

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020/2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Expositions professionnelles et cancers du foie et des voies
biliaires : revue de la littérature et analyse des données du Réseau
National de Vigilance et de Prévention des Pathologies
Professionnelles**

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2021 à 18h00
au Pôle Formation, salle 2
par **Chiara Maria TERRANOVA**

JURY

Président :

Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Assesseurs :

Madame le Docteur Nadège LEPAGE

Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Catherine NISSE

Sommaire

Glossaire.....	1
Contexte	3
Partie 1 : Epidémiologie	6
1.1 Cancers hépatiques	7
1.1.1 Epidémiologie	7
1.1.2 Facteurs de risques extraprofessionnels	10
1.1.3 Classification.....	13
1.2 Cancers des voies biliaires	14
1.2.1 Epidémiologie	14
1.2.2 Facteurs de risques extraprofessionnels	18
1.2.3 Classification.....	18
Partie 2 : Facteurs de risques professionnels - Revue de la littérature.....	21
2.1 Méthodes et outils.....	22
2.2 Secteurs d'activité.....	24
2.2.1 Textile	24
2.2.2 Imprimerie.....	25
2.2.3 Coiffure	27
2.2.4 Autres secteurs	28
2.3 Nuisances professionnelles	30
2.3.1 Chlorure de vinyle	31
2.3.2 Solvants	36
2.3.3 Aflatoxine	47
2.3.4 Amiante.....	50
2.3.5 Arsenic.....	53
2.3.6 Fluides de coupe.....	56
2.3.7 Pesticides	57
2.3.8 Rayonnements ionisants.....	65
2.3.9 Champs magnétiques	74
2.4 Synthèse des données de la littérature.....	76

Partie 3 : Reconnaissance en maladie professionnelle	78
3.1 La reconnaissance en maladie professionnelle en France	79
3.1.1 Système des tableaux.....	79
3.1.2 Système de reconnaissance hors tableaux	85
Partie 4 : Analyse descriptive des données du RNV3P	86
4.1 Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P)	87
4.2 Analyse descriptive des données du RNV3P.....	91
4.2.1 Méthodes et outils.....	91
4.2.2 Analyse descriptive	91
Partie 5 : Discussion et conclusion	102
5.1 Discussion	103
5.2 Conclusion	105
Bibliographie.....	108
Annexes.....	122

Glossaire

1,2-DCP: 1,2-dichloropropane

AHS: Agricultural Health Study

ANSES: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement
et du Travail

CCE: cholangiocarcinome extrahépatique

CCI: cholangiocarcinome intrahépatique

CCMSA: Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole

CCPP: Centres de Consultation de Pathologie Professionnelle

CHC: carcinome hépatocellulaire

CIM10: Classification Internationale des Maladies, 10ème révision

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

CNAM: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

CRRMP: Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles

CVM: chlorure de vinyle monomère

DCM: dichlorométhane

DDE: dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT: dichlorodiphényltrichloroéthane

DMP: déclaration en maladie professionnelle

ERR/Gy: excès de risque relatif par Gray *cf rayonnements ionisants*

ERR/Sv: excès de risque relatif par Sievert *cf rayonnements ionisants*

HBsAg: antigène de surface du virus de l'hépatite B

HR: hazard ratio

IC: intervalle de confiance

INRS: Institut National de Recherche et de Sécurité

JHIA: Japan Health Insurance Association

LSS: Life Span Study cf rayonnements ionisants

MMR: MisMatch Repair

MP: Maladie Professionnelle

NASH: stéatohépatite non alcoolique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odds Ratio

PRT: Pathologie en Relation avec le Travail

PST: Problème de Santé au Travail

PVC: polychlorure de vinyle

RA: Régime Agricole

REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

RG: Régime Général

RR: Risque Relatif

RTPS: Rapport de Taux de Prévalence Standardisé

SFMT: Société Française de Médecine du Travail

SIR: Standardized Incidence Ratio

SMR: ratio standardisé de mortalité

SNC: système nerveux central

SPF: Santé Publique France

TSM: taux standardisés monde

VHB: virus de l'hépatite B

VHC: virus de l'hépatite C

Contexte

Les cancers hépatiques et des voies biliaires représentent un fardeau important en termes d'incidence et mortalité dans la population mondiale. Dans les pays occidentaux, l'incidence annuelle de cette maladie est plus faible par rapport aux pays en voie de développement, mais en très forte augmentation au cours des 20 dernières années.

De nombreux facteurs de risque connus et très répandus dans la population générale existent pour cette pathologie, mais malgré cela, un nombre important de cas reste à ce jour inexplicé.

Ce travail de thèse naît à la suite de demandes d'expertises reçues en consultation au sein du Service de Pathologies Professionnelles du CHRU de Lille. Plusieurs patients, adressés au centre de consultation par des cliniciens, nous ont interrogé sur un lien entre leurs pathologies néoplasiques et des expositions professionnelles.

Un certain nombre de documents a étudié ces associations. Cependant, à ce jour, la littérature n'a pas été synthétisée. Par ailleurs, certaines classifications du CIRC sur la cancérogénicité de différentes nuisances reposent sur des monographies parfois anciennes et n'abordent pas les risques en lien avec les expositions professionnelles.

L'objectif de ce travail est donc de résumer la documentation épidémiologique actuelle et d'identifier les expositions professionnelles qui peuvent être en lien avec la survenue des cancers du foie et des voies biliaires.

Ce travail comprend cinq parties :

La première partie est une introduction dans laquelle nous résumons les données épidémiologiques les plus récentes et les facteurs de risques connus pour les cancers hépatiques et les cancers des voies biliaires.

La deuxième partie est une revue de la littérature qui vise à résumer la documentation épidémiologique actuelle pour identifier les facteurs de risque professionnels en lien avec ces cancers. Dans cette partie nous nous sommes proposés d'évaluer le lien entre chaque nuisance et la survenue de cancers hépatobiliaires. Une présomption de lien est donc appréciée pour chaque facteur de risque à partir des résultats des études évaluées et est qualifiée comme forte, moyenne ou faible.

La troisième partie décrit les différentes modalités de reconnaissance de ces cancers en maladie professionnelle en France. Nous présentons, par ailleurs, les chiffres des pathologies reconnues par la Sécurité Sociale sur les 15 dernières années.

La quatrième partie présente une description de la base de données du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) et une analyse descriptive des données issues de ce réseau, dans l'objectif de donner un aperçu de la situation nationale en termes d'expositions professionnelles en lien avec ces types de cancer, chez les patients vus dans les Centres de Consultation de Pathologie Professionnelle.

La dernière partie présente, enfin, une discussion des résultats ressortis dans ce travail.

L'intérêt de ce travail est, d'une part, d'aider les médecins du travail dans leur pratique de préventeurs, afin de rechercher et maîtriser ces risques aux niveaux des entreprises dont ils assurent le suivi, d'autre part, de fournir un outil pour les médecins experts en pathologies professionnelles dans le cadre de la reconnaissance de ces cancers en maladie professionnelles.

Partie 1 : Epidémiologie

1.1 Cancers hépatiques

1.1.1 Epidémiologie

Les cancers du foie occupent au niveau mondial la 5^{ème} place des localisations des cancers. L'incidence annuelle est de 16 cas pour 100.000 personnes. Chaque année, il serait responsable de 500.000 à un million de décès soit le 3^{ème} cancer en termes de mortalité après le cancer du poumon et le cancer colorectal (cf Fig 1.1). Dans les pays occidentaux, l'incidence annuelle de cette maladie est beaucoup plus faible mais en très forte augmentation au cours des 20 dernières années. ⁽¹⁾

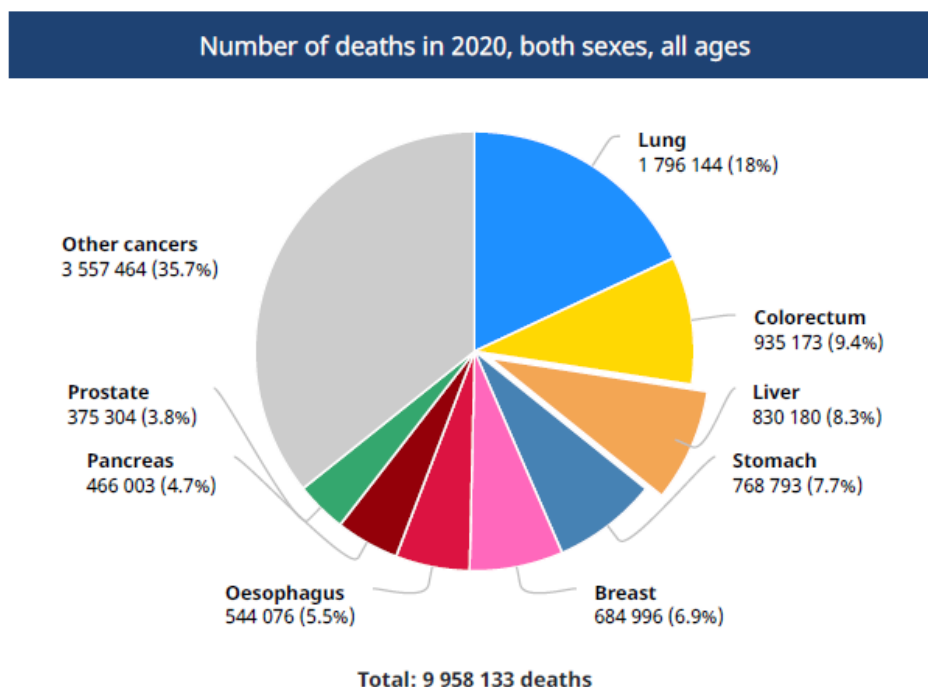


Figure 1.1 : nombre total de décès dus au cancer hépatique dans la population mondiale.

Source: IARC Global Cancer Observatory (Globocan) 2020

En France le cancer du foie représente 13 % des cancers digestifs et, parmi ces derniers, il est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième cancer le plus fréquent chez la femme. ⁽²⁾ D'après l'étude des registres des cancers du réseau FRANCIM (réseau français des registres des cancers) réalisé en 2019 ⁽²⁾ les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 était respectivement de 69 et 71 ans chez l'homme et de 73 et de 78 ans chez la femme.

Ce rapport ⁽²⁾ met également en évidence que, dans la population française, l'incidence du cancer du foie a augmenté sur la période 1990-2018, avec un taux qui s'accroît en moyenne chaque année de 1,6 % pour les hommes, principalement à partir de 50 ans, et 3,5% pour les femmes, quelle que soit la tranche d'âge (*cf Fig 1.2*). Le nombre de nouveaux cas estimés de cancers du foie était en 2018 de 10.580, dont 77 % chez l'homme.

La mortalité entre 1990 et 2018 pour cancer du foie en France a diminué de façon constante avec un taux en moyenne de -0,5 % par an chez les hommes. Inversement, parmi la population féminine, la mortalité sur la même période a augmenté légèrement avec un taux en moyenne de 0,4 % (*cf Fig 1.2*). ⁽²⁾

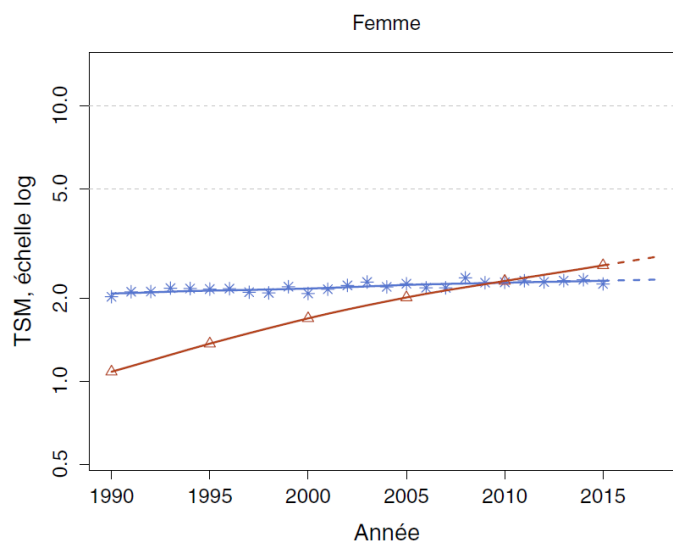
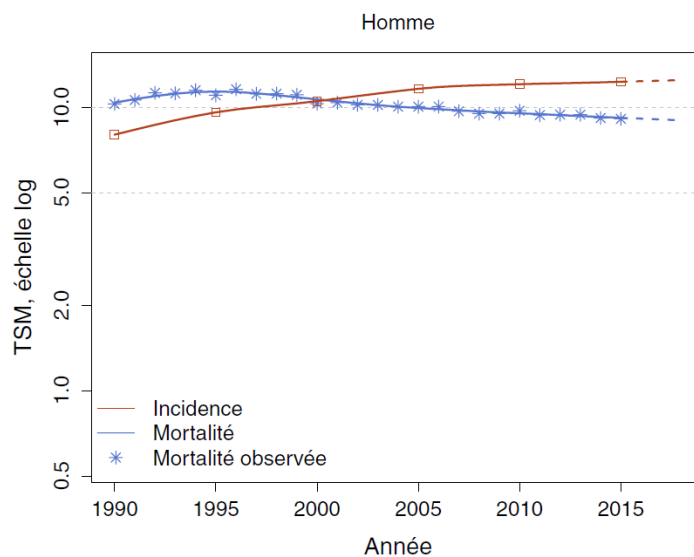


Figure 1.2 : Taux d'incidence et de mortalité pour le cancer du foie en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique

Source: Santé Publique France : estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

1.1.2 Facteurs de risques extraprofessionnels

Les cancers du foie se développent habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique et rarement chez des patients sans maladie du foie sous-jacente. L'incidence annuelle d'hépatocarcinome sur un foie cirrhotique est comprise entre 2 et 4%. ⁽³⁾ Par ailleurs, l'association de plusieurs causes de maladie chronique hépatique en augmente l'incidence.

Les facteurs de risque connus sont :

- › le sexe: il est deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes
- › les causes infectieuses : hépatites B ou C chroniques. Dans le monde entier, l'infection par le VHB, à cause de son effet oncogénique direct ⁽⁴⁾, est la principale étiologie de cancer du foie. Bien que la vaccination en réduise considérablement l'incidence ⁽⁵⁾, une grande partie de la population mondiale, principalement résidente en Asie et dans les régions de l'Afrique subsaharienne, est toujours infectée par le VHB car non immunisée ⁽⁶⁾. Dans les pays occidentaux et au Japon, la principale cause infectieuse est l'infection par le VHC.
- › les causes nutritionnelles/toxiques : l'alcool, l'aflatoxine, la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et le tabac ⁽⁷⁾. En 2015 en France, environ 4.355 cas de cancer du foie étaient attribuables à la consommation d'alcool et 2.617 au tabagisme, soit respectivement 48% et 28,8 % de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués ⁽⁸⁾.
- › la présence de désordres métaboliques (dont le diabète) et l'hémochromatose ⁽⁹⁾. Le surpoids et l'obésité ont été également identifiés comme facteurs de

risque pour le cancer du foie (RR de 1,21 pour une augmentation incrémentielle de l'IMC) ⁽⁸⁾. En 2015 en France, environ 1.557 cas de cancer du foie étaient attribuables au surpoids et à l'obésité soit 17,2% de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués. ⁽⁸⁾

Groupe de travail	Localisations de cancer (codes CIM-10) Facteurs de risque		C22	
	Localisations de cancer (codes CIM-10)	Facteurs de risque		
Foie et conduits hépatobiliaires	Tabac	C	C	
	Alcool	C	C	
	Consommation d'alcool			
	Fruits			
	Légumes			
	Fibres			
	Produits laitiers			
	Vande rouge			
	Charcuterie			
	IMC élevé	W		
	Surpoids et obésité			
	Infections	Virus d'Epstein-Barr		
		Helicobacter pylori		
		Hépatite B	C	C
		Hépatite C	C	C
Hepes virus humain (Type 8)				
Papillomavirus humain				
UV (solaires)				
UV	Cabines de bronzage			
	Radon			
Radiations ionisantes	Radiations médicales	C		
	Hormones exogènes			
Hormones exogènes	Contraceptifs oraux (combinés)			
	Estrogènes - traitement de la ménopause			
	Estrogènes - traitement de la ménopause			
	Estrogènes et progestatifs			
Allaitement				
Sédentarité				
Pollution atmosphérique				
Arsenic, benzène (population générale)	Arsenic			
	Benzène			
Statut socio-économique (tabagisme)	Tabac	C		
Vitamine D / Aspirine	Vitamine D			
	Aspirine			

Cancérogène - Preuves suffisantes (CIRC-C) ou convaincantes (WCRF-W)

Tableau 1.1: Facteurs de risque évalués dans le rapport du CIRC sur les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015

Source : CIRC 2018 : Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine

1.1.3 Classification

Les cancers du foie sont classifiés selon le type histologique :

- **Le carcinome hépatocellulaire (CHC)** : c'est le principal cancer primitif du foie. Il représente 70 % des cancers primitifs hépatiques. Il se développe à partir des hépatocytes et dans 90 % des cas dans un contexte de maladie chronique du foie. En France, l'alcoolisme chronique en est la principale cause, suivi de l'infection par les virus de l'hépatites C, la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus de l'hépatite B. ⁽⁹⁾
- Le **cholangiocarcinome** (*cf paragraphe 1.2*) : le deuxième cancer primitif du foie le plus fréquent. Il se développe à partir des cellules biliaires (cholangiocytes) et principalement sur des hépatopathies chroniques. ⁽⁹⁾
- Les autres tumeurs, telles que l'**hémangioendothéliome épithélioïde**, l'**angiosarcome**, le **cystadénocarcinome biliaire** ou encore les **tumeurs endocrines du foie**, représentent 2 à 3% de l'ensemble des cancer primitifs du foie. Elles se développent à partir des autres cellules du foie : cellules vasculaires, cellules de l'épithélium biliaire et cellules endocrines. Ces types de cancers surviennent le plus souvent sur un foie non cirrhotique et ne sont symptomatiques que tardivement. ⁽¹⁰⁾

1.2 Cancers des voies biliaires

1.2.1 Epidémiologie

Les cancers biliaires représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers, environ 2% des cancers digestifs et 10 à 15% des cancers primitifs du foie. ⁽¹¹⁾ L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et 78 ans chez la femme. ⁽²⁾

Parmi ce type de cancer, le carcinome de la vésicule biliaire est le plus fréquent et représente les 2 tiers de l'ensemble des tumeurs malignes des voies biliaires. Chaque année, il serait responsable d'environ 80.000 décès dans le monde, soit le 20^{ème} cancer en termes de mortalité (*cf Figure 1.3*).

En France, les cancers biliaires sont rares, avec des taux standardisés monde (TSM) de 2,1 cas/100.000 habitants par an chez l'homme et 1,4 cas/100.000 habitants par an chez la femme, soit environ 20 fois moins élevés que ceux du cancer colorectal. Ces taux d'incidence en France sont comparables à ceux enregistrés en Europe. ⁽¹²⁾

D'après l'étude des registres des cancers du réseau FRANCIM (réseau français des registres des cancers) réalisé en 2019 ⁽²⁾, le nombre de nouveaux cas estimés de cancers de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques en 2018 était de 2.965, dont 52 % chez l'homme.

Ce dernier rapport ⁽²⁾ met également en évidence que, dans la population masculine française, l'incidence du cancer de la vésicule et des voies biliaires a augmenté sur la période 1990-2018, avec un taux qui s'accroît en moyenne chaque année de 1,1 % quelle que soit la tranche d'âge. Dans la population féminine, en revanche, l'incidence sur la même période a diminué, avec un taux qui décroît en moyenne chaque année de 1,2 % et plus particulièrement à partir de 60 ans (*cf Fig 1.4*).

Les cancers biliaires ont un pronostic sombre en raison, d'une part, d'un diagnostic souvent tardif à un stade avancé et, d'autre part, du fait d'une localisation complexe rendant la chirurgie, seul traitement curatif, souvent impossible (seulement 20 % des patients sont opérables au diagnostic).⁽¹³⁾ Le taux de survie relative à 1, 3 et 5 ans est de 25%, 10% et 7% respectivement dans l'étude du registre des cancers de la Bourgogne réalisé par Lepage et al. en 2011.⁽¹¹⁾

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages

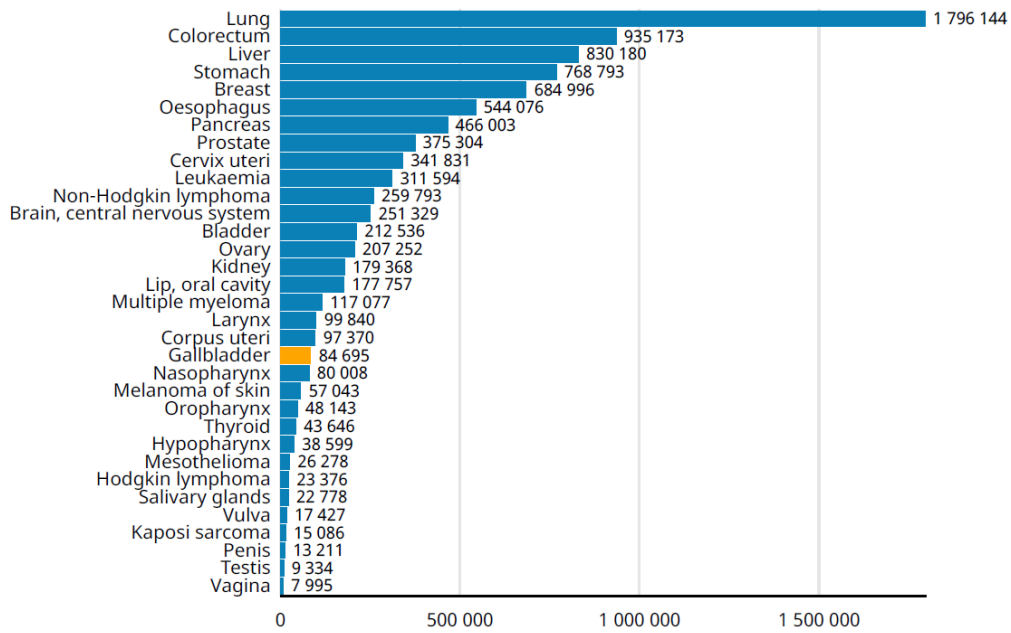


Figure 1.3 : nombre total de décès dus au cancer de la vésicule biliaire dans la population mondiale.

Source : IARC Global Cancer Observatory (Globocan) 2020

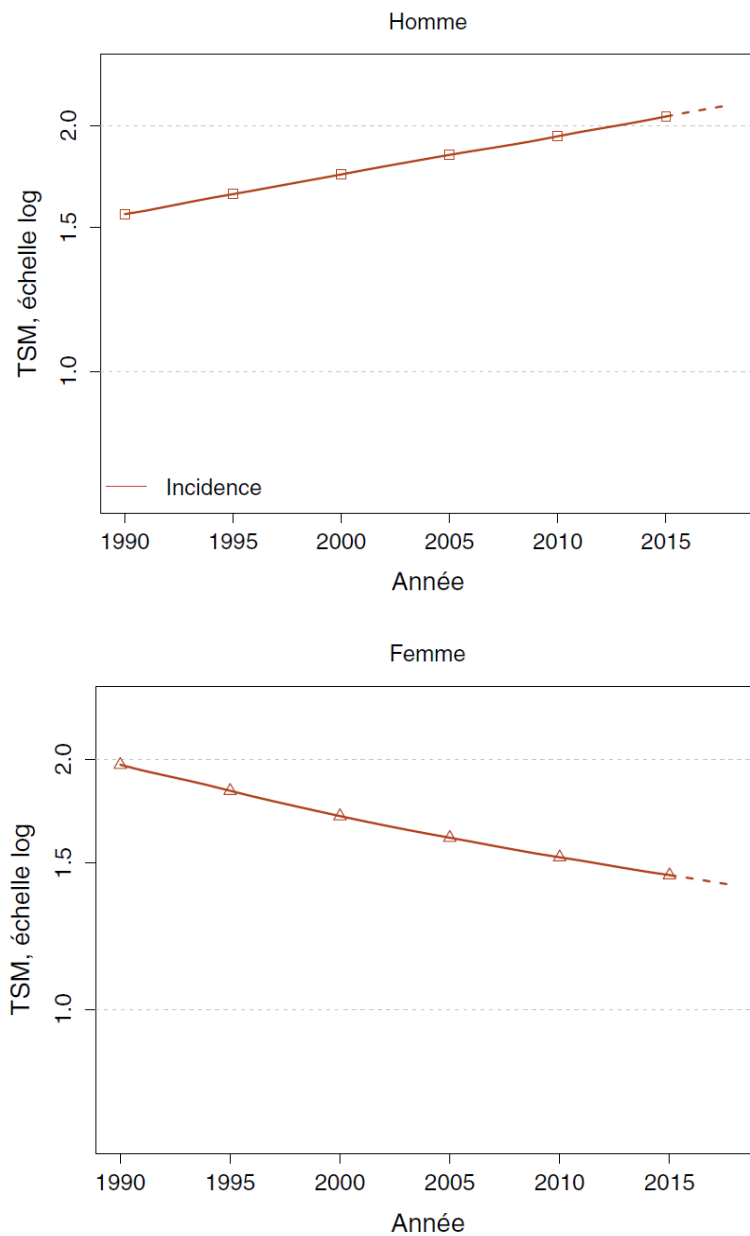


Figure 1.4 : Taux d'incidence et de mortalité pour le cancer de la vésicule et des voies biliaires en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique
 Source : Santé Publique France : estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

1.2.2 Facteurs de risques extraprofessionnels

Il existe plusieurs facteurs de risque établis :

- › la présence d'une cirrhose (avec un RR de 20 pour le cholangiocarcinome)⁽¹⁴⁾
- › les infections aux VHB et VHC (avec un RR de 5 pour le cholangiocarcinome)⁽¹⁴⁾
- › la lithiase biliaire en particulier pour le cancer de la vésicule biliaire, sans que la cholécystectomie soit un facteur protecteur identifié,
- › les parasitoses biliaires (distomatoses),
- › les maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires (incidence jusqu'à 20 % dans l'évolution naturelle) ⁽¹⁵⁾,
- › le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique,
- › le tabac

Pour les cancers des voies biliaires il existe également une prédisposition génétique héréditaire autosomique dominante dans le cadre des mutations d'un gène du système MMR (syndrome de Lynch) ou des mutations d'un gène BRCA.⁽¹²⁾

1.2.3 Classification

Plus de 90 % des cancers des canaux biliaires sont des adénocarcinomes et se forment à partir de l'altération de cellules glandulaires qui tapissent l'intérieur de ces canaux.

