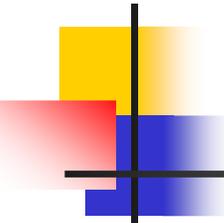


Les cancers de vessie d'origine professionnelle

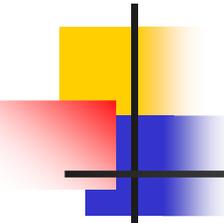
Mise au point d'un questionnaire
de repérage des expositions
professionnelles

C. Doutrelot-Philippon, A. Vareille, F. Saint



Sous estimation des cancers de vessie professionnels

- **sous repérage**
 - survenue tardive par rapport à l'exposition en cause (30 ans),
 - Salarié souvent à la retraite : âge moyen cancer de vessie de 70 ans
 - pas de spécificité /à un cancer d'une autre cause (tabac)
- **sous déclaration**
 - méconnaissance par les salariés des expositions passées
 - prise en compte insuffisante par les médecins des étiologies professionnelles
 - Place du tabac comme facteur majeur de confusion
- **sous réparation**
 - limites liées aux tableaux de MP
 - difficultés pour évaluer les expositions passées



Part attribuable dans les cancers de vessie à des expositions professionnelles

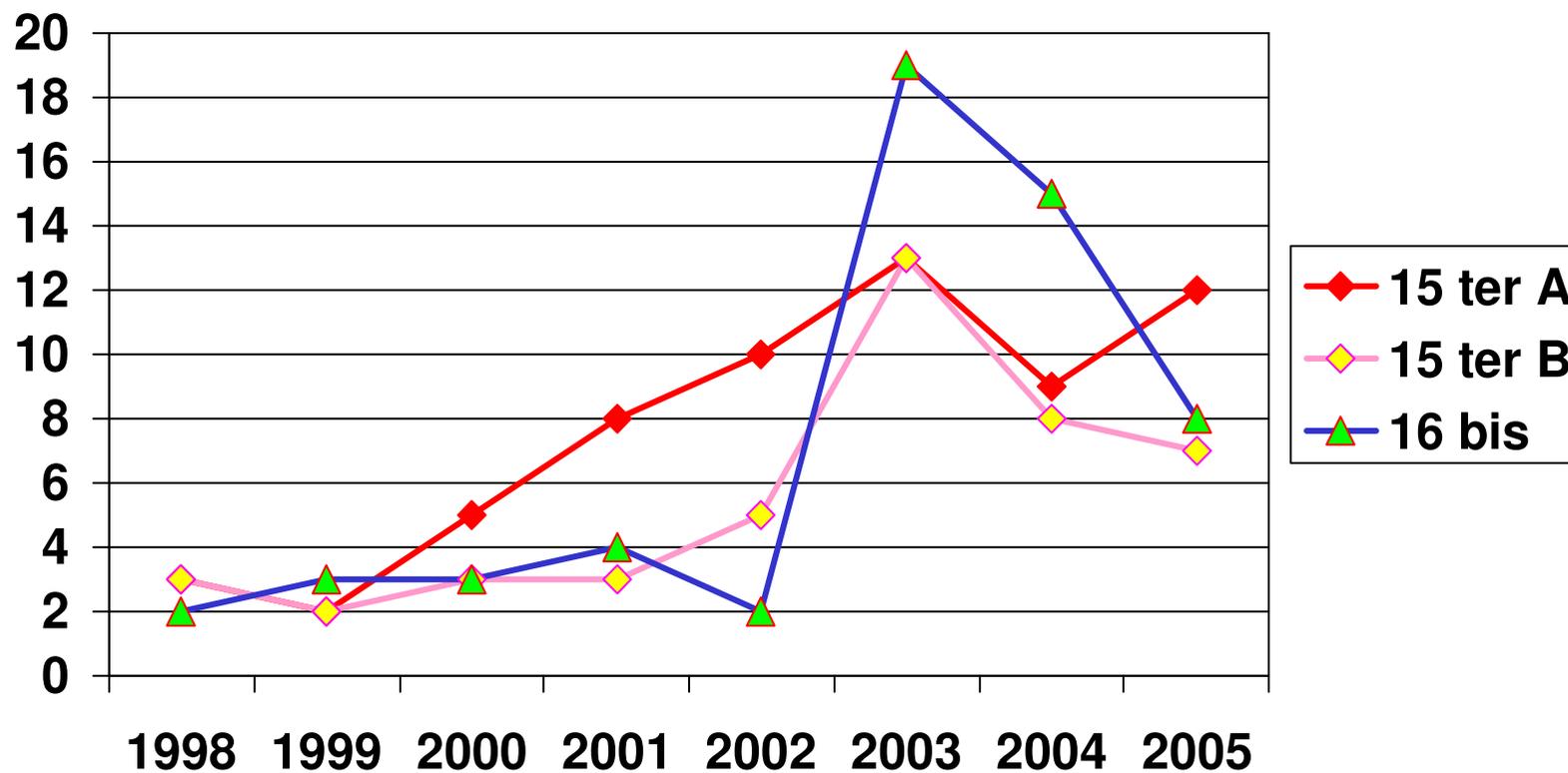
- Pourcentage évalué classiquement entre 5 à 25 %
- InVs (2003) : 14,2 % des cancers de la vessie chez l'homme en France seraient attribuables à une origine professionnelle

