Epidémiologie des Tumeurs de Vessie

Epidémiologie
Etiologies

Pr Fabien Saint
Service d'Urologie Transplantation
Laboratoire HERVI EA-3801
Université Picardie Jules Verne

2014

Epidémiologie des Tumeurs de Vessie

INVS 2008
VESSIE

France
- 7ème rang des cancers
- 82 % chez l'homme
- 9679 cas estimés en 2005
- 4482 DC estimés en 2005
- 3 % des décès par cancer
- Sexe ratio 7 H / 1 F

INVS 2008
SEIN

France
- 2ème rang des cancers

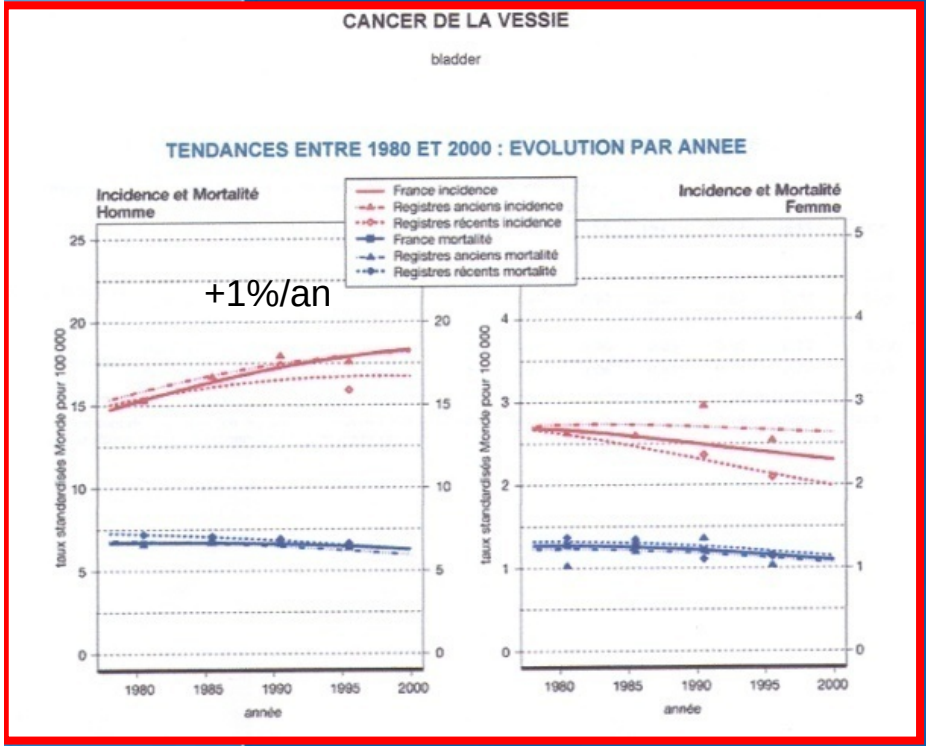
- 49814 cas estimés en 2005
- 11201 DC estimés en 2005
- 18,9 % des décès par cancer chez la femme

INVS 2008
COLON

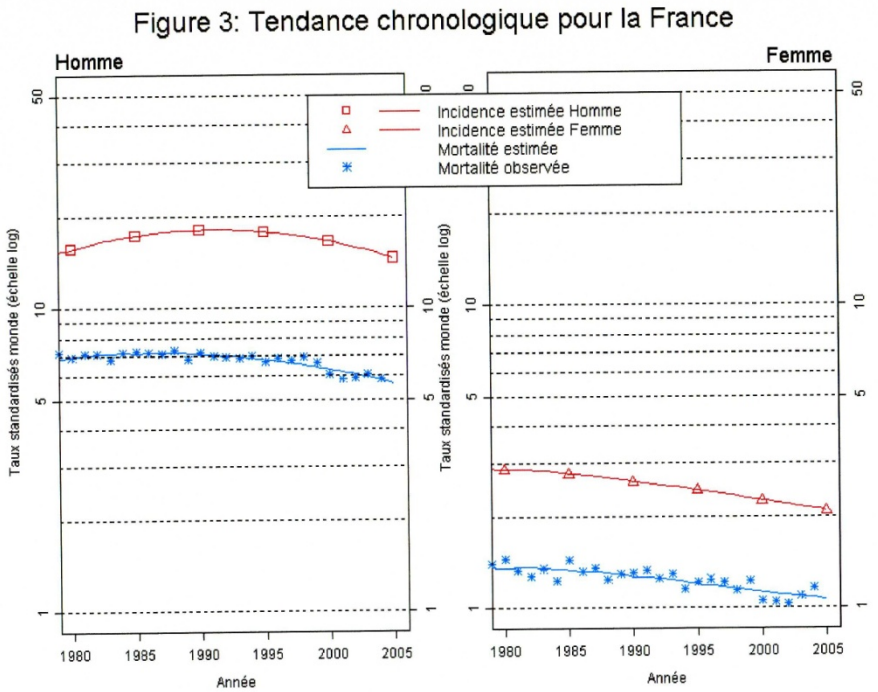
France
- 3ème rang des cancers
- 53 % chez l'homme
- 37413 cas estimés en 2005
- 16865 DC estimés en 2005
- 11,7 % des décès par cancer
- Sexe ratio 1,5 H / 1F

Evolution Incidence / Mortalité

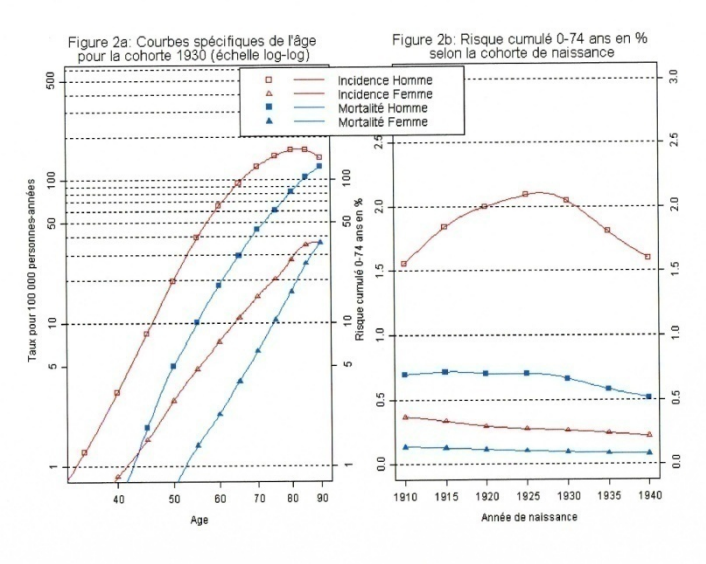
INVS 2003



INVS 2008



Effet de la cohorte de naissance

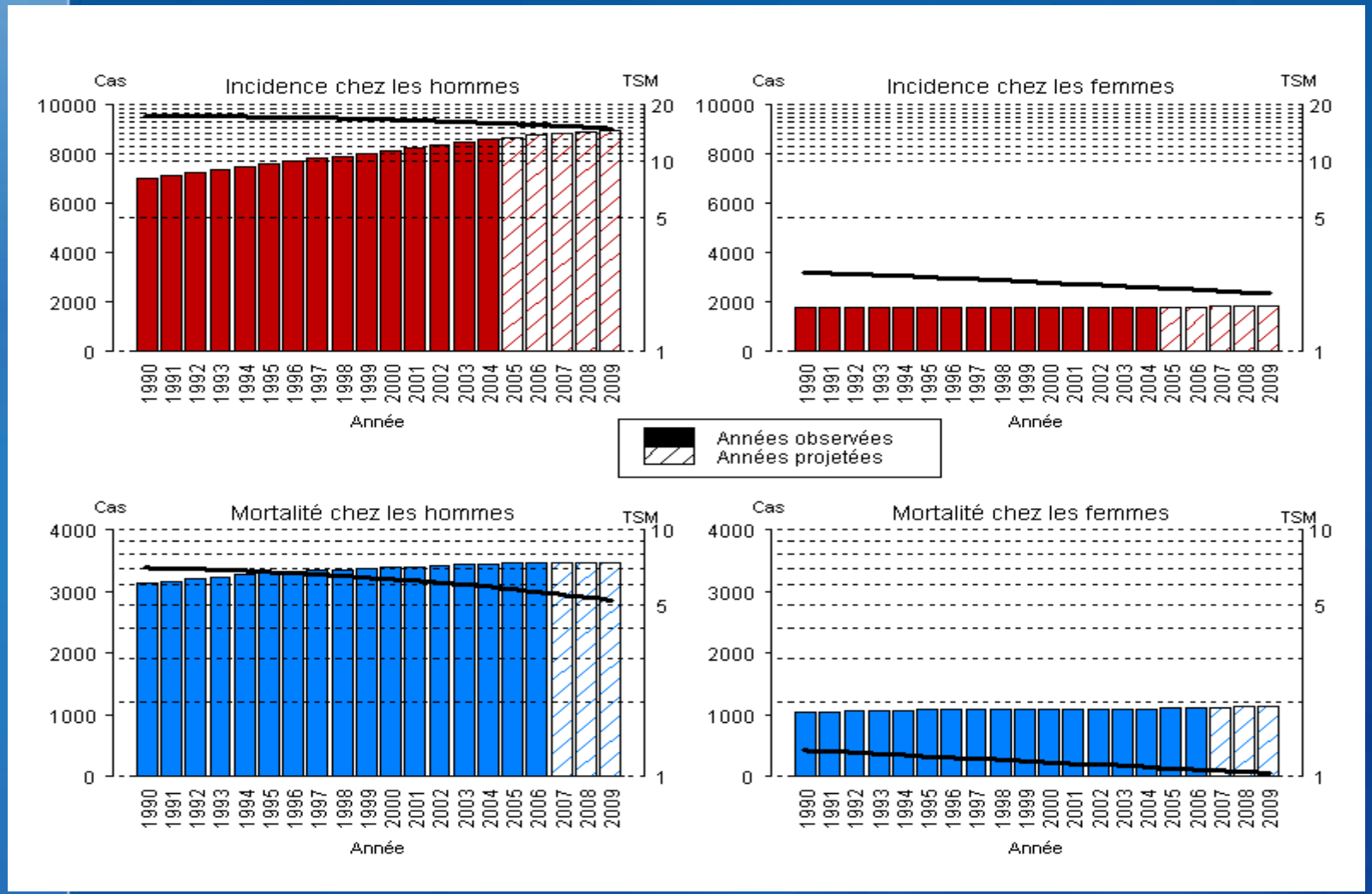


INVS 2008

Risques cumulés 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance

	Sexe	Cohorte de naissance						
		1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	Homme	1.56	1.84	2.00	2.09	2.05	1.81	1.60
	Femme	0.37	0.34	0.30	0.28	0.26	0.24	0.22
Mortalité	Homme	0.70	0.72	0.71	0.70	0.67	0.58	0.51
	Femme	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10	0.09	0.08