Les cancers biliaires sont classés en fonction de leur localisation (cf Figure 1.5) ⁽¹²⁾:

- › **cholangiocarcinomes**, les cancers des canaux biliaires qui représentent un tiers des tumeurs biliaires, divisés en :
 - cholangiocarcinomes **intra-hépatiques** (15%), développés au niveau des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre. Ils représentent la seconde tumeur maligne hépatique primitive la plus fréquente, après le carcinome hépatocellulaire. Leur incidence est estimée à 2/100 000 habitants dans les pays occidentaux. Elle est en nette augmentation depuis plusieurs décennies. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾
 - cholangiocarcinomes **extra-hépatiques** :
 - proximaux ou péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) (60%), issus des canaux hépatiques communs, droit et/ou gauche
 - distaux (25%), originaires du tissu au niveau du cholédoque en aval de l'insertion du canal cystique ;
- › **carcinomes de la vésicule biliaire** : il s'agit de la localisation la plus fréquente de cancer des voies biliaires. La pathologie lithiasique symptomatique est le premier facteur de risque. ⁽¹³⁾
- › **carcinomes de l'ampoule de Vater ou ampoullome** : type très rare de cancer des canaux biliaires qui prend naissance dans l'ampoule de Vater, constituée de la terminaison intra-duodénale des canaux biliaires et pancréatiques, de la papille majeure et du sphincter d'Oddi. ⁽¹⁹⁾

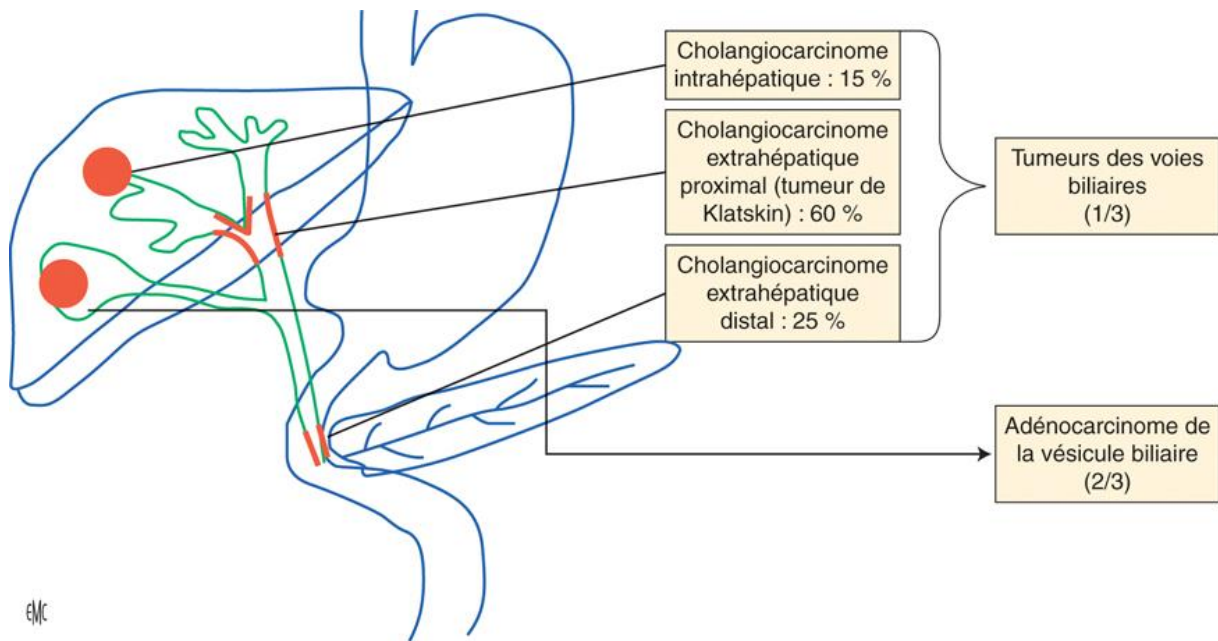


Figure 1.5 : classification anatomique du cholangiocarcinome

Source : Prieux-Klotz C et al. - *Cholangiocarcinome intrahépatique, hilaire et de la vésicule biliaire*

Partie 2 : Facteurs de risques professionnels - Revue de la littérature

2.1 Méthodes et outils

Afin d'identifier les expositions professionnelles qui peuvent être en lien avec la survenue des cancers hépatiques et des voies biliaires, une recherche documentaire à l'aide des bases de données PubMed et ScienceDirect a été effectuée entre janvier et juillet 2021 comprenant les termes de recherche "Liver Neoplasms"[Mesh] AND "Occupational Exposure"[Mesh] et "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh] AND "Occupational Exposure"[Mesh]. Les articles ont été complétés par une revue des bibliographies et des listes de références des études pertinentes. Seuls les articles en anglais, en français ou en italien publiés entre 1990 et 2021 ont été inclus.

Par ailleurs, pour chaque nuisance examinée, nous nous sommes proposés d'évaluer le lien avec la survenue de cancers hépatobiliaires : une présomption de lien a donc été appréciée à partir des résultats des études évaluées et a été qualifiée comme forte, moyenne ou faible.

Les niveaux de présomption sont évalués selon les grandes lignes suivantes qui ont été inspirées par la dernière expertise collective de l'Inserm « Pesticides et effet sur la santé » ⁽²⁰⁾ :

- 1) la présomption du lien est **forte** (niveau 3) s'il existe une évaluation du CIRC qui montre une association statistiquement significative, ou plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes qui montrent des associations statistiquement significatives ;
- 2) la présomption du lien est **moyenne** (niveau 2) s'il existe au moins une étude de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative ;

- 3) la présomption du lien est **faible** (niveau 1) si les études ne sont pas de qualité suffisante ou sont incohérentes entre elles ou n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association.
- 4) il n'y a pas de présomption de lien (niveau 0) si les études ne montrent aucune association.

Ces niveaux de présomption représentent un cadre de raisonnement et ne sont pas dogmatiques.

2.2 Secteurs d'activité

Il existe dans la littérature, un certain nombre d'études analysant les corrélations entre cancers hépatiques et des voies biliaires et secteurs d'activité professionnelle.

2.2.1 Textile

Une étude ancienne de Malmer et *al.*⁽²¹⁾, basée sur l'analyse des données du recensement de la population suédoise, a identifié les travailleurs du textile parmi les professions à risque accru de développer un cancer des voies biliaires.

Cette association a été confirmée plus récemment en 2004 par Kuzmickiene et *al.*, qui ont mis en évidence un risque augmenté de cancer de la vésicule biliaire (SIR=3.19 ; IC95%= 1.17–6.95) parmi une cohorte de 14.650 travailleurs du secteur du textile en Lituanie (5.495 hommes et 9.155 femmes)⁽²²⁾.

En revanche en 2006, Chang et ses collègues⁽²³⁾ ont rapporté un effet protecteur en lien avec l'exposition aux fibres de coton (HR=0,64 ; IC95 %=0,44–0,92) ou aux endotoxines (HR=0,60; IC95%=0,41-0,88) après une latence de 20 ans de l'exposition dans une étude de cas parmi une cohorte de 267.400 salariées de l'industrie textile en Chine, après ajustement par rapport aux consommations tabagiques et d'alcool.

Les mêmes auteurs⁽²⁴⁾ ont réalisé une autre étude menée dans la même cohorte de 267.400 femmes salariées de l'industrie textile à Shanghai, en Chine. 162 cas de cancers de voies biliaires diagnostiqués entre 1989-1998 ont été identifiés et couplés

avec une sous-cohorte de référence de 3.188 travailleurs. Les expositions professionnelles aux poussières et aux produits chimiques ont été reconstituées. Les auteurs ont constaté que l'exposition à long terme aux métaux et aux travaux d'entretien (comprenant l'entretien général et des machines, le soudage électrique, le travail des métaux, la menuiserie, la peinture, l'entretien des bâtiments et le traitement des déchets) dans l'industrie textile pourrait jouer un rôle dans la survenue des cancers des voies biliaires. Un risque élevé de cancer des voies biliaires a été observé chez les salariées affectées à la maintenance des machines depuis plus d'un an (SIR=2,92 ; IC95%=1,48-5,73) avec une tendance significativement augmentée par rapport à la durée d'exposition. Un excès de risque a également été constaté parmi les salariées avec 20 ans d'exposition aux métaux (SIR=2,50 ; IC à 95 %=1,09- 5,72). Les auteurs cependant soulignent le fait que les facteurs confondants tels que les calculs biliaires et les antécédents familiaux de calculs biliaires et cancer des voies biliaires n'ont pas été pris en compte dans l'étude.

2.2.2 Imprimerie

Concernant les travailleurs du secteur de l'imprimerie et de la lithographie, à la suite de la découverte de plusieurs cas de cholangiocarcinome parmi des imprimeurs au Japon ⁽²⁵⁻²⁷⁾, Vlaanderen et al. ⁽²⁸⁾ ont analysé le risque de cancer hépatobiliaire chez les imprimeurs et les lithographes dans la cohorte « Nordic Occupational Cancer » (NOCCA) sur une période de 45 ans. Ils ont pu observer chez les hommes une augmentation des SIR à 1,35 (IC95 %=1,14-1,60 ; 142 cas) pour les cancers

hépatiques, et plus précisément des CCI (SIR=2,34 ; IC95%=1,45-3,57 ; 21 cas). Les SIR pour les CCE n'étaient pas élevés.

Selon une autre étude, réalisée par Okamoto et *al.* en 2013 ⁽²⁹⁾, le risque fortement élevé de cancer des voies biliaires observé parmi les travailleurs de l'imprimerie à Osaka en Japon ne serait probablement pas généralisable aux travailleurs de l'industrie de l'imprimerie à l'échelle nationale. Dans cette étude de cohorte rétrospective, les auteurs se sont proposés d'évaluer et comparer le risque de développer un cancer des voies biliaires chez les travailleurs de l'industrie de l'imprimerie et les travailleurs de toutes les autres petites et moyennes industries en utilisant les données sur la sinistralité de la Japan Health Insurance Association (JHIA) (assurance qui couvre la plupart des employés des petites et moyennes industries au Japon). En septembre 2009 ils ont constaté que, parmi les environ 35 millions de bénéficiaires de JHIA, 201.937 travailleurs et 168.420 membres de la famille à charge appartenaient à la catégorie de l'imprimerie, ce qui représentait environ 1% de l'effectif total de JHIA. Parmi l'ensemble des bénéficiaires, ils ont identifié 8.855 patients ayant eu un diagnostic de cancer des voies biliaires entre avril 2009 et mars 2012, dont 107 dans la catégorie de l'imprimerie. Parmi les jeunes travailleurs (âgés de 30 à 49 ans) de sexe masculin de l'industrie de l'imprimerie, un rapport de taux de prévalence standardisé (RTPS) élevé pour le cancer des voies biliaires a été en effet mis en évidence (RTPS=1,78 ; IC95%=0,63-5,00) mais ce rapport était statistiquement non significatif. Le risque de cancer du canal biliaire intrahépatique était par ailleurs plus élevé dans ce groupe (RTPS=3,03 ; IC95%=0,52-17,56), cependant ces résultats restaient statistiquement non significatifs en raison de la petite taille de l'échantillon.

Plus récemment en 2014, Ahrens et al.⁽³⁰⁾ ont mené une étude européenne cas-témoin multicentrique afin d'évaluer l'association entre l'emploi dans l'industrie de l'imprimerie et le cancer hépatobiliaire. Les OR calculés étaient augmentés de façon non significative pour les imprimeurs (OR=1.88 ; IC95%=0.69-5.17) et les typographes (OR=3.26 ; IC95%=0.82-12.99).

2.2.3 Coiffure

Le chlorure de vinyle ou chlorure de vinyle monomère (CVM), reconnu par le CIRC comme cancérigène avéré pour l'homme pour l'angiosarcome hépatique⁽³¹⁾, a été utilisé aux États-Unis de 1967 à 1973 environ comme agent propulsif dans des aérosols de laque. Quelques études ont donc été menées sur les expositions professionnelles des coiffeurs aux laques contenant du CVM dans les salons de coiffure et le risque de développer un angiosarcome hépatique, mais aucun surrisque de cancer hépatique n'a pu être mis en évidence dans ce secteur d'activité.

Dans la littérature seulement deux cas d'angiosarcome hépatique ont été rapportés chez des travailleurs dans le secteur de la coiffure : un coiffeur et un barbier ayant utilisé des sprays capillaires contenant du CVM.⁽³²⁾ Ces deux cas décrits ont été exposés à des aérosols de chlorure de vinyle entre 1966 et 1973, pendant des périodes de 4 à 5 ans avec des niveaux de pic d'exposition estimés variant de 129 ppm à 1.234 ppm et une exposition moyenne estimée variant de 70 ppm à 1.037 ppm.

Pukkala et al. en 2009⁽³³⁾ ont mené une étude de cohorte dans une population de 15 millions de personnes âgées de 30 à 64 ans et recrutés lors des recensements de

1960, 1970, 1980/1981 et/ou 1990 dans les pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède). Parmi cette cohorte les auteurs ont identifié 2,8 millions de cas de cancer diagnostiqués dans le cadre d'un suivi jusqu'en 2005. Des renseignements sur la profession de chaque participant ont été fournis en texte libre dans des auto-questionnaires. Les analyses des données mettaient en évidence un risque faiblement augmenté de cancer hépatique chez les coiffeurs, mais exclusivement parmi la population masculine (SIR=1.43 ; IC95%=1.08-1.85).

2.2.4 Autres secteurs

En 1998 Chen et *al.*⁽³⁴⁾ ont réalisé une méta-analyse pour évaluer les risques de mortalité par cancer chez les travailleurs exposés aux peintures. Un excès de risque a été identifié pour le cancer hépatique (SMR=143,6 ; IC95 %=117,6-175,4), bien que les facteurs confondants tels que la consommation tabagique et d'alcool n'aient pas été exclus. Il n'y a pas en littérature d'études plus récentes confirmant cette association.

Une augmentation significative de la mortalité pour cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires (SMR 2,8 ; IC95%=1,3-5,3) a également été signalée par Johnson et *al.*⁽³⁵⁾ parmi les salariés de race caucasienne dans une cohorte de 10.701 travailleurs des rayons boucherie et gastronomique dans des supermarchés aux États-Unis.

Porru et *al.* en 2001 ⁽³⁶⁾ ont mené une étude cas-témoins dans une région hautement industrialisée du nord de l'Italie où l'incidence de cancer hépatique était élevée. Dans leur étude ils relatent une augmentation statistiquement significative du risque de

cancer hépatique chez les travailleurs dans la réparation mécanique des véhicules (OR=3,7 ; IC95%=1,1-12,3 ajusté en fonction de l'âge, de la résidence, de l'éducation, de la consommation d'alcool, de l'infection à HVB et HVC).

Dans l'étude de Pukkala et *al.* précédemment citée ⁽³³⁾ les risques les plus élevés de cancer du foie ont été observés dans les catégories professionnelles avec un accès facile à l'alcool sur leur lieu de travail ou avec des traditions culturelles de forte consommation d'alcool, telles que les serveurs (SIR=4.22 ; IC95%=3.47-5.13), les cuisiniers (SIR=2.60 ; IC95%=2.09-3.19), les travailleurs dans le secteur des boissons (SIR=2.50 ; IC95%=1.85-3.31), les journalistes (SIR=1.95 ; IC95%=1.53-2.45) et les marins (SIR=1.80 ; IC95%=1.60-2.03).

Enfin Ahrens et *al.*, en 2007 ⁽³⁷⁾, dans une étude cas-témoin multicentrique internationale, relatent une augmentation du risque (ajustés en fonction de l'âge, du pays et des calculs biliaires) de cancer des voies biliaires extra-hépatiques pour les travailleurs du secteur des fonderies (OR=2.8 ; IC95%=0.3–25.5), de l'industrie textile (OR=3.1 ; IC95%=0.6–15.7), de la transformation de la viande (OR=3.8 ; IC95%=0.8–18.4), pour les travaux électriques (OR=2.3 ; IC95%=1.2–4.5) et la production de plastique (OR=1.9 ; IC95%=0.4–8.6).

2.3 Nuisances professionnelles

Plusieurs études ont examiné une corrélation étiologique entre cancers hépatiques et des voies biliaires et expositions professionnelles.

En ce qui concerne le foie, malgré le fait qu'il soit l'organe primaire impliqué dans le métabolisme de nombreux produits chimiques exogènes, y compris des nuisances potentiellement cancérogènes, les connaissances sur les causes professionnelles sont encore limitées. Le seul cancérogène professionnel établi au niveau hépatique est le chlorure de vinyle monomère, qui est responsables d'un type rare de néoplasie, l'angiosarcome, et qui a également été associé à la survenue de carcinome hépatocellulaire ainsi que le plutonium.

Quant aux cancers des voies biliaires, à la suite de plusieurs cas de cholangiocarcinome rapportés au sein du secteur de l'imprimerie au Japon, différentes études ont été réalisées depuis 2013 pour analyser et évaluer les facteurs de risque en lien avec cette pathologie. Dans ce contexte, un risque élevé a été rapporté pour des expositions aux solvants chlorés utilisés dans ce secteur et notamment au 1,2-dichloropropane. ^(25–27,38)

Par ailleurs, l'association avec le cancer hépatique et des voies biliaires a été rapportée pour d'autres agents et expositions tels que l'arsenic, le trichloréthylène et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et plus sporadiquement, pour l'amiante, le toluène, les champs magnétiques et les rayonnements ionisants.

2.3.1 Chlorure de vinyle

Le chlorure de vinyle, aussi appelé chloroéthylène, chloroéthène ou chlorure de vinyle monomère (CVM), est principalement utilisé (> 95 % du total) dans la fabrication d'une matière plastique : le polychlorure de vinyle (PVC). Le PVC représente environ 12 % du total des matières plastiques utilisées dans le monde et il est amplement utilisé dans la production de tuyaux. Les utilisations mineures du chlorure de vinyle comprennent la fabrication de solvants chlorés (principalement de 1,1,1-trichloroéthane) et la production d'éthylène diamine pour la fabrication de résines. ⁽³¹⁾

Le chlorure de vinyle a également été abondamment utilisé dans le passé comme réfrigérant, comme solvant d'extraction pour les matériaux sensibles à la chaleur, dans la production de chloroacétaldéhyde et comme gaz propulseur (bombes insecticides, laques en coiffure, bombes de peinture, aérosols de médicaments). Ces dernières utilisations ont été interdites par l'Agence de Protection de l'Environnement en 1974 aux États-Unis. ⁽³¹⁾

Le chlorure de vinyle, en conditions ordinaires de température et de pression, se présente sous forme de gaz et est extrêmement volatile. C'est un gaz incolore et inodore s'il est peu concentré dans l'air. Dans la fabrication il est généralement employé sous forme liquide. ⁽³⁹⁾

La principale voie d'exposition professionnelle au chlorure de vinyle est la voie respiratoire par inhalation. Les salariés les plus exposés sont les travailleurs des usines de fabrication et traitement de PVC et des copolymères (matériaux issus de

plusieurs molécules chimiques synthétisées). La rétention du chlorure de vinyle est de 42 % quelle que soit la concentration inhalée (2,9 à 23,5 ppm).⁽⁴⁰⁾

Le chlorure de vinyle est reconnu par le CIRC comme cancérogène avéré pour l'homme (groupe 1) pour l'angiosarcome hépatique depuis 1987 ⁽⁴¹⁾ et pour le CHC depuis 2008 ^(31,42).

Déjà à partir de 1974, devant un nombre anormalement élevé d'angiosarcomes hépatiques, cancers extrêmement rares, observé chez les travailleurs de l'industrie du PVC aux États-Unis ^(43,44), le CIRC avait soupçonné l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition au chlorure de vinyle et cette pathologie. ⁽⁴⁵⁾

Plusieurs études ont par la suite été menées en Europe, en Amérique du Nord et en Asie, dont deux grandes études de cohortes multicentriques ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Elles ont confirmé l'augmentation du risque d'angiosarcome hépatique chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle. Mundt et *al.* ^(46,47) ont mis en évidence, dans une cohorte de 9.951 hommes employés dans 35 usines américaines de chlorure de vinyle ou de chlorure de polyvinyle, un risque de décès pour angiosarcome hépatique fortement associés à l'exposition cumulée au-delà de 865 ppm-années au chlorure de vinyle (HR=36,3 ; IC95%=13,1-100,5 pour des expositions cumulées \geq 2271 ppm-années).

Un excès de risque d'angiosarcome hépatique a également été relaté par Ward et *al.* parmi une cohorte européenne de 12.700 salariés des industries de production de chlorure de vinyle (RR=88,2 ; IC95%=26,4-295 pour des expositions supérieures à 7.532 ppm/an). ⁽⁴⁸⁾

L'angiosarcome hépatique étant une pathologie très rare, la proportion de cas attribuables au chlorure de vinyle a été estimée autour de 100 % chez les travailleurs potentiellement exposés à cette nuisance. ⁽⁴⁹⁾

En revanche, le lien entre exposition au chlorure de vinyle et CHC ou cholangiocarcinome n'est pas aussi évident. Il existe, en effet, une difficulté à faire la part entre le risque d'angiosarcome et celui de CHC et cholangiocarcinome. Dans la littérature, certaines études de cohortes ont classé toutes les tumeurs hépatobiliaires dans le même groupe, et, malgré le fait qu'elles aient signalé un risque accru, il n'est pas possible d'identifier le risque attribuable pour chaque type de cancer. ^(46,47,50)

Boffetta et ses collègues en 2003 ⁽⁵¹⁾ ont réalisé une méta-analyse d'études portant sur le lien entre exposition professionnelle au chlorure de vinyle et mortalité par cancer. Deux études de cohorte multicentriques ^(46,48) et six études plus petites ⁽⁵²⁻⁵⁷⁾ ont été identifiées. Six études, pour lesquelles les valeurs de SMR ont pu être obtenues, relataient un risque accru de cancer du foie avec un SMR allant de 1,63 à 57,1. Dans quatre de ces études l'excès de risque persistait lorsque les cas d'angiosarcome hépatiques étaient exclus. Cette étude a donc permis de conclure à un excès de risque modéré de CHC avec un méta-SMR calculé pour les cancers du foie autres que l'angiosarcome de 1,35 (IC95 %=1,04 - 1,77).

Mundt et *al.* dans l'étude précédemment citée ⁽⁴⁷⁾ ont mis en évidence un risque de décès pour CHC fortement associés à l'exposition cumulée toujours supérieure à 865 ppm-années au chlorure de vinyle (HR=5,3 ; IC95%=1,6-17,7 pour des expositions cumulées \geq 2.271 ppm-années).

Pirastu et *al.* rapportent également une incidence de CHC augmentée de façon significative pour des expositions cumulées élevées au chlorure de vinyle ⁽⁵⁸⁾ parmi la cohorte italienne de salariés de l'industrie du PVC incluse dans l'étude multicentrique européenne ⁽⁴⁸⁾.

Fedeli et ses collègues ⁽⁵⁹⁾, dans une cohorte de 1.658 travailleurs employés dans le nord de l'Italie dans le secteur de production et polymérisation du CVM, ont mis en évidence un surrisque de CHC significatif pour des expositions cumulées au chlorure de vinyle au-delà de 2.379 ppm/an (RR=5,24 IC95%=2,20-12,46) avec des preuves de relation dose-effet.

Dans la littérature on retrouve également des études suggérant un risque de CHC majeur chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle et ayant des facteurs de risque de cancer hépatique : notamment ceux ayant été infectés par le virus de l'hépatite B ⁽⁶⁰⁾ ou ceux ayant déclaré des niveaux élevés de consommation de boissons alcoolisées.

Mastrangelo et *al.* ⁽⁶¹⁾ relatent un surrisque de CHC ajusté pour l'alcool et l'hépatite virale pour des expositions cumulatives au chlorure de vinyle ; ils ont constaté que, à chaque augmentation supplémentaire de 1.000 ppm par an d'exposition, le risque de CHC augmentait de 71 % (OR= 1,71 ; IC95 %=1,28-2,44). Cette étude rapporte, par ailleurs, un effet synergique des expositions au chlorure de vinyle et à l'alcool pour le risque de CHC : l'effet conjugué de l'exposition au CVM au-dessus de 2.500 ppm par an et de la consommation d'alcool au-dessus de 60 g/jour donnait lieu à des OR de 409 (IC95 %=19,6-8 553). L'effet conjugué du même type d'exposition professionnelle

et de l'infection virale par l'hépatite suggéraient plutôt un effet additif avec un OR de 210 (IC95 %= 7,13 – 6.203) pour le CHC.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de données concernant le lien spécifique entre cancer de la vésicule et des voies biliaires et l'exposition au chlorure de vinyle.

