

# Pour en finir avec le cancer de la vessie en milieu professionnel

Paris, 15-16 mars 2007

Dans le cadre du projet « Cancers professionnels », l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) a souhaité faire le point sur les connaissances relatives aux cancers de vessie d'origine professionnelle. Réunissant des médecins et des préventeurs, ce colloque a exploré deux axes : les aspects médicaux et les aspects techniques. Un avis d'experts reprenant et développant les éléments exposés lors de ce colloque sera disponible courant 2008.

## Ouverture du colloque

**J.L. Marié (Directeur général de l'INRS)** a rappelé en ouverture l'objectif des projets transversaux institutionnels : « fournir des réponses adaptées aux attentes de terrain dans des délais relativement courts en mobilisant des ressources compétentes notamment en interne au sein des différents départements de l'Institut » afin de « proposer des solutions de prévention concrètes, applicables dans les entreprises /.../. Ainsi une avancée significative est possible sur la prévention des cancers de la vessie. Ce choix est conforté par plusieurs éléments. Le nombre de salariés concernés est important puisqu'il s'agit de la deuxième pathologie cancéreuse d'origine professionnelle après les cancers du poumon. Autre spécificité, les chances de guérir les malades atteints de cancer de la vessie sont importantes sous réserve d'un diagnostic précoce. Enfin, des solutions de prévention et de dépistage existent et il est donc pertinent de les promouvoir.

En 2005, l'INRS a conduit une étude financée par le ministère chargé du Travail dans le cadre du plan Santé au travail, destinée à recenser les branches d'activité dans lesquelles des produits cancérigènes de la vessie avérés ou seulement suspectés ont été ou sont encore utilisés, ainsi que le nombre de travailleurs concernés /.../. D'importants progrès ont été réalisés ces trente dernières années. Plusieurs paramètres expliquent cette amélioration :

- Des interdictions ou des restrictions d'utilisation. Elles sont peu nombreuses et concernent pour l'essentiel les amines aromatiques.

- Des modifications dans les procédés industriels. Il s'agit par exemple du passage de la carbochimie à la pétrochimie qui s'est traduit par une amélioration de la qualité des produits ; notamment la diminution des concentrations en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans les

huiles et à l'utilisation décroissante des brais de houille.

- La prise en compte des messages de prévention qui ont attiré l'attention des utilisateurs sur les risques liés à l'utilisation de certaines familles de substances.

Il est très probable que la fréquence et le niveau d'exposition ont baissé. Il est raisonnable d'espérer que cette diminution augure d'une baisse de l'occurrence du cancer de la vessie d'origine professionnelle. Cependant des progrès doivent encore être réalisés, en particulier par l'amélioration de la politique de substitution des produits cancérigènes ou par le dépistage précoce de cette pathologie dans certains secteurs industriels ».

## Épidémiologie et histoire naturelle du cancer de vessie

**F. Saint, urologue, CHU Amiens**

Le cancer de vessie représente la 11<sup>e</sup> cause de cancer en France avec 10 711 nouveaux cas par an et la 11<sup>e</sup> cause de décès par cancer mais c'est le second cancer vu en consultation dans la mesure où il s'agit d'une maladie occasionnant de nombreuses récurrences. Les hommes sont 8 fois plus touchés que les femmes. L'incidence de ces tumeurs augmente avec l'âge, particulièrement après 60 ans, cependant 43 % des cancers surviennent avant 64 ans, c'est-à-dire pendant l'activité professionnelle.

Les circonstances de découverte sont très variables : troubles mictionnels, douleurs, infections urinaires à répétition. L'hématurie n'est à l'origine du diagnostic que dans 1 à 5 % des cancers. L'examen clé est la cystoscopie. L'examen anatomopatho-

**A. DELEPINE**

Département Études et assistance médicales, INRS, Paris



Documents pour le Médecin du Travail N° 112 4<sup>e</sup> trimestre 2007

logique sur les pièces de résection endoscopique permet la détermination du grade et l'envahissement.

Plus de 90 % des tumeurs dans les pays industrialisés sont de type urothélial ou para-malpighienne. Pour la plupart (70 à 80 %), elles sont superficielles et récidivent dans 70 % des cas après résection vésicale. Les taux de survie à 5 ans vont de 64 à 95 %. L'utilisation de traitements endovésicaux a transformé l'attitude thérapeutique vis-à-vis des tumeurs superficielles permettant de réduire le risque de récurrence et de progression de ces tumeurs.

Les tumeurs infiltrantes sont définies par l'envahissement du muscle vésical et par un pronostic beaucoup plus sombre : malgré la cystectomie, traitement de référence actuel, 50 % des patients développent des métastases dans les deux ans.

## Cancer de vessie : facteurs de risque

**F. Conso, Département universitaire de médecine du travail, Faculté René Descartes, Paris 5**

Les étiologies environnementales sont les plus fréquentes, avec comme facteur principal le tabac, responsable de 25 à 75 % des cas dans les pays industrialisés. La bilharziose endémique à *Schistosoma haematobium* entraîne des cancers épidermoïdes de la vessie du fait d'une inflammation chronique de l'épithélium. Parmi les traitements médicamenteux, les analgésiques contenant de la phénacétine, la cyclophosphamide, la chlornaphazine sont associés à des tumeurs urothéliales en cas de consommation massive, ainsi que les radiothérapies du petit bassin. L'eau de boisson peut aussi être en cause si elle conduit à ingérer plus de 80 µg par jour d'arsenic ou plus de 50 µg/l de trihalométhane.

En revanche, le tabagisme passif n'a pas fait la preuve d'un surrisque de cancer de la vessie, ainsi que la consommation excessive de café ou d'édulcorant, notamment de saccharine, et l'utilisation de teintures capillaires. Parmi les facteurs de protection contre le cancer de vessie, on retrouve une hydratation quotidienne d'au moins 2,5 litres et une forte consommation de fruits et légumes.

Les étiologies professionnelles, estimées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à 14,2 % des cas de cancers de vessie, sont essentiellement les amines aromatiques et les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP). Parmi les amines aromatiques, la benzidine, la 4-aminobiphényle et la β-naphtylamine sont classées cancérigènes catégorie 1 par l'Union européenne et la 4,4'-méthylène bis (2-chloroani-

line) (MBOCA ou MOCA) en catégorie 2. Les secteurs concernés sont :

- l'industrie du caoutchouc du fait de l'utilisation jusque dans les années 50 de la β-naphtylamine, mais aussi les nitrosamines en tant que produits de certaines réactions de vulcanisation ;

- l'industrie des colorants avec la benzidine, colorant historique, ayant permis à Rehn de décrire en 1895 les premiers cas de cancers de vessie. Sont aussi concernés les travailleurs des colorants azoïques. Des cas ont été décrits chez les ouvriers de la coloration des textiles ou des cuirs. En revanche, les études chez les coiffeurs sont plus discordantes. L'ortho-toluidine, expérimentalement cancérigène chez l'animal, a donné lieu à une réévaluation épidémiologique ;

- la plasturgie où plusieurs amines aromatiques, dont la MOCA, sont utilisées comme durcisseurs de résines ;

- les laboratoires de recherche où les amines aromatiques ont été utilisées jusque dans les années 80, exposant les travailleurs notamment lors des opérations de pesage des poudres ;

- enfin, un excès de cancer de vessie a été rapporté chez les ouvriers de la fabrication du pesticide chlordiforme du fait de leur exposition à la 4-chloro-ortho-toluidine.