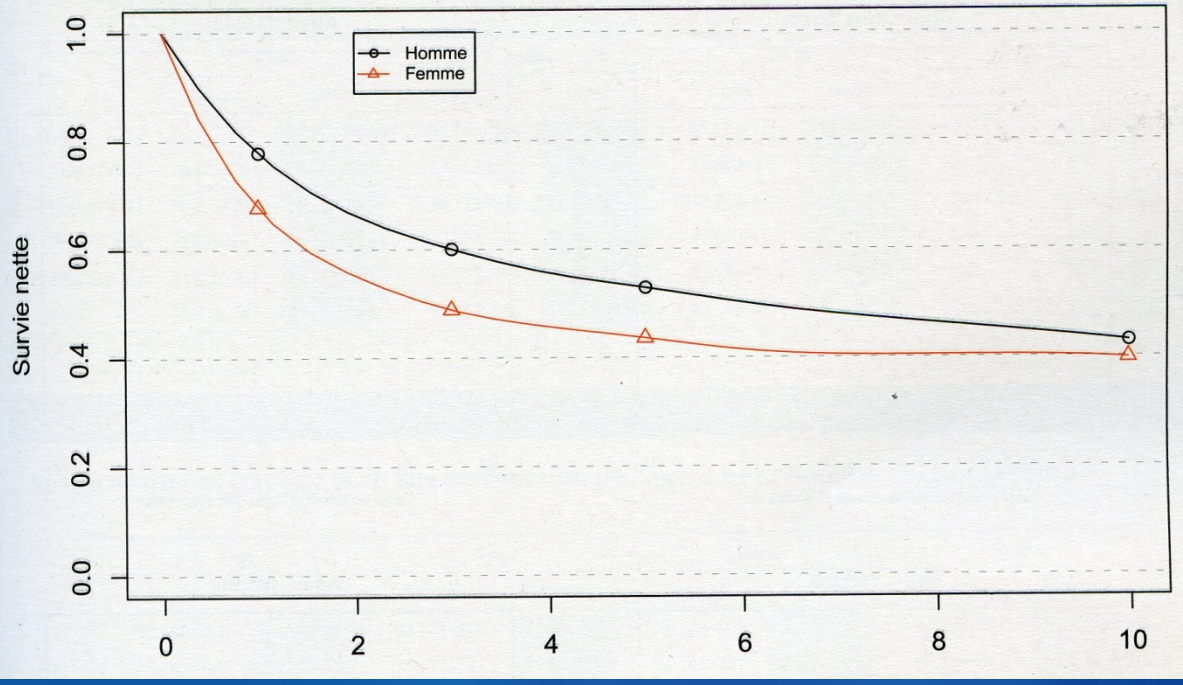
Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009

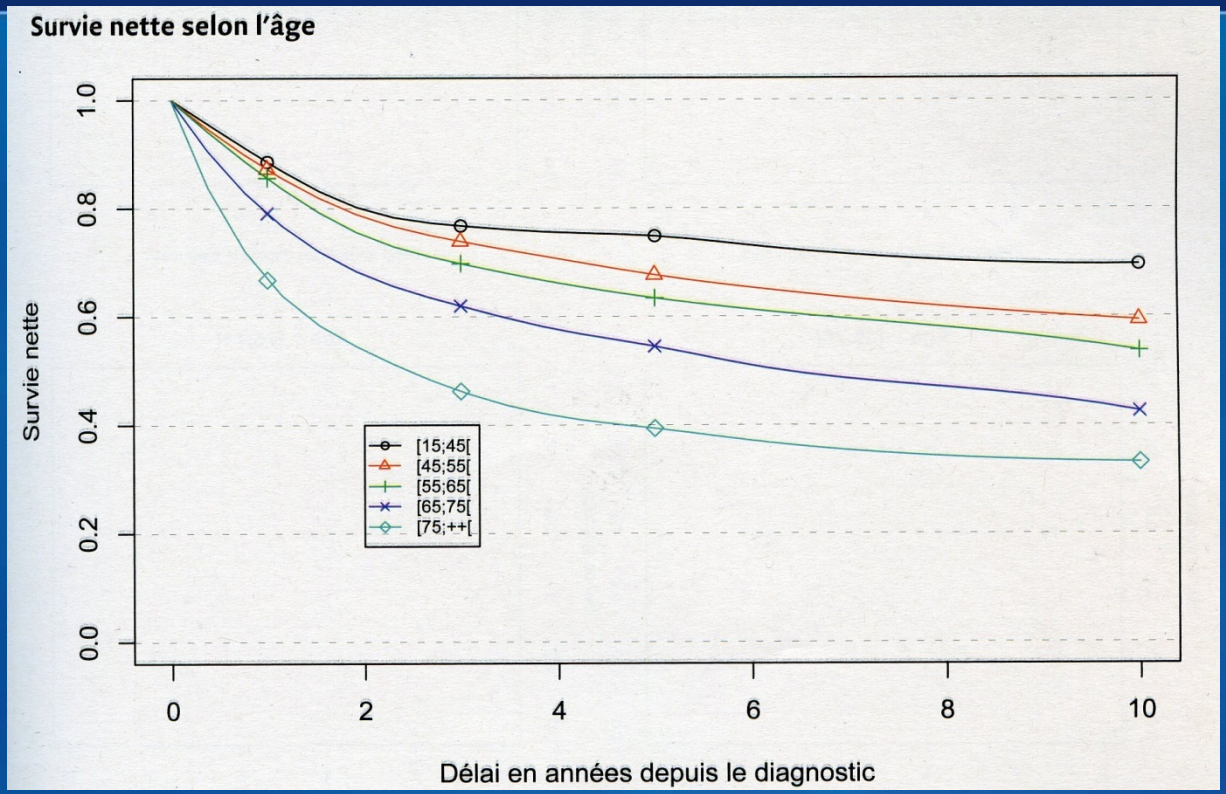


Survie brute et nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de la période de diagnostic (Hérault, Loire-Atlantique et Manche exclus)

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
[1989 ;1991]	74 [72-76]	78 [76-80]	54 [52-56]	62 [59-64]	45 [43-47]	56 [53-59]	30 [27-32]	48 [44-52]
[1992 ;1994]	74 [72-76]	78 [76-80]	53 [51-55]	61 [58-63]	42 [40-45]	53 [50-56]	27 [25-29]	43 [38-48]
[1995 ;1997]	76 [74-78]	80 [78-82]	55 [53-57]	62 [59-64]	45 [43-47]	55 [52-58]	30 [28-32]	46 [42-50]
[1998 ;2000]	72 [70-74]	75 [73-78]	53 [51-55]	59 [57-62]	43 [40-45]	51 [49-54]	ND	ND
[2001 ;2004]	71 [69-73]	74 [72-76]	49 [47-51]	55 [53-57]	41 [39-43]	49 [46-51]	ND	ND
Tous	73 [72-74]	77 [76-78]	52 [51-53]	59 [58-60]	43 [42-44]	52 [51-54]	28 [27-29]	44 [42-46]

Survie nette selon le sexe



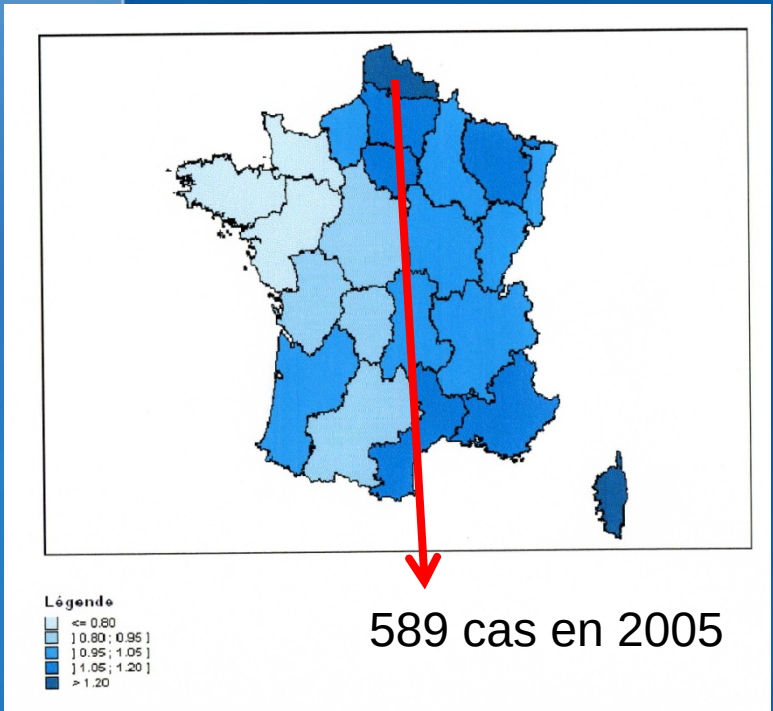


Survie nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de l'âge, chez l'homme et chez la femme