En conclusion, il existe dans la littérature un lien avec présomption forte entre exposition professionnelle au chlorure de vinyle et risque d'angiosarcome hépatique et CHC. Plusieurs études ont également mis en évidence une relation dose-effets ^(47,48,58,59) avec un risque fortement augmenté pour des expositions cumulées supérieures à 865 ppm-années ⁽⁴⁷⁾. De plus le risque de développer un cancer hépatique augmente fortement avec la durée de l'exposition au chlorure de vinyle et notamment à partir d'une durée d'exposition supérieure à 10 ans pour l'angiosarcome et 20 ans pour le CHC ⁽⁴⁸⁾. La période de latence mise en évidence dans la littérature est d'environ 20 ans de la première exposition pour l'angiosarcome et 25 ans pour le CHC ⁽⁴⁸⁾.

En revanche, à l'heure actuelle, les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à un lien de présomption entre cancers des voies biliaires et exposition professionnelle au chlorure de vinyle. En effets certaines études de cohortes signalent des surrisques de mortalité pour les cancer du foie et des voies biliaires combinés ^(46,47,50), sans pour autant faire la part entre le risque attribuable pour chaque type de cancer.

2.3.2 Solvants

Une première méta-analyse en 1996 ⁽⁶²⁾, incluant 55 études menées sur le lien entre exposition aux solvants organiques et mortalité, mettait en évidence une légère augmentation du risque de mortalité par cancer hépatique et des voies biliaires (SMR = 119,7 ; IC95% = 104,4-137,2).

Dans la littérature on retrouve diverses études portant sur le lien entre cancer hépatobiliaire et exposition aux différents types de solvants organiques et notamment aux solvants chlorés.

2.3.2.1 1,2-dichloropropane et dichlorométhane

Le 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) et le dichlorométhane (DCM) (ou chlorure de méthylène) sont des liquides incolores, volatiles, d'odeur douceâtre. Ils appartiennent à la famille des solvants chlorés synthétiques.

Le 1,2-DCP est principalement utilisé comme intermédiaire chimique dans la production d'autres produits chimiques organiques, tels que le propylène, le tétrachlorure de carbone et le tétrachloroéthylène.⁽⁶³⁾ Selon les données du REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals), le 1,2-DCP est utilisé principalement comme solvant et diluant pour peintures, vernis, colles et adhésifs, comme détachant pour textiles, comme dégraissant pour métaux et comme décapant pour peintures et vernis.⁽⁶⁴⁾ Le 1,2-DCP est également employé comme composant de fumigants et d'insecticides.

Le DCM, quant à lui, est utilisé dans la production de plastiques en polycarbonate, d'hydrofluorocarbures, de fibres synthétiques et de pellicules photographiques, en tant que propulseur d'aérosols et décapant de peintures et vernis, pour le nettoyage et dégraissage des métaux, pour le nettoyage des imprimantes et en tant que solvant d'extraction dans l'industrie pharmaceutique et dans l'industrie agroalimentaire et des cosmétiques. ⁽⁶⁵⁾

Au Japon, dans l'industrie de l'imprimerie, de 1990 jusqu'en 2012, l'utilisation du 1,2-DCP et du DCM comme solvants pour les encres était très répandue dans les procédés d'impression offset ^(25,29,66). Depuis 2013, à la suite de plusieurs cas de cholangiocarcinome rapportés au sein du secteur de l'imprimerie, des modifications législatives ont été effectuées et l'utilisation de ces solvants a fortement diminué dans ce pays.

Depuis juin 2014, le CIRC a classé :

- le **1,2-dichloropropane** comme cancérogène avéré pour l'homme (Groupe 1) sur la base d'indications suffisantes chez l'homme permettant d'affirmer que l'exposition à cette substance induit des cholangiocarcinomes. ⁽⁶³⁾
- le **dichlorométhane** comme probablement cancérogène pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base d'indications limitées concernant son induction de cancers des voies biliaires et de lymphomes non hodgkiniens chez l'homme, ainsi que d'indications suffisantes de cancérogénicité dans les études chez les animaux de laboratoire (tumeurs malignes pulmonaires et hépatocellulaires chez des souris mâles et femelles). ⁽⁶⁷⁾

Les indications de cancérogénicité les plus importantes chez l'homme concernant notamment l'exposition au 1,2-DCP sont issues d'études chez des travailleurs d'une petite imprimerie d'Osaka (en Japon) où un risque très élevé de cholangiocarcinome a été rapporté. ^(25-27,38) Par ailleurs des preuves suffisantes de cancérogénicité ont aussi été rapportées dans des études chez l'animal de laboratoire, notamment des cancers pulmonaires et hépatocellulaires ont été observés chez des souris exposées au 1,2-DCP. ^(68,69)

En 2012, un rapport réalisé à la demande du ministère de la Santé, du Travail et du Bien-Être au Japon, fait état de 17 cas de cholangiocarcinome parmi les salariés d'une imprimerie japonaise. ⁽⁷⁰⁾ Tous ces travailleurs ne présentaient aucun facteur de risque extra-professionnel remarquable. Une étude plus approfondie des expositions professionnelles a alors été réalisée par un comité chargé de l'enquête avec l'appui technique de l'Institut National de la Sécurité et de la Santé au Travail du Japon (JNIOOSH). Un risque élevé de cancer des voies biliaires a été observé possiblement en lien avec une longue exposition à de fortes concentrations de 1,2-DCP. Le lien était moins évident pour le DCM car la période d'exposition de ces salariés était de moins de trois ans (1991-1996), contre les quinze ans d'exposition au 1,2-DCP (1991-2006). Le mécanisme suggéré dans ce rapport était une activation métabolique par la glutathion S-transférase, en cas de saturation de la voie du cytochrome P450 par ces solvants. Ces 17 salariés atteints de cancer biliaire ont été par la suite reconnus en maladie professionnelle en mai 2013.

En 2013, une première étude menée par Kumagai S et *al.* ⁽²⁵⁾ relate 11 cas de cholangiocarcinome chez des employés d'une imprimerie d'Osaka, travaillant dans la section impression offset couleurs. Ces salariés utilisaient du 1,2-DCP (exposition

estimée à 100 - 670 ppm de 1985 à 2006) et du DCM (80 - 540 ppm de 1985 à 1997/98) pour nettoyer l'encre des rouleaux lors des opérations de changement de couleurs. Ces tâches étaient réalisées entre 300 et 800 fois par jour dans une pièce mal ventilée. Les auteurs signalent le port de gants en plastique lors de ces opérations mais l'absence de port d'équipement de protection respiratoire. Les 11 salariés avaient été exposés au 1,2-DCP pendant en moyenne 10 ans (d'un minimum de 7 à un maximum de 17 ans) et le diagnostic de cholangiocarcinome avait été fait 7 à 20 ans après le début de l'exposition. Parmi eux, 10 salariés avaient également été exposés au dichlorométhane pendant en moyenne 7 ans (de 1 à 13 ans). Sur la base des listes d'effectifs et des souvenirs des salariés, les auteurs ont identifié 62 hommes ayant travaillé dans cette section de l'imprimerie au moins un an entre 1991 et 2006. Le SMR calculé pour le cholangiocarcinome était de 2.900 (IC95%=1.100-6400). Cependant, dans cette étude, la coexposition au 1,2-DCP et au DCM rendait difficile l'attribution éventuelle des effets à un solvant en particulier.

Un peu plus tard, en 2015, Sobue et *al.*⁽⁶⁶⁾ ont réalisé une étude de cohorte rétrospective pour analyser et évaluer séparément l'effet du 1,2-DCP et du DCM sur le risque de cancer des voies biliaires et estimer davantage les relations dose-réponse. Parmi une cohorte de 106 travailleurs (86 hommes and 20 femmes) du secteur d'impression offset couleur d'une imprimerie à Osaka ils ont identifié 17 cas de cholangiocarcinome. Un risque très élevé de cancer du canal biliaire a été observé parmi cette cohorte : l'estimation du SIR global était de 1.132,5 (IC95%=659,7-1.813,2). Les auteurs retrouvaient par ailleurs un SIR de 1.319,9 (IC95%=658,9-2.361,7) pour les salariés qui avaient reçu une coexposition au DCM et au 1,2-DCP et de 1.002,8 (IC95%=368,0-2.182,8) pour les salariés exposés au 1,2-DCP

seulement. Devant des expositions supérieures à 5 ans le SIR tendait à augmenter avec le nombre d'années d'exposition au 1,2-DCP, mais pas avec le nombre d'années d'exposition au DCM. Cependant, dans leurs conclusions, les auteurs n'écartent pas la possibilité qu'une partie du risque soit attribuable à d'autres substances non identifiées.

Plus récemment une étude de cohorte rétrospective menée en 2016 par Kumagai et al. ⁽²⁶⁾ relate 17 cas de cholangiocarcinome parmi une cohorte de 95 travailleurs de 5 différentes petites imprimeries (78 hommes et 17 femmes) qui ont été exposés au 1,2-DCP de 1987 jusqu' en 2006. Dans cette étude les salariés ont été classés dans quatre catégories d'exposition en fonction de l'exposition cumulée au 1,2-DCP pour chaque mois pendant la période d'observation rétrospective. Les auteurs ont mis en évidence que les expositions cumulées au 1,2-DCP variaient de 32 à 3433 ppm-années (en moyenne 851 ppm-années). Cette étude a démontré une forte relation entre l'exposition au 1,2-DCP et le développement de cholangiocarcinome (SIR=1.171 ; IC95%=682-1.875). L'analyse statistique a démontré une augmentation du risque proportionnelle au niveau d'exposition avec un RR ajusté pour les catégories d'exposition moyenne à 14,9 (IC95%=4,1-54,3) et pour les catégories d'exposition élevée à 17,1 (IC95%=3,8-76,2). Dans la catégorie de niveau d'exposition la plus faible, aucun surrisque de développer un cholangiocarcinome a été mis en évidence.

Relativement au DCM, dans la littérature il n'existe pas de preuve établie concernant une association significative entre l'exposition à cette nuisance et le développement du cancer hépatique ou des voies biliaires. ⁽⁷¹⁾

Une métaanalyse récente menée par Liu et ses collègues ⁽⁷²⁾ sur les expositions professionnelles au DCM et le risque de cancer n'a pas mis en évidence de risque de

mortalité accru pour le cancer hépatobiliaire. Les auteurs ont résumé les données de 5 études de cohortes et de 13 études cas-témoins : l'OR pour les cancers hépatiques et biliaires était de 1,69 (IC95%=0,30-9,64), avec un degré d'hétérogénéité modéré parmi les études.

Christensen et *al.* dans leur étude cas-témoin en 2013 ⁽⁷³⁾, après ajustement en fonction de l'âge, du revenu, de l'éducation, de l'origine ethnique, des habitudes tabagiques et de la consommation d'alcool, ne retrouvaient pas non plus d'excès de risque de cancer hépatiques pour l'exposition au DCM (OR=0.7 ; IC95%=0.1–8.1 ; un seul cas exposé).

En conclusion, les données épidémiologiques sont en faveur d'un lien avec présomption forte entre 1,2-DCP et cholangiocarcinome avec une relation dose-effet démontrée. En revanche, les données de la littérature disponibles à ce jour ne suggèrent pas de présomption de lien entre DCM et cholangiocarcinome.

Quant aux cancers hépatiques, il n'existe pas de données spécifiques explorant le lien entre ce type de cancer et les expositions professionnelles au 1,2-DCP et au DCM, nous ne pouvons donc pas conclure sur une présomption de lien.

2.3.2.2 Trichloréthylène

Le trichloréthylène a été largement utilisé du début des années 1920 jusqu'aux années 1970, principalement comme agent de dégraissage dans les opérations de fabrication de métaux. Il a également été employé dans d'autres secteurs comme le nettoyage à

sec, le textile, et dans la fabrication d'appareils électroniques, de cuir et de caoutchouc. De plus, de nombreux produits comme les adhésifs, les médicaments, les peintures ou encore les encres pouvaient contenir du trichloréthylène dans le passé.

En 2014 le CIRC a classé le trichloréthylène comme cancérogène avéré pour l'homme (Groupe 1) pour les cancers rénaux ⁽⁷⁴⁾. Les données épidémiologiques concernant l'association avec le risque de cancers hépatiques sont, quant à elles, limitées et hétérogènes.

Alexander et ses collègues en 2007 ⁽⁷⁵⁾ ont résumé dans une méta-analyse les résultats de 15 études menées entre 1994 et 2006 (14 études de cohortes et 1 étude cas-témoins) qui exploraient le lien entre exposition professionnelle au trichloréthylène et le risque de développer un cancer hépatique ou des voies biliaires. Les différentes études de cohorte ont été classées en 2 groupes selon le type d'information sur l'exposition disponible. Neuf études ont été classées parmi les études de « groupe 1 » car identifiant clairement des expositions professionnelles au trichloréthylène. Des sous-groupes de travailleurs ont été identifiés dans huit de ces études comme étant plus susceptibles d'avoir été exposés au trichloréthylène que la cohorte totale et ont été analysés séparément. Le méta-RR calculé pour les études de meilleure qualité était de 1,30 (IC95%=1,09-1,55) pour les cancers du foie et des voies biliaires combinés, et de 1,41 (IC95%=1,06-1,87) pour le cancer primitif du foie. Le métaRR pour les études de groupe 2 était de 0,87 (IC95%=0,55-1,38) pour les cancers du foie et du système biliaire. Le métaRR pour les cancers des voies biliaires seuls n'a pas été calculé par les auteurs.

Plus récemment, en 2013, une étude cas-témoin réalisée à Montréal, au Canada, a examiné l'association entre l'exposition professionnelle à différents solvants chlorés et le risque de cancer ⁽⁷³⁾. Une cohorte de 3.730 patients atteints de cancer a été recrutée et couplée avec 533 témoins issus de la population générale. Des témoins atteints de cancer ont également été inclus dans l'analyse (sites de cancer et nombre de personnes incluses dans ce groupe non spécifiés dans l'étude). Les expositions professionnelles ont été calculées à l'aide d'une combinaison d'antécédents professionnels déclarés par le sujet et d'une évaluation effectuée par des experts hygiénistes industriels. Un total de 33 cas de cancers hépatiques a été inclus. Pour l'exposition au trichloroéthylène, l'OR était de 1,1 (IC95%=0,1-8,5 ; un seul cas exposé) pour tout niveau d'exposition et de 2,1 (IC95%= 0,2-18 ; un seul cas exposé) pour une exposition importante, après ajustement en fonction de l'âge, du revenu, de l'éducation, de l'origine ethnique, des habitudes tabagiques et de la consommation d'alcool. Cependant la précision et la puissance de cette étude étaient limités, car la prévalence de l'exposition au trichloroéthylène parmi les témoins était faible (environ 3 %) ce qui a pu contribuer à une mésestimation d'une éventuelle association.

Aucune association entre exposition au trichloréthylène et cancer du foie n'a par ailleurs été signalée en 2013 dans une étude de Vlaanderen et al. fondée sur les données d'un recensement dans les pays nordiques (HR 1,00 ; IC95%=0.90-1.11 pour les expositions plus élevées) ⁽⁷⁶⁾.

Une autre étude récente, basée sur une cohorte de 5.553 travailleurs exposés au trichloréthylène et faisant l'objet d'une biosurveillance systématique dans trois pays nordiques (Finlande, Suède et Danemark), a fait état d'une association avec le cancer primitif du foie (SIR=1,93 ; IC95%=1,19-2,95).⁽⁷⁷⁾ En revanche, aucun surrisque

statistiquement significatif a été mis en évidence pour le cholangiocarcinome (SIR=1,59 ; IC95%=0,89-2,63) dans cette étude.

En conclusion, à ce jour il existe quelques données épidémiologiques, issues d'une étude de bonne qualité ⁽⁷⁵⁾, en faveur d'un excès de risque de cancer du foie pour les expositions au trichloréthylène, mais elles restent insuffisantes pour conclure à un lien avéré. Par ailleurs, aucune preuve de relation dose-effet n'a été mise en évidence. En conséquence la présomption d'un lien entre cancer hépatique et exposition professionnelle à cette nuisance est évaluée comme moyenne. Concernant le lien entre cancers des voies biliaires et expositions au trichloréthylène, les données dans la littérature actuelle sont très limitées. Par conséquent, nous ne pouvons pas conclure sur l'existence d'une présomption de lien.

2.3.2.3 Tétrachloroéthylène

Le tétrachloroéthylène (aussi appelé perchloroéthylène) est un solvant chloré utilisé dans différents domaines : pour le nettoyage à sec des vêtements, le nettoyage et le dégraissage des métaux, le nettoyage de l'équipement minier et l'analyse du charbon, le nettoyage des couches animales dans la taxidermie et le nettoyage et la duplication des films dans les imprimeries.

En 2014 le tétrachloroéthylène a été classé par le CIRC comme agent probablement cancérigène pour l'homme (Groupe 2A). ⁽⁷⁴⁾

Il n'existe aucune preuve établie du rôle de l'exposition au tétrachloroéthylène dans la cancérogenèse hépatique. Les données épidémiologiques en littérature sont principalement issues des études dans le secteur de nettoyage à sec et les professions annexes.⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ Par ailleurs, dans la majorité de ces études, l'exposition au tétrachloroéthylène n'est pas évalué directement.

Une faible association a été signalée, en 2013, dans l'étude précédemment citée, fondée sur les données d'un recensement dans les pays nordiques (Finlande, Islande, Norvège et Suède)⁽⁷⁶⁾. Le HR pour le cancer du foie augmentait légèrement en fonction de l'exposition cumulée au tétrachloroéthylène : HR à 1,13 (IC95%=0.92-1.38) pour les expositions plus élevées.

Concernant le risque de cancer hépatique, Christensen et *al.* en 2013⁽⁷³⁾ (*cf paragraphe 2.3.2.2*) retrouvaient, pour l'exposition au tétrachloroéthylène, un OR de 3,3 (IC95%=0,2-60 ; un seul cas exposé) pour tout niveau d'exposition et de 4,4 (IC95%=0,2-103 ; un seul cas exposé) pour une exposition importante, après ajustement en fonction de l'âge, du revenu, de l'éducation, de l'origine ethnique, des habitudes tabagiques et de la consommation d'alcool.

En revanche, dans une autre étude de cohorte rétrospective, parmi 34.494 travailleurs employés dans le secteur de la microélectronique (1969-2001) et exposés à la fois au trichloroéthylène et au tétrachloroéthylène, aucune preuve de risque accru de mortalité pour cancer hépatique ou biliaire n'a été rapporté (HR=0,79 ; IC95%=0,27-2,30 pour les expositions au tétrachloroéthylène et HR=0,99 ; IC95%=0,50-1,95 pour les expositions au trichloroéthylène).⁽⁸²⁾

En conclusion, à ce jour, les données sont limitées et hétérogènes. En conséquence, elles ne permettent pas de conclure à une présomption de lien entre exposition au tétrachloroéthylène et risque de cancer du foie ou des voies biliaires.

2.3.2.4 Toluène et xylène

En 2000 le toluène et xylène ont été classés par le CIRC comme agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3).⁽⁸³⁾

Une seule étude explorant le lien entre cancer hépatique et exposition à ces deux solvants a été retrouvée dans la littérature : Porru et *al.*, en 2001, ⁽³⁶⁾ ont mené une étude cas-témoins dans une région hautement industrialisée du nord de l'Italie où l'incidence de cancer hépatique était élevée. 144 cas de cancer du foie et des voies biliaires (96% de CHC) de sexe masculin ont été couplés avec 283 témoins hommes. Un risque faiblement accru a été observé chez les travailleurs exposés au toluène et au xylène (OR=1,4 ; IC95%=0,7-3,0). Le risque augmentait pour des expositions prolongées de plus de 20 ans (OR=2,8 ; IC95 %=1,0-7,6).

Dans la littérature on ne retrouve pas de données concernant le lien spécifique entre cancer des voies biliaires et exposition professionnelle à ces solvants.

En conclusion, les données disponibles à ce jour sont très limitées et ne permettent pas de conclure à une présomption de lien entre expositions au toluène et au xylène et risque de cancer du foie et des voies biliaires.

2.3.3 Aflatoxine

Les aflatoxines sont des mycotoxines. Il en existe quatre formes principales : aflatoxines B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) et G2 (AFG2). Elles se développent sur de nombreuses cultures et, plus en particulier, sur les grains céréaliers (maïs, riz), les graines oléagineuses (arachide, tournesol), les épices (piment chili, curry et gingembre), les fruits à coque (amande, noix, pistache), les figues, les dattes, le cacao, le café, le manioc. Il est également possible d'en trouver dans le lait provenant d'animaux nourris avec du grain contaminé par les aflatoxines.

L'aflatoxine, et en particulier l'aflatoxine B1, est connue pour être à l'origine de cancer du foie en induisant une mutation spécifique au niveau du gène suppresseur de tumeur TP53 en position 249.

Depuis 1987, le CIRC a classé les aflatoxines comme cancérogènes avérés pour l'homme (Groupe 1) ^(31,84,85). Il existe des preuves établies pour le carcinome hépatocellulaire sur la base de données issues d'études effectuées dans les pays en voie de développement, où la nourriture est contaminée par *Aspergillus Flavus* (champignon responsable de l'excrétion de l'Aflatoxine B1). Il n'y a, en revanche, pas de données concernant une possible association entre ces expositions et les cholangiocarcinomes ou les cancers de la vésicule biliaire.

La principale voie d'exposition est donc celle par contamination alimentaire. Ingérée régulièrement, cette substance crée des lésions au niveau du foie qui évoluent en cirrhose. Toutefois, l'exposition par inhalation est également possible en milieu professionnel et notamment chez les travailleurs de l'industrie de la transformation des

aliments pour animaux ⁽⁸⁶⁾ et d'autres professions comme les trayeurs ⁽⁸⁷⁾ et les professions chargées du stockage et manutention d'aliments agricoles en vrac ⁽⁸⁸⁾.

En 2012 Viegas et ses collègues ⁽⁸⁹⁾ ont mené une étude cas-témoins pour examiner l'exposition à l'aflatoxines B1 chez des travailleurs de la filière avicole au Portugal. Un total de 31 travailleurs sur six fermes avicoles a été couplé avec 30 témoins issus d'un groupe de travailleurs qui effectuaient des tâches administratives. Une biométrie avec recherche et dosage sanguin de l'aflatoxines B1 au moyen d'un test immunoenzymatique (ELISA) a été réalisée. Parallèlement une métrologie atmosphérique moyennant un échantillonnage et une analyse d'*Aspergillus flavus* dans l'air à l'intérieur et à l'extérieur du pavillon a été effectuée. 18 travailleurs avicoles (59 %) présentaient des concentrations détectables d'aflatoxine B1 allant de 1 ng/ml à 4,23 ng/ml avec une valeur moyenne de $2 \pm 0,98$ ng/ml. L'aflatoxine n'a pas été détecté dans le prélèvement d'aucun témoin. Concernant les résultats de la métrologie atmosphérique, l'*Aspergillus flavus* était la troisième espèce fongique la plus fréquemment observée dans les échantillons d'air intérieur (7,2 %) et la plus fréquemment isolée dans les échantillons d'air contenant uniquement le genre *Aspergillus* (74,5 %).

En 2013 Saad-Hussein et al. ⁽⁹⁰⁾ ont aussi mené une étude cas-témoin pour examiner l'exposition professionnelle à l'aflatoxine : une cohorte de 58 travailleurs du secteur textile a été recrutée et couplée avec 64 témoins. Chaque participant de l'étude a bénéficié d'une biométrie avec dosage de l'aflatoxine urinaire M1 (AFM1) et un dosage sanguin des biomarqueurs tumoraux. Un prick test à *Aspergillus niger*, à *Aspergillus flavus* et à la poussière de coton a également été réalisé. Bien que les résultats des différents examens se situaient généralement dans les limites normales,

les auteurs ont mis en évidence un effet statistiquement significatif des expositions aux champignons sur les dosages d'AFM1 et des biomarqueurs tumoraux avec élévation des marqueurs, en particulier chez les travailleurs du textile présentant des prick tests positifs.

Dans la littérature nous n'avons pas retrouvé d'études explorant le risque de cancer du foie et des voies biliaires dans des populations exposées professionnellement aux aflatoxines.

En conclusion, il existe une présomption de lien forte entre l'exposition extraprofessionnelle aux aflatoxines, notamment par contamination alimentaire, et les cancers hépatocellulaires. Toutefois, les données disponibles dans la littérature concernant le lien entre les expositions professionnelles à cette nuisance et le risque de cancer hépatique sont à ce jour encore limitées ; elles suggèrent néanmoins la présence d'un risque de contamination en milieu professionnelle par voie respiratoire. En conséquence nous ne pouvons pas conclure à une présomption de lien entre cette exposition professionnelle et les cancers hépatiques.

Concernant le lien entre cancer des voies biliaires et exposition professionnelle aux aflatoxines, à l'heure actuelle il n'existe pas de données dans la littérature sur cette association. Par conséquent nous ne pouvons pas nous positionner sur une possible présomption de lien.

2.3.4 Amiante

L'amiante est classée par le CIRC parmi les substances cancérigènes avérées pour l'homme (groupe 1) ⁽⁹¹⁾. Il existe des preuves établies pour les cancers du poumon, de la plèvre (mésothéliome), du larynx et des ovaires.

Dans sa dernière monographie sur l'amiante publiée 2012 ⁽⁹¹⁾, le CIRC n'a pas examiné le risque de cancers hépatiques et des voies biliaires en lien avec cette nuisance.

