SOCIETE FRANCAISE DE MEDECINE DU TRAVAIL

En collaboration avec la Société Française du Cancer et l'Association Française d'Urologie

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

SURVEILLANCE MEDICO-PROFESSIONNELLE DES TRAVAILLEURS EXPOSES OU AYANT ETE EXPOSES A DES AGENTS CANCEROGENES CHIMIQUES : APPLICATION AUX CANCEROGENES POUR LA VESSIE

Ces recommandations de bonne pratique ont reçu le label INCa-HAS.
Ce label signifie que ces recommandations de bonne pratique ont été élaborées selon les procédures et règles méthodologiques préconisées par la HAS.
Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès de la société promotrice.

ARGUMENTAIRE

Avril 2012

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES **7**

TABLE DES ILLUSTRATIONS **9**

LISTE DES ANNEXES **12**

PARTICIPANTS **13**

INTRODUCTION **16**

1. Définition du thème de travail, contexte et objectifs **17**
1.1. Problématique générale de la surveillance médico-professionnelle relative aux expositions à des cancérogènes chimiques 17
1.2. Définition du thème de travail 18
1.3. Les cancers de la vessie d'origine professionnelle 19
1.4. Objectif général 22
1.5. Objectifs spécifiques 22

2. Liste des questions prévues **23**

3. Populations concernées par ces recommandations **23**

METHODE DE TRAVAIL **25**

1. Méthode des « Recommandations pour la Pratique Clinique » **25**
1.1. Contexte général 25
1.2. Comité d'organisation 25
1.3. Groupe de travail 25
1.4. Rédaction de la première version des recommandations 26
1.5. Groupe de lecture 26
1.6. Version finale des recommandations 26
1.7. Validation par le Collège de la HAS 26
1.8. Gradation des recommandations 26

2. Gestion des conflits d'intérêt **28**

3. Recherche documentaire **28**
3.1. Source d'informations 28
3.1.1. Bases de données bibliographiques 28
3.1.2. Sites internet 28
3.1.3. Autres sources d'information 28
3.2. Stratégie de recherche 28

ARGUMENTAIRE BIBLIOGRAPHIQUE **32**

1. Les cancers professionnels en général **32**
1.1. Quels outils peut-on utiliser afin de repérer les nuisances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes ? 32
1.1.1. Outils et méthodes d'identification et d'inventaire des nuisances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes 32
1.1.1.1. *Enquête en milieu de travail* 32
1.1.1.2. *Analyse de la littérature scientifique et recherches documentaires* 32
1.1.1.3 *Classifications et étiquetage des produits* 32
1.1.1.4 *Analyse des fiches de données de sécurité* 34
1.1.1.5 *Analyse des documents internes à l'entreprise* 34
1.1.1.6 *Questionnaires spécifiques* 35
1.1.1.7 *Les avis d'Evaluation des risques sanitaires* 35

1.1.2. Outils et méthodes d'évaluation de l'exposition 35
1.1.2.1. *La métrologie d'atmosphère* 35

1.1.2.2. *Les frottis de surface* ... 37
1.1.2.3. *La biométrologie* ... 38
1.1.2.4. *Les matrices emplois-expositions* ... 38

1.2. Quels outils peut-on proposer pour faciliter le recueil d'informations sur les expositions passées et actuelles à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes (sur le plan qualitatif, mais aussi quantitatif ?) ... 45
1.2.1. Outils réglementaires ... 45
1.2.1.1. *Outils mentionnés par le Code du travail* ... 45
1.2.1.2. *Outils mentionnés par le Code de la Sécurité sociale* ... 48
1.2.1.3. *Etiquetage et système harmonisé en matière de produits CMR* ... 48

1.2.2 Outils de codification et bases de données ... 49
1.2.2.1. *Nomenclatures françaises* ... 49
1.2.2.2. *Bases de données utiles en cas d'exposition à des cancérogènes* ... 50

1.3. Quels sont les paramètres nécessaires pour définir une stratégie de surveillance médico-professionnelle chez les travailleurs exposés à des cancérogènes ? ... 53
1.3.1. Histoire naturelle de la maladie et l'organe cible ... 53
1.3.1.1. *Etapes de la maladie cancéreuse et rapidité d'évolution* ... 53
1.3.1.2. *Latence* ... 53