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
[15 ;45[	92 [88-96]	74 [63-88]	83 [77-88]	55 [42-71]	80 [74-86]	55 [42-72]	75 [69-83]	47 [34-65]
[45 ;55[	88 [85-90]	83 [76-90]	75 [72-78]	68 [60-77]	69 [65-72]	60 [51-70]	60 [56-64]	56 [47-67]
[55 ;65[	86 [85-88]	81 [76-86]	71 [69-73]	63 [58-69]	64 [62-67]	57 [51-63]	54 [52-57]	48 [41-55]
[65 ;75[	80 [78-81]	76 [73-80]	62 [61-64]	60 [56-65]	55 [53-57]	52 [48-57]	42 [40-45]	43 [38-49]
[75 ;++[	69 [68-71]	60 [58-63]	49 [47-51]	40 [37-43]	41 [38-43]	36 [32-40]	32 [28-38]	35 [29-44]
Tous	78 [77-79]	68 [66-70]	60 [59-61]	49 [47-51]	53 [52-54]	44 [41-46]	43 [41-45]	40 [36-44]

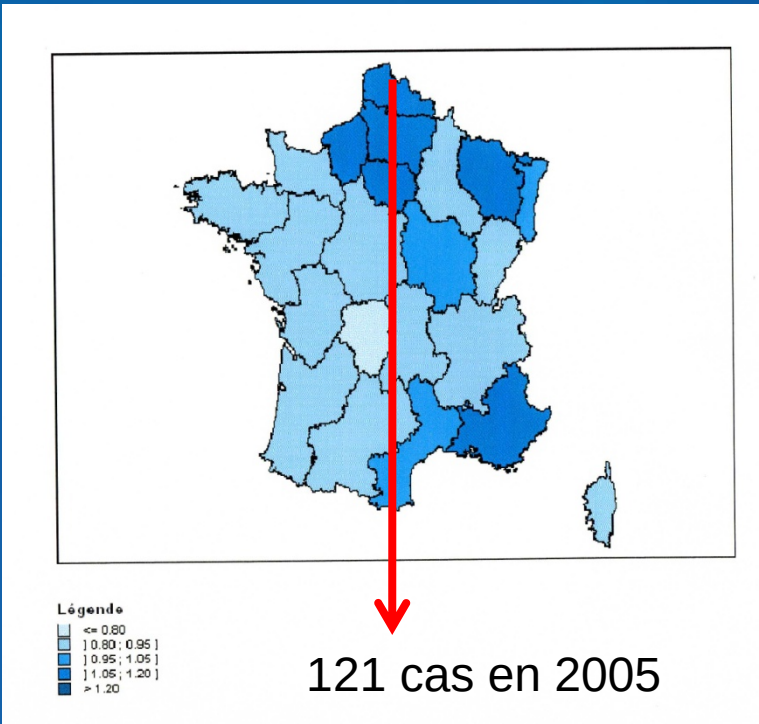
Effet Régional

INVS 2008



589 cas en 2005

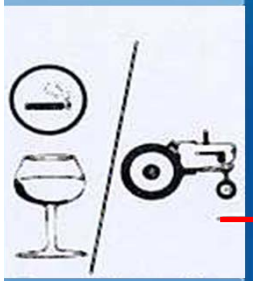
Hommes



121 cas en 2005

Femmes

La carcinogénèse Vésicale



exposition

Pénétration et atteinte des tissus cibles

indirect

métabolisation

génotoxique

direct

composé(s) électrophile(s)

Bioactivation / détoxification

phase I

CYP450 …

phase II

GST, NAT...

conjugaison

élimination (détoxification)

Sensibilité individuelle

Stress oxydant
Facteurs endogènes

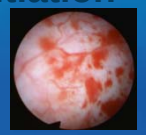
Dommages à l'ADN

fixation

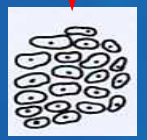
division cellulaire
(mutations critiques)

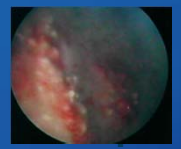
Processus tumoral

initiation

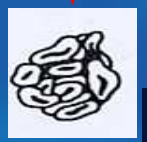


promotion





progression



apparition d'un cancer

Sensibilité individuelle

➢ réparation
- *de bases*
- *par excision-resynthèse*

➢ mort cellulaire

exposition → effet

Expositions susceptibles de conduire à la formation d'adduits à l'ADN chez l'homme et aux Tumeurs de vessie

8-14%

Expositions professionnelles

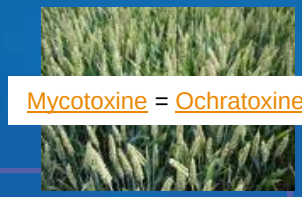
HAP, ArNH2,

Emissions diesel / essences

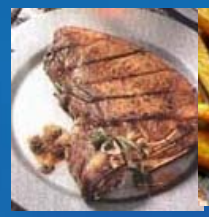
HAP

Aliments / cuisson

AFB1, HAP, amines hétérocycliques



Mycotoxine = Ochratoxine A



5 X par semaine

Médicaments

Phénacétine
Cyclophosphamide
Chlornaphazine

Tabac

HAP, ArNH2, nitrosamines

Pollutions indust. / eau

HAP

Ars
+80µg/jour

Radiations

Sources d'*adduits endogènes* :

- inflammation chronique / stress oxydant (radicaux libres, ROS
- hormones (estrogènes)
- intermédiaires métaboliques (peroxydation lipidique)

La Carcinogénèse Vésicale

Sentinelle | **Maladie**

Dose interne

METABOLISME

Dose biologiquement efficace

Effets génotoxiques précoces

Altérations structurales ou fonctionnelles

Apparition des signes cliniques

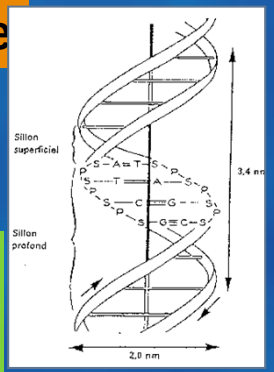
EXCRETION
Urines\Fécès

Prédispositions génétiques

Variabilité interindividuelle

CYP450
NAT 1 et NAT2
GST

Facteurs nutritionnels et habitudes de vie



Tabagisme et tumeurs de vessie
Inca 2009

TABLEAU N° 1 : CLASSEMENT DU CIRC DES SUBSTANCES CANCÉRIGÈNES COMPRISES DANS LA FUMÉE DE TABAC SECONDAIRE*

Compound	Type of Cigarette						
	Regular	Light	Extra light	Ultra light	Regular/ light	Regular/ extra light	Regular/ ultra light
IARC Group 1 carcinogens							
Benzene (µg/cig.)	222.0	250.0	260.0	296.0*	0.9	0.9	0.8*
Cadmium (ng/cig.)	438.0	484.0	502.0*	627.0*	0.9	0.9*	0.7*
2-Naphthylamine (ng/cig.)	157.0	147.0	175.0	186.0	1.1	0.9	0.8
Nickel (ng/cig.)	34.3	45.1	74.4*	73.0*	0.8	0.5*	0.5*
Chromium (ng/cig.)	61.0	62.0	121*	82.9*	1.0	0.5*	0.7*
Arsenic (ng/cig.)	ND	NQ	ND	ND			
4-Aminobiphenyl (ng/cig.)	22.1	19.5	21.0	21.2	1.1	1.1	1.0
Formaldehyde (µg/cig.)	378.0	326.0	414.0	431.0	1.2	0.9	0.9
1,3-Butadiene (µg/cig.)	196.0	185.0	264.0	299.0	1.1	0.7	0.7
Benzo[a]pyrene (ng/cig.)	48.8	98.3	92.2	113.0	0.5	0.5	0.4
NNK (ng/cig.)	95.2	153.4	38.3	34.7	0.6	2.5	2.7
NNN (ng/cig.)	23.3	53.9	43.7	45.2	0.4	0.5	0.5
IARC Group 2A carcinogens							
Lead (ng/cig.)	54.8	39.4	22.3	18.5	1.4	2.5	3.0
IARC Group 2B carcinogens							
Acetaldehyde (µg/cig.)	1416.0	1454.0	1449.0				
Isoprene (µg/cig.)	1043.0	1164.0	1060.0				
Catechol (µg/cig.)	130.0	117.0	149.0				
Acrylonitrile (µg/cig.)	78.6	85.6	74.1				
Styrene (µg/cig.)	74.0	84.7	87.5				

*À partir d'une machine à fumer paramétrée aux normes ISO et de cigarettes canadiennes.