La présence de fibres d'amiante dans les tissus hépatiques a été signalée pour la première fois il y a plus de quarante ans ⁽⁹²⁾. Une étude récente de la région de Casale Monferrato, en Italie, connue pour son incidence élevée de cancers liés à l'amiante, a démontré la présence de fibres d'amiante dans la vésicule biliaire lors de cholécystectomie pour lithiase plusieurs années après l'interdiction italienne de l'amiante. ⁽⁹³⁾ Des fibres et des faisceaux de fibres de chrysotile ont été détectés dans le foie de 5 patients sur 7 atteints de cholangiocarcinome ^(71 %).

Cependant le processus à travers lequel les fibres d'amiante peuvent atteindre les tissus hépatiques reste encore inconnu. Miserocchi et ses collègues ⁽⁹⁴⁾ ont émis l'hypothèse que les fibres, drainées par le système lymphatique pulmonaire, pourraient atteindre le sang et ensuite potentiellement se transférer vers tous les organes. Une fois au niveau hépatique, les fibres d'amiante pourraient produire un état inflammatoire chronique et entraîner une prolifération cellulaire et une apoptose altérée ⁽⁹⁵⁾. Les caractéristiques anatomiques des canaux biliaires pourraient expliquer les différences

observées entre l'CCI et la CCE : les fibres d'amiante pourraient être plus susceptibles de rester piégées dans les petites voies biliaires.

Des études rétrospectives et relativement récentes ont évalué le risque de cancer du foie et des voies biliaires en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante en Italie ⁽⁹⁶⁾, en France ⁽⁹⁷⁾, à Taïwan ^(98,99) et dans les pays nordiques ⁽¹⁰⁰⁾.

Brandi et al. ⁽⁹⁶⁾, dans une étude cas-témoins menée en 2013, relatent un risque accru de cholangiocarcinome chez les patients exposés à l'amiante. Les auteurs ont analysé les données de 155 patients atteints de cholangiocarcinome (69 CCI et 86 CCE) admis à l'hôpital universitaire Sant'Orsola-Malpighi à Bologne, en Italie, entre 2006 et 2010. Les cas ont été couplés avec 190 témoins, sélectionnés et appariés selon l'âge, le sexe et la région de résidence. L'association entre l'exposition à l'amiante et le CCI était plus forte (OR=4,8 ; IC95 %=1,7-13,3) que celle avec le CCE (OR=2,1 ; IC95 %=0,8-5,3).

Plus tard, Boulanger et al. en 2015 ⁽⁹⁷⁾, dans une étude rétrospective avec suivi de 1978 jusqu'en 2009, ont identifié 19 cancers du foie et des voies biliaires intra-hépatiques (dont 11 CHC) et 4 cancers des voies biliaires extra-hépatiques parmi une cohorte de 2.024 travailleurs exposés à l'amiante dans une usine de production de matériaux textiles et de revêtements de friction située dans le sud du département du Calvados en Normandie. Dans leur étude ils relatent un risque accru de cancer du foie et de CCI par rapport à la population générale française uniquement chez les hommes (SIR=1,85 ; IC95%=1,09-2,92) (1 seul cas chez les femmes). Cet excès de risque n'était pas retrouvé pour les cancers des voies biliaires extra-hépatiques (SIR=2,84 ; IC95%=0,76-7,26).

Wu et ses collègues en 2015 ⁽⁹⁸⁾ ont mené une étude cas-témoins rétrospective avec un suivi de 1985 jusqu'en 2008 d'une cohorte de 4.427 travailleurs dans le démantèlement de navires et 22.135 témoins appariés en fonction de l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Cette cohorte a été couplée au Registre taïwanais du cancer pour identifier l'incidence de différents types de cancer. Les auteurs de cette étude relatent une incidence de cancer du foie et CCI plus élevée chez les travailleurs exposés à l'amiante que chez le groupe des témoins (HR ajustée=1,50 ; IC95%=1,16-1,94).

Dans une étude précédente limitée à une cohorte de 4.155 travailleurs toujours dans le démantèlement de navires au Taïwan (99), les mêmes auteurs ne retrouvait pas de surrisque de cancer du foie et des voies biliaires intrahépatiques (HR=1.005 ; IC95%=0.641–1.576), bien que cette analyse ait révélé moins de cas comparativement à l'étude la plus récente.

Plus récemment, en 2018 Farioli et al. ⁽¹⁰⁰⁾ ont mené une étude cas-témoins dans la cohorte « Nordic Occupational Cancer » (NOCCA) incluant des sujets provenant de la Finlande, de l'Islande, de la Norvège et de la Suède. Ils ont identifié 8.231 cas de cholangiocarcinome dont 1.458 cas intrahépatique (CCI), 3.972 cas extrahépatique (CCE) et 2.801 cas de siège non spécifié. Cette étude met en évidence un risque de CCI augmenté proportionnellement à l'exposition cumulée à l'amiante (OR=1,7 ; IC95%=1,1-2,6 pour une exposition à des concentrations supérieures à 15,0 fibres/mL par an) sans, toutefois, prendre en compte les potentiels facteurs confondants autres que ceux liés au travail, comme les antécédents de maladies du foie et les habitudes personnelles. En revanche aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition cumulée à l'amiante et le CCE (OR=1.1 ; IC95%=0,8-1,4 pour une exposition à des concentrations supérieures à 15,0 fibres/mL par an).

Au regard des résultats de ces études, qui rapportent des faibles excès de risque de cancer du foie et des voies biliaires intrahépatique avec une relation dose-effet, la présomption d'un lien entre exposition professionnelle à l'amiante et CHC et cholangiocarcinome intrahépatique (CCI) est évaluée comme moyenne. En revanche il n'y a pas de présomption de lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le CCE. Concernant le cancer de la vésicule biliaire il n'y a pas de données disponibles à ce jour dans la littérature. En conséquence, nous ne pouvons pas conclure sur une présomption de lien.

2.3.5 Arsenic

L'arsenic est un élément naturel de la croûte terrestre. Il existe en forme organique et inorganique. La forme inorganique est la plus toxique car plus facilement métabolisée en des formes méthylées toxiques, qui ont propension à s'accumuler dans les tissus humains. Pour former ses composés inorganiques l'arsenic se combine avec l'oxygène, le chlore et le soufre dans l'environnement. Cet élément est amplement présent que ce soit dans l'air, dans les sols, dans les eaux ou dans certains aliments (notamment dans les poissons, les fruits de mer et les légumes à feuilles). On le retrouve également dans le tabac. Il est sans goût et sans odeur.

La principale voie d'exposition est par ingestion des eaux souterraines contaminées par ses dérivés inorganiques. ⁽¹⁰¹⁾

Dans le milieu professionnel l'exposition à l'arsenic peut se produire par inhalation ou par contact cutané. Les composés de l'arsenic sont utilisés dans divers milieux industriels ou agricoles : l'extraction ou la fusion de minerais métalliques, la fabrication ou l'utilisation de pesticides, la production ou l'utilisation d'agents pour le traitement du bois (arséniate de cuivre chromaté), la fabrication ou le travail avec des peintures et des pigments, la fabrication de verre et de céramiques, et la production ou le travail avec des alliages de plomb et d'arsenic et des produits électroniques (les semi-conducteurs).⁽¹⁰²⁾ Il était, auparavant, également employé dans certains traitements médicaux.

L'arsenic et ses composés inorganiques sont classés cancérigènes avérés pour l'homme par le CIRC (Groupe 1)⁽⁹¹⁾. Il existe des preuves établies pour les cancers du poumon, de la peau et de la vessie. Plusieurs cas d'angiosarcome hépatique dus à une exposition à la liqueur de Fowler (solution à 1 % d'arsénite de potassium anciennement utilisée en médecine) ont également été rapportés par le CIRC en 1980⁽¹⁰³⁾. En ce qui concerne le risque de cancers hépatiques les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure définitivement sur cette association.⁽⁹¹⁾

Dans la dernière monographie du CIRC publiée en 2012⁽⁹¹⁾ les indications de cancérigénicité les plus importantes au niveau du foie chez l'homme sont issues d'études menées dans des pays en développement (Taiwan, Chili) où la contamination des eaux par l'arsenic est fréquente. Certaines de ces études⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾ suggèrent l'existence d'une forte association entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau des boissons et le développement de cancer hépatique avec des preuves d'une relation dose-réponse. Toutefois les preuves de cette association proviennent principalement de

pays où l'hépatite B est très répandue, ce qui ne permet donc pas d'exclure des éventuels biais. En conséquence la présomption d'un lien entre exposition à l'arsenic et le cancer du foie est considérée moyenne. Par ailleurs aucune preuve de lien entre exposition à l'arsenic et le cancer des voies biliaires n'a été mise en évidence dans ces études.

Dans la littérature nous n'avons pas retrouvé d'études récentes portant sur le lien entre risque de cancer du foie et des voies biliaires et les expositions professionnelles à l'arsenic. Les seules données en milieu professionnel disponibles remontent à avant 1990 : des cas d'angiosarcomes ont été décrits chez des travailleurs exposés aux produits pesticides à base d'arsenic ^(109,110).

A cause de l'absence de données récentes dans la littérature, nous ne pouvons donc pas conclure quant à une possible présomption de lien entre exposition professionnelle à l'arsenic et cancer du foie et des voies biliaires. Toutefois, sur la base des données anciennes^(109,110), il existe un lien de présomption moyen entre exposition professionnelle à l'arsenic et angiosarcome hépatique : cette pathologie étant très rare, nous pouvons supposer que les cas rapportés dans la littérature soient avec grande probabilité attribuables à l'exposition à cette nuisance.

2.3.6 Fluides de coupe

Il existe peu de preuves sur le lien entre l'exposition aux fluides de coupe et les cancers hépatobiliaires.

Park *et al.* en 2018⁽¹¹¹⁾ ont réalisé une méta-analyse des études publiées entre 1994 et 2012 qui portaient sur l'évaluation des risques liés aux expositions aux fluides de coupe. Selon les auteurs de cette étude, le taux de cancer du foie et des voies biliaires attribuable à l'exposition aux fluides de coupe était faible à environ 0,005 pour 1.000 personnes-année.

Bardin *et al.* en 2005⁽¹¹²⁾ ont mené une étude cas-témoins dans une cohorte de 46.316 travailleurs de l'industrie automobile aux États-Unis. Cette cohorte a été couplée au Michigan Cancer Registry pour identifier l'incidence de cancers hépatobiliaires : 63 cas ont été identifiés. Chaque cas a été couplé à 10 témoins. Au total, le cancer hépatobiliaire n'a pas été associé à l'exposition aux fluides d'usinage. Cependant, lorsque les cas ont été stratifiés en cancer du foie (N=39) et en cancer des voies biliaires (N=24), le risque était non homogène dans les deux catégories : les résultats suggéraient un risque augmenté de cancer des voies biliaires pour des expositions aux brouillards d'huiles entières supérieures à 1,0 mg/m³-an (OR=2,7 ; IC95 %=0,9 à 7,6) avec une relation dose-réponse, alors que pour le cancer du foie ils ont observé une réduction de risque en lien avec l'exposition aux huiles entières. (OR=0,47 ; IC95%=0,19–1,16). Les auteurs soulignent néanmoins que les facteurs confondants tels que la consommation alcool-tabagique ou la lithiase biliaire n'ont pas été pris en compte parmi la population étudiée. Par ailleurs, aucune relation n'a été mise en

évidence entre exposition aux huiles solubles et synthétiques et cancer du foie et des voies biliaires.

En conclusion, les données disponibles dans la littérature à l'heure actuelle suggèrent une absence de lien de présomption entre l'exposition professionnelle aux fluides de coupe et les cancers du foie et des voies biliaires.

2.3.7 Pesticides

Les pesticides sont des produits chimiques utilisés pour détruire, atténuer, prévenir ou repousser les ravageurs comme les insectes, les souris, les mauvaises herbes, les champignons et les microorganismes. Les pesticides peuvent être divisés en groupes différents selon la cible (les herbicides, les insecticides et les fongicides) ou encore selon leur appartenance à des familles chimiques (dithiocarbamates, organophosphoré etc.). Les humains sont exposés aux pesticides par contact cutané, ingestion et inhalation. L'exposition professionnelle aux pesticides se produit principalement chez les travailleurs dans l'agriculture, la fabrication et l'application de pesticides et la sylviculture. Par ailleurs, une exposition indirecte, via par exemple des vêtements de travail contaminés, est possible chez les membres de la famille des travailleurs qui utilisent ces produits. De plus, une exposition non professionnelle peut également se produire par l'utilisation résidentielle ou par ingestion alimentaire d'eau potable et d'aliments contaminés. Enfin la proximité résidentielle à des terrains

agricoles traités par des applications de pesticides est une source importante d'exposition environnementale.

Les pesticides sont métabolisés dans le foie et sont supposés contribuer à la carcinogénèse du foie par des mécanismes de stress oxydatif, de génotoxicité, de promotion tumorale, d'immunotoxicité et d'action hormonale.

S'agissant des produits phytopharmaceutiques, on répertorie environ 1.000 substances actives différentes ayant été mises sur le marché. A ce jour, à la suite de l'application des procédures d'autorisation des pesticides par l'Union Européenne, plus que 450 substances actives environ restent disponibles à la vente.

Le CIRC a évalué et classé une soixantaine de pesticides. Parmi ceux classés comme cancérigènes avérés pour l'homme (Groupe 1) on retrouve l'arsenic⁽⁹¹⁾ (*cf paragraphe 2.3.5*) et le pentachlorophénol (PCP)⁽¹¹³⁾. Le DDT (4,4'- dichloro-diphényle-trichloro-éthane)⁽¹¹⁴⁾, l'application d'insecticides non arsenicaux en milieu professionnel, le captafol, le dibromure d'éthylène⁽¹¹⁵⁾, le glyphosate (herbicide), le malathion, le diazinon (insecticides)⁽¹¹⁶⁾, l'aldrine, le dieldrine, et le 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (TCAB)⁽¹¹³⁾ ont été classés comme cancérigènes probables pour l'homme (Groupe 2A). Enfin les insecticides tétrachlorvinphos et parathion⁽¹¹⁶⁾ et le 2,4,6-trichlorophénol (TCP)⁽¹¹³⁾ ont été classés cancérigènes possibles pour l'homme (Groupe 2B).

De Graaf et ses collègues ont réalisé cette année une revue systématique de la littérature⁽¹¹⁷⁾ dans le but de résumer les données épidémiologiques existantes concernant la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer chez les travailleurs des espaces verts. Parmi les 44 études retenues et analysées, ils font état de 4 études en faveur d'une augmentation de risque non significative de cancers du

foie et des voies biliaires chez les hommes et 2 études en faveur d'une réduction de risque (une significative et une non significative). Relativement aux mêmes risques dans la population féminine, ils rapportent 3 études toutes en faveur d'une réduction de risque (une significative et deux non significatives).

Comme déjà suggéré par cette récente revue, les données retrouvées dans la littérature relatives aux risques de cancer du foie et des voies biliaires en lien avec les expositions aux pesticides sont hétérogènes.

Différentes études datant des années '90 et fondées sur des registres ont révélé que les agriculteurs et les employés agricoles exposés aux pesticides ne présentaient aucun risque accru de carcinome de la vésicule biliaire ni de carcinome des voies biliaires ^(118,119).

Dans une étude toujours des années '90, l'exposition à l'aldrine, au dibromochloropropane, à la dieldrine et à l'endrine a été associée à un taux de mortalité normalisé élevé pour le carcinome du foie et de la vésicule biliaire ⁽¹²⁰⁾.

Une augmentation significative de cancer du foie et de la vésicule biliaire a également été observée chez une cohorte de travailleurs d'une usine chimique produisant un certain nombre de pesticides (Aldrin, Dieldrin, Azodrin, Vapona). Mais cette augmentation n'a été observée que chez les hommes d'origine européenne et dépendait du temps et des conditions d'emploi ⁽¹²¹⁾.

En 2005, Alavanja et al. ⁽¹²²⁾ avaient mené une enquête parmi la cohorte américaine AHS (Agricultural Health Study) pour évaluer le risque de cancer chez les utilisateurs des pesticides et leurs conjoints. Les auteurs ont identifié une cohorte de 89.658

utilisateurs de pesticides à usage restreint et leurs conjoints et l'ont couplé aux « Iowa and North Carolina Cancer Registry ». Les cas ont été recensés à partir de l'enrôlement (1993-1997) jusqu'au 31 décembre 2002. Des ratios d'incidence normalisés (SIR) ont été utilisés pour comparer l'incidence du cancer chez les participants à celle de la population générale des deux États. L'incidence globale de tous cancers confondus chez les agriculteurs (SIR=0,88 ; IC95%=0,84–0,91) et leurs conjoints (SIR=0,84 ; IC95%=0,80–0,90) était considérablement plus faible que prévu, particulièrement pour les cancers respiratoires et urinaires, résultats probablement en lien avec une faible prévalence globale du tabagisme parmi la population étudiée. En ce qui concerne les cancers des voies biliaires, les auteurs ont observé un excès de risque non significatif pour le cancer de la vésicule biliaire parmi les applicateurs des pesticides (8 cas observés, alors que les cas prévisibles selon l'incidence en population générale étaient 3,5) (SIR=2,26 ; IC95%=0,97–4,45). Aucun surrisque de cancer du foie n'a été mis en évidence (SIR=0,98 ; IC95 % =0,68–1,37).

Plus récemment, en 2010, Schmeisser et *al.* ⁽¹²³⁾ ont étudié l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le carcinome de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques chez les hommes. Ils ont réalisé une étude cas-témoin en se basant sur l'étude multicentrique européenne « Occupational Risk Factors for Rare Cancers of Unknown Aetiology ». 104 cas de carcinome de la vésicule biliaire ou des voies biliaires extrahépatiques diagnostiqués entre 1995 et 1997 ont été identifiés sur les registres de différents pays européens (Danemark, France, Allemagne, Italie et Suède) et ont été couplés à 1.401 témoins sélectionnés dans un échantillon aléatoire de la population générale masculine. L'intensité de l'exposition a été évaluée en fonction de l'utilisation de l'équipement de protection individuelle et du mode d'application des produits. L'exposition non professionnelle aux pesticides n'a

cependant pas été prise en compte. Aucune indication d'une association forte entre cancers des voies biliaires et exposition professionnelle aux pesticides n'a été observée dans cette étude. Les auteurs retrouvaient un OR de 1,0 (IC95%=0,6-1,6) pour l'exposition aux pesticides. Un risque modérément élevé a été constaté pour les salariés utilisant des pulvérisateurs montés sur sac à dos (OR=1,4 ; IC95%=0,7-2,6) et les viticulteurs (OR=2,5 ; IC95%=0,9-7,2). L'analyse des périodes et de la fréquence d'exposition utilisés comme mesure d'intensité d'exposition n'a révélé aucun surrisque.

D'autres études plus récentes, menées dans des cohortes de travailleurs agricoles exposés aux pesticides, notamment dans la cohorte française AGRICAN (AGRIculture et CANcers)⁽¹²⁴⁾ et dans la cohorte américaine AHS (Agricultural Health Study)⁽¹²⁵⁾, relatent une incidence de cancer du foie plus faible que prévu dans cette population (SIR= 0,67 ; IC95%=0,51-0,86 dans la cohorte AGRICAN⁽¹²⁴⁾ et SIR=0,56 ; IC95%=0,45-0,70 ajusté par année, âge, race et sexe dans la cohorte AHS⁽¹²⁵⁾). Aucune donnée sur l'incidence des cancers des voies biliaires n'a été rapportée dans les deux différentes études. Devant ces résultats, l'hypothèse que parmi les agriculteurs il existe probablement un effet « travailleur sain » ou des facteurs comportementaux, tels que des consommations réduites en alcool, a été formulée.

2.3.7.1 Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)

Le dichlorodiphényltrichloroéthane, couramment appelé DDT, est un puissant insecticide découvert en début du XX^{ème} siècle. Il appartient à la famille des insecticides organochlorés et a été largement utilisé : initialement par les militaires,

pour lutter contre le typhus pendant la Seconde Guerre mondiale, puis pour éradiquer le paludisme, notamment en Grèce, en Italie et dans le sud de la France, et enfin comme insecticide dans l'agriculture.

Récemment le CIRC⁽¹¹⁴⁾ s'est prononcé quant à sa cancérogénicité en classant cette substance parmi les cancérogènes probables pour l'homme (Groupe 2A) : des associations positives ont été observées entre le DDT et les cancers du foie et des testicules, et le lymphome non hodgkinien

Des études expérimentales sur les animaux ont montré que l'exposition au DDT entraîne le développement de CHC et d'autres tumeurs hépatiques chez les rongeurs⁽¹²⁶⁾.

Les résultats des études épidémiologiques sur l'exposition aux pesticides et la mortalité par cancer du foie chez les humains semblent être également en faveur d'un lien entre cette exposition et un surrisque de cancer hépatique.

Afin d'évaluer le lien entre DDT et cancer primitif du foie, McGlynn et ses collègues en 2006⁽¹²⁷⁾ ont réalisé à Linxian, en Chine, une étude cas-témoins dans une cohorte de 29.584 participants âgés de 40 à 69 ans au moment de l'enrôlement (1986 à 1991). 168 cas atteints du cancer du foie ont été identifiés et couplés à 385 témoins non atteints de cancer. Un dosage sanguin de DDT et son métabolite, le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) a été effectué pour chaque participant. Un surrisque de cancer du foie a été mis en évidence pour des concentrations sériques élevées de DDT (OR_{5ème quintile} =3,8 ; IC95 % =1,7-8,6 ajustée pour HBsAg, dosage sérique de DDE, âge et sexe) avec des preuves d'une relation dose-réponse. En revanche, il n'y avait aucune association statistiquement significative entre le cancer

du foie et la concentration de DDE. Il faut signaler que les consommations d'alcool et l'exposition à l'aflatoxine n'ont pas été prises en compte dans cette étude.

Persson et ses collaborateurs ⁽¹²⁸⁾ ont également mis en évidence dans leur étude un risque accru de CHC pour des concentrations sériques de DDT élevées. Parmi une cohorte de 83.794 personnes ils ont identifié 488 cas de CHC et ils les ont couplés selon l'âge, le sexe et le secteur de résidence à 492 témoins. Le quintile le plus élevé de la concentration sérique de DDT (≥ 810 ng/g de lipides) était associé à un risque accru de CHC (OR=2,96 ; IC95 %=1,19–7,40). Les résultats étaient ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la zone de résidence, de l'HBsAg, des antécédents familiaux de CHC, des antécédents d'hépatite aiguë, du tabagisme, de l'alcool, de la profession et des concentrations sériques de DDT ou de DDE. Il existait une tendance linéaire significative de relation dose-réponse. Il n'y avait, en revanche, aucune association entre cancer du foie et dosage sérique de DDE.

Cocco et *al.* en 2005 ⁽¹²⁹⁾ ont étudié l'association entre l'exposition au DDT et la mortalité par cancer parmi une cohorte de 4.552 hommes exposés au DDT dans le cadre d'une opération antipaludique en Sardaigne, en Italie, entre 1946 et 1950. Pour chaque participant, un algorithme élaboré sur une base de données EUROPOEM (European Predictive Operator Exposure Model) a été utilisé pour estimer l'exposition au DDT par voie cutanée et par inhalation. La mortalité de la cohorte a été comparée à celle de la population générale sarde et par comparaison interne à un sous-échantillon non exposé. Par rapport à la population générale, la mortalité globale par cancer a diminué chez les travailleurs exposés au DDT, principalement en raison d'un faible risque de cancer du poumon. Le taux de mortalité normalisé pour le cancer du foie était en revanche similaire à celui de la population générale (SMR=99 ;

IC95%=67–145). La mortalité par cancer des voies biliaires n'a pas été explorée. Par ailleurs, les données relatives aux consommations alcoolo-tabagiques et d'autres facteurs de confusion potentiels pour le cancer du foie n'étaient pas disponibles.

Concernant le risque de cancer des voies biliaires chez les travailleurs exposés au DDT nous n'avons pas retrouvé de données récentes dans la littérature hormis une étude, menée par Shukla et al. en 2001⁽¹³⁰⁾. Dans ce travail, des concentrations biliaires moyennes de DDT significativement plus élevée chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire (0,418 ppm) par rapport aux patients atteints de lithiase biliaire (0,0103 ppm) (p 0,03) ont été mises en évidence.

2.3.7.2 Dicamba

Tout récemment Lerro et al. ⁽¹³¹⁾ ont évalué le risque de cancer chez les utilisateurs du dicamba, un herbicide dérivé de l'acide benzoïque, parmi la cohorte AHS (Agricultural Health Study), cohorte prospective d'applicateurs de pesticides recrutés de 1993 à 1997 en Iowa et en Caroline du Nord et suivie de 1999 jusqu'en 2005. Cette cohorte a été couplée aux Cancer Registry de l'Iowa et de la Caroline du Nord pour identifier l'incidence des cancers. Parmi les 49.922 applicateurs, 26.412 (52,9 %) utilisaient du dicamba. Comparativement aux applicateurs n'ayant déclaré aucune utilisation de dicamba, les personnes du quartile d'exposition le plus élevé présentaient un risque élevé de cancer du foie et des voies biliaires intrahépatique (N=28, RR_{Q4}=1,80 ; CI95%=1,26–2,56, p <0,001) avec une relation dose-réponse positive. Cependant, lorsque les cas ont été stratifiés en cancer du foie (N=18) et cancer des voies biliaires

(N=10), seul le cholangiocarcinome intrahépatique a montré un risque élevé associé à l'utilisation du dicamba, bien qu'une tendance positive pour le cancer du foie ait été observée après un délai d'exposition de 20 ans. Le risque de cancer de voies biliaires extra-hépatiques et de la vésicule biliaire n'a pas été exploré. Les auteurs soulignent que certains facteurs confondants tels que le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool ont été pris en compte parmi la population étudiée. En revanche les données concernant les facteurs de risques médicaux, y compris l'hépatite chronique et la cirrhose, n'étaient pas disponibles.

