

## Factsheet

# Amines aromatiques et cancer de la vessie

Michael Koller, Claudia Pletscher

### 1. Introduction

Le cancer de la vessie représente la principale pathologie urologique en médecine du travail. Sa cause n'est dans la plupart des cas pas élucidée parce que le temps de latence entre l'effet d'un agent et la manifestation de la maladie peut durer plusieurs dizaines d'années. Du point de vue de la médecine du travail, le facteur déterminant est avant tout l'exposition aux amines aromatiques (encore appelées arylamines), qui peuvent provoquer un cancer de la vessie. Ceci explique la mise en place très tôt de mesures de protection et le suivi des travailleurs exposés dans le cadre de la prévention en médecine du travail.

### 2. Epidémiologie du cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est le cinquième type de cancer le plus fréquent en Europe. Il touche environ trois fois plus souvent les hommes que les femmes (1). Au niveau mondial, ce sont les ouvriers du secteur du tabac, les ramoneurs et les travailleurs manipulant des teintures qui présentent le risque le plus élevé de cancer de la vessie ( $RR > 1,5$ ) (2). En Suisse, quelque 900 hommes et 300 femmes ont été atteints chaque année d'un cancer de la vessie (ce qui correspond respectivement à une incidence d'env. 16/100 000 et 4/100 000) et environ 90 hommes et 60 femmes ont développé des cancers des autres organes de l'appareil urinaire, à l'exclusion des reins (soit respectivement une incidence d'env. 1,8 et 0,9/100 000)(3). Environ une personne sur deux est décédée des suites de son cancer. L'incidence de la maladie croît nettement à partir de la quarantaine et atteint un pic entre 70 et 75 ans. La fréquence de cette affection a clairement diminué depuis les années 1990.

En ce qui concerne le nombre des cancers d'origine professionnelle, le cancer de la vessie se situe en deuxième position derrière les cancers dus à l'amiante (5). La Suva reconnaît en moyenne chaque année environ trois cas comme maladie professionnelle.

### 3. Etiologie du cancer de la vessie

Dans 80 % des cas, l'étiologie des tumeurs de la vessie reste inconnue. La cause identifiée le plus fréquemment est le tabac car le goudron présent dans les cigarettes contient des amines aromatiques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui peuvent déclencher un cancer de la vessie. La moitié des cancers de la vessie affectant les hommes en Europe résulte probablement du tabagisme (6). En moyenne, le risque relatif des fumeurs par rapport aux non-fumeurs est plus de trois fois supérieur (2, 6-8); en fonction de l'intensité, de la durée, des paquets-années et de la teneur en goudron des cigarettes, ce risque peut être entre quatre (8) et cinq fois (9) plus élevé. Après l'arrêt du tabac, le risque diminue nettement au cours des trois premières années, puis lentement. Il demeure cependant élevé pendant toute la vie par rapport à celui d'un non-fumeur [10].

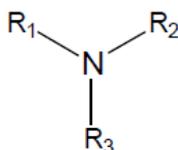
Les autres causes plus rares de carcinome de la vessie sont les infections chroniques des voies urinaires, telles qu'elles surviennent par exemple lors de lithiases vésicales ou de troubles de la vidange gastrique à la suite d'une hyperplasie de la prostate, ainsi que la bilharziose ou des causes génétiques (fréquence accrue de cancer de la vessie dans une famille). La supplémentation en antioxydants peut aussi s'accompagner d'un risque relatif de cancer de la vessie 1,5 fois plus élevé (2). Une autre cause de ce type de cancer pourrait aussi être une exposition accrue au tétrachloréthylène dans les pressings, une substance depuis lors interdite [Vlaanderen J 2014].

Sur le plan de la médecine du travail, ce sont surtout les expositions aux amines aromatiques et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, plus rarement aux dérivés d'huiles fossiles ou à l'arsenic, qui sont significatives.

### 4. Amines aromatiques (arylamines)

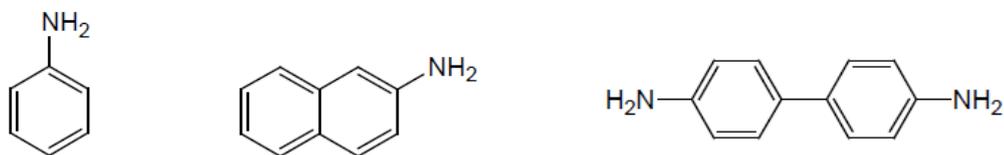
#### Structure chimique

Les amines sont des composés azotés organiques où l'atome d'azote (N) est lié à un à trois radicaux organiques R<sub>1</sub> à R<sub>3</sub>. Selon le nombre de radicaux liés à l'atome N, on parle d'amines primaires, secondaires ou tertiaires (fig. 1).



