



HAL
open science

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

Eve Bourgkard, Régis Colin, Christine Bertrand, Monique Veillé, Joëlle Genoud,
Dominique Rousselle, Charlotte Girardey, Pierre Goutet, Pascal Wild, Michel
Grzebyk

► To cite this version:

Eve Bourgkard, Régis Colin, Christine Bertrand, Monique Veillé, Joëlle Genoud, et al.. Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France. *Références en santé au travail*, 2018, 155, pp.51-62. <hal-03078572>

HAL Id: hal-03078572

<https://hal.science/hal-03078572v1>

Submitted on 16 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

AUTEURS :

E. Bourgard¹, R. Colin¹, C. Bertrand¹, M. Veillé¹, J. Genoud¹, D. Rousselle¹, C. Girardey¹, P. Goutet², P. Wild³, M. Grzebyk¹

1. Département Épidémiologie en Entreprise, INRS

2. Laboratoire Interrégional de Chimie de L'Est (LICE), Vandœuvre-lès-Nancy

3. Direction des Études et recherches, INRS

EN
RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude est de rechercher s'il existe un risque de cancer de la vessie associé à des expositions professionnelles à des brouillards d'huiles, issus de l'utilisation d'huiles entières ou de fluides aqueux. Une étude cas-témoins a été mise en place au sein d'une cohorte de 22 795 travailleurs de la sidérurgie du Nord - Pas-de-Calais. Les cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués entre 2006 et 2012. Trois témoins par cas ont été tirés au sort parmi les sujets de la cohorte. L'évaluation des expositions professionnelles a été réalisée par deux experts. Cette étude suggère que des expositions professionnelles aux huiles entières sont associées à un risque accru de cancers de la vessie survenant 5 à 25 ans après ces expositions. Elle ne peut pas exclure un lien avec des expositions récentes aux fluides solubles. En revanche, aucune association n'est mise en évidence avec des expositions plus anciennes, ni avec les expositions aux fluides synthétiques.

MOTS CLÉS

Cancer de la vessie / Vessie / Cancer / Appareil urinaire / Fluide de coupe / Épidémiologie / Brouillard d'huile

Les fluides de coupe sont utilisés au cours des étapes d'usinage des métaux, d'électroérosion, de déformation des métaux ou lors d'opérations de moulage (verre, plastique, métal) pour lubrifier, refroidir et éliminer les débris de la surface d'une pièce travaillée [1]. Ils sont classés en deux grandes familles selon leur composition [1 à 4] : les huiles entières, aux propriétés lubrifiantes prépondérantes, qui proviennent d'huiles de pétrole (huiles minérales de base) ou sont d'origine végétale et ne contiennent pas d'eau ; les fluides aqueux, utilisés surtout pour leur qualité de refroidissement, qui regroupent :

- les huiles solubles, contenant plus de 50 % d'huile (minérale ou végétale) émulsionnée dans de l'eau avec un émulateur (aspect laiteux) ;
- les fluides semi-synthétiques contenant moins de 50 % d'huile (minérale ou végétale) micro-émulsionnée dans de l'eau avec un

émulateur (aspect opalescent) ;

- les fluides synthétiques : solution aqueuse de composés hydro-solubles, sans huile (aspect transparent).

Ces fluides contiennent de nombreux additifs ayant des propriétés diverses : onctuosité, résistance à l'extrême pression, anti-usure, inhibiteurs de corrosion, anti-brouillards, biocides, biostatiques, parfums et colorants [1]. La nature et la teneur de ces additifs dépendent des exigences techniques.

Les brouillards d'huiles (BH) ou aérosols de fluides de coupe sont générés lors de leur utilisation selon deux mécanismes : atomisation et vaporisation/condensation. Les petites gouttelettes formées peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures, souvent dans l'environnement du salarié. L'exposition d'un travailleur aux fluides de coupe peut se produire par inhalation de cet aérosol. Elle peut également se

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

produire par contact cutané direct ou *via* des vêtements souillés et éventuellement par ingestion.

La caractérisation de l'exposition aux fluides de coupe est très complexe car ces fluides contiennent de nombreux agents chimiques. De plus, il existe une grande diversité de fluides de coupe dont la composition est en évolution constante. Un certain nombre de polluants peuvent être émis lors de l'utilisation de ces fluides. Ils proviennent de leurs composants de base, des produits de leur dégradation thermique, des matériaux usinés (métaux, alliages) ou des micro-organismes présents dans les fluides aqueux [1]. Parmi ces éléments figurent des agents cancérigènes connus ou suspects, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les nitrosamines.

En France, près de 1,5 millions de travailleurs seraient exposés aux fluides de coupe, tous secteurs confondus [5] : 537 500 aux huiles minérales entières, 295 900 aux fluides aqueux et 592 200 aux fluides synthétiques. Les principaux secteurs utilisateurs sont la métallurgie et le travail des métaux, la fabrication de machines et d'équipement, la fabrication de matériels de transport, ainsi que la réparation automobile [5].

En 1984, les experts du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ont considéré qu'« *il y a des preuves suffisantes obtenues à partir d'études réalisées chez l'homme que les huiles minérales (contenant divers additifs et impuretés) utilisées dans des professions telles que le filage sur machine, l'usinage des métaux et le traitement du jute sont cancérogènes pour l'homme* », au niveau de la peau et en particulier du scrotum [6]. Depuis 1984, de nombreuses études épidémiolo-

giques ont été menées. Lorsque ces études concernent des populations utilisatrices de fluides de coupe, principalement des opérateurs de machine-outil, elles mettent en évidence un risque accru de cancer de la vessie [7 à 16]. En revanche, lorsque l'exposition aux fluides de coupe est étudiée de manière quantitative ou semi-quantitative, les résultats sont plus discordants [17 à 27]. En 2012, les experts du CIRC ont réalisé une mise à jour de la monographie concernant les huiles minérales [28]. Les nouvelles études ne permettent pas de conclure pour les cancers de la vessie. Les experts considèrent que les études épidémiologiques montrent des résultats contradictoires.

La plupart des études épidémiologiques rapportées dans la littérature concernent des périodes d'emploi relativement anciennes (avant le milieu des années 1990). Quelques études ont été réalisées sur des périodes d'expositions et un suivi de population plus récents. Elles rapportent un risque accru de cancer de la vessie parmi les travailleurs exposés aux BH [17, 29, 30]. Depuis plusieurs dizaines d'années, de grands changements ont été apportés dans la composition et la nature des fluides de coupe, avec une diminution de la teneur en HAP dans les huiles entières à partir du milieu des années 1980 [31]. Cependant, des analyses chimiques montrent, pour certains fluides de coupe, un enrichissement régulier en HAP lors de leur utilisation et des concentrations significatives de nitrosamines dans les fluides aqueux [32]. Depuis le dernier quart du XX^e siècle, on observe une part croissante des fluides aqueux sur le marché de l'usinage des mé-

taux. En 1970, les fluides aqueux représentaient 37 % de la consommation française contre 63 % pour les huiles entières [33]. En 2009, la vente de ces produits représentait respectivement 49 % et 51 % [34]. Il est possible que ces évolutions aient pu réduire le risque de cancer. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à la diminution ou à l'absence de risque [28, 35].