En conclusion, les données concernant le risque de cancer du foie et des voies biliaires en lien avec des expositions aux pesticides sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure à une présomption de lien. Uniquement pour les expositions au DDT la présomption d'un lien avec le CHC est évaluée comme moyenne avec des preuves d'une relation dose-réponse.

2.3.8 Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont un type d'énergie libérée par la désintégration spontanée des atomes qui se propagent sous forme d'ondes électromagnétiques (rayons gamma ou X) ou de particules (neutrons, particules bêta ou alpha).⁽¹³²⁾

Les rayonnements ionisants sont classés par le CIRC parmi les substances cancérigènes avérées pour l'homme (groupe 1).⁽¹³³⁾ Il existe des preuves

établies entre exposition à cette nuisance et cancer de glandes salivaires, œsophage, estomac, côlon, poumon, os, peau, sein (chez la femme), rein, vessie, cerveau et SNC, thyroïde et leucémie (à l'exclusion de la leucémie lymphoïde chronique). En ce qui concerne le risque de cancers hépatiques les données actuellement disponibles restent à ce jour limitées et ne permettent pas de conclure définitivement sur cette association.

En littérature, les études de la population survivante aux bombes atomiques japonaises (Hiroshima et Nagasaki, août 1945) fournissent d'importantes données relatives aux effets sur la santé des rayonnements ionisants.⁽¹³³⁾ Une vaste étude de population, connue sous le nom de Life Span Study (LSS), a été menée sur la mortalité et le risque de maladie des survivants des bombardements atomiques et est devenue le fondement d'une grande partie de la recherche sur la mortalité et l'incidence de cancers dans cette population.⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾

Les données sur l'incidence et la mortalité du LSS font état d'un risque excessif élevé et statistiquement significatif pour le cancer du foie. Preston et ses collègues, en 2003,⁽¹³⁶⁾ ont mis en évidence un ERR/Sv de 0,39 (IC90%=0,11-0,68) chez les hommes (722 décès) et un ERR/Sv de 0,35 (IC90%=0,07-0,72) chez les femmes (514 décès), avec un risque attribuable respectivement de 8,4% (IC90%=4,2-14) et 6,2% (IC90%=1,3-12).

Plus tard, en 2007,⁽¹³⁸⁾ le cancer hépatique a été identifié comme le quatrième cancer solide le plus courant parmi la cohorte LSS (1.494 cas). Cependant dans cette étude le taux de confirmation histologique des cancers était faible (41 %), ce qui implique la

possibilité qu'un nombre important de ces cancers puissent être des tumeurs secondaires.

En revanche, d'autres travaux de recherche réalisés en dehors du LSS n'ont pas mis en évidence d'excès de risque significatif pour le cancer hépatique ^(139,140), néanmoins il faut prendre en considération que le nombre de cas rapportés dans ces études est généralement modeste.

En 2007 le CIRC a mené une étude collaborative sur le risque de cancer chez les travailleurs du secteur nucléaire. ⁽¹³⁹⁾ Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique dans 15 pays : les données relatives à 407.391 personnes ayant travaillé au moins 1 an dans l'industrie nucléaire et ayant fait l'objet d'une surveillance individuelle de l'irradiation externe ont été récoltées et analysées. Une association faiblement positive, mais non significative, entre le cancer du foie (62 cas) et la dose des rayonnements ionisants reçue a été mise en évidence (ERR/Sv=6.47 ; IC90%=0-27 ; RR=1,65 p value=0,099).

Plus récemment, Muirhead et *al.* ⁽¹⁴⁰⁾ ne relatent aucun excès de risque de cancer hépatique parmi une cohorte de 174.541 travailleurs de différents secteurs exposés aux rayonnements ionisants.

En 2018 Richardson et ses collaborateurs ⁽¹⁴¹⁾ ont analysé les associations entre expositions professionnelles aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer parmi la cohorte INWORKS incluant 308.297 travailleurs du secteur nucléaire employés en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Au total 17.957 décès attribuables aux cancers solides ont été identifiés, dont 453 attribuables au cancer du foie ou de la vésicule biliaire. Des estimations négatives du taux ERR/Gy de dose cumulée, avec

une latence de 10 ans, ont été retrouvées pour les décès attribuables au cancer du foie et de la vésicule biliaire (ERR/Gy= - 0,87 ; IC90%=<-0,87-1,06)

En conclusion, les données concernant le risque de cancer du foie et des voies biliaires en lien avec des expositions professionnelles aux rayonnements ionisants sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure à une présomption de lien.

2.3.8.1 Plutonium

Le plutonium est un métal rare, fabriqué principalement par l'homme. Tous les isotopes du plutonium sont radioactifs. Il est utilisé essentiellement dans la production d'énergie et d'armes nucléaires. ⁽¹³³⁾

Le CIRC a reconnu le plutonium comme cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1) pour le cancer hépatique ⁽¹³³⁾ : l'exposition professionnelle au rayonnement α émis par le plutonium peut être en lien avec la survenue de cancer du foie.

La plupart des études épidémiologiques sur le plutonium portent sur une cohorte professionnelle de 22.373 travailleurs employés dans le complexe nucléaire de Mayak, en Russie, lieu de fabrication d'armes nucléaires. ^(142,143)

Labutina et ses collègues en 2013 ⁽¹⁴³⁾ ont mis en évidence une augmentation significative d'excès de risque relatif de cancer hépatique et des voies biliaires proportionnelle à l'augmentation de la dose cumulative interne de plutonium reçue au niveau du foie (ERR=4,9 ; IC95%=2,0-12,2, p value=0,001). Par ailleurs, ils rapportent

que parmi les 46 tumeurs hépatiques confirmées histologiquement et associées à une exposition interne au plutonium dans la cohorte Mayak, le CHC était le type le plus fréquemment observé (59 %), suivi de l'angiosarcome (22 %) et du cholangiocarcinome (17 %). Les angiosarcomes n'ont été observés qu'à des doses internes élevées de plutonium (supérieures à 4 Gy), tandis que les cas de cholangiocarcinome n'ont été observés que chez les travailleurs ayant reçu une dose hépatique inférieure à 0,5 Gy. Aucune association statistiquement significative n'a été détectée entre la dose externe de rayons gamma et le risque de cancer du foie dans la cohorte Mayak.

Sokolnikov et ses collaborateurs en 2008 ⁽¹⁴²⁾ rapportaient également un surrisque de cancer du foie avec une association dose-réponse linéaire. De plus, ils ont mis en évidence une association avec la dose de plutonium considérablement différente entre les deux sexes : à l'âge de 60 ans, les ERR par Gy pour le cancer du foie étaient de 2,6 pour les hommes et de 29 pour les femmes.

Goerlitz et al. ⁽¹⁴⁴⁾ en 2019 ont confirmé le probable lien entre l'exposition aux rayonnements ionisants émis par le plutonium et les cancers hépatiques rapportés chez les travailleurs du complexe nucléaire de Mayak. Ils ont réalisé un séquençage complet de l'exome pour caractériser les mutations somatiques des 3 types histologiques de cancers hépatiques primitifs (angiosarcome, cholangiocarcinome et CHC) sur les prélèvements stockés de tissus tumoraux de la cohorte Mayak. L'analyse de la séquence d'ADN a révélé un excès de délétions et un rapport délétions/substitutions similaire à celui rapporté précédemment dans les autres cancers associés aux radiations.⁽¹⁴⁵⁾

En conclusion, la présomption d'un lien entre exposition professionnelle au plutonium et risque de CHC et angiosarcome hépatique est évaluée comme forte avec une association dose-réponse linéaire. Concernant le risque de cholangiocarcinome, sur la base des données actuelles de la littérature, il existe une présomption de lien moyenne.

2.3.8.2 Thorium-232

Le thorium est un élément chimique, un métal très lourd. On le retrouve en abondance dans la croûte terrestre où il est présent sous la forme de thorium-232.

Les applications industrielles du thorium-232 sont multiples : industrie aéronautique, électronique, chimique, production de céramiques et matériaux réfractaires. En particulier il est employé dans les électrodes au tungstène thorié pour la soudure à l'arc (soudage TIG¹). Le thorium-232 a également été utilisé en médecine, en particulier comme produit de contraste en radiologie (thorotrast), mais cette utilisation a été abandonnée dans les années cinquante. ⁽¹⁴⁶⁾

Le CIRC a reconnu le thorium-232 comme cancérogène avéré pour l'homme (groupe 1) pour le cancer du foie et des voies biliaires ⁽¹³³⁾ .

¹ TIG pour *Tungsten Inert Gas*. Le soudage TIG est un procédé de soudage à l'arc avec une électrode non fusible.

D'après des études sur des patients ayant reçu du thorostrast, l'exposition chronique à cette nuisance serait responsable d'un excès de risque de cancer du foie et des voies biliaires chez les humains.

Sharp et ses collaborateurs en 2002 ⁽¹⁴⁷⁾, après analyse des rapports de 4 études des cohortes exposées au thorostrast en Allemagne⁽¹⁴⁸⁾, Danemark^(149,150), Portugal⁽¹⁵¹⁾ et au Japon⁽¹⁵²⁾, ont mis en évidence des risques significativement élevés des trois types histologiques principaux des cancers hépatiques: le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome et l'angiosarcome hépatique. Les OR calculés par les différentes études pour le cholangiocarcinome et l'angiosarcome hépatique étaient respectivement 1 à 31 fois et 26 à 789 plus élevés que les OR rapportés pour le CHC.

Dans l'étude de la cohorte allemande exposée au thorostrast⁽¹⁵³⁾ une forte association entre la quantité de produit injectée et la mortalité par cancer du foie, de la vésicule biliaire et des voies biliaires extrahépatiques a été mise en évidence.

En conclusion, sur la base de données issues des études effectuées parmi les patients ayant reçu du thorostrast, il existe une présomption de lien forte entre l'exposition extraprofessionnelle au thorium-232 et le risque de CHC, angiosarcome, cholangiocarcinome et cancer de la vésicule biliaire. Toutefois, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des données concernant le lien entre les expositions professionnelles à cette nuisance et le risque de cancer hépatobiliaire. En conséquence, nous ne pouvons pas conclure sur une présomption de lien entre cette exposition professionnelle et ces types de cancers.

2.3.8.3 Radon

Le radon est un gaz radioactif naturel que l'on trouve dans tous les milieux (air, sol, eau). Il est émis par les sols en concentration plus ou moins importante en fonction de leur nature. Provenant du sol, sa concentration va être plus élevée dans des lieux de travail spécifiques situés en sous-sol comme les mines, les tunnels, les cavités souterraines, les grottes etc. ⁽¹⁵⁴⁾

Depuis 1987, le radon est reconnu par le CIRC comme substance cancérigène avérée (groupe 1) pour le poumon.^(133,155) En France il est à l'origine d'environ 3.000 décès annuels.⁽¹⁵⁴⁾

Dans la littérature il existe peu d'études concernant l'exposition professionnelle au radon et le risque de cancer hépatique chez l'homme. La plupart de données sont issues d'études concernant des populations de mineurs de fond exposées professionnellement au radon.

En 1993, un excès de mortalité par cancer du foie (SMR=1,67 ; IC95%=1,04-2,52) et par cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires extrahépatiques (SMR=2,26 ; IC95%=1,16-3,94) avait été signalé parmi les mineurs de fond de la Bohême de l'Ouest. ⁽¹⁵⁶⁾

Peu après, en 1995 Darby et ses collaborateurs⁽¹⁵⁷⁾ se sont proposés d'analyser les données provenant de 11 cohortes professionnelles de mineurs de fond dans lesquelles des excès de cancer du poumon liés au radon avaient été établis. Parmi ces cohortes ils ont examiné la mortalité par cancer autre que pulmonaire. Cette étude a inclus une population de 64.209 hommes employés dans les mines pendant 6,4 ans

en moyenne, ayant reçu des expositions cumulatives moyennes de 155 mois de travail et ayant bénéficié d'un suivi individuel pendant 16,9 ans en moyenne. Une augmentation statistiquement significative de la mortalité pour les cancers du foie a été observée : le ratio des décès observés par rapport aux décès prévus était de 1,73 (IC95%=1,29-2,28). Cependant, cette augmentation de risque n'était pas liée à l'exposition cumulée au radon. En revanche il n'y avait pas d'augmentation significative de la mortalité pour cancer de la vésicule biliaire : le ratio des décès observés par rapport aux décès prévus était de 1,23 (IC95%=0,74-1,92).

Plus récemment, en 2019, Kelly-Reif et *al.*⁽¹⁵⁸⁾ ont observés des taux de mortalité plus élevés que prévu pour le cancer du foie (SIR=1,70 ; IC95%=1,16-2,25) parmi une cohorte de 16.434 mineurs de fond d'uranium de sexe masculin employés au moins un an entre 1946 et 1976 en République tchèque. Une réduction du risque a, en revanche, été observées pour les cholangiocarcinomes extra-hépatiques et les cancers de la vésicule biliaire (SIR=0,61 ; IC95%=0,21-1.00)

En conclusion, à l'heure actuelle les études recherchant un lien entre cancer hépatique et des voies biliaires et exposition au radon sont peu nombreuses. Néanmoins, sur la base des données retrouvées, il existe une présomption de lien faible entre exposition professionnelle au radon et risque de cancer du foie, sans qu'aucune relation dose-effet évidente soit retrouvée dans la littérature. En revanche, pour les cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques, il n'y a pas de présomption de lien avec les expositions au radon.

2.3.9 Champs magnétiques

Le CIRC a classé les champs magnétiques comme substances possiblement cancérigènes pour l'homme (groupe 2B).^(159,160)

Les données épidémiologiques concernant l'association entre exposition professionnelle aux champs magnétiques et risque de cancer hépatique et biliaire sont très limitées et discordantes.

Une étude de cohorte suédoise, comprenant 1.596.959 hommes et 806.278 femmes a analysé l'incidence de cancer par rapport à l'exposition professionnelle aux champs magnétiques.⁽¹⁶¹⁾ Les associations observées étaient faibles et il n'y avait aucune relation dose-réponse évidente. Un faible surrisque de cancer hépatique et biliaire a été mise en évidence chez les hommes pour des expositions moyennes aux champs magnétiques (de 0,084 à 0,115 μ T) et pour des expositions élevées (> 116 μ T) avec un RR ajusté selon l'âge respectivement à 1,2 (IC95%=1,1-1,4) et 1,3 (IC95%=1,2-1,5). Aucun surrisque de cancer hépatobiliaire n'a été relaté chez les femmes (RR=0.9 ; IC95%=0.7-1.0 pour des expositions moyennes et RR= 1.0 ; IC95%=0.9-1.2 pour des expositions élevées).

Plus récemment, en 2002, Hakansson et al.⁽¹⁶²⁾ ont mené une étude dans une cohorte suédoise de 537.692 hommes et 180.529 femmes, avec une prévalence accrue de salariés effectuant des travaux de soudage par résistance. Cette cohorte a été couplée au Registre des Cancers Suédois pour identifier l'incidence des cancers. Le choix de cette population a été établi en raison des expositions élevées aux champs magnétiques dans ce type de technique de travail. Le principe du soudage par

résistance repose sur le passage d'un courant électrique de forte intensité à travers deux pièces conductrices, ce qui implique la génération d'un champ magnétique. Cette technique est utilisée dans divers types de production et notamment dans l'industrie automobile. A partir de la distribution de l'exposition de la cohorte des travailleurs, quatre seuils, correspondants aux percentiles de la courbe de distribution, ont été déterminés : exposition faible ($< 0,1636 \mu\text{T}$), exposition moyenne (de $0,1637$ à $0,2500 \mu\text{T}$), exposition élevée (de $0,2501$ à $0,5300 \mu\text{T}$) et exposition très élevée ($> 0,5301 \mu\text{T}$). Environ 75 % du groupe des personnes très exposées étaient des soudeurs. Les hommes du groupe très exposés ont montré une incidence de cancer hépatique et biliaire faiblement accrue et statistiquement significative ($\text{RR}=1.6$; $\text{IC95\%}=0.9-2.8$) et une relation dose-réponse a été évoquée. En revanche, dans le groupe des femmes aucun surrisque de cancer hépatobiliaire n'a été relaté, même pour les groupes d'exposition plus élevés.

Un an après, Weiderpass et *al.* ⁽¹⁶³⁾ ne retrouvait pas de lien entre cancer hépatobiliaire et exposition aux champs magnétiques chez une cohorte identifiées par recensement de 413.877 femmes finlandaises ayant un emploi.

En conclusion, étant les données dans la littérature hétérogènes, la présomption d'un lien entre exposition professionnelle aux champs magnétiques et cancer du foie et des voies biliaires est faible. Une relation dose-repose a par ailleurs été évoquée. ^(161,162)

2.4 Synthèse des données de la littérature

En considérant les données actuelles de la littérature, une présomption de lien forte a été retrouvée entre cancer hépatique et des voies biliaires et les expositions professionnelles suivantes :

- › le chlorure de vinyle (angiosarcome hépatique et carcinome hépatocellulaire)
- › le 1,2-dichloropropane (cholangiocarcinome)
- › le plutonium (angiosarcome hépatique et carcinome hépatocellulaire)

Des liens ont été identifiés pour d'autres expositions professionnelles avec une présomption moyenne. C'est le cas notamment pour :

- › l'arsenic (angiosarcome hépatique),
- › le trichloréthylène (carcinome hépatocellulaire),
- › l'amiante (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome intra-hépatique),
- › le DDT (carcinome hépatocellulaire),
- › le plutonium (cholangiocarcinome).

D'autres surrisques sont évoqués pour les expositions professionnelles au radon (carcinome hépatocellulaire) et aux champs magnétiques (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome) mais les résultats sont moins solides (présomption faible).

Les résultats de l'analyse des études épidémiologiques sont synthétisés dans le tableau ci-dessous (*cf tableau 2.1*).

Tableau 2.1: Présomption d'un lien entre exposition professionnelle et cancer du foie et des voies biliaires

Facteurs de risque professionnels	Présomption d'un lien				relation dose-effet évoquée	Classification IARC	Monographie IARC volume (année)
	carcinome hépatocellulaire	angiosarcome hépatique	cholango-carcinome	cancer vésicule biliaire			
Chlorure de vinyle	3	3	-	-	oui	1	100F (2012)
1,2-dichloropropane	-	-	3	-	oui	1	110 (2017)
Dichlorométhane	-	-	0/1	-	non	2A	110 (2017)
Trichloréthylène	2	-	-	-	non	1	106 (2014)
Tétrachloroéthylène	0/1	-	-	-	non	2A	106 (2014)
Toluène et xylène	0/1	-	0/1	-	non	3	71 (1999)
Aflatoxine	-	-	-	-	non	1	100F (2012)
Amiante	2	-	2 (CCI) ; 0 (CCE)	-	oui	1	100C (2012)
Arsenic	-	2	-	-	non	1	100C (2012)
Fluides de coupe	0	-	0	-	non	1	100F (2012)
Pesticides	0/1	-	0/1	0/1	non		
DDT	2	-	-	-	oui	2A	113 (2018)
Rayonnements ionisants	0/1	-	-	0/1	non	1	100D (2012)
Plutonium	3	3	2	-	oui	1	100D (2012)
Thorium-232	-	-	-	-	oui	1	100D (2012)
Radon	1	-	0	0	non	1	100D (2012)
Champs magnétiques	1	-	1	-	oui	2B	102 (2013)

- : pas de données

0: pas de lien

0/1: données ne permettant de conclure ni à l'absence ni à l'existence d'une présomption de lien

1: présomption de lien faible

2: présomption de lien moyenne

3: présomption de lien forte

Partie 3 : Reconnaissance en maladie professionnelle

3.1 La reconnaissance en maladie professionnelle en France

En France, pour bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable, les patients atteints de cancer hépatique ou des voies biliaires peuvent réaliser une déclaration auprès de la Sécurité Sociale selon les modalités décrites dans l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale.

3.1.1 Système des tableaux

Ce système de déclaration est encadré par l'alinéa 5 et l'alinéa 6 de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale. La pathologie déclarée doit être désignée dans un des tableaux des maladies professionnelles existants et contractée dans des conditions mentionnées au niveau du tableau : délai de prise en charge et liste indicative ou limitative des travaux. Dès lors que toutes les conditions médico-administratives du tableau sont remplies, il existe une présomption d'imputabilité au bénéfice du salarié et la pathologie est systématiquement reconnue (alinéa 5). Si les conditions médico-administratives d'un tableau ne sont pas remplies, une déclaration au titre de l'alinéa 6 en maladie professionnelle est possible, mais, pour obtenir la reconnaissance, un lien direct entre l'exposition professionnelle et la pathologie devra être prouvé par l'assuré. Un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) sera alors saisi par une CPAM et devra se prononcer sur le lien qui existe entre la pathologie présentée par le patient et son activité professionnelle.

Il existe différents tableaux qui permettent une reconnaissance en maladie professionnelle des cancers hépatiques :

- › Le **tableau 20D** du **RG** (*cf Figure 3.1*) et le **tableau 10F** du **RA** (*cf Figure 3.2*) : « Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux » pour la reconnaissance d'angiosarcome hépatique en MP chez les assurés ayant été exposés à l'arsenic ou à ses composés minéraux. Le délai de prise en charge est de 40 ans. Le tableau du RA inclut également l'adénocarcinome hépatocellulaire parmi les affections reconnues avec un délai de prise en charge toujours de 40 ans.
- › Le **tableau 45B** du **RG** et le **tableau 33B** du **RA** (*cf Figure 3.3*) « Infections d'origine professionnelle par les virus des hépatites A, B, C, D et E ». Il reconnaît, avec un délai de 30 ans, les CHC issus des hépatites virales B ou C transmises par le sang, ses dérivés et tout autre liquide biologique ou tissu humains.
- › Le **tableau 52** du **RG** (*cf Figure 3.4*) : « Affections provoquées par le chlorure de vinyle monomère ». Il encadre la reconnaissance d'angiosarcome hépatique chez les travailleurs ayant été exposés au moins six mois au chlorure de vinyle dans des travaux professionnels tels que ceux des ateliers de polymérisation. Le délai de prise en charge est de 30 ans.
- › Le **tableau 52BIS** du **RG** (*cf Figure 3.5*) : « Carcinome hépatocellulaire provoqué par l'exposition au chlorure de vinyle monomère ». Permet la reconnaissance de CHC en maladie professionnelle chez les assurés ayant été exposés au moins six mois au chlorure de vinyle. Le délai de prise en charge est de 30 ans.

De 2005 à 2019 seulement 14 cancers du foie ont été reconnus en France par le système des tableaux (cf *Tableau 3.1*).

Concernant les cancers des voies biliaires, aucun tableau des maladies professionnelles n'existe à ce jour pour cette affection.

Régime général tableau 20

Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Tableaux équivalents : RA 10

Date de création : Décret du 10/11/1942 | Dernière mise à jour : Décret du 19/06/1985

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A. Intoxication aiguë :	7 jours	Tous travaux exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment : Traitement pyro-métallurgique de minerais arsenicaux ; Traitement pyro-métallurgique de métaux non ferreux arsenicaux ; Fabrication ou emploi de pesticides arsenicaux ; Emploi de composés minéraux arsenicaux dans le travail du cuir, en verrerie, en électronique.
Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire ; Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolysé hépatique ; Encéphalopathie ; Troubles de l'hémostase ; Dyspnée aiguë.		
B. Effets caustiques :	7 jours	
Dermites de contact orthoergiques, plaies arsenicales ; Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; Conjonctivite, kératite, blépharite.		
C. Intoxication subaiguë :	90 jours	
Polynévrites ; Mélanodermie ; Dyskératoses palmo-plantaires.		
D. Affections cancéreuses :	40 ans	
Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; Épithélioma cutané primitif ; Angiosarcome du foie.		