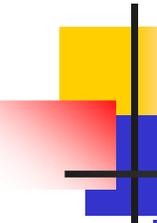
Estimation chez l'homme des cancers de vessie professionnels InVs 2003 (E. Imbernon)

	Nombre de cas France	Facteurs de risque professionnels	Estimation basse	Estimation haute Finlande
Mortalité par cancer 1999	3470	Tous	10% : 347	14.2 % : 492
		Amines aromatiques		5.4 % : 187
		HAP		1.9 % : 66
Incidence du cancer 1995 Registre	7815	Tous	8-10% : 625-781	14.2 % : 1110
		Amines aromatiques		5.4 % : 422
		HAP		1.9 % : 148

Reconnaitssances MP tumeurs malignes de vessie

tableaux 15 ter et 16 bis *(statistiques annuelles des MP fournies par les CRAM)*





Étiologies environnementales des cancers de vessie

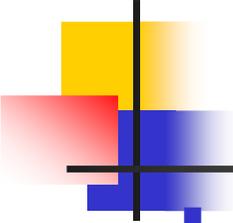
- **Tabagisme actif** (passif : pas de preuve)
- analgésiques : phénacétine
- cytostatiques
- radiothérapie du petit bassin
- bilharziose
- eau de boisson (arsenic)
- herbes chinoises, café, édulcorants ?
- teintures pour cheveux?



Substances cancérogènes pour la vessie d'origine professionnelle

- Amines aromatiques
- HAP
- nitrosamines
- Autres

*Expositions variables selon les périodes considérées :
modifications des process, substitution, restrictions
d'utilisation réglementaires) : tendance à la
diminution depuis 30 ans*



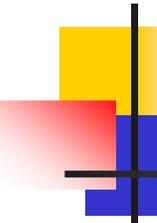
Cancers de vessie et amines aromatiques

- Certaines amines aromatiques sont reconnues cancérogènes pour l'homme : CIRC 1
 - benzidine ou 4-4' diaminodiphényl*
 - 4-aminobiphenyle*
 - 2-naphtylamine*
 - 4 dinirophényl*
 - l'auramine
 - la fabrication de magenta

* arrêt de fabrication en 1989 (↓↓ années 1980)

- Certaines amines aromatiques sont reconnues cancérogènes probables pour l'homme : CIRC 2A
 - Colorants azoïques dérivés de la benzidine : Noir 38, Bleu 6, Brun 95, Rouge 28, MBCOA, o toluidine

- 18 produits ont fait l'objet d'interdiction d'utilisation depuis 2002 dans le cuir et le textile: o toluidine, l'o tolidine, l'o anisidine, la MBCOA



Cancer de la vessie et amines aromatiques : secteurs d'activité

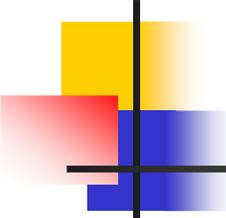
- industrie des colorants : premiers cas décrits 1895
 - Benzidine, colorants azoïques (transformation II en benzidine)
 - o-anisidine : quasi disparition depuis 10 ans
- Industrie chimique utilisant des amines aromatiques
- industrie du caoutchouc
 - 2-naphtylamine : utilisé jusque dans les années 50
 - o-toluidine : formulation de certains produits
 - nitrosamines formées lors de réactions de vulcanisation?
 - Impuretés ?
 - sur-risque évalué comme très modéré actuellement
- Industrie textile
- industrie du cuir, du tannage et de la chaussure
- Industrie de l'imprimerie
 - Imprimeries, fabrications d'encres