Une précédente étude épidémiologique de mortalité conduite dans deux usines sidérurgiques françaises, dont les expositions professionnelles avaient été estimées sur la base d'une matrice emplois-expositions (MEE) spécifique, a montré une surmortalité par cancer de la vessie parmi les travailleurs exposés aux brouillards d'huiles (risque relatif (**encadré 1**) (RR) = 2,44 ; IC95 % = 1,06-5,60), tous types de fluide confondus [16]. Sur cette base, une nouvelle étude a été conçue pour évaluer le risque de cancer de la vessie associé à des expositions aux différents fluides de coupe, dans le but de mettre en place des mesures de prévention adaptées en milieu professionnel. Cette étude cas-témoins nichée dans une cohorte de travailleurs issus de 6 usines sidérurgiques en France avait pour objectif de rechercher s'il existe un risque de cancer de la vessie associé à des expositions professionnelles à des BH, issus de l'utilisation d'huiles entières ou de fluides aqueux, en prenant en compte d'autres cancérigènes professionnels et extra-professionnels.

MÉTHODOLOGIE

Le protocole de l'étude a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans

↓ Encadré 1

> RISQUE RELATIF (RR) / ODDS RATIO (OR)

Un **facteur de risque** est un facteur associé statistiquement à la survenue d'un événement de santé. Ce qui signifie que la probabilité de survenue d'un événement est significativement plus élevée chez les sujets présentant le facteur (exposés) comparativement à ceux ne le présentant pas (non exposés). Le facteur concerné n'est pas nécessairement la cause de l'évènement. Le **risque relatif** (RR) mesure la force de l'association entre un événement de santé et un facteur de risque. Il est estimé par le calcul du rapport des fréquences de l'évènement entre les 2 groupes de sujets exposés et non exposés. Un RR égal à 2 signifie que la probabilité de présenter la maladie étudiée est 2 fois plus élevée dans le groupe des sujets exposés comparativement

au groupe des sujets non exposés. Alors que le RR est estimé dans les enquêtes exposés/non exposés, l'**odds ratio** (OR) mesure la force d'une association dans les enquêtes cas-témoins. Il est défini par le rapport de la cote de l'évènement de santé chez les exposés et de la cote de l'évènement chez les non exposés. Son interprétation est proche de celle du RR si la fréquence de la maladie est faible. Un RR ou un OR égal à 1 signifie l'absence d'association entre un facteur de risque et un événement de santé. Un RR ou un OR est toujours exprimé avec son intervalle de confiance. L'estimation est dite « statistiquement significative » si l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1.

Pour plus d'informations :

- BOURGKARD E, DEMANGE V, AUBRY C - L'épidémiologie en santé au travail (I) : définitions et concepts. Pratiques et déontologie TM 9. *Doc Méd Trav*. 2007 ; 112 : 477-85.
- BOURGKARD E, DEMANGE V, AUBRY C - L'épidémiologie en santé au travail (II) : étapes d'une étude épidémiologique en milieu professionnel. Pratiques et déontologie TM 10. *Doc Méd Trav*, 2008 ; 113 : 7-19.
- BOURGKARD E, DEMANGE V, AUBRY C - L'épidémiologie en santé au travail (III) : Clés pour une lecture efficace d'études épidémiologiques analytiques. Pratiques et déontologie TM 11. *Doc Méd Trav*, 2008 ; 114 : 175-88.

le domaine de la santé (CCTIRS) et une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

POPULATION ÉTUDIÉE

La cohorte comprend 22 795 travailleurs masculins issus de six usines sidérurgiques situées en France, employés pendant au moins un an dans la même usine, entre le 1^{er} janvier 1960 et le 30 juin 1997. Les données des salariés (nom, prénom, date de naissance, dates de début et de fin de chaque emploi, intitulé des emplois et secteurs) de deux des six usines avaient été recueillies lors de la précédente étude [17]. Pour les quatre autres usines incluses dans l'étude, les données ont été obtenues à partir du registre unique du personnel de chaque usine. La cohorte inclut des sujets qui ont pu travailler au niveau de la chaîne de fabrication de l'acier (cokerie, agglomération, hauts fourneaux, aciérie), du laminage à chaud de tôles fines et épaisses, du laminage à froid, de

la tuberie et dans les départements supports (stocks et approvisionnement, maintenance, transport, recherche, administration). Les cas incidents de cancer de la vessie et les témoins sont issus de cette cohorte.

IDENTIFICATION DES CAS

Sont inclus dans le groupe des cas, tous les hommes pour lesquels un diagnostic de tumeur primitive de la vessie, infiltrante ou non, a été porté au cours de la période 2006-2012. Les cas (codes C670-C679 selon la Classification internationale des maladies pour l'oncologie 3^e édition) ont été recherchés par croisement auprès de deux sources d'informations : le fichier des demandes d'exonération du ticket modérateur au titre des Affections longue durée géré par la Direction régionale du service médical Hauts-de-France de l'Assurance maladie ; et les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information gérées par le département d'Information médicale d'hôpitaux et de cliniques

localisés dans un rayon de 50 km autour des usines. Une confirmation anatomopathologique a été recherchée dans le dossier médical des cas. Pour être inclus dans l'étude, les cas devaient être vivants au moment de l'entretien.

SÉLECTION DES TÉMOINS

Pour chaque cas identifié, trois témoins ont été tirés au sort selon la méthode de contre-appariement [36, 37] parmi les sujets de la cohorte, vivants à l'âge du cas au moment du diagnostic et n'ayant jamais présenté de cancer de la vessie à cet âge. Le tirage au sort selon la méthode de contre appariement est détaillée par Colin et al. [38].

RECUEIL DES DONNÉES

Les cas et les témoins ont reçu un courrier expliquant l'objectif de l'étude et les modalités de participation. Ils ont signé un formulaire de consentement éclairé avant la tenue de l'entretien et ont été interrogés en face à face à leur domicile,

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

par des enquêteurs qualifiés, à l'aide d'une série de questionnaires. Un questionnaire portait sur les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs connus ou suspectés de cancer de la vessie. Ainsi, ont été recueillis les antécédents personnels ou familiaux de cancer, les antécédents de maladies ou irritations chroniques de la vessie (schistosomiase urinaire ou lithiase urinaire) et de réalisation d'une radiographie abdomino-pelvienne, la consommation de tabac, d'alcool, de fruits et de légumes. L'exposition environnementale à l'arsenic dans l'eau potable a été déterminée à partir de l'histoire résidentielle. L'histoire professionnelle complète a été obtenue en recueillant des informations détaillées sur les emplois occupés pendant au moins un mois tout au long de la carrière du sujet. Pour chaque emploi, les principales tâches effectuées et l'activité de l'entreprise ont été décrites. Un questionnaire portant sur 43 tâches pouvant entraîner une exposition à des cancérigènes connus de la vessie (amines aromatiques, HAP) a été utilisé [39]. De plus, pour chaque emploi exercé dans les 17 secteurs de la production d'acier ou de la maintenance identifiés, un questionnaire spécifique a été posé sur les activités réalisées. Des informations détaillées ont été collectées sur les tâches exposant aux HAP atmosphériques, sur l'exposition aux solvants (type et conditions d'utilisation) et aux fluides de coupe (y compris la nature et l'aspect des fluides : huileux, laiteux ou transparent), l'utilisation d'équipements de protection individuelle et collective et le procédé d'usinage. Pendant les visites d'usines, des informations sur les processus de production actuels et passés, les expositions professionnelles à des agents chimiques possibles, les systèmes de ventilation et les fluides de coupe utilisés (selon les fiches de

données de sécurité de chaque atelier pour la période 1980-2010) ont été collectées.

ÉVALUATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES DES CAS ET DES TÉMOINS PAR EXPERTISE

Les expositions professionnelles, présentes et passées, des cas et des témoins ont été codées par deux experts (hygiéniste industriel et épidémiologiste) ayant une bonne connaissance de l'historique des expositions en entreprise. Pour chaque sujet, l'exposition a été évaluée pour tous les emplois occupés au cours de sa carrière. Les experts ont codé les expositions à l'aveugle du statut cas ou témoin. Les nuisances chimiques suivantes ont été codées : fluides de coupe et graisses, HAP hors fluides,

solvants chlorés, nitrosamines, fumées de moteur diesel. Un code intensité d'exposition a été défini selon 3 modalités pour les fluides de coupe et les solvants chlorés et selon 4 modalités pour les HAP hors fluides. Pour les nitrosamines et les fumées de moteur diesel, seule la présence d'exposition a pu être codée. Pour estimer l'intensité d'exposition aux fluides de coupe, les experts ont identifié des emplois-types auxquels ont été associés des niveaux d'intensité (tableau I). La nature des fluides de coupe a été obtenue à partir de plusieurs sources : questionnaires professionnels, visites d'atelier, fiches de données de sécurité. La fréquence d'exposition a été codée en fonction du pourcentage de temps de travail exposé à une intensité donnée : < 10 % ; 10-50 % ; > 50 %.

↓ **Tableau I**

> EMPLOIS-TYPES DÉFINIS PAR LES EXPERTS POUR CARACTÉRISER LES NIVEAUX D'INTENSITÉ D'EXPOSITION AUX FLUIDES DE COUPE

Intensité	Atelier	Emploi
0	Tertiaire	} Tous les métiers
	Cokerie	
	Hauts-fourneaux	
	Laminage à froid, tôlerie inoxydable	Pontier
1	Rectification	Rectifieur
	Bâtiments et Travaux Publics	Coffreur
	Laminage à chaud, dégrossissage	Lamineur
	Laminage à froid, tôlerie magnétique, après 1986	Lamineur
	Laminage à froid, tôlerie inoxydable après 1994	Lamineur
2	Machines-outils hors rectification	Tous les métiers
	Maintenance	Tourneurs
	Maintenance	Ajusteur, monteur
	Cave à huile, laminage	Surveillant
	Laminage à chaud, finissage	Lamineur
	Laminage à chaud, tôlerie forte - finissage	Lamineur
	Laminage à froid, tôlerie inoxydable avant 1994	Lamineur
	Laminage à froid, tôlerie magnétique, avant 1986	Lamineur
	Laminage à froid, 5 cages	Lamineur

Dans les analyses statistiques, les expositions professionnelles ont été étudiées en utilisant trois métriques : durée d'exposition, durée d'exposition pondérée par la fréquence, indice cumulé d'exposition qui tient compte de la durée, de l'intensité et de la fréquence d'exposition. Les expositions professionnelles des cas et des témoins ont été calculées jusqu'à la date de référence, qui correspond pour les cas, à la date d'incidence du cancer, et pour les témoins, à la date à laquelle il atteint l'âge du cas au moment du diagnostic.

HABITUDES TABAGIQUES

À partir des données recueillies par questionnaire, les habitudes tabagiques ont été décrites à l'aide des paramètres suivants : statut (non-fumeur, ex-fumeur, fumeur), durée de consommation, nombre moyen de cigarettes fumées par jour, nombre de paquets-années et délai depuis l'arrêt de consommation parmi les ex-fumeurs. Les participants ayant fumé au moins 100 cigarettes au cours de leur vie ont été considérés comme fumeurs. Les ex-fumeurs ont arrêté de fumer depuis plus d'un an. Les non-fumeurs ont fumé moins de 100 cigarettes au cours de leur vie.

ANALYSES STATISTIQUES

L'association entre le risque de cancer de la vessie et différents scénarios d'expositions a été évaluée par des régressions logistiques conditionnelles multiples, estimant des odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % [40]. Dans un premier temps, pour identifier les facteurs d'ajustement éventuels, chaque caractéristique non professionnelle a été incluse séparément dans un modèle de régression. Dans un deuxième temps, chaque exposition professionnelle a été incluse séparément en ajustant sur

le tabagisme. Dans un troisième temps, toutes les expositions professionnelles ont été considérées dans un modèle de régression logistique conditionnelle multiple, ajusté sur les trois métriques de tabagisme. Ainsi, le modèle comprenait tous les types de fluide de coupe et les autres expositions professionnelles dont la valeur de la probabilité (p) associée à leur coefficient (calculé dans les modèles simples) était inférieure à 0,20. Trois analyses multiples ont été envisagées, correspondant aux trois métriques d'exposition : durée, durée pondérée par la fréquence et indice cumulé d'exposition.

Pour tenir compte de la période d'induction empirique du cancer de la vessie [41 à 43], les métriques d'exposition utilisées dans les analyses statistiques n'ont pas pris en compte les 5 dernières années d'exposition avant la date de référence. Ces métriques ont été calculées en tenant compte de deux fenêtres de temps : 5-25 ans et ≥ 25 ans avant la date de référence. À l'instar des métriques d'exposition, les variables relatives au tabagisme ne tiennent pas compte également des 5 dernières années d'exposition avant la date de référence.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA (StataCorp. 2014. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP).

RÉSULTATS

INCLUSION DES CAS ET DES TÉMOINS

Au cours de la période 2006-2012, 157 personnes ont été identifiées répondant aux critères d'inclusion des cas. Parmi celles-ci, 85 (54 %) ont accepté de participer à l'étude. Les raisons expliquant la non-participation des sujets sont le décès (33 %), non-intéressés (32 %), problèmes de santé (13 %) et non joignables (22 %).

Pour 83 cas sur les 85 interrogés, 3 témoins par cas ont été inclus selon la méthode de contre-appariement. Pour 1 cas, 2 témoins ont été interrogés. Un cas n'avait pas de témoin en raison d'un âge élevé (84 ans) au moment de la survenue du cancer de la vessie et du faible effectif de témoins possibles. Ce sujet n'a pas été pris en compte dans l'analyse. Ainsi, 200 personnes ont été interrogées, représentant 251 témoins, une personne pouvant être le témoin de plusieurs cas. Au final, l'étude cas-témoins compte 84 cas et 251 témoins.