**Fig. 1:** formule développée d'une amine tertiaire avec les trois radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>

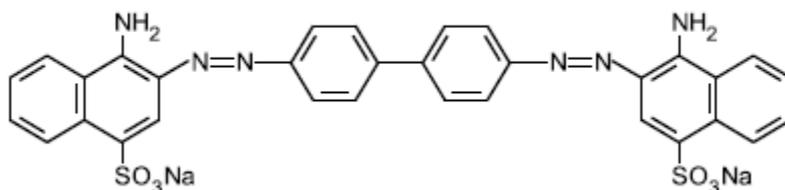
Lorsque l'un des radicaux est un cycle aromatique, on parle alors d'amine aromatique. Le représentant le plus simple d'une amine aromatique est l'aniline monocyclique. D'autres représentants sont détaillés sur la figure 2 :



**Fig. 2:** formules développées de quelques amines aromatiques simples: aniline (à gauche), 2-naphtylamine (au centre) et benzidine (à droite)

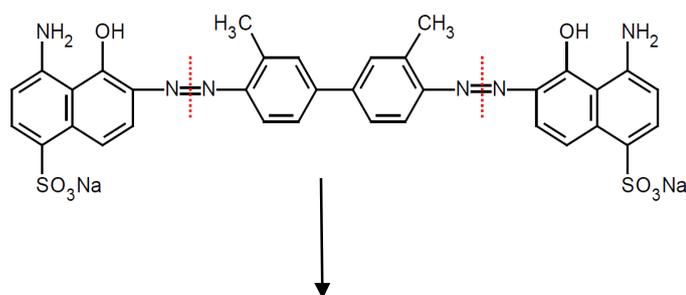
### Colorants azoïques

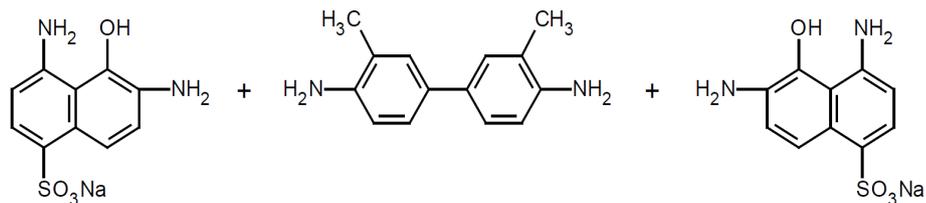
Les amines aromatiques forment les produits de base pour la fabrication des colorants azoïques. Le rouge Congo, découvert en 1883, est un représentant bien connu des colorants azoïques. Il est encore couramment utilisé de nos jours pour la coloration de la substance amyloïde en histologie. Les colorants azoïques possèdent une double liaison N=N dite groupement azoïque, qui relie deux cycles aromatiques (fig. 3):



**Fig. 3:** formule développée du colorant diazoïque Direct Red 28

Certains colorants azoïques peuvent être décomposés en amines aromatiques par coupure chimique, enzymatique ou bactérienne du groupement azoïque (fig. 4), ce qui explique pourquoi ces colorants sont considérés comme cancérogènes. Selon leur domaine d'application, leur usage est aujourd'hui limité ou interdit dans de nombreux pays.





**Fig. 4:** décomposition du colorant azoïque Direct Blue 231 par coupure réductrice du groupement azoïque (modifié d'après (11))

### Effets dangereux pour la santé

La formation indirecte de méthémoglobine compte parmi les effets toxiques aigus de certaines arylamines monocycliques (12, 13) (les formateurs indirects de méthémoglobine sont par ailleurs non seulement les composés aromatiques aminés mais aussi les composés nitrés du benzène). L'aniline et la toluidine peuvent déclencher des irritations vésicales aiguës. En cas d'intoxication à l'aniline, il s'ensuit une coagulation de l'hémoglobine dans les érythrocytes, visible au microscope sous la forme des corps de Heinz (il en va de même pour les composés nitrés).