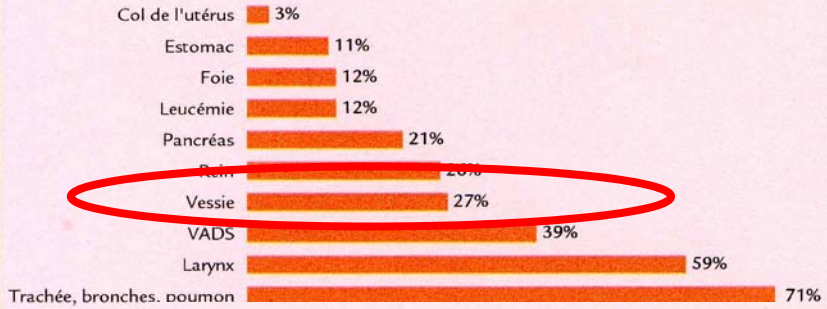
Tableau 2 / Quelques exemples des composants de la fumée de cigarette

Toxiques et substances irritantes	Cancérogènes
Ammoniac	Benzo(a)pyrène
Formaldéhyde	2-napthylamine
Monoxyde de carbone	4-aminobiphényle
Nicotine	Benzène
Toluène	Arsenic
Dioxyde d'azote	Chrome
Cyanure d'hydrogène	Chlorure de Vinyle
Acroléine	Diméthylonitrosamine

Source : d'après Tabac actualités n°54, INPES octobre 2004

Tabagisme et tumeurs de vessie
Inca 2009

GRAPHIQUE N°1 : MORTALITÉ PAR CANCER IMPUTABLE AU TABAGISME DANS LE MONDE EN 2005



Sources : Atlas d

Tableau 1/ Fraction attribuable, incidence et mortalité dues au tabagisme en France pour l'année 2000

Localisation du cancer	Hommes			Femmes		
	FA%	Cas	Décès	FA%	Cas	Décès
CAVITÉ BUCCALE	63%	3 531	854	17%	266	71
PHARYNX	76%	5 619	1 943	44%	367	138
OESOPHAGE	51%	2 065	1 777	34%	319	239
ESTOMAC	31%	1 405	981	14%	373	288
FOIE	38%	1 882	1 884	17%	164	273
PANCREAS	25%	673	904	17%	373	546
LARYNX	76%	2 932	1 291	65%	234	97
POUMONS	83%	19 216	17 089	69%	3 178	2 939
REINS	26%	1 403	499	12%	343	127
VESSIE	53%	4 742	1 715	39%	702	396
COL UTERIN				25%	777	336
TOTAL		43 468	28 933		7 096	5 450
% TOUS CANCERS		27%	33%		6%	10%

Source : IARC 2007

TABLEAU N°1 : RISQUE RELATIF DE CANCER ASSOCIÉ AU TABAC PAR ORGANE ET PAR SEXE.

	HOMME FUMEUR	FEMME FUMEUSE
CAVITÉ BUCAUX	4,22	1,60
PHARYNX	6,82	3,29
ŒSOPHAGE	2,52	2,28
ESTOMAC	1,74	1,45
FOIE	1,85	1,49
PANCRÉAS	1,63	1,63
LARYNX	5,24	5,24
POUMON	9,87	7,58
REIN	1,59	1,35
VESSIE	2,80	2,73
COL DE L'UTÉRUS	-	1,83

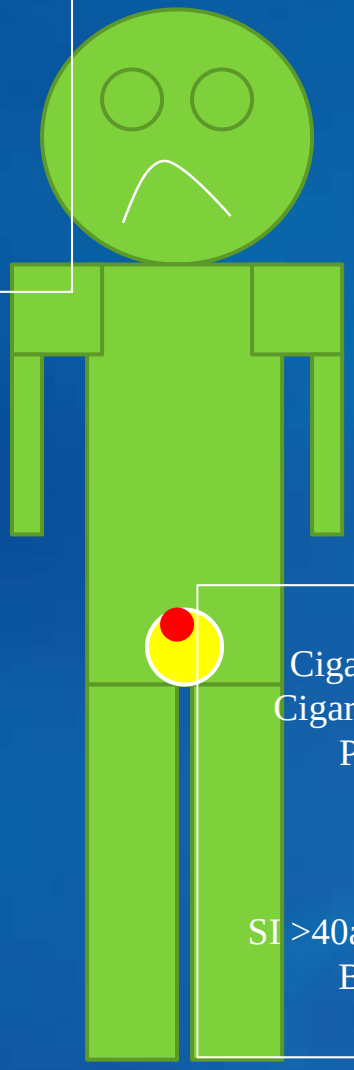
Source : Gandini et al. International journal cancer, 2008
(Méta-analyse à partir de 254 articles scientifiques publiés entre 1961 et 2003 [1])
* Pour des raisons méthodologiques, lorsque le RR pour la femme est > à celui de l'homme alors on utilise celui de l'homme

Current smoker

OR (2 to 11.9) [SLATTERY 1988,FORTUNY 1999, HSIEH 1999, CAO 2005, SAMANIC 2006, DE STEFANY 1991, PITTARD 2001]

Duration smoked

- 30 years OR 9.5 [DE STEFANI 1991]
- 33 years OR 2.5 [HSIEH 1999]
- 40 years OR 3.6 [VINEIS 1988]
- 50 years OR 8.9 [SAMANIC 2006]



Cigarettes smoked per day

- 25 C/D 0R 3.3 [SLATTERI 1988]
- 20 C/D OR 2.5 [HSIEH 1999]
- 20 C/D OR 3 [ALBERG 2007]
- 20 C/D OR 3.4 [PITARD 2001]
- 30 C/D OR 2 [VINEIS 1988]
- 40 C/D OR 4.8 [SAMANIC 2006]

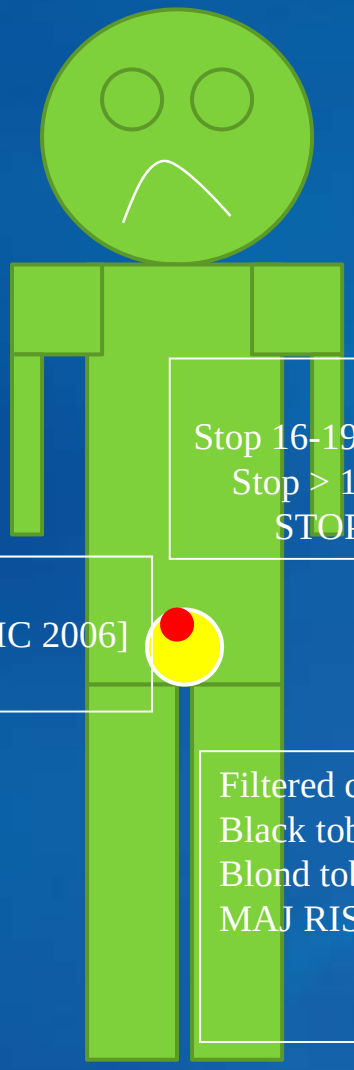
Pack-Year

- 12 PY OR 3.9 [SLATTERY 1988]
- 40 PY OR 7 [FORTUNY 1999]
- 50 PY OR 7 [SAMANIC 2006]
- 60 PY OR 7.3 [CAO 2005]

Tobacco Type

Cigar NS sauf si inhale fumée OR 3.6 [SHAPIRO 2000]
Cigar OR 1.33 et OR 1.9 si inhale fumée [HARTGE 1985]
PIPE OR 1.2 et 3.1 si inhalation [HARTGE 1985]
CHEWING NS [HARTGE 1985]
SNUFF DIPPING NS [HARTGE 1985]
Brun>blond OR 2.7 [DE STEFANI 1991]
SI >40ans tabac Brun OR 6.7 et blond OR 2.5 [VINEIS 1988]
Brun OR 5.3 et BLON OR 3.2 [SAMANIC 2006]

Environmental tobacco smoker
No significant trend [LEE 2002, SAMANIC 2006]



Former smoker
OR (1.5 to 4) [FORTUNY 1999, SAMANIC 2006]

Time since quitting smoking
Stop 16-19 years OR decrease to 1.8 (2 time) [SLATTERI 1988]
Stop > 10 years OR decrease (2 time) [DE STEFANI 1991]
STOP > 3 years decrease OR (2 time) [VINEIS 1988]

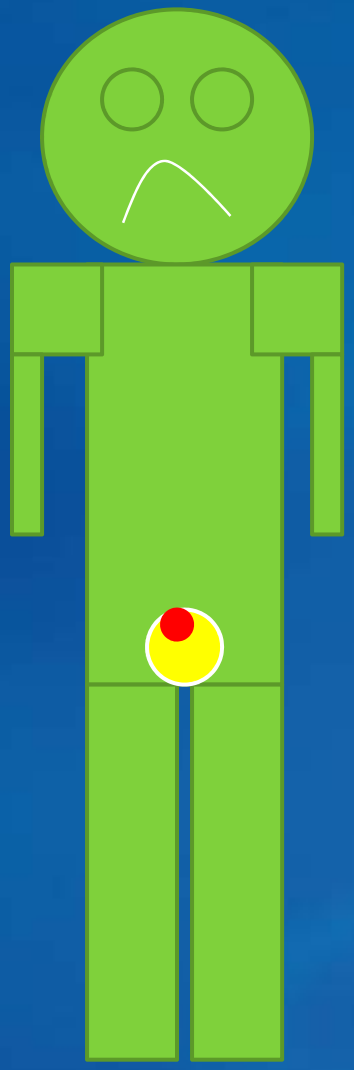
Deeply inhalation
OR (1.5) only for chest Inhalation [SAMANIC 2006]
OR X3 [SLATTERY 1988]

Filtered cigarettes
Black tobacco OR 1.4 IDEM SANS FILTRE [VINEIS 1988]
Blond tobacco Decrease OR to 0.48 [VINEIS 1988]
MAJ RISQUE SANS FILTRE [WYNDER 1988]
Homme OR 2.7/ 1.7
Femme 0R 3.2/2

Génétique

CYP1A2
NS [YVAN 2008]

NAT 2 SLOW
Increase risk
[HSIEH 1999, MARCUS 2000]
OR 2.3 [Mc GRAPH 2006]
OR 2.2 [LUBIN 2007]
NS [YVAN 2008]



GST T1
NS [Mc GRAPH 2006]
OR 1.2 [YVAN 2008]

NAT1*10
Increase risk
OR 2.3 [HSIEH 1999]
NS [Mc GRAPH 2006, YVAN 2008]

GST M1
OR 1.56 [YVAN 2008]
OR 1.6 [VINEIS 2007]
NS [Mc GRAPH 2006]