Parmi les cas identifiés, ceux qui n'ont pas participé étaient en moyenne légèrement plus âgés que les participants (68,7 ans et écart-type : 7,5 ans vs 65,8 ans et écart-type : 9,0 ans, en 2010). Les participants ont une durée moyenne de travail dans les usines sidérurgiques plus longue que les non participants (18,2 ans et écart-type : 8,3 ans vs. 14,5 ans et écart-type : 8,5 ans, respectivement). Parmi les cas ayant participé à l'étude, l'âge médian au moment du diagnostic est de 63,4 ans (âge minimal 46,8 ans et maximal 79,1 ans).

Parmi les cas identifiés, ceux qui n'ont pas participé étaient en moyenne légèrement plus âgés que les participants (68,7 ans et écart-type : 7,5 ans vs 65,8 ans et écart-type : 9,0 ans, en 2010). Les participants ont une durée moyenne de travail dans les usines sidérurgiques plus longue que les non participants (18,2 ans et écart-type : 8,3 ans vs. 14,5 ans et écart-type : 8,5 ans, respectivement). Parmi les cas ayant participé à l'étude, l'âge médian au moment du diagnostic est de 63,4 ans (âge minimal 46,8 ans et maximal 79,1 ans).

CARACTÉRISTIQUES NON PROFESSIONNELLES DES CAS ET DES TÉMOINS

L'âge médian au moment de l'entretien est de 67,4 ans pour les cas et 69,9 ans pour les témoins. Les caractéristiques non professionnelles des cas et des témoins sont présentées dans le [tableau II page suivante](#), ainsi que les OR bruts. Une information complète sur les habitudes tabagiques a été obtenue pour l'ensemble des sujets. Une association statistiquement significative est retrouvée entre le sta-

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

tut tabagique et le cancer de la vessie (fumeur : OR = 10,84 ; IC 95 % = 3,39-34,90 et ex-fumeur : OR = 3,84 ; IC 95 % = 1,38-10,71, comparativement aux non-fumeurs). De plus, les OR bruts augmentent avec la durée de consommation et la quantité de tabac fumé, les tests de tendance étant statistiquement significatifs. Les OR diminuent en fonction du délai depuis l'arrêt chez les ex-fumeurs et le test de tendance est également statistiquement significatif. Aucune différence significative n'est observée entre les cas et les témoins en ce qui concerne le niveau d'éducation, la consommation de fruits ou de légumes, la consommation d'édulcorants ou d'alcool, la prévalence de symptômes d'irritation de la vessie, les antécédents familiaux de cancer de la vessie, la réalisation d'une radiographie abdomino-pelvienne.

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX FLUIDES DE COUPE ET AUTRES NUISANCES

Parmi l'ensemble des sujets, 14,9 % ont été exposés au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle aux huiles entières, 21,2 % aux huiles solubles et 5,7 % aux fluides synthétiques. Les proportions de cas et de témoins exposés aux huiles entières et aux huiles solubles au cours de la fenêtre 5-25 ans sont de l'ordre de 15 %. Elles sont respectivement de 4,8 % et 6,0 % pour les fluides synthétiques. La durée d'exposition aux huiles entières est 2 fois plus importante chez les cas comparativement aux témoins. Pour les 3 types de fluides de coupe, la durée d'exposition est plus longue dans la fenêtre 5-25 ans par rapport à la fenêtre ≥ 25 ans (tableau III).

Les pourcentages de cas et de témoins exposés aux HAP (hors

↓ **Tableau II**

> NOMBRES DE CAS ET DE TÉMOINS ET ODDS RATIO BRUTS DE CANCER DE LA VESSIE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES NON PROFESSIONNELLES

	Cas (n=84)		Témoins (n=251)		OR ^a	IC 95 %
	n	%	n	%		
Diplôme le plus élevé obtenu						
Sans diplôme	11	13,1	27	10,8	1,53	0,36-6,48
Certificat d'étude/CAP/BEP/BEPC	46	54,7	154	61,3	1,48	0,56-3,93
Baccalauréat	13	15,5	45	17,9	1,25	0,40-3,89
Études supérieures	12	14,3	24	9,6	1	
Inconnu	2	2,4	1	0,4		
Tabagisme^b						
<i>Statut</i>						
Non-fumeur	9	10,7	76	30,3	1	
Ex-fumeur	44	52,4	126	50,2	3,84	1,38-10,71
Fumeur	31	36,9	49	19,5	10,84	3,39-34,90
<i>Durée de consommation, années</i>						
Non-fumeur	9	10,7	76	30,3	1	
1-20	10	11,9	44	17,5	2,62	0,72-9,59
20-40	48	57,1	109	43,4	4,39	1,58-12,18
≥ 40	17	20,2	22	8,8	15,29	4,29-54,51
<i>Nombre moyen de cigarettes fumées/jour</i>						
Non-fumeur	9	10,7	76	30,3	1	
1-10	11	13,1	61	24,3	1,78	0,52-6,16
10-20	42	50,0	67	26,7	6,66	2,23-19,90
≥ 20	22	26,2	47	18,7	7,88	2,48-25,03
<i>Nombre de paquets-années</i>						
Non-fumeur	9	10,7	76	30,3	1	
1-20	24	28,6	94	37,4	2,10	0,69-6,39
20-40	38	45,2	56	22,3	8,45	2,90-24,64
≥ 40	13	15,5	25	10,0	9,37	2,60-33,85
<i>Délai depuis l'arrêt, années^c</i>						
Non-fumeur	9	16,9	76	37,6	1	
≥ 20	8	15,1	52	25,8	2,60	0,70-9,72
10-20	18	34,0	33	16,3	4,87	1,10-21,47
<10	18	34,0	41	20,3	5,39	1,33-21,95

a. estimés à partir de modèles de régression logistique conditionnelle, adaptés au contre-appariement
 b. les calculs tiennent compte d'un décalage de 5 ans
 c. pour cet item, le nombre de cas est de 53 et le nombre de témoins de 202

↓ **Tableau III**

➤ **NOMBRE (n), POURCENTAGE (%) DE SUJETS EXPOSÉS ET DURÉE D'EXPOSITION (Min, Méd, Max^a) PARMI LES CAS ET LES TÉMOINS**

	Cas (n=84)					Témoins(n=251)				
	n	%	Durée exposition ^b			n	%	Durée exposition ^b		
			Min	Méd	Max			Min	Méd	Max
Huiles entières										
Fenêtre 5-25 ans	13	15,5	0,9	14,6	20,0	37	14,7	0,9	7,3	20,0
Fenêtre ≥ 25 ans	21	25,0	0,5	4,1	23,3	82	32,7	0,7	5,9	23,2
Huiles solubles										
Fenêtre 5-25 ans	14	16,7	0,8	14,6	20,0	57	22,7	0,3	12,4	20,0
Fenêtre ≥ 25 ans	14	16,7	0,5	5,1	14,5	83	33,1	0,2	7,3	25,3
Fluides synthétiques										
Fenêtre 5-25 ans	4	4,8	1,1	11,2	20,0	15	6,0	0,8	7,4	20,0
Fenêtre ≥ 25 ans	5	6,0	2,7	4,6	9,6	23	9,2	0,9	9,6	25,7
HAP hors fluides ^{c,d}	34	40,5	1,1	14,3	33,4	80	31,9	0,3	7,5	39,6
Solvants chlorés ^c	43	51,2	1,1	21,4	37,3	136	54,2	0,2	16,5	39,6
Fumée de moteur diesel ^c	13	15,5	3,3	13,0	36,1	38	15,1	0,6	10,1	39,2