Les expositions aux HAP se retrouvent notamment dans l'utilisation du procédé Söderberg dans l'industrie de l'aluminium, mais aussi dans les fonderies d'acier et de fonte et les cokeries.

Certaines études font suspecter un lien avec l'exposition aux fluides de coupe ou évoquent un rôle possible des nitrosamines. Sont aussi cités le perchloréthylène, la fabrication des fluorures de perfluoro-octane-sulfonyl. En revanche, les résultats concernant le trichloréthylène sont discordants.

## Expositions professionnelles et facteurs de susceptibilité génétique

**I. Stucker, Inserm U754, Villejuif**

La cancérogenèse repose sur plusieurs étapes : mutations dans les gènes du contrôle cellulaire, accumulation d'autres mutations, développement cellulaire en clone qui aboutit à la tumeur.

Les mutations sont en lien avec les capacités des individus à métaboliser et réparer les erreurs de codage. Par exemple, un produit chimique (X) introduit dans l'organisme est transformé en métabolite actif (X-OH) sous l'influence de divers gènes, lequel va produire des adduits ADN que l'individu aura ou non la possibilité de réparer.

Il existe une association modeste entre le polymorphisme des gènes de métabolisation et le risque cancérigène mais la fraction attribuable à ces facteurs de susceptibilité génétique est parfois non négligeable.

Les études sur le polymorphisme des gènes permettent d'avoir des connaissances plus précises sur les facteurs responsables du développement des cancers. Par exemple concernant la fumée de tabac, ce ne sont pas les mêmes éléments qui sont responsables du cancer de la vessie (amines aromatiques) ou du cancer du poumon (hydrocarbures aromatiques polycycliques).

En terme d'exposition professionnelle, il est de toute façon nécessaire de porter les efforts sur une prévention collective qui puisse bénéficier à toute la population concernée.

## Réalité industrielle et évolution de la prévention

*J.F. Certin, CRAM Pays de la Loire*

Plusieurs types d'évolution interviennent dans la modification des expositions aux produits cancérigènes pour la vessie.

D'une part l'utilisation des produits a évolué avec le déclin du recours au charbon et aux produits dérivés de la houille et avec les progrès de la chimie de synthèse des amines aromatiques.

D'autre part, la perception du risque a évolué : l'étiquetage des substances et préparations dangereuses date de la fin des années 60 et n'a cessé de faire des progrès depuis ; avant les années 80, l'évaluation des risques était très sommaire, le risque lié aux nitrosamines était quasiment ignoré ; les premières interdictions d'amines aromatiques datent de 1989 ; la qualité des informations disponibles dans les fiches de données de sécurité s'est nettement améliorée depuis une dizaine d'années ; l'obligation de l'évaluation des risques date de 1991 et celle du document unique de 2001.

Enfin, la prévention elle-même a évolué insistant notamment sur la suppression/substitution, particulièrement pour les agents cancérigènes et la prévention collective notamment lors de la conception des machines. Toutefois les équipements de protection individuelle sont encore trop souvent le seul moyen de prévention mis à disposition des salariés, la formation des salariés est peu pratiquée, la traçabilité des expositions n'a pas beaucoup progressée.

Si globalement les expositions ont baissé entre les années 50-70 et 2000, reste la question de la prise en compte des risques suspectés sans attendre le classement des agents manipulés en catégorie 1 ou 2 des agents cancérigènes.

## Évolution des expositions industrielles aux cancérigènes vésicaux

*P. Goutet, Laboratoire interrégional de chimie de l'Est, Vandœuvre*

Le groupe de travail s'est interrogé sur :

- les cancérigènes de la vessie connus à l'heure actuelle ;
- les environnements de travail dans lesquels ils peuvent être présents ;
- les expositions correspondantes passées et présentes ;
- et enfin les évolutions prévisibles des situations de travail.

Les connaissances médicales ont permis de retenir en priorité trois grandes familles de composés inquiétants quant à leur pouvoir cancérigène sur la vessie, les amines aromatiques (AA), les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) et les nitrosamines. D'autres composés sont aussi suspectés dans l'étiologie du cancer de la vessie, comme certains solvants ou composés chlorés. Le tabagisme passif en milieu professionnel serait aussi à évoquer.

Trois grandes périodes ont été délimitées :

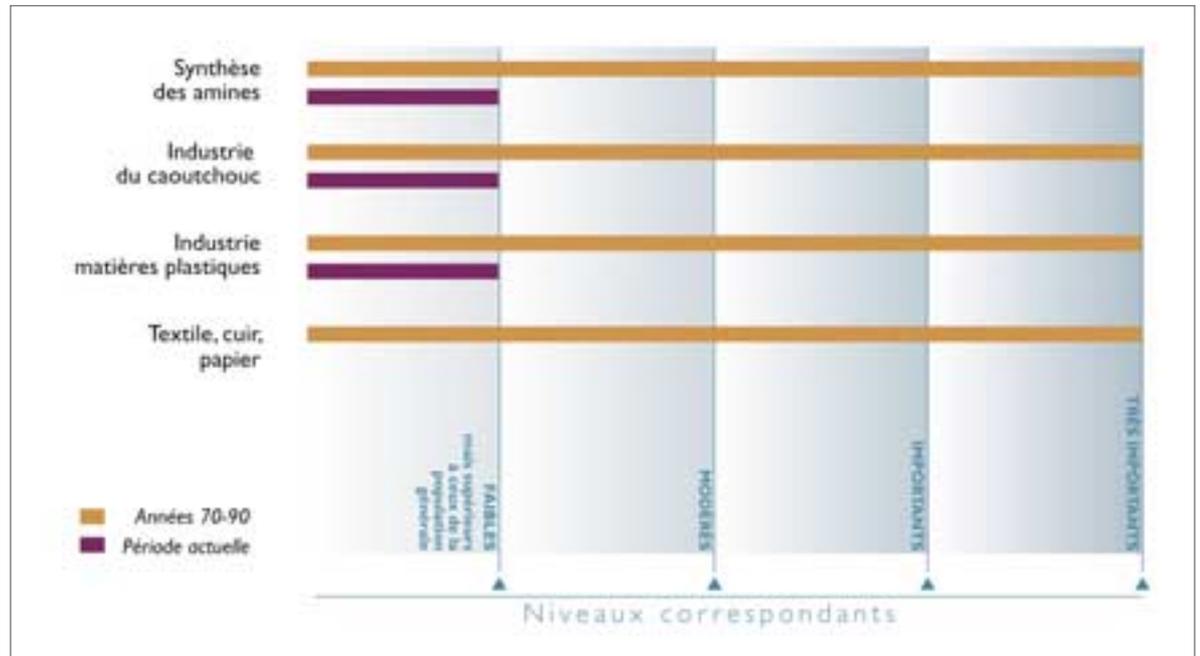
- les périodes reculées (avant 1950), pour lesquelles les connaissances sur les produits sont relativement sommaires, ainsi que celles sur les process, il n'y a pratiquement aucune donnée métrologique, les maladies signalées sont généralement lourdes ;
- les périodes anciennes (1950 à 1970), pour lesquelles existent des données relativement accessibles sur l'existence des produits et leur composition, les maladies sont un peu mieux connues, les données métrologiques restent pauvres et les indices biologiques d'exposition (IBE) inexistantes ;
- les périodes récentes (1980 à 2000), pour lesquelles il y a une meilleure connaissance des produits, les données métrologiques sont disponibles et exploitables malgré d'importantes lacunes, le contexte réglementaire est plus contraignant et les IBE sont en plein développement.

