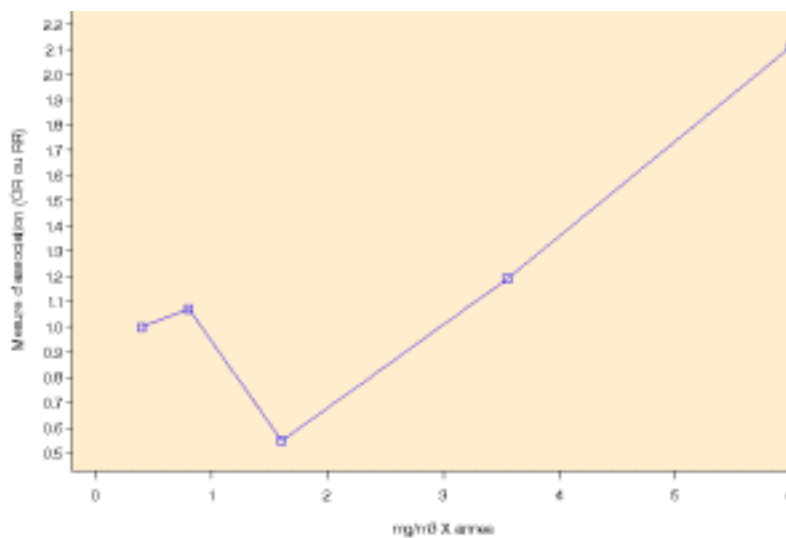
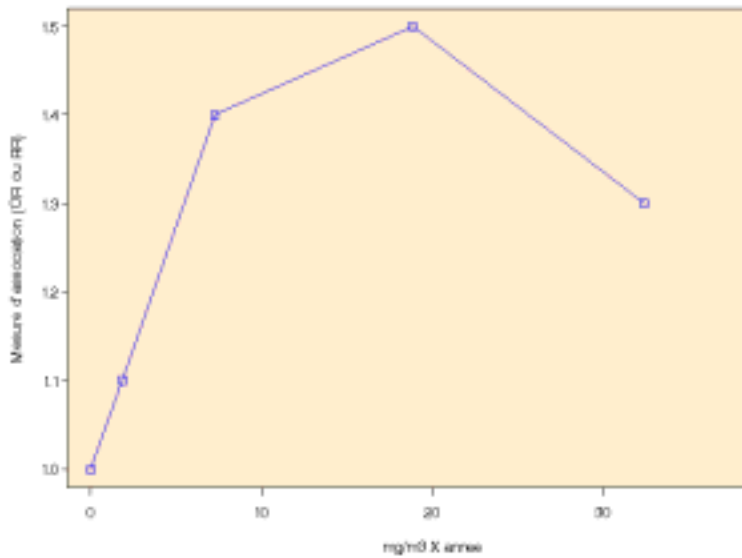


Figure 7. (suite)

A) Analyses dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 8 études :

- Cocco 2001



- Hughes 2001

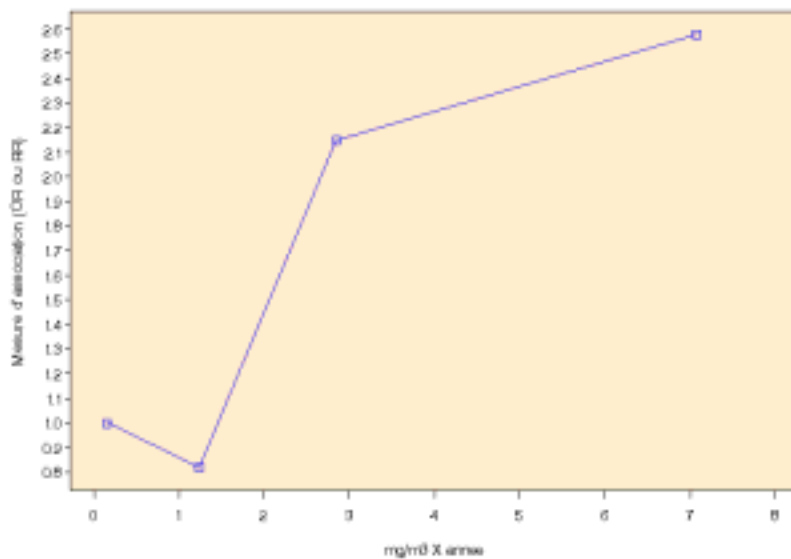
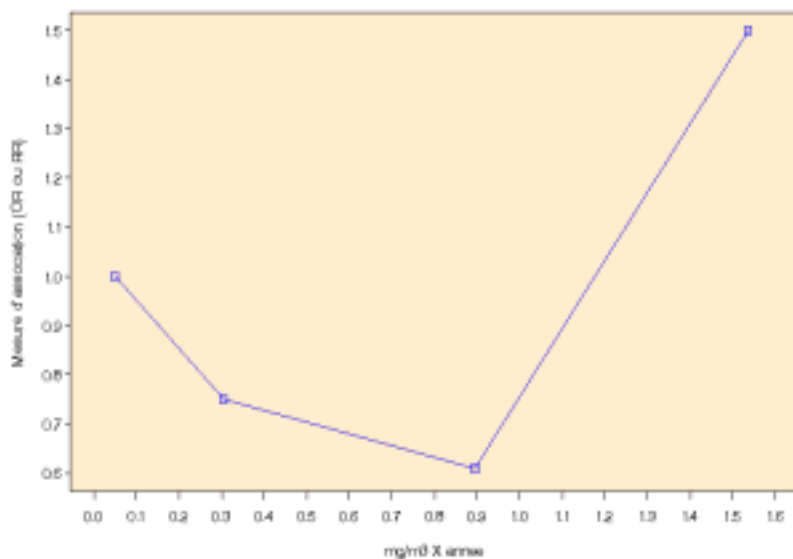


Figure 7. (suite)

A) Analyses dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 8 études :

- Steenland 2001



- Ulm 1999

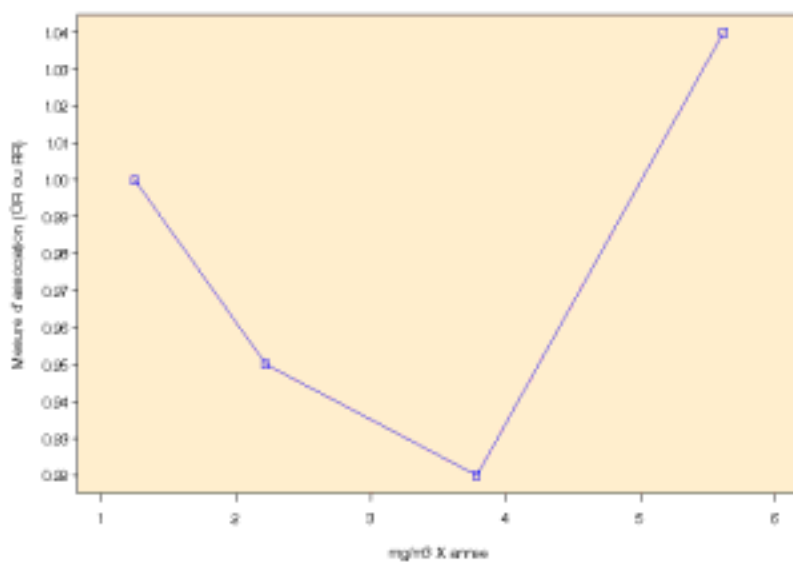
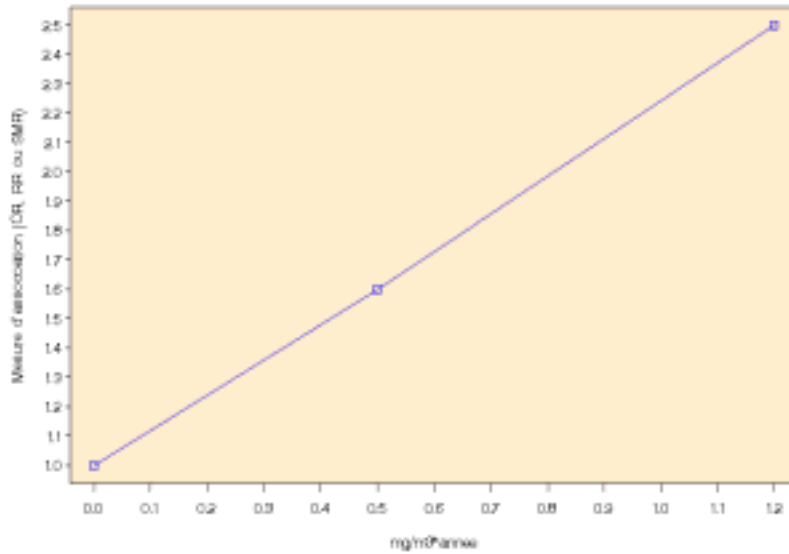


Figure 7. (suite)

A) Analyses dose-réponse, sans période de latence (« no exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 8 études :

