

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIES

D. CHOPIN - D. VORDOS - B. GATTEGNO

PLAN

**I. FACTEURS DE SUSCEPTIBILITE
GENETIQUE**

V. FACTEURS INFECTIEUX

II. TABAGISME

**VI. CARCINOGENESE VESICALE
LIEE AUX TRAITEMENTS**

III. IMPACT DE L'ENVIRONNEMENT

**VII. FACTEURS PROFESSIONNELS
DES TUMEURS DE VESSIE**

IV. SYNTHESE

REFERENCES

CHAPITRE IV

Étiologies

D. CHOPIN - D. VORDOS - B. GATTEGNO

De nombreux arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux suggèrent que les tumeurs urothéliales de la vessie soient inductibles par des carcinogènes endogènes et exogènes. Schématiquement les carcinogènes induisent des lésions de l'ADN (génétiques ou épigénétiques) selon un processus multiétape (voir chapitre bases fondamentales de l'oncogénèse urothéliale). Classiquement la carcinogénèse est décrite en trois étapes:

- 1) l'initiation dans lesquelles les cellules souches sont atteintes dans leur génome de façon irréversible mais insuffisante pour exprimer le phénotype tumoral,
- 2) la promotion représentée par une série d'altérations directes ou indirectes qui permettent la transformation maligne,
- 3) la progression qui permet l'invasion la croissance incontrôlée et le phénomène métastatique.

Dans ce chapitre nous envisageons successivement l'impact des facteurs génétiques, du tabac, de l'environnement, des différents traitements et des facteurs professionnels.

I. FACTEURS DE SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

Les xénobiotiques subissent des biotransformations faisant intervenir différents systèmes métaboliques et pouvant conduire à l'apparition de dérivés électrophiles très réactifs en cas d'hyperactivité enzymatique et/ou d'accumulation de carcinogènes lorsque les voies de détoxification sont déficientes. Ainsi, les amines aromatiques sont normalement transformées (par le cytochrome P4501A2 hépatique) en N-hydroxylarylamines pouvant former des adduits par interaction avec l'hémoglobine et l'urothélium vési-

cal. Leur détoxification est néanmoins possible grâce aux N-acétyltransférases hépatiques. Il a été rapporté [1] que les individus acétylateurs lents ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale, du fait de la détoxification réduite des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N-acétyltransférases (NAT1 et NAT2). De plus, le tissu vésical contient des N-acétyltransférases pouvant intervenir dans une étape ultérieure d'activation des N-hydroxylarylamines en esters N-acétoxy, qui forment des adduits avec l'ADN des cellules urothéliales.

Par ailleurs, le génotype homozygote déficient de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques polycycliques (par la catalyse de leur glucuro-conjugaison avec le glutathion ou GSH), est associé à un risque accru de tumeur de vessie en particulier chez les fumeurs. Il ne serait par contre pas associé à un risque accru de tumeur chez les individus exposés à des cancérogènes vésicaux professionnels. De la même façon, le génotype GSTP1b homozygote (résultant d'une substitution d'un acide aminé qui altère la fonction enzymatique) serait associé à un risque d'apparition de carcinome urothélial 3,6 fois plus élevé que pour le génotype sauvage [2].

Si le rôle de l'activité des enzymes de l'acétylation dans l'apparition du cancer de vessie a été établi, les deux enzymes NAT1 et NAT2, n'ont pas le même impact dans la détoxification des arylamines. La N-acétyltransférase 2 joue un rôle mineur, sans différence significative entre fumeurs et non-fumeurs. La N-acétyltransférase 1 présente un polymorphisme génétique qui influe sur le risque d'apparition de tumeur de vésicale, qui dépend en plus du tabagisme (quantité, durée). Ce risque est majoré chez les patients fumeurs ayant une NAT2 lente [3].

II. TABAGISME

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de cancer de vessie, avec une relation dose-réponse [4]. Le risque relatif augmente en rapport avec la consommation de cigarettes (en paquets-années) et peut varier entre 2 et 10 selon les études [5]. Cette corrélation est vraie aussi bien pour les carcinomes transitionnels que pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes [6]. Une étude internationale récente de type cas – témoin a mis en évidence un excès significatif de risque de carcinome non transitionnel (OR = 3,6), surtout pour le carcinome épidermoïde, qui augmente avec la consommation de tabac [7]. Bien que l'association tabagisme – tumeurs de vessie ne soit pas aussi forte que pour les cancers des voies aériennes, il est estimé que la cigarette participe dans 25 à 60% des cancers de vessie dans les pays industrialisés et développés [8]. Le risque semble varier selon le type de tabac consommé : il est supérieur pour les fumeurs de tabac noir que pour ceux de tabac blond ; il est par ailleurs faible pour les fumeurs de pipe ou de cigare [9].

La fumée du tabac est un mélange de plus de 400 à 500 composants gazeux et de 1×10^{10} particules/ml. Plus de 3500 substances chimiques passent par cette phase ; au moins 43 substances reconnues comme étant carcinogènes chez l'animal ont été retrouvées dans le tabac. Parmi elles, plusieurs catégories ont été décrites : hydrocarbures aromatiques polycycliques, N-nitrosamines, amines aromatiques, amines hétérocycliques, aldéhydes, aza-arènes, composés inorganiques [10].

Il est actuellement possible de mesurer la dose interne de tabac en utilisant comme marqueur les adduits 4-aminobiphényl (ABP) - hémoglobine. Ces adduits peuvent également être mis en évidence dans les tissus par différentes méthodes (immunohistochimie, spectroscopie), et sont le témoin de l'exposition aux carcinogènes du tabac [10]. En effet, les niveaux de ces adduits sont plus élevés chez les fumeurs de tabac noir que chez ceux de tabac blond ; ce risque augmente en parallèle du risque relatif de cancer vésical [11]. Il existe par ailleurs une relation entre les phénotypes de N-acétylation et N-oxydation et les niveaux des adduits de l'ABP-hémoglobine : ces

niveaux sont plus élevés chez les acétyleurs « lents » et les oxydeurs « rapides » [11]. Le risque attribuable de cancer vésical induit par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes [12]. Les données contradictoires sur la valeur pronostique de l'arrêt du tabagisme et de son impact sur la récurrence et/ou la progression tumorale nécessitent des investigations complémentaires.

Le mécanisme précis de la carcinogénèse vésicale par le tabac reste à déterminer, il paraît néanmoins lié à certains produits chimiques contenus dans la fumée : hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines aromatiques, aldéhydes insaturés et radicaux d'oxygène libres. Parmi eux, la responsabilité des hydrocarbures polycycliques est discutable ; ceux-ci sont en effet excrétés dans les urines sous la forme de métabolites inactifs. Au contraire, les amines aromatiques, en particulier le 4-aminobiphényl et la *o*-toluidine sont des carcinogènes vésicaux prouvés et connus [13]. Des données biochimiques et moléculaires font considérer le 4-aminobiphényl comme étant le carcinogène principal contenu dans la fumée de cigarette [9]. D'autres amines aromatiques tels les produits de pyrolyse seraient également carcinogènes. A titre d'exemple, le métabolisme (glucuroconjugaison par la glucuronyl-transférase) de la 2-naphtylamine aboutit, dans l'environnement urinaire acide à la formation d'ions nitrites. En revanche, la nicotine, ses métabolites et les nitrosamines contenues dans le tabac ne semblent pas jouer de rôle dans les cancers de vessie [8]. Par ailleurs, une cigarette contient approximativement 100µg d'acroléine, la plus simple des aldéhydes $\alpha\beta$ -insaturés. Ces produits sont toxiques, mutagéniques et possiblement carcinogènes. Ainsi, il a été démontré que l'administration systématique d'acroléine chez le rat induit une hyperplasie urothéliale diffuse, et participe ainsi à l'initiation de la carcinogénèse vésicale [14].

Les altérations du chromosome 9 chez les fumeurs sont parmi les événements génétiques les plus fréquents. Le risque attribuable dû au tabagisme est de 4,2 (3,6 à 5,8, selon la consommation de cigarettes) ; ces altérations ne dépendent pas de l'exposition professionnelle [15]. Des mutations du gène suppresseur de tumeurs p53 ont été associées au tabagisme. Il a été observé une relation significative entre le nombre de cigarettes fumées par jour et la surexpression de p53 [16]. Ainsi, les dérivés du 4-aminobiphényl lient l'ADN, mis en évidence par immuno-

histochimie, sont corrélés avec l'exposition au tabac, à la surexpression de p53, et au taux de récurrences (17-17). Cette corrélation n'est pas confirmée par d'autres auteurs [18]. Récemment, LaRue et coll. ont montré que la présence de mutations ponctuelles du gène p53 n'est pas corrélée au nombre de cigarettes mais uniquement à la durée de l'exposition au tabac [19]. Le type de mutations rencontré dans les tumeurs de vessie dues au tabac sont les transversions G :C→T :A induites plus spécifiquement par le 4-aminobiphényl [20] et, de façon minoritaire, les transitions G :C→A :T aux sites CpG [21], dues à la N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, elle-même contenue dans la nicotine. Les codons cibles préférentielles des mutations sont localisés au sein du même domaine conservé du gène p53 : codons 270 à 288 [22]. D'autres auteurs ont retrouvé une prédominance (26%) de transversions G :C→C :G, notamment au niveau du codon 280, événement mutationnel plus inhabituel [23].

Des facteurs génétiques modulent le risque de tumeur de vessie chez les fumeurs. La susceptibilité génétique individuelle confère une sensibilité ou une résistance particulière à la maladie pour une même exposition. Des perturbations de la balance entre activation et détoxication peuvent ainsi expliquer les variations individuelles dans les réponses aux expositions aux carcinogènes [24]. Par exemple, les amines aromatiques contenues dans le tabac, métabolisées par les N-acétyltransférases (NAT) 1 et 2 modulent le risque de tumeur de vessie pour des expositions identiques : la différence cas – témoins a été plus marquée chez des sujets porteurs de l'allèle NAT1*10 ou les acétylateurs NAT2 lents ; elle n'était pas significative chez les acétylateurs NAT2 rapides non porteurs de l'allèle NAT1*10 [25]. Pour certains, le génotype NAT1 normale / NAT2 rapide serait même protecteur contre le cancer vésical induit par les amines aromatiques chez des sujets exposés [26]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs qui n'ont pas retrouvé d'association entre le cancer de la vessie et le génotype NAT2, lorsque ce dernier était considéré seul ou en combinaison avec le tabagisme, mais une implication de NAT2 en présence de l'allèle NAT1*10, donnant lieu à une triple interaction gène-gène-environnement [3].

III. IMPACT DE L'ENVIRONNEMENT

Les variations d'incidence et de risque des tumeurs de vessie dans différentes régions suggèrent que l'environnement pourrait jouer un rôle causal dans l'apparition de ces tumeurs. Au sens large, l'environnement comprend tous les éléments extérieurs à l'individu. Nous nous limiterons ici aux facteurs environnementaux au sens de « biosphère ».

1. EAU CONTAMINÉE

Plusieurs contaminants retrouvés dans l'eau de boisson ont été associés au cancer de la vessie [27]. Ainsi, le risque de carcinome urothélial augmente avec la quantité consommée d'eau du robinet chez les habitants des aires traitées par le chlore (RR = 1.7 à 3.1) [28]. Il en est de même du perchloréthylène et de l'arsenic.

2. ARSENIC

Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans la carcinogenèse urothéliale. Tous les types histologiques de cancer de vessie ont été observés, avec une nette prédominance de carcinomes transitionnels (plus de 88%) [29]. Trois types d'exposition sont les plus fréquents : la consommation dans l'eau potable, l'exposition professionnelle et l'utilisation dans des drogues anticancéreuses.

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau potable et une incidence élevée de tumeurs de la vessie (30-30-30), plus particulièrement dans certaines régions du globe comme le Chili, l'Argentine et Taiwan [8-31], avec parfois un véritable problème de santé publique [32]. L'incidence des cancers urothéliaux d'origine environnementale a été particulièrement étudiée au Taiwan. Ainsi, dans le cadre d'une étude de cohorte portant sur 8102 résidents d'une région surexposée à l'arsenic, Chiou et coll. ont mis en évidence un risque relatif de 2,05 (IC 95% : 1,22-3,24) . Les mêmes auteurs ont même retrouvé une relation significative dose-réponse, après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme : RR de 1,9 pour une concentration d'arsenic comprise entre 10,1 et 50 µg/l ; RR de 8,2 pour une concentration de 50,1 à

100 µg/l et de 15,3 pour une concentration de plus de 100 µg/l (valeur de référence tolérée maximale de 10 µg/l) [31].

Dans le milieu professionnel, l'arsenic se rencontre sous la forme de son métabolite l'acide diméthylarsinique (DMA), utilisé comme herbicide.

Enfin, dans le milieu médical, le trioxide d'arsenic (As₂O₃) est un puissant agent anticancéreux utilisé contre la leucémie aiguë promyélocytaire [33] et, à l'essai, contre d'autres types de leucémie, de lymphomes, ainsi que certaines tumeurs solides [34].