À partir de là, ont été recensés les secteurs et les types d'industrie employant des cancérigènes de vessie avec tentative de reconstituer l'évolution des niveaux d'exposition.

Ainsi les **amines aromatiques**, composés solides ou en solution, ayant une toxicité percutanée importante, ont été retrouvées dans (*figure 1*) :

- le secteur de la synthèse organique dans lequel les expositions sont liées aux campagnes de fabrication ;
- l'industrie du caoutchouc, dans laquelle les AA étaient utilisées comme accélérateurs ou antioxydants.

Fig. 1 : Évolution des niveaux d'exposition aux amines aromatiques.



Les postes exposés étaient surtout ceux de la pesée des ingrédients ;

- la plasturgie, dans laquelle l'exposition est liée à l'utilisation de la MOCA [4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline)] comme agent de réticulation des résines polyuréthane ou époxy ;
- l'emploi de substances colorantes notamment dans les secteurs du textile, du cuir et du papier pour lesquels les postes les plus exposés sont ceux de la pesée et du mélange des colorants ;
- les laboratoires de recherche dans lesquels l'utilisation des AA est sporadique, en quantités très faibles et dont l'exposition est maîtrisable ;
- enfin l'industrie des cosmétiques pour laquelle les données d'emploi sont difficilement accessibles.

Il n'est pas illusoire d'envisager une suppression définitive de l'usage des AA.

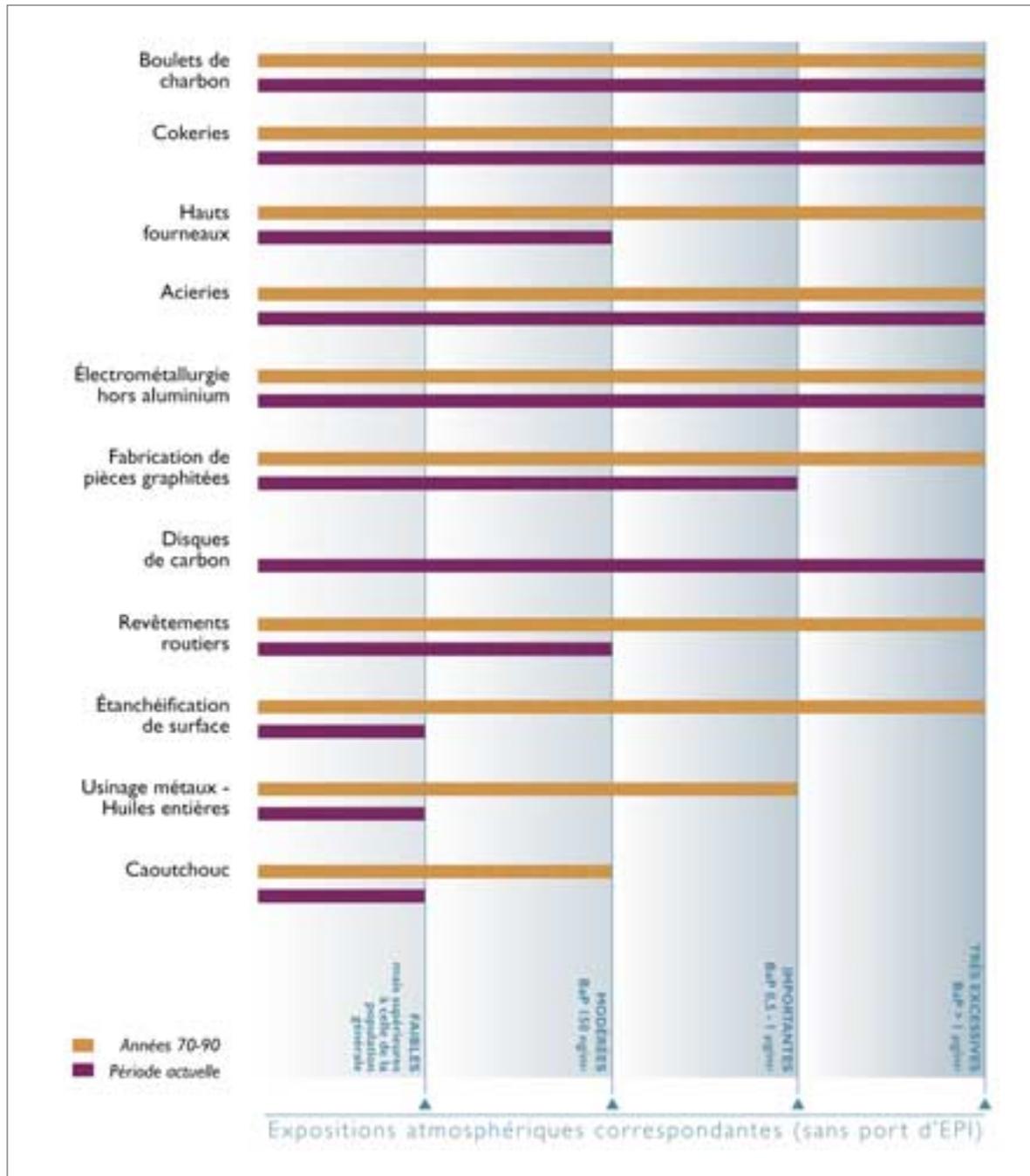
**Les hydrocarbures aromatiques polycycliques** se retrouvent dans les produits houillers, pétroliers, les résidus de combustion mais aussi dans les fumées de combustion, adsorbés sur les particules mais aussi dans de nombreux produits liquides et solides. La voie de pénétration est essentiellement respiratoire ou cutanée. Le port d'équipements de protection individuelle efficaces permet de nettement réduire l'exposition. Les HAP ont été retrouvés dans (figure 2) :