- Westberg 2003



- Attfield 2004

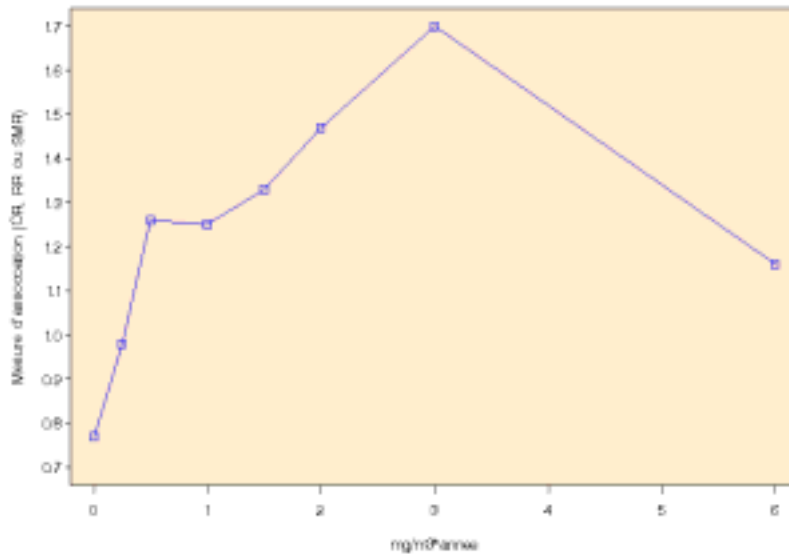


Figure 7. (suite)

B) Analyse dose-réponse, avec période de latence de 15 ans (« 15-year exposure lag »)

a) Représentation d'ensemble des 4 études :

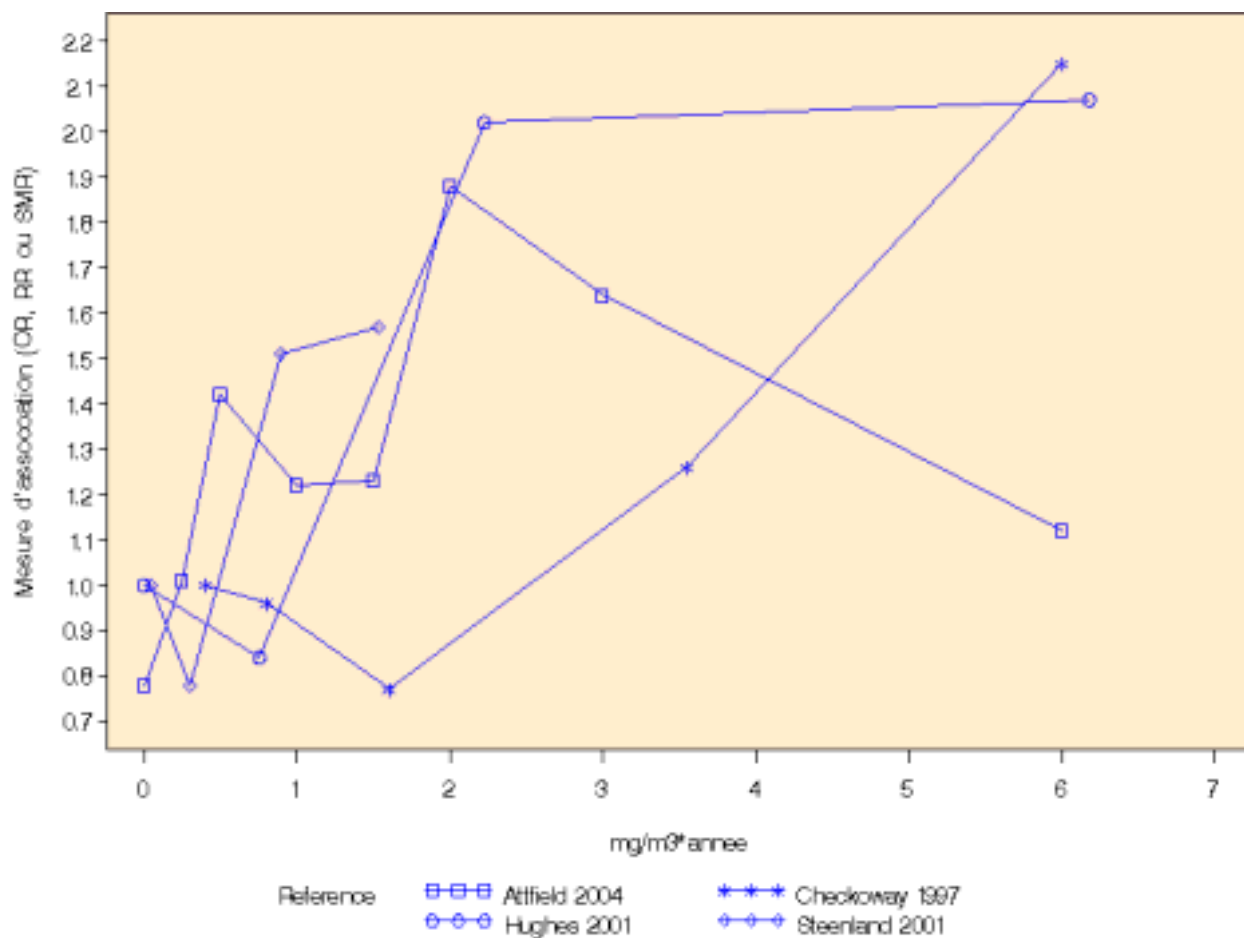
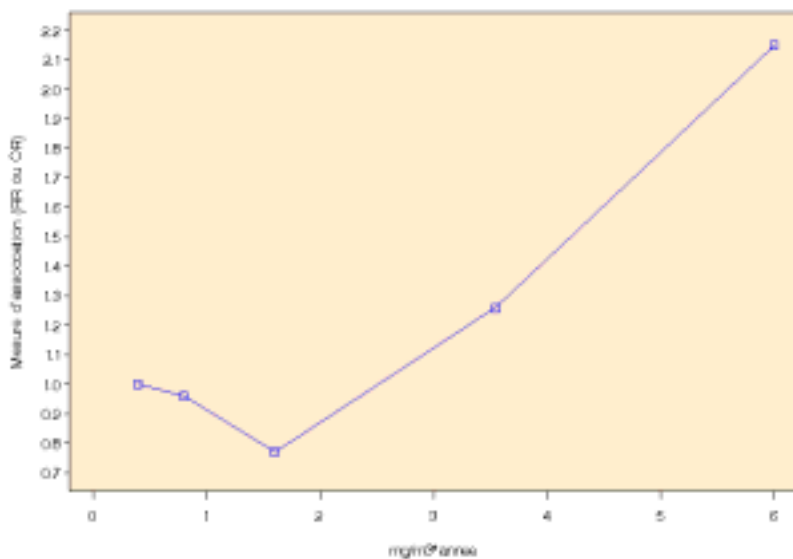


Figure 7. (suite)

B) Analyse dose-réponse, avec période de latence de 15 ans (« 15-year exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 4 études :

- Checkoway 1997



- Hughes 2001

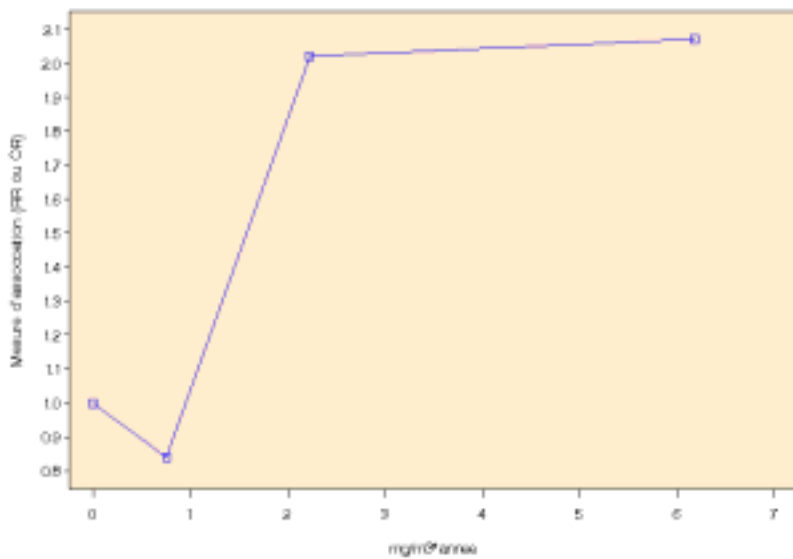
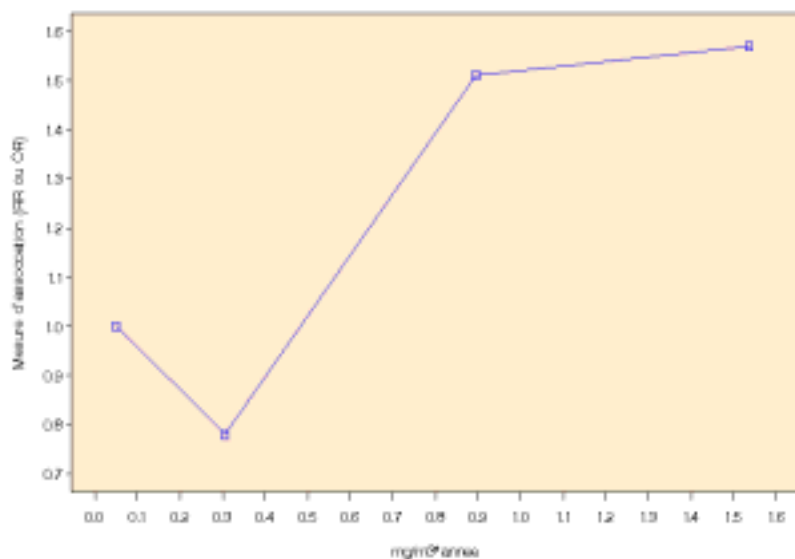