GST P1 Ileu 105
OR 7 [CAO 2005]
NS [Mc GRAPH 2006]

Cancer prioritaire à surveiller et étudier en lien avec l'environnement INVS 2006

16 Critères

Liens suspectés ou prouvés avec l'environnement
Importance en Santé Publique
Perception Sociale d'un Lien à l'Environnement

Tableau 3 : critères, indicateurs et poids

CRITÈRES	INDICATEUR	POIDS
Lien suspecté ou prouvé avec l'environnement		
1- Variations temporelles non expliquées	Augmentation annuelle du taux d'incidence standardisé 78-2000 de plus de la moyenne pour au moins un sexe, non expliquée par les facteurs connus (vieillissement, évolution des méthodes de dépistage ou de diagnostic, changements socio-comportementaux)	2
2- Etudes de jumeaux ou familiales évocatrices d'un lien avec l'environnement	Classement en fonction des résultats de Lichtenstein et Czene.	3
3- Existence de cancers professionnels reconnus pour ce siège	Présent ou non dans le tableau des maladies professionnelles, pour les agents du groupe 1 et 2A du Circ	3
4- Méconnaissance des facteurs de risque en population générale	Position argumentée du référent clinicien pour cette localisation	2
5- Existence de méta-analyse(s) concluant à un RR significativement augmenté en lien avec des facteurs environnementaux	Au moins une étude dans la littérature depuis 5 ans	3
6- Facteur émergent en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales pour ce siège	Cité par le référent clinicien pour cette localisation et/ou publication	1
7- Données évocatrices sur des cancers de même siège chez animaux domestiques	Existence de la même localisation, suscitant des interrogations sur une origine environnementale chez le référent vétérinaire	1
8- Persistance dans l'environnement des agents en cause ou suspectés pour ce siège	Parmi les agents cités par le Circ pour ce siège, au moins un est persistant dans l'environnement.	3
Importance en santé publique		
9- Fréquence	Nombre estimé de cas incidents important selon (24)	3
10- Augmentation du risque pour les nouvelles générations	Pente de la courbe du RR par cohorte de naissance dans (24)	3
11- Prévalence d'exposition (avérée ou potentielle)	Evaluée selon les résumés des monographies du Circ et les connaissances sur l'agent	3
12- Gravité	Taux de survie moyen à 5 ans classé suivant distribution	3
13- Qualité de vie des malades traités	Position du référent clinicien pour cette localisation	2
14- Situation défavorable de la France en Europe en incidence pour ce siège	Suivant les données de (24)	1
Perception sociale d'un lien avec l'environnement		
15- Préoccupation des malades souffrant de ce cancer relativement à son lien avec l'environnement	Fréquence perçue des questions posées au référent clinicien par les malades	2
16- Préoccupation clinique incitant à la surveillance	Position du référent clinicien	1

Cancer prioritaire à surveiller et étudier en lien avec l'environnement
INVS 2006

Tableau 24 - Score ne prenant en compte que les critères d'importance en santé publique et de perception (critères 9 à 14)

Localisation	Score	Rang
Pancréas	15	1
Poumon	14	2
Lymphome malin non hodgkinien	13,5	3
Myélome multiple et mal. im.	13,5	3
SNC	13	5
Lèvre Bouche Pharynx	13	5
Mésothéliome de la plèvre	12	7
Mélanome/ cancers de la peau	12	7
Foie	12	7
Oesophage	12	7
Sein	12	7
Leucémies	11,5	12
Estomac	11	13
Rein	10,5	14
Prostate	9	15
Larynx	8,5	16
Colon rectum	8	17
Vessie	7	18
Thyroïde	7	18
Testicule	6	20
Ovaire	6	20
Col de l'utérus	6	20
Corps de l'utérus	4	23
Maladie de Hodgkin	3	24

Tableau 21 - Score et classement final prenant en compte les 16 critères

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	30	1
Poumon	29	2
Lymphome malin non hodgkinien	27,5	3
Mésothéliome de la plèvre	25,8	4
Leucémies	24,5	5
Mélanome/ cancers de la peau	24	6
Foie	23,3	7
Myélome multiple et mal. im.	23,3	7
Pancréas	21,8	9
Rein	21	10
Vessie	21	10
Lèvre Bouche Pharynx	20,3	12
Sein	19,5	13
Oesophage	19,3	14
Estomac	19	15
Prostate	17,5	16
Larynx	16,8	17
Colon rectum	14,5	18
Testicule	12,5	19
Ovaire	10,3	20
Thyroïde	10	21
Col de l'utérus	8	22
Corps de l'utérus	7,3	23
Maladie de Hodgkin	6,3	24

Cancer prioritaire à surveiller et étudier en lien avec l'environnement
INVS 2006

Tableau 22 - Score ne prenant en compte que les critères de lien avec l'environnement et les critères de perception (critères 1 à 8 et 15 à 16)

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	20	1
Lymphome malin non hodgkinien	17	3
Poumon	16	2
Leucémies	16	4
Mélanome/ cancers de la peau	15	5
Vessie	15	5
Mésothéliome de la plèvre	14,8	7
Myélome multiple et mal. im	12,8	8
Rein	12,5	9
Foie	12,3	10
Estomac	11	11
Larynx	10,3	12
Pancréas	9,8	13
Sein	9,5	14
Testicule	9,5	14
Prostate	9,5	14
Lèvre Bouche Pharynx	9,3	17
Oesophage	8,3	18
Ovaire	7,3	19
Colon rectum	6,5	20
Maladie de Hodgkin	6,3	21
Thyroïde	5	22
Corps de l'utérus	3,3	23
Col de l'utérus	2	24

Tableau 23 - Score ne prenant en compte que les critères de lien avec l'environnement (critères 1 à 8)

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	17	1
Poumon	15	2
Lymphome malin non hodgkinien	14	3
Vessie	14	3
Mésothéliome de la plèvre	13,8	5
Leucémies	13	6
Mélanome/ cancers de la peau	12	7
Foie	11,3	9
Rein	10,5	8

Estimation chez l'homme des cancers de vessie professionnels
InVs (Imbernon 2003) (5-25%??)

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

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
  - pas de spécificité /à un cancer d'une autre cause
- **sous déclaration comme MP**
  - 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 comme MP**
  - limites liées aux tableaux de MP sur les cancers de vessie
  - difficultés pour évaluer les expositions passées

15 ter — RÉGIME GÉNÉRAL

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

Date de création : Décret du 6 novembre 1995 — Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique : - lésions malignes ; - tumeurs bénignes.	30 ans sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans	A. Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après : 4 - amino biphényle et sels (xénylamine) ; 4,4' - diaminobiphényle et sels (benzidine) ; 2 - naphtylamine et sels ; 4,4' - méthylène *bis* (2 chloroaniline) et sels (MBOCA dite MOCA).
B. Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique : - lésions malignes ; - tumeurs bénignes.	30 ans sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans	B. Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après : 3,3' - diméthoxybenzidine et sels (o.dianisidine) ; 3,3' - diméthylbenzidine et sels (o.tolidine) ; 2 - méthyl aniline 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.

16 bis — RÉGIME GÉNÉRAL

Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille (comprenant les fractions de distillation dites phénoliques, naphtaléniques, acénaphténiques, anthracéniques et chryséniques), les brais de houille et les suies de combustion du charbon

Date de création : Décret du 6 mai 1988 — Dernière mise à jour : Décret du 6 novembre 1995

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Épithéliomas primitifs de la peau.	20 ans	Travaux comportant la manipulation et l'emploi des goudrons, huiles et brais de houille. Travaux de ramonage et d'entretien de chaudières et de cheminées, exposant aux suies de combustion du charbon.
B. Cancer broncho-pulmonaire primitif.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux du personnel de cokerie directement affecté à la marche et à l'entretien des fours. Travaux exposant habituellement à l'inhalation ou à la manipulation des produits précités : - dans les usines à gaz ; - lors de la fabrication de l'aluminium par électrolyse selon le procédé à anode continue (procédé Söderberg). Travaux de coulée en fonderie de fonte ou d'acier mettant en œuvre des "sables au noir" incorporant des brais ou des "noirs minéraux". Travaux de ramonage.
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).

10 suite — RÉGIME AGRICOLE

Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Date de création : Décret du 17 juin 1955 — Dernière mise à jour : Décret du 22 août 2008

Caractérisation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer la maladie
D - Intoxications chroniques : - mélanodermie : hyperpigmentation grisâtre, diffuse, prédominant aux zones de frottement, parsemée de taches plus sombres ou dépigmentées ; - hyperkératose palmo-plantaire ; - maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire) ; - bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen ; - fibrose ou cirrhose hépatique associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen.	30 ans	Pour les maladies mentionnées aux paragraphes D, E et F : Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés.
E - Intoxications chroniques : - phénomène de Raynaud ; - artérite des membres inférieurs ; - hypertension artérielle ; - cardiopathie ischémique ; - insuffisance vasculaire cérébrale ; - diabète, à condition que ces maladies s'accompagnent d'une mélanodermie, d'une hyperkératose palmo-plantaire ou d'une maladie de Bowen.	30 ans	
F - Affections cancéreuses : - carcinomes cutanés baso-cellulaires ou spino-cellulaires ;	40 ans	
- cancer bronchique primitif ;	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	
- cancer des voies urinaires ;	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
- adénocarcinome hépatocellulaire après élimination d'une hépatite virale chronique B ou C et d'une maladie hépatique alcoolique par des méthodes objectives ;	40 ans	
- angiosarcome du foie.	40 ans	