1.3.2. Génotoxicité ... 53
1.3.3. Relation dose-effet et existence d'un seuil ... 54
1.3.4. Efficacité réelle de la stratégie de surveillance médico-professionnelle et du dépistage ciblé ... 54

1.4. Quels sont les paramètres utiles à l'établissement de conseils de prévention ? ... 55
1.4.1. Le caractère substituable de la nuisance ... 55
1.4.2. Le caractère mesurable de la nuisance ... 55
1.4.3. La possibilité d'utiliser des mesures de prévention, en cas de substance non substituable ... 55
1.4.4. Les conclusions de l'évaluation du risque ... 56

2. Concernant les cancers de la vessie ... 57
2.1. Quelles sont les nuisances professionnelles et extra-professionnelles exclusivement ou plus fréquemment en cause ? ... 57
2.1.1. Les nuisances professionnelles ... 57
2.1.1.1. *Les amines aromatiques* ... 57
2.1.1.2. *Les hydrocarbures aromatiques polycycliques* ... 60
2.1.1.3. *L'arsenic* ... 66
2.1.1.4. *Les autres nuisances professionnelles évoquées* ... 66

2.1.2. Les nuisances extra-professionnelles ... 68
2.1.2.1. *La fumée de tabac* ... 68
2.1.2.2. *La bilharziose urinaire* ... 68
2.1.2.3. *Les infections urinaires chroniques bactériennes* ... 68
2.1.2.4. *Les étiologies iatrogènes* ... 68
2.1.2.5 *Les facteurs alimentaires* ... 69
2.1.2.6 *L'arsenic* ... 69
2.1.2.7. *La « néphropathie endémique des Balkans »* ... 69
2.1.2.8. *Les facteurs de susceptibilité génétique* ... 69

2.2. Dans l'identification de groupes à risque cancérogène, que sait-on de la relation dose-effet ? A-t-on identifié des seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée ? ... 73
2.2.1. Les travailleurs de l'industrie du caoutchouc ... 73

2.2.2. Les travailleurs en manufacture de colorants 76
2.2.3. Les travailleurs de l'industrie textile (teinture de textiles et tissage) 85
2.2.4. Les travailleurs de l'industrie du cuir et du tannage 85
2.2.5. Les travailleurs de l'industrie des matières plastiques 86
2.2.6. Les travailleurs en production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine 87
2.2.7. Les coiffeurs 88
2.2.8. Les travailleurs des industries chimique et pharmaceutique 91
2.2.9. Les travailleurs en imprimerie 91
2.2.10. Les travailleurs en laboratoires de recherche 92
2.2.11. Les travailleurs en production d'aluminium 93
2.2.12. Les travailleurs en fonderies de fer et/ou d'acier 98
2.2.13. Les travailleurs en distillation du goudron de houille 101
2.2.14. Les travailleurs exposés aux suies de combustion du charbon 102
2.2.15. Les travailleurs utilisant des créosotes issues de la houille 102
2.2.16. Les travailleurs en production de carbure de calcium et ferroalliages 102
2.2.17. Les travailleurs en production de gaz de charbon 103
2.2.18. Les travailleurs de l'extraction d'huiles de schiste 103
2.2.19. Les travailleurs en production de noir de carbone 103
2.2.20. Les travailleurs en fabrication d'électrodes carbonées 104
2.2.21. Les travailleurs en fabrication de coke 104
2.2.22. Les travaux de revêtement routier et d'étanchéité des toitures 105
2.2.23. Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel 106
2.2.24. Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs essence 107
2.2.25. Autres activités professionnelles exposant aux HAP à des niveaux élevés 107
2.2.26. Les travailleurs exposés aux fluides de coupe/huiles minérales 110
2.2.27. Groupes professionnels exposés à plusieurs nuisances de façon concomitante 112
2.2.27.1. *Les peintres* 112
2.2.27.2. *Les travailleurs en construction de moyens de transports et en réparation automobile* 113
2.2.28. Autres groupes professionnels à risque 113
2.2.28.1. *Les travailleurs du nettoyage à sec* 113
2.2.28.2. *Les agriculteurs et viticulteurs* 114