Les effets toxiques chroniques sont l'anémie, les troubles végétatifs, les lésions du foie et des reins. La p-phénylènediamine utilisée dans les teintures pour cheveux peut en outre déclencher de l'eczéma et de l'asthme en cas de contact cutané.

Entre 1986 et 2015, la Suva a reconnu les maladies suivantes causées par les arylamines (hors cancer): système respiratoire (13), dermatite de contact allergique (185), dermatite de contact toxique (32), autres (34).

### Effet cancérigène

Le lien entre cancer de la vessie et aniline (un colorant azoïque très répandu dans l'industrie) a été décrit pour la première fois en 1895 par le chirurgien Ludwig Rehn («cancer chez les ouvriers de l'aniline»). On sait aujourd'hui que nombre d'amines aromatiques peuvent être à l'origine de cancers de la vessie et aussi, plus rarement, du bassinet rénal, de l'uretère et de l'urètre (14). Le temps de latence entre l'exposition et la survenue du cancer peut être de plusieurs dizaines d'années. Dans les cas reconnus par la Suva entre 1924 et 1988, il était de 20 ans environ (15). Une anamnèse soigneuse en médecine du travail s'avère donc particulièrement importante. Les amines aromatiques sont essentiellement absorbées par voie percutanée et par inhalation de vapeurs et de poussières; leur ingestion est en revanche négligeable pour la médecine du travail (14).

Les produits suivants sont considérés comme des cancérigènes certains chez l'homme: la 2-naphtylamine, la benzidine, le 4-amino-diphényle (aussi dénommé 4-aminobiphényle) ainsi que – il s'agit de la seule amine aromatique monocyclique – la 4-chloro-ortho-toluidine (4-COT) (synonyme: 2-amino-5-chlorotoluène ou 5-CAT). Ils sont classés dans la catégorie C1A

des substances cancérigènes de la liste suisse des valeurs limites d'exposition aux postes de travail. Cette liste mentionne par ailleurs diverses amines aromatiques dans la catégorie C1<sub>B</sub> (substances cancérigènes chez l'animal) (16) ou C2 (substances potentiellement cancérigènes). Le tableau suivant donne un aperçu des amines aromatiques cancérigènes mentionnées dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition (17) (état 2017):

Catégorie C1 <sub>A</sub>	Catégorie C1 <sub>B</sub>	Catégorie C2
4-amino-diphényle	Auramine	Aniline
Benzidine	p-chloraniline	3,3'-diaminobenzidine
4-chloro-ortho-toluidine (4-COT ou 5-CAT)	4,4'-diaminodiphénylméthane	N,N-diméthylaniline
2-naphtylamine	3,3'-dichlorobenzidine	p-toluidine
	3,3'-diméthoxybenzidine	
	3,3'-diméthylbenzidine	
	3,3'-diméthyl-4,4'-diaminodiphénylméthane	
	p-cresidine	
	2-méthoxyaniline	
	4,4'-méthylène-bis-(2-chloraniline)	
	4,4'-méthylène-bis (N,N'-diméthylaniline)	
	o-toluidine	
	2,4-toluyène-diamine	

En ce qui concerne l'évaluation du risque, il s'agit de tenir compte non seulement de la substance initiale, mais aussi de ses métabolites. On peut citer comme exemple un insecticide comme le chlordiméforme qui, après absorption dans l'organisme, est métabolisé en une amine aromatique et en un puissant cancérigène de catégorie C1<sub>A</sub> (4-COT).

Les amines aromatiques sont métabolisées à des vitesses différentes en fonction des individus. Cela est notamment dû à un polymorphisme génétique pour la N-acétyltransférase 2 (NAT2), une enzyme dans la voie de dégradation des amines aromatiques. La vitesse d'acétylation est variable en fonction du polymorphisme de la NAT2. On estimait jusqu'à présent que les individus qui acétylent lentement les amines aromatiques ont un risque plus élevé de présenter un cancer de la vessie que les sujets acétyleurs rapides. Les études n'ont toutefois pas toutes pu vérifier cette hypothèse (18).

Entre 1986 et 2015, la Suva a reconnu au total 82 cancers de la vessie, huit tumeurs malignes de l'appareil urinaire et neuf autres néoplasies, dus à l'exposition professionnelle aux arylamines.