- l'industrie des boulets de charbon dans laquelle les postes exposés sont ceux de l'agglomération et le défumage et pour laquelle le risque va disparaître avec la fermeture de la dernière usine française ;
- les cokeries dans lesquelles les opérations les plus

polluantes (enfoueurs, opérateurs sommets de batterie, régleurs de portes) sont externalisées ;

- les hauts fourneaux dans lesquels est constatée une réelle réduction des émissions d'HAP par remplacement des masses de bouchage au brai de houille par des produits synthétiques ;
- les aciéries dans lesquelles la réduction des émissions, pour l'instant hypothétique, pourrait se faire par suppression des mastics à base de brai ;
- l'électrometallurgie (hors aluminium) pour laquelle les postes les plus exposés sont ceux de conduite de fours et de fabrication d'électrodes ;
- la fabrication des pièces graphitées ;
- la maintenance des disques de carbone pour laquelle les expositions pourraient être réduites par modification des systèmes épurateurs ;
- les revêtements routiers pour lesquels la suppression des goudrons de houille et l'utilisation des produits pétroliers a réduit l'exposition, même s'il reste des expositions ponctuelles encore importantes lors d'applications particulières ;
- l'étanchéification de surfaces pour laquelle la suppression des produits à base de brai dans les années 80 et l'utilisation de bitumes de pétrole ont réduit les expositions aux HAP ;
- l'usinage des métaux avec des huiles entières pour lequel la suppression des charges en HAP dans les huiles et l'amélioration des conditions de travail dans les ateliers ont réduit l'exposition aux HAP ;
- l'industrie du caoutchouc dans laquelle le risque est lié à l'utilisation d'huiles plus ou moins chargées en HAP ;

Fig. 2 : Évolution des niveaux d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, HAP.



- les secteurs du revêtement des tuyaux, de l'application de produits anticorrosion et la fabrication de pigeons d'argile sont à surveiller ;

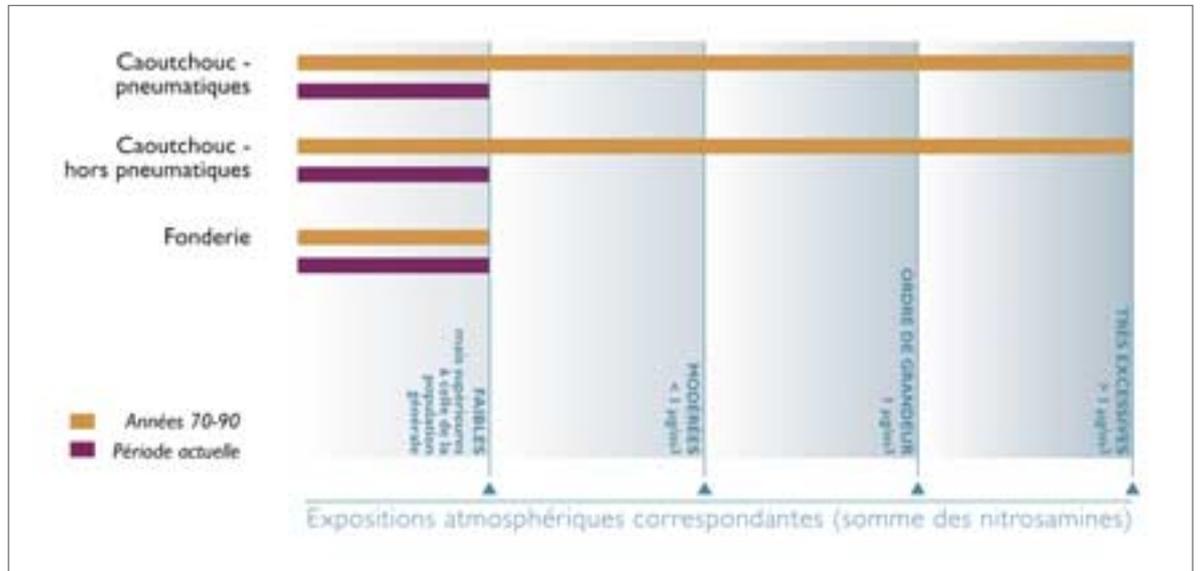
- tandis que des améliorations importantes ont été faites dans les fonderies de fonte, l'industrie du noir de carbone, le décoffrage du béton et les pigments et encres.

**Les nitrosamines** se forment quand il y a présence simultanée d'amines secondaires et d'un agent nitrosant (oxyde d'azote, nitrites). Ils sont soit volatiles soit

non volatiles et la voie de pénétration est respiratoire et/ou cutanée. Leur mise en évidence est assez récente. On les rencontre dans (*figure 3*) :

- l'industrie du caoutchouc où ils sont utilisés comme retardateurs de vulcanisation et où de nombreux accélérateurs de vulcanisation sont des précurseurs de nitrosamines, la réduction des expositions pouvant se faire par suppression de ces accélérateurs et de la vulcanisation en bains de sels ;

Fig. 3 : Évolution des niveaux d'exposition aux nitrosamines.



- les fonderies, notamment le procédé de noyautage Ashland (procédé de fabrication des moules), dans lesquelles la situation est stable ;
- l'industrie du poisson fumé, les salaisons et fumage de viandes ;
- la fabrication de la farine de poisson ;
- la synthèse de colorants azoïques ;
- la fabrication et l'épandage de liants routiers ;
- la mise en œuvre d'UDMH (combustible de la fusée Ariane IV).

Concernant **les solvants chlorés**, leur utilisation a été massive jusqu'en 1980 environ. Le trichloréthylène a été remplacé par le 1,1,1,-trichloréthane jusqu'à son interdiction pour cause environnementale, ce qui a conduit à la réintroduction du trichloréthylène.

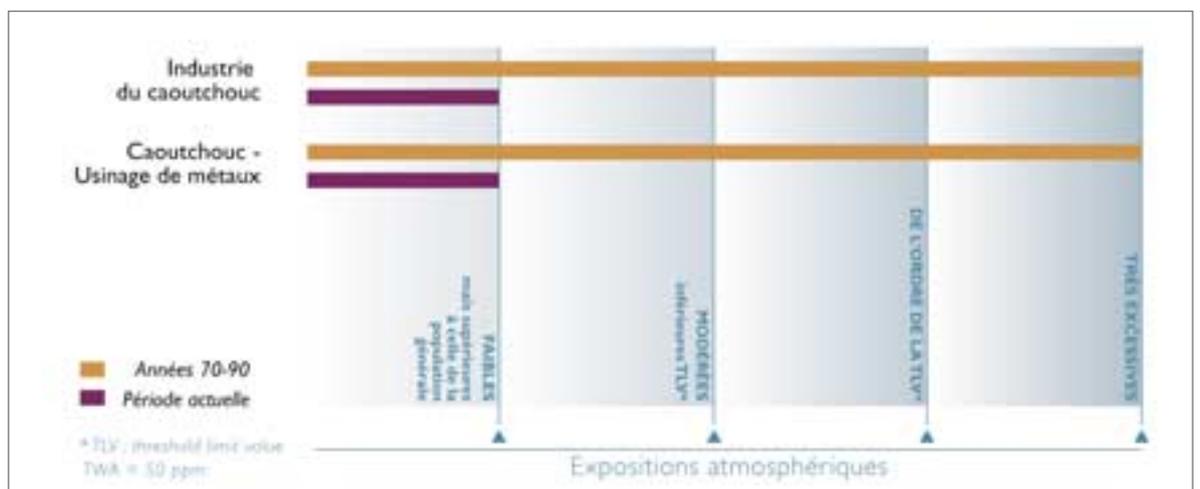
Celui-ci persiste dans l'industrie du caoutchouc et l'usinage des métaux (*figure 4*).