Cancer de vessie et amines aromatiques

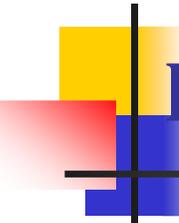
secteurs d'activité

- plasturgie :
 - méthylène bis ortho chloroaniline (MBOCA) : utilisation dans des petites entreprises en activité (durcisseur polyurethanes); 5 usines répertoriées en France, utilisation limitée peintures
- les laboratoires de recherche :
 - utilisation d'AA cancérogènes jusque dans les années 80 (pesage) dans des conditions peu satisfaisantes, quantités limitées
- Les métiers de la peinture (CIRC 1)
 - Peintres en bâtiment, peinture automobile, fabrication de peintures
 - Sur-risque évoqué d'importance variable selon les études
- la coiffure
 - études épidémiologiques discordantes
 - risque chez l'homme exposé dans les années 60?
 - Le port de gants réduit fortement l'exposition



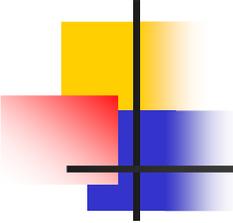
Cancer de vessie et exposition aux HAP

- *Les usines de production d'aluminium (2 en France)*
- *Les usines à gaz (plus en France)*
- *les cokeries*
- *Les fonderies d'acier ou de fonte*
- *les huiles : huiles entières, huiles de coupe pour l'usinage des métaux (nitrosamines), décoffrage*
- *L'exposition aux fumées de diesel*
- *La fabrication de disque de carbone*
- *La fabrication d'électrodes*
- *les applications de revêtements routiers, étanchéité*
- *Le travaux de ramonage*
- *Le créсотage*



Cancer de la vessie et autres expositions professionnelles (non limitatif)

- Les nitrosamines (non utilisées comme telles mais produites)
 - N-nitrosodibutylamine (NDBA) : impureté due à la nitrosation de dibutylamine
 - N-nitrosodiphénylamine : ancien retardateur de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc; cancérogène V. chez le rat (CIRC 3)
- milieu agricole : à l'étude
 - globalement sous mortalité par cancer, modes de vie différents
 - Pesticides? Huiles usagées? Diesel? Etude Agrican en cours
- autres :
 - Professions du détachage : perchloréthylène?
 - Industrie chimique : fabrication des fluorures de perfluorooctanesulfonyl ?
 - Fabrication de dinitrotoluène?



Procédure de reconnaissance en maladie professionnelle (RG)

- Tableaux des maladies professionnelles du régime général :
 - 15 ter : amines aromatiques
 - 16 bis : dérivés de la houille
- Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (alinéa 3 et 4):
 - perte de la présomption d'origine : lien direct et essentiel entre l'exposition professionnelle et la pathologie
 - prise en compte du tabagisme
- Projet de refonte du tableau 16 bis et d'un guide à destination des CRRMP.

Tableau 15 ter

lésions prolifératives de la vessie provoquées par **les amines aromatiques et leurs sels et la N-nitroso-dibutylamine**

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux Susceptibles de provoquer ces maladies
<p style="text-align: center;">- A -</p> <p>Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none">- lésions malignes;- tumeurs bénignes.	<p>30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans.)</p>	<p>Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none">4-aminobiphényle et sels (xénylamine);4,4'-diaminobiphényle et sels (benzidine) ;2-naphtylamine et sels ;4,4'-méthylène bis(2 chloroaniline) et sels (MBOCA dite MOCA).

