

POINT DE REPÈRE

EN FINIR AVEC LE CANCER DE LA VESSIE EN MILIEU PROFESSIONNEL

► Michel HÉRY,
INRS, Direction scientifique
► Françoise CONSO,
Professeur émérite, Université Paris V
► Pierre GOUTET,
Laboratoire Interrégional de Chimie de l'Est

Selon certaines sources, entre 625 et 1 110 cancers de la vessie seraient attribuables annuellement en France à une exposition professionnelle. Ces chiffres situent cette pathologie au deuxième rang, derrière le cancer du poumon. Certaines amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des agents étiologiques prouvés. Le rôle des nitrosamines ou des solvants chlorés est plus discuté. L'évolution de l'utilisation de ces produits au cours des trente dernières années a été étudiée. Elle montre que les alertes (ou certaines décisions réglementaires) ont porté leurs fruits : forte diminution de l'utilisation de certaines amines aromatiques, des produits houillers, meilleure qualité des fluides d'usinage, etc. Pour autant, des pistes de progrès doivent encore être explorées. C'est pourquoi l'INRS a pris l'initiative de réunir les spécialistes français de la question dans des groupes de travail spécialisés. Les résultats de leurs travaux seront présentés au cours de journées d'étude en mars 2007. Ces journées seront aussi l'occasion d'engager un débat sur la prévention et le dépistage de ce cancer en milieu professionnel.

LE PTI «CANCERS PROFESSIONNELS»

L'INRS a créé en 2003 les PTI (Projets Transversaux Institutionnels) en les définissant comme des actions de nature pluri-métiers qui élargissent les projets études et recherches à des activités plus orientées sur la formation, l'information et la communication. A ce titre, ils montrent également une volonté d'affichage fort de la part de l'Institut. Cette création part également du constat que l'INRS ne saurait couvrir seul le champ des compétences et des connais-

sances nécessaires pour assister, sur tous les sujets, tous les partenaires des entreprises. Il est donc nécessaire de constituer des réseaux tant internes qu'avec d'autres centres de compétence afin de compléter les capacités de l'Institut dans les domaines où une demande d'assistance s'exprime dans le monde du travail.

Un PTI «Cancers professionnels» a été créé en janvier 2005. Compte tenu du fort investissement de l'INRS depuis de nombreuses années dans cette thématique (toxicologie, épidémiologie, mesurage des expositions, proposition

des produits de substitution, aménagement des postes de travail, etc.) et du contexte, dans lequel cette création intervenait marqué par un fort investissement des pouvoirs publics¹, l'accent a été mis sur des actions pour lesquelles l'Institut pouvait apporter une réelle plus value. Deux actions prioritaires ont été retenues :

- la création d'un bulletin électronique consacré à la prévention du cancer professionnel ;
- une action spécifique consacrée à la prévention du cancer de la vessie en milieu professionnel.

Les motivations de cette action «Cancer de la vessie» et les premières initiatives prises dans ce cadre sont décrites dans cet article. Le bulletin électronique fera l'objet d'une autre présentation quand son cahier des charges aura été défini précisément.

LE CANCER DE LA VESSIE EN MILIEU PROFESSIONNEL

Dans une étude consacrée à l'estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France, E. Imbernon arrive à un chiffre de 625 à 1110 cas annuels de cancers de la vessie attribuables à des expositions professionnelles annuellement [1]. Dans la littérature internationale, la part des cancers de la vessie imputables à une exposition professionnelle est estimée de 5 à 25 % du total de cette pathologie selon les auteurs. C'est en tout cas le deuxième site pour l'incidence des cancers en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis (après le cancer du poumon).

Une étude pilotée par l'URCAM (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie) de Haute-Normandie a porté sur les 293 personnes ayant demandé à bénéficier d'une exonération du ticket modérateur pour cancer de la vessie (indépendamment de toute considération de possible exposition professionnelle). Finalement, 258 d'entre eux ont été inclus dans l'étude qui a consisté notamment à rechercher une éventuelle origine professionnelle sur la base des données d'exposition professionnelle par une équipe constituée de médecins-conseils, d'ingénieurs-conseils, de médecins du service de pathologie pro-

fessionnelle du CHU de Rouen et d'un médecin-inspecteur du travail. Pour environ 15 % des dossiers, il existait une possibilité de déclaration en maladie professionnelle sur la base des deux seuls tableaux existant (15 ter : amines aromatiques et 16 bis : goudrons de houille) [2].

Plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées au cancer de la vessie. Une étude cas-témoins multi-centrique menée dans cinq régions françaises à fortes implantations industrielles (mines, chimie, textile, métallurgie, caoutchouc) a montré des liens possibles avec l'exposition aux solvants chlorés, huiles et graisses industrielles, fumées de soudage, poussières de charbon et d'oxydes métalliques (après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac) [3]. Une étude complémentaire, effectuée selon une méthodologie proche et consacrée à des travailleurs soumis à des expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), considérés sous les angles des fumées de combustion et des fluides de coupe utilisés pour l'usinage des métaux, aboutit à des résultats analogues avec des rapports de cote («odds ratio») significatifs respectivement de 2,3 et 2,6 [4].

Pour un certain nombre de produits, il existe un consensus quant à leur cancérogénicité (prouvée ou fortement suspectée). C'est le cas en particulier pour plusieurs amines aromatiques. Parmi elles, des composés aujourd'hui interdits à l'utilisation industrielle comme la benzidine ou la β -naphtylamine et leurs sels. Mais aussi pour des composés qui sont encore utilisés dans l'industrie française comme la MBOCA (4,4'-méthylène-bis-o-chloroaniline) ou la MDA (4,4'-méthylènedianiline). De même, la cancérogénicité des HAP, présents dans différents produits d'origine houillère (comme les brais ou les huiles), dans les électrodes utilisées pour la fabrication de l'aluminium ou, à une certaine époque, dans les fluides d'usinage, est aujourd'hui admise par les experts. Les opérations de vulcanisation du caoutchouc sont également considérées comme des procédés susceptibles de causer le cancer de la vessie, sans que les agents étiologiques aient toujours été identifiés précisément. Au-delà du rôle des amines aromatiques, celui des nitrosamines est suspecté. Ces composés sont susceptibles de se former quand une amine secondaire est mise en présence d'un produit nitrosant, c'est-à-dire

une molécule qui peut libérer des oxydes d'azote réagissant avec l'amine secondaire.

Le rôle des solvants chlorés ou des pesticides est plus discuté. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses et contradictoires. En outre, dans le cas d'une pathologie souvent curable quand elle est détectée rapidement, comme l'est le cancer de la vessie, les études de mortalité peuvent ne pas être les plus adaptées pour mettre en évidence d'éventuelles augmentations du nombre de ce cancer : le sujet peut en effet décéder d'une autre pathologie et l'incidence du cancer de la vessie peut être minorée.

LES CANCERS D'AUJOURD'HUI SONT LE RÉSULTAT DES EXPOSITIONS D'HIER

Pour le cancer de la vessie, comme pour la plupart des autres pathologies cancéreuses, il existe un temps de latence d'au moins dix ans entre l'exposition professionnelle et l'apparition de la maladie. Il est donc difficile d'estimer à court ou moyen terme les progrès qu'apporte la prévention au poste de travail en termes de diminution du nombre de pathologies. Pour autant, il est intéressant de recueillir des données sur les quantités de cancérogènes (avérés ou suspectés) utilisées au cours des années antérieures, ainsi que sur les conditions industrielles dans lesquelles ces substances ont été mises en œuvre. C'est ainsi que, dans le cadre du Plan santé travail (PST), l'INRS a effectué en 2005 une étude consacrée aux conditions d'utilisation d'un certain nombre de ces produits au cours des trente dernières années². L'objectif était de voir comment l'industrie avait pris en compte les évolutions de la législation et les données des études toxicologiques ou épidémiologiques et comment elle avait adapté ses pratiques. Les résultats complets de cette étude seront publiés au cours de l'année 2006 ; nous nous limiterons dans le cadre de

¹ Plan cancer du gouvernement, Plan national santé environnement, Plan santé travail, groupe Prévention du cancer professionnel de la CNAM-TS : autant d'initiatives dédiées ou dans lesquelles la lutte contre le cancer tient une place importante et auxquelles l'INRS apporte son concours.

cet article à la présentation de quelques résultats exemplaires ou significatifs. En outre, pour des raisons de coût et de temps, ce n'est pas l'ensemble des substances potentiellement concernées qui a été considéré dans l'étude, mais quelques unes choisies pour leur représentativité : les principales familles (amines, composés susceptibles de contenir des HAP, etc.) étaient représentées dans la liste étudiée et à l'intérieur de ces familles, le choix a été guidé par la volonté de sélectionner les plus représentatives en termes de toxicité et d'usage industriel.