2.3. Quelle est l'histoire naturelle de ces tumeurs : délai de survenue après le début et la fin de l'exposition, premières manifestations, évolution ? 120

2.4. Quels sont les traitements de ces tumeurs ? En quoi sont-ils susceptibles de modifier l'évolution de la maladie et quel est le bénéfice attendu d'un diagnostic précoce ? 124
2.4.1. Les traitements des tumeurs de la vessie 124
2.4.1.1. *Le traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM)* 124
2.4.1.2. *Le traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical, non métastatiques* 126
2.4.1.3. *Le traitement des tumeurs de la vessie métastatiques* 126

2.4.2. Modifications de l'évolution de la maladie en fonction du(des) traitement(s) et bénéfice(s) attendu(s) d'un diagnostic précoce 127

3. Quels sont les outils du dépistage ciblé des tumeurs de la vessie ? Pour chacun d'entre eux, préciser la sensibilité, la spécificité (si possible les valeurs prédictives positive et négative), la disponibilité, l'acceptabilité, les effets indésirables et le coût..... 130
3.1. La recherche d'hématurie par bandelette urinaire réactive 130
3.2. La cytologie urinaire 131
3.3. Les marqueurs urinaires 134
3.3.1. Les tests urinaires proposés pour le diagnostic ou la surveillance de cancer de la vessie et commercialisés 134

3.3.1.1. *Le test NMP22 (Urinary Nuclear Matrix Proteins 22)*..... 134
3.3.1.2. *L'immunocytochimie en fluorescence (ImmunoCyt™/uCyt+™)*..... 137
3.3.1.3. *La recherche d'anomalies chromosomiques par technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)*..... 138

3.3.2. Tests urinaires non commercialisés en France ou dont la commercialisation a été arrêtée..... 142
3.3.2.1. *Le test FDP (Fibrin/Fibrinogen Degradation Products) : un test urinaire dont la commercialisation a été arrêtée*..... 142
3.3.2.2. *Les tests BTA (Bladder Tumor Antigen)*..... 142

3.3.3. Les tests urinaires utilisés en recherche, non commercialisés en France..... 144
3.3.3.1. *Le dosage des cytokératines urinaires*..... 144
3.3.3.2. *Les tests HA-HAASE (dosages de l'acide hyaluronique et de la hyaluronidase)*..... 145
3.3.3.3. *Le test BLCA-4*..... 145
3.3.3.4. *Le dosage de la survivine*..... 146
3.3.3.5. *Le test DD23*..... 146
3.3.3.6. *La recherche d'altération des microsatellites*..... 146
3.3.3.7. *Le test FGFR3 (« fibroblast growth factor receptor 3 »)*..... 147
3.3.3.8. *La méthode TRAP : recherche de télomérase*..... 147

3.4. La combinaison de plusieurs tests de dépistage et/ou de dépistage ciblé..... 150
3.4.1. La combinaison de la cytologie urinaire et du NMP22 Bladder Chek Test (NMP22 BC)..... 150
3.4.2. La combinaison de la cytologie urinaire et de la technique FISH..... 150
3.4.3. La combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence (ImmunoCyt™/uCyt+™)..... 150

3.5. Synthèse concernant le dépistage ciblé et le dépistage du cancer de la vessie..... 153
3.5.1. Les dispositions réglementaires en matière de dépistage des cancers de la vessie d'origine professionnelle..... 153

3.5.2. Recommandations disponibles concernant le dépistage des cancers de la vessie d'origine professionnelle..... 153
3.5.2.1. *Recommandation allemande*..... 153
3.5.2.2. *Recommandation canadienne*..... 154
3.5.2.3. *Recommandation américaine*..... 154

3.5.3. Résultats issus de l'analyse de la littérature scientifique concernant les tests de dépistage du cancer de la vessie..... 155

4. Quelles sont les catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage ciblé des tumeurs de la vessie ? (poste de travail, niveaux et durée d'exposition)..... 158
4.1. Données médico-légales..... 158
4.2. Stratégie de ciblage..... 158
4.3. Données issues de la littérature scientifique..... 159
4.4. Données issues de l'enquête SUMER 2003 et de l'enquête INRS CMR de 2005..... 164
4.5. Simulations en fonction des performances des tests de dépistage choisis..... 166