Figure 3.1 : Tableau 20 du régime général de la Sécurité Sociale

Régime agricole tableau 10

Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Tableaux équivalents : RG 20, RG 20 BIS

Date de création : Décret du 17/06/1955 | Dernière mise à jour : Décret du 22/08/2008

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
<p>A. - Irritation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dermite d'irritation ; ulcérations cutanées ; - rhinite irritative ; ulcérations ou perforation de la cloison nasale ; - pharyngite, laryngite ou stomatite ; - conjonctivite, kératite ou blépharite. 	7 jours	<p>Pour les maladies mentionnées aux paragraphes A, B et C : Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.</p>
<p>B. - Intoxication aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome associant au moins deux des manifestations suivantes : douleurs abdominales, nausées ou vomissements, diarrhée ; - insuffisance circulatoire associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - troubles transitoires de la conduction ou de l'excitabilité cardiaque ; - hépatite cytotolytique, après élimination des hépatites virales A, B et C ; - insuffisance rénale aiguë associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - encéphalopathie associée à ou précédée par au moins l'une des autres manifestations d'intoxication aiguë listées ci-dessus. 	7 jours	
<p>C. - Intoxication subaiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anémie, leucopénie ou thrombopénie : <ul style="list-style-type: none"> - précédée par l'un des syndromes caractérisant l'intoxication aiguë et listés en B, - ou associée à des bandes unguéales blanchâtres transversales touchant tous les ongles (bandes de Mees) ; - neuropathie périphérique : <ul style="list-style-type: none"> - sensitivomotrice, douloureuse, distale, ascendante, - confirmée par un examen électrophysiologique, - ne s'aggravant plus au-delà du 3e mois après l'arrêt de l'exposition. 	90 jours	
<p>D. - Intoxications chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mélanodermie : hyperpigmentation grisâtre, diffuse, prédominant aux zones de frottement, parsemée de taches plus sombres ou dépigmentées ; - hyperkératose palmo-plantaire ; - maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire) ; - bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen ; - fibrose ou cirrhose hépatique associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen. 	30 ans	<p>Pour les maladies mentionnées aux paragraphes D, E et F : Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.</p>
<p>E. - Intoxications chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phénomène de Raynaud ; - artérite des membres inférieurs ; - hypertension artérielle ; - cardiopathie ischémique ; - insuffisance vasculaire cérébrale ; - diabète, <p>à condition que ces maladies s'accompagnent d'une mélanodermie, d'une hyperkératose palmo-plantaire ou d'une maladie de Bowen.</p>	30 ans	
<p>F. - Affections cancéreuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carcinomes cutanés baso-cellulaires ou spinocellulaires ; 	40 ans	
<ul style="list-style-type: none"> - cancer bronchique primitif ; 	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	
<ul style="list-style-type: none"> - cancer des voies urinaires ; 	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
<ul style="list-style-type: none"> - adénocarcinome hépatocellulaire après élimination d'une hépatite virale chronique B ou C et d'une maladie hépatique alcoolique par des méthodes objectives ; 	40 ans	
<ul style="list-style-type: none"> - angiosarcome du foie. 	40 ans	

Figure 3.2 : Tableau 10 du régime agricole de la Sécurité Sociale

Régime général tableau 45

Infections d'origine professionnelle par les virus des hépatites A, B, C, D et E

Tableaux équivalents : RA 33

Date de création : Décret du 14/02/1967 | Dernière mise à jour : Décret du 26/07/1999

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
- A - <i>Hépatites virales transmises par voie orale</i>		- A -
a) Hépatites à virus A :		Travaux comportant des actes de soins, d'hygiène, d'entretien, d'analyses de biologie médicale, susceptibles d'exposer aux produits biologiques d'origine humaine et aux produits contaminés par eux.
- hépatite fulminante ;	40 jours	Travaux comportant des actes de soins et d'hygiène corporels, de soutien, dans des crèches, garderies, institutions sociales et médico-sociales recevant des enfants et des adultes handicapés.
- hépatite aiguë ou subaiguë ;	60 jours	Travaux exposant au contact d'eaux usées lors de l'installation, l'exploitation et l'entretien des réseaux d'assainissement, de stations d'épuration.
- formes à rechutes.	60 jours	Travaux exposant au contact d'eaux usées dans les établissements de bains, de douches, dans les piscines, dans les établissements thermaux.
Ces pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par une sérologie traduisant une infection en cours par le virus A.		Travaux exposant au contact d'eaux usées dans les cuisines de restauration collective.
b) Hépatite à virus E :		
- hépatite fulminante ;	40 jours	
- hépatite aiguë ou subaiguë.	60 jours	
Ces pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la détection du virus E traduisant une infection en cours.		
- B - <i>Hépatites virales transmises par le sang, ses dérivés et tout autre liquide biologique ou tissu humains</i>		- B -
a) Hépatites à virus B (en dehors des cas qui auraient été pris en charge au titre d'un accident du travail) :		Travaux exposant aux produits biologiques d'origine humaine et aux objets contaminés par eux, effectués dans les :
- hépatite fulminante ;	40 jours	- établissements généraux ou spécialisés de soins, d'hospitalisation, d'hébergement, de cure, de prévention, d'hygiène ;
- hépatite aiguë avec ou sans manifestations ictériques ;	180 jours	- laboratoires d'analyses de biologie médicale, d'anatomie et de cytologie pathologiques ;
- manifestations extra-hépatiques dues à l'infection aiguë par le virus B : urticaire, érythème noueux, acrodermatite papuleuse, syndrome de Raynaud, vascularites, polyarthrite, néphropathie glomérulaire, anémie hémolytique ;	180 jours	- établissements de transfusion sanguine ;
- hépatite chronique active ou non.	2 ans	- services de prélèvements d'organes, de greffons ;
Ces pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la présence de marqueurs du virus B témoignant d'une affection en cours.		- services médicaux d'urgence et d'aide médicale urgente ;
- manifestations extra-hépatiques dues à l'infection chronique par le virus B : vascularite dont périartérite noueuse, néphropathie glomérulaire membrano-proliférative ;	10 ans	- services de secours et de sécurité : pompiers, secouristes, sauveteurs, ambulanciers, policiers, personnel pénitentiaire ;
- cirrhose ;	20 ans	- services de ramassage, traitement, récupération de déchets médicaux, d'ordures ménagères ;
- carcinome hépato-cellulaire.	30 ans	- services de soins funéraires et morgues.
L'étiologie de ces pathologies : manifestations extra-hépatiques, cirrhose et carcinome hépato-cellulaire, doit être confirmée par la présence de marqueurs du virus témoignant d'une infection chronique à virus B ou un examen du tissu hépatique montrant les traces de ce virus.		
b) Co-infection d'une hépatite B par le virus D :		
- hépatite fulminante ;	40 jours	
- hépatite aiguë ;	180 jours	
- hépatite chronique active.	2 ans	
L'étiologie doit être confirmée par la présence de marqueurs traduisant une infection en cours par le virus D.		
c) Hépatites à virus C (en dehors des cas qui auraient été pris en charge au titre d'un accident du travail) :		
- hépatite aiguë avec ou sans manifestations cliniques ;	180 jours	
- hépatite chronique active ou non.	20 ans	
Ces pathologies et leur étiologie doivent être confirmées par des examens biochimiques et par la présence de marqueurs du virus témoignant d'une infection en cours.		
- manifestations extra-hépatiques dues à l'infection chronique par le virus C :	20 ans	
1) associées à une cryoglobulinémie mixte essentielle : purpura, vascularites, neuropathies périphériques, syndrome sec, polyarthrite, néphropathie membrano-proliférative ;		
2) hors de la présence d'une cryoglobulinémie : porphyrie cutanée tardive, lichen plan, urticaire.		
- cirrhose ;	20 ans	
- carcinome hépato-cellulaire.	30 ans	
L'étiologie de ces pathologies : manifestations extra-hépatiques, cirrhose et carcinome hépato-cellulaire, doit être confirmée par une sérologie traduisant une hépatite chronique à virus C ou un examen du tissu hépatique montrant les traces de ce virus.		

Figure 3.3 : Tableau 45 du régime général de la Sécurité Sociale

Régime général tableau 52

Affections provoquées par le chlorure de vinyle monomère.

Date de création : Décret du 09/11/1972 | Dernière mise à jour : Décret du 03/09/1991

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Troubles angioneurotiques des doigts et des orteils.	5 ans	Travaux exposant à l'action du chlorure de vinyle monomère, notamment les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation.
Ostéolyse des phalanges unguéales des mains confirmée radiologiquement.	3 ans	
Angiosarcome.	30 ans	
Syndrome d'hypertension portale spécifique : - soit avec varices œsophagiennes, splénomégalie et thrombocytopénie ; - soit avec fibrose ou dysplasie des cellules endothéliales.	30 ans	

Figure 3.4 : Tableau 52 du régime général de la Sécurité Sociale

Régime général tableau 52 BIS

Carcinome hépatocellulaire provoqué par l'exposition au chlorure de vinyle monomère

Date de création : Décret du 05/05/2017 | Dernière mise à jour :

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Carcinome hépatocellulaire histologiquement confirmé et associé à au moins deux des lésions suivantes du foie non tumoral : - fibrose porte et péricellule péri porte ou nodule(s) fibrohyalin(s) capsulaire(s) ; - congestion sinusoidale ; - hyperplasie ou dysplasie endothéliale ; - nodule(s) d'hyperplasie hépatocytaire ; - foyer(s) de dysplasie hépatocytaire.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 6 mois)	Travaux dans les ateliers de polymérisation y compris les travaux de maintenance. Travaux de chargement et de déchargement de chlorure de vinyle monomère. Travaux de production de chlorure de vinyle monomère y compris les travaux de maintenance. Conditionnement et utilisation de bombes aérosols utilisant le chlorure de vinyle comme gaz propulseur.

Figure 3.5 : Tableau 52 BIS du régime général de la Sécurité Sociale

Tableau régime général	N° maladies professionnelles reconnues			
	2005 - 2009	2010- 2014	2015- 2019	2019
20.D	0	2	0	0
45.B(a)	1	1	0	0
45.B(c)	0	1	0	0
52	3	3	3	0
52.BIS	0	0	0	0

Tableau 3.1 : Nombre de cancers du foie reconnus en maladies professionnelles depuis 2005
Source: Assurance Maladie - Risques Professionnels. Rapport Annuel 2019. Eléments statistiques et financières

3.1.2 Système de reconnaissance hors tableaux

Pour les affections qui ne figurent pas dans le système des tableaux, il est possible de faire une déclaration au titre de l’alinéa 7 de l’article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale. Un CRRMP sera alors saisi par une CPAM et devra se prononcer sur le lien entre la pathologie présentée par le salarié et son activité professionnelle. Pour obtenir la reconnaissance avec ce système, un lien direct et essentiel entre l’exposition professionnelle et la pathologie devra être démontré.

Partie 4 : Analyse descriptive des données du RNV3P

4.1 Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P)

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) est né en 2001 pour répondre au besoin des médecins experts en pathologies professionnelles de se confronter et d'améliorer les expertises par la mise en commun de leurs compétences et de leurs expériences. Ce réseau regroupe les 30 Centres de Consultation de Pathologie Professionnelle (CCPP) de France (métropolitaine et outre-mer) (*cf Figure 4.1*) et des Services de Santé au Travail et constitue un système de recueil standardisé des données des consultations réalisées au sein de chaque centre dans une base informatique nationale. Il est coordonné par l'Agence Nationale de Sécurité de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) en partenariat avec la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), la Société Française de Médecine du Travail (SFMT), la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA) et l'agence nationale de santé publique (SPF). Le RNV3P est non seulement un réseau de partage entre cliniciens et professionnels de santé au travail, mais également un système de vigilance, qui a pour vocation d'améliorer les connaissances et la prévention des risques professionnels.

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

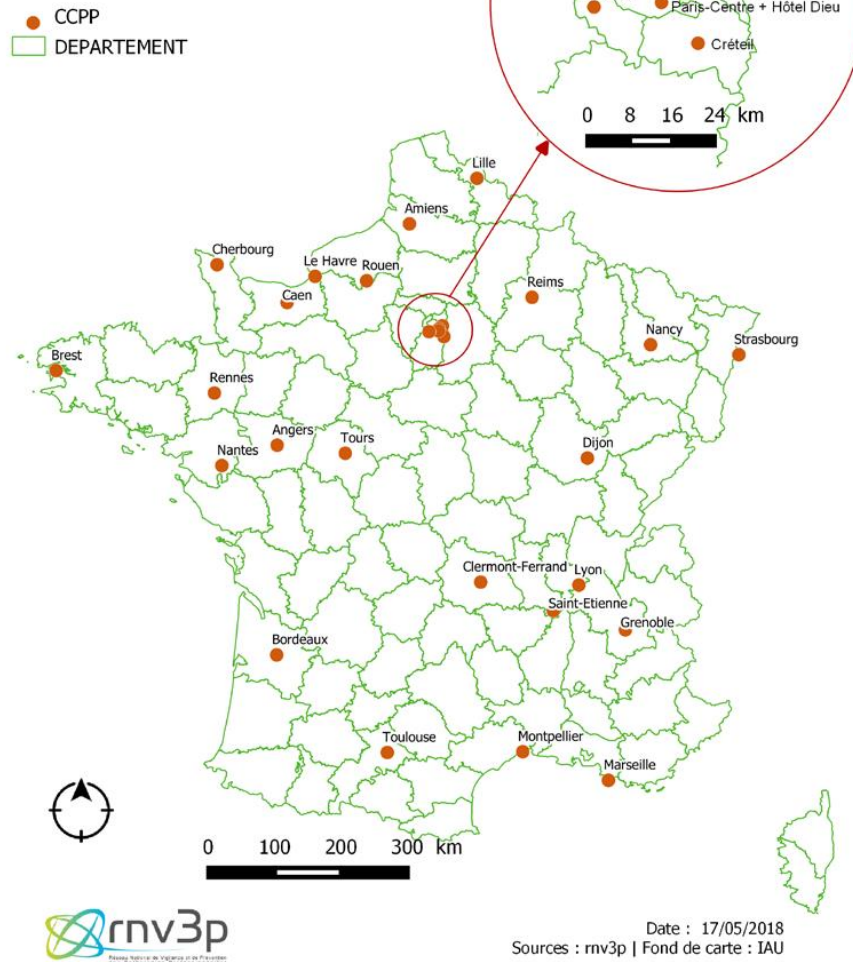


Figure 4.1 : Carte géographique des Centres de Consultations des Pathologies Professionnelles

Les objectifs du réseau sont d'assurer une veille sanitaire à plusieurs niveaux pour :

- › améliorer et harmoniser les pratiques de diagnostic des pathologies professionnelles et environnementales ;
- › détecter et décrire les situations professionnelles à risque en France pour guider les choix en matière d'évaluation des risques et d'études

épidémiologiques et contribuer avec la CNAM et les CARSAT à définir des actions de prévention ou de surveillance prioritaires;

- › repérer des risques sanitaires en santé au travail potentiellement émergents ou en recrudescence et émettre un signalement pour une vigilance renforcée auprès des centres ;
- › créer une plateforme d'échanges entre cliniciens et autres professionnels de santé au travail.

Chaque consultation réalisée par les médecins des CCPP est enregistrée dans le système informatique sous forme de données non nominatives et sécurisées (*cf Figure 4.2*). Pour chaque patient, une première partie du dossier est systématiquement rédigée à des fins administratives (*cf Annexe 1.1*). Ensuite, pour chaque consultation, un bordereau "Consultation" est créé (*cf Annexe 1.2*). A l'issue de tout entretien, le médecin expert remplit un bordereau "Problème de Santé au Travail (PST)" (*cf Annexe 1.3*) dans lequel il établit le lien éventuel (imputabilité) entre les expositions professionnelles et la pathologie à l'origine de la consultation. Tout dossier codé est enfin validé par un médecin sénior.

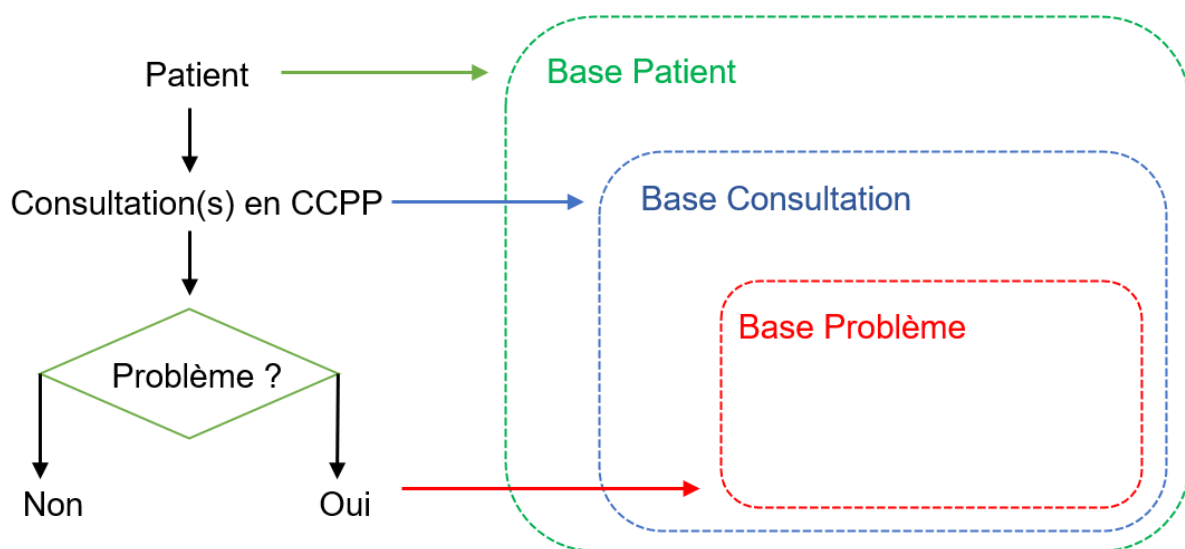


Fig 4.2: Alimentation des données du RNV3P

Les codes sont standardisés et sélectionnés à partir de thésaurus qui correspondent à différentes classifications :

- la Classification Internationale des Maladies (CIM10), établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), utilisée pour coder les pathologies ;
- le thésaurus des expositions professionnelles, utilisée pour coder les expositions, élaboré par un groupe de travail de différents partenaires du RNV3P ;
- la Classification Internationale Type des Professions de 2007 (CITP 08), établie par le Bureau International du Travail (BIT), utilisée pour décrire le poste de travail,
- la Nomenclature des Activités Françaises instaurée par le décret n° 2007-1888 du 26 décembre 2007 (NAF 08), employée pour coder le secteur d'activité de chaque patient.

4.2 Analyse descriptive des données du RNV3P

4.2.1 Méthodes et outils

Avec la collaboration de l'animatrice informatique du RNV3P, une extraction de la base de données de tous les dossiers contenant un PST en lien avec les codes CIM-10 C22 (tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques), C23 (tumeur maligne de la vésicule biliaire) et C24 (tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées) a été réalisée en mai 2021. Un total de 78 PST répondant aux critères de recherche a été retrouvé dans le réseau. L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse purement descriptive des données issues de cette base informatique pour donner un aperçu de la situation nationale en termes d'expositions professionnelles en lien avec ces types de cancer chez les patients vus dans les CCPP.

4.2.2 Analyse descriptive

Sur les 78 PST répondant aux critères de recherches, seulement 76 ont été retenus pour l'analyse descriptive : 2 patients ont été exclus car les informations disponibles dans le mémo clinique suggéraient des erreurs de codage de la pathologie qui ne correspondaient donc pas aux catégories sélectionnées (notamment un cancer du pancréas et un angiosarcome de la rate).

4.2.2.1 Caractéristiques des patients

Un total de 76 patients a été vu en consultation auprès d'un centre CCPP entre 2001 et 2019. Les consultations ont été réalisées sur 23 CCPP différents. L'âge moyen des patients ayant bénéficié d'une consultation pour cancer hépatique ou des voies biliaires est de 64 ans \pm 11 ans. Le plus jeune avait 41 ans et le plus âgé 88 ans au moment de la consultation.

Parmi les 76 patients retenus 67 étaient des hommes (88%) et 9 étaient des femmes (12%).

Environ la moitié des patients avait été adressée au centre de pathologie professionnelle par un médecin hospitalier (51%). Dans les autres cas, à l'origine de la demande de consultation il y avait un médecin généraliste (18%), le patient lui-même (11%), le médecin du travail (5%) et le médecin-conseil (4%). Un seul patient avait été adressé par un médecin spécialiste non hospitalier et enfin 7 patients ont été adressés par d'autres moyens.

Au moment de la consultation 42 patients étaient retraités (55 %), 6 patients étaient décédés (8 %), 10 étaient inactifs (13%), 17 étaient encore en activité (22%) et en particulier parmi eux 15 étaient salariés et 2 indépendants. Le statut professionnel au moment de la consultation d'un seul patient était inconnu.

Le motif de la consultation était pour la majorité des cas (71 patients soit 93%) le diagnostic d'une origine professionnelle de leur pathologie. Un seul patient a consulté pour le diagnostic de pathologie environnementale. Les autres cas ont été vu en

entretien dans le cadre d'une surveillance systématique (1 patient), d'un interrogatoire professionnel (2 patients) ou d'une expertise (3 patients).

Parmi l'échantillon étudié, 69 patients consultaient pour une tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques (91%) et 7 pour une tumeur maligne des voies biliaires (9 %). Aucun cas de tumeur maligne de la vésicule biliaire a été retrouvé dans la base de données du RNV3P. Les PST identifiés étaient 19 CHC, 9 angiosarcomes du foie, 34 tumeurs malignes du foie sans précision, 7 carcinomes du canal biliaire intrahépatique, 6 tumeurs malignes des voies biliaires sans précision et une tumeur maligne de l'ampoule de Vater (*cf Tableau 4.1*).

Le poste de travail occupé au moment de l'exposition analysée était renseigné dans 74 dossiers sur 76. Les domaines inclus étaient variés: métiers qualifiés de l'industrie et de l'artisanat (30 %), conducteurs d'installation et de machines et ouvriers de l'assemblage (28%), professions intermédiaires des sciences et des techniques et de la santé (14%), professions élémentaires (aide de ménage à domicile et manœuvre des mines du bâtiment et des travaux publics) (8%), professions intellectuelles et scientifiques (7%), agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture de la sylviculture et de la pêche (7%), employés de type administratif (3%), personnels de service direct aux particuliers, commerçants et vendeurs (3%), directeurs et cadres de direction (1 %)

Tableau 4.1: Pathologies observées

Groupe pathologie		%	n	Pathologie		n
C22-Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques		91%	69	C22.0-Carcinome hépatocellulaire		19
				C22.1-Carcinome du canal biliaire intrahépatique		7
				C22.3-Angiosarcome du foie		9
				C22.9-Tumeur maligne du foie, sans précision		34
C24-Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées		9%	7	C24.1-Tumeur maligne de l'ampoule de Vater		1
				C24.9-Tumeur maligne des voies biliaires, sans précision		6

4.2.2.2 Caractéristiques des expositions

Parmi les 76 problèmes de santé au travail relatifs à un cancer hépatique ou des voies biliaires, 47 (62 %) ont été conclus comme étant une « pathologie professionnelle », c'est-à-dire comme une pathologie pour laquelle une imputabilité au minimum faible a été codée pour au moins une exposition professionnelle ; on parle alors de pathologie en relation avec le travail (PRT). Pour 29 patients (38%) le PST a été conclu comme « ni professionnel, ni environnemental », c'est-à-dire que l'expert a estimé que les expositions tant professionnelles que environnementales identifiées n'avaient pas de lien avec la pathologie.

Au sein des 47 PRT, 30 différentes nuisances professionnelles ayant une imputabilité faible, moyenne ou forte ont été retenues. Les nuisances codées avec une imputabilité forte étaient le chlorure de vinyle (6 cas), l'éthanol (1 cas) et le 2-propanol (1 cas). Les expositions auxquelles une imputabilité moyenne a été attribuée étaient le chlorure de vinyle (5 cas) le trichloréthylène (4 cas) les amines aromatiques (1 cas) et les pesticides (2 cas). D'autres expositions ont été décrites et identifiées comme des nuisances avec une imputabilité faible ou douteuse (*cf Tableau 4.3 et 4.4*).

Nuisances identifiées	n cas	Pas de relation	Niveau d'imputabilité		
			Faible	Moyen	Fort
arsenic	1	1			
nickel	1	1			
osmium	1	1			
plomb	1	1			
dichlorure de carbonyle	1		1		
azote	1	1			
acide nitrique	1		1		
phosphore	1	1			
acide sulfurique	2	1	1		
hexane	1		1		
1,1,1-trichloroethane	1		1		
chloroethylene	13		2	5	6
trichloroethylene	12	3	5	4	
benzene	3	1	2		
toluene	2	1	1		
styrene	1	1			
hydrocarbure aromatique polycyclique	5	2	3		
alcool et polyalcool aliphatique	2	2			
ethanol	2	1			1
2-propanol	1				1
ether de glycol	1		1		
acetone	1		1		
methylisobutylcetone	1		1		
acetate de vinyle	1	1			
autre acetate	1	1			
cypermethrine	1	1			
derive organophosphore	1	1			
glyphosate	1	1			
derive nitrose d'amine aliphatique	2	1	1		
amine aromatique	1			1	
cyanate et isocyanate	1	1			
dimethylsulfoxyde	1		1		
schistosoma mansoni	1		1		
tabac	1	1			
silice cristalline	1	1			
amiante (fibre)	12	10	2		
rayonnement ionisant	1	1			
poussiere de metaux durs carbures metalliques	1	1			
fumees et gaz de soudage	4	3	1		
peinture, vernis, laque, mastic	4	2	2		
adhesif, colle/adhesif, colle pour PVC	2	1	1		
resine epoxydique	1		1		
solvant, diluant	11	5	6		
matiere plastique, caoutchouc	5	3	2		
matiere colorante	1		1		
noir de carbone	2	2			
huile, graisse et fluide d'usinage industriel	2	1	1		
diesel gaz d'echappement	1	1			
produit capillaire/autre produit de coiffage	2	2			
cire depilatoire	1	1			
produit pesticide	6		4	2	
solution acide	1	1			
coton (fibre)	1		1		

Tableau 4.2: Liste de la totalité des nuisances identifiées parmi les 76 problèmes de santé au travail analysés

Parmi les 47 problèmes de santé au travail pour lesquels un lien avec des expositions professionnelles a été évoqué, 15 déclarations en maladie professionnelle (DMP) (32 %) ont été conseillées par les médecins experts : 6 déclarations ont été conseillées au titre d'un tableau de maladie professionnelle et notamment 5 déclarations au titre du tableau 52 du régime général et une déclaration au titre du tableau 52 bis du régime général. Il s'agissait de 5 cas d'angiosarcome hépatique et 1 cas de CHC chez des patients exposés au chlorure de vinyle ayant tous travaillé dans l'industrie chimique comme conducteurs de machines (5 patients) ou techniciens de science (1 patient) (*cf tableaux 4.4 et 4.5*). 9 patients ont reçu le conseil de déclarer leur pathologie au titre de l'alinéa 7 de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale (maladie professionnelle hors tableau) : 7 cas de CHC et 2 cas de cancers de voies biliaires respectivement intrahépatique et extrahépatique. Les expositions imputables retrouvées chez ces patients étaient le chlorure de vinyle, le trichloréthylène et les hydrocarbures aromatiques polycycliques pour le CHC, l'éthanol, le 2-propanol et des produits adhésifs pour les cancers des voies biliaires (*cf Tableau 4.3*).