## Formation *in situ* de cancérogènes vésicaux

**B. Fontaine, médecin du travail, Lille**

Certains savons d'atelier contenant de l'hyposulfite de sodium peuvent réagir avec des colorants en dégageant des arylamines cancérogènes, liposolubles et ainsi facilement absorbables par les téguments. La li-

Fig. 4 : Évolution des niveaux d'exposition au trichloréthylène.



bération arylamines a été mise en évidence par des analyses en HPLC\* des colorants seuls, du savon seul, du mélange savon + colorants. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a été saisie pour étudier l'interdiction de l'indication de l'usage de ces savons en particulier dans les secteurs de l'imprimerie et de la teinturerie.

Il sera nécessaire d'étendre ces résultats à l'information des secteurs professionnels concernés, souvent également consommateurs de réducteurs utilisés à dessein pour le process, mais détournés de leur usage par les salariés pour se laver (ou plutôt se décolorer) les mains.

intervention, est de 130 ng/m<sup>3</sup> de B[a]P.

Ces constatations amènent plusieurs réflexions :

- l'interrogation systématique de la nature du revêtement des tuyaux ;
- l'abandon de l'oxycoupage ;
- l'abandon total de ces vernis à base de brai de houille ;
- le recours à une ventilation mécanique des chambres à vannes ;
- la mise en place d'un suivi médical avec dépistage des pathologies cancéreuses ;
- la rédaction de fiches d'exposition ;
- la délivrance d'attestations d'exposition au départ de l'entreprise.

\* HPLC : chromatographie liquide haute performance.

## HAP et travaux de maintenance sur réseaux d'eau potable

**D. Leroy, CRAM Normandie**

Suite à la reconnaissance de deux cancers de vessie comme maladies professionnelles chez des anciens salariés du service des Eaux géré par l'Agglomération de Rouen, le service HSE, assisté du médecin du travail, a recherché l'exposition aux HAP liée à l'emploi antérieur d'un enduit contenant du brai de houille.

Afin de protéger les tuyauteries d'eau potable de la corrosion, elles ont été enduites d'un vernis de protection à base de brai de houille. Ce produit a été abandonné en 2000.

Or, il s'avère que lors d'opérations de maintenance sur les réseaux, les opérateurs sont amenés à découper certaines tuyauteries par tronçonnage ou oxycoupage. Ils peuvent également réaliser des opérations de soudure à l'arc, et ce notamment dans des chambres à vannes. Il s'agit d'espaces confinés, souterrains, de plusieurs dizaines de mètres cube, disposant d'une trappe d'accès, seul orifice ouvert vers l'extérieur lors des opérations de maintenance.

Des prélèvements d'atmosphère ont été réalisés lors d'opérations ponctuelles de tronçonnage, soudage ou oxycoupage afin d'estimer l'exposition des opérateurs. Les résultats montrent des niveaux allant jusqu'à plus de 1 000 fois la valeur recommandée par la CNAMTS (150 ng/m<sup>3</sup> de benzo[a]pyrène). Ces concentrations ont été mesurées hors des protections respiratoires des salariés. Cependant, dès les premiers résultats connus, les salariés ont été dotés de masque à ventilation assistée, en lieu et place des masques jetables FFP3 auparavant à disposition.

La concentration relevée, sous le masque à ventilation assistée, sur un observateur présent dans la chambre à vannes lors de la première

## HAP dans la fabrication de l'aluminium

**G. Laffitte-Rigaud, médecin du travail, St-Jean de Maurienne**

L'abandon du procédé Söderberg à anode continue pour le procédé à anode précurée a permis de diminuer en 25 ans d'un facteur 290 l'exposition en benzo[a]pyrène. Sur la même période, les expositions en tour à pâte ont diminué d'un facteur 22, celles du brasage d'un facteur 42 essentiellement par des changements de procédés et la mise en place de capotages, d'aspirations...

La prévention individuelle fait appel à des demi-masques avec filtre combiné gaz-aérosols, ABE1P3, et des masques filtrants à pression positive. Le changement des vêtements de travail et des sous-vêtements est quotidien. L'hygiène corporelle est très stricte. Les locaux sociaux sont protégés vis-à-vis des HAP avec obligation d'y pénétrer en vêtements de ville.

La surveillance médicale se fait tous les 6 mois avec examen clinique, exploration fonctionnelle respiratoire et dosage annuel du 1-OH-pyrène urinaire.

## Cancer de vessie et expositions professionnelles : étude cas-témoins en Ile-de-France

**P. Andujar, Inserm U841, Créteil**

Dans le but d'évaluer la fréquence des cancers de vessie professionnels et la distribution des situations d'exposition, une enquête cas-témoins a été entreprise en Ile-de-France entre 1998 et 2004. Elle a concerné



Documents pour le Médecin du Travail N° 112 4<sup>e</sup> trimestre 2007

316 cas incidents masculins de cancer de vessie et 316 sujets témoins masculins appariés sur l'âge.

Chaque sujet a bénéficié d'un interrogatoire professionnel permettant le recueil d'informations sur la consommation de tabac et sur les expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), aux amines aromatiques (AA) et aux nitrosamines (NA).

De façon attendue, cette étude montre une relation dose-effet entre le tabagisme cumulé et le risque de survenue de cancer de vessie (OR variant de 1,97 à 11,66 selon le tabagisme). Une relation dose-effet a été observée entre la probabilité d'exposition/l'index cumulé d'exposition aux HAP et le risque de survenue de cancer de vessie après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac. Pour les expositions certaines, l'OR est de 2,31 (IC 95 % : 1,39-3,85). Pour les index cumulés d'exposition élevés, l'OR est de 1,93 (IC 95 % : 1,08-3,43). En revanche, aucune relation n'a été identifiée entre les AA ou NA et la survenue de cancer de vessie dans cette série.

## Connaissance des expositions et reconnaissance en maladie professionnelle

### A. Thébaud-Mony, Giscop 93

En Ile-de-France, le cancer de la vessie vient au 5<sup>e</sup> rang chez les hommes avec 1 603 nouveaux cas annuels et 491 décès annuels ; il arrive au 14<sup>e</sup> rang chez les femmes, avec 338 nouveaux cas et 165 décès annuels. Depuis 1980, l'incidence des cancers de la vessie est stable dans la population féminine. Il ne cesse d'augmenter chez les hommes.