Tableau 15 ter

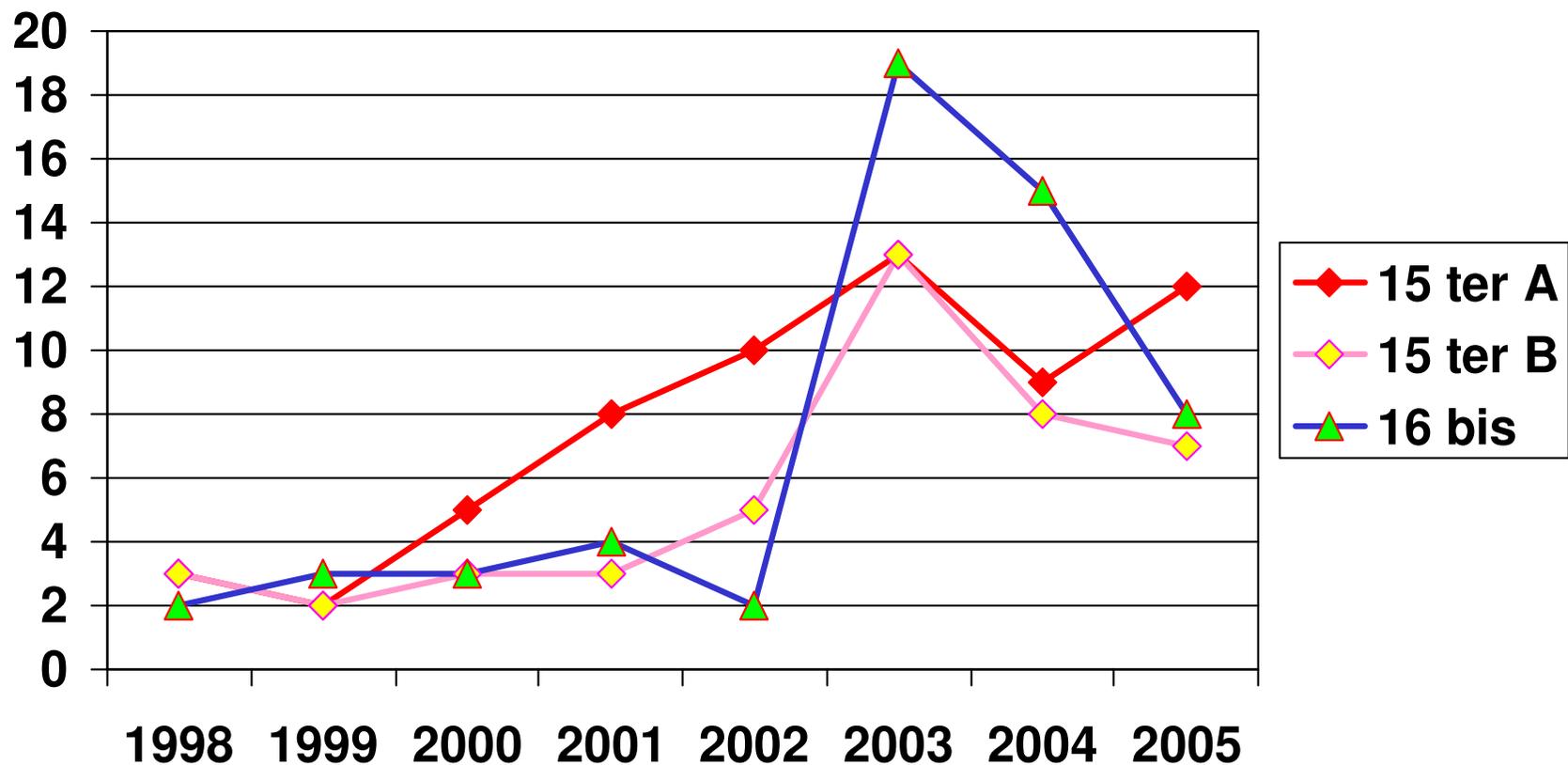
lésions prolifératives de la vessie provoquées par **les amines aromatiques et leurs sels et la N-nitroso-dibutylamine**

Designation des maladies	DPC	Liste indicative des principaux travaux Susceptibles de provoquer ces maladies
<p style="text-align: center;">- B -</p> <p>Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none">- lésions malignes ;- Tumeurs bénignes.	<p>30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)</p>	<p>Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none">3,3'-diméthoxybenzidine et sels (o-dianisidine) ;3,3'-diméthylbenzidine et sels (o-tolidine) ;2-méthylaniline et sels (o-toluidine) ;4,4'-méthylène bis(2-méthylaniline) et sels (ditolylbase) ;Para-, chloro-, ortho-toluidine et sels ;Auramine (qualité technique) ;Colorants dérivés de la benzidine : direct black 38, direct blue 6, direct brown 95 ;N-nitroso-dibutylamine et ses sels.

Tableau N° 16 bis du régime général : Affections cancéreuses provoquées par **les goudrons de houille, les huiles de houille** (comprenant les fractions de distillation dites phénoliques, naphthaléniques, acénaphténiques, anthracéniques et chryséniques), les brais de houille et les suies de combustion du charbon

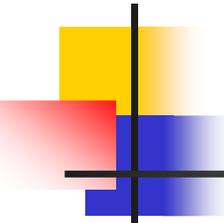
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- C - Tumeurs bénignes ou malignes de la vessie.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux comportant l'emploi et la manipulation des produits précités lors de la fabrication de l'aluminium par électrolyse selon le procédé à anode continue (procédé Söderberg)