L'action de l'arsenic sur l'ADN fait intervenir plusieurs voies de la carcinogenèse [35]. L'arsénite altère l'expression de gènes associés à la croissance cellulaire, tels c-fos, c-jun et EGR-1 : cet effet prolifératif de l'arsenic contribue à ses propriétés cancérogènes [36]. La détoxification de l'arsenic se fait par méthylation au moyen d'une méthyltransférase (MTase) et S-adénosylméthionine (SAM) comme donneur de groupement méthyl. Cette « détoxification » devrait avoir pour conséquence une réduction de la carcinogénicité de l'arsenic mais est en fait une « toxification », puisqu'elle aboutit à des métabolites méthylés trivalents dotés d'une forte activité biologique, qui interagissent avec les protéines et parfois l'ADN. Il n'est donc pas évident que ces métabolites méthylés soient moins carcinogènes [35]. En effet, l'arsenic aurait deux effets sur la méthylation de l'ADN : par l'inhibition partielle des méthyltransférases, il induirait une hyperméthylation et par la déplétion du pool de la S-adénosylméthionine, il induirait une hypométhylation [37]. Bien que ces effets puissent paraître antinomiques, ils conduisent au même résultat : l'hyperméthylation de l'ADN induit une instabilité génétique par inhibition de la fonction du gène suppresseur de tumeur p53, alors que l'hypométhylation fragilise le matériel génétique et augmente l'expression des oncogènes [37]. Plus précisément, concernant le gène p53, il semble exister un effet dose - réponse avec hyperméthylation au niveau d'un fragment de 341 bases de son promoteur [37].

3. NEPHROPATHIE ENDEMIQUE DES BALKANS

Les patients résidents des pays balkaniques porteurs de cette néphrite tubulo-interstitielle sont surexposés aux tumeurs urothéliales à tout niveau de l'appareil urinaire [38]. Plusieurs mécanismes étiopathogé-

niques ont été discutés, parmi lesquels le rôle des composés siliconés, des métaux lourds, des virus, ainsi qu'une prédisposition génétique [38]. Récemment a été évoquée la contamination par des mycotoxines, telles l'ochratoxine A et la citrinine, synthétisées par des champignons (*Aspergillus*, *Penicillium*) [39]. L'ochratoxine, pratiquement ubiquitaire, a un effet néphrotoxique, carcinogène, tératogène et immunosuppresseur chez plusieurs espèces animales. L'effet carcinogène apparaît prépondérant au niveau de l'urothélium [38]. En dépit des nombreuses publications, la néphropathie endémique des Balkans reste une affection mystérieuse et mal connue.

4. Facteurs nutritionnels

La revue de la littérature de la relation entre la nutrition et le cancer vésical suggère que l'alimentation joue un rôle plausible dans la cancérogenèse dès lors que de nombreuses substances ou métabolites, dont certains à propriétés cancérogènes sont excrétés dans les urines. Ainsi, alors que pour la plupart des aliments les preuves d'une association aux tumeurs de vessie sont insuffisantes, certains sont plus à risque (café), d'autres seraient plutôt protecteurs (vitamine A et caroténoïdes) [40].

a) Constituants alimentaires

1. Graisses

Plusieurs études cas - témoin ont rapporté un risque relatif modéré (Odds Ratio, OR, de 1,3 à 1,8) de cancer de vessie en relation avec la consommation totale de graisse [41]. D'autres ont plutôt montré que les graisses seraient un facteur protecteur [42]. Au total, l'alimentation riche en graisses pourrait augmenter le risque de cancer de la vessie, mais ces résultats mériteraient d'être confirmés par des études complémentaires.

2. Graisses polysaturées / graisses d'origine animale / cholestérol

Les données actuelles sont similaires, avec un faible risque relatif et l'absence d'effet promoteur dans la carcinogenèse vésicale au niveau expérimental, mais ne permettent pas de conclure à la responsabilité des graisses dans le cancer de la vessie [43].

3. Alcool

Depuis une vingtaine d'années, plus de 25 études épidémiologiques bien conduites, aussi bien pros-

pectives de cohorte que cas – témoin, coordonnées par l’IARC (International Agency for Research on Cancer), n’ont pas permis de mettre en évidence de relation entre la consommation d’alcool et le risque de cancer de vessie [44].

4. Vitamines

La majorité des études épidémiologiques n’a pas retrouvé d’association entre les vitamines (caroténoïdes, vitamine C) et les tumeurs de la vessie ; certaines d’entre elles ont rapporté un risque diminué [41]. Au total, une alimentation riche en caroténoïdes ou en vitamine C protégerait du cancer de la vessie, mais il est possible que la conséquence de ces résultats soit due aux végétaux contenant ces substances plutôt qu’aux vitamines elles-mêmes [45].

Les données cliniques concernant une relation entre la consommation de folates ou de vitamine E et le risque de développer une tumeur de vessie sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclusion [41].

En ce qui concerne le rétinol, et ses analogues (rétinoïdes), il semblerait qu’ils soient des facteurs protecteurs contre le développement de tumeur de vessie, mais les données actuelles sont insuffisantes [41].

5. Minéraux – oligo-éléments

Trois études prospectives avaient examiné la relation entre le niveau de Sélénium sérique et le risque de cancer vésical. Les résultats étaient très légèrement en faveur du rôle protecteur du Se dans les carcinomes vésicaux, mais ne permettaient pas de conclure [46-42].

b) Aliments et boissons

1. Végétaux, fruits et légumes

Cinq études prospectives et neuf études cas – témoin ont examiné la relation entre le cancer de la vessie et la consommation de ces aliments. La majorité de ces études a rapporté une diminution du risque de tumeur de la vessie, ou l’absence de relation significative, par une alimentation riche en végétaux, en fruits et en légumes (en particulier, les légumes verts, les fruits et les carottes) [47-44].

2. Viandes, poissons et œufs

Il n’existe probablement pas de relation entre ces aliments et le risque de développement d’un carcinome urothélial [47].

3. Produits laitiers

Les données concernant les produits laitiers sont contradictoires, ne permettant pas de conclure à leur rôle dans la carcinogenèse vésicale [48].

4. Herbes et épices

Dans une étude cas – témoin, portant sur le cancer de la vessie dans la région méditerranéenne de la France, le risque attribuable était de 2,2 à 6,0. Il a ainsi été suggéré que ces aliments irritent l’épithélium vésical [44]. Toutefois, nous disposons de peu d’éléments permettant d’incriminer le rôle des herbes et des épices dans le développement des tumeurs de la vessie.

5. Café, thé et autres boissons

La première étude ayant rapporté une augmentation du risque de cancer de vessie en rapport avec la consommation de café a été publiée en 1971 [49]. Depuis, plus de 40 études, prospectives de cohorte ou de type cas – témoin, ont examiné cette relation [48-47-50]. Au total, la revue de la littérature a montré une très légère augmentation du risque de cancer de la vessie en rapport avec une consommation importante de café (plus de cinq tasses par jour) [51]. Cette augmentation varie selon les études et paraît s’expliquer également par le tabagisme ou une susceptibilité individuelle, notamment pour les faibles consommations de café (moins de cinq tasses par jour) [52]. En effet, la caféine ne paraît pas avoir d’effet promoteur dans la carcinogenèse animale [53], mais il est possible que sa consommation importante soit liée aux niveaux du cytochrome hépatique CYP1A2. Cette enzyme catalyse la bioactivation des amines aromatiques ainsi que celle de la caféine 3-déméthylée. La capacité de cataboliser rapidement la caféine (et de consommer alors de plus grandes quantités) pourrait être témoin d’une oxydation plus rapide des amines aromatiques et d’une exposition plus grande aux métabolites carcinogènes qui en dérivent [54].

La relation entre la consommation de thé et le risque d’apparition d’une tumeur de vessie a également été examinée. Plus de 20 études prospectives ou cas – témoin, ayant porté aussi bien sur la quantité consommée que sur le type de thé (noir, vert) n’ont pas permis de retrouver d’association avec le cancer vésical [47-55]. Au niveau fondamental, les effets sur l’urothélium du polyphénol contenu dans le thé vert - substance anticarcinogène chez l’animal - ne sont pas connus [53].

D'autres études épidémiologiques ont évalué le risque carcinogène vésical de la quantité totale de boissons consommées [48]. Il y aurait ainsi une augmentation du risque (OR de 4,9 pour 3 litres/j versus 0,9 pour moins de 2 litres/j) chez les « gros buveurs », attribuée à la consommation préférentielle d'eau chlorée du robinet [28]. L'hypothèse la plus fréquemment avancée a été celle des lésions des cellules basales de l'urothélium causées par la distension vésicale (elle-même résultant des apports liquidiens importants) [56].

c) Industrie alimentaire

1. Additifs

D'après des données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal, les colorants contenant de la benzidine et de la 2-naphtylamine sont des cancérigènes vésicaux [57]. Ces substances ne font plus partie des colorants alimentaires mais peuvent en contaminer la fabrication à des concentrations très faibles [42]. Cette exposition reste largement inférieure à celle aux amines aromatiques contenues dans la cigarette.

Les risques cancérigènes attribués aux édulcorants (saccharine, cyclamate, aspartame, acesulfame K) ont donné lieu à des débats controversés [58]. En dépit d'un grand nombre d'études épidémiologiques, l'association entre la consommation de saccharine (ou les cyclamates) et le risque de cancer vésical n'a pas été retrouvée dans les limites des quantités habituellement utilisées [59]. Les données concernant l'aspartame et l'acesulfame K sont très insuffisantes ne permettant pas de conclure [42].

2. Contaminants

La consommation d'eau contaminée par les dérivés chlorés aurait un effet carcinogène vésical [28].

Par ailleurs, l'ingestion de nitrites et de nitrosamines

contenus dans les aliments expose à un risque plus élevé de cancer vésical (OR = 2,0 pour les nitrites, avec $P=0,05$; OR = 3,0 pour les nitrosamines, avec $P=0,01$) chez les Japonais de sexe masculin [60].

3. Préparation des aliments

La consommation importante (plus de cinq fois par semaine) d'aliments frits augmenterait le risque d'apparition de tumeur de la vessie [49]. Le mécanisme ferait probablement intervenir le rôle mutagène des amines hétérocycliques, comme cela a été démontré chez l'animal [61].

IV. SYNTHÈSE

Au total, la plus grande partie des données épidémiologiques concernant la relation entre le cancer vésical et la nutrition ne permettent pas de conclure de façon formelle au rôle promoteur ou protecteur de tel nutriment ou aliment [40]. Ces données sont représentées au tableau 1 :

Nutrition et cancer de vessie (d'après : World Cancer Research Food, *in association with the American Institute for Cancer Research (1997) : Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective* [42].

V. FACTEURS INFECTIEUX

1. SCHISTOSOMIASE

La première hypothèse étiologique associant le cancer vésical à l'infection à *Schistosoma haematobium* a été évoquée par Ferguson en 1911. Ce parasite est endémique en Afrique, en particulier à la région de la vallée du Nil en Egypte. La physiopathologie de

Tableau 1 : légende

Risque	Diminué	Pas de relation	Augmenté
Etabli		Alcool	
Probable	Fruits et légumes	Thé, saccharine	
Possible		Œufs, cyclamates	Café
Preuves insuffisantes	Caroténoïdes, Vit C, Rétinol		Graisses, contaminants (hydrocarbures chlorés), aliments frits

cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques résultant du dépôt d'œufs de Schistosome dans la paroi vésicale. A la formation des larges masses polypoïdes granulomateuses et inflammatoires succède une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'urothélium [8]. Le mécanisme intime de l'induction du développement de tumeur de vessie par le Schistosome reste à déterminer. Néanmoins, deux facteurs paraissent importants : la régénération et prolifération accrue de cet épithélium modifié, ce qui suggère l'accumulation d'erreurs génétiques spontanées, et la coexistence chez ces patients d'infections urinaires chroniques et d'une exposition élevée aux nitrosamines (environ 14 fois plus que chez les patients non infectés par le Schistosome [62]), carcinogènes connus chez l'animal [5]. En effet, les N-nitroso composés de formation endogène - par les infections urinaires chroniques - sont susceptibles d'interagir avec des séquences génomiques en formant des adduits au niveau de bases spécifiques [62].

Histologiquement, il s'agit de carcinome épidermoïde dans plus de 75% des cas ; moins souvent de carcinome transitionnel (15%), d'adénocarcinome (6%), voire de carcinome indifférencié (3%) [63].

Sur le plan moléculaire, plusieurs événements ont été observés :

- a) Il existe une grande fréquence de mutations (41%) du gène suppresseur de tumeurs p53 dans les cancers de vessie induits par le Schistosome [62]. Habuchi et coll. [64] ont montré que dans plus de 80% des cas il s'agissait de mutations désactivatrices retrouvées sur les exons 5,6,8 et 10. La fréquence particulièrement élevée de ces mutations paraît s'expliquer par le caractère invasif des tumeurs étudiées [64]. Plus récemment, l'inactivation de p53 a été observée dans 57% des tumeurs induites par le Schistosome [65], avec une prédominance de transitions (G→A) dans près de 80% de ces mutations [66-65].
- b) des spectres mutationnels particuliers du gène suppresseur de tumeur p53 ont été décrits dans les cellules des tumeurs de vessie. En effet, les tumeurs vésicales induites par le *Schistosoma haematobium* se caractérisent par une fréquence accrue (53% versus 24% pour les tumeurs vésicales d'autre étiologie) de transitions de type

G→A sur des dinucléotides CpG [65], notamment dans les mutations multiples. Cette fréquence élevée des transitions des sites CpG a été observée aussi bien dans les carcinomes épidermoïdes (56,3%) que dans les carcinomes transitionnels (44%) d'origine bilharzienne. Par ailleurs, malgré l'absence de hotspot précis, le spectre mutationnel diffère puisqu'il affecte préférentiellement les exons 5 et 6. Ces mutations sont probablement liées à l'action délétère sur l'ADN du monoxyde d'azote (NO) lié à l'inflammation chronique de l'urothélium par les œufs de Schistosome [67]. Cette action serait directe (déamination par le monoxyde d'azote) ou indirecte (alkylation de l'ADN par les N-nitroso-composés - dont les nitrosamines- formés par la réaction des nitrites avec les amines urinaires secondaires) [67-68].