Figure 7. (suite)

B) Analyse dose-réponse, avec période de latence de 15 ans (« 15-year exposure lag »)

b) Représentation individuelle des 4 études :

- Steenland 2001



- Attfield 2004

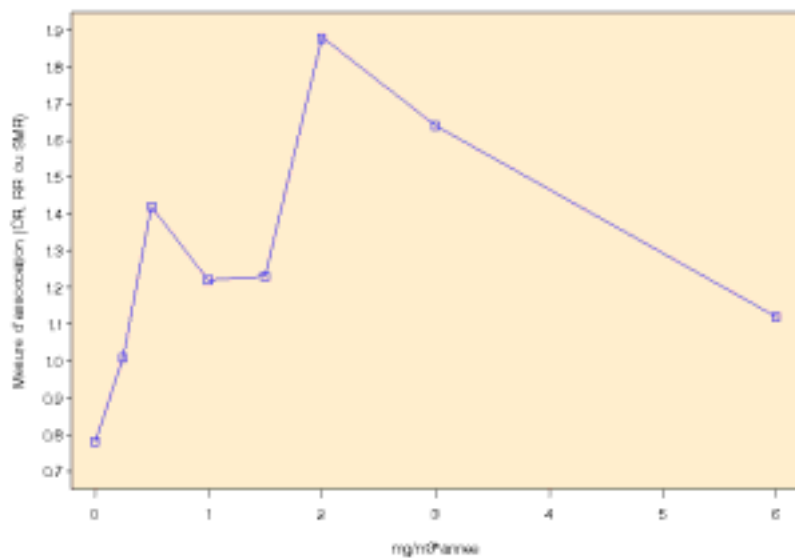
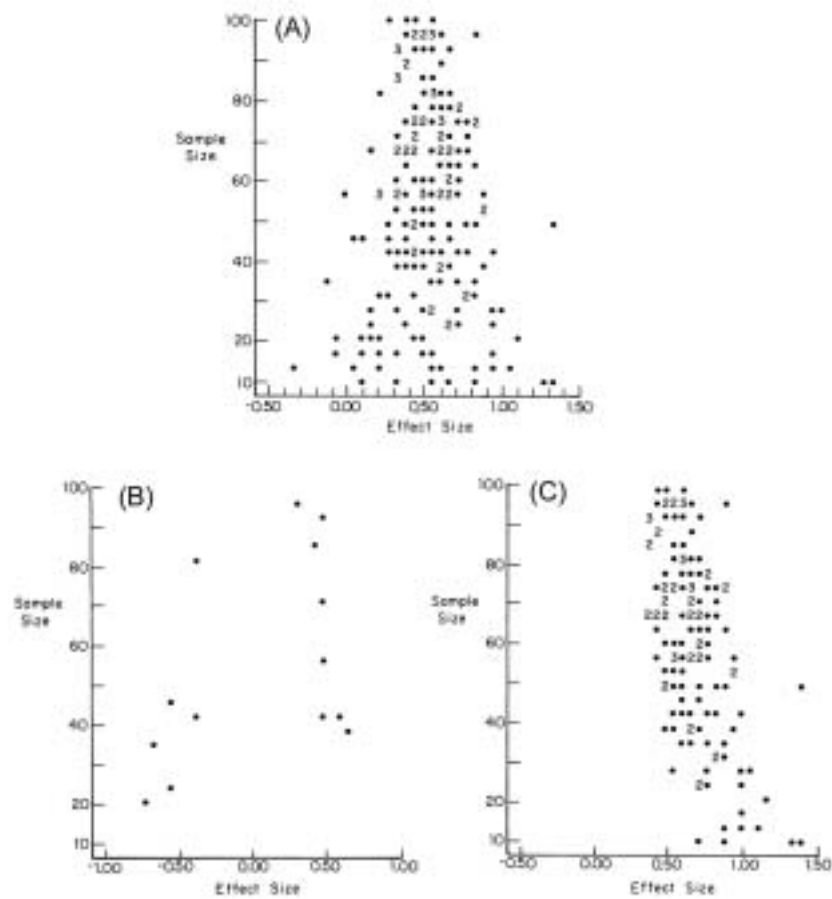
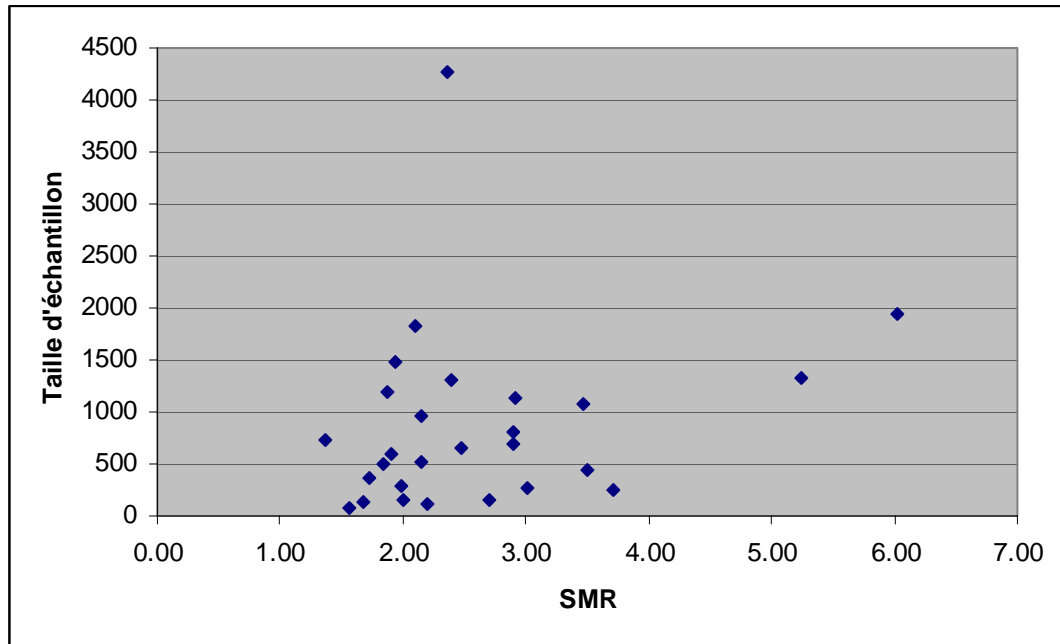


Figure 8. Étude du biais de publication : « funnel plot ».



Chaque point sur le graphique représente une étude. (A) Absence du biais de publication : distribution symétrique des résultats des études (« effect size ») autour de 0.5. (B) Présence d'un biais de publication : les études négatives (« effect size » ≈ 0) ne sont pas publiées. (C) Présence d'un biais de publication : les petites études négatives ne sont pas publiées.

Figure 9. Distribution des tailles d'échantillon selon la mesure d'association (SMR) pour les 27 cohortes de silicotiques incluses dans l'analyse statistique (funnel plot)



ANNEXE 1

Classification de l'IARC des substances selon le poids attribué aux évidences provenant des études humaines et expérimentales (animales)

Groupe	Description	Types d'étude		
		Humaines		Expérimentales (animales)
1	The agent is carcinogenic to humans	<i>sufficient</i>		
		<i>less than sufficient</i>	AND	<i>sufficient</i>
2A	The agent is probably carcinogenic to humans	<i>limited</i>	AND	<i>sufficient</i>
		<i>inadequate</i>	AND	<i>sufficient</i>
2B	The agent is possibly carcinogenic to humans	<i>limited</i>	AND	<i>less than sufficient</i>
		<i>inadequate</i>	AND	<i>sufficient</i>
3	The agent is not classifiable as to its carcinogenicity in humans	<i>inadequate</i>	AND	<i>inadequate</i>
4	The agent is probably not carcinogenic to humans	<i>evidence suggesting lack of carcinogenicity</i>	AND	<i>evidence suggesting lack of carcinogenicity</i>

Adapté de la référence [3]

ANNEXE 2

Critères d'évaluation de la qualité d'une revue de la littérature

Overview Quality Assessment Questionnaire

1. *Was the search method reported?*
 2. *Was the search for evidence comprehensive?*
 3. *Were the inclusion criteria reported?*
 4. *Was selection bias avoided?*
 5. *Were the validity criteria reported?*
 6. *Was the validity assessed appropriately?*
 7. *Were the methods used to combine studies reported?*
 8. *Were the findings combined appropriately?*
 9. *Were the author's conclusions supported by the reported data?*
-

Adapté des références [20;21]

ANNEXE 3

Lecture critique des articles de revue publiés entre 1980 et 2000 concernant l'association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon

Référence	Opinion des auteurs: existe-t-il un lien entre le cancer du poumon et:		Méthode de recherche des articles rapportée?	Critères d'inclusion des articles clairement énoncés?	Mesure de la validité des articles originaux?	Combinaison appropriée des résultats obtenus dans les articles originaux?	Conclusions supportées par les données des articles originaux?
	la silicose	l'exposition à la silice					
Goldsmith et al., 1982 [8]	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	En partie
Heppleston, 1985 [9]	-	Non	Non	Non	Non	Non	En partie
McDonald, 1989 [10]	« Premature to conclude »		Non	Non	Non	Non	En partie
Simonato et al., 1990 [11]	Oui	« Yet to be answered »	Non	Non	Non	Non	En partie
Pairon et al., 1991 [12]	Probable	Non	Non	Non	Non	Non	En partie
Craighead, 1992 [13]	-	??	Non	Non	Non	Non	Non
Ng, 1994 [14]	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	En partie
Klein et al., 1995 [15]	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	En partie
Goldsmith et al., 1995 [16]	Oui	Incertain	Non	Non	Non	Non	En partie
Weill et al., 1996 [6]	Oui	Incertain	Non	Non	Non	Non	en partie
Goldsmith, 1997 [17]	Oui	Oui	Non	Oui ¹	Non	Non	En partie
Steenland et al., 1997 [18]	Oui	Oui	Non	Non	Non	?? ²	En partie
Checkoway, 2000 [5]	« Cause/effect relations are not necessarily linked »		Oui	Oui	Non	Non	En partie
Soutar et al., 2000 [19]	-	Oui	± ³	Oui	Non	Oui	En partie

¹ Revue limitée aux études incluant une analyse du gradient « dose-effet » entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon;

² Les auteurs mentionnent qu'ils ont procédé à une méta-analyse des résultats sans ne fournir aucun détail sur la sélection des articles ni sur les méthodes statistiques utilisées;

³ Révision des mêmes études que celles examinées par l'IARC (IARC, 1997).

ANNEXE 4

Formulaire de sélection des articles

Silicose ou exposition à la silice et cancer du poumon : Méta-analyse de la littérature médicale

Nom de l'investigateur : _____

	Article	Exposition (silice / silicose)	Outcome (cancer du poumon, incidence / mortalité)	Méthode (mesure d'association)	Décision (in / out / ?)	Raison (si "out")
1.	Ref ID: 314					
2.	Ref ID: 236					
3.	Ref ID: 271					
4.	Ref ID: 275					
5.	Ref ID: 247					
6.	Ref ID: 149					
7.	Ref ID: 597					

ANNEXE 5

Users' guides for an article about harm: are the results of the study valid?*

Guides	Comments
<i>Primary guides</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Were there clearly identified comparison groups that were similar with respect to important determinants of outcome, other than the one of interest?	<p>It is crucial for investigators to document the characteristics of the exposed and nonexposed subjects and either demonstrate their comparability or use statistical techniques to adjust for differences.</p> <p><i>Note: dans le cas de l'étude de l'association entre la silicose (ou l'exposition à la silice) et le cancer du poumon, la comparaison entre les groupes à l'étude implique prioritairement un ajustement pour le tabagisme.</i></p>
<ul style="list-style-type: none">• Were the outcomes and exposures measured in the same way in the groups being compared?	<p>In cohort studies, ascertainment of outcome is the key issue: physicians aware of a possible risk may search more diligently and therefore detect disease that might otherwise go unnoticed (surveillance bias).</p> <p>In case-control studies, ascertainment of exposure is the key issue: patients may be more likely to recall exposure than would a control group either because of increased patient motivation (recall bias) or greater probing by an interviewer (interviewer bias).</p>
<ul style="list-style-type: none">• Was follow-up sufficiently long and complete?	<p>Applies to cohort studies only. Patients unavailable for follow-up threaten the validity of the results because the patients who are unavailable may have very different outcomes from those available for assessment.</p> <p><i>Note: The loss to follow-up of more than 10% of the original inception cohort is cause for concern. If more than 20% are lost, the results of the study are probably not worth reading.</i></p>
<i>Secondary guides</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Is the temporal relationship correct?	<p>Does exposure to the harmful agent precede the adverse outcome?</p>
<ul style="list-style-type: none">• Is there a dose-response gradient?	<p>We are more confident attributing an adverse outcome to a particular exposure if, as the quantity or the duration of exposure to the putative harmful agent increases, risk of the adverse outcome also increases.</p>

* Adapté de Levine et al., 1994 [37].

ANNEXE 6

SILICOSE, EXPOSITION À LA SILICE ET CANCER DU POUMON**Fiche de collecte des données**

Numéro de référence _____

Réviseur YL SM

Type d'étude

1. cas-témoin
2. cohorte – groupe de comparaison interne
3. cohorte – groupe de comparaison externe population générale
 autre; préciser :

Exposition

1. silicose seulement
2. silicose et exposition à la silice confondues
3. exposition à la silice seulement

Pays et lieu d'exposition (type d'emploi) cocher ici si travail sous-terrain**Période d'observation**

1. Cohorte assemblée du _____ / _____ / _____ au _____ / _____ / _____
2. Suivi : _____ / _____ / _____ au _____ / _____ / _____

Diagnostic de la silicose

1. compensation
2. dépistage radiologique
3. autopsie
4. autres: préciser: _____

Quantification de l'exposition à la silice

1. mg/m³ • années
2. nombre d'années travaillées
3. non
4. N/A (si étude sur la silicose seule)
5. autre; préciser

Variables confondantes

1. aucune
2. radon
3. tabagisme direct
 méthode d'Axelson
4. amiante
5. autres: préciser:

Annexe 6 (suite)

Mesure de validité		
<i>Directives principales</i>		
• Les groupes de comparaison étaient-ils clairement identifiés et similaires sauf pour l'issue principale (cancer du poumon)?	1. <input type="checkbox"/> oui	2. <input type="checkbox"/> non 3. <input type="checkbox"/> N/A
• La maladie et l'exposition étaient-ils évalués de la même façon dans le groupe témoin que dans le groupe contrôle?	1. <input type="checkbox"/> oui	2. <input type="checkbox"/> non 3. <input type="checkbox"/> N/A
• Le suivi était-il suffisamment long et complet?	1. <input type="checkbox"/> oui	2. <input type="checkbox"/> non 3. <input type="checkbox"/> N/A
<i>Directives secondaires</i>		
• La relation temporelle entre l'exposition et l'apparition de la maladie est-elle respectée?	1. <input type="checkbox"/> oui	2. <input type="checkbox"/> non 3. <input type="checkbox"/> N/A
• Y a-t-il un gradient dose-réponse?	1. <input type="checkbox"/> oui	2. <input type="checkbox"/> non 3. <input type="checkbox"/> N/A

Résultats

<input type="checkbox"/> Cas-témoins			
	Exposed	Unexposed	Total
Cases			
Controls			
Total			

<input type="checkbox"/> Cohorte – groupe de comparaison interne		
	Exposés	Non exposés
Cas		
Persone-temps		

<input type="checkbox"/> Cohorte – groupe de comparaison externe		
Nombre de cas observés		Cohorte totale: Personnes • années
Nombre de cas attendus		

<input type="checkbox"/> Exposition à la silice	
mg/m ³ • années	Risque (1. <input type="checkbox"/> OR 2. <input type="checkbox"/> RR)

ANNEXE 7

Liste des 136 articles exclus de la méta-analyse selon la raison d'exclusion

- **Aucune mesure d'association (20 études)**

- (1) Barrenechea MJ, Martinez C, Ferreiro MJ, Parama A, Tardon A, Rego G. [Characteristics of lung cancer in patients exposed to silica at work. A comparison of exposed and non-exposed individuals]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(12):561-567.
- (2) Boyd JT, Doll R, Faulds JS, Leiper J. Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. *Br J Ind Med* 1970; 27:97-105.
- (3) Cardesi E, Provana A. Contribution to the problems of the association of silicosis and lung carcinoma. *Pathologica* 1978; 70(1005-1006):377-401.
- (4) Chiyotani K. Clinical study on association of lung cancer with pneumoconiosis. *Jap J Traumatol Occup Med* 29, 221-228. 1981.
- (5) Cochrane AL, Moore F. A 20-year follow-up of a population sample (aged 25-34) including miners and foundry workers in Staveley, Derbyshire. *Br J Ind Med* 1980; 37:230-233.
- (6) Cochrane AL, Moore F. A 20-year follow-up of men aged 55-64 including coal-miners and foundry workers in Staveley, Derbyshire. *Br J Ind Med* 1980; 37:226-229.
- (7) Del F, V, Doglioni L, Menozzi V. [Further study of the problem of the association of silicosis and bronchopulmonary cancer]. *Lotta Tuberc* 1970; 40(3):241-280.
- (8) Ezenwa AO. Epidemiologic and histologic observations on lung cancer in pneumoconiosis population. *Can J Public Health* 1982; 73(5):310-312.
- (9) Katsnelson BA, Mokronosova KA. Non-fibrous mineral dusts and malignant tumors. *J Occup Med* 1979; 21:15-20.
- (10) Kolev K, Bakardjiev T. Interrelation between silicosis and lung cancer. Preliminary report. *Med Lav* 1973; 64(7):241-244.
- (11) Konetzke G. [Expert testimony. Case No. 779-69. Is there an etiologic connection between silicosis and lung cancer?]. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26(19):892-895.
- (12) McDonald JC, Burgess GL, Turner S, et al. Cohort study of Staffordshire pottery workers: (III) lung cancer radiographic changes, silica exposure and smoking habit. *Ann Occup Hyg (suppl)*, 412-414. 1997.