## Utilisation

Les amines aromatiques ont été (ou sont) utilisées notamment comme précurseurs pour la production de colorants azoïques, d'isocyanates et de polyuréthanes, ainsi que comme durcisseurs pour les résines époxy. On les trouve par ailleurs dans le goudron et la poix ou dans les fonderies. Les personnes ayant été exposées aux amines aromatiques sont donc celles ayant travaillé dans la fabrication des colorants et dans l'industrie du caoutchouc, les peintres, les peintres au pistolet, les coiffeurs, les ouvriers dans la coloration des cuirs et des textiles ou les employés travaillant dans la production de goudrons, de poix et de bitume. Les amines aromatiques cancérigènes ont été depuis longtemps remplacées dans nombre d'applications. Selon l'annexe 1.10 de l'ORRChim (ordonnance sur la réduction des risques liés aux produits chimiques), il est interdit de remettre des substances cancérigènes au grand public (ceci ne comprend cependant pas les usages professionnels ou industriels). La 2-naphtylamine, le 4-aminobiphényle, la benzidine et le 4-nitrobiphényle sont nommément mentionnés à l'annexe 1.13 de l'ORRChim comme des amines aromatiques interdites.

Selon une méta-analyse parue en 2010 (19), les coiffeurs ont un risque légèrement accru (d'un facteur de 1,3) de développer un cancer de la vessie. Pour ceux ayant travaillé pendant plus de 10 ans avec des teintures capillaires renfermant des colorants azoïques, le risque relatif est de 1,7. Il y a lieu de considérer que les coiffeurs ayant jadis – c'est-à-dire jusque dans les années 1960 et en partie les années 1970 – utilisé des teintures capillaires comportant des amines aromatiques sans porter de gants adaptés présentent un risque élevé de cancer de la vessie. L'emploi des teintures capillaires actuelles ne s'accompagne en revanche plus d'une augmentation du risque de cancer vésical pour les coiffeurs.

Les peintres ont été exposés à des amines aromatiques éventuellement cancérigènes jusque dans les années 1950 lors de l'utilisation de teintures pour bois, de vernis et de laques transparentes. Il n'existe en principe pas de risque en cas de contact avec les produits de peinture pour les plafonds ou les murs ainsi qu'avec les revêtements protecteurs. Après 1960, un contact avec les colorants azoïques n'a été possible qu'avec les teintures pour bois (très rares) (11). Les récents réexamens et méta-analyses aboutissent à des risques relatifs de maladies compris entre 1,1 et 1,8, selon le type des études examinées, la période en question ou la durée de l'exposition (21-23). Il convient donc de s'enquérir de l'origine professionnelle d'un cancer de la vessie chez les peintres si ceux-ci ont pu être exposés aux colorants azoïques, autrement dit en général pour les activités effectuées avant les années 1960 (exception: travaux avec des teintures jusque dans les années 1960). Il faut songer à la possibilité d'une exposition même en cas d'utilisation de produits anciens contenant des colorants azoïques comme lors du polissage de vieilles surfaces en bois teinté.

## 5. Diagnostic et sémiologie du cancer de la vessie

En matière de carcinomes vésicaux primaires, on distingue les types histologiques suivants (1):

Type de cancer	Proportion parmi l'ensemble des cancers de la vessie
Carcinome urothélial (papillaire, solide)	90 %
Carcinomes épidermoïdes	4 %
Adénocarcinome	0,5 - 2 %
Autres formes	< 6 %

Outre les différents types de carcinomes déjà mentionnés, on peut également avoir affaire à des tumeurs vésicales bénignes (papillome, myome, etc.) et à des tumeurs vésicales secondaires, notamment à un cancer de la prostate ou du gros intestin.

Le carcinome urothélial apparaît en général de façon multifocale. Au moment du diagnostic, il est rare qu'il existe des métastases et que la musculature avoisinante soit envahie. Conformément aux règles internationales en vigueur, les tumeurs vésicales sont classées en différents degrés de différenciation ou grades (G1 pour les tumeurs bien différenciées ou de bas grade, G2 pour celles de grade intermédiaire, G3 pour les tumeurs peu différenciées ou de haut grade).

### Symptomatologie

La présence non douloureuse de sang dans les urines (macrohématurie) est le signe le plus fréquemment révélateur de carcinome vésical. Les autres troubles possibles sont des signes d'irritation vésicale, des troubles mictionnels (dysurie, augmentation de la fréquence des mictions, etc.) et des infections concomitantes. Une rétention urinaire, des douleurs au niveau des flancs et une anémie consécutive à l'hématurie constituent des symptômes tardifs.