- c) D'autres gènes suppresseurs de tumeurs ont été évalués dans les cancers de vessie induits par le Schistosome, tels les gènes Rb et cdkn2 [62]. Il n'a pas été retrouvé d'altération de l'expression de Rb dans les tumeurs de haut grade [65]. Or, l'inactivation de Rb est considérée comme un marqueur du caractère infiltrant des tumeurs vésicales. La perte de cette association pourrait ainsi s'expliquer par la possibilité que ce type de tumeurs contienne une protéine Rb non fonctionnelle et serait concomitante de la présence de niveaux élevés de p16 dans près de 60% des tumeurs induites par le Schistosome [66].
- d) une activation des oncogènes, plus particulièrement du H-ras a été observée dans plus de 50% des cancers vésicaux induits par le Schistosome. Il s'agit le plus souvent d'une mutation ponctuelle (G→A) au niveau du codon 12 ; plus récemment ont été décrites des mutations ponctuelles portant sur les codons 13 (G→T), 61 (A→T) voire rarement de l'amplification de l'oncogène K-ras [62]. D'autres oncogènes (c-myc, c-erbB-1, c-erbB-2) apportent des effets coopératifs et cumulatifs dans la transformation malignes des cellules normales pendant la schistosomiase [62].
- e) La perte d'hétérozygotie par perte d'une partie du chromosome 9 (9p, 9q) a été observée 2 fois plus souvent (82% versus 38%) pour le bras court (9p) mais 3 fois moins (18% versus 58%) pour le bras long (9q) par rapport aux cancers urothéliaux non induits par le Schistosome [64].

2. INFECTIONS URINAIRES CHRONIQUES

Les études épidémiologiques ont retrouvé une association entre les infections urinaires récidivantes ou chroniques et le développement de cancer vésical, en particulier chez la femme et les patients porteurs de lésions médullaires (2 à 10%) [5]. Ceci est observé chez les patients porteurs de cathéters à demeure ou de calculs vésicaux (RR = 1,8) ; ce risque augmente avec le nombre d'infections urinaires (RR = 2, pour 3 infections urinaires ou plus) [69]. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le risque de tumeur de la vessie et la présence de calculs rénaux [69]. Le mécanisme intime de la carcinogenèse semble faire intervenir la présence de nitrosamines urinaires à des niveaux significatifs [8], responsables d'un processus inflammatoire local chronique, d'hyperplasie régénérative et de métaplasie épidermoïde [5]. Histologiquement, la proportion de carcinomes épidermoïdes est plus élevée que dans la population générale (RR = 4,8) [69].

3. INFECTIONS VIRALES

Le rôle de plusieurs virus (rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus) a été suggéré dans la carcinogenèse vésicale. Actuellement, peu d'éléments permettent d'en apporter la preuve [5]. Le plus discuté a été celui des papillomavirus HPV (*Human Papillomavirus* 16 et 18, de tropisme anogénital) [70]. En effet, le DNA viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie, aussi bien superficielles que infiltrantes. A l'inverse des autres carcinomes induits par le HPV, il n'existe pas de relation entre la positivité HPV et l'accumulation de protéine p53 anormale dans les cellules de vessie [71]. Cela suggère que l'infection à HPV peut intervenir dans la carcinogenèse vésicale par un mécanisme différent de celui de l'inactivation de la protéine p53 [71].

VI. CARCINOGENESE VESICALE LIEE AUX TRAITEMENTS

1. ANTALGIQUES

Historiquement, la chlornaphazine, agent alkylant utilisé contre les maladies hématologiques malignes, a été responsable de plusieurs cas de cancers de vessie, ce qui a conduit à l'arrêt précoce de sa commercialisation. En effet, cet agent alkylant est converti

en 2-naphtylamine, une amine aromatique connue pour ses propriétés carcinogènes au niveau vésical [5].

L'association entre carcinome urothélial et consommation de phénacétine a été bien établie [72]. Le risque relatif (RR) varie de 2,3 à 11,2 selon les séries [8]. La N-hydroxyphénacétine, métabolite de la phénacétine est carcinogène dans les modèles animaux.

Le rôle du paracétamol -par ailleurs métabolite de la phénacétine- dans la carcinogenèse urothéliale a été beaucoup plus discuté [73]. Plusieurs études récentes ont rapporté des effets génotoxiques attribués au paracétamol. Les travaux réalisés *in vitro* ont permis de mettre en évidence des altérations chromosomiques et une incidence élevée de tumeurs vésicales et hépatiques survenant à des posologies toxiques de paracétamol. Les mécanismes feraient intervenir l'inhibition de la ribonucléotide-réductase, l'augmentation intracytoplasmique et intranucléaire du calcium et le rôle du NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) après déplétion en glutathione. Ces études effectuées chez le rat et la souris ont ainsi apporté la conviction que les effets génotoxiques et carcinogéniques du paracétamol chez l'Homme apparaissent seulement à des doses hépatotoxiques et myélotoxiques, très supérieures aux posologies utilisées en pratique clinique courante [74]. Si le rôle du paracétamol dans la carcinogenèse urothéliale chez l'Homme n'est pas directement établi (compte tenu de l'absence d'études couplées de toxicogénotoxicité), une étude récente d'intervention a montré une diminution notable de l'incidence des cancers urothéliaux après changement des comportements de la population [automédication aux analgésiques contenant du paracétamol] [75].

2. CYCLOPHOSPHAMIDE – IFOSFAMIDE

Les moutardes à l'azote, utilisées en chimiothérapie anticancéreuse depuis plus de 40 ans, sont des carcinogènes vésicaux connus. Le premier cas de cancer secondaire a été reporté par Worth en 1971 chez un patient avec un carcinome urothélial après un traitement de deux ans de cyclophosphamide pour lymphome [76]. Chez les patients traités par cyclophosphamide pour lymphome, le risque relatif cumulé de cancer de la vessie à 12 ans de recul est de 11%. Ce risque est plus élevé chez les patients ayant une cystite hémorragique mais il n'a pas été mis en évidence d'association cystite hémorragique – cancer de

vessie [77]. Les patients de bon pronostic sont à haut risque de tumeur de vessie, la période de latence étant de 6 à 13 ans [77]. Dans la plupart des cas, il s'agit de carcinome transitionnel de la vessie, mais des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes et des fibrosarcomes ont été rapportés [78]. Il existe une relation entre la dose cumulée de cyclophosphamide et le risque de cancer vésical chez l'Homme [79]. Il est intéressant de remarquer que l'association chimiothérapie au cyclophosphamide – radiothérapie n'augmente pas le risque de développer de cancer de la vessie [80].

Parmi les métabolites principaux du cyclophosphamide (moutarde de phosphoramidate, moutarde de nornitrogène et acroléine), il n'y a pas de consensus quant à celui qui est impliqué dans la carcinogenèse vésicale [78-81]. En effet, les deux premiers métabolites ont des propriétés chimiques similaires et forment des adduits de guanine, alors que le rôle carcinogène de l'acroléine, puissant mutagène chez les modèles animaux et les cellules humaines *in vitro*, ne peut être prouvé cliniquement en raison de son extrême toxicité.

Des spectres mutationnels du gène suppresseur de tumeur p53 induits par le cyclophosphamide ont ainsi été mis en évidence. Parmi les trois métabolites, celui incriminé dans cette voie de carcinogenèse est la moutarde de phosphoramidate, qui induit des transitions G :C → A :T, à des sites non-CpG, de façon très marquée dans l'exon 6. A ces sites, des radicaux viennent se greffer à la position N⁷ de la guanine et à la position N³ de la cytosine. De plus, grâce au test répétitif des amorces d'extension (repetitive primer-extension assay), il est actuellement possible de détecter la séquence de l'ADN, altérée par un ou plusieurs agents carcinogènes, ce qui renforce le lien de causalité entre ces agents et le spectre des mutations du gène p53 attribué au cyclophosphamide [81].

3. RADIOTHÉRAPIE

Plusieurs études ont évalué la relation existant entre irradiation pelvienne et apparition de tumeur de vessie (8284). Les femmes traitées par radiothérapie pour cancer du col utérin (30 à 60 Gy) ont 2 à 4 fois plus de carcinomes transitionnels de la vessie que la population générale. Les patientes âgées de moins de 55 ans lors de la radiothérapie présentent un risque

relatif plus important (RR = 16) [83]. Ce risque relatif augmente également avec le temps (RR = 8,7 chez les patientes irradiées 20 ans auparavant) [83]. Néanmoins, d'autres facteurs comme le tabac et les infections génitales chroniques pourraient expliquer cette association. L'intervalle d'apparition peut être particulièrement long, dépassant parfois 20 ans [84]. Chez l'homme, les données existantes ne permettent pas de conclure à l'association entre cancer vésical et antécédent d'irradiation pelvienne pour cancer de la prostate ou du canal anal [72-85]. Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que l'association chimiothérapie au cyclophosphamide – radiothérapie ne rajoute pas de risque supplémentaire de développer de cancer de la vessie [80].

4. AUTRES AGENTS ANTICANCEREUX

Historiquement, la chlornaphazine, un dérivé chloroéthylé de la 2-naphtylamine, utilisé dans les années 1950 dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez a été lié à quelques cas de tumeurs de vessie. Ainsi, parmi les 61 patients traités entre 1954 et 1962, 13 ont développé une tumeur de vessie et 8 ont eu une cytologie urinaire anormale [86]. Kaldor et coll. ont montré une association entre le cancer de la vessie et l'administration d'agents anticancéreux alkylants, tels le thiotepa et le melphalan [80]. Le risque relatif est plus élevé chez les patients traités également par radiothérapie que chez ceux traités par radiothérapie seule. Cette apparente interaction chimiothérapie – radiothérapie ne peut être interprétée par des biais de méthodologie ni par des mécanismes biologiques et nécessite de nouvelles études. Le traitement par adriamycine et par mitomycine C induirait des atypies urothéliales chez le rat, mais aucune tumeur de vessie n'a été observée [87].

VII. FACTEURS PROFESSIONNELS DES TUMEURS DE VESSIE

La lutte contre les cancérogènes professionnels repose sur l'examen critique des études portant sur l'être humain et les systèmes expérimentaux. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi un ensemble de critères permettant d'évaluer les indications à cancérogénicité d'agents particuliers. Ce programme constitue l'une des initiatives les plus complètes qui aient été entreprises pour passer systématiquement en revue, et de façon cohéren-

te, les données sur le cancer. Il jouit d'un grand crédit auprès de la communauté scientifique et a aussi un impact considérable sur les activités de lutte contre les cancers professionnels, aux niveaux national et international [88]. Ainsi, l'évaluation des indications de cancérogénicité des différents agents, mélanges ou circonstances d'exposition aboutit aux catégories suivantes :

- groupe 1 : l'agent (le mélange) est cancérogène pour l'Homme ; les circonstances d'exposition entraînent des expositions qui sont cancérogènes pour l'Homme ;
- groupe 2A : l'agent (le mélange) est probablement cancérogène pour l'Homme ; les circonstances d'exposition entraînent des expositions qui sont probablement cancérogènes pour l'Homme ;
- groupe 2B : l'agent (le mélange) est peut-être cancérogène pour l'Homme ; les circonstances d'exposition entraînent des expositions qui sont peut-être cancérogènes pour l'Homme ;
- groupe 3 : l'agent (le mélange ou les circonstances d'exposition) est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme ;
- groupe 4 : l'agent (le mélange ou les circonstances d'exposition) n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme.

De nombreuses professions ont été liées au risque de développement de tumeurs de la vessie. Environ 20 à 30% des carcinomes urothéliaux sont associés à des facteurs de risque d'origine professionnelle, tels les secteurs de l'industrie chimique, des colorants, du plastique, du textile [5].

Il est difficile d'évaluer la fréquence des tumeurs de la vessie attribuables à ces expositions professionnelles, en raison en particulier de leur temps de latence d'apparition par rapport à celui des expositions. Doll et Peto (1981), à partir de trois études épidémiologiques fixaient la proportion de cancers professionnels de la vessie à 10% chez l'homme et à 5% chez la femme [89]. Vineis et Simonato (1991), à partir de 18 études cas-témoins ont retrouvé des pourcentages très variables de cancers de la vessie attribuables à la profession, allant de moins de 3% pour certaines études à 24% pour d'autres [90].

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Historiquement, Rehn a publié (1895) des cas de cancer de vessie chez les travailleurs de l'industrie des colorants. Le composé carcinogène contenu dans les colorants était la 2-naphtylamine, et non pas l'aniline, comme l'avait suggéré Rehn. En 1954, Case et coll. ont publié une étude de la relation entre l'exposition aux amines aromatiques et le cancer de la vessie chez un grand nombre d'ouvriers britanniques travaillant dans l'industrie des colorants, du caoutchouc, du textile et de produits chimiques [8]. Les éléments épidémiologiques de l'époque suggéraient déjà le rôle carcinogène urothélial de plusieurs autres amines aromatiques, tels le 4-aminobiphényle et la benzidine [5].

La littérature concernant les cancers professionnels de la vessie comporte des études de cohorte, des études cas-témoin, des cas cliniques et des études d'intervention. Les données épidémiologiques des dix dernières années ne retrouvent pas systématiquement d'excès de risque dans les industries initialement ciblées, dans des études plus anciennes. Par exemple, Cordier et coll. ne notent pas de risque relatif chez les patients ayant travaillé dans l'industrie du caoutchouc [91]. D'autres études soulèvent des hypothèses étiologiques mais leur intérêt reste limité car elles ne tiennent souvent pas compte du facteur tabac [92]. De même, les études de cohorte se heurtent à des problèmes d'effectifs, en particulier lorsqu'il s'agit d'étudier des substances retrouvées dans des secteurs de petites et moyennes entreprises, difficilement accessibles à ce type d'étude [92].