Substances cancérogènes pour la vessie d'origine professionnelle

- **Amines aromatiques**
- **HAP**
- nitrosamines
- autres

Expositions variables selon les périodes considérées : modifications des procédés, 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' diaminodiphényle*
  - 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 azoiques (transformation II en benzidine)
  - o-anisidine : quasi disparition depuis 10 ans
- Industrie chimique utilisant des amines aromatiques
- industrie du caoutchouc
  - 2-béta 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

Pesée et chauffe de la MOCA

Homogénéisation
du mélange
dans le réacteur

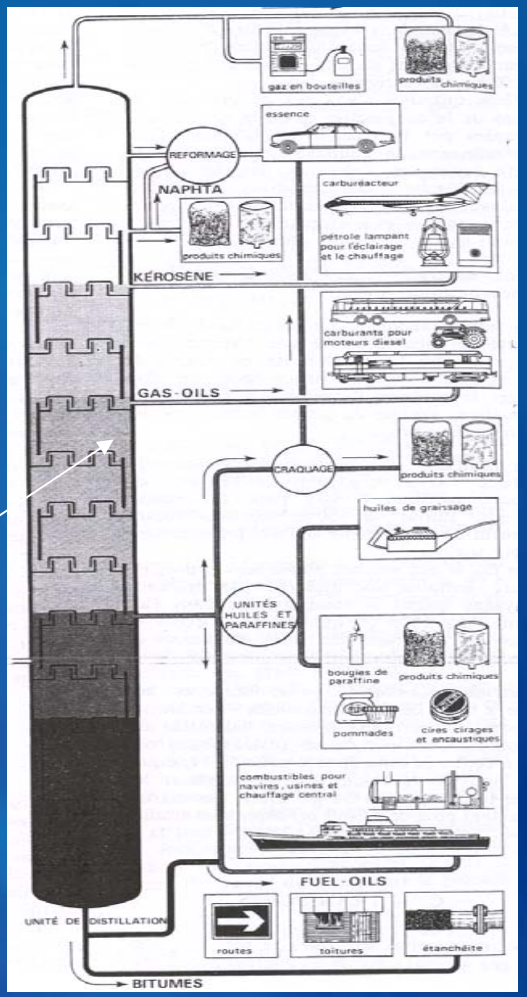
Vue d’ensemble de l’atelier Polyuréthanne

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Benzo[a]pyrène: HAP classé parmi les plus cancérogènes,
Benzo[a]fluoranthène, Benzo[a]anthracène

Produits formés lors de la combustion incomplète à des températures de 500 -900°C de toute matière organique contenant du carbone et de l'hydrogène provenant de 3 sources :

- **Goudron de houille et dérivés du charbon**
- **Distillats du pétrole** (bitumes, huiles minérales, huiles de coupe)
- **Pyrolyse de la matière organique** (fumées de feux, échappement diesel, fumées de caoutchouc…)



Les HAP sont sous forme **particulaire** adsorbés sur des particules de petite taille et **sous forme gazeuse**

Cancer de vessie et exposition aux HAP

- *Une méta analyse des données épidémiologiques disponibles* montre une élévation significative du risque de cancer de la vessie pour une exposition cumulée au benzo(a)pyrène de :*

100 µg /m³/année (100 000 ng/m³/année)

(RR :1,33 IC 1,17-1,51).

Ceci correspond à un travail aux fours en cokerie de 10 ans

**Armstrong et al, rapport HSE, 2003*

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 travaux de ramonage*
- *L'industrie du caoutchouc*
- *Le crésotage*
- *les applications de revêtements routiers, étanchéité*
- *les huiles : huiles entières, huiles de coupe pour l'usinage des métaux (nitrosamines), décoffrage de béton*
- *L'exposition aux fumées de diesel*
- *La fabrication de disque de carbone, d'électrodes*
- *pigments, encres, industrie du noir de carbone*

HAP et cancer de vessie

Industrie	Poumon SMRm [IC 95%]	**Vessie** **SMRm [IC 95%]**
Production d'Aluminium	1.03 [0.95-1.11]	**1.29 [1.12-1.49]**
Gazéification du charbon	2.29 [1.98-2.64]	**2.39 [1.36-4.21]**
Fonderies (fer, aciers)	1.40 [1.32-1.49]	**1.29 [1.06-1.57]**
Isolation (toits)	1.51 [1.28-1.78]	**1.57 [0.96-2.56]**
Asphaltage	1.14 [1.07-1.22	**1.02 [0.85-1.23]**
Fabrication d'électrodes	1.00 [0.82-1.23]	**1.35 [0.83-2.20]**
Distillation goudrons	1.21 [0.95-1.55]	-
Cokerie	1.58 [1.47-1.69]	-
Production de carbone black	1.30 [1.06-1.59]	-

Bosetti et al ; Annals of oncology, 2007

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

- Les nitrosamines (non utilisées commme telles mais produites en présence d'amines et d'agent nitrosant)
  - 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?
- Autres :
  - Professions du détachage : perchloréthylène?
  - Industrie chimique (fabrication des fluorures de perfluorooctanesulfonyl ?)
  - Fabrication de dinitrotoluène?

La Reconnaissance en Maladie Professionnelle des Tumeurs de Vessie

Procédure de Reconnaissance en Maladie Professionnelle

- Régime général :
  - Tableaux des maladies professionnelles
    - 15 ter : amines aromatiques
    - 16 bis : dérivés de la houille
  - Reconnaissance possible « hors tableaux » : comité régional de reconnaissance en maladie professionnelle (CRRMP)
- Régime agricole :
  - Pas de tableau de maladie professionnelle
  - Reconnaissance possible « hors tableaux »
- Fonction publique : mode de réparation particulier
- Artisans : pas de réparation en maladie professionnelle possible

le CRRMP : composition

- Le médecin conseil régional ou son représentant
- Le médecin inspecteur régional du travail et de l’emploi ou son représentant
- Un professeur des universités – praticien hospitalier, ou un praticien hospitalier, particulièrement qualifié en matière de pathologie professionnelle

- Il entend obligatoirement l'ingénieur conseil régional de la CRAM ou son représentant
- Il peut entendre, si nécessaire, la victime et l'employeur

Le CRRMP : composition du dossier

L'organisme gestionnaire transmet au CRRMP un dossier complet comprenant :

- la déclaration de maladie professionnelle
- le certificat médical initial
- l’avis motivé du ou des médecins du travail, portant sur la maladie et la réalité de l'exposition aux risques présents dans l'entreprise ou les entreprises,
- le rapport circonstancié du ou des employeurs, décrivant les postes de travail successivement tenus, et permettant d'apprécier les conditions d'exposition à un risque professionnel,
- les conclusions des enquêtes administratives et/ou techniques
- Le rapport du médecin conseil, avec taux d ’IPP pour l’alinéa 4

CRRMP et cancer de vessie

- Tableaux : alinéa 3
- Hors tableaux : alinéa 4
- Problème des polyexpositions
- Pour certains travaux, se pose la question d'avoir recours aux tableaux ou non
- Ex : coiffeur
  - Amines aromatiques : 15 ter , mais liste indicative, pas de certitude /aux AA de la liste , d'où rejet possible au niveau de la caisse primaire
  - Alinéa 4 : tabagisme pris en compte

Le CRRMP : alinéa 3 de l'article L. 461-1

- la maladie figure à un tableau, les conditions médicales réglementaires sont toutes réunies,
- mais manquent une ou plusieurs conditions tenant :
  - au délai de prise en charge
  - à la durée d'exposition
  - à la liste limitative des travaux

lien direct entre le travail habituel de la victime et la maladie qui figure aux tableaux des MP

Le CRRMP : alinéa 4 de l'article L. 461-1

Maladie caractérisée non désignée dans un tableau de maladie professionnelle lorsqu'elle entraîne le décès de la victime ou une incapacité permanente au moins égale à 25 %.

lien direct et essentiel entre le travail habituel et la maladie

Problème du taux d'IPP à 25 % pour ces affections, mais traitements et suivi astreignants et récidives à prendre en compte (stabilisation pas toujours facile à évaluer).

Difficultés posées par les tableaux pour la reconnaissance des cancers de vessie en MP

- tableau 15 ter
  - la liste des travaux :
    - liste indicative (pas de recours à l'alinéa 3)
    - mais liste limitative d'amines aromatiques : quasi impossibilité (sauf cas particulier) de savoir si un salarié a été exposé réellement à une de ces amines aromatiques)
- tableau 16 bis
  - Le titre : les goudrons de houille, les huiles de houille : non equivalent à l'exposition aux HAP (Distillats du pétrole : bitumes, huiles minérales, huiles de coupe); pyrolyse de la matière organique (fumées de feux, échappement diesel, fumées de caoutchouc...)
  - la liste des travaux : liste « très limitative »
    - ***mais recours possible au CRRMP***

Quelles solutions pour augmenter le nombre de tumeurs de vessie reconnues en maladie professionnelle?