a. Min : minimum, Méd : médiane, Max : maximum

b. parmi les sujets exposés

c. en tenant compte d'un décalage de 5 ans

d. hydrocarbures aromatiques polycycliques

fluides de coupe) sont relativement élevés (40,5 % et 31,9 % respectivement). Ils dépassent les 50 % en ce qui concerne les expositions aux solvants (51,2 % et 54,2 % respectivement). Les prévalences d'exposition au diesel sont plus faibles (15,5 % des cas et 15,1 % des témoins) (*tableau III*). Aucun sujet n'a été exposé aux nitrosamines volatiles. Une faible prévalence d'exposition aux nitrosamines non volatiles est observée (3,6 % des cas et 9,6 % des témoins). En revanche, la quasi-totalité des cas et des témoins est exposée au tabagisme de leurs collègues lors de leur activité professionnelle (91,7 % des cas et 89,6 % des témoins). Parmi les sujets ayant été exposés aux huiles entières, 62 % ont également été exposés au moins une

fois aux huiles solubles et 16 % aux fluides synthétiques. Parmi les sujets exposés aux huiles entières dans la fenêtre 5-25 ans, 96 % ont également été exposés aux huiles entières au-delà de 25 ans, 46 % ont été exposés aux HAP dans l'environnement de travail (hors fluides de coupe), 78 % aux solvants chlorés et 12 % aux fumées de moteur diesel.

Le *tableau IV page suivante* présente les OR de cancer de la vessie, ajustés sur les habitudes tabagiques. Les nuisances sont étudiées dans des modèles de régression séparés. Au cours de la fenêtre 5-25 ans, les OR pour les huiles entières sont supérieurs à 1 quelle que soit la métrique d'exposition. Pour les huiles solubles, les OR sont statisti-

quement significatifs pour la durée et l'indice cumulé d'exposition. Pour les fluides synthétiques, les OR ne sont pas statistiquement différents de 1. En ce qui concerne la fenêtre d'exposition ≥ 25 ans, aucun OR ne diffère statistiquement de 1. Les OR augmentent, de façon statistiquement significative, avec les HAP hors fluides, quelle que soit la métrique considérée. En ce qui concerne les solvants chlorés, les OR augmentent avec les 3 métriques mais seul l'OR estimé en fonction de la durée d'exposition est statistiquement significatif. Pour les expositions aux fumées de moteur diesel, l'étude ne met pas en évidence de relation statistiquement significative avec le cancer de la vessie.

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

↓ Tableau IV

➤ ODDS RATIO (OR) DE CANCER DE LA VESSIE ET INTERVALLES DE CONFIANCE (IC 95 %) CALCULÉS POUR CHAQUE EXPOSITION PROFESSIONNELLE, AJUSTÉS SUR LES HABITUDES TABAGIQUES

	Durée (années)		Durée pondérée par la fréquence (intensité.fréquence. années)		Indice cumulé (intensité.année)	
	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %
Huiles entières						
Fenêtre 5-25 ans	1,12	1,03-1,22	1,36	1,02-1,82	1,24	1,00-1,53
Fenêtre ≥ 25 ans	0,97	0,89-1,06	0,90	0,66-1,22	0,86	0,71-1,11
Huiles solubles						
Fenêtre 5-25 ans	1,08	1,01-1,16	1,12	0,96-1,30	1,14	1,01-1,28
Fenêtre ≥ 25 ans	0,91	0,82-1,01	0,91	0,73-1,13	0,9	0,78-1,05
Fluides synthétiques						
Fenêtre 5-25 ans	1,02	0,86-1,21	0,81	0,47-1,38	0,9	0,60-1,36
Fenêtre ≥ 25 ans	0,95	0,80-1,13	1,13	0,86-1,49	1,03	0,84-1,26
HAP^b	1,05	1,01-1,09	1,12	1,03-1,22	1,04	1,00-1,08
Solvants chlorés	1,02	1,00-1,05	1,13	0,99-1,28	1,07	0,99-1,16
Fumée de moteur diesel^c	1,02	0,97-1,07	-	-	-	-

a. chaque OR est estimé à partir d'un modèle de régression logistique conditionnelle adapté au contre-appariement, ajusté sur la durée de consommation de tabac, nombre moyen de cigarettes fumées par jour et le délai depuis l'arrêt de consommation

b. hydrocarbures aromatiques polycycliques

c. intensité et fréquence d'exposition non recherchées

Le **tableau V** présente les résultats des modèles de régression logistique multiple combinant les effets des expositions aux différents types de fluides de coupe, après ajustement sur les habitudes tabagiques et sur l'exposition aux HAP hors fluides. Les OR augmentent avec les expositions aux huiles entières et aux huiles solubles survenues au cours de la fenêtre 5-25 ans. Cependant, seul l'OR pour les expositions aux huiles entières exprimées sous la forme d'une durée, est statistiquement significatif (OR = 1,13 ; IC 95% = 1,02-1,25). Aucun excès de risque, statistiquement significatif, n'a été obtenu pour les expositions aux huiles entières et aux huiles solubles au-delà de 25 ans ni aux fluides synthétiques, quelle que soit la fenêtre d'exposition.

DISCUSSION

Cette étude suggère que des expositions professionnelles aux huiles entières sont associées à un risque accru de cancers de la vessie survenant 5 à 25 ans après ces expositions. Un risque accru, statistiquement non significatif, a été observé pour les expositions récentes aux huiles solubles. En revanche, aucune association n'est mise en évidence avec des expositions plus anciennes et aucune relation n'est observée avec les expositions aux fluides synthétiques.

Dans cette étude, la quantification de l'exposition aux différentes nuisances prend en compte le fait que le cancer est une maladie qui apparaît de nombreuses années après le début d'une exposition. Ce

délai correspond au temps d'induction de la maladie et à la période de latence au cours de laquelle la maladie se développe mais n'est pas détectable. Ainsi, les expositions récentes (moins de 5 ans avant le diagnostic) ont très peu de risque d'avoir provoqué le cancer de la vessie observé et au-delà de 25 ans, le cancer de la vessie aurait eu une forte probabilité de s'être déclaré avant la date observée. Les périodes d'exposition trop anciennes ou trop récentes sont peu pertinentes pour étudier la relation entre les expositions aux fluides de coupe et le cancer de la vessie [41 à 43]. C'est pourquoi, il a été défini deux fenêtres d'exposition pour séparer les expositions pertinentes des autres expositions. Cela a permis de réduire les erreurs de classification des sujets selon leur exposition, permettant

↓ Tableau V

➤ **ODDS RATIO (OR) DE CANCER DE LA VESSIE ET INTERVALLES DE CONFIANCE (IC 95 %) ESTIMÉS PAR 3 MODÈLES DE RÉGRESSION LOGISTIQUE CONDITIONNELLE MULTIPLE DÉFINIS SELON LA MÉTRIQUE D'EXPOSITION ^a**