Les différentes études cas-témoin ont évalué le risque cancérogène vésical dans différentes branches professionnelles. En France, une étude multicentrique cas-témoin a été menée entre 1984 et 1987 dans cinq régions, regroupant plusieurs industries (mines, chimie, textile, caoutchouc et métallurgie). Cette étude qui a porté sur 765 cas (658 hommes et 107 femmes) et 765 témoins, a montré, après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac, des risques attribuables significativement élevés [91] :

- dans les mines (OR = 2,42 [IC 95% : 1,25-4,67]) ;
- dans l'industrie chimique (OR = 2,36 [IC 95% : 1,23-4,53]) ;

- dans l'aviation et la marine (OR = 11,8 [IC 95% : 1,46-95,7])

Par ailleurs, l'expertise des données recueillies sur les expositions a permis de soulever le rôle cancérigène possible de certaines substances :

- solvants chlorés (OR = 1,86 [IC 95% : 1,19-2,90]) ;

- huiles et graisses industrielles (OR = 1,44 [IC 95% : 1,10-1,89]) ;

- fumées de soudage (OR = 1,40 [IC 95% : 0,988-2,01]) ;

- poussières de charbon (OR = 1,71 [IC 95% : 1,02-2,89]) ;

- poussières d'oxydes métalliques (OR = 2,99, IC 95% : 1,12-8,01).

Une étude complémentaire rétrospective entreprise par les mêmes auteurs a permis d'évaluer, au moyen de questionnaires, l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : l'OR global pour cette exposition, après ajustement sur le tabac, le café et les amines aromatiques, était de 1,3 (IC 95% : 1-1,7). Il existait également une faible mais certaine relation dose - réponse [93].

La responsabilité des HAP dans le cancer de la vessie a été démontrée chez les ouvriers travaillant sur l'aluminium, dans les ateliers utilisant le procédé Söderberg (électrolyse) au Canada, aux Etats-Unis, en France et en Norvège [94]. En effet, suivant ce procédé, le taux de benzo[*a*]pyrène éliminé chez les personnes exposées est au moins dix fois plus élevé que suivant les autres procédés d'électrolyse [95].

2. SUBSTANCES CANCEROGENES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

En parallèle de la classification du Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Union Européenne (UE) a aussi établi des catégories d'agents cancérigènes. Les critères de classement et les résultats sont à peu près les mêmes que ceux du CIRC, mais les listes de l'UE ne comportent ni médicaments, ni habitudes de vie, ni procédés industriels. La finalité des deux classifications est légèrement différente : celle du CIRC est une évaluation faisant référence scientifique, celle de l'UE a surtout une valeur réglementaire [96]. La classification de l'UE regroupe les toxiques en trois catégories de produits :

- catégorie 1 : substances cancérigènes ;

- catégorie 2 : substances devant être assimilées à des cancérigènes ;

- catégorie 3 : substances préoccupantes en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.

1. Amines aromatiques

L'exposition aux amines aromatiques (arylamines) pourrait induire jusqu'à 25% des cancers de vessie dans certaines régions des pays occidentaux. La fréquence estimée dans les pays en voie de développement serait probablement supérieure. Il est actuellement admis que l'excès de cancer de vessie chez les fumeurs soit attribué aux amines aromatiques contenus dans la fumée du tabac plutôt qu'à d'autres contaminants tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques [86]. Les amines aromatiques reconnues comme étant carcinogènes pour l'urothélium sont regroupées au tableau 2. Celles qui sont dans la catégorie 1 de la classification de l'Union Européenne (UE) ont été progressivement abandonnées à partir de 1960 et légalement interdites en France en 1989 [92].

Le risque cancérigène vésical de ces différentes substances a été étudié par un grand nombre d'études de tout type : études de registres de mortalité, études de cohorte, études cas-témoin [86]. Parmi les études de cohorte, en 1954, Case et coll. avaient déjà évoqué le rôle cancérigène vésical de la 2-naphtylamine et de la benzidine chez des ouvriers de l'industrie chimique. Depuis, plusieurs études ont été menées auprès de différents secteurs industriels. Ainsi, Bulbulyan et coll. ont retrouvé un excès de tumeurs de vessie chez des patients professionnellement (industrie de colorants) surexposés à la β -naphtylamine et à la benzidine [97]. Plus récemment, Sorahan et coll. ont étudié l'exposition simultanée à la 2-mercaptobenzothiazole (MBT), l'aniline, la phényl- β -naphtylamine (PBN) et la *o*-toluidine chez des travailleurs de l'industrie du caoutchouc. Un effet dose-réponse a été mis en évidence pour le PBN ($P < 0,001$) et la *o*-toluidine ($P < 0,01$). Lorsque ces produits ont été considérés simultanément, un effet durée d'exposition-risque de cancer vésical a été retrouvé pour le PBN ($P < 0,05$) [98]. L'exposition à la *o*-toluidine, la 4-chloro-*o*-toluidine et l'aniline a été également évaluée : bien que plu-

Tableau 2 : Classification des amines aromatiques selon leur cancérogénicité pour la vessie (92).

NOM DE L'AMINE AROMATIQUE	Groupe (CIRC)		Catégorie (UE)	
	1	2A	1	2
Dérivés aminés et nitrés du diphényle				
- benzidine (4-4'-diaminobiphényl) et ses sels		+		+
- amino-4-diphényle (xénylamine/4-biphénylylanine et ses sels)	+		+	
- nitro-4-diphényle				+
- 3,3'-diméthoxybenzidine (o.dianisidine)			+	+
- 3,3'-diméthylbenzidine (o.tolidine)			+	+
- 3,3'-dichlorobenzidine			+	+
- colorants de benzidine : noir 38, bleu 6, brun 95, rouge 28		+		+
Naphtylamines				
- 2-naphtylamine (β -naphtylamine) et ses sels	+		+	
Dérivés du diphénylméthane				
- auramine et ses sels : fabrication	+			
- auramine et ses sels : technique			+	
- MBOCA (4,4'-méthylène-bis-o-chloroaniline)		+		+
- 4,4'-méthylène-bis-2-méthylaniline (ditolyl base)			+	
Divers				
- o.toluidine			+	+
- p.cresidine (2-méthoxy-5-méthylaniline)			+	
- m.cresidine (4-méthoxy-2-méthylaniline)			+	
- o.anisidine			+	+
- 4 chloro-o-phénylène diamine			+	
- o.aminoazotoluène			+	+
- p.diméthyl-amino-azobenzène			+	

sieurs études mettent en évidence un risque relatif élevé, parfois supérieur à 50, aucune étude n'a évalué le rôle isolé de la *o*-toluidine [86], substance carcinogène connue chez l'animal. Une des principales limites des études épidémiologiques de type cas-témoin est l'absence d'information détaillée sur l'exposition aux différents produits chimiques pris séparément. En effet, l'excès de risque de cancer vésical apparaît souvent comme la résultante d'une surexposition aux amines aromatiques associée à une exposition variable aux hydrocarbures aromatiques polycycliques [86].

Certaines substances ont été plus particulièrement étudiées :

2. Benzidine

Les études expérimentales ont mis en évidence le rôle cancérigène de la benzidine dans plusieurs espèces animales. Plusieurs études de petite taille ont montré un excès de risque de cancer vésical chez les travailleurs directement affectés à la production de benzidine [99]. Meigs et coll. ont montré une augmentation de l'incidence des cancers de vessie chez les hommes (rapport standardisé d'incidence ou SIR = 343 [IC 95% : 148-676]), plus marquée chez les ouvriers ayant une plus forte exposition à la benzidine (SIR = 1303 [IC 95% : 479-2839]) [100]. Les différentes études ont ainsi confirmé le rôle cancérigène vésical de ce colorant, avec un effet dose-réponse.

3. β -naphtylamine (ou 2-naphtylamine)

La β -naphtylamine, connue pour ses effets cancérigènes chez l'animal, a été largement utilisée dans l'industrie des colorants comme intermédiaire de synthèse. Axtell et coll. ont suivi une cohorte de 1384 ouvriers (94,8% hommes et 5,1% femmes), déjà suivis (de 1940 à 1979), pendant 13 années supplémentaires, jusqu'en 1992 [101]. L'étude des certificats de décès a mis en évidence un excès de cancer de la vessie (SMR = 560 [IC 95% : 240-1110]). Naito et coll. ont effectué un suivi de 442 salariés (437 hommes et 5 femmes) ayant tous été exposés dans la même entreprise à une ou plusieurs amines aromatiques : benzidine, β -naphtylamine, α -naphtylamine, dianisidine [102]. Les auteurs ont observé un excès de cancer pour les ouvriers exposés à la benzidine (SMR = 140 [IC 95% : 100-190]), mais pas pour ceux exposés à la β -naphtylamine (SMR = 110 [IC 95% : 60-200]), ni à la α -naphtylamine. Pour les

tumeurs de la vessie, il a été observé une augmentation significative importante de la mortalité dans les secteurs de synthèse de la benzidine (SMR = 6360 [IC 95% : 3050-11700]), de son utilisation (SMR = 2700 [IC 95% : 880-6300]) et de la synthèse de la β -naphtylamine (SMR = 4840 [IC 95% : 1000-14150]). L'étude d'incidence retrouvait une augmentation des cancers de la vessie pour les patients exposés à la benzidine et à la β -naphtylamine, avec un lien avec la durée d'exposition. Dans une étude récente effectuée auprès de 4581 ouvriers de l'industrie des colorants à Moscow, Bulbulyan et coll. ont retrouvé un excès de tumeurs de vessie chez des patients professionnellement (industrie de colorants) surexposés à la β -naphtylamine et à la benzidine [97]. La particularité de cette étude était de considérer le taux de mortalité et d'incidence selon le sexe, faisant ainsi apparaître un risque similaire voire supérieur chez les femmes que chez les hommes (rapport standardisé de mortalité ou SMR = 279 [IC 95% : 192-391] pour les hommes contre 311 [IC 95% : 149-571] pour les femmes ; rapport standardisé d'incidence ou SIR = 394 [IC 95% : 268-559] pour les hommes contre 861 [IC 95% : 458-8002] pour les femmes).

4. ortho-toluidine

Ward et coll. ont suivi une cohorte de 1749 ouvriers exposés à la ortho-toluidine et à l'aniline [103]. Il a été observé une augmentation significative de l'incidence des cancers de la vessie pour l'ensemble de la cohorte (SIR = 360 [IC 95% : 213-573]). Pour les salariés exposés le plus longtemps (1 an ou plus), le risque relatif était encore plus important (SIR = 2720 [IC 95% : 1180-5370]). Cette augmentation des tumeurs de vessie a été rapportée à l'exposition à la *o*-toluidine, sans pouvoir cependant éliminer le fait que l'aniline et le 4-aminobiphényle aient pu jouer un rôle. Dans une autre étude portant sur 700 travailleurs d'une industrie chimique produisant de l'*o*-toluidine, de la dichlorobenzidine et de l'*o*-dianisidine, Ouellet-Hellstrom et coll. ont mis en évidence une augmentation des cancers vésicaux chez les salariés d sexe masculin (SIR = 830 [IC 95% : 330-1700]) [104].

Il n'en demeure pas moins que le rôle des différentes amines aromatiques (autres que celles classées dans le groupe 1 du CIRC) n'est pas toujours facile à préciser, dans la mesure où certaines d'entre elles ont été produites dans les mêmes usines que celles où

était fabriquée la benzidine. La benzidine, la β -naphthylamine, le 4-aminobiphényl et leurs sels ainsi que le 4-dinitrophényl sont interdits d'utilisation en milieu professionnel en France depuis 1989 [99].

5. Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont présents dans l'environnement de façon ubiquitaire, comme polluants, souvent en quantités minimes, de l'ordre de $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou ng/m^3 . Il existe une famille de HAP lipophiles comprenant deux radicaux benzènes ou plus, et qui résultent du processus de pyrolyse, en particulier de la combustion incomplète des matériaux organiques. L'exposition aux HAP est alors souvent associée à une exposition à des composés aromatiques hétérocycliques, tels l'acridine, la carbazole, formées dans les mêmes circonstances. Parmi le grand nombre de HAP caractérisés, le plus connu, le benzo[a]pyrène est souvent utilisé comme un marqueur de l'exposition aux HAP. L'exposition se fait par principalement par inhalation et plus rarement par contact cutané, voire par ingestion. Il existe une relation exposition aux HAP-risque de cancer de la vessie, avec un risque relatif allant jusqu'à 2,2 après 40 ans d'exposition professionnelle [105]. Parmi les sources d'exposition non professionnelle, on retrouve le tabac, l'air ambiant dans les agglomérations urbaines, l'eau potable et la nourriture frite [94].

En dehors du fait que l'exposition aux HAP est ubiquitaire, l'étude de l'exposition aux HAP est difficile pour plusieurs raisons : les HAP se présentent souvent sous la forme de mélanges dont la composition dépend de la matière brute et des circonstances de combustion. Il devient ainsi particulièrement délicat de déterminer le risque attribué à chacun des HAP pris séparément. Par ailleurs, les HAP environnementaux étant adsorbés sur différentes particules, les données épidémiologiques ne peuvent pas évaluer le rôle de cette interaction dans la genèse du cancer vésical [94].