- (13) Mokronosova KA, Katsnelson BA, Zislin DM. Mortality and causes of death in silicotic patients among copper miners of Middle Urals. *Cig Tr Prof Zabol* 1972; N5:17-19.
- (14) Mokronosova KA, Shabynina NK, Katsnel'son BA, Zislin DM. [Interrelationship between silicosis and malignant neoplasms]. *Vopr Onkol* 1973; 19(5):3-8.
- (15) Nakagawa H, Okumura Y, Tsujikawa KS, Kawano S. Mortality of silicosis patients among migrant workers. *Jpn J Ind Health* 1985; 27:328-337.
- (16) Raikhman IG. [Peculiarities of lung cancer in silicosis (according to Krivoy Rog iron-ore basin data)]. *Vopr Onkol* 1965; 11(12):69-73.
- (17) St Clair Renard KG. Respiratory cancer mortality in an iron ore mine in northern Sweden. *Ambio* 1974; 2:67-69.
- (18) Straub H, Oevrenes A, Schott D. Life-expectancy and causes of death in coal miners suffering from silicosis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1985; 11(6):251-252.
- (19) Ugaki M. A retrospective study of fatal pneumoconiosis in Okayama Prefecture (1988 - 1991). *Jpn J Traumatology and Occupational Medicine* 1994; 42:906-908.
- (20) Zambon P, Mastrangelo G, Saia B, Braga M, Crepet M. Exposure to silica and lung cancer, a case control study. *J Work Environ Health* 1983; 9:70-71.

- **Autopsie (10 études)**

- (1) Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Scar cancer of the lung: increase over a 21 year period. *Cancer* 1979; 43:636-642.
- (2) Barni B. [Reports of evaluative studies of fatal cases of the association of "pulmonary silicosis and neoplastic disease"]. *Med Lav* 1969; 60(10):572-581.
- (3) Boehm E. The concurrence of bronchial carcinoma and anthracosilicosis in the lung (concomitantly a contribution to 'silicotic carcinoma in scar tissue of the lung'). *Medizinische Klinik* 1978; 73(18):659-663.
- (4) Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a necropsy study. *Br J Ind Med* 1990; 47(1):4-9.
- (5) Honma K, Chiyotani K, Kimura K. Silicosis, mixed dust pneumoconiosis, and lung cancer. *Am J Ind Med* 1997; 32(6):595-599.
- (6) Myers CE. Anthracosilicosis and bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 1967; 52(6):800-805.

- (7) Otto H, von Hinuber G. [The incidence of emphysema, tuberculosis and bronchogenic carcinoma in silicosis]. *Prax Pneumol* 1972; 26(3):145-158.
- (8) Ruttner JR, Heer HR. [Silicosis and lung carcinoma]. *Schweiz Med Wochenschr* 1969; 99(8):245-249.
- (9) Rüttner JR. Silicosis and lung cancer in switzerland. In: Shapiro HA, editor. *Pneumoconiosis, Proceedings of the International Conference Johannesburg 1969*. Cape Town: Oxford University Press, 1970: 512-513.
- (10) Vekeny H. On the connexion between silicosis and lung carcinoma shown by the example of the Mecsek coal mines. *Zentralblatt fur Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 1993; 43(11):366-369.

- **Études expérimentales animales (4 études)**

- (1) Collins JF, Marty MA. Cancer risk assessment for crystalline silica to implement California's Hot Spots Act. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1995; 21(SUPPL. 2):99-103.
- (2) Collins JF, Marty MA. Cancer risk assessment for crystalline silica. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1997; 7(3):359-365.
- (3) Muhle H, Takenaka S, Mohr U, Dasenbrock C, Mermelstein R. Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica. *Am J Ind Med* 1989; 15(3):343-346.
- (4) Webster I. Bronchogenic Carcinoma in South African Gold Miners. *Pneumoconiosis , Proceedings of the International Conference , Johannesburg %1969 , H A Shapiro , Editor Cape*.

- **L'issue ou la maladie n'est pas le cancer du poumon (10 études)**

- (1) Burgess GL. Development of an exposure matrix for respirable crystalline silica in the British pottery industry. *Ann Occup Hyg* 42, 209-217. 1998.
- (2) Casula D, Carta P, Sanna-Randaccio F. A six year longitudinal study of Sardinian metalliferous miners. In: Bochum, editor. *Proceedings of the VIth international conference on pneumoconiosis*. Geneva: International Labour Organisation, 1983: 1107-1112.
- (3) Churg A, Wright JL, Wiggs B, Pare PD, Lazar N. Small airways disease and mineral dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 131, 139-143. 1985.

- (4) Cooper WC, Sargent EN. Observations and studies of silicosis by diatomaceous earth. *J Occup Med* 26, 456-460. 1984.
- (5) Davies JCA, Landau SP, Goldsmith C, Langton ME. Mesothelioma risk among gold miners in South Africa. *S Afr J Sci* 1987; 83:184-185.
- (6) Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. *Am J Ind Med* 1993; 24:447-457.
- (7) McDonald JC, Oakes D. Exposure response in miners exposed to silica. VIth International Pneumoconiosis Conference, Bochum, 1983. Vol 1. Geneva: International Labour Office: 1984: 114-123.
- (8) Miller BG, Hagen S, Love RG, et al. Risk of silicosis in coal-workers exposed to unusual concentrations of respirable quartz. *Occup Environ Med* 1998; 55:52-58.
- (9) Muir DC, Juiian JA, Shannon HS, Verma DK, Sebestyen A, Bernholz CD. Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates. *Am J Ind Med* 1989; 15:29-43.
- (10) Nicod JL. [Silicosis and cancer. Practical considerations]. *Schweiz Med Wochenschr* 1967; 97(12):365-368.

- **Pas exposé à la poussière de silice (46 études)**

- (1) Amandus HE, Wheeler R. The morbidity and mortality of vermiculite miners and millers exposed to tremolite-actinolite: Part II Mortality. *Am J Ind Med* 1987; 11:15-26.
- (2) Ames RG. Does coal workers' pneumoconiosis predict lung cancer? Some evidence from a case control study. *J Soc Occup Med* 33, 141-144. 1983.
- (3) Archer VE, Gillam JD, Wagoner JK. Respiratory disease mortality among uranium miners. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271:280-293.
- (4) Archer VE, Roscoe JR, Brown D. Is silica or radon daughters the important factor in the excess lung cancer among underground miners? In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine*. New York: Praeger, 1986: 375-384.
- (5) Atuhaire LJ, Campbell MJ, Cochrane AL, Jones M, Moore F. Specific causes of death in miners and ex-miners of Rhondda Fach 1950-80. *Br J Ind Med* 1986; 43:497-499.
- (6) Beaumont JJ, Weiss NS. Mortality of welders, shipfitters and other metal trades workers in Boiler-makers Local No 104, AFL-CIO. *Am J Epidemiol* 1980; 112:775-786.

- (7) Blair A, Hoar SK, Walrath J. Comparison of crude and smoking-adjusted standardized mortality ratios. *J Occup Med* 1985; 27:881-884.
- (8) Blot WJ, Brown LM, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF. Lung cancer mortality among long-term steel workers. *Am J Epidemiol* 1983; 117:706-716.
- (9) Cocco P, Rice CH, Chen JQ, McCawley M, McLaughlin JK, Dosemeci M. Non-malignant respiratory diseases and lung cancer among Chinese workers exposed to silica. *J Occup Environ Med* 2000; 42(6):639-644.
- (10) Cochrane AL, Haley TJJ, Moore F, Hole D. The mortality of men in Rhondda Fach, 1950-1970. *Br J Ind Med* 1979; 36:15-22.
- (11) Cooper WG, Wong G, Graebrer R. Mortality of workers in two Minnesota taconite mining and milling operations. *J Occup Med* 1988; 305:506-511.
- (12) Ebihara I, Shinokawa E, Kawami M, Kurosawa T. Systemic diseases caused by exposure to mineral dust: a prospective cohort mortality study of pneumoconiosis patients in Japan. *J Sci Lab* 1990; 66:301-315.
- (13) Fu H, Jing XP, Yu SZ, Gu XQ, Wu KG, Yang J et al. Quantitative risk assessment for lung cancer from exposure to dust in a tin mine. *Biomed Environ Sci* 1992; 5:221-228.
- (14) Gamble JF. A nested case control study of lung cancer among New York talc workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64(6):449-456.
- (15) Gillam JD, Dement JM, Lemen RA, Wagoner JK, Archer VE, Blejer HP. Mortality patterns among hard rock gold miners exposed to an asbestiform mineral. *Ann NY Acad Sci* 271, 336-344. 1976.
- (16) Hayes R. Studies of occupational cancer. Crisp Data Base National Institutes Of Health.
- (17) Higgins ITT, Glassman JH, Oh MS, Cornell RG. Mortality of reserve mining company employees in relation to talconite dust exposure. *Am J Epidemiol* 118, 710-719. 1983.
- (18) Infante-Rivard C, Dufresne A, Armstrong B, Bouchard P, Theriault G. Cohort study of silicon carbide production workers. *American Journal of Epidemiology* 1994; 140(11):1009-1015.
- (19) Kjuus H SR, Langard S, Lien JT, Aamodt T. A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12:193-202.
- (20) Kleinfeld M, Messite J, Zaki MH. Mortality experiences among talc workers: a follow-up study. *J Occup Med* 1974; 16:345-349.
- (21) Kleinfeld M, Messite J, Kooyman O, Zaki MH. Mortality among talc miners and millers in New York State. *Arch Environ Health* 1967; 14(5):663-667.