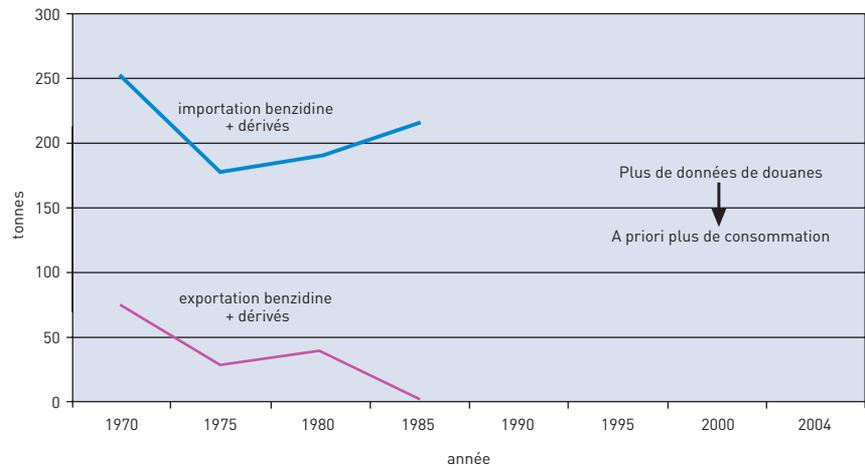
LES AMINES AROMATIQUES

Trois amines aromatiques (la benzidine, la β -naphtylamine et la 4-amino-biphényle) et leurs sels et le 4-nitrodiphényle, ainsi que ses dérivés, sont interdits à la production et à l'utilisation depuis 1989. En fait comme le montre la *Figure 1* établie à partir des statistiques de l'administration des Douanes, les industriels avaient largement anticipé la décision de l'Etat puisque tout mouvement commercial sur ces produits avait cessé au milieu des années 1980. On peut donc logiquement considérer que, à part une utilisation résiduelle des stocks, leur utilisation industrielle avait cessé en France plusieurs années avant leur interdiction.

Un phénomène analogue est observé pour les autres substances concernées par l'interdiction, dont la \leq -naphtylamine et ses sels, dont tout signe de mouvement commercial notable disparaît dans les statistiques au début des années 1980. Cet abandon est corroboré par des témoignages recueillis auprès d'industriels et de spécialistes de santé au travail. A partir de cette période, ils ne sont plus utilisés sauf dans quelques laboratoires de recherche. On peut donc considérer que les expositions professionnelles à ces composés ont cessé en France dans le secteur industriel depuis une vingtaine d'années.

D'autres amines aromatiques ne sont pas visées par cette interdiction, mais seulement par des interdictions de mettre sur le marché à usage du public et une restriction à l'usage industriel. C'est, par exemple, le cas de la MBOCA (4,4'-méthylène-bis-o-chloroaniline).