Reconnaitances MP tumeurs malignes de vessie
tableaux 15 ter et 16 bis (*chiffres : statistiques
annuelles des MP fournies par les CRAM*)



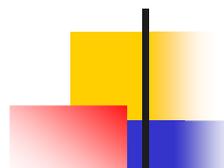
**La reconnaissance en maladie professionnelle :MP
inscrites aux TRG 15 ter et 16 bis (alinéa 2)**
(données CNAM Hippocrate)

	Avis favorable	Avis défavorable	
		Désaccord sur le diagnostic (refus médical)	Exposition au risque non prouvée (refus administratif)
2003	33	-	6
2004	35	1	24
2005	30	-	8
2006	31	-	21



Maladies professionnelles reconnues dans le cadre du CRRMP (*données CNAM Hippocrate*)

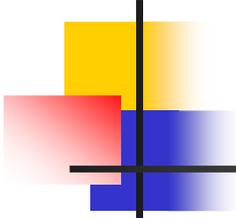
	Alinéa 3		Alinéa 4		Total	
	accord	refus	accord	refus	accord	refus
2003	3	-	2	-	5	-
2004	11	2	5	6	16	8
2005	10	3	2	9	18	12
2006	14	5	1	7	15	12



Alinéa 4

TAB. 2.4: Avis FAVORABLES du CRRMP en 2004

maladie	agent	profession
tumeur maligne du rein et des autres organes urinaires	amiante (fibres)	ingénieurs chimistes
	autres	3 cas de techniciens des sciences chimiques et physiques
	betanaphtylamine 2naphtylamine	conducteurs de machines pour la fabrication des produits en caoutchouc
tumeur maligne de la vessie	huiles et graisses	conducteurs de machines-outils
	trichloroéthylène, trichloréthylène	conducteurs de machines de traitement superficiel des métaux



Alinéa 4

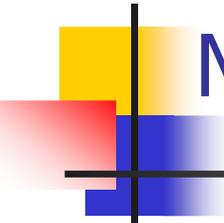
TAB. 2.5: Avis DEFAVORABLES du CRRMP en 2004

maladie	agent	profession
tumeur maligne de vessie	1naphtol	imprimeurs sérigraphes à la planche et sur textile
	acide chlorhydrique dilué	maçons
	amiante (fibres)	mécaniciens et ajusteurs de ma- chines agricoles et industrielles
	amiante (fibres)	conducteurs de fours de deuxième fusion des métaux couleurs de fonderie et conduc- teurs de laminoirs
	autre agent causal connu non listé	balayeurs et manœuvres assi- milés
	bois (poussières)	charpentiers en bois et menui- siers du bâtiment
	solvants et diluants organiques	laqueurs vernisseurs et assi- milés
	vapeurs ou liquides	mécaniciens et ajusteurs de véhicules à moteurs
tumeur maligne du rein et des autres or- ganes urinaires	huiles et graisses	meuleurs polisseurs et affûteurs
	suie	conducteurs de poids lourds et de camions



Questionnaire de repérage des expositions professionnelles /CHU Amiens

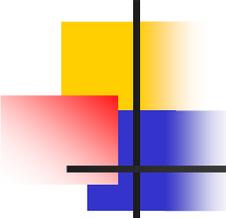
- Objectif: augmenter la déclaration et la reconnaissance des cancers de vessie d'origine professionnelle :
 - À l'instar de ce qui se fait pour le cancer du poumon (questionnaire SPLF-SFMT) : jusqu'à 25 % de cancers déclarables (étude CHU d'Amiens)
 - pour une meilleure indemnisation des patients
 - pour améliorer la prévention des cancers professionnels
- Questionnaire de repérage des expositions professionnelles :
 - interrogatoire systématique des cancers de vessie
 - pour diffusion auprès des praticiens, en particulier des urologues



Modalités de rédaction du questionnaire

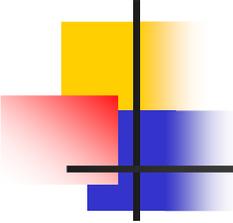
Origine des données

- Études épidémiologiques : revue de la littérature (*Thèse A. Vareille, médecin du travail*)
 - la base de données Pubmed
 - les publications du CIRC
- Etudes prises en compte : études de cohorte, de registre, études cas-témoins et méta-analyses
- Complétées par les données sur les expositions professionnelles passées