- (22) Kusiak RA, Ritchie RC, Muller J. Mortality from lung cancer in Ontario uranium miners. *Br J Ind Med* 1993; 50:920-928.
- (23) Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis, III: carcinoma of lung in asbestos-silicosis. *Am J Cancer* 1985; 24:56-64.
- (24) McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med* 1983; 40:361-367.
- (25) McDonald JC, Gibbs GW, Liddell FDK, McDonald AD. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am Rev Respir Dis* 118, 271-277. 1978.
- (26) McDonald JC, Liddell FDK, Gibbs GW, Eyssen GE, McDonald AD. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75. *Br J Ind Med* 1980; 37:11-27.
- (27) McDonald JC, McDonald AD, Armstrong BK, Sebastien P. Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. *Br J Ind Med* 43, 436-444. 1986.
- (28) Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM, van Vliet K, Sturmans F. Long-term mortality in miners with coal workers' pneumoconiosis in the Netherlands: a pilot study. *Am J Ind Med* 1991; 19:43-50.
- (29) Miller BG, Jacobsen M. Dust exposure, pneumoconiosis and mortality of coalminers. *Br J Ind Med* 1985; 42:723-733.
- (30) Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Cancer mortality among a group of fluor spar miners exposed to radon progeny. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1266-1275.
- (31) Muller J, Wheeler WC, Gentleman JF, Suranyi G, Kusiak RA. Study of mortality of Ontario Miners, 1955-1977. Part I. 1983. Toronto: Ministry of Labour/Ontario Workers' Compensation Board/Atomic Energy Control Board of Canada. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (32) Newhouse M, Berry G, Wagner J. Mortality of factory workers in east London 1933-1980. *Br J Ind Med* 42, 4-11. 1985.
- (33) Puntoni R, Vercelli M, Merlo F, et al. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci* 330, 353-377. 1979.
- (34) Radford EP, St Clair Renard KG. Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. *N Eng J Med* 310, 1485-1494. 1984.
- (35) Rooke GB, Ward FG, Dempsey AN, Dowler JB, Whitaker CJ. Carcinoma of the lung in Lancashire coalminers. *Thorax* 34, 229-233. 1979.

- (36) Samet JM, Pathak DR, Morgan MV, Coultas DB, James DS, Hunt WC. Silicosis and lung cancer risk in underground uranium miners. *Health Phys* 1994; 66(4):450-453.
- (37) Scarano D, Fadali AM, Lemole GM. Carcinoma of the lung and anthracosilicosis. *Chest* 1972; 62(3):251-254.
- (38) Schimanski P, Rosmanith J. Connection between bronchial cancer and anthracosilicosis. *Beitrage zur Silikose Forschung* 1974; 26(2):61-109.
- (39) Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure smoking and neoplasia. *JAMA* 1968; 204:106-112.
- (40) Siemiatycki J, Gerin M, Dewar R, Lakhani R, Begin D, Richardson L. Silica and cancer associations from a multicancer occupational exposure case-referent study. *IARC Sci Publ* 1990;(97):29-42.
- (41) Sluis-Cremer GK, Liddell FDK, Logan W, Bezuidenhout B. The mortality of amphibole miners in South Africa. *Br J Ind Med* 49, 566-575. 1992.
- (42) Starzynski Z, Marek K, Kujawaska A, Szymczak W. Mortality pattern in men with pneumoconiosis in Poland. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 1995; 8(3):223-229.
- (43) Stille WT, Tabershaw IR. The mortality experience of up-state New York talc workers. *J Occup Med* 1982; 24:480-484.
- (44) Urban S, Urbanova S. Coincidence of lung cancer and pulmonary silicosis in workers of underground Czechoslovak uranium mines. *Pracovni Lekarstvi* 1988; 40(2):64-67.
- (45) Vallyathan V, Althouse R, Green FHY, Boyd C, Rodman N. Relation between coal workers' pneumoconiosis and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 129, A147. 1984.
- (46) Vande Wyer R, Arnold L, Boudewijns F, et al. Bronchial carcinoma in anthrasilicosis and silicosis. A study of workers in Walloon coal mines. *Revue des Maladies Respiratoires* 1984; 1(6):351-355.

- **Pas un article original (8 études)**

- (1) Blair A. Studies of occupational cancer. Crisp Data Base National Institutes Of Health.
- (2) Buckup H. [Occupational diseases of the bronchi and lungs due to inorganic dusts]. *Zentralbl Arbeitsmed* 1966; 16(7):203-210.

- (3) Dosemeci M, McLaughlin JK, Chen JQ, Hearl F, McCawley M, Wu Z et al. Indirect validation of a retrospective method of exposure assessment used in a nested case-control study of lung cancer and silica exposure. *Occup Environ Med* 1994; 51(2):136-138.
- (4) Eisen EA. Dose response modeling in epidemiologic cohort studies. *Crisp Data Base National Institutes Of Health*.
- (5) Jorgensen HS. Lung cancer among underground workers in the iron ore mine of Kiruna based on thirty years of observation. *Ann Acad Med Singapore* 1984; 13:371-377.
- (6) Nurminen M, Corvalan C, Leigh J, Baker G. Prediction of silicosis and lung cancer in the Australian labor force exposed to silica. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18(6):393-399.
- (7) Rice FL, Park R, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2001; 58(1):38-45.
- (8) Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL. Occupational exposure to silica and cancer risk. 1990.

• **Revue de la littérature, lettres à l'éditeur, commentaires cliniques ou étude de cas (38 études)**

- (1) Agius R. Is silica carcinogenic? *Occup Med (Lond)* 1992; 42(1):50-52.
- (2) Benatti G, Covacev L, Dall'oglio D, Manini L. [Pulmonary carcinoma in "miller's lung"]. *G Ital Mal Torace* 1967; 21(5):249-254.
- (3) Berry G. Crystalline silica: Health impacts and possible lung cancer risks. *Journal of Occupational Health and Safety - Australia and New Zealand* 1996; 12(2):157-167.
- (4) Breuer H, Ulmer WT, Bruch J, et al. Sixth International Conference on Pneumoconiosis, Bochum, 1983. *Annals of Occupational Hygiene* 1984; 28(2):267-273.
- (5) Bryson G, Bischoff F. Silicate-induced neoplasms. *Prog Exp Tumor Res* 1967; 9:77-164.
- (6) Craighead JE, Kleinerman J, Abraham JL, Gibbs AR, Green FH, Harley RA et al. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112(7):673-720.
- (7) Goldsmith DF, Guidotti TL. Combined silica exposure and cigarette smoking: A likely synergistic effect. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 451-459.

- (8) Goldsmith DF. Silica exposure and pulmonary cancer. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of Lung Cancer*. New York: Marcel Dekker, 1994: 245-298.
- (9) Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *Am J Ind Med* 1982; 3(4):423-440.
- (10) Greenberg M. Silica, Silicosis, and Cancer in the United Kingdom. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 423-435.
- (11) Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. *American Journal of Industrial Medicine* 1985; 7(4):285-294.
- (12) Holland LM. Crystalline silica and lung cancer: a review of recent experimental evidence. *Regul Toxicol Pharmacol* 1990; 12:224-237.
- (13) Iemmola C. [Silicosis and pulmonary tumors. Pathogenetic relations and medicolegal aspects]. *Lav Um* 1971; 23(7):214-223.
- (14) Jacobsen M. Lung cancer and coal workers' pneumoconiosis. *Br Med J* 2, 208-212. 1979.
- (15) Klein AK, Christopher JP. Evaluation of crystalline silica as a threshold carcinogen. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1995; 21(SUPPL. 2):95-98.
- (16) Konetzke GW. Cancer by respirable quartz. *Wissenschaft und Umwelt* 1991; -(3-4):107-111.
- (17) Langer AM. Host rocks and gangue minerals in relation to pneumoconiosis and cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 1981; 2(2):89-90.
- (18) Lave LB, Ennever FK. Toxic substances control in the 1990s: are we poisoning ourselves with low-level exposures? *Annu Rev Public Health* 1990; 11:69-87.
- (19) Lebowitz MD. The relationship among silica, silicosis, and lung carcinoma. *Ariz Med* 1981; 38(8):596-598.
- (20) Maillard JM. [Silicosis and bronchial cancer (author's transl)]. *Poumon Coeur* 1980; 36(1):41-48.
- (21) McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. *British Journal of Industrial Medicine* 1989; 46(5):289-291.
- (22) Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991; 4:730-744.