Entre 2002 et 2006, une enquête menée dans 3 hôpitaux de la Seine-Saint-Denis a identifié 43 patients atteints d'un cancer de la vessie (dont 37 hommes et 6 femmes). Sur les 23 patients ayant eu une reconstitution de leur parcours professionnel, 20 ont été identifiés comme ayant été exposés aux cancérigènes. Un tiers d'entre eux a reçu un certificat médical initial (CMI) pour effectuer une déclaration en maladie professionnelle, 3 personnes l'ont faite et 1 seule a été reconnue.

La reconstitution de carrière a montré que chaque cas a occupé en moyenne 5,7 postes dans en moyenne 5,3 entreprises. Les expositions sont multiples et le secteur d'activité le plus souvent retrouvé est celui de la construction.

## Étude URCAM 2003 en Haute-Normandie

### C. Daigurande, CRAM de Normandie

Devant l'augmentation régulière des demandes de prise en charge au titre des affections longue durée (ALD) pour cancer de vessie sans augmentation du nombre de déclarations en maladie professionnelle (MP), l'Assurance maladie de Normandie a mis en place, depuis 2003, une recherche des expositions professionnelles. L'orientation vers une demande de reconnaissance est proposée par une équipe constituée de médecins-conseils, d'ingénieurs-conseils de la CRAM, de médecins du service de pathologie professionnelle du CHU de Rouen et d'un médecin-inspecteur du travail.

Parmi les 258 sujets inclus :

- 41 % ont été exposés au moins une fois à un facteur de risque professionnel ;
- 37 % des cas sont liés aux amines aromatiques : préparateurs teinture, chimistes en laboratoires, métiers exposant aux nitrosamines dans l'industrie du caoutchouc ;
- 63 % des cas sont liés à une exposition aux hydrocarbures polycycliques aromatiques : fondeurs, mécaniciens et chaudronniers en raffineries, salle des machines à bord, chaudières industrielles, ramoneurs et métiers du goudronnage à chaud ;
- 14,7 % des dossiers relèvent d'une déclaration de MP ;
- la sous-déclaration concerne les hommes exclusivement.

Au vu de ces résultats, plusieurs propositions d'actions sont faites :

- l'envoi systématique d'une lettre type au médecin traitant à la réception de la demande en ALD pour cancer de vessie, rappelant l'importance de rechercher une origine professionnelle ;
- communication auprès des généralistes et des urologues ;
- réflexion à mener concernant l'amélioration du suivi médical post-professionnel.

## Programme Cosmop

### B. Geoffroy-Perez, Institut de veille sanitaire, département santé-travail

Les objectifs du projet Cosmop sont de décrire les causes de décès selon la profession et le secteur d'activité et d'en surveiller l'évolution afin d'évaluer l'impact des facteurs professionnels sur la santé et d'orienter les politiques de santé en matière de risques professionnels.

L'étude s'appuie sur l'échantillon démographique permanent de l'INSEE. Entre 1968 et 1999, 490 décès par cancer de vessie chez des hommes ont été recensés. La mortalité relative par catégorie sociale retrouve un gradient social de mortalité pour cette cause mais les excès de mortalité observés pour les employés et les ouvriers ne sont pas significatifs. L'analyse par secteur met en évidence une surmortalité par cancer de la vessie dans le secteur du bâtiment et des travaux publics (RR = 1,4) et une sous-mortalité relative dans le secteur de l'agriculture (RR = 0,8).

## Gestion du risque

**F. Conso, Département universitaire de médecine du travail, Faculté René Descartes, Paris V**

L'encadrement réglementaire de la prévention du cancer de la vessie est particulièrement riche : à côté des textes généraux de protection de certaines catégories de travailleurs, s'appliquent toutes les dispositions générales de prévention contre les risques des expositions aux agents cancérigènes et des dispositions spécifiques à certaines nuisances, telle la limitation et l'interdiction d'emploi et de mise sur le marché de trois amines aromatiques de catégorie 1 et du 4-nitrodiphényle ainsi que l'interdiction programmée de certaines huiles de dilution pour pneumatiques en fonction de leur teneur en HAP.

Un texte spécifique datant de plus de 20 ans (arrêté du 5 avril 1985) introduit dans une instruction technique sur la surveillance médicale des salariés exposés aux substances susceptibles de provoquer une lésion maligne de la vessie la notion de surveillance biologique des expositions et celle de programme de dépistage en post exposition et en post professionnel. Étant donné la prédominance de la voie de pénétration cutanée des amines aromatiques et l'importance de cette voie pour les HAP, à côté de la surveillance météorologique des atmosphères de travail, la surveillance biologique des expositions par le médecin du travail a ici sa place : depuis le texte réglementaire de 1985, les progrès analytiques ont permis la mise au point de nouveaux indicateurs biologiques d'exposition aussi bien pour les amines aromatiques (MOCA urinaire) que pour les HAP (1-hydroxypyrene et 3-OH benzo[a]pyrene). Ces programmes de biomonitorage se heurtent cependant en France à différents obstacles de réalisation pratique, de coût, d'absence de valeurs biologiques de référence, même si des valeurs guides ont été proposées par l'INRS ou par différentes institutions étrangères.

Le suivi médical des salariés exposés ou ayant été exposés à des cancérigènes pour la vessie se pose égale-

ment en termes de dépistage de la maladie : un protocole de suivi est indiqué dans l'arrêté de 1985 et dans le protocole de surveillance post professionnelle du Code de la Sécurité sociale mais les tests (en particulier la cytologie urinaire) manquent de sensibilité. De nouveaux outils utilisés en urologie pour la détection précoce des récives des cancers de la vessie pourraient être proposés et ont fait l'objet de différentes expérimentations en milieu de travail. Ils doivent obéir aux exigences édictées par l'OMS et par la Haute Autorité de Santé et faire l'objet de recommandations professionnelles.

Ces recommandations doivent également répondre aux questions concernant les critères d'inclusion : quels salariés doivent en bénéficier ? quelle doit être la date de démarrage du programme de dépistage par rapport au début de l'exposition et avec quelle périodicité ?

La reconstitution des expositions passées aux différentes classes de cancérigènes vésicaux peut s'aider de questionnaires dérivés de ceux utilisés en épidémiologie. Ces mêmes questionnaires peuvent être proposés aux urologues pour retracer d'éventuelles expositions professionnelles passées lors du diagnostic de cancer de la vessie dans un but de prise en charge médico-légale de leur patient.

La réparation en maladie professionnelle des cas dépistés se fait au titre des tableaux 15 ter et 16 bis du régime général de la Sécurité sociale, ce dernier étant en cours de révision.