La preuve de la cancérogénicité des HAP a fait l'objet de nombreux travaux au sein du CIRC. Parmi les 93 produits et mélanges de HAP étudiés par le CIRC, 9 (9.67%) font partie du groupe 1 et 5 (5.37%) du groupe 2A. La plupart des autres substances sont classées comme étant 2B (27 ou 29.03%) et surtout 3 (45 ou 48.38%) [94]. Dans la catégorie 1 du CIRC on retrouve surtout des

mélanges de HAP : goudrons de houille, huiles minérales non traitées ou partiellement traitées, suie, créosote. Dans le même niveau de cancérogénicité, on retrouve l'exposition à des circonstances particulières telle la production d'aluminium, la production de coke, la combustion du charbon, ou encore les industries du fer et de l'acier. Le benzo[a]pyrène fait partie du groupe 2A, qui comprend également le benz[a]anthracène, le dibenz[a,h]anthracène, les créosotes et les produits de la combustion de machines diesel [94].

6. Divers

En dehors des amines aromatiques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, plusieurs produits sont connus comme ayant un caractère cancérogène vésical. Ainsi, les fumées de cobalt, substance utilisée pour les alliages des métaux durs (tungstène, titane, tantale), pour des pigments d'imprimerie, l'industrie du verre et du céramique exposent au risque de tumeur de la vessie. Il en est de même de l'arsenic, utilisé dans la fabrication des herbicides ou de certaines drogues anticancéreuses.

D'autres substances ne sont pas directement cancérigènes, mais les procédés de leur production donnent lieu à des cancérigènes vésicaux. C'est le cas de la production d'acier ou d'aluminium par un procédé libérant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (procédé Söderberg).

7. Nitrosamines

Le risque cancérigène vésical lié aux nitrosamines pourrait provenir de certains contaminants ou additifs dans les préparations d'huiles minérales et de fluides d'usinage (au même titre que les HAP et quelques amines aromatiques). Dans l'industrie du caoutchouc, les nitrosamines sont formées par les procédés de vulcanisation [106]. Les différentes nitrosamines cancérigènes vésicales rencontrées le plus souvent sont les suivantes :

- N-nitrosodiméthylamine (NDMA) ;
- N-nitrosomorphiline (NMOR) ;
- N-nitrosodiéthylamine (NDEA) ;
- N-nitrosopipéridine (NPIP) ;
- N-nitrosopyrrolidine (NPYR) ;
- N-nitrosodibutylamine (NDBA)

3. SECTEURS D'ACTIVITE

a) *Hydrocarbures aromatiques polycycliques*

Parmi les secteurs d'activité exposant au risque de cancer de la vessie induit par les HAP, on distingue :

- la production d'aluminium,
- la production de coke,
- la combustion du charbon,
- les fonderies d'acier et de fer,
- la préparation des goudrons et l'asphaltage,
- l'exposition à des gaz d'échappement issus de machines Diesel,
- les huiles minérales.

• Industrie d'aluminium

Les données épidémiologiques analysées par le CIRC ont permis de mettre en avant un excès de cancers de la vessie. Depuis 1987, l'industrie de l'aluminium est considérée comme à haut risque cancérigène pour l'homme [107]. Les données de plusieurs études corroborent ce qui avait été décrit par le CIRC. De façon plus analytique, l'exposition à l'aluminium provient principalement de l'évaporation du charbon des électrodes utilisées pour son électrolyse (procédé Söderberg). Les ouvriers travaillant selon ce procédé ont une exposition au moins 10 fois supérieure à celle des ouvriers travaillant selon d'autres types d'électrolyse. Tremblay et coll., dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte, après ajustement sur le tabagisme, ont mis en évidence une relation linéaire entre l'exposition cumulée (sur 10 ans) au benzo[*a*]pyrène et le cancer de la vessie [108]. Ces auteurs suggèrent par ailleurs la responsabilité conjointe d'autres agents étiologiques lors du procédé de Söderberg : les arylamines (2-naphtylamine, 4-aminobiphényl) et les nitro-HAP (2-nitroptalène et 4-nitrobiphényl) [108]. Il n'est cependant pas toujours aisé de mettre en évidence d'augmentation du risque avec la durée d'exposition. Ainsi, Romundstad et coll., n'ont pas observé de différence de risque au delà de 5 ans d'exposition (le même risque a été observé à 10, 20 et 30 ans) chez une cohorte de 1790 employés d'une usine fabriquant de l'aluminium [109]. Des résultats similaires ont été obtenus par d'autres études épidémiologiques menées au Canada, en Norvège en France et aux Etats-Unis [94].

• Gazéification du charbon

L'exposition aux HAP est élevée chez les ouvriers travaillant dans la production de gaz par distillation destructive du charbon, aussi bien selon des méthodes traditionnelles que selon des procédés plus récents.

• Production de coke

Il en est de même des ouvriers travaillant dans la production de coke, bien que les différentes études entreprises n'aient pas mis en évidence de risque significatif [94]. L'exposition à d'autres agents cancérogènes, aromatiques ou hétérocycliques (parmi lesquels le benzène, le toluène, le naphthalène et le xylène), a été rapportée dans ce même secteur [110].

• Industrie du fer et de l'acier

Les emplois dans les fonderies de fer et d'acier exposent aux HAP contenus dans la fumée produite pendant la décomposition thermique des matériaux. Alors que le risque de cancer du poumon est bien établi, le risque de cancer de la vessie augmente sporadiquement, avec des résultats discordants selon les études [94]. Parmi les études cas-témoins concernant les cancers de la vessie, une seule est positive, mais avec un nombre faible de cas [111].

• Industrie pétrochimique

Les HAP sont présents dans le pétrole brut à des concentrations moyennes variables, à prédominance de naphthalènes, et à faible taux de dérivés des pyrènes. De nombreuses évaluations d'exposition ont été réalisées au moyen de dosages atmosphériques des HAP, ou encore de dosages urinaires des principaux métabolites (1-hydroxypyrene, 1-naphtol) [112].

• Chauffeurs et conducteurs d'engins

Il existe un risque de cancer vésical plus élevé chez les chauffeurs de véhicule et d'engins à moteur Diesel par rapport à ceux utilisant un autre carburant [113]. En effet, les fumées de Diesel contiennent un taux important de HAP connus comme étant cancérogènes pour la vessie. Une méta-analyse portant sur 35 études épidémiologiques a montré des risques relatifs compris entre 1,13 et 1,33, tous métiers confondus (travailleurs de transport, conducteurs de camions, de bus et d'autres véhicules), avec un effet dose-réponse retrouvé dans la plupart de ces études [114]. Ce risque est plus élevé lorsque l'utilisation des engins se fait en souterrain [115].

• Production, distillation des goudrons de houille et asphaltage des routes

La fabrication des goudrons de houille est source d'un nombre important de produits intermédiaires ou finaux contenant eux-mêmes plusieurs HAP cancérigènes vésicaux potentiels [115]. Les différentes études mettent en évidence des risques relatifs aux alentours de 1,2 [94].

• Huiles minérales

Les huiles minérales sont des mélanges complexes dont la composition dépend de la source de l'huile et de la méthode de raffinage. Les produits finaux contiennent une variété d'additifs et de contaminants dont des HAP, des nitrosamines, des amines aromatiques (N-phényl-2-naphtylamine) et des hydrocarbures aliphatiques [116]. Hormis les métiers impliqués dans la production des huiles minérales, les différentes études de cas-témoin ont mis en évidence un risque élevé chez les travailleurs des métaux et les machinistes exposés aux fluides des (OR = 1,5 à 5,0) [116], alors que les résultats des études de cohorte sont beaucoup moins probants [117].

• Fluides d'usinage des métaux et huiles de coupe

Les huiles entières (à propriétés lubrifiantes prépondérantes) sont généralement composés à base d'huiles de pétrole, plus rarement d'hydrocarbures de synthèse (polyalkylobenzènes). Le risque cancérigène vésical pourrait provenir non seulement de l'exposition aux HAP contenus dans les huiles de base, mais aussi certaine additifs ou contaminants dans les préparations, reconnus ou suspectés pour leurs propriétés cancérigènes tels que la N-phényl-2-naphtylamine ou les nitrosamines. Ces produits sont utilisés aussi bien en métallurgie, qu'à d'autres secteurs tels le bâtiment, la construction ferroviaire, l'industrie automobile. Aucune étude de cohorte ne montre d'excès statistiquement significatif de tumeur de la vessie. Silverman et coll. ont montré qu'il existe une association entre le cancer de la vessie et le travail d'usinage des métaux [118]. Park et coll. retrouvent un excès qui devient significatif dans le sous-groupe des meuleurs utilisant des huiles minérales entières et des sujets employés au traitement thermique des métaux [119]. Plusieurs études cas-témoin mettent en évidence un risque de tumeurs de la vessie, dont certaines sont ajustées sur la consommation de tabac. Au total, l'existence d'un risque de cancers de la vessie semble suggérée par

les études cas-témoin, alors que les études de cohorte restent négatives [117].

• Construction et réparation automobiles

Ce secteur expose entre autres aux gaz d'échappement et émissions de moteurs Diesel et aux huiles minérales et fluides d'usinage, connus pour leur risque cancérigène vésical, principalement dû aux hydrocarbures aromatiques polycycliques [120].

• Exposition aux créosotes – industrie du bois

Les créosotes, produits de la distillation fractionnée des goudrons de houille, possédant des caractéristiques précises selon les températures de distillation, contiennent plus de 75% de HAP. Ils sont largement utilisés comme conservateurs du bois [94].

• Construction et transport ferroviaires

Ce secteur d'activité expose à plusieurs produits cancérigènes vésicaux : les huiles minérales, la créosote ou les gaz d'échappement des moteurs Diesel [121]. L'utilisation d'huiles minérales et de graisses est très large dans les ateliers : huile de moteur, fluides de coupe, graisses utilisées pour l'articulation de pièces métalliques. Les huiles minérales actuellement utilisées sont très raffinées mais leur chauffage les enrichit considérablement en HAP. La créosote, liquide fongicide, insecticide et antiseptique est utilisée dans les chemins de fer pour ses propriétés protectrices du bois. Karlehagen et coll. n'ont pas observé d'excès de cancer de la vessie dans une cohorte d'employés de plusieurs usines de créosotage de chemins de fer et de poteaux télégraphiques [122]. Enfin, les locomotives et de nombreux engins de manutention mobile ou de transport sont équipés de moteurs Diesel qui produisent des fumées et des gaz à échappement contenant un taux élevé de HAP cancérigènes vésicaux. Le risque relatif lié à ces gaz d'échappement est compris entre 1,13 et 1,33, tous métiers confondus, avec un effet dose-réponse souvent retrouvé [114]; ce risque n'a pas été spécifiquement mesuré pour les cheminots [121].

• Métiers liés à la mer

Les agents cancérigènes rencontrés dans les différents métiers liés à la mer ne sont pas spécifiques de ce secteur d'activité. Concernant la vessie, le risque est surtout lié au transport des produits pétroliers, qui contiennent principalement des HAP [123].

• **Fabrication du noir de carbone**

L'exposition à ce produit utilisé dans la fabrication des encres d'imprimerie des peintures et des cartouches de photocopieurs, augmente légèrement le risque de tumeur de vessie [94]. Plusieurs autres pigments et colorants utilisés en imprimerie sont des dérivés d'amines aromatiques [124].

• **Fabrication d'électrodes à base de carbone et de graphite**

Les données actuelles ne permettent pas de conclure à un risque augmenté de cancer vésical chez des ouvriers travaillant dans la fabrication d'électrodes de carbone et de graphite [94].

• **Ramonage des chaudières**

Les suies de ramonage sont riches en HAP de type benzo[a]pyrène, carcinogènes vésicaux connus, mais également en arsenic, chrome et nickel [94].

• **Production de carbide de calcium**

Ce produit utilisé dans l'industrie pyrotechnique est fabriqué selon le principe Söderberg et exposerait au même titre que l'aluminium aux tumeurs vésicales [94].

• **Industrie céramique**

Il a été rapporté un risque relatif significatif de l'ordre de 7 de développer un cancer de la vessie chez les ouvriers travaillant dans la fabrication des briques réfractaires [125]. Aucun agent n'a été spécifiquement incriminé, mais les procédés de fabrication (cuisson longue importante) laissent envisager la possibilité d'un dégagement d'hydrocarbures aromatiques polycycliques [126].

• **Industrie métallurgique et travail des métaux**

En dehors de la fabrication de la fonte et de l'acier, le travail des métaux peut exposer à des risques cancérogènes variables. Ainsi, l'exposition aux fumées de cobalt lors de la production de pseudoalliages de métaux durs peut exposer aux tumeurs de la vessie. En effet, le cobalt est classé dans le groupe 2B (l'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme) par le CIRC [107].

A ces expositions dues aux différents secteurs cités ci-dessus il conviendrait d'ajouter l'exposition environnementale aux HAP provenant du tabagisme, de la combustion du bois, de la pollution atmosphérique ou de certains procédés de préparation alimentaire [94].

b) Amines aromatiques

Parmi les secteurs d'activité exposant au risque de cancer de la vessie induit par les amines aromatiques, on distingue :

l'industrie du caoutchouc ;

la manufacture des colorants et leur utilisation en particulier dans l'industrie textile ;

la fabrication des pesticides ;

l'industrie chimique ;

la production d'auramine ;

• **Industrie du caoutchouc**

Loin d'être marginal (plus de 200.000 employés dans près de 5.000 établissements en France) ce secteur est source de différents risques selon le procédé de transformation : moulage, extrusion, vulcanisation. Les fumées de moulage contiennent plusieurs composés, dont des nitrosamines, produites par la dégradation thermique ou la recombinaison, des amines aromatiques, et des HAP dans les fumées de vulcanisation [106]. Il est tout de même difficile d'identifier spécifiquement les effets génotoxiques, mutagènes ou cancérogènes. Le risque de cancer de la vessie dans l'industrie du caoutchouc est associé à l'exposition aux amines aromatiques résultant essentiellement de l'utilisation de certains antioxydants contenant notamment de la β -naphtylamine [106]. Sorahan et coll. ont conduit une étude de cohorte chez 2160 hommes travaillant dans une entreprise fabriquant des agents chimiques pour l'industrie du caoutchouc. Parmi les 605 sujets potentiellement exposés à un ou plus des quatre agents chimiques étudiés, les auteurs ont mis en évidence un excès significatif de cancer de vessie (9 cas, SMR = de 277 [IC 95% : 127-526]). Au total, 30 sujets avaient eu un cancer de la vessie. Ce risque augmentait significativement avec la durée d'emploi cumulée dans les postes produisant phényl- β -naphtylamine et *o*-toluidine [98]. Parmi les études cas-témoins, plusieurs font état d'un excès de risque de cancer vésical chez les ouvriers de l'industrie du caoutchouc. Dans une revue de la littérature, Kogevinas et coll. ont mesuré ce risque à 1,5 dans environ la moitié de ces études [127].