FIGURE 1



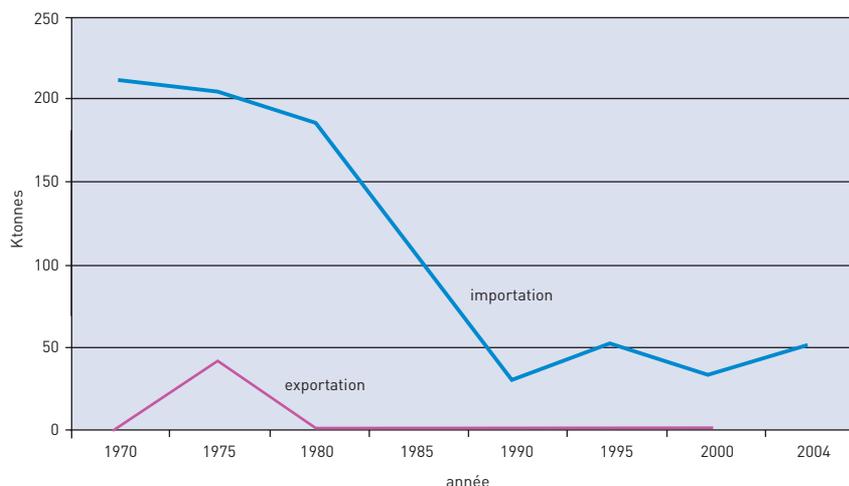
C'est un durcisseur dans l'industrie des polyuréthanes, utilisé pour l'essentiel en mécaplasturgie, même si quelques autres utilisations limitées ont pu être signalées. Nous avons retrouvé la trace d'au moins une activité de synthèse de cette molécule en France au début des années 1980 dans des conditions d'exposition importante pour les travailleurs (cassage du produit de synthèse à la masse avant broyage et ensachage dans des installations inadaptées). Ses propriétés toxicologiques ayant été largement décrites par les préventeurs depuis une trentaine d'années, plusieurs entreprises ont procédé à sa substitution au cours des années 1980 et 1990. La consommation française aujourd'hui est limitée à 150 tonnes, entièrement importées d'Asie. Cinq usines l'utilisent encore pour un effectif d'environ 500 travailleurs. La plupart d'entre elles ont procédé à la substitution de la MBOCA par l'Etacure ou le DEDTA (diéthyle toluène diamine). Cependant ces produits de substitution étant beaucoup plus coûteux (prix de l'ordre de quatre fois plus élevé) et ne répondant pas toutes les caractéristiques techniques obtenues grâce à la MBOCA, certaines entreprises sont encore réticentes à procéder à la substitution. Sur la base de l'estimation des employeurs, on arrive aujourd'hui à un nombre de salariés, entre 30 et 40, directement exposés sur les chaînes de production utilisant la MBOCA compris. Compte tenu du critère (probablement trop restrictif) défini pour l'exposition par les employeurs («l'exposition ne concerne que le personnel intervenant au tout début du processus de fabrication») et des activités de maintenance et de nettoyage non prises en compte, un chiffre d'une centaine de personnes paraît plus vraisemblable. Pour autant,

sur la période de référence de trente ans que nous avons définie pour l'étude du PST², le nombre de personnes exposées a très fortement diminué en France, passant de plusieurs centaines (peut-être un millier) à une centaine. Ce progrès est dû à une prise de conscience des risques encourus qui s'est traduite par une diminution du nombre d'entreprises concernées et une amélioration des conditions de travail, concomitantes à une amélioration de la productivité qui a diminué le nombre de personnes potentiellement exposées.

Une évolution analogue est observée pour la dibenzylamine, un retardateur de vulcanisation utilisé dans l'industrie du caoutchouc, dont la consommation, d'environ une centaine de kilogrammes, est en train de disparaître en France.

² Le recueil des données a été effectué par la société Alcedim grâce à un financement assuré par le Ministère du Travail, dans le cadre de l'exercice 2005 du Plan santé travail. Globalement, dans un premier temps, une revue de la littérature (publications, livres, bases de données) a permis de déterminer les secteurs et les tonnages d'utilisation des produits choisis pour l'étude. Ces données ont été confirmées par une série d'entretiens réalisés avec des experts issus du monde de l'industrie et des experts impliqués dans la prévention du risque chimique. Dans un second temps, une reconstitution plus fine a été effectuée, basée sur les mêmes techniques, pour obtenir des données sur un nombre plus limité de secteurs d'activité et de produits (il est apparu qu'un certain nombre d'entre eux, figurant sur la liste initiale, n'avait plus qu'un usage confidentiel, voire plus d'usage industriel du tout).

FIGURE 2



LES AMINES ALIPHATIQUES

Ainsi que nous l'avons indiqué précédemment, à la différence des amines aromatiques, les amines aliphatiques ne sont pas soupçonnées de cancérogénicité. Nous avons donc souhaité considérer en parallèle l'évolution de l'utilisation d'amines primaires ou tertiaires d'une part et celle d'amines secondaires d'autre part, les amines secondaires étant susceptibles, à la différence des autres, de donner naissance, en présence de composés nitrosants, à des nitrosamines cancérogènes. Il s'agissait de déterminer si le fait qu'une molécule soit susceptible de réagir avec un autre composé pour donner naissance à un cancérogène avait une incidence sur son utilisation industrielle. Mais le marché des produits chimiques étant évolutif, il fallait aussi comparer l'utilisation de ces molécules pouvant, après réaction chimique, conduire à la formation de cancérogènes à celle de produits voisins, aux propriétés techniques similaires, mais ne pouvant conduire à la formation de cancérogènes.