### Mesures diagnostiques

Parmi les moyens à visée diagnostique utilisés, on retiendra notamment l'examen clinique, le test des bandelettes urinaires pour la mise en évidence d'une hématurie, la cytologie urinaire, la cystoscopie et la cystoscopie en fluorescence, l'échographie, l'urographie i.v., le scanner, l'IRM et la TEP (avec de la <sup>11</sup>C-choline comme traceur).

### Traitement et pronostic

Selon le type et l'extension de la tumeur, le traitement consiste soit en une résection chirurgicale transurétrale de la tumeur soit en l'ablation de la totalité de la vessie (cystectomie). L'exérèse d'autres organes ou ganglions lymphatiques peut en outre s'avérer éventuellement nécessaire en fonction de l'extension de la tumeur. On dispose encore d'autres options théra-

peutiques comme l'instillation post-opératoire d'une chimiothérapie (mitomycine par exemple), l'administration d'une immunothérapie locale avec le BCG (vaccin antituberculeux) ou une polychimiothérapie à base de platine (24). Selon l'intervention chirurgicale effectuée, on doit rétablir un nouveau circuit pour l'écoulement des urines ou créer une vessie artificielle.

Le pronostic des cancers vésicaux varie selon leur stade. Lorsque le cancer est dépisté à un stade précoce et qu'il n'existe pas d'extension au-delà de la vessie, le pronostic est bon, avec un taux de survie à 5 ans de 80 % (25). A ces stades précoces, il est en général possible de réaliser une ablation totale de la tumeur. Lorsque le diagnostic est posé à un stade déjà avancé, une exérèse totale de la tumeur n'est la plupart du temps plus envisageable même avec une chirurgie lourde. Le taux de survie à 5 ans pour les patients présentant une tumeur au stade T4 (le plus avancé) est de 20 %.

## **6. Examens de prévention en médecine du travail en cas d'exposition aux amines aromatiques**

Dans les années 1960, à la lumière du lien entre cancer de la vessie et exposition aux amines aromatiques, les travailleurs concernés ont commencé à être soumis régulièrement à des examens dans le cadre de la prévention en médecine du travail. Les travailleurs examinés dans ce cadre sont quasi exclusivement des personnes ayant été exposées il y a des décennies à l'une des amines aromatiques cancérigènes connues de catégorie C1A (2-naphtylamine, benzidine, 4-aminobiphényle, 4-chloro-ortho-toluidine). Ces substances ne sont plus utilisées depuis longtemps.

La surveillance consistait initialement en une cystoscopie semestrielle. A partir de 1981, on est passé à une cytologie urinaire annuelle. Conformément à l'art. 74 de l'OPA (ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles), ces examens se poursuivent à vie, même après que les travailleurs ont quitté l'entreprise. Cet article dispose que lorsque des raisons d'ordre médical l'exigent, la Suva peut ordonner des examens après que le travailleur a cessé d'exercer l'activité nuisible à la santé. Chaque année, 1500 à 2000 travailleurs bénéficient d'examens cytologiques réalisés par la Suva (la tendance est à la baisse); ceux-ci débouchent sur 3 cas en moyenne par an. La plupart des cas ont pu être traités et guéris grâce au dépistage précoce.

### **Cytologie**

La cytologie urinaire est un examen clé pour la prévention – mais aussi pour le suivi – des tumeurs en médecine du travail. On utilise pour ce faire le sédiment urinaire ou le lavage à l'occasion d'une cystoscopie (lavage vésical pour étude cytologique). On doit dans le premier cas éviter autant que possible de se servir des urines du matin, car elles renferment une pro-

portion importante de cellules décomposées. Une consultation médicale est inutile, le travailleur pouvant envoyer tout seul ses urines par la Poste au laboratoire d'analyses. Il est important que l'échantillon urinaire soit vite expédié une fois les urines recueillies, faute de quoi la qualité des urines en pâtit. Plus le grade de malignité est élevé (c'est-à-dire moins la tumeur est différenciée), plus il est facile de découvrir et de classer les cellules tumorales dans le sédiment urinaire. Dans le cas de tumeurs de haut grade peu différenciées, la spécificité<sup>1</sup> est de 98 à 100 % et la sensibilité de l'ordre de 80 à 90 % (27). Une cytologie ne relève donc pas tous les malades: le nombre de faux négatifs est relativement élevé. En revanche, on impute rarement par erreur à une personne bien portante une tumeur de la vessie: le nombre de faux positifs est faible. Dans les tumeurs de bas grade bien différenciées, le diagnostic est incertain. On rapporte ainsi des spécificités comprises entre 6 et 100 % et des sensibilités situées entre 0 et 100 % (27). Ces chiffres dépendent étroitement de l'expérience de l'anatomo-cytopathologiste. Le nombre de résultats faux positifs augmente en présence d'une infection.