	Durée (années)		Durée pondérée par la fréquence (intensité.fréquence. années)		Indice cumulé (intensité.année)	
	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %	OR ^a	IC 95 %
Huiles entières						
Fenêtre 5-25 ans	1,13	1,02-1,25	1,44	0,97-2,14	1,18	0,92-1,51
Fenêtre ≥ 25 ans	0,99	0,89-1,10	0,94	0,66-1,34	0,93	0,72-1,19
Huiles solubles						
Fenêtre 5-25 ans	1,06	0,98-1,15	1,07	0,86-1,33	1,12	0,97-1,30
Fenêtre ≥ 25 ans	0,87	0,76-0,99	0,82	0,61-1,10	0,90	0,74-1,10
Fluides synthétiques						
Fenêtre 5-25 ans	0,96	0,76-1,23	0,82	0,40-1,72	0,82	0,52-1,28
Fenêtre ≥ 25 ans	0,96	0,78-1,18	1,31	0,88-1,95	1,15	0,87-1,50
HAP hors fluides ^b	1,05	1,01-1,09	1,12	1,03-1,22	1,04	1,00-1,08
Tabac						
<i>Durée</i>	1,04	1,01-1,08	1,04	1,01-1,08	1,05	1,02-1,08
<i>Nombre cigarettes/jour</i>	1,02	0,99-1,05	1,02	0,99-1,06	1,02	0,99-1,06
<i>Délai depuis arrêt</i>	0,97	0,94-1,01	0,98	0,94-1,01	0,98	0,94-1,01

a. les calculs tiennent compte d'un décalage de 5 ans

b. hydrocarbures aromatiques polycycliques

ainsi une meilleure estimation du risque [40].

Les résultats obtenus dans cette étude cas-témoin ont également été observés dans des études antérieures. Ainsi, en 2009, Friesen et al. [22] montrent une relation exposition quantitative-effet entre des huiles entières et le risque de cancer de la vessie (RR = 2,07 ; IC95 % = 1,19-3,62 pour la classe d'exposition la plus élevée), parmi une cohorte de travailleurs de l'industrie automobile dans le Michigan (États-Unis). Par ailleurs, en 2014, Colt et al. [30] ont publié les résultats d'une étude cas-témoins de cancer de la vessie menée dans 3 États américains (Maine, Vermont, New-Hampshire). Ils ont conclu que l'exposition aux huiles entières était associée à une augmentation significative du risque de cancer de la vessie (OR =

1,7 ; IC95 % = 1,1 2,8). Dans ces deux études, les auteurs considèrent les huiles minérales, constituant des huiles entières, comme un cancérigène de la vessie.

Dans l'étude présente, l'absence de mise en évidence d'association avec les huiles solubles et les fluides synthétiques pourrait s'expliquer par un plus faible nombre de sujets exposés à ces fluides dans la cohorte du fait de leur utilisation récente. À ce jour, aucune étude épidémiologique n'a révélé un risque en excès statistiquement significatif de cancer de la vessie avec des expositions à des huiles solubles ou à des fluides synthétiques.

Les expositions aux solvants chlorés ont également été étudiées en raison d'une possible relation avec le cancer de la vessie [44]. Les modèles d'analyse simples rapportent un

léger risque de cancer de la vessie associé à la durée d'exposition aux solvants chlorés. L'utilisation de 4 solvants a été mentionnée par les sujets interrogés : perchloroéthylène (ou tétrachloroéthylène), trichloroéthylène, dichlorométhane, trichloroéthane, qui étaient utilisés principalement pour le dégraissage des métaux et souvent de façon concomitante. C'est pourquoi ils ont été étudiés de manière globale. L'absence de relation observée entre les solvants chlorés et le cancer de la vessie dans les modèles multiples peut s'expliquer soit par l'absence ou la faiblesse de l'effet, soit par un effet qui serait masqué par celui des huiles entières en raison de la concomitance d'utilisation de ces deux produits.

Les HAP sont générés lors de la pyrolyse ou de la combustion incom-

Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

plète de la matière organique. Ils peuvent être présents dans l'environnement de travail de certains secteurs de la sidérurgie : notamment cokerie, hauts-fourneaux, aciérie, fonderie, métallurgie [45]. Ces expositions aux HAP ne sont pas nécessairement concomitantes avec des expositions aux fluides de coupe. Plusieurs revues de la littérature et méta-analyses montrent un risque de cancer de la vessie associé à des emplois dans des secteurs connus pour présenter de fortes expositions aux HAP [44, 46, 47]. Une récente méta-analyse des études de cohortes publiées entre 1958 et 2014 montre un risque augmenté de cancer de la vessie parmi les travailleurs de l'industrie sidérurgique (RR combiné = 1,38 ; IC 95 % = 1,00-1,91) [46]. L'étude présente montre un risque accru de cancer de la vessie, statistiquement significatif, en relation avec des expositions aux HAP, hors fluides de coupe. Ces conclusions restent valables après ajustement sur les habitudes tabagiques et l'exposition professionnelle aux trois fluides de coupe.

La consommation de tabac expose à de nombreux carcinogènes, y compris les HAP, et constitue le principal facteur de risque du cancer de la vessie. Elle est classée par le CIRC comme étant « *cancérogène pour l'homme* » (Groupe 1) [48]. La force de cette étude est l'obtention de données complètes sur les habitudes tabagiques des sujets au cours de leur vie. Comme attendu d'après la littérature, les analyses montrent que les habitudes tabagiques sont fortement liées au risque de cancer de la vessie. Ce risque augmente significativement avec la durée de consommation, le nombre moyen de cigarettes fumées par jour et le nombre de paquets-années. Il diminue en

fonction du délai depuis l'arrêt de consommation, pour devenir statistiquement non significatif après 10 ans.

Les huiles entières sont composées en majorité d'huiles minérales issues du pétrole brut. La concentration en hydrocarbures de ces huiles minérales dépend de la composition du pétrole brut d'origine et du procédé de raffinage utilisé. Jusque dans les années 1970, les huiles minérales étaient légèrement traitées et contenaient, de ce fait, des niveaux importants de HAP. Aux États-Unis, dans les années 1980, des pressions réglementaires ont incité les fabricants de fluides de coupe à produire des huiles minérales hautement raffinées [22, 31], ce qui a probablement diminué la quantité de HAP dans les fluides de coupe. Cependant, l'étude actuelle montre que les huiles entières, utilisées à partir de cette période d'intensification du raffinage, semblent toujours être un facteur de risque de cancer de la vessie pour les travailleurs exposés au cours des 25 dernières années. Ces résultats pourraient être dus à la présence de HAP dans les huiles entières. Même si les nouveaux lubrifiants sont raffinés depuis le milieu des années 80, les huiles entières peuvent contenir des quantités variables de HAP, qui dépendent de l'enrichissement en HAP lorsque les fluides de coupe sont amenés à des températures élevées et du degré de régénération des huiles usagées. Cela est cohérent avec un OR statistiquement non significatif obtenu pour les expositions aux fluides solubles. En effet, ces derniers contenant moins d'huiles minérales, leur enrichissement en HAP devrait être moindre, induisant ainsi un risque de cancer de la vessie plus faible que pour les huiles entières. De même, les

fluides synthétiques ne contenant pas d'huiles minérales, le résultat obtenu va dans le sens de cette hypothèse. Cependant, d'autres risques liés à d'autres constituants ne sont pas exclus.