- (23) Pairon JC. Crystalline silica and lung cancer. *Archives des Maladies Professionnelles et de Medecine du Travail* 1998; 59(3):164-165.
- (24) Pairon JC, Legrand-Cattan K. Exposure to silica is involved in the genesis of bronchopulmonary cancer. *Revue du Praticien - Medecine Generale* 1999; 13(458):781-785.
- (25) Palmer WG, Scott WD. Lung cancer in ferrous foundry workers: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1981; 42:329-340.
- (26) Partanen T, Jaakkola J, Tossavainen A. Silica, silicosis and cancer in Finland. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:84-86.
- (27) Proshliakova TV. [Association of lung cancer and anthracosilicosis]. *Vestn Rentgenol Radiol* 1971; 46(2):9-12.
- (28) Raikhman IG. [Certain features peculiar to the clinical course of lung cancer in silicosis]. *Klin Med (Mosk)* 1965; 43(12):64-66.
- (29) Reiser K. Silicosis and cancer risk. *Western Journal of Medicine* 1985; 143(4):509.
- (30) Rice CH, Harris RL, Lumsden JC, et al. Reconstruction of silica exposure in the North Carolina dust trades. *Am Ind Hyg Assoc* 45, 689-696. 1984.
- (31) Saffiotti U. Lung cancer induction by crystalline silica. *Prog Clin Biol Res* 1992; 374:51-69.
- (32) Simonato L, Saracci R. Epidemiological aspects of the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL, editors. *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1990: 1-5.
- (33) Soutar CA, Robertson A, Miller BG, et al. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000; 44:3-14.
- (34) Thomas TL, Stewart PA, Blair A. Non fibrous dust and cancer: studies at the National Cancer Institute. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, silicosis, and cancer*. New York: Praeger, 1986: 441-450.
- (35) Weill H, McDonald JC. Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax* 51, 97-102. 1996.
- (36) Westerholm P. Silicosis-observation on a case register. *Scand J Work Environ Health [suppl]* 2 6, 1-86. 1980.

- (37) Zhang D, Et AL. Clinical analysis of silicosis complicated by bronchogenic carcinoma. Chin J Tuberc Respir Dis 1986; 9(1):21-23.
- (38) Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. Am Rev Respir Dis 1976; 113:643-665.
-

ANNEXE 8

Exposition à la silice et cancer du poumon : études n'ayant pas contribué à la méta-analyse (88 études chez les exposés à la silice sans quantification de l'exposition)

- (1) Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Environ Med* 1998; 55(11):779-785.
- (2) de Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. *Occup Environ Med* 1998; 55(4):243-248.
- (3) Rafnsson V, Gunnarsdottir H. Lung cancer incidence among an Icelandic cohort exposed to diatomaceous earth and cristobalite. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23(3):187-192.
- (4) Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Gibbs GW. Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1996; 53(9):645-647.
- (5) Costello J, Castellan RM, Swecker GS, Kullman GJ. Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *Am J Ind Med* 1995; 27(5):625-640.
- (6) de Klerk NH, Musk AW, Tetlow S, Hansen J, Eccles JL. Preliminary study of lung cancer mortality among Western Australian gold miners exposed to silica. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:66-68.
- (7) McDonald JC, Cherry N, McNamee R, Burgess G, Turner S. Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2:63-65.
- (8) Koskela RS, Klockars M, Laurent H, Holopainen M. Silica dust exposure and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20(6):407-416.
- (9) Cocco PL, Carta P, Flore V, Picchiri GF, Zucca C. Lung cancer mortality among female mine workers exposed to silica. *J Occup Med* 1994; 36(8):894-898.
- (10) Carta P, Cocco P, Picchiri G. Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. *Am J Ind Med* 1994; 25(4):489-506.
- (11) Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiology* 1991; 2(4):299-305.
- (12) Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *Br J Ind Med* 1991; 48(1):53-60.
- (13) Meijers JM, Swaen GM, Volovics A, Slangen JJ, Van Vliet K. Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1990; 19(1):19-25.

- (14) Winter PD, Gardner MJ, Fletcher AC, Jones RD. A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer. *IARC Sci Publ* 1990;(97):83-94.
- (15) Thomas TL. Lung cancer mortality among pottery workers in the United States. *IARC Sci Publ* 1990;(97):75-81.
- (16) Lynge E, Kurppa K, Kristofersen L, Malker H, Sauli H. Occupational groups potentially exposed to silica dust: a comparative analysis of cancer mortality and incidence based on the Nordic occupational mortality and cancer incidence registers. *IARC Sci Publ* 1990;(97):7-20.
- (17) Neuberger M, Kundi M. Occupational dust exposure and cancer mortality--results of a prospective cohort study. *IARC Sci Publ* 1990;(97):65-73.
- (18) Koskela RS, Klockars M, Jarvinen E, Rossi A, Kolari PJ. Cancer mortality of granite workers 1940-1985. *IARC Sci Publ* 1990;(97):43-53.
- (19) Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O. Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy. *Br J Ind Med* 1989; 46(12):877-880.
- (20) Thomas TL, Stewart PA. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. *Am J Epidemiol* 1987; 125(1):35-43.
- (21) Lynge E, Kurppa K, Kristofersen L, Malker H, Sauli H. Silica dust and lung cancer: results from the Nordic occupational mortality and cancer incidence registers. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77(4):883-889.
- (22) Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Cavariani F, Arca' M, Borgia P et al. Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: a case-referent study. *Am J Ind Med* 1986; 10(4):363-370.
- (23) Schuler G, Walchi P, Ruttner JR, Delmore M, Taylor M, Schnieper R. [Incidence of lung cancer and age at death in silicosis deaths of the Swiss National Accident Insurance Fund, 1960-1978]. *Soz Praventivmed* 1982; 27(5):218-219.
- (24) Haider M, Neuberger M. Comparison of lung cancer risks for dust workers, asbestos-cement workers and control groups. *IARC Sci Publ* 1980;(30):973-977.
- (25) Ahlman K, Koskela RS, Kuikka P, Koponen M, Annanmaki M. Mortality among sulfide ore miners. *American Journal of Industrial Medicine* 1991; 19(5):603-617.
- (26) Andjelkovich DA, Shy CM, Brown MH, Janszen DB, Levine RJ, Richardson RB. Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of Occupational Medicine* 1994; 36(12):1301-1309.

- (27) Cocco P, Carta P, Bario P, Manca P, Casula D, Sakurai H et al. Case-control study on silicosis and lung cancer. In: Sakurai H, Osaki I, Omae K, editors. Occupational Medicine: Proceedings of the 7th International symposium on epidemiology in occupational health. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 79-82.
- (28) Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. American Journal of Industrial Medicine 1988; 13(4):483-497.
- (29) De Stefani E, Kogevinas M, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M. Occupation and the risk of lung cancer in Uruguay. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 1996; 22(5):346-352.
- (30) Guenel P, Hojberg G, Lynge E. Cancer incidence among Danish stone workers. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 1989; 15(4):265-270.
- (31) Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. British Journal of Industrial Medicine 1990; 47(10):665-676.
- (32) Hours M, Fevotte J, Danache B, Ayzac L, Pallen C, Bergeret A et al. Lung cancers and occupational hazards: Results of a case-control study. Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Securite Sociale 1992; 53(3):216-217.
- (33) Neuberger M, Westphal G, Bauer P. Long-term effect of occupational dust exposure. Japanese Journal of Industrial Health 1988; 30(5):362-370.
- (34) Neuberger M, Kundi M, Rutkowski A, Grundorfer W. Silica dust, respiratory disease and lung cancer - Results of a prospective study. Archiv fur Geschwulstforschung 1990; 60(6):449-453.
- (35) Silverstein M, Maizlish N, Park R, et al. Mortality among ferrous foundry workers. American Journal of Industrial Medicine 1986; 10(1):27-43.
- (36) Steenland K, Beaumont J. A proportionate mortality study of granite cutters. American Journal of Industrial Medicine 1986; 9(2):189-201.
- (37) 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. American Journal of Industrial Medicine 1995; 27(2):217-229.
- (38) Ttashiro T, Goto J, Yamasaki H, et al. A study on malignant neoplasms associated with silicosis. Japanese Journal of Chest Diseases 1986; 45(7):565-571.