## Paramètres histologiques et moléculaires des tumeurs de vessie

**J.C. Pairon, Inserm U841 et université Paris-XII Créteil**

Les mutations des gènes FGFR3 et P53 définissent des voies distinctes de tumorigénèse vésicale. Les mutations du gène FGFR3 semblent plus fréquentes dans les tumeurs de bas grade, les mutations du gène P53 dans celles de haut grade infiltrantes. Les mutations de ces gènes pourraient-elles être une signature de l'exposition à certains cancérigènes ?

Dans une série préliminaire de 113 cas incidents de tumeurs vésicales (âge médian 64 ans) recrutés dans 5 hôpitaux d'Ile-de-France, tous les patients ont été interrogés afin de recueillir des informations sur leurs habitudes tabagiques et leurs expositions professionnelles aux HAP. Une technique de chromatographie liquide haute performance dénaturante (DHPLC), suivie d'un séquençage, a été employée pour rechercher les mutations de FGFR3 et de P53.

Des mutations de FGFR3 ont été observées chez 37 % des sujets et des mutations de P53 chez 21 % des sujets. Après prise en compte du tabagisme, il n'a pas été retrouvé de lien entre l'exposition professionnelle aux HAP et les mutations de FGFR3. En revanche les données de cette série suggèrent que l'exposition aux HAP pourrait influencer sur les mutations de p53.

## Étude prospective des facteurs de risques professionnels des cancers de vessie

**J.C. Fantoni, urologie, CHU Lille**

Le but de cette étude est d'évaluer les facteurs de risques professionnels, à partir d'une base de données des cancers de vessie couplée à une tumorotheque, pour déterminer des populations cibles à risque de développer ce type de pathologie. D'un point de vue clinique, l'étude cherche à associer les types d'exposition professionnelle reconnue avec une analyse tissulaire et biomoléculaire des tumeurs. L'intérêt est de proposer à ces professions des moyens de prévention adaptés et un dépistage plus précoce.

Depuis novembre 2005, cette étude prospective recense tous les patients atteints de tumeur de vessie pris en charge au CHU de Lille : une base de données (cliniques, histologiques et biomoléculaires) et une tumorotheque ont été créées et un questionnaire professionnel est administré (HAP, solvants chlorés, pesticides...).

En janvier 2007, 97 patients étaient recensés, 62 étaient inclus dans la tumorotheque, 23 questionnaires avaient été administrés dont 11 retrouvaient des expositions certaines. Un premier constat est la difficulté à intéresser les urologues à la question de la profession de leurs patients. Il semblerait par ailleurs qu'il y ait une corrélation entre des types histologiques agressifs et certaines expositions professionnelles.

## Une action de prévention pluridisciplinaire

**D. Beaumont, CRAMIF**

Dans une petite entreprise d'Ile-de-France fabriquant des joints de caoutchouc en polyuréthane, le médecin du travail a réalisé un examen urinaire à la recherche de MOCA [4,4'-méthylène bis (2-chloroani-

line)] chez tous les salariés utilisant cette résine. Cet examen a montré la contamination de tous les salariés, certains avec des niveaux allant jusqu'à 16 fois la valeur guide. Le médecin du travail a adressé ces salariés à la consultation de Pathologie professionnelle de Fernand Vidal pour un bilan médical plus complet, et le service Prévention de la CRAMIF a été sollicité. Une action en concertation a montré que de nombreux plans de travail étaient souillés et que les opérations de pesée et de chauffage de la MOCA étaient particulièrement contaminantes.

Un plan de prévention a alors été élaboré, principalement centré autour des points suivants :

- Améliorer l'hygiène générale de l'atelier, pour diminuer les contaminations cutanées par la peau, les vêtements, les surfaces de travail souillées.
- Remplacer la poudre par un gel pour diminuer la dispersion de la poussière de MOCA dans l'atelier.
- Chercher à substituer la MOCA par un durcisseur moins dangereux pour la santé.

La MOCA a été substituée par une autre amine aromatique non classée cancérigène, dont l'avantage est de s'utiliser sous forme liquide, ce qui supprime les sources de contamination liées à la dissémination des poudres. Toutefois des réserves d'ordre toxicologique s'imposent : si cette nouvelle amine n'est pas classée cancérigène, peut-être est-ce plus du fait du peu d'études réalisées que du fait de sa non toxicité, sa structure chimique proche de celle de la MOCA étant suspecte. De plus, aucun examen biométriologique n'est actuellement disponible. Le choix du chef d'entreprise sur ce produit non classé s'est donc accompagné des mêmes niveaux de recommandations de la part des préventeurs que celles préconisées avec la MOCA, pour atteindre le niveau d'exposition le plus bas possible.

## Salariés exposés à la dichlorobenzidine

**J.F. Gehanno, Consultation de pathologie professionnelle, CHU Rouen**

La dichlorobenzidine (DCB) est classée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en cancérigène probable. Dans une entreprise synthétisant ce composé et un pigment (Yellow 12) dérivé de la DCB, des cancers de vessie ont été observés ces 10 dernières années ainsi que des contaminations fréquentes des salariés par la DCB, avec des taux urinaires pouvant atteindre 300 ppb. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'exposition actuelle à la DCB et de réaliser un dépistage de lésions vésicales avec un nouveau test de dépistage combinant la cytologie uri-

naire et une technique immunocytochimique utilisant des anticorps monoclonaux.

Les 61 salariés exposés à la DCB ont été inclus. Deux séries d'échantillons d'urine ont été prélevées durant une période d'activité standard et à l'issue d'une période de non exposition de 1 mois. La contamination des salariés était évaluée à l'aide du test d'Ames et des mesures de DCB urinaire. Le jour du prélèvement, les salariés devaient remplir un questionnaire concernant leurs conditions de travail et les facteurs potentiels de confusion du test d'Ames\*\*.

Respectivement 48 et 47 salariés ont bénéficié de l'évaluation de l'exposition et du dépistage de lésions vésicales malignes. L'ancienneté moyenne était de 12,5 ans. Sept salariés avaient un test d'Ames positif avec pour 4 d'entre eux une tendance significative entre la période de non exposition et la période d'exposition. La DCB a été détectée dans 4 échantillons d'urine. Aucune lésion vésicale n'a été détectée, en dépit de la sensibilité élevée de l'approche utilisée. L'analyse des questionnaires a révélé un besoin réel d'amélioration de l'hygiène industrielle (lavage des mains, tabagisme).

## Dépistage par cytométrie analytique

**F. Conso, Service de pathologie professionnelle, Hôpital Cochin, Paris**

La détection précoce des tumeurs de la vessie peut être facilitée par l'identification de cellules anormales exfoliées dans les urines des personnels exposés ou ayant été exposés à des substances suspectes de cancérogénicité vésicale. Les textes réglementaires font appel à la cytologie conventionnelle, examen dont la sensibilité est insuffisante, ce qui en fait un médiocre test de dépistage.