Les résultats de l'enquête ne mettent pas en évidence de tendances très nettes. Pour autant, le cas particulier de la diéthanolamine mérite que l'on s'y arrête. En effet cette molécule, dont environ 20 000 tonnes sont consommées annuellement en France, a trois secteurs d'utilisation principale :

- l'industrie de la détergence pour la fabrication d'éthanolamides,
- le traitement des gaz acides,
- l'industrie du lubrifiant en tant que stabilisant des huiles de coupes.

Les entretiens menés avec les professionnels montrent qu'ils considèrent la diéthanolamine comme un produit industriel en déclin. Ainsi, alors qu'elle est encore assez couramment employée dans le domaine de la détergence, une application voisine, son utilisation a pratiquement disparu dans le secteur des cosmétiques. En effet, sa capacité à former potentiellement des nitrosamines est citée comme un facteur favorisant sa substitution par la monoéthanolamine. De la même façon et pour les mêmes raisons, les constructeurs automobiles proscrivent l'utilisation de la diéthanolamine dans les fluides de coupe. Le discours d'alerte des préventeurs a donc bien une influence sur les pratiques des professionnels, même si on voit bien, dans l'exemple des secteurs de la détergence et des cosmétiques, qu'elle reste limitée : les produits cosmétiques sont en contact direct avec la peau et pour des raisons d'image, l'industrie proscrit l'utilisation de la diéthanolamine. En revanche, l'utilisation de ce produit reste significative (même si elle est en déclin) dans le domaine de la détergence où les problèmes d'image sont moins prégnants.

DES DÉRIVÉS DE LA HOUILLE : LE BRAI ET LES HUILES

Le déclin de la production de charbon en Europe occidentale a conduit à une large substitution de ces substances par des dérivés pétroliers, moins riches en HAP. Pourtant, les composés houillers

sont encore utilisés mais leur consommation semble avoir atteint un palier relativement stable. Ainsi, 65 000 tonnes environ de brai sont consommés tous les ans en France, et si on enregistre une légère tendance à la baisse, elle est davantage due à une délocalisation de l'outil industriel vers des pays tiers qu'à une substitution des matériaux eux-mêmes. La Figure 2 montre cette stabilité : la dernière distillerie de goudron française ayant fermé en 2004, la consommation française est désormais égale aux importations.

La consommation d'huiles d'origine houillère est d'environ 25 000 tonnes par an en France. Elles sont surtout utilisées pour des travaux de voirie, pour le fluxage du bitume, voire en remplacement partiel du brai dans la fabrication d'électrodes.

L'essentiel de la consommation du brai est destiné à la fabrication d'électrodes, utilisées notamment pour la production d'aluminium. Leur utilisation est également susceptible d'exposer des travailleurs aux HAP.

La baisse de la consommation de ces dérivés houillers a été spectaculaire au cours de ces trente dernières années. A la fermeture des cinq usines de production françaises est venu s'ajouter l'effondrement des importations aujourd'hui stabilisées. Il est indubitable que l'exposition correspondante aux HAP a également été réduite, même si les produits pétroliers n'en sont pas exempts.

UN CAS PARTICULIER : LES FLUIDES DE COUPE

Les fluides de coupe sont classés en deux grandes familles :

- les huiles entières provenant d'huiles de pétrole ou d'huiles de synthèse, principalement utilisées quand le besoin de lubrification est prépondérant ;
- les fluides aqueux, sous forme d'émulsions et de solutions, quand ce sont les propriétés réfrigérantes qui deviennent prépondérantes.

Actuellement, ce sont encore les huiles entières qui occupent la plus grosse part du marché français avec 54 % du tonnage utilisé. Les évolutions respectives des tonnages utilisés au cours de ces 35 dernières années sont représentées sur la Figure 3.