CONCLUSION

Cette étude met en évidence un risque accru de cancer de la vessie parmi les personnes exposées aux huiles entières au cours des 25 dernières années. Elle ne peut pas exclure une relation avec des expositions aux fluides solubles. En revanche, elle ne met pas en évidence d'association avec des expositions aux fluides synthétiques. Les huiles entières étant principalement constituées d'huiles minérales issues du pétrole brut, ce résultat semble en faveur de la présence de cancérogènes contenus dans les huiles minérales, neuves ou usagées. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat, en particulier la présence de HAP.

Des préconisations ont été formulées par diverses structures pour la prévention des risques chimiques et biologiques lors de l'utilisation des fluides de coupe dans les activités d'usinage des métaux. Ainsi, le Comité technique national des industries de la métallurgie a publié, en novembre 2015, des recommandations à destination des professionnels (R.451) [2]. Ces recommandations fournissent des informations sur le type de fluide de coupe à choisir en fonction des exigences du procédé et sur le suivi de ces fluides lors de leur utilisation. Elles détaillent les risques pour la santé liés à l'utilisation de ces fluides et proposent des mesures de protection collec-

tive, des équipements de protection individuelle et des mesures d'hygiène à adopter. En janvier 2017, à la suite d'un travail réalisé en commun avec les services interentreprises de santé au travail, la Caisse d'assurance retraite et de santé au travail (CARSAT) et la Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE) de la région Centre-Val de Loire, une brochure a été publiée décrivant les risques chimiques et biologiques pour la santé liés à l'utilisation des fluides d'usinage et les mesures de prévention à mettre en œuvre [49]. La Société française de médecine du travail (SFMT) a proposé des recommandations de bonne pratique de surveillance médico-professionnelle pour les travailleurs exposés ou ayant été exposés à des cancérrogènes de la vessie [50]. Ainsi, pendant l'activité du travailleur, il est recommandé pour le médecin du travail de noter toutes les expositions actuelles et passées aux cancérrogènes dans le dossier médical en santé au travail pour en assurer la traçabilité et de mettre en œuvre la surveillance médicale (cytologie urinaire tous les 6 mois après 20 années d'exposition pour l'exposition à des cancérrogènes de la vessie). Après avoir quitté l'entreprise, il est recommandé de poursuivre la surveillance post-exposition lors de la poursuite d'activité ou de proposer une surveillance médicale post-professionnelle par le médecin traitant lors d'un départ à la retraite (cytologie urinaire pour les expositions à des cancérrogènes de la vessie). À ce jour, il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle associant des expositions aux fluides de coupe et la survenue de cancer de la vessie,

néanmoins il est possible de faire une déclaration au titre de l'alinéa 4 de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité sociale. Cette étude montre que la prévention reste nécessaire dans les secteurs utilisateurs de fluides de coupe. Une prévention efficace présuppose une meilleure connaissance de la composition des fluides de coupe, neufs et en cours d'utilisation.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous les participants à cette étude qui ont eu la patience de répondre aux nombreux questionnaires. Ils associent à leurs remerciements les services administratifs et les médecins du travail des usines pour leur disponibilité et leur aide précieuse : les docteurs A. Bélanger, Y. Bougant, P. Buisson, A. Caron, B. Courcot, V. Créteur, J.L.Godron et J. Ettlinger, et leurs équipes respectives. Les auteurs sont très reconnaissants à C. Nisse, MCU-PH, pour ses conseils. Ils remercient également les responsables des départements d'information médicale des hôpitaux et des cliniques du Nord et du Pas-de-Calais, le responsable du service Exploitation des systèmes d'informations médicalisées de la Direction régionale du service médical Hauts-de-France, ainsi que leur personnel, sans qui les objectifs n'auraient pu être atteints.

POINTS À RETENIR

- Historiquement, de nombreuses études épidémiologiques montrent un risque de cancer de la vessie parmi des populations de travailleurs utilisateurs de fluides de coupe.
- Depuis les années 1980, des améliorations ont été apportées dans la composition et la nature des fluides de coupe.
- En France, près de 1,5 millions de travailleurs seraient exposés aux fluides de coupe.
- Dans cette étude, les expositions professionnelles aux huiles entières au cours des 25 dernières années sont associées à un risque accru de cancer de la vessie.
- Aucune relation n'a été trouvée avec des expositions plus anciennes, ni avec les expositions aux fluides synthétiques, dans cette étude.
- Une meilleure connaissance de la composition des fluides de coupe neufs ou en cours d'utilisation est donc nécessaire pour adapter les mesures de prévention dans les entreprises.

BIBLIOGRAPHIE
EN PAGE SUIVANTE



Cancer de la vessie et expositions professionnelles aux fluides de coupe : étude épidémiologique parmi les travailleurs de la sidérurgie en France