Nuisance identifiée	n cas	niveau d'imputabilité		
		fort	moyen	faible
chloroethylene	10	6	4	
hydrocarbure aromatique polycyclique	1			1
adhesif, colle	1			1
trichloroethylene	2		2	
ethanol	1	1		
2-propanol	1	1		

Tableau 4.3: Liste des nuisances imputables aux problèmes de santé au travail pour lesquelles une déclaration en maladie professionnelle a été conseillée

Dans 66 % de PRT (31 patients), la DMP n'a pas été conseillée par le médecin expert à cause des données cliniques insuffisantes (45%) ou données scientifiques insuffisantes (55%) (cf Tableau 4.4).

Motif	Nuisance identifiée	n cas	niveau d'imputabilité	
			moyen/fort	faible
Données cliniques insuffisantes	solvant organique	3		3
	ether de glycol	1		1
	trichloroethylene	2	1	1
	chloroethylene	2	1	1
	plastique thermodurcissable polychlorure de vinyle/ PVC	2		2
	hydrocarbure aromatique polycyclique	1		1
	produit pesticide	6	2	4
	coton (fibre)	1		1
	matiere colorante	1		1
Données scientifiques insuffisantes	amiante (fibre)	2		2
	trichloroethylene	5	1	4
	toluene	1		1
	solvant, diluant	3		3
	benzene	2		2
	peinture, vernis, laque, mastic	1		1
	1,1,1-trichloroethane	1		1
	chloroethylene	1		1
	autre nitrosamine aliphatique	1		1
	amine aromatique	1	1	0
	hexane	1		1
	acetone	1		1
	acide nitrique	1		1
	schistosoma mansoni	1		1
	hydrocarbure aromatique polycyclique	1		1
	huile de coupe, fluide d'usinage	1		1
	methylisobutylcetone	1		1
	acide sulfurique	1		1
	dichlorure de carbonyle	1		1
	dimethylsulfoxyde	1		1
resine epoxydique	1		1	
fumee et gaz de soudage	1		1	

Tableau 4.4: Liste des nuisances imputables aux pathologies en relation avec le travail (PRT) pour lesquelles la déclaration en MP n'a pas été conseillée.

Pour 9 patients, l'exposition aux nuisances imputables au PRT était présente dans l'entreprise employant actuellement le salarié. Dans 79% des cas (37 patients), il s'agissait en revanche d'expositions professionnelles dans une entreprise ayant employé antérieurement le salarié.

Au sein des 47 PRT, la majorité des patients (72%) travaillaient dans le domaine de l'industrie manufacturière et plus précisément dans l'industrie chimique (38%) au moment de l'exposition imputable au PST (*cf Tableau 4.5*). Les postes de travail occupés par les patients au moment de l'exposition imputable au PRT sont précisés dans le *Tableau 4.6*.

Tableau 4.5: secteurs d'activité en lien avec l'exposition imputable aux 47 pathologies en relation avec le travail (PRT)

Section	%	n	Division	n	Sous classe	n	DMP		
Agriculture, sylviculture et pêche	4%	2	Culture et production animale, chasse et services annexes	2	Elevage de bovins (NAF-93)	1	1		
					Chasse, piégeage et services annexes	1	1		
Industries extractives	9%	4	Extraction d'hydrocarbures	4	Extraction de pétrole brut	2	2		
					non spécifié	2	1		
					Industries alimentaires	1	Fabrication d'aliments pour animaux de ferme	1	1
					Fabrication de textiles	1	Ennoblement textile	1	1
Industrie manufacturière	72%	34	Industrie chimique	18	Fabrication de vêtements de dessous	1	1		
					Fabrication d'emballages en papier	1	1		
					Imprimerie et reproduction d'enregistrements	1	Autre imprimerie (labeur)	1	1
					Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base n.c.a.	2	2		
					Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	3	3		
					Fabrication de matières plastiques de base	6	6		
					Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	2	2		
					Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	1	1		
					Fabrication de parfums et de produits pour la toilette	1	1		
					Fabrication d'autres produits chimiques n.c.a.	1	1		
non spécifié	2	1							
Industrie pharmaceutique	38%	1	Industrie pharmaceutique	1	Fabrication de préparations pharmaceutiques	1	1		
					Fabrication et rechapage de pneumatiques	1	1		
					Fabrication d'emballages en matières plastiques	1	1		
					Fonderie de métaux légers	1	1		
					Fabrication d'autres produits métalliques n.c.a.	1	1		
					Fabrication de matériel d'installation électrique	1	1		
					Fabrication de machines diverses d'usage général	1	1		
					Fabrication d'autres équipements automobiles	1	1		
					Fabrication d'articles de sport	1	1		
					non spécifié	2	1		
Construction	6%	3	Réparation et installation de machines et d'équipements	2	Réparation d'ouvrages en métaux	1	1		
					Installation de structures métalliques, chaudronnées et de tuyauterie	1	1		
					Construction d'autres bâtiments	1	1		
Transports et entreposage	4%	2	Entreposage et services auxiliaires des transports	2	Travaux de peinture et vitrerie	2	2		
					Manutention portuaire	2	2		
Activités immobilières	2%	1	Activités immobilières	1	Location de logements	1	1		
					1	1			

DMP = nombre déclarations en maladie professionnelles conseillées

Tableau 4.6: postes de travail en lien avec l'exposition imputable aux 46 pathologies en relation avec le travail (PRT)
(manque de données pour 1 patient)

Grand groupe	%	n	Sous-grand groupe	n	Groupe de base	n	DMP
Professions intellectuelles et scientifiques	2%	1	Spécialistes de la santé	1	Spécialistes de la santé	1	
Professions intermédiaires	15%	7	Professions intermédiaires des sciences et techniques	6	Techniciens des sciences chimiques et physiques	3	1
			Professions intermédiaires de la santé	1	Techniciens en chimie industrielle	1	
Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche	7%	3	Agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture commerciale	3	Conducteurs d'installations de raffinage de pétrole et de gaz naturel	2	1
			Métiers qualifiés du bâtiment et assimilés, sauf électriciens	4	Techniciens et assistants pharmaciens et préparateurs en pharmacie	1	
			Métiers qualifiés de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés	6	Agriculteurs et ouvriers qualifiés, cultures de plein champ	1	
Métiers qualifiés de l'industrie et de l'artisanat	26%	12	Métiers qualifiés de l'imprimerie	2	Eleveurs et ouvriers qualifiés de l'élevage de bétail	1	
			Conducteurs de machines et d'installations fixes	13	Agriculteurs et ouvriers qualifiés des cultures et de l'élevage à but commercial	1	
Conducteurs d'installations et de machines, et ouvriers de l'assemblage	39%	18	Ouvriers de l'assemblage	4	Maçons	1	
			Conducteurs de véhicules et d'engins lourds de levage et de manoeuvre	1	Peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints	1	
			Aides de ménage	1	Soudeurs et oxycoupeurs	3	
Professions élémentaires	11%	5	Manoeuvres des mines, du bâtiment et des travaux publics, des industries manufacturières et des transports	4	Tôliers-chaudronniers	2	
					Outils et assimilés	1	1
					Régleurs et conducteurs de machines-outils	1	
					Mécaniciens et réparateurs de machines agricoles et industrielles	1	
					Compositeurs et préparateurs en forme imprimante et assimilés	1	
					Imprimeurs	1	
					Conducteurs d'installations de transformation et de traitement des métaux	1	
					Conducteurs d'installations et de machines de traitement chimique	6	5
					Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en caoutchouc	1	
					Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en matières plastiques	3	2
					Conducteurs de machines à blanchir, à teindre et à nettoyer les tissus	1	
					Conducteurs de machines et d'installations fixes non classés ailleurs	1	1
					Monteurs en construction mécanique	1	
					Monteurs d'appareils électriques et électroniques	1	
					Monteurs et assembleurs non classés ailleurs	2	2
					Conducteurs de chariots élévateurs	1	
					Aides de ménage à domicile	1	1
					Manoeuvres des industries manufacturières non classés ailleurs	1	1
					Manutentionnaires	3	3

DMP = nombre déclarations en maladie professionnelle conseillées

Partie 5 : Discussion et conclusion

5.1 Discussion

L'échantillon étudié issu de l'extraction des données du RNV3P était modeste : de 2001 à 2019 seulement 76 patients présentant un cancer hépatique ou des voies biliaires ont été vus par des médecins spécialistes en maladies professionnelles auprès d'un des CCPP de France. Ce faible nombre de consultations est probablement en lien avec le fait que peu de patients sont adressés dans les services de Pathologie Professionnelle. En effet, les facteurs de risque professionnels sont mal connus par les cliniciens qui prennent en charge ces patients et d'autres facteurs de risque sont généralement mis en avant pour ces cancers. Ce qui peut également expliquer le nombre restreint de déclaration en maladie professionnelle (*cf Tableau 3.1*).

Nous avons par ailleurs constaté qu'au sein des CCPP, une déclaration en maladie professionnelle a été conseillée par le médecin expert seulement dans 32% de cas (15 patients) et notamment pour des expositions professionnelles au chlorure de vinyle (10 patients), nuisance pour laquelle existent des preuves scientifiques relativement à sa cancérogénicité et qui est classée par le CIRC parmi les cancérogènes avérés au niveau hépatique.

En effet, pour les autres nuisances, comme mis en évidence par la synthèse des données de la littérature actuelle réalisée dans cette thèse, les connaissances scientifiques sont encore limitées. De plus, les facteurs de risque extraprofessionnels, très répandus dans la population générale (dont tabac et alcool), peuvent entraver la reconnaissance en MP hors tableau : un lien direct et essentiel entre l'exposition professionnelle et la pathologie sera difficilement démontré en CRRMP si la présence d'un des facteurs de risque connus est retrouvée.

Au sein des PRT en lien avec des expositions au chlorure de vinyle (13 patients), une DMP a été conseillée à 10 patients et notamment une déclaration au titre du tableau 52 et 52 bis du régime général a été proposée à 6 d'entre eux. Les 4 autres patients ont reçu le conseil de réaliser une DMP hors tableaux. Dans ce cadre, nous n'avons pas pu établir, à partir des données disponibles notamment à cause de l'absence d'un mémo clinique, les raisons pour lesquelles une reconnaissance hors tableau a été proposée. Dans 3 autres cas la DMP n'a pas été conseillée : dans 2 cas les données cliniques ont été jugées insuffisantes pour justifier d'une DMP et enfin dans un cas les données scientifiques ont été jugées insuffisantes (cholangiocarcinome).

Pour 4 autres patients les médecins ont estimé que leur pathologie était en lien avec des expositions professionnelles et notamment des expositions aux solvants (le trichloréthylène pour 2 patients et l'éthanol et le 2-propanol pour 1 patient) ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (1 patient). Au vu de notre synthèse des données de la littérature, en dehors du trichloréthylène, ces facteurs ont une présomption de lien avec les cancers hépatobiliaires faible voire inexistante.

Les nuisances les plus récurrentes signalées au niveau du réseau étaient les expositions au chlorure de vinyle et la fabrication de matières plastiques (17 patients), aux solvants (27 patients), aux pesticides (5 patients) et à l'amiante (12 patients), ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature. Parmi les solvants, celui qui a été le plus rapporté était le trichloréthylène (12 patients exposés).

Par ailleurs, nous avons constaté que, pour plus de la moitié des patients (49 sur 76), aucune ou 1 seule exposition a été renseignée. Il est possible que certaines informations concernant d'autres expositions aient pu être omises à cause de

l'absence de données dans la littérature, ce qui pourrait avoir un impact sur l'émergence de nouveaux liens.

5.2 Conclusion

Le travail présenté dans cette thèse met en évidence le fait que les connaissances sur une possible origine professionnelle des cancers du foie et des voies biliaires restent à ce jour encore limitées. Par ailleurs, les facteurs de risques extraprofessionnels étant multiples (infection VHB, VHC, alcool, syndrome métabolique, tabac) et très répandus dans la population générale, il résulte difficile de faire la part entre ces facteurs et d'autres expositions. D'où également la difficulté pour les patients de pouvoir obtenir une reconnaissance en maladie professionnelle pour de telles affections en dehors des tableaux de MP. Cependant, il existe 3 facteurs de risque professionnels (chlorure de vinyle, arsenic et virus de l'hépatite B et C) pour lesquels des tableaux de MP existent, mais le nombre de DMP reste infime (14 reconnaissances en 15 ans), peut être en raison de la maîtrise des expositions, mais aussi probablement par méconnaissance du lien entre ces expositions professionnelles et ces types de cancers.

Dans la littérature, à l'heure actuelle, une présomption de lien forte a été retrouvée entre cancer hépatique et expositions professionnelles au chlorure de vinyle et au plutonium et entre cholangiocarcinome et expositions au 1,2-dichloropropane. De plus, une présomption de lien moyenne a été retrouvée entre les expositions à l'arsenic, le

trichloréthylène et le DDT et les cancers hépatocellulaires et entre les expositions au plutonium et les cholangiocarcinomes. Une présomption de lien moyenne a été mise en évidence également entre les expositions professionnelles à l'amiante et le cancer hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique.

La confirmation et la mise en évidence de présomptions fortes et moyennes de liens entre ces cancers et l'exposition à des nuisances professionnelles, doivent orienter les actions en santé travail vers une meilleure protection des salariés.

Par ailleurs, il existe peu d'évidences scientifiques sur une corrélation étiologique entre ces types de pathologies et d'autre nuisances professionnelles.

Des études complémentaires et notamment concernant les expositions professionnelles aux solvants et aux pesticides, nuisances qui ressortent le plus au niveau du RNV3P en lien avec ce type de PST, pourraient favoriser l'évolution de connaissances. Les futures analyses devraient également examiner les sous-types histologiques spécifiques des cancers hépatobiliaires. En effet, dans la littérature actuelle, nombreuses études regroupent les cancers du foie et de voies biliaires dans la même catégorie, ce qui rend impossible de faire la part entre le risque attribuable aux facteurs professionnels pour chaque type de cancer.

En conclusion, ce travail de thèse souligne l'importance de réévaluer périodiquement les connaissances dans ce domaine, dans le but d'en assurer la mise à jour et aider les médecins du travail dans leur pratique de préventeurs, afin de rechercher et maîtriser les facteurs de risques professionnels en lien avec ces pathologies graves.

Bibliographie

1. Cancer du foie (CHC). AFEF - Société Française d'Hépatologie.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019
3. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. avr 2019
4. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. avr 2016;64(1 Suppl):S84-101.
5. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. J Natl Cancer Inst. 7 oct 2009;101(19):1348-55.
6. Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primer. 7 juin 2018;4:18035.
7. IARC. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol. 83. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004
8. CIRC. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. 2018;
9. Cancer du foie (CHC) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.
10. Lim C, Salloum C, Luciani A, Compagnon P, Feray C, Calderaro J, et al. Tumeurs hépatiques malignes primitives rares. avr 2016
11. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip J-M, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: A French population-based study. J Hepatol. févr 2011;54(2):306-10.
12. Malka D, Bernardini D, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Coriat R, De Baère T, et al. Cancer des voies biliaires. Thésaurus Natl Cancérologie Dig TNCD. 16 déc 2019;chapitre 8.

13. Prioux-Klotz C, Gelli M. Cholangiocarcinome intrahépatique, hilair et de la vésicule biliaire. mars 2020
14. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. déc 2013;145(6):1215-29.
15. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol*. 14 févr 2019;25(6):659-71.
16. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist*. mai 2016;21(5):594-9.
17. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, Fabris L, Fava G, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the « Cholangiocarcinoma » committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. janv 2011;43(1):60-5.
18. Taylor-Robinson S, Toledano M, Arora S, Keegan T, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut*. juin 2001;48(6):816-20.
19. Lefort C, Napoléon B. Tumeurs de l'ampoule de Vater. mars 2007
20. Inserm. Expertise collective - Pesticides et effets sur la santé. 2021.
21. Malaker HS, McLaughlin JK, Malaker BK, Stone BJ, Weiner JA, Ericsson JL, et al. Biliary tract cancer and occupation in Sweden. *Br J Ind Med*. avr 1986;43(4):257-62.
22. Kuzmickiene I, Didziapetris R, Stukonis M. Cancer Incidence in the Workers Cohort of Textile Manufacturing Factory in Alytus, Lithuania. *J Occup Environ Med*. févr 2004;46(2):147-53.
23. Chang C-K, Astrakianakis G, Thomas DB, Seixas NS, Ray RM, Gao DL, et al. Occupational exposures and risks of liver cancer among Shanghai female textile workers—a case-cohort study. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2006;35(2):361-9.
24. Chang C-K, Astrakianakis G, Thomas DB, Seixas NS, Camp JE, Ray RM, et al. Risks of biliary tract cancer and occupational exposures among Shanghai women textile workers: a case-cohort study. *Am J Ind Med*. août 2006;49(8):690-8.

25. Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med.* juill 2013;70(7):508-10.
26. Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, Kubo S, Uehara S, Hayashi T, et al. Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med.* 1 août 2016;73(8):545-52.
27. Yamada K, Kumagai S, Kubo S, Endo G. Chemical exposure levels in printing and coating workers with cholangiocarcinoma (third report). *J Occup Health.* 25 déc 2015;57(6):565-71.
28. Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, Kauppinen T, Pukkala E, Sparén P, et al. Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med.* déc 2013;70(12):828-30.
29. Okamoto E, Kikuchi K, Endo G. Prevalence of Bile Duct Cancer among Printing Industry Workers in Comparison with Other Industries. *J Occup Health.* 2013;55(6):511-5.
30. Ahrens W, Merletti F, Mirabelli D. Biliary tract cancer in male printers and typesetters in the European rare cancer case-control study. *Occup Environ Med.* 1 août 2014;71(8):591-2.
31. IARC. Vinyl chloride. In: *Chemical Agents and Related Occupations.* Lyon, France; 2012. p. 451-73.
32. Infante PF, Petty SE, Groth DH, Markowitz G, Rosner D. Vinyl Chloride Propellant in Hair Spray and Angiosarcoma of the Liver among Hairdressers and Barbers: Case Reports. *Int J Occup Environ Health.* 1 janv 2009;15(1):36-42.
33. Pukkala PE, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.* 1 janv 2009;48(5):646-790.
34. Chen R, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev.* 1998;22(6):533-9.
35. Johnson ES, Cardarelli K, Jadhav S, Chedjieu IP, Faramawi M, Fischbach L, et al. Cancer mortality in the meat and delicatessen departments of supermarkets (1950-2006). *Environ Int.* avr 2015;77:70-5.
36. Porru S, Placidi D, Carta A, Gelatti U, Ribero ML, Tagger A, et al. Primary liver cancer and occupation in men: A case-control study in a high-incidence area in northern Italy. *Int J Cancer.* 2001;94(6):878-83.

37. Ahrens W, Mambetova C, Bourdon-Raverdy N, Llopis-González A, Guénel P, Hardell L, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting compounds and biliary tract cancer among men. *Scand J Work Environ Health*. oct 2007;33(5):387-96.
38. Kubo, Nakanuma, Takemura. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. 2014
39. Cancer et environnement. Chlorure de vinyle et risque de cancer Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/304-Chlorure-de-vinyle.ce.aspx>
40. INRS. Chlorure de vinyle (FT 184). Généralités - Fiche toxicologique.
41. IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42. Vol. Supplement 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987.
42. IARC. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Vol. 97. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
43. Block JB. Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *JAMA*. 1 juill 1974;229(1):53-4.
44. Creech JL, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. mars 1974;16(3):150-1.
45. IARC. Some Anti-Thyroid and Related Substances, Nitrofurans and Industrial Chemicals. Vol. 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1974.
46. Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med*. nov 2000;57(11):774-81.
47. Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Gallagher AE. Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med*. oct 2017;74(10):709-16.
48. Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA, et al. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiol Camb Mass*. nov 2001;12(6):710-8.

49. Boffetta P, Donato F, Gouas D, da Costa AN, Abedi-Ardekani B, Hainaut P. Cancers of the Intestine, the Liver, and the Biliary Tract. In: Anttila S, Boffetta P, éditeurs. Occupational Cancers. Cham: Springer International Publishing; 2020
50. Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Coronary artery disease and cancer mortality in a cohort of workers exposed to vinyl chloride, carbon disulfide, rotating shift work, and o-toluidine at a chemical manufacturing plant. *Am J Ind Med.* avr 2014;57(4):398-411.
51. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health.* juin 2003;29(3):220-9.
52. Smulevich VB, Fedotova IV, Filatova VS. Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride. *Br J Ind Med.* févr 1988;45(2):93-7.
53. Laplanche A, Clavel-Chapelon F, Contassot JC, Lanouzière C. Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. The French VCM Group. *Br J Ind Med.* févr 1992;49(2):134-7.
54. Thériault G, Allard P. Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* oct 1981;23(10):671-6.
55. Weber H, Reinl W, Greiser E. German investigations on morbidity and mortality of workers exposed to vinyl chloride. *Environ Health Perspect.* oct 1981;41:95-9.
56. Wong R-H, Chen P-C, Du C-L, Wang J-D, Cheng T-J. An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med.* juin 2002;59(6):405-9.
57. Huang M. Epidemiological investigation on occupational malignant tumor in workers exposed to vinyl chloride. In: Ministry of Public Health of China. National epidemiological study on eight occupational cancers (1982–1984). Beijing Minist Public Health China. 1996;p 86-98.
58. Pirastu R, Chellini E, Carnevale F, Santis MD. Indagine epidemiologica sui lavoratori di Porto Marghera esposti a cloruro di vinile nelle fasi di produzione, polimerizzazione e insacco. *Rapp ISTISAN 9722.* 1997;44.
59. Fedeli U, Girardi P, Gardiman G, Zara D, Scozzato L, Ballarin MN, et al. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med.* janv 2019;62(1):14-20.
60. Wong R-H, Chen P-C, Wang J-D, Du C-L, Cheng T-J. Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med.* avr 2003;45(4):379-83.

61. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, Magarotto G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect.* août 2004;112(11):1188-92.
62. Chen R, Seaton A. A meta-analysis of mortality among workers exposed to organic solvents. *Occup Med Oxf Engl.* oct 1996;46(5):337-44.
63. IARC. 1,2-dichloropropane. In: *Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture.* 2017. p. 141-75.
64. ECHA. 1,2-dichloropropane - Substance Information.
65. IARC. *Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture.* Vol. 110. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
66. Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, et al. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health.* mai 2015;57(3):230-6.
67. IARC. dichloromethane. In: *Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture.* 2017. p. 177-255.
68. Matsumoto M, Umeda Y, Take M, Nishizawa T, Fukushima S. Subchronic toxicity and carcinogenicity studies of 1,2-dichloropropane inhalation to mice. *Inhal Toxicol.* juill 2013;25(8):435-43.
69. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichloropropane (Propylene Dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* août 1986;263:1-182.
70. Ministry of Health, Labour and Welfare. Biliary tract cancer cases at printing plants in Japan. 2013.
71. Dekant W, Jean P, Arts J. Evaluation of the carcinogenicity of dichloromethane in rats, mice, hamsters and humans. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* mars 2021;120:104858.
72. Liu T, Xu Q, Zhang C, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC.* déc 2013;24(12):2037-49.
73. Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J. Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med.* févr 2013;55(2):198-208.

74. IARC. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents. Vol. 106. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014
75. Alexander DD, Kelsh MA, Mink PJ, Mandel JH, Basu R, Weingart M. A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and liver cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. nov 2007;81(2):127-43.
76. Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyrrönen P, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med*. juin 2013;70(6):393-401.
77. Hansen J, Sallmén M, Seldén AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 19 juin 2013;105(12):869-77.
78. Lynge E, Thygesen L. Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. avr 1990;16(2):108-12.
79. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol*. janv 2003;13(1):50-6.
80. Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR. Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med*. oct 2011;68(10):709-16.
81. Seldén AI, Ahlborg G. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. avr 2011;84(4):435-43.
82. Silver SR, Pinkerton LE, Fleming DA, Jones JH, Allee S, Luo L, et al. Retrospective cohort study of a microelectronics and business machine facility. *Am J Ind Med*. avr 2014;57(4):412-24.
83. IARC. Some Industrial Chemicals. Vol. 77. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2000
84. IARC. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Vol. 82. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002
85. IARC. Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. Vol. 56. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1993.

86. Autrup JL, Schmidt J, Autrup H. Exposure to aflatoxin B1 in animal-feed production plant workers. *Environ Health Perspect*. mars 1993;99:195-7.
87. Kauppinen T, Riala R, Seitsamo J, Hernberg S. Primary liver cancer and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18(1):18-25.
88. Alavanja MC, Malke H, Hayes RB. Occupational cancer risk associated with the storage and bulk handling of agricultural foodstuff. *J Toxicol Environ Health*. 1987;22(3):247-54.
89. Viegas S, Veiga L, Malta-Vacas J, Sabino R, Figueredo P, Almeida A, et al. Occupational exposure to aflatoxin (AFB₁) in poultry production. *J Toxicol Environ Health A*. 2012;75(22-23):1330-40.
90. Saad-Hussein A, Beshir S, Moubarz G, Elserougy S, Ibrahim MIM. Effect of occupational exposure to aflatoxins on some liver tumor markers in textile workers. *Am J Ind Med*. juill 2013;56(7):818-24.
91. IARC. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Vol. 100C. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
92. Auerbach O, Conston AS, Garfinkel L, Parks VR, Kaslow HD, Hammond EC. Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. *Chest*. févr 1980;77(2):133-7.
93. Grosso F, Croce A, Libener R, Mariani N, Pastormerlo M, Maconi A, et al. Asbestos fiber identification in liver from cholangiocarcinoma patients living in an asbestos polluted area: a preliminary study. *Tumori J*. 1 oct 2019;105(5):404-10.
94. Miserocchi G, Sancini G, Mantegazza F, Chiappino G. Translocation pathways for inhaled asbestos fibers. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 24 jan 2008;7:4.
95. Manning CB, Vallyathan V, Mossman BT. Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol*. févr 2002;2(2-3):191-200.
96. Brandi G, Di Girolamo S, Farioli A, de Rosa F, Curti S, Pinna AD, et al. Asbestos: a hidden player behind the cholangiocarcinoma increase? Findings from a case-control analysis. *Cancer Causes Control CCC*. mai 2013;24(5):911-8.
97. Boulanger M, Morlais F, Bouvier V, Galateau-Salle F, Guittet L, Marquignon M-F, et al. Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. *Occup Environ Med*. 1 nov 2015;72(11):792-7.