• **Industrie chimique**

L'industrie chimique est caractérisée par des expositions professionnelles multiples, en fonction des

produits fabriqués, des matières premières et des procédés de fabrication utilisés. Dans ce secteur inhomogène, plusieurs produits sont synthétisés en même temps ou successivement. Les produits intermédiaires ne sont pas toujours mis en évidence. Un excès de risque de tumeurs de vessie a été observé en particulier dans le secteur de la fabrication des colorants et de l'industrie pharmaceutique (utilisation d'amines aromatiques) [99].

• Fabrication de colorants

Les amines aromatiques sont utilisées depuis longtemps dans la fabrication de colorants. Le rôle cancérogène vésical des amines aromatiques est bien établi [99]. Les fabrications de l'auramine et du magenta (mélange de 3 amines aromatiques) sont classées dans le groupe 1 de la classification du CIRC, sans que l'on puisse incriminer de façon précise une substance particulière dans cet effet cancérogène : pour la fabrication du magenta, le rôle de la *o*-toluidine et du 4,4'-méthylène bis 2- β -méthylaniline a été évoqué [86].

• Industrie textile

On distinguera l'industrie textile (fabrication et transformation des fibres en tissus) de l'industrie de l'habillement ou de la confection. Différents produits sont utilisés dans ces secteurs. Parmi les teintures, on retrouve la benzidine et ses dérivés, le magenta et l'auramine. Le risque cancérogène vésical établi pour le secteur de fabrication des colorants n'est pas aussi évident pour les utilisateurs de colorants (opérations de teinture des textiles) [128]. La majorité des enquêtes sont de type cas-témoin. Elles évaluent en général, parallèlement à l'industrie textile, d'autres secteurs exposant aux amines aromatiques (industrie chimique des pigments et peintures, industrie du caoutchouc et du cuir, industrie du câblage). Ainsi, Gonzales et coll. ont étudié des cas hospitaliers et es cas décédés, sur registres, en Espagne de 1979 à 1981 [129]. Les auteurs ont mis en évidence un risque multiplié par 4 pour le secteur de la teinture et par 2 pour celui du tissage. Cependant, dans cette étude, les effectifs sont faibles et la durée d'exposition non précisée. L'étude multicentrique de Cordier et coll. réalisée en France de 1984 à 1987, a retrouvé, pour les femmes, dans l'industrie du vêtement, un risque élevé, avec un OR de 3,21 (IC 95% : 1,34-7,71), significatif. Chez les hommes, ces résultats n'étaient pas significatifs, sauf

pour les tailleurs (OR = 2,77 [IC 95% : 1,14-6,75]) [91]. Sorahan et coll. donnent un OR multiplié par 2 avec prise en compte du tabac [98]. Toutefois, le taux de participation était faible avec 55% de réponses.

Au total, la majorité des études cas-témoin analysées par le CIRC ou les quelques références plus récentes sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la vessie, principalement dans le secteur de la teinture et à moindre degré dans celui du tissage ou chez les tailleurs. L'ajustement sur le tabac ne modifie pas les résultats de façon significative [128].

• Industrie du cuir et du tannage

Lors des différentes étapes de traitement du cuir, parmi les quelques produits commerciaux utilisés, certaines substances sont cancérogènes vésicales : les colorants à base de benzidine (le noir direct 38, le marron direct 95), les colorants à base de *o*-dianisidine, et de *o*-toluidine, ainsi que le noir de carbone [130]. Ainsi, Montanaro et coll. ont mis en évidence un excès très net de décès par cancer de la vessie (SMR = 242 [IC 95% : 116-446]), vraisemblablement dus aux colorants à base d'amines aromatiques (benzidine) [131].

• Métiers du bâtiment

Ce secteur emploie en France plus d'un million de salariés, soit 7,4% des effectifs affiliés au régime général de la Sécurité Sociale. Les domaines, les procédés et les produits utilisés sont très variés [115]. Les substances cancérogènes vésicales chez l'Homme rencontrées comportent entre autres les amines aromatiques, les gaz d'échappement issus de moteur Diesel, les goudrons de houille et l'arsenic. Une étude de mortalité effectuée auprès d'une cohorte de 57000 peintres, suivie sur 15 ans, principalement exposés aux amines aromatiques, a mis en évidence un risque augmenté de cancer vésical (SMR = 1,77 [IC 95% : 1,13-2,77]) [132]. Au total, les métiers répertoriés sont nombreux ; par exemple :

- dans le gros œuvre (manœuvre, coffreur, maçon) l'exposition concerne principalement les huiles minérales ;
- dans les travaux de charpente (charpentier, applicateur d'étanchéité, couvreur) les ouvriers sont plutôt exposés aux goudrons (HAP) ;
- les chauffagistes et les calorifugeurs sont également exposés aux HAP provenant des suies de

ramonage et des goudrons utilisés en calorifugeage ;

- dans les travaux publics, c'est l'exposition aux goudrons de houille (asphaltage) qui prédomine.

• Imprimerie

Le risque cancérigène potentiel dans l'imprimerie est étroitement dépendant des procédés d'imprimerie utilisés. Bien que les métiers et les techniques aient beaucoup évolué, l'utilisation de nombreux produits chimiques parfois en grandes quantités, amène inévitablement à poser la question du risque cancérigène [124]. Parmi les principales études de cohorte, Bulbulyan et coll. ont récemment évalué la mortalité par cancer dans une cohorte de 3473 travailleuses de deux entreprises d'imprimerie à Moscou [133]. Les auteurs ont retrouvé des résultats suggérant un excès de mortalité par cancer de la vessie. Lynge et coll. ont évalué l'incidence de tumeur de la vessie dans une cohorte de 15534 hommes et de 3593 femmes travaillant dans l'imprimerie au Danemark [134]. Les auteurs ont retrouvé un risque relatif autour de 1,5.

• Coiffure

Ce secteur expose principalement aux différents colorants et décolorants [135]. Depuis 1993, cette activité est reconnue comme étant à risque cancérigène pour la vessie [136]. Dans un article de revue, La Vecchia et coll. ont retrouvé un risque relatif de cancer vésical à 1,4, dans une analyse de 7 études de cohorte et de 11 études cas-témoin référencées par le CIRC [137].

• Laboratoires de recherche

Les différentes études publiées ces dernières années concordent sur la fréquence accrue de cancers chez les personnels de laboratoires de recherche tous domaines confondus (biomédecine, chimie, physique, agronomie, etc.). Parmi les substances cancérigènes vésicales auxquelles le personnel est souvent exposé, on retrouve la benzidine et les colorants qui en contiennent [138]. Ainsi, Daly et coll. ont décrit un excès de cancer de la vessie parmi les salariés des laboratoires de recherche en agronomie en Irlande (mortalité observée/estimée = 9,31 [IC 95% : 1,9-27,2]) [139].

c) Secteurs exposés aux nitrosamines

En dehors du risque lié au tabagisme, les secteurs

d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés. Le risque cancérigène vésical lié aux nitrosamines pourrait provenir de certains contaminants ou additifs dans les préparations d'huiles minérales et de fluides d'usinage (au même titre que les HAP et quelques amines aromatiques) utilisées dans l'industrie métallurgique des métaux ferreux (réaction de l'oxyde d'azote avec les amines du sable de fonderie), la construction automobile, les centrales nucléaires, l'industrie alimentaire (conservateurs), la coiffure (fabrication de cosmétiques), le tannage du cuir [140].

Plus particulièrement, dans l'industrie du caoutchouc, des nitrosamines sont formées en présence de deux précurseurs : d'une part, les composés à groupement aminé secondaires issus de la décomposition de certains accélérateurs de vulcanisation ; d'autre part, des composés nitrés ou nitrosés volontairement ajoutés aux gommés (retardateurs de vulcanisation) [106].

d) Autres secteurs

• Nettoyage à sec

Ce secteur expose principalement aux risques cancérigènes liés à l'utilisation de perchloréthylène. L'étude la plus importante est celle de Blair et coll. Les auteurs ont mis en évidence un excès de cancer vésical (SMR = 1,7), mais celui-ci n'était pas statistiquement significatif [141]. D'autres auteurs ont retrouvé un risque relatif significatif, aussi bien dans des études de cohorte que dans des études cas-témoin ; ces résultats ne semblent pas être liés au tabac [142].

• Industrie phytosanitaire

La France est le premier producteur européen et le troisième producteur mondial de pesticides. Leur production se fait à partir des chlorophénols et suit des processus complexes dans lesquels apparaissent plusieurs produits intermédiaires, eux-mêmes contaminés par des furanes et des dioxines polychlorées. Les cancers le plus souvent observés dans ce secteur sont les sarcomes des tissus mous et les lymphomes malins non hodgkiniens. Les tumeurs de la vessie sont plus rarement observées et sont surtout dues à l'arsenic contenu dans les pesticides utilisés par les viticulteurs [143].

• Incinération des ordures ménagères

Les données relatives aux effets sur la santé de l'ac-

tivité des incinérateurs d'ordures ménagères, en particulier en termes de cancers professionnels, sont lacunaires. Très peu d'études épidémiologiques ont été réalisées et l'estimation de l'exposition des travailleurs est mal connue [144]. Les émissions majeures concernent les polluants atmosphériques, parmi lesquels on retrouve des cancérrogènes vésicaux connus : des hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'arsenic et le cobalt. Aucune étude n'a mis en évidence d'excès significatif de cancer de la vessie induit spécifiquement par l'activité dans ce secteur.

• Industrie des matières plastiques – fabrication de câbles

Un petit nombre d'études cas-témoin ont évalué les risques cancérrogènes vésicaux chez les travailleurs de l'industrie des matières plastiques. Les données publiées sont tout de même d'interprétation délicate, en raison de la grande hétérogénéité du risque chimique dans ce secteur [145]. Ainsi, Zheng et coll. ont trouvé un risque élevé de cancer de la vessie chez les travailleurs de l'industrie des matières plastiques de la région de Shanghai (SIR = 432 [$P < 0,01$] chez les hommes et SIR = 368 [$P < 0,05$]) [146]. Ces résultats ne sont cependant pas ajustés sur d'autres facteurs de risque ; en particulier, la consommation de tabac n'est pas prise en compte. D'autres études n'ont pas confirmé ces données : Zahm et coll. ont comparé 2982 cas de cancers vésicaux, observés dans dix régions différentes des Etats-Unis à 5782 témoins résidant aux mêmes endroits. Chez les hommes, l'OR était de 1,1 (IC 95% : 0,7-1,7) ; chez les femmes, le risque était à la limite de la significativité : OR = 3,3 (IC 95% : 0,9-12,9) [147]. De plus, dans certaines études, ce secteur a été rattaché à d'autres domaines d'activité, telles l'industrie du caoutchouc ou l'industrie pétrochimique. En conséquence, l'imputabilité des excès de risque observés à l'emploi dans l'industrie des matières plastiques est douteuse [145].

• Industrie de l'uranium

Aussi bien dans les mines d'uranium que dans la production d'électricité (centrales nucléaires), les travailleurs sont exposés tant à ses effets irradiants qu'aux HAP utilisés dans les fluides de coupe, par exemple [148]. En dehors des radiations ionisantes, les centrales nucléaires exposent à d'autres cancérrogènes vésicaux, tels les HAP et les nitrosamines, contenus dans les huiles de coupe.

• Personnels navigants

Des tumeurs vésicales ont été rapportées chez les personnels navigants notamment les pilotes militaires (exposition probable aux produits de combustion des carburants) [149].

4. MECANISMES DE CARCINOGENESE VESICALE INDUITE PAR DES TOXIQUES PROFESSIONNELS

a) Exemple de la carcinogenèse vésicale induite par les amines aromatiques

Le mécanisme de la carcinogenèse vésicale induite par les amines aromatiques actuellement admis fait intervenir des produits de leur métabolisme. Les amines aromatiques sont des procarcinogènes qui subissent une activation par mécanisme oxydatif, puis une détoxification par conjugaison.

Les enzymes du métabolisme interviennent à plusieurs niveaux. Ainsi, la transformation de phase I se fait par hydroxylation du groupement NH_2 . Cette réaction est essentiellement catalysée par le cytochrome P450 (CYP1A2). La phase II du métabolisme consiste en des réactions d'acétylation et de glucuroconjugaison. Les dérivés acétylés stables sont éliminés inchangés dans les urines. Les dérivés glucuroconjugés, transformés par les glucuronidases de l'urothélium normal, donnent lieu à des groupements très réactifs. Ces derniers peuvent enclencher le processus de carcinogenèse vésicale par leur liaison covalente sur les sites nucléophiles des cellules urothéliales, en formant des adduits à l'ADN [92].

b) Exemple de la carcinogenèse vésicale induite par les fumées de Diesel

Les fumées et gaz d'échappement Diesel contiennent un taux élevé d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et de nitro-HAP. Plusieurs auteurs ont proposé l'hypothèse génétique, selon laquelle les substances organiques présentes sur les particules absorbées agissent sur l'ADN. Il existe tout de même une relation dose-effet, qui a fait associer à cette hypothèse un mécanisme non génétique, secondaire à la toxicité cellulaire et au stress oxydatif lié à l'inflammation chronique. Cette hypothèse d'un rôle promoteur ne peut pas non plus rendre compte du développement de cancers vésicaux qui seraient dus aux nitro-HAP métabolisés en amines aromatiques, cancérrogènes vésicaux connus [113].