En pratique

- Évoquer systématiquement la possibilité d'une étiologie professionnelle devant une tumeur de vessie
- Difficultés rencontrées :
  - Les parcours professionnels des salariés sont souvent à étudier en totalité : un cancer professionnel peut avoir son origine jusqu'à plus de 40 ans en arrière
  - La notion de secteur d'activité est insuffisante, même s'il s'agit d'une première orientation intéressante : on peut avoir travaillé dans l'industrie des colorants et n'avoir jamais été exposé aux amines aromatiques
  - Le métier et le poste de travail occupé apporte des éléments contributifs
  - il faut prendre en compte les dates d'emploi : conditions d'exposition aux HAP variables dans le temps, suppression d'autorisation de mise sur el marche de certaines amines aromatiques……

Le repérage par questionnaire

- Développement de questionnaires permettant de faire un premier tri, afin de compléter les investigations chez les personnes susceptibles d'avoir une tumeur de vessie d'origine professionnelle
- Qualité d'un bon questionnaire :
  - suffisamment sensible
  - avoir une bonne spécificité
  - être validé
- portes d'entrée : les urologues, les médecins traitants ou les médecins conseils (ALD)

Définir les Groupes à Risque

Centre — N° dossier

Merci de noter si vous avez occupé un des emplois suivants au moins 1 an, avec le poste de travail occupé et la date de début et date de fin de poste

Secteur d'activité	non	oui	Poste(s) de travail occupé(s)	Début (année)	Fin (année)
1. Avez-vous travaillé dans l'industrie chimique ? *Si oui, type de fabrication à préciser :*					
2. Avez-vous travaillé dans l'industrie des colorants ?					
3. Avez-vous travaillé dans l'industrie du caoutchouc ?					
Si oui, était-ce dans la fabrication de pneumatiques ?					
Si autres fabrications d'articles en caoutchouc : préciser					
4. Avez-vous travaillé dans l'industrie des matières plastiques ?					
Si oui, était-ce dans la fabrication de polyuréthannes ?					
5. Avez-vous travaillé dans la coiffure ?					
Si oui, avez-vous réalisé de façon habituelle des colorations,des permanentes ?					
Si oui, avez-vous utilisé des brillantines ?					
6. Avez-vous travaillé dans l'industrie textile ?					
Si oui, y avez-vous réalisé des travaux de teinture ?					
7. Avez-vous travaillé dans l'industrie du cuir et du tannage ?					
Si oui, y avez-vous réalisé des travaux de teinture ?					
8. Avez-vous travaillé dans un laboratoire de recherche ?					
9. Avez-vous travaillé comme peintre ?					
Si oui, préciser quel type de travaux (bâtiment, décoration...)					
10. Avez-vous travaillé dans l'imprimerie ?					
11. Avez-vous travaillé dans une usine de fabrication d'encres ?					
12. Avez-vous travaillé un pressing ?					
13. Avez-vous travaillé dans une usine de production d'aluminium ?					
14. Avez-vous travaillé dans une usine de production de gaz ?					

...ste de travail occupé et la date de début et date de fin de poste

Secteur d'activité	non	oui	Poste(s) de travail occupé(s)	Début (année)	Fin (année)
26. Avez-vous été couvreur ou étancheur ?					
Si oui, y avez-vous effectué des travaux d'épandage de bitumes ?					
27. Avez-vous travaillé dans une fonderie d'acier et de fonte ?					
Si oui, avez-vous utilisé des "sables au noir", des noirs bitumeux ?					
28. Avez-vous travaillé dans une usine d'incinération d'ordures ménagères ?					
29. Avez-vous fait des travaux avec manipulation de goudrons ou brais de houille ?					
30. Avez-vous fait des travaux d'imprégnation de bois avec des créosotes ?					
31. Avez-vous travaillé comme pompier professionnel ?					
32. Avez-vous travaillé dans la fabrication d'anodes en graphite ?					
33. Avez-vous travaillé dans l'industrie des disques en carbone ?					

En pratique : la place des CPP

- Présente dans chaque CHU, avec un réseau national : le RNV3P (mise en commun de l'ensemble des dossiers)
- Étude précise du curriculum laboris
- Recherche d'informations complémentaires :
  - Sur les expositions professionnelles antérieures réelles : interrogation du médecin du travail (problème de la traçabilité des expos.), des ingénieurs de prévention de la CRAM
  - Réalisation d'études bibliographiques approfondies permettant d'orienter, ou non, les patients vers une déclaration au titre du 4e alinéa
- Évaluer la part respective du tabac/expos prof (si recours au CRRMP)
- Proposer si nécessaire une déclaration de MP

Le suivi des travailleurs ayant été exposé aux substances cancérogènes pour la vessie

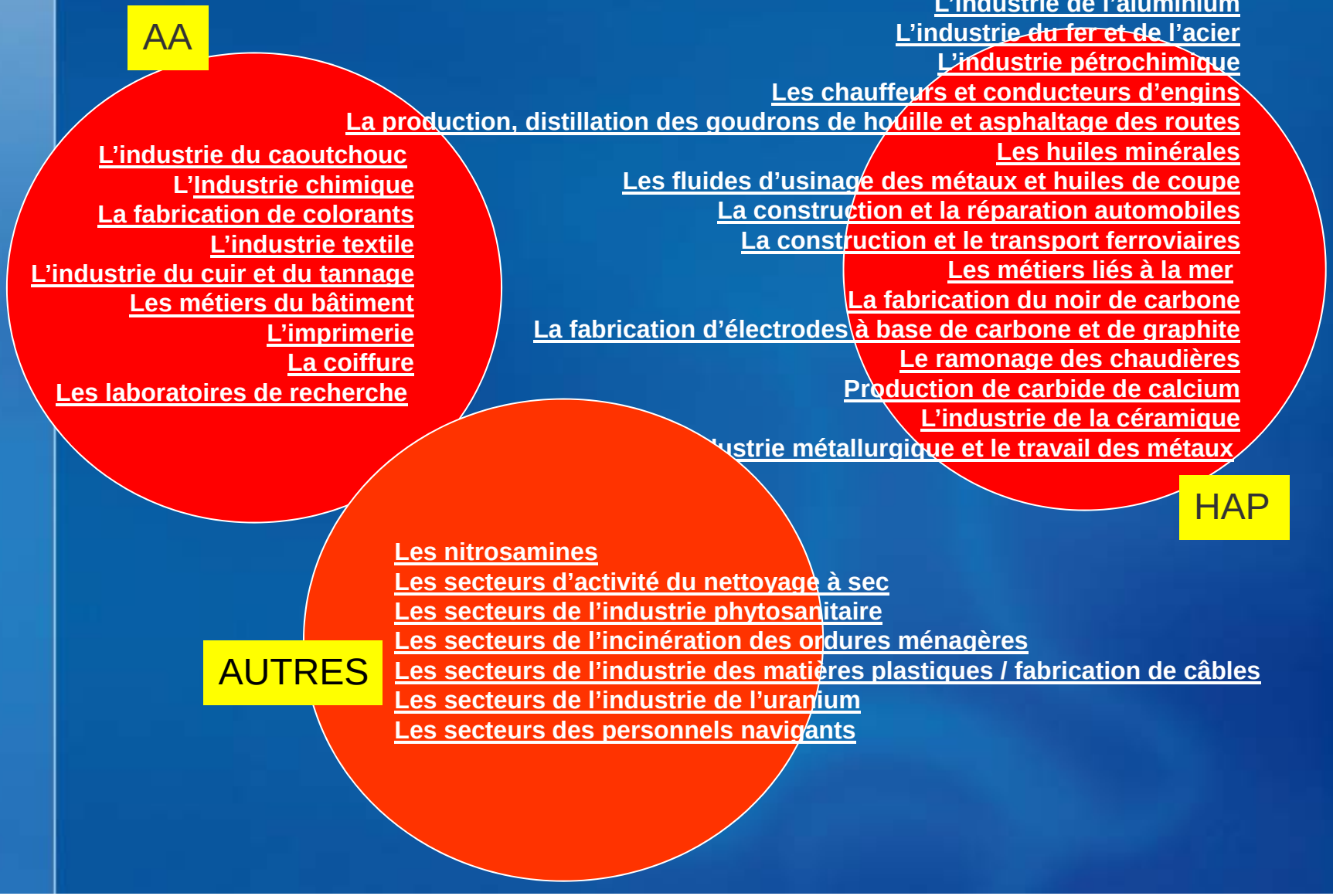
Le suivi post professionnel

(arrêté du 28/02/1995) : Amines Aromatiques

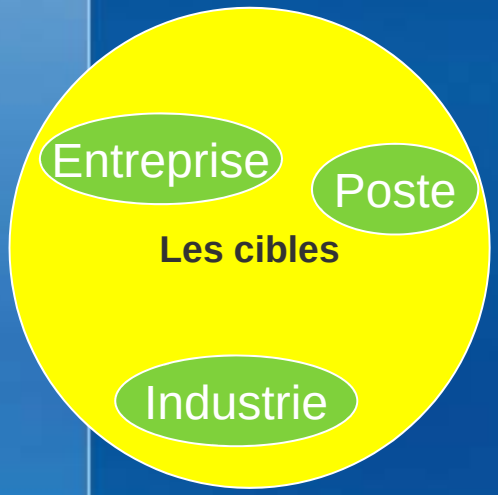
Agent cancérogène	Informations caractérisant l'exposition, à recueillir par le médecin du travail	Modalités de surveillance
Amines aromatiques	Biométrologie : copie du document annexé au dossier médical : -prévoyant le suivi dans le temps de l'exposition professionnnelle, -avec le dosage des amines aromatiques concernées	Surveillance médicale : examen clinique tous les 2 ans Examens complémentaires : recherche d'hématurie à la bandelette urinaire et cytologie urinaire tous les 2 ans

Décalage entre réglementation et évolution des connaissances scientifiques : concerne que les amines aromatiques

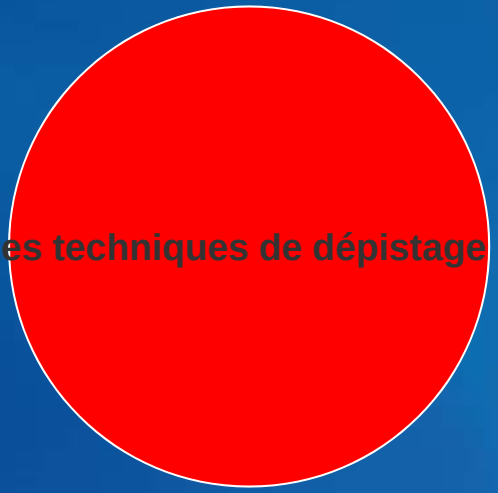
Substances et Professions Incriminées



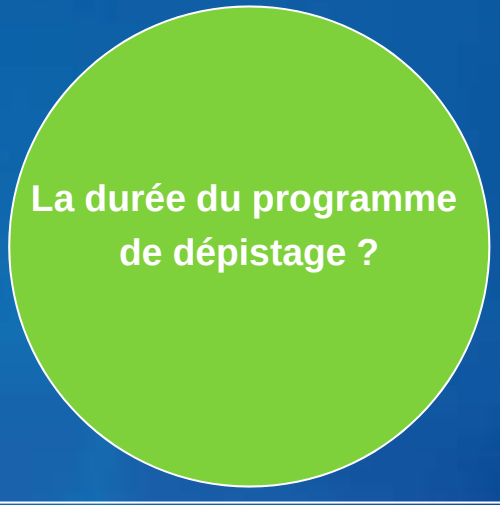
Difficultés du Dépistage des Tumeurs de Vessie en Milieu Professionnel



\+



\+



Professions ou secteurs à risque ?
Ages cibles ?
Durée d'exposition cumulée ?