98. Wu W-T, Lin Y-J, Li C-Y, Tsai P-J, Yang C-Y, Liou S-H, et al. Cancer Attributable to Asbestos Exposure in Shipbreaking Workers: A Matched-Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0133128.
99. Wu W-T, Lin Y-J, Shiue H-S, Li C-Y, Tsai P-J, Yang C-Y, et al. Cancer incidence of Taiwanese shipbreaking workers who have been potentially exposed to asbestos. *Environ Res*. juill 2014;132:370-8.
100. Farioli A, Straif K, Brandi G, Curti S, Kjaerheim K, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to asbestos and risk of cholangiocarcinoma: a population-based case-control study in four Nordic countries. *Occup Environ Med*. mars 2018;75(3):191-8.
101. World Health Organization (WHO). Exposure to arsenic: a major public health concern. Geneva, Switzerland; 2010
102. Hashim D, Boffetta P. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. *Ann Glob Health*. oct 2014;80(5):393-411.
103. IARC. Some Metals and Metallic Compounds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980
104. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 1988;1(8582):414-5.
105. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res*. 1 sept 1990;50(17):5470-4.
106. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*. juin 1999;54(3):186-93.
107. Rivara MI, Cebrián M, Corey G, Hernández M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health*. juin 1997;13(2-3):321-38.
108. Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. août 2008;17(8):1982-7.
109. Roth. Haemangioendothelioma of the liver after chronic arsenic intoxication. *Ger Zentralbl Allg Pathol Pathol Anat*. 1955;93:424-425.
110. Roth. Late consequences of chronic arsenicism in Moselle vine-dressers (Ger.). *Dtsch Med Wochenschr*. 1957;(82):211-7.

111. Park RM. Risk assessment for metalworking fluids and cancer outcomes. *Am J Ind Med.* mars 2018;61(3):198-203.
112. Bardin JA, Gore RJ, Wegman DH, Kriebel D, Woskie SR, Eisen EA. Registry-based case-control studies of liver cancer and cancers of the biliary tract nested in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Scand J Work Environ Health.* juin 2005;31(3):205-11.
113. IARC. Pentachlorophenol and Some Related Compounds. Vol. 117. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
114. IARC. DDT, Lindane, and 2,4-D. Vol. 113. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
115. IARC. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Vol. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1991.
116. IARC. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Vol. 112. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
117. de Graaf L, Boulanger M, Bureau M, Bouvier G, Meryet-Figuier M, Tual S, et al. Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environ Res.* 2 août 2021;203:111822.
118. Blair A, Malke H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health.* déc 1985;11(6):397-407.
119. Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect.* sept 2000;108(9):873-81.
120. Brown DP. Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants--an update. *Scand J Work Environ Health.* juin 1992;18(3):155-61.
121. Amoateng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med.* avr 1995;37(4):471-8.
122. Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31(1):39-45.
123. Schmeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, Ganry O, Llopis-González A, Guénel P, et al. Occupational exposure to pesticides and bile tract carcinoma in

- men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. sept 2010;21(9):1493-502.
124. Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, Perrier S, Belot A, Velten M, et al. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol*. août 2017;49:175-85.
125. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, Lynch CF, Louis LM, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after twenty years of follow-up. *Cancer Causes Control CCC*. avr 2019;30(4):311-22.
126. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect*. oct 2007;115(10):1406-14.
127. McGlynn KA, Abnet CC, Zhang M, Sun X-D, Fan J-H, O'Brien TR, et al. Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer. *J Natl Cancer Inst*. 19 juill 2006;98(14):1005-10.
128. Persson EC, Graubard BI, Evans AA, London WT, Weber J-P, LeBlanc A, et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane and risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1 nov 2012;131(9):2078-84.
129. Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res*. 15 oct 2005;65(20):9588-94.
130. Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder: a case-control study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. avr 2001;10(2):153-6.
131. Lerro CC, Hofmann JN, Andreotti G, Koutros S, Parks CG, Blair A, et al. Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis. *Int J Epidemiol*. 1 août 2020;49(4):1326-37.
132. World Health Organization (WHO). Rayonnements ionisants, effets sur la santé et mesures de protection.
133. IARC. Radiation. Vol. 100D. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
134. Shimizu Y, Schull WJ, Kato H. Cancer risk among atomic bomb survivors. The RERF Life Span Study. Radiation Effects Research Foundation. *JAMA*. 1 août 1990;264(5):601-4.

135. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* févr 1994;137(2 Suppl):S68-97.
136. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res.* oct 2003;160(4):381-407.
137. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst.* 19 mars 2008;100(6):428-36.
138. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* juill 2007;168(1):1-64.
139. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. *Radiat Res.* avr 2007;167(4):396-416.
140. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer.* janv 2009;100(1):206-12.
141. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Leuraud K, et al. Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiol Camb Mass.* janv 2018;29(1):31-40.
142. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, Ron E, Shilnikova NS, Khokhryakov VV, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer.* 2008;123(4):905-11.
143. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, Harrison J, Koshurnikova NA. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. *Health Phys.* août 2013;105(2):165-76.
144. Goerlitz DS, Blancato J, Ramesh A, Islam M, Graham GT, Revina V, et al. Somatic mutation signatures in primary liver tumors of workers exposed to ionizing radiation. *Sci Rep.* 3 déc 2019;9(1):18199.
145. Behjati S, Gundem G, Wedge DC, Roberts ND, Tarpey PS, Cooke SL, et al. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun.* 12 sept 2016;7:12605.

146. INRS (Institut national de recherche et de sécurité), IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire). Fiche Thorium-232. 2013
147. Sharp GB. The Relationship between Internally Deposited Alpha-particle Radiation and Subsite-specific Liver Cancer and Liver Cirrhosis: an Analysis of Published Data. *J Radiat Res (Tokyo)*. 1 déc 2002;43(4):371-80.
148. van Kaick G, Wesch H, Lührs H, Liebermann D, Kaul A. Neoplastic diseases induced by chronic alpha-irradiation--epidemiological, biophysical and clinical results of the German Thorotrast Study. *J Radiat Res (Tokyo)*. déc 1991;32 Suppl 2:20-33.
149. Andersson M, Vyberg M, Visfeldt J, Carstensen B, Storm HH. Primary liver tumors among Danish patients exposed to Thorotrast. *Radiat Res*. févr 1994;137(2):262-73.
150. Andersson M, Carstensen B, Storm HH. Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat Res*. juin 1995;142(3):305-20.
151. da Silva Horta J, da Silva Horta ME, Cayolla de Motta L, Tavares MH. Malignancies in Portuguese thorotrast patients. *Health Phys*. juill 1978;35(1):137-51.
152. Mori T, Kato Y. Epidemiological, pathological and dosimetric status of Japanese thorotrast patients. *J Radiat Res (Tokyo)*. déc 1991;32 Suppl 2:34-45.
153. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Lührs H, et al. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res*. déc 1999;152(6 Suppl):S64-71.
154. INRS. Radon en milieu de travail. 2020
155. IARC. Man-Made Mineral Fibres and Radon. Vol. 43. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1988.
156. Tomásek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V, Kunz E. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet Lond Engl*. 10 avr 1993;341(8850):919-23.
157. Darby SC, Whitely E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and Cancers Other Than Lung Cancer in Underground Miners: a Collaborative Analysis of 11 Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 mars 1995;87(5):378-84.

158. Kelly-Reif K, Sandler DP, Shore D, Schubauer-Berigan M, Troester MA, Nylander-French L, et al. Mortality and cancer incidence among underground uranium miners in the Czech Republic 1977-1992. *Occup Environ Med.* août 2019;76(8):511-8.
159. IARC. Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Vol. 80. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
160. IARC. Non-ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Vol. 102. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
161. Floderus B, Stenlund C, Persson T. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control CCC.* oct 1999;10(5):323-32.
162. Håkansson N, Floderus B, Gustavsson P, Johansen C, Olsen JH. Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup Environ Med.* 1 juill 2002;59(7):481-6.
163. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med.* mars 2003;45(3):305-15.

Annexes

Annexe 1 : Bordereaux de saisie

Annexe 1.1 : Bordereau PATIENT

nv3p	Fiche PATIENT - CCPP <i>(Remplir une nouvelle fiche lors de la première consultation du patient dans le centre et à mettre à jour à chaque consultation)</i>
-------------	--

Informations administratives du patient

N° Identifiants du patient : CHU : _____ CPP Lille: _____ National : _____	Nom de naissance du patient*	
	Nom usuel du patient <i>Si différent du nom de naissance</i>	
	Prénom du patient*	
	Genre*	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
	Date de naissance*	□□/□□/□□□□
	Lieu de naissance* - Commune : <i>Si né(e) à l'étranger, mettre le nom du pays</i>	_____
	Département : _____	Code □□□□
Adresse postale du patient <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____ _____ _____ Code Postal : □□□□□□ Commune _____	
Téléphone du patient	□□□.□□□.□□□.□□□.□□□	

Médecin du travail

☞ Service : Inter-Entreprise Autonome Inconnu

Nom, Prénom *	<input type="checkbox"/> Mme <input type="checkbox"/> M.
Service Santé au travail	Nom : _____
Adresse postale <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____ _____ Code Postal : □□□□□□ Commune _____
Téléphone 1 \ Téléphone 2	□□.□□□.□□□.□□□.□□□ \ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Portable \ Télécopie	☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□ ☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Adresse électronique	

Médecin correspondant : demandeur de la consultation

☞ Spécialité* :

Nom, Prénom *	<input type="checkbox"/> Mme <input type="checkbox"/> M.
Adresse postale <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____ _____ Code Postal : □□□□□□ Commune _____
Téléphone 1 \ Téléphone 2	□□.□□□.□□□.□□□.□□□ \ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Portable \ Télécopie	☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□ ☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Adresse électronique	

Autre médecin correspondant

☞ Spécialité* :

Nom, Prénom *	<input type="checkbox"/> Mme <input type="checkbox"/> M.
Adresse postale <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____ _____ Code Postal : □□□□□□ Commune _____
Téléphone 1 \ Téléphone 2	□□.□□□.□□□.□□□.□□□ \ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Portable \ Télécopie	☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□ ☎ □□□.□□□.□□□.□□□.□□□
Adresse électronique	

* : Information obligatoire

Annexe 2.1 : Bordereau CONSULTATION

rnv3p	Fiche CONSULTATION - CCPP (Remplir une nouvelle fiche lors de chaque consultation)		
Patient	N° Dossier :	Nom, prénom du patient :	N° :

Informations administratives de la consultation

Date de la consultation *	□□□/□□□/□□□□□□		
Médecins consultants	Nom, prénom (consultant) *		
	Nom, prénom (co-signataire)		
Spécialité médicale (appareil concerné)	<input type="checkbox"/> Addictologie <input type="checkbox"/> Allergologie <input type="checkbox"/> Cardiologie <input type="checkbox"/> Dermatologie <input type="checkbox"/> Endocrinologie	<input type="checkbox"/> Hématologie <input type="checkbox"/> Hépatogastroentérologie <input type="checkbox"/> Médecine Interne <input type="checkbox"/> Neurologie <input type="checkbox"/> Ophtalmologie	<input type="checkbox"/> Oto-rhino-laryngologie <input type="checkbox"/> Pneumologie <input type="checkbox"/> Psychiatrie <input type="checkbox"/> Rhumatologie <input type="checkbox"/> Traumatologie
Prise en charge * Cochez une seule case	<input type="checkbox"/> CARSAT <input type="checkbox"/> MSA <input type="checkbox"/> Employeur/SST/administration <input type="checkbox"/> SS Maladie	<input type="checkbox"/> SS AT/MP <input type="checkbox"/> FASS <input type="checkbox"/> Avis sur dossier	<input type="checkbox"/> Autres (précisez) : <input type="checkbox"/> NFsuividossier <input type="checkbox"/> cerbois <input type="checkbox"/> ccm <input type="checkbox"/> NFayandroit <input type="checkbox"/> agefiph
	Convention ou groupe	<input type="checkbox"/> agefiph <input type="checkbox"/> cdg <input type="checkbox"/> cem <input type="checkbox"/> cerbois <input type="checkbox"/> edf <input type="checkbox"/> qpbpc <input type="checkbox"/> qpkbp <input type="checkbox"/> qpvessie <input type="checkbox"/> rectorat	<input type="checkbox"/> finalens <input type="checkbox"/> finances <input type="checkbox"/> fiva <input type="checkbox"/> metaleurop <input type="checkbox"/> snet
Origine de la demande * Cochez une seule case	<input type="checkbox"/> Médecin du travail <input type="checkbox"/> Médecin du CCPP <input type="checkbox"/> Spécialiste non hospitalier <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin scolaire <input type="checkbox"/> Médecin conseil <input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale <input type="checkbox"/> FIVA	<input type="checkbox"/> Commission Réforme/Comité médical (fonction publique, régimes spéciaux) <input type="checkbox"/> assistante sociale/médico-social <input type="checkbox"/> Employeur
Médecin adressant :	<input type="checkbox"/> Patient lui-même <input type="checkbox"/> autre (précisez) : <input type="checkbox"/> assopatient <input type="checkbox"/> mirt		

Motifs de Consultation*

Plusieurs motifs de consultation possible (motif(s) exprimé(s) par le demandeur)

Diagnostic de pathologie professionnelle	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Suivi de pathologie professionnelle (y compris AT)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis d'aptitude, d'orientation ou de reclassement	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Expertise	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Diagnostic de pathologie environnementale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Surveillance systématique (suivi post-exposition, post-professionnel, cohorte, etc. ...)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Interrogatoire professionnel systématique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Evaluation Handicap ou incapacité (y compris IPP)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres motifs	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non, Précisez _____		

Caractéristiques socio-professionnelles du patient à la date de la consultation

Niveau de diplôme	<input type="checkbox"/> 2ème ou 3ème cycle ou grandes écoles <input type="checkbox"/> Bac + 2 <input type="checkbox"/> Baccalauréat général <input type="checkbox"/> Baccalauréat technologique ou professionnel	<input type="checkbox"/> CAP, BEP <input type="checkbox"/> Sans diplôme - Brevet des collèges <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____ <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Sans objet
Statut professionnel *	<input type="checkbox"/> Salarié <input type="checkbox"/> Apprenti <input type="checkbox"/> Chômeur <input type="checkbox"/> DCD (ayant-droit) <input type="checkbox"/> Indépendant <input type="checkbox"/> Scolaire <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autres Inactifs, précisez _____ <input type="checkbox"/> Employeur salarié <input type="checkbox"/> Étudiant <input type="checkbox"/> Invalidité <input type="checkbox"/> Inconnu	Type de contrat (si le patient est en activité) <input type="checkbox"/> CDI <input type="checkbox"/> Intérim <input type="checkbox"/> CDD <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____ <input type="checkbox"/> Fonctionnaire <input type="checkbox"/> Inconnu
☞ Si le patient est en activité		
Classification professionnelle	<input type="checkbox"/> Manœuvre ou ouvrier spécialisé <input type="checkbox"/> Ouvrier qualifié, ouvrier hautement qualifié ou technicien d'atelier <input type="checkbox"/> Agent de maîtrise <input type="checkbox"/> Directeur général ou adjoint direct au directeur <input type="checkbox"/> Technicien, dessinateur, VRP <input type="checkbox"/> Instituteur, assistante sociale, infirmière et autres personnels de catégorie B de la fonction publique	<input type="checkbox"/> Ingénieur ou cadre <input type="checkbox"/> Professeur et personnel de catégorie A de la fonction publique <input type="checkbox"/> Employés de bureau, de commerce, agents de service, aides-soignantes, gardiennes d'enfants, personnels de catégorie C ou D de la fonction publique <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____ <input type="checkbox"/> Inconnue

Entreprise actuelle *	Nom _____ <input type="checkbox"/> Inconnue
	Code SIRET _____
Adresse <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____
	Code Postal _____ Commune _____
Statut	<input type="checkbox"/> État <input type="checkbox"/> Collectivité territoriale, HLM, Hôpitaux <input type="checkbox"/> Sécurité sociale <input type="checkbox"/> Entreprise publique nationalisée <input type="checkbox"/> Privé <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____
	Secteur d'activité actuel * <i>Intitulé relevé au cours de la consultation</i> _____ _____ _____ code NAF 2008 <input type="checkbox"/> Inconnu (Z99.98)
Poste de travail actuel *	Tâches ou activités : _____ _____ Libellé de la profession principale _____ _____ code CITP 2008 <input type="checkbox"/> Inconnu

Examens complémentaires (nomenclature CCAM)

Examens réalisés dans le CCPP et/ou hors du CCPP

Mémo administratif

Rattachement Problème	<input type="checkbox"/> Nouveau problème <u>et/ou</u> <input type="checkbox"/> Ancien problème : N°:1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
-----------------------	---

Annexe 2.1 : Bordereau PROBLEME

rmv3p	Fiche PROBLÈME - CCPP <i>(Remplir une nouvelle fiche pour chaque nouveau problème du patient et <u>mettre à jour</u> à chaque consultation rattachée)</i>		
Patient	N° Dossier :	Nom, prénom du patient :	N° :

Pathologies Code CIM-10

PRINCIPALE *	□□□□□□□□	Libellé :		
Pathologie aggravée par le travail		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Autres pathologies		<i>Lien avec la pathologie principale</i>	<i>↔</i>	
Pathologie 1	□□□□□□□□	Libellé :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie 2	□□□□□□□□	Libellé :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie 3	□□□□□□□□	Libellé :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exposition en lien avec la pathologie principale

Nuisance identifiée : Oui Non

Substance/Agent		Usage/Contexte		Imputabilité Senior ⁽¹⁾
Libellé	Code TEP	Libellé	Code TEP	Indice
				□
				□
				□
				□
				□

⁽¹⁾ L'imputabilité ne doit être renseignée que pour les pathologies professionnelles ou environnementales :

* 0 = Pas de relation, 1 = Faible ou douteux, 2 = Moyen, possible ou directe mais non essentielle, 3 = Fort, directe et essentielle, S=Sans objet

Situation professionnelle Responsable⁽¹⁾ ↗

Actuelle et/ou Antérieure
ou Future ou Sans objet

↗ **Si l'exposition est antérieure ou future, remplir les informations ci-dessous**

Statut professionnel responsable	<input type="checkbox"/> Salarié <input type="checkbox"/> Apprenti <input type="checkbox"/> Invalité <input type="checkbox"/> Indépendant <input type="checkbox"/> Scolaire <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Employeur salarié <input type="checkbox"/> Étudiant <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____	<input type="checkbox"/> Sans objet
Classification professionnelle responsable	<input type="checkbox"/> Manœuvre ou ouvrier spécialisé <input type="checkbox"/> Ingénieur ou cadre <input type="checkbox"/> Ouvrier qualifié, ouvrier hautement qualifié ou technicien d'atelier <input type="checkbox"/> Professeur et personnel de catégorie A de la fonction publique <input type="checkbox"/> Agent de maîtrise <input type="checkbox"/> Employés de bureau, de commerce, agents de service, aides-soignantes, gardiennes d'enfants, personnels de catégorie C ou D de la fonction publique <input type="checkbox"/> Directeur général ou adjoint direct au directeur <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Technicien, dessinateur, VRP <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____ <input type="checkbox"/> Instituteur, assistante sociale, infirmière et autres personnels de catégorie B de la fonction publique	
Entreprise responsable	Nom : _____ <input type="checkbox"/> Inconnue Code SIRET : _____	
Adresse <i>N°, type et nom de la voie</i>	_____ _____ Code Postal □□□□□□□□ Commune _____	
Statut	<input type="checkbox"/> État <input type="checkbox"/> Entreprise publique nationalisée <input type="checkbox"/> Collectivité territoriale, HLM, Hôpitaux <input type="checkbox"/> Privé <input type="checkbox"/> Sécurité sociale <input type="checkbox"/> Autres, précisez _____	
Secteur d'activité responsable	_____	□□□□□□□□ code NAF-2008 <input type="checkbox"/> Inconnu
Poste de travail responsable	Tâches ou activités : _____ Libellé de la profession principale _____	□□□□□□□□ code CIP-2008 <input type="checkbox"/> Inconnu

(1) Actuelle = situation professionnelle de la 1^{ère} Consultation,

Antérieure = antérieure à la 1^{ère} consultation

CONCLUSION DU PROBLEME N°

☞ cochez une seule des cases ci-dessous

<input type="checkbox"/> Pathologie professionnelle	<input type="checkbox"/> Pathologie environnementale
<input type="checkbox"/> Pathologie ni professionnelle ni environnementale	<input type="checkbox"/> Aptitude
<input type="checkbox"/> Absence de pathologie	<input type="checkbox"/> Dossier clos sans conclusion
<input type="checkbox"/> En attente	

Si Pathologie professionnelle ☞ CMI (Certificat Médical Initial)

Avis du médecin :

Fait ou conseillé par le CCPP Affection déjà reconnue en MP ☞ Année : |_|_|_|_|

Fait hors CCPP (ne pas utiliser)

Déclaration non conseillée Ne sait pas sans objet

Déclaration :

Si le CMI est fait ou conseillé, La déclaration est :

Affection tableau Affection contractée en service

Régime : Général Agricole N° |_|_|_|_|. |_|_|_|_| \$ |_|_|

Affection hors tableau L461-1, alinéa 4 (IPP>25%)

autre (précisez) : AT Accident de service _____

Si la déclaration est non conseillée, le motif est :

Affection hors tableau L461-1, alinéa 4 et IPP<25%, MCP

Absence de prise en charge du risque MP (ex : artisan, travailleur indépendant...)

Données cliniques insuffisantes

Données scientifiques insuffisantes

Autre, précisez _____

Si l'affection est déjà reconnue en MP (y compris AT)

Affection tableau Affection contractée en service

Régime : Général Agricole N° |_|_|_|_|. |_|_|_|_| \$ |_|_|

Affection hors tableau L461-1, alinéa 4 (IPP>25%)

autre (précisez) : AT Accident de service _____

Aptitude Apte Apte avec réserve Inapte temporaire Inapte définitif Sans objet

Mesures de Prévention Substitution /Suppression Techniques :
ventilation, mécanisation insonorisation, automatiser Organisationnelles :
ergonomie, aménagement de poste et horaire, hygiène collective

Cochez une seule case Individuelles :
EPI, formation, hygiène individuelle Surveillance médicale Pas de préconisation Sans objet

Tableau de prévention CRAM : oui non

Mémos cliniques

Informations relevant des pathologies* :

Informations relevant des expositions* :-

Informations relevant des facteurs extra-professionnels* :-

AUTEUR : Nom : TERRANOVA

Prénom : Chiara Maria

Date de soutenance : 04 octobre 2021

Titre de la thèse : Expositions professionnelles et cancers du foie et des voies biliaires : revue de la littérature et analyse des données du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine du travail

DES + spécialité : Médecine du travail

Mots-clés : cancers hépatiques, cancers des voies biliaires, exposition professionnelle, RNV3P, maladie professionnelle

Résumé :

Contexte : Les cancers du foie et des voies biliaires représentent un taux élevé d'incidence et mortalité dans la population mondiale. Malgré l'existence de nombreux facteurs de risques connus, un nombre important de cas reste à ce jour inexpliqué. Ce travail de thèse a comme objectif de résumer la documentation épidémiologique actuelle et d'identifier les expositions professionnelles qui peuvent être en lien avec la survenue de ces pathologies. De plus, il se propose de donner un aperçu de la situation nationale en termes d'expositions professionnelles en lien avec ces types de cancer chez les patients vus dans les centres de consultation de pathologies professionnelles.

Méthode : Une revue de la littérature a été réalisée et, pour chaque nuisance examinée, une présomption de lien a été appréciée à partir des résultats des études évaluées. Dans une seconde partie, une analyse descriptive des données issues du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) a été effectuée.

Résultats : Une présomption de lien forte a été retrouvée entre cancer hépatique et les expositions professionnelles au chlorure de vinyle et au plutonium. Concernant les cholangiocarcinomes, une présomption de lien forte a été mise en évidence pour les expositions au 1,2-dichloropropane. De plus, une présomption de lien moyenne a été retrouvée entre les expositions à l'arsenic, au trichloréthylène et au DDT et les cancers hépatocellulaires et entre les expositions au plutonium et les cholangiocarcinomes. Une présomption de lien moyenne a été mise en évidence également entre les expositions professionnelles à l'amiante et le cancer hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intra-hépatique. Par ailleurs, une présomption d'un lien faible entre le cancer du foie et des voies biliaires a été rapportée pour d'autres agents et expositions tels que le radon et les champs magnétiques.

Conclusion : Ce travail de thèse souligne l'importance de réévaluer périodiquement les connaissances dans ce domaine, dans le but d'en assurer la mise à jour et aider les médecins du travail dans leur pratique de préventeurs, afin de rechercher et maîtriser les facteurs de risques professionnels en lien avec ces pathologies graves.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Annie SOBASZEK

Assesseurs : Madame le Docteur Nadège LEPAGE

Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Catherine NISSE