### **Marqueurs biologiques**

Outre la cytologie, un grand nombre d'autres marqueurs et de tests non détaillés dans le présent factsheet ont été développés afin de diagnostiquer le cancer de la vessie (27). La plupart de ces tests ne sont habituellement pas proposés en clinique et se trouvent encore au stade expérimental. De manière générale, on peut dire que l'utilisation d'un seul marqueur biologique ne donne pour l'instant pas de résultats satisfaisants. Les résultats faux positifs sont parfois relativement élevés, les tests sont chers et il faut se rendre chez le médecin pour l'analyse d'urine, etc. (28, 29). L'avenir sera probablement dans une combinaison entre cytologie et/ou un ou plusieurs marqueurs biologiques. L'étude UroScreen menée en Allemagne entre 2003 et 2010 a ainsi permis de tester l'utilisation combinée d'UroVysion et de la NMP22. La sensibilité a été substantiellement accrue au prix cependant d'un grand nombre de faux positifs (29). Pour en revenir à la prévention en médecine du travail, une association de ce type ou d'un autre genre ne représente pas – du moins à l'heure actuelle – une alternative à la cytologie chez les assurés par ailleurs asymptomatiques.

### **Cystoscopie**

En cas de résultat suspect en cytologie ou d'hématurie, on a recours à une cystoscopie. Cet examen est la référence en matière de diagnostic du cancer de la vessie et – même s'il est perçu comme désagréable – il est, conjointement avec la cytologie, employé en routine dans le suivi des tumeurs.

---

<sup>1</sup> Spécificité = probabilité qu'une personne réellement bien portante (vrais négatifs) soit reconnue comme non malade

Sensibilité = probabilité qu'une personne réellement malade (vrais positifs) soit reconnue comme malade

### **Monitoring biologique**

Parmi les autres méthodes pouvant être utilisées dans le cadre du monitoring biologique, on retiendra notamment

- La mesure des amines aromatiques et/ou de certains métabolites (dénommés conjugués de phase II) dans l'urine
- La mesure dans le sang des adduits d'amines aromatiques à l'hémoglobine

Les amines aromatiques et/ou leurs conjugués de phase II dans l'urine constituent des marqueurs à court terme de l'exposition au cours de la dernière journée de travail effectuée, tandis que les adduits à l'hémoglobine sont des marqueurs à long terme qui reflètent l'exposition moyenne au cours des 4 derniers mois (11).

Ces méthodes sont employées dans le cadre de la prévention en médecine du travail en Suisse par exemple lorsqu'une charge interne des travailleurs doit être estimée pour évaluer les mesures de protection dans les travaux d'assainissement de décharges contaminées par des amines aromatiques.

## **7. Aspects relatifs à la médecine des assurances**

Les amines aromatiques (arylamines) font partie des agents dits «substances figurant sur la liste» qui, en vertu de l'art. 9, al. 1 LAA, sont mentionnés par le Conseil fédéral dans l'annexe 1 de l'OLAA. Dans le cas de ces substances nocives, une maladie, pour être reconnue comme due à certains travaux, doit avec une probabilité au moins prépondérante, c'est-à-dire > 50 %, avoir été provoquée par le travail (ATF 293/99). Lors de l'appréciation d'une tumeur maligne des voies urinaires excrétrices, on vérifiera par conséquent au cas par cas si, sur la base de l'exposition à des amines aromatiques cancérigènes, du temps de latence et de l'état des études épidémiologiques, les critères de reconnaissance du cancer de la vessie comme maladie professionnelle sont effectivement réunis. Les prestations accordées en cas de reconnaissance d'une maladie professionnelle correspondent à celles en cas d'accident, puisque, selon la loi, une maladie professionnelle est assimilée à un accident (art. 9, al. 3, LAA).