Premiers résultats

- 46 questionnaires remplis par les urologues de la région
- Résultats :
 - 19 dossiers : pas d'exposition à risque
 - 8 dossiers : informations insuffisantes
 - 19 dossiers : exposition potentiellement à risque
 - Métallurgie et usinage des métaux
 - Mécanique automobile +/- conduite de poids lourds, conduite d'engins
 - Sapeur pompier
 - Peinture sur verre
 - Industrie du caoutchouc
 - Utilisation de créosote
 - Travaux de ramonage
 - Laboratoire industriel (AA)



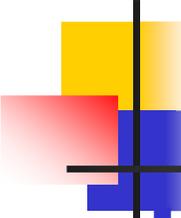
Données du questionnaire

Curriculum laboris : rempli par le patient

Questionnaire professionnel : rempli par l'urologue

- Données générales sur les facteurs de risque non professionnels
 - Tabac :
 - Consommation
 - existence d'une pathologie pouvant être liée au tabac : maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, ORL..)
 - Bilahrziose, radiothérapie, traitements anticancéreux
- Métiers occupés et exposant :
 - Aux amines aromatiques
 - Aux HAP
 - Autres métiers potentiellement exposants
- Avec poste de travail occupé et date et début de fin de poste

Données des deux questionnaires étudiées par la consultation de pathologie professionnelle du CHU d'Amiens



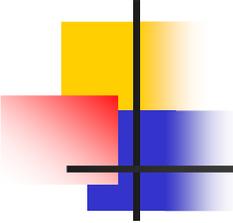
Discussion

- Rédaction du questionnaire : limite des études épidémiologiques
 - résultats parfois contradictoires
 - Études de mortalité mal adaptées aux cancers de vessie de bon pronostic vital
 - pas d'informations quand métiers intéressent peu de salariés : ex ramoneurs
 - Imprécisions quant aux postes de travail
- Réponses apportées par les patients :
 - Données fournies par les salariés en matière d'expositions professionnelles passées le plus souvent incomplètes
 - Exposition aux AA : impossibilité de déterminer si exposition à une AA cancérogène
 - Exposition aux HAP : ce ne sont pas les métiers, mais bien les postes de travail et les procédés de travail en fonction des dates qu'il faut connaître
 - Débrouillage sur les situations exposantes : ne tient pas compte des niveaux d'exposition, ni des moyens de protection mis à disposition

Discussion

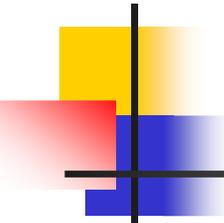


- Mais : le questionnaire permet de se poser la question et de sélectionner les dossiers à étudier de façon plus approfondie.
- Nécessité de compléter les informations recueillies auprès des patients :
 - interrogations des médecins du travail sur les expositions passées
 - aide du service de prévention de la CRAM Nord-Picardie
 - matrices emplois-expositions : MATGENE (InVs) ?
 - Diffusion des informations du colloque INRS de mars 2007 (ouvrage prévu)
- Questionnaire plus approfondi de deuxième intention (posé et interprété par spécialiste en matière de risques professionnels) après un premier screening (projet en cours suite aux travaux menés par l'INRS) ?



Étude URCAM Normandie cancer de vessie (2003)

- Etude :
 - inclusion des patients en ALD pour cancer de vessie
 - Étude des dossiers par une équipe pluridisciplinaire (CRAM, médecins-conseils, patho prof, DRTEFP, médscins du travail....) : évaluation du risque professionnel independamment du tabagisme
- Résultats
 - 258 sujets inclus
 - Âge moyen : 70.4 ans , 83 % d'hommes
 - Expositions :
 - HAP : 20 %
 - Diesel : 14 %
 - Amines aromatiques : 9 %
 - Huiles de coupe : 6 %
 - Incitation à la déclaration : 13 % des dossiers (2/3 : 16 RG)
 - Au total : 11 reconnaissances MP dont 9 CRRMP



Conclusion

- Expositions aux HAP et aux amines aromatiques multiples, complexes
- Evaluation indispensable :
 - actuelles
 - passées
- Suivi post-professionnel amines aromatiques (1995) peu effectué ?
- Les dépistage des salariés exposés doit bénéficier des avancées actuelles
- Nécessité de se poser la question de l'étiologie professionnelle systématiquement devant un cancer de vessie
- Intérêt des questionnaires de repérage des expositions professionnelles
 - ☛ **pour faire progresser la reconnaissance en maladie professionnelle (en 7 ans : 4 cas reconnus en Picardie 3 pour le 15 ter et 1 pour le 16 bis) et surtout agir pour la prévention de ces pathologies malignes**