Comme on l'a vu précédemment, la prévention a fait de gros progrès dans la formulation de ces fluides de coupe :

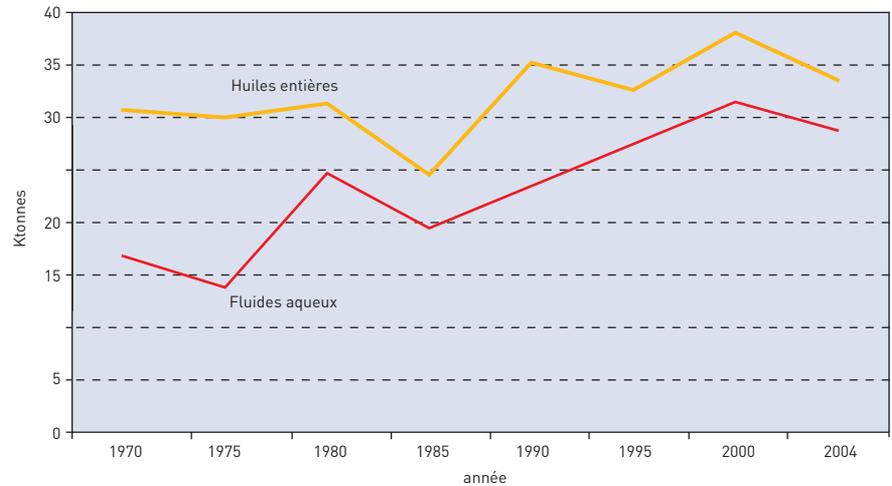
- les huiles entières utilisent des dérivés pétroliers plutôt que des dérivés houillers, mieux raffinés et appauvris en HAP ;
- la diéthanolamine est de plus en plus souvent abandonnée comme agent tampon dans les fluides aqueux ;
- les dérivés nitrés sont absents dans ces formulations.

Ainsi, des progrès très nets ont été accomplis au cours de ces trente dernières années puisque l'exposition des travailleurs aux composés cancérigènes contenus dans les fluides de coupe a été fortement réduite. Pourtant, malgré cette évolution, l'utilisation de ces derniers reste un sujet de préoccupation en hygiène industrielle puisque des analyses montrent, pour certains, d'entre eux un enrichissement régulier, soit en HAP, peut-être dû à un échauffement des huiles, ou, pour les fluides aqueux, des concentrations significatives en nitrosamines.

UN BREF TOUR D'HORIZON ET BEAUCOUP DE QUESTIONS À SE POSER

Au cours de ce rapide exposé, nous n'avons présenté que quelques éléments de contexte de la problématique du cancer de la vessie et de sa prévention en milieu professionnel. Nous n'avons en particulier abordé aucun aspect médical. Il nous semble important d'en-

FIGURE 3



gager une réflexion spécifique sur le sujet, s'articulant notamment (mais pas de façon exclusive) autour des questions suivantes :

- compte tenu des évolutions de ces trente dernières années (sur lesquelles nous avons donné ici quelques indications extraites du rapport rédigé dans le cadre du PST), que peut-on attendre en termes d'incidence du cancer de la vessie attribuable à des expositions professionnelles dans les années qui viennent ?

- quels secteurs industriels faut-il privilégier en termes d'actions de prévention compte tenu des risques supposés ?

- quelles actions de prévention ou réalisations techniques exemplaires devraient être valorisées ?

- doit-on envisager de mettre en place un dépistage dans certains secteurs d'activité en tenant compte des expositions passées et actuelles ?

Pour répondre à ces questions, l'INRS a mis en place des groupes de travail formés d'hygiénistes industriels,

de médecins du travail ou de soins, de toxicologues, etc. La synthèse de ces travaux et une large discussion sont prévues à l'occasion de Journées d'étude qui auront lieu les 15 et 16 mars 2007 à Paris, journées auxquelles les industriels, les préventeurs et les partenaires sociaux seront invités à contribuer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] E. IMBERNON - Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Institut de veille sanitaire, 2003, 28 pages, Saint Maurice, France.

[2] Union régionale des caisses d'assurance maladie de Haute Normandie - Cancer de vessie et risques professionnels. URCAM, 2005, 4 pages, Rouen, France.

[3] S. CORDIER ET AL. - Occupational risks of bladder cancer in France : a multi-centre case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 1993, **22**, 403-411.

[4] M. HOURS ET AL. - Bladder cancer and occupational exposure. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 1994, **20**, 322-330.