5. ROLE DU TABAGISME

Quel que soit le secteur d'activité et le cumul d'exposition, le tabagisme est le facteur extraprofessionnel le plus souvent associé. Dans la plupart des études statistiques, aussi bien de cohorte que de type cas-témoin, les résultats sont ajustés sur le tabagisme. La fumée du tabac contient plusieurs catégories de cancérogènes vésicaux connus : hydrocarbures aromatiques polycycliques, N-nitrosamines, amines aromatiques, composés inorganiques, amines hétérocycliques, aldéhydes [10].

6. SUSCEPTIBILITE GENETIQUE ET IMPACT DE L'ENVIRONNEMENT

La réaction d'acétylation de phase II est sous la dépendance d'enzymes N-acétyl-transférases NAT1 et NAT2. Le rôle d'un polymorphisme génétique est évoqué dans la cancérogenèse des amines aromatiques. De nombreuses études de phénotypage ou de génotypage ont été effectuées chez les patients porteurs d'un cancer de la vessie et ayant été exposés à des facteurs environnementaux personnel (tabac) et/ou professionnels (amines aromatiques) [150]. En effet, le phénotype des acétylateurs lents par déficit d'un gène codant pour la glutathion-S-transférase est associé à des concentrations supérieures d'adduits [86].

7. REPARATION

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) établit régulièrement des mises à jour concernant les substances cancérogènes pour l'Homme.

La procédure de reconnaissance des cancers en maladie professionnelle n'a pas de particularité par rapport aux autres maladies professionnelles. Néanmoins, le caractère multifactoriel des cancers avec le rôle considérable du tabagisme pour les tumeurs de la vessie, peut expliquer la méconnaissance des facteurs professionnels éventuellement associés. Il n'en demeure pas moins que même en cas de tabagisme, si l'exposition est ancienne, elle est suffisante, pour suspecter l'origine professionnelle du cancer et donc conseiller la déclaration (présomption d'origine). Il en est de même de la période de latence, parfois très longue, entre le début de l'exposition et le développement de la tumeur urothéliale.

Un certain nombre de produits cancérogènes vésicaux sont ainsi inscrits aux tableaux 15ter A et B et 16bis des maladies professionnelles dans le cadre du régime général de la Sécurité Sociale. Ces tableaux posent un certain nombre de difficultés :

les cancérogènes vésicaux potentiels (groupe 2B du CIRC) n'en font pas partie, les tableaux étant parfois restrictifs ;

la durée minimale de l'exposition n'est pas prise en compte ;

le caractère habituel de l'exposition ne peut se superposer à celui de dose progressivement cumulée ;

il existe des discordances entre les données du CIRC, l'acceptation de l'Union Européenne et la législation française.

Au total, il paraît souhaitable que les travailleurs bénéficient d'un carnet d'exposition professionnelle, qui permettrait de statuer sur la notion d'exposition ultérieurement. Cela contribuerait, en plus d'une meilleure connaissance des cancers professionnels à réduire l'écart entre le nombre d'expositions délétères et le faible nombre de cancers professionnels réparés [151].

8. PRÉVENTION ET PERSPECTIVES

La prévention des cancers professionnels de la vessie nécessite une meilleure connaissance des mécanismes intimes de la cancérogenèse induite par les différents toxiques. Elle nécessite également une évaluation rigoureuse et régulièrement mise à jour du risque cancérogène et de l'exposition [dose, durée], au besoin aidée par l'utilisation de biomarqueurs. Enfin, elle passe par une surveillance médicale stricte, voire le dépistage des tumeurs de la vessie chez les sujets exposés.

REFERENCES

1. BADAWI, A. F., A. HIRVONEN, et al. "Role of aromatic amine acetyltransferase, NAT1 and NAT2, in carcinogen-DNA adduct formation in the human bladder." *Cancer Res*, 1995, 55: 5230-7.
2. HARRIES, L. W., M. J. STUBBINS, et al. "Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer." *Carcinogenesis*, 1997, 18(4): 641-4.

3. TAYLOR, J. A., D. M. UMBACH, et al. "The role of N-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer: evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction." *Cancer Res*,1998, 58: 3603-10.
4. TOMATIS, L., A. AITIO, et al., Eds. 1990. *Cancer: causes, occurrence and control*. IARC Sci Publ. Lyon, France.
5. COHEN, S. M. and S. L. JOHANSSON. "Epidemiology and etiology of bladder cancer." *Urol Clin North Am*,1992, 19(3): 421-8.
6. KANTOR, A. F., P. HARTGE, et al. "Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder." *Cancer Res*,1988, 48(13): 3853-5.
7. FORTUNY, J., M. KOGEVINAS, et al. "Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study." *Int J Cancer*,1999, 80(1): 44-6.
8. JOHANSSON, S. L. and S. M. COHEN. "Epidemiology and etiology of bladder cancer." *Semin Surg Oncol*,1997, 13(5): 291-8.
9. BARTSCH, H., C. MALAVEILLE, et al. "Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco cancer risk. IV: Molecular dosimetry studies implicate aromatic amines as bladder carcinogens." *Eur J Cancer*,1993, 8(207): 1199-207.
10. PHILLIPS, D. H. "DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke." *Environ Health Perspect*,1996, 104 Suppl 3: 453-8.
11. VINEIS, P. and T. MARTONE. "Molecular epidemiology of bladder cancer." *Ann Ist Super Sanita*,1996, 32(1): 21-7.
12. CLAVEL, J., S. CORDIER, et al. "Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco." *Int J Cancer*,1989, 44: 605-10.
13. TALASKA, G., M. SCHAMER, et al. "Detection of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells of cigarette smokers: association with smoking, hemoglobin adducts, and urinary mutagenicity." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1991, 1(1): 61-6.
14. COHEN, S. M., E. M. GARLAND, et al. "Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis." *Cancer Res*,1992, 52(13): 3577-81.
15. ZHANG, Z. F., X. M. SHU, et al. "Cigarette smoking and chromosome 9 alterations in bladder cancer." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1997, 6(5): 321-6.
16. ZHANG, Z. F., A. S. SARKIS, et al. "Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1994, 3(1): 19-24.
17. PACCHIONI, D., T. MARTONE, et al. "Tobacco smoke, recurrences, and p53/bcl-2 expression in bladder cancer." *Carcinogenesis*,1997, 18(8): 1659-61-CURIGLIANO, G., Y. J. ZHANG, et al. "Immunohistochemical quantitation of 4-aminobiphenyl-DNA adducts and p53 nuclear overexpression in T1 bladder cancer of smokers and nonsmokers." *Carcinogenesis*,1996, 17(5): 911-6.
18. MARTONE, T., L. AIROLDI, et al. "4-Aminobiphenyl-DNA adducts and p53 mutations in bladder cancer." *Int J Cancer*,1998, 75(4): 512-6.
19. LARUE, H., P. ALLARD, et al. "P53 point mutations in initial superficial bladder cancer occur only in tumors from current or recent cigarette smokers." *Carcinogenesis*,2000, 21(1): 101-6.
20. DEBENEDETTI, V. M. G., L. B. TRAVIS, et al. "p53 mutations in lung cancer following radiation therapy for Hodgkin's disease." *Cancer Epidemiol Biomark Prev*,1996, 5: 93-8.
21. HUSGAFVEL-PURSIAINEN, K. and A. KANNIO. "Cigarette smoking and p53 mutations in lung cancer and bladder cancer." *Environ Health Perspect*,1996, 104 Suppl 3: 553-6.
22. KANNIO, A., M. RIDANPAA, et al. "A molecular and epidemiological study on bladder cancer: p53 mutations, tobacco smoking, and occupational exposure to asbestos." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1996, 5(1): 33-9.
23. SPRUCK, C. H. D., W. M. D. RIDEOUT, et al. "Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: relationship to tobacco usage [published erratum appears in *Cancer Res* 1993 May 15;53(10 Suppl):2427]." *Cancer Res*,1993, 53(5): 1162-6.
24. HIRVONEN, A. "Genetic factors in individual responses to environmental exposures." *J Occup Environ Med*,1995, 37(1): 37-43.
25. HSIEH, F. I., Y. S. PU, et al. "Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 1 and 2 and risk of cigarette smoking-related bladder cancer." *Br J Cancer*,1999, 81(3): 537-41.
26. OKKELS, H., T. SIGSGAARD, et al. "Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1997, 6(4): 225-31.
27. BOORMAN, G. A. "Drinking water disinfection byproducts: review and approach to toxicity evaluation." *Environ Health Perspect*,1999, 107 Suppl 1: 207-17.
28. CANTOR, K. P., R. HOOVER, et al. "Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study." *J Natl Cancer Inst*,1987, 79(6): 1269-79.
29. GUO, H. R., H. S. CHIANG, et al. "Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers." *Epidemiology*,1997, 8(5): 545-50.
30. CHOW, N. H., Y. L. GUO, et al. "Clinicopathological features of bladder cancer associated with chronic exposure to arsenic." *Br J Cancer*,1997, 75(11): 1708-10-SIMEONOVA, P. P. and M. I. LUSTER. "Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms?" *J Environ Pathol Toxicol Oncol*,2000, 19(3): 281-6-STEINMAUS, C., L. MOORE, et al. "Arsenic in drinking water and bladder cancer." *Cancer Invest*,2000, 18(2): 174-82.
31. CHIOU, H. Y., S. T. CHIOU, et al. "Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan." *Am J Epidemiol*,2001, 153(5): 411-8.

32. SMITH, A. H., E. O. LINGAS, et al. "Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency." *Bull World Health Organ*, 2000, 78(9): 1093-103.
33. HUAN, S. Y., C. H. YANG, et al. "Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy." *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(3-4): 283-93.
34. MURGO, A. J. "Clinical trials of arsenic trioxide in hematologic and solid tumors: overview of the National Cancer Institute Cooperative Research and Development Studies." *Oncologist*, 2001, 6(Suppl 2): 22-8.
35. KITCHIN, K. T. "Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites." *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 172(3): 249-61.
36. SIMEONOVA, P. P., S. WANG, et al. "Arsenic mediates cell proliferation and gene expression in the bladder epithelium: association with activating protein-1 transactivation." *Cancer Res*, 2000, 60(13): 3445-53.
37. MASS, M. J. and L. WANG. "Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells: a model for a mechanism of carcinogenesis." *Mutat Res*, 1997, 386(3): 263-77.
38. BOZIC, Z., V. DUANCIC, et al. "Balkan endemic nephropathy: still a mysterious disease." *Eur J Epidemiol*, 1995, 11(2): 235-8.
39. KROGH, P. "Role of ochratoxin in disease causation." *Food Chem Toxicol*, 1992, 30(3): 213-24.
40. LA VECCHIA, C. and E. NEGRI. "Nutrition and bladder cancer." *Cancer Causes Control*, 1996, 7(1): 95-100.
41. BRUEMMER, B., E. WHITE, et al. "Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women." *Am J Epidemiol*, 1996, 144(5): 485-95.
42. RESEARCH, W. C. R. F. I. A. W. A. I. F. C., Ed. 1997. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. 1759 R St NW Washington, DC 20009, WCRF.
43. KITANO, M., S. MORI, et al. "Lack of promoting effects of alpha-linolenic, linoleic or palmitic acid on urinary bladder carcinogenesis in rats." *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86(6): 530-4.
44. MOMAS, I., J. P. DAURES, et al. "Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits." *Cancer Causes Control*, 1994, 5(4): 326-32.
45. KNEKT, P., A. AROMAA, et al. "Serum vitamin A and subsequent risk of cancer: cancer incidence follow-up of the Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey." *Am J Epidemiol*, 1990, 132(5): 857-70.
46. KNEKT, P., A. AROMAA, et al. "Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women." *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(10): 864-8.
47. CHYOU, P. H., A. M. NOMURA, et al. "A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer." *Ann Epidemiol*, 1993, 3(3): 211-6.
48. MILLS, P. K., W. L. BEESON, et al. "Bladder cancer in a low risk population: results from the Adventist Health Study." *Am J Epidemiol*, 1991, 133(3): 230-9.
49. COLE, P. "Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract." *Lancet*, 1971, 1(7713): 1335-7.
50. STENSVOLD, I. and B. K. JACOBSEN. "Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women." *Cancer Causes Control*, 1994, 5(5): 401-8.
51. TAVANI, A. and C. LA VECCHIA. "Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999." *Eur J Cancer Prev*, 2000, 9(4): 241-56.
52. VISCOLI, C. M., M. S. LACHS, et al. "Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research." *Lancet*, 1993, 341(8858): 1432-7.
53. . "Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 27 February to 6 March 1990." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1991, 51: 1-513.
54. BUTLER, M. A., M. IWASAKI, et al. "Human cytochrome P-450A (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(20): 7696-700.
55. ZHENG, W., T. J. DOYLE, et al. "Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women." *Am J Epidemiol*, 1996, 144(2): 175-82.
56. KUNZE, E., J. CHANG-CLAUDE, et al. "Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study." *Cancer*, 1992, 69(7): 1776-90.
57. KADLUBAR, F. F., G. TALASKA, et al. "Assessment of exposure and susceptibility to aromatic amine carcinogens." *IARC Sci Publ*, 1988, 89: 166-74.
58. . "Saccharin. Review of safety issues. Council on Scientific Affairs." *Jama*, 1985, 254(18): 2622-4.
59. . "Cyclamates." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1999, 73: 195-222.
60. WILKENS, L. R., M. M. KADIR, et al. "Risk factors for lower urinary tract cancer: the role of total fluid consumption, nitrites and nitrosamines, and selected foods." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5(3): 161-6.
61. OHGAKI, H., S. TAKAYAMA, et al. "Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food." *Mutat Res*, 1991, 259(3-4): 399-410.
62. BADAWI, A. F. "Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer: role of oncogenes and tumor suppressor genes." *Cancer Lett*, 1996, 105(2): 123-38.
63. EL-BOLKAINY, M. N., N. M. MOKHTAR, et al. "The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma." *Cancer*, 1981, 48(12): 2643-8.
64. HABUCHI, T., R. TAKAHASHI, et al. "Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer." *Cancer Res*, 1993, 53(16): 3795-9.