L'objectif de l'étude est d'évaluer, pour le dépistage en milieu professionnel, l'intérêt en termes d'acceptabilité et de coût de la cytométrie analytique par analyse d'images, technique reposant sur la mesure par analyse d'images du contenu en ADN cellulaire (ADN ploïdie). La supériorité de ce test par rapport à la cytologie conventionnelle, en termes de sensibilité et de spécificité, est déjà démontrée dans la littérature.

En termes de faisabilité et d'acceptabilité, cette nouvelle méthode dans les programmes de suivi des salariés anciennement exposés aux amines aromatiques pose peu de problèmes de réalisation pratique, le recueil du prélèvement étant le même que pour l'examen cytologique classique prévu par la réglementation. C'est un examen non invasif pour le salarié.

En termes de coût, la cytométrie par analyse d'images a un coût équivalent à celui de la cytologie

classique à laquelle elle pourrait donc se substituer.

Concernant l'interprétation de la cytométrie par analyse d'image, le seuil de positivité fixé dans l'étude paraît a posteriori trop faible. Cette interprétation devrait être maintenant guidée par les recommandations du consensus des anatomopathologistes.

Cette étude a permis aussi de mettre en évidence le rôle de l'infirmière pour gérer les premières informations données au salarié.

## Exposition professionnelle aux AA et polymorphisme génétique de l'enzyme NAT2

**L. Fontana, Institut de santé au travail, Clermont-Ferrand**

À côté des facteurs de risque connus du cancer de la vessie, comme des expositions chimiques professionnelles, une susceptibilité individuelle est évoquée. L'enzyme N-acétyl-transférase (NAT2) est impliquée dans la détoxification d'agents chimiques, comme les amines aromatiques (AA). L'existence de certains polymorphismes du gène de NAT2 définit le phénotype acétyleur d'un individu. Les individus européens acétyleurs lents présenteraient un risque supplémentaire de cancer de la vessie de 30 à 40 % par rapport aux acétyleurs rapides.

Après l'avis favorable du comité d'éthique local, une étude cas-témoins a été réalisée, incluant, après consentement éclairé, des sujets de sexe masculin et d'origine caucasienne. Les cas présentaient des cancers de la vessie, confirmé par examen anatomo-pathologique, les témoins, un adénome de la prostate. Un questionnaire a recueilli des informations sur les facteurs de risque non professionnels et le curriculum laboris. Les professions ayant exposé les salariés à des AA ont été distinguées dans l'analyse. Après extraction de l'ADN des prélèvements sanguins, les polymorphismes du gène de NAT2 de chaque sujet ont été déterminés par la méthode PCR quantitative.

Début 2007, 51 cas et 45 témoins avaient été recrutés. Hormis pour le tabagisme (94 % des cas sont fumeurs ou anciens fumeurs contre 71 % chez les témoins), aucune différence significative n'a été retrouvée pour les données socio-démographiques et les facteurs de risque non professionnels. Vingt cas (39,2 %) ont exercé une profession susceptible de les avoir exposés à des AA contre 26,6 % des témoins. Parmi les 20 cas ayant été exposés à des AA, 10 (50 %) sont des acétyleurs lents contre 4 parmi les témoins (33 %).

\*\* Test d'Ames : test de mutagenèse, basé sur l'utilisation de souches bactériennes.

Ces résultats sont préliminaires et doivent être confirmés par un effectif plus grand. Néanmoins, en accord avec la littérature, ils évoquent un risque plus élevé de développer un cancer de la vessie chez les sujets acétyleurs lents et exposés à des AA.

## Repérage de l'origine professionnelle des tumeurs de vessie

**S. Arnaud, Observatoire régional de santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille**

Le Système d'information en santé, travail et environnement Provence-Alpes-Côte-d'Azur (SISTE-PACA) est une démarche dédiée à tout médecin généraliste ou spécialiste. Ses buts sont de :

- sensibiliser les médecins aux problèmes de santé liés au travail ;
- décloisonner les relations entre médecine préventive et médecine de soins ;
- aider le médecin praticien à identifier les patients et les situations à risque, à faire le lien entre maladie et métier exercé afin d'améliorer le repérage et, le cas échéant, la déclaration des maladies professionnelles dans sa pratique quotidienne.

Le risque de décès par cancer de la vessie est significativement plus élevé en région PACA que la moyenne métropolitaine. Parmi tous les départements métropolitains, le taux maximal est observé chez les hommes dans les Bouches-du-Rhône et chez les femmes dans les Alpes-de-Haute-Provence. De 1980 à 1993, la mortalité par cancer de la vessie enregistrée dans cette région est restée relativement stable. Ce

n'est qu'à partir de 1994 qu'une diminution est observée (-15 % au cours des dix dernières années).

D'après les estimations de l'Institut de veille sanitaire et les données de déclaration annuelle de maladies professionnelles en France, sur 100 cancers de vessie d'origine professionnelle, un seul ferait l'objet d'une déclaration. De plus, même si le tabac est le principal facteur de risque, l'exposition à certains facteurs professionnels peut aussi favoriser la survenue des tumeurs de vessie et potentialiser les effets du tabac.

Suite à ces constats, une sensibilisation des urologues de la région PACA a été décidée : le SISTE-PACA a élaboré une fiche de conduite à tenir sur les tumeurs de vessie, en collaboration avec les professeurs d'urologie du CHU de Marseille et le responsable du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU). La démarche du SISTE-PACA a été présentée lors de séminaires organisés par la Société d'urologie du Sud-est Félix Guyon. A partir de la fiche sus-citée, le groupe a édité une brochure en collaboration avec l'AFU, envoyée à tous les urologues de PACA et de Corse en avril 2006. L'action a été évaluée en automne 2006.

Les rencontres pluridisciplinaires ont permis de souligner les divergences d'interprétation de la cytologie urinaire dans le cadre du dépistage individuel d'une tumeur de vessie entre les urologues et la majorité des médecins du travail : les premiers préconisent un examen anatomopathologique, les seconds une recherche d'hématurie microscopique. Un avis d'experts a été demandé au comité de cancérologie de l'AFU. Dans l'attente, les recommandations sur le dépistage individuel pour les médecins généralistes qui figurent dans la fiche « Tumeur de vessie » restent minimalistes (recherche d'hématurie). Elles devront donc être mises à jour en temps voulu.

### Points à retenir

**La vessie est la deuxième localisation des cancers d'origine professionnelle après le poumon.**

**43 % des cancers surviennent avant 64 ans, c'est-à-dire pendant l'activité professionnelle.**

**L'examen clé pour le diagnostic de cancer de la vessie est la cystoscopie.**

**Les étiologies environnementales sont les plus fréquentes avec comme facteur principal le tabac.**

**Les étiologies professionnelles viennent en deuxième position. Estimées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à 14,2 % des cas de cancers de vessie, ce sont essentiellement les amines aromatiques (notamment la MOCA), les hydrocarbures polycycliques aromatiques et les nitrosamines.**

**La reconstitution des expositions passées est difficile en raison du nombre de substances et des multiples milieux professionnels impliqués.**