## 8. Bibliographie

1. DOMNITZ F., UIBEL S., GRONEBERG D. A. Blasenkrebs - Aktuelles zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie, Zbl Arbeitsmed 2012: 62.
2. AL-ZALABANI A. H., STEWART K. F., WESSELIUS A., SCHOLS A. M., ZEEGERS M. P. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses, European journal of epidemiology 2016: 31: 811-851.
3. NICER. [www.nicer.org](http://www.nicer.org).
4. SWITZERLAND N. I. F. C. E. A. R. F. S. O. Statistics of Cancer Mortality 1984 - 2008 Zurich & Neuchâtel; 2011.
5. JOST M., PLETSCHER C. Maligne Neoplasien als Berufskrankheiten, Suva Medical 2011: 48-55.
6. ZEEGERS M. P., TAN F. E., DORANT E., VAN DEN BRANDT P. A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies, Cancer 2000: 89: 630-639.
7. CUMBERBATCH M. G., ROTA M., CATTO J. W., LA VECCHIA C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks, European urology 2016: 70: 458-466.
8. VAN OSCH F. H., JOCHEMS S. H., VAN SCHOOTEN F. J., BRYAN R. T., ZEEGERS M. P. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies, International journal of epidemiology 2016: 45: 857-870.
9. BARIS D., KARAGAS M. R., VERRILL C., JOHNSON A., ANDREW A. S., MARSIT C. J. et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time, Journal of the National Cancer Institute 2009: 101: 1553-1561.
10. BRENNAN P., BOGILLOT O., CORDIER S., GREISER E., SCHILL W., VINEIS P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies, International journal of cancer 2000: 86: 289-294.
11. DGUV. BK-Report Aromatische Amine; 2011.
12. REICHL F.-X. Taschenatlas der Toxikologie: Thieme; 1997.
13. DFG. Methämoglobin-Bildner; 2008.
14. MENZ M. Affections déclenchées par les amines aromatiques: Suva; 2000.
15. ZIEGLER G. Blasenkrebs in der chemischen Industrie der Region Basel ("Anilinkrebs"), Suva Med Mitteilungen 1988: 61: 25-29.
16. SUVA. Erläuterungen zu den Grenzwerten Luzern: Suva; 2017.
17. SUVA. [www.suva.ch/grenzwerte](http://www.suva.ch/grenzwerte).
18. PESCH B., WEISS T., RABSTEIN S., GAWRYCH K., RIHS H.-P., ANGERER J. Aromatische Amine und Blasenkrebsrisiko - welche Rolle spielt der Acetyliererstatus? Ergebnisse aus der prospektiven EPIC-Kohorte, IPA-Journal 2013: 1: 18-26.
19. HARLING M., SCHABLON A., SCHEDLBAUER G., DULON M., NIENHAUS A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 351-358.
20. GUBERAN E., USEL M., RAYMOND L., TISSOT R., SWEETNAM P. M. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study, British journal of industrial medicine 1989: 46: 16-23.
21. BACHAND A., MUNDT K. A., MUNDT D. J., CARLTON L. E. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008, Critical reviews in toxicology 2010: 40: 101-125.
22. STRAIF K., BAAN R., GROSSE Y., SECRETAN B., EL GHISSASSI F., BOUVARD V. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting, The Lancet Oncology 2007: 8: 1065-1066.
23. GUHA N., STEENLAND N. K., MERLETTI F., ALTIERI A., COGLIANO V., STRAIF K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 568-573.
24. CUMBERBATCH K., HE T., THOROGOOD Z., GARTRELL B. A. Emerging Drugs for Urothelial (Bladder) Cancer, Expert opinion on emerging drugs 2017.
25. KREBSGESELLSCHAFT D. [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de).

26. INRS. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques: application aux cancérigènes pour la vessie, *Références en santé au travail* 2012: 131.
27. DARWICHE F., PAREKH D. J., GONZALGO M. L. Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: Current tests and future promise, *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 2015: 31: 273-282.
28. MORGAN T. M., KEEGAN K. A., CLARK P. E. Bladder cancer, *Current opinion in oncology* 2011: 23: 275-282.
29. PESCH B., TAEGER D., JOHNEN G., GAWRYCH K., BONBERG N., SCHWENTNER C. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines, *Int Arch Occup Environ Health* 2014: 87: 715-724.