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Captage et traitement des aérosols de fluides de coupe. Guide pratique de ventilation. Édition INRS ED 972. Paris : INRS ; 2005 : 23 p.
- 2 | Prévention des risques chimiques causés par les fluides de coupe dans les activités d'usinage de métaux. 2^e édition. Recommandation CNAMTS R 451. Assurance Maladie, 2015 (www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php).
- 3 | DIÉBOLD F - Métrologie des aérosols de fluides de coupe. Note documentaire ND 2267. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 2007 ; 207 : 7-11.
- 4 | LAFONTAINE M, DELSAUT P, MORELE Y - Risques liés à l'utilisation des fluides de coupe. Note documentaire ND 2164. *Cah Notes Doc.* 2002 ; 186 : 29-37.
- 5 | VINCK L, MEMMI S - Les expositions aux risques professionnels. Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010. *Synth Stat.* 2015 ; 13 : 1-273.
- 6 | Polynuclear Aromatic Compounds, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils and Some Nitroarenes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 33. IARC, 1984 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 7 | MALKER HS, McLAUGHLIN JK, SILVERMAN DT, ERICSSON JL ET AL. - Occupational risks for bladder cancer among men in Sweden. *Cancer Res.* 1987 ; 47 (24 Pt 1) : 6763-66.
- 8 | SCHIFFLERS E, JAMART J, RENARD V - Tobacco and occupation as risk factors in bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. *Int J Cancer.* 1987 ; 39 (3) : 287-92.
- 9 | CLAUDE JC, FRENTZEL-BEYME RR, KUNZE E - Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. *Int J Cancer.* 1988 ; 41 (3) : 371-79.
- 10 | GONZÁLEZ CA, LÓPEZ-ABENTE G, ERREZOLA M, ESCOLAR A ET AL. - Occupation and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Epidemiol.* 1989 ; 18 (3) : 569-77.
- 11 | SILVERMAN DT, LEVIN LI, HOOVER RN, HARTGE P - Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. *J Natl Cancer Inst.* 1989 ; 81 (19) : 1472-80.
- 12 | ZHENG T, CANTOR KP, ZHANG Y, LYNCH CF - Occupation and bladder cancer: a population-based, case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med.* 2002 ; 44 (7) : 685-91.
- 13 | KOGEVINAS M, 'T MANNETJE A, CORDIER S, RANFT U ET AL. - Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control.* 2003 ; 14 (10) : 907-14.
- 14 | COLT JS, BARIS D, STEWART P, SCHNED AR ET AL. - Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. *Cancer Causes Control.* 2004 ; 15 (8) : 759-69.
- 15 | BAND PR, LE ND, MACARTHUR AC, FANG R ET AL. - Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 1129 cases of bladder cancer. *J Occup Environ Med.* 2005 ; 47 (8) : 854-58.
- 16 | COLT JS, KARAGAS MR, SCHWENN M, BARIS D ET AL. - Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occup Environ Med.* 2011 ; 68 (4) : 239-49.
- 17 | BOURGKARD E, WILD P, COURCOT B, DISS M ET AL. - Lung cancer mortality and iron oxide exposure in a French steel-producing factory. *Occup Environ Med.* 2009 ; 66 (3) : 175-81.
- 18 | CORDIER S, CLAVEL J, LIMASSET JC, BOCCON-GIBOD L ET AL. - Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22 (3) : 403-11.
- 19 | HOURS M, DANANCHE B, FEVOTTE J, BERGERET A ET AL. - Bladder cancer and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health.* 1994 ; 20 (5) : 322-30.
- 20 | PARK RM, MIRER FE - A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plants. *Am J Ind Med.* 1996 ; 30 (6) : 664-73.
- 21 | UGNAT AM, LUO W, SEMENCIW R, MAO Y - Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chronic Dis Can.* 2004 ; 25 (2) : 7-15.
- 22 | FRIESEN MC, COSTELLO S, EISEN EA - Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers. *Am J Epidemiol.* 2009 ; 169 (12) : 1471-78.
- 23 | SIEMIATYCKI J, DEWAR R, NADON L, GÉRIN M ET AL. - Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. *Scand J Work Environ Health.* 1987 ; 13 (6) : 493-504.
- 24 | KAZEROUNI N, THOMAS TL, PETRALIA SA, HAYES RB - Mortality among workers exposed to cutting oil mist: update of previous reports. *Am J Ind Med.* 2000 ; 38 (4) : 410-16.
- 25 | ZHAO Y, KRISHNADASAN A, KENNEDY N, MORGENSTERN H ET AL. - Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med.* 2005 ; 48 (4) : 249-58.
- 26 | JÄRVHOLM B, LAVENIUS B - Mortality and cancer morbidity in workers exposed to cutting fluids. *Arch Environ Health.* 1987 ; 42 (6) : 361-66.
- 27 | PESCH B, HAERTING J, RANFT U, KLIMPEL A ET AL. - Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol.* 2000 ; 29 (2) : 238-47.
- 28 | Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 100 F. IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 29 | FRIESEN MC, COSTELLO S, EISEN EA - Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of

- autoworkers. *Am J Epidemiol.* 2009 ; 169 (12) : 1471-78.
- 30 | COLT JS, FRIESEN MC, STEWART PA, DONGUK P ET AL. - A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med.* 2014 ; 71 (10) : 667-74.
- 31 | WOSKIE SR, VIRJI MA, HALLOCK M, SMITH TJ ET AL. - Summary of the findings from the exposure assessments for metalworking fluid mortality and morbidity studies. *Appl Occup Environ Hyg.* 2003 ; 18 (11) : 855-64.
- 32 | HÉRY M, CONSO F, GOUTET P - En finir avec le cancer de la vessie en milieu professionnel. Points de repère PR 23. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 2006 ; 203 : 79-83.
- 33 | Cancers de la vessie d'origine professionnelle. Utilisation industrielle d'agents étiologiques suspectés ou avérés. Plan Santé Travail 2005-2009. Étude réalisée pour le Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Paris : INRS ; 2005 : 95 p.
- 34 | Les fluides de coupes. État des connaissances sur les usages, les expositions et les pratiques de gestion en France. Rapport d'étude. Janvier 2012. ANSES, 2012 (www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0328Ra.pdf).
- 35 | Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to metalworking fluids. DHHS (NIOSH) Publication 98-102. Cincinnati : NIOSH ; 1998 : 241 p.
- 36 | STEENLAND K, DEDDENS JA - Increased precision using counter-matching in nested case-control studies. *Epidemiology.* 1997 ; 8 (3) : 238-42.
- 37 | COLOGNE JB - Counterintuitive matching. *Epidemiology.* 1997 ; 8 (3) : 227-29.
- 38 | COLIN R, GRZEBYK M, WILD P, HÉDELIN G ET AL. - Bladder cancer and occupational exposure to metalworking fluid mist: a counter-matched case-control study in French steel-producing factories. *Occup Environ Med.* 2018 ; 75 (5) : 328-36.
- 39 | WARNEZ S, GOUTET P, HERIN F, GONZALEZ M ET AL. - Cancérogènes de la vessie : présentation d'un questionnaire de tâches pour le repérage des expositions professionnelles. *Arch Mal Prof Environ.* 2011 ; 72 (3) : 231-39.
- 40 | BOUYER J, HÉMON D, CORDIER S, DERRIENNIC F ET AL. - Épidémiologie : Principe et méthodes quantitatives. Paris : Éditions Tec et Doc Lavoisier ; 1993 : 498 p.
- 41 | ROTHMAN KJ - Induction and latent periods. *Am J Epidemiol.* 1981 ; 114 (2) : 253-59.
- 42 | CHECKOWAY H, PEARCE N, HICKEY JL, DEMENT JM - Latency analysis in occupational epidemiology. *Arch Environ Health.* 1990 ; 45 (2) : 95-100.
- 43 | MATSUMOTO K, IRIE A, SATOH T, KURUMA H ET AL. - Occupational bladder cancer: from cohort study to biologic molecular marker. *Med Sci Monit.* 2005 ; 11 (10) : RA 311-15.
- 44 | KOGEVINAS M, GARCIA-CLOSAS M - Bladder cancer. In: ANTTILA S, BOFFETTA P (Eds) - Occupational cancers. London : Springer ; 2014 : 461-80, 609 p.
- 45 | HÉRY M (Ed) - Cancers de la vessie et risques professionnels. Avis d'experts. Les Ulis : EDP-Sciences ; 2009 : 346 p.
- 46 | ROTA M, BOSETTI C, BOCCIA S, BOFFETTA P ET AL. - Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol.* 2014 ; 88 (8) : 1479-90.
- 47 | ARMSTRONG B, HUTCHINSON E, FLETCHER T - Cancer risk following exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a meta-analysis. Research Report 068. Health & Safety Executive (HSE), 2003 (www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr068.htm).
- 48 | Personal habits and indoor combustions. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 100 E. IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 49 | Fluides d'usinage. Préconisations pour la maîtrise des risques chimiques et biologiques. DIRECCTE Centre-Val de Loire, 2017 ([http://centre-val-de-loire.direccte.gouv.fr/IMG/pdf/fluides_d_usinage_2017bd.pdf](http://centre-val-de-loire.direccte.gouv.fr/sites/centre-val-de-loire.direccte.gouv.fr/IMG/pdf/fluides_d_usinage_2017bd.pdf)).
- 50 | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes chimiques : application aux cancérogènes pour la vessie. Avril 2012. Pratiques et Métiers TM 24. *Réf Santé Trav.* 2012 ; 131 : 41-72.