Hématurie microscopique ?
Cytologie des urines ?
Cystoscopie ?
Radiologie ?
Biologie ?

3 ANS ?
10 ANS ?
15 ANS ?
20 ANS ?
Délai moyen d'apparition des tumeurs ?

=

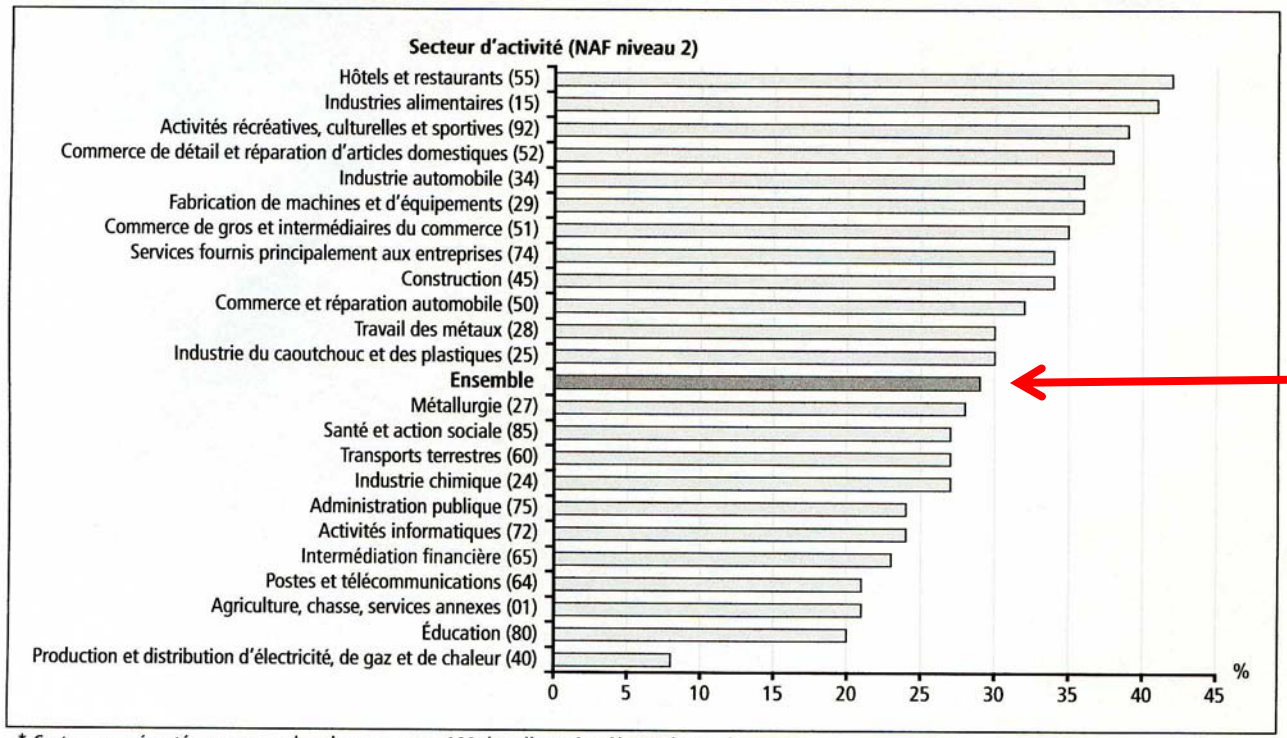
Impact sur la Mortalité Spécifique et Globale

Impact de la Durée du Programme de Dépistage…

TYPE	Nb EXPOSES	Nb TCC	TEST	%	PERIODE DE SUIVI	AUTEURS	ANNEE
PETROCHIMIE	8406	0	Cytologie puis cystoscopie	0%	ETUDE PONCTUELLE	ADOLPHS Uro Res	1985
TEXTILE PEINTURE	400	6	HM puis cystoscopie	1,5%	4 ANS	FRUMIN J Occup Med	1990
2-CHLOROANILINE	540 (200)	3	HM et cytologie puis cystoscopie	1,5%	ETUDE PONCTUELLE	WARD J Occup Med	1990
AA	541	5	Cytologie puis cystoscopie	0,9%	3 ANS	CROSBY Acta Cytol	1991
BENZIDINE B NAPHTHYLAMINE O TOLUIDINE MOCA	1723	3	HM et cytologie puis cystoscopie	0,1%	3,5 ANS	MASON J Cell Biochem	1992
BENZIDINE	1788	28	DNA ploidie P300 Puis cysto	1,5%	6 ANS	HEMSTREET J Natl Cancer Inst	2001
HAP (Coke)	152 Age moyen 43 ans	0	HM et cytologie et Ucyt+	0%	ETUDE PONCTUELLE	GIBERTI Biomed Env Science	2010
AA (chimie)	1609 Age médian 62 ans	20	HM et cytologie et NMP22 et Urovision®	1.2%	1X/ AN PDT 7 ANS… En fait 50% suivi plus de 5 ans	HUBER BJU international	2012

Tabagisme et Catégories Socioprofessionnelles InVS 2010

Pourcentage de fumeurs chez les hommes dans les principaux secteurs d'activité*



* *Secteurs représentés par un nombre de personnes ≥100 dans l'enquête décennale santé.*

Tabagisme et Catégories Socioprofessionnelles InVS 2010

Consommation de tabac quotidienne et cumulée chez les hommes fumeurs par classe d'âge

Âge	n	Nombre de paquets quotidiens		Nombre de paquets-années	
		Moyenne	IC 95 %	Moyenne	IC 95 %
18-29 ans	474	**0,72**	[0,69;0,75]	**6,3**	[5,8;6,8]
30-39 ans	613	**0,84**	[0,80;0,87]	**14,1**	[13,3;14,8]
40-49 ans	541	**0,99**	[0,94;1,05]	**23,5**	[22,0;24,9]
50-59 ans	337	**1,04**	[0,96;1,11]	**30,7**	[28,5;32,9]
≥60 ans	176	**0,75**	[0,64;0,85]	**29,6**	[25,6;33,5]

Consommation de tabac quotidienne et cumulée chez les fumeuses par classe d'âge

Âge	n	Nombre de paquets quotidiens		Nombre de paquets-années	
		Moyenne	IC 95 %	Moyenne	IC 95 %
18-29 ans	376	**0,66**	[0,63;0,70]	**5,7**	[5,2;6,2]
30-39 ans	509	**0,73**	[0,70;0,77]	**12,0**	[11,3;12,8]
40-49 ans	470	**0,78**	[0,74;0,82]	**16,0**	[15,8;19,3]
50-59 ans	177	**0,76**	[0,69;0,83]	**20,6**	[18,1;23,2]
≥60 ans	58	**0,87**	[0,68;1,06]	**32,9**	[23,6;42,2]

Tabagisme et Catégories Socioprofessionnelles InVS 2010

TABLEAU 18

Consommation de tabac quotidienne et cumulée par catégorie socioprofessionnelle chez les ex-fumeurs

Catégorie socioprofessionnelle (PCS à 1 niveau)	n	Nombre de paquets quotidiens		Nombre de paquets-années	
		Moyenne	IC 95 %	Moyenne	IC 95 %
~~Agriculteurs~~	~~47~~	~~0,62~~	~~[0,49;0,75]~~	~~15,4~~	~~[10,3;20,5]~~
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	113	**1,15**	[1,02;1,28]	**28,0**	[22,8;33,2]
Cadres et professions intellectuelles supérieures	389	**1,10**	[1,02;1,18]	**22,9**	[20,5;25,3]
Professions intermédiaires	45	**1,10**	[1,03;1,18]	**22,8**	[20,5;25,0]
Employés	158	**1,01**	[0,90;1,12]	**21,5**	[18,4;24,6]
Ouvriers	429	**1,06**	[0,99;1,13]	**23,5**	[21,2;25,7]

TABLEAU 19

Consommation de tabac quotidienne et cumulée par catégorie socioprofessionnelle chez les ex-fumeuses

Catégorie socioprofessionnelle (PCS à 1 niveau)	n	Nombre de paquets quotidiens		Nombre de paquets-années	
		Moyenne	IC 95 %	Moyenne	IC 95 %
Agriculteurs	7	*		*	
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	31	**0,98**	[0,76;1,20]	**18,4**	[12,5;24,2]
Cadres et professions intellectuelles supérieures	140	**0,92**	[0,73;1,11]	**15,6**	[9,9;21,3]
Professions intermédiaires	258	**0,77**	[0,71;0,84]	**14,0**	[11,0;17,0]
Employés	365	**0,79**	[0,73;0,85]	**12,6**	[10,7;14,5]
Ouvriers	74	**0,79**	[0,62;0,97]	**12,8**	[9,2;16,4]

* *Effectifs <10 dans l'enquête décennale santé, estimations non calculées.*