- (39) Ulm K, Kraus B, Ehnes H, Thomas B, Schwebig A. A case-control study to investigate the association between silica dust and lung cancer. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 1995; 45(2):50-58.
- (40) Ulm K, Ehnes H, Guldner K, Kieser D, Gerein P, Eigenthaler J et al. Exposure to quartz fine dust, silicosis and lung cancer - Data on exposure. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 2001; 36(6):273-278.
- (41) Armstrong BK, McNulty JC, Levitt LJ, Williams KA, Hobbs MS. Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br J Ind Med* 1979; 36:199-205.
- (42) Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, Stone BJ, Luo J, Chen RA et al. Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 1992; 34(3):311-316.
- (43) Neuberger M, Kundi M, Westphal G, Gründorfer W. The Viennese Dusty Worker Study. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger, 1986: 415-422.
- (44) Costello J. Mortality of metal miners - a retrospective cohort and case-control study. *Environmental Health Conference* 1982.
- (45) Decoufle P, Wood DJ. Mortality patterns among workers in a gray iron foundry. *Am J Epidemiol* 1979; 109:667-675.
- (46) Egan B, Waxweiler RJ, Blade L, et al. A preliminary report of mortality patterns among foundry workers. *J Environ Pathol Toxicol* 1979; 2:259-272.
- (47) Egan-Baum E, Miller BA, Waxweiler RJ. Lung cancer and other mortality patterns among foundry-men. *Scand J Work Environ Health [suppl]* 1981; 4(7):147-155.
- (48) Fletcher AC. Lung cancer mortality in a population of English foundry workers. *Second International Symposium on Epidemiology in Occupational Health* 1982.
- (49) Koskela R-S, Hernberg S, Kärävä R, et al. A mortality study of foundry workers. *Scand J Work Environ Health [suppl]* 1976; 1(2):73-89.
- (50) Thomas TL. A preliminary investigation of mortality among workers in the pottery industry. *Int J Epidemiol* 11, 175-180. 1982.
- (51) Tola S, Koskela RS, Hernberg S, Järvinen E. Lung cancer mortality among iron foundry workers. *J Occup Med* 1979; 21:753-760.
- (52) Koskela RS, Klockars M, Koponen M, Järvinen E. Exposure to different types of granite dust and lung cancer mortality in granite workers. In: Hogstedt C, Reuterwall C, editors. *Progress in occupational epidemiology*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 125-128.

- (53) Lawler AB, Mandel JS, Schuman LM, Lubin JH. Mortality study of Minnesota iron ore miners; preliminary results. In: Wagner WL, Rom WN, Merchant JA, editors. Health issues related to metal and nonmetallic mining. Boston: Butterworths, 1983: 211-226.
- (54) Brown DP, Kalplan SD, Zumwalde RD, Kaplowitz M, Archer VE. Retrospective cohort mortality study of underground gold mine workers. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine. New York: Praeger, 1986: 335-350.
- (55) Sherson D, Iversen E. Mortality among foundry workers in Denmark due to cancer and respiratory and cardiovascular disease. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine. New York: Praeger, 1986: 403-414.
- (56) Fletcher AC. The mortality of foundry workers in the United Kingdom. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine. New York: Praeger, 1986: 385-401.
- (57) Pham QT, Gaertner M, Mur JM, Braun P, Gabiano M, Sadoul P. Incidence of lung cancer among iron miners. *Eur J Respir Dis* 64, 534-540. 1983.
- (58) Damber LA, Larsson LG. Occupation and male lung cancer: a case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 44, 446-453. 1987.
- (59) Fletcher AC, Ades A. Lung cancer mortality in a cohort of English foundry workers. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10:7-16.
- (60) Koskela RS, Klockars M, Järvinen E, Kolari P, Rossi A. Cancer mortality of granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13:26-31.
- (61) Benhamou S, Benhamou E, Flamant R. Occupational risk factors of lung cancer in a French case-control study. *Br J Ind Med* 1988; 45:231-233.
- (62) Axelson O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4:46-52.
- (63) Meijers JM, Swaen GM, van Vliet K, Borm BJ. Epidemiological studies of inorganic dust-related lung diseases in the Netherlands. *Exp.Lung Res.* 16, 15-23. 1990.
- (64) Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, et al. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 50, 586-597. 1993.
- (65) Lagorio S, Forastiere F, Michelozzi P. A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers. *IARC Sci.Publ.* 97, 21-28. 1990.

- (66) Cherry NM, McNamee R, Burgess GL, et al. Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. *Appl Occup Environ Hyg* 10, 1042-1045. 1995.
- (67) Cocco P, Carta P, Belli S, Picchiri G, Flore V. Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-1988. *Occup. Environ. Med.* 51, 674-682. 1995.
- (68) Hu P. Correlation of silica, silicosis and lung cancer. *Ind Health Occup Dis* 1989; 15(1):9-12.
- (69) Wyndham CH, Bezuidenhout BN, Greenacre MJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of middle aged white South African gold miners. *Br J Ind Med* 1986; 43:677-684.
- (70) Battista G, Belli S, Carboncini F, et al. Mortality among pyrite miners with low-level exposure to radon daughters. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14:280-285.
- (71) Reid PJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of South African gold miners. *Occup Environ Med* 1996; 53:11-16.
- (72) Lawler AB, Mandel JS, Schuman LM, Lubin JH. A retrospective cohort mortality study of iron ore (hematite) miners in Minnesota. *J Occup Med* 1985; 27:507-517.
- (73) Kjuus H, Andersen A, Langard S, Knudsen KE. Cancer incidence among workers in the Norwegian ferroalloy industry. *Br J Ind Med* 1986; 43:227-236.
- (74) Fox AJ, Goldblatt P, Kinlen LJ. A study of the mortality of Cornish tin miners. *Br J Ind Med* 1981; 38:378-380.
- (75) Koskela RS, Klockars M, Jarvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Mortality and disability among granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13:18-25.
- (76) Andjelkovich DA, Mathew RM, Richardson RB, Levine RJ. Mortality of iron foundry workers. I. Overall findings. *J Occup Med* 1990; 32:529-540.
- (77) Kusiak RA, Springer J, Ritchie AC, Muller J. Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: Possible aetiological factors. *Br J Ind Med* 1991; 48:808-817.
- (78) Wu KG, Fu H, Mo CZ, Yu LZ. Smelting, underground mining, smoking, and lung cancer: A case-control study in tin mine area. *Biomed Environ Sci* 1989; 2:98-105.
- (79) Jorgensen HS. A study of mortality from lung cancers among miners in Kiruna 1950-1970. *Work, Environment and Health* 1973; 10:126-133.
- (80) Mur JM, Meyer-Bisch C, Pham QT, et al. Risk of lung cancer among iron ore miners. A proportional mortality study of 1075 deceased miners in Lorraine, France. *J Occup Med* 1987; 29:762-768.

- (81) Sorahan T, Cooke MA. Cancer mortality in a cohort of United Kingdom steel foundry workers: 1946-85. *Br J Ind Med* 1989; 46:74-81.
- (82) Mirer F, Silverstein M, Maizlish N, Park R, Silverstein B, Brodsky L. Dust Measurements and Cancer Mortality at a Ferrous Foundry. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. *Silica, Silicosis, and Cancer*. New York: Praeger, 1986: 29-44.
- (83) Larsson LG, Damber LA. Interaction between underground mining and smoking in the causation of lung cancer - A study of nonuranium miners in northern Sweden. *Cancer Detect Prev* 1982; 5:385-389.
- (84) Menvielle G, Luce D, Fevotte J, Bugel I, Salomon C, Goldberg P et al. Occupational exposures and lung cancer in New Caledonia. *Occup Environ Med* 2003; 60(8):584-589.
- (85) Ogawa S, Imai H, Ikeda M. Mortality due to silico-tuberculosis and lung cancer among 200 whetstone cutters. *Ind Health* 2003; 41(3):231-235.
- (86) Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E et al. A case-control study of lung cancer in relation to silica exposure and silicosis in a rural area in Japan. *Ann Epidemiol* 2002; 12(5):288-294.
- (87) Moshhammer H, Neuberger M. Lung cancer and silica dust: Results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years. *Atemwegs- Lungenkr* 2002; 28(4):200-204.
- (88) Selden AI, Westberg HB, Axelson O. Cancer morbidity in workers at aluminum foundries and secondary aluminum smelters. *Am J Ind Med* 1997; 32(5):467-477.
-

ANNEXE 9

Occupational Exposure Limits

Table A-1. U-S. guidelines and limits for occupational exposure to crystalline silica

Référence	Substance	Guideline or limit (mg/m ³)
NIOSH [122]	Crystalline silica* : quartz, cristobalite, and tridymite as respirable dust	REL [†] = 0.05 (for up to a 10-hr work day during a 40-hr work week)
OSHA [123;124]	Respirable crystalline silica, quartz	PEL = 10 / % quartz - 2 (8-hr TWA)
	Respirable crystalline silica, cristobalite	PEL = half of the value calculated from the formula for quartz
	Respirable crystalline silica, tridymite	PEL = half of the value calculated from the formula for quartz
MSHA [125;126]	Respirable quartz in underground and surface metal and non-metal mines	PEL = 10 / % quartz / 2 (8-hr TWA)
	Respirable crystalline silica present in concentrations >5% in surface and underground coal mines	RDS [†] = 10 / % quartz (8-hr TWA)
ACGIH [127]	Respirable crystalline silica, quartz	TLV = 0.05 (8-hr TWA)
	Respirable crystalline silica, cristobalite	TLV = 0.05 (8-hr TWA)
	Respirable crystalline silica, tridymite	TLV = 0.05 (8-hr TWA)

Adapted from Hearl [128]

*Identified by NIOSH as a potential occupational carcinogen [124].

[†]Abbreviations : REI = recommended exposure limit ; PEL = permissible exposure limit ; RDS = respirable dust standard ; TLV = threshold limit value ; TWA = time-weighted average.

Tiré de NIOSH Hazard Review 2002 [4]