65. RAMCHURREN, N., K. COOPER, et al. "Molecular events underlying schistosomiasis-related bladder cancer." *Int J Cancer*, 1995, 62(3): 237-44.
66. GONZALEZ-ZULUETA, M., A. SHIBATA, et al. "High frequency of chromosome 9p allelic loss and CDKN2 tumor suppressor gene alterations in squamous cell carcinoma of the bladder [published erratum appears in *J Natl Cancer Inst* 1995 Dec 6;87(23):1807]." *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(18): 1383-93.
67. WARREN, W., P. J. BIGGS, et al. "Mutations in the p53 gene in schistosomal bladder cancer: a study of 92 tumours from Egyptian patients and a comparison between mutational spectra from schistosomal and non-schistosomal urothelial tumours." *Carcinogenesis*, 1995, 16(5): 1181-9.
68. YAMAMOTO, S., T. MASUI, et al. "Frequent mutations of the p53 gene and infrequent H- and K-ras mutations in urinary bladder carcinomas of NON/Shi mice treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine." *Carcinogenesis*, 1995, 16(10): 2363-8.
69. KANTOR, A. F., P. HARTGE, et al. "Urinary tract infection and risk of bladder cancer." *Am J Epidemiol*, 1984, 119(4): 510-5.
70. GRIFFITHS, T. R. and J. K. MELLON. "Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer." *BJU Int*, 2000, 85(2): 211-7.
71. KAMEL, D., P. PAAKKO, et al. "Human papillomavirus DNA and abnormal p53 expression in carcinoma of the urinary bladder." *Apmis*, 1995, 103(5): 331-8.
72. JOHANSSON, S. and L. WAHLQVIST. "Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics." *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*, 1977, 85(6): 768-74.
73. MCCREDIE, M. and J. H. STEWART. "Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis?" *Nephron*, 1988, 49(4): 296-300.
74. BERGMAN, K., L. MULLER, et al. "Series: current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view." *Mutat Res*, 1996, 349(2): 263-88.
75. MCCREDIE, M., J. STEWART, et al. "Observations on the effect of abolishing analgesic abuse and reducing smoking on cancers of the kidney and bladder in New South Wales, Australia, 1972-1995." *Cancer Causes Control*, 1999, 10(4): 303-11.
76. WORTH, P. H. "Cyclophosphamide and the bladder." *Br Med J*, 1971, 3(767): 182.
77. PEDERSEN-BJERGAARD, J., J. ERSBØLL, et al. "Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med*, 1988, 318: 1028-32.
78. LEVINE, L. A. and J. R. RICHIE. "Urological complications of cyclophosphamide." *J Urol*, 1989, 141: 1063-9.
79. TRAVIS, L. B., R. E. CURTIS, et al. "Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma." *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(7): 524-30.
80. KALDOR, J. M., N. E. DAY, et al. "Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study." *Int J Cancer*, 1995, 63(1): 1-6.
81. KHAN, M. A., L. B. TRAVIS, et al. "p53 mutations in cyclophosphamide-associated bladder cancer." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(5): 397-403.
82. QUILTY, P. M. and G. R. KERR. "Bladder cancer following low or high dose pelvic irradiation." *Clin Radiol*, 1987, 38(6): 583-5.
83. BOICE, J. D., JR., G. ENGHOLM, et al. "Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix." *Radiat Res*, 1988, 116(1): 3-55.
84. SELLA, A., F. H. DEXEUS, et al. "Radiation therapy-associated invasive bladder tumors." *Urology*, 1989, 33(3): 185-8.
85. LISKOW, A. S., A. I. NEUGUT, et al. "Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients." *Cancer*, 1987, 59(2): 380-4.
86. VINEIS, P. and R. PIRASTU. "Aromatic amines and cancer." *Cancer Causes Control*, 1997, 8(3): 346-55.
87. FRIEDMAN, D., U. M. MOOPAN, et al. "The effect of intravesical instillations of thiotepa, mitomycin C, and adriamycin on normal urothelium: an experimental study in rats." *J Urol*, 1991, 145(5): 1060-3.
88. BOFFETTA, P. Evaluation du potentiel cancérigène d'une substance : la démarche du CIRC. Les cancers professionnels - Tome I. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2000. Paris, Margaux Orange. Tome I: 131-40.
89. DOLL, R. and R. PETO. "The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today." *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66(6): 1191-308.
90. VINEIS, P. and L. SIMONATO. "Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach." *Arch Environ Health*, 1991, 46(1): 6-15.
91. CORDIER, S., J. CLAVEL, et al. "Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study." *Int J Epidemiol*, 1993, 22(3): 403-11.
92. CHOPIN, D. and F. CONSO. Cancers urologiques. Les cancers professionnels - Tome I. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2000. Paris, Margaux Orange. Tome I: 461-84.
93. CLAVEL, J., L. MANDEREAU, et al. "Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of bladder cancer: a French case-control study." *Int J Epidemiol*, 1994, 23(6): 1145-53.
94. BOFFETTA, P., N. JOURENKOVA, et al. "Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons." *Cancer Causes Control*, 1997, 8(3): 444-72.

95. CARSTENSEN, U., K. YANG, et al. "Genotoxic exposures of potroom workers." *Scand J Work Environ Health*,1999, 25(1): 24-32.
96. BERGERET, A. and J. C. NORMAND. "[Chemical-induced cancers]." *Rev Prat*,2000, 50(4): 391-5.
97. BULBULYAN, M. A., L. W. FIGGS, et al. "Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow." *Int J Epidemiol*,1995, 24(2): 266-75.
98. SORAHAN, T., L. HAMILTON, et al. "A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine." *Occup Environ Med*,2000, 57(2): 106-15.
99. DOUTRELLOT-PHILIPPON, C. and J.-M. HAGUENOER. *Industrie chimique. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 115-136.
100. MEIGS, J. W., L. D. MARRETT, et al. "Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up." *J Natl Cancer Inst*,1986, 76(1): 1-8.
101. AXTELL, C. D., E. M. WARD, et al. "Underlying and multiple cause mortality in a cohort of workers exposed to aromatic amines." *Am J Ind Med*,1998, 34(5): 506-11.
102. NAITO, S., K. TANAKA, et al. "Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study." *Cancer*,1995, 76(8): 1445-52.
103. WARD, E., A. CARPENTER, et al. "Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline." *J Natl Cancer Inst*,1991, 83(7): 501-6.
104. OUELLET-HELLSTROM, R. and J. D. RENCH. "Bladder cancer incidence in arylamine workers." *J Occup Environ Med*,1996, 38(12): 1239-47.
105. MASTRANGELO, G., E. FADDA, et al. "Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man." *Environ Health Perspect*,1996, 104(11): 1166-70.
106. LASFARGUES, G. *Industrie du caoutchouc. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 225-244.
107. MINARO, L. and J.-M. HAGUENOER. *Industrie métallurgique: métaux ferreux et non ferreux. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 93-114.
108. TREMBLAY, C., B. ARMSTRONG, et al. "Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry." *Am J Ind Med*,1995, 27(3): 335-48.
109. ROMUNDSTAD, P., T. HALDORSEN, et al. "Lung and bladder cancer among workers in a Norwegian aluminium reduction plant." *Occup Environ Med*,2000, 57(7): 495-9.
110. BIENIEK, G. "Aromatic and polycyclic hydrocarbons in air and their urinary metabolites in coke plant workers." *Am J Ind Med*,1998, 34(5): 445-54.
111. MALLIN, K. "A nested case-control study of bladder cancer incidence in a steel manufacturing plant." *Am J Ind Med*,1998, 34(4): 393-8.
112. PARIS, C. and J.-F. GEHANNO. *Industrie pétrochimique. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 65-92.
113. ROBINET, P. *Chauffeurs et conducteurs d'engins. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 519-536.
114. BOFFETTA, P. and D. T. SILVERMAN. "A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure." *Epidemiology*,2001, 12(1): 125-30.
115. ABECASSIS, J.-C., J.-P. BAUD, et al. *Métiers du bâtiment. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 333-352.
116. TOLBERT, P. E. "Oils and cancer." *Cancer Causes Control*,1997, 8(3): 386-405.
117. MOULIN, J.-J., M. HERY, et al. *Travail des métaux. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 353-386.
118. SILVERMAN, D. T., L. I. LEVIN, et al. "Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men." *J Natl Cancer Inst*,1989, 81(19): 1472-80.
119. PARK, R. M. and F. E. MIRER. "A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plants." *Am J Ind Med*,1996, 30(6): 664-73.
120. LASFARGUES, G. *Construction et réparation automobiles. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 427-448.
121. HABERT, C. and S. DELATTRE. *Construction et transport ferroviaires. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 399-416.
122. KARLEHAGEN, S., A. ANDERSEN, et al. "Cancer incidence among creosote-exposed workers." *Scand J Work Environ Health*,1992, 18(1): 26-9.
123. DEWITTE, J.-D. and A.-C. PHILY-DARRUAU. *Métiers liés à la mer. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 417-426.
124. LASFARGUES, G. *Imprimerie. Les cancers professionnels - Tome II.* J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 317-332.
125. MERLO, F., M. COSTANTINI, et al. "Lung cancer risk

- among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study." *Epidemiology*, 1991, 2(4): 299-305.
126. LEGRAND-CATTAN, K. Industrie céramique. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 159-168.
127. KOGEVINAS, M., M. SALA, et al. "Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence." *Occup Environ Med*, 1998, 55(1): 1-12.
128. HUBERT, C. Industrie textile. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 277-296.
129. GONZALES, C. A., E. RIBOLI, et al. "Bladder cancer among workers in the textile industry: results of a Spanish case-control study." *Am J Ind Med*, 1988, 14(6): 673-80.
130. RAUX, S. and F. DESCHAMPS. Industrie du cuir et du tannage. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 245-252.
131. MONTANARO, F., M. CEPPI, et al. "Mortality in a cohort of tannery workers." *Occup Environ Med*, 1997, 54(8): 588-91.
132. STEENLAND, K. and S. PALU. "Cohort mortality study of 57,000 painters and other union members: a 15 year update." *Occup Environ Med*, 1999, 56(5): 315-21.
133. BULBULYAN, M. A., S. A. ILYCHOVA, et al. "Cancer mortality among women in the Russian printing industry." *Am J Ind Med*, 1999, 36(1): 166-71.
134. LYNGE, E., B. A. RIX, et al. "Cancer in printing workers in Denmark." *Occup Environ Med*, 1995, 52(11): 738-44.
135. HUBERT, C. Activité de coiffure. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 449-464.
136. WARD, E. M., C. A. BURNETT, et al. "Industries and cancer." *Cancer Causes Control*, 1997, 8(3): 356-70.
137. LA VECCHIA, C. and A. TAVANI. "Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans." *Eur J Cancer Prev*, 1995, 4(1): 31-43.
138. MOHAMMED-BRAHIM, B. Laboratoires de recherche. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 487-510.
139. DALY, L., B. HERITY, et al. "An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute." *Occup Environ Med*, 1994, 51(5): 295-8.
140. MIRVISH, S. S. "Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC." *Cancer Lett*, 1995, 93(1): 17-48.
141. BLAIR, A., P. A. STEWART, et al. "Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners." *Br J Ind Med*, 1990, 47(3): 162-8.
142. MAITRE, A. Nettoyage à sec. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 479-485.
143. FILLEUL, L. Industrie phytosanitaire. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 137-148.
144. FILLEUL, L. Incinération des ordures ménagères. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 511-517.
145. GARNIER, R. Industrie des matières plastiques. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 179-224.
146. ZHENG, W., J. K. MCLAUGHLIN, et al. "Bladder cancer and occupation in Shanghai, 1980-1984." *Am J Ind Med*, 1992, 21(6): 877-85.
147. ZAHM, S. H., P. HARTGE, et al. "The National Bladder Cancer Study: employment in the chemical industry." *J Natl Cancer Inst*, 1987, 79(2): 217-22.
148. MATRAT, M. and J. BIGNON. Production et distribution d'électricité. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 43-64.
149. GEHANNO, J.-F. Personnels navigants. Les cancers professionnels - Tome II. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2001. Paris, Margaux Orange. Tome II: 387-398.
150. KADLUBAR, F. F., M. A. BUTLER, et al. "Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis." *Environ Health Perspect*, 1992, 98: 69-74.
151. PERDRIX, A. and D. CHOUDAT. Réparation des cancers professionnels. Les cancers professionnels - Tome I. J.-C. PAIRON, P. BROCHARD, J.-P. LE BOURGEOIS and P. RUFFIE 2000. Paris, Margaux Orange. Tome I: 359-368