5. Quelles propositions de surveillance médicale (quels examens, à partir de quand, à quel rythme) peut-on faire pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie ?..... 168
5.1. Niveaux d'exposition..... 168
5.2. Début de la mise en place de la surveillance médicale..... 168

5.3. Contenu du bilan de surveillance médicale 169
5.4. Périodicité de la surveillance médicale 169
5.5. Durée de la surveillance médicale 169
5.6. Synthèse des modalités de la surveillance médicale 170

6. Quels sont les outils permettant d'assurer une bonne traçabilité des expositions des travailleurs à des cancérogènes pour la vessie ? Notamment, comment assurer le transfert des informations médicales relatives aux expositions professionnelles aux cancérogènes et quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs (notamment lors de changements d'employeurs), et pendant leur retraite ? 173
6.1. Outils permettant d'assurer une bonne traçabilité des expositions des travailleurs à des cancérogènes pour la vessie 173
6.1.1. Les outils réglementaires 173
6.1.2. Les outils de codification et d'informatisation, les bases de données et matrices-emplois-expositions 173
6.1.3. Les outils techniques : métrologie et biométrologie 174
6.1.3.1. *La métrologie* 174
6.1.3.2. *La biométrologie* 174

6.2. Comment assurer le transfert des informations médicales relatives aux expositions professionnelles aux cancérogènes ? 175
6.3. Quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs ? 177
6.4. Quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la retraite ? 177

REFERENCES DES ARTICLES ANALYSES 178

ANNEXES 201

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AFU	Association Française d'Urologie
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BIT	Bureau International du Travail
CI	Confidence Interval
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CITP	Classification Internationale des Professions
CLP	Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures
CMR	Cancérogène, Mutagène et Toxique pour la Reproduction
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DSD	Directive Substances Dangereuses
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ETAD	Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers
FMA	Fibres Minérales Artificielles
FNATH	Fédération Nationale des Accidentés de la vie
GHE	Groupe Homogène d'Exposition
GL	Groupe de Lecture
GT	Groupe de Travail
HAS	Haute Autorité de Santé
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
ICOH	International Commission on Occupational Health
INCa	Institut National du Cancer
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
InVS	Institut de Veille Sanitaire
JO	Journal Officiel
MIRTMO	Médecin Inspecteur Régional du Travail et de la Main d'Œuvre
MP	Maladie Professionnelle
NAF	Nomenclature d'Acticité Française
NCI	National Cancer Institute
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NTP	National Toxicology Program
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

OR	Odds Ratio
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PNSE	Plan National Santé Environnement
PST	Plan Santé Travail
REACH	enRegistrement, Evaluation et Autorisation des substances Chimiques
RoC	Report on Carcinogens
RTUV	Résection Transurétrale de Vessie
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SFC	Société Française du Cancer
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SFMT	Société Française de Médecine du Travail
SIR	Standardized Incidence Ratio
SMR	Standardized Mortality Ratio
SRR	Summary Risk Ratio
SPE	Surveillance Post-Exposition
SPP	Suivi Post-Professionnel
TVIM	Tumeurs infiltrant le muscle vésical
TVNIM	Tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical
UE	Union Européenne
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau n°1 : Gradation des recommandations (d'après le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », HAS, janvier 2000) 27

Tableau n°2 : Stratégie de recherche documentaire 29-31

Tableau n°3 : Caractéristiques et limites des outils et méthodes utilisables pour repérer les nuisances cancérogènes ou situations professionnelles exposant à des cancérogènes 41-42

Tableau n°4 : Avantages et les limites des outils utilisables pour assurer la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes 51

Tableau n°5 : Classification de certaines amines aromatiques en fonction de leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010), l'Union Européenne (évaluation 2011) et le National Toxicology Program (évaluation 2005) 59

Tableau n°6 : Classification de certains HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC, (évaluation 2010), l'Union Européenne (évaluation 2011) et le National Toxicology Program (évaluation 2005) 62-63

Tableau n°7 : Classification de certains mélanges d'HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC, (évaluation 2010), l'Union Européenne (évaluation 2011) et le National Toxicology Program (évaluation 2005) 64

Tableau n°8 : Classification de certaines activités professionnelles exposant aux HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010)..... 64

Tableau n°9 : Excès de cancers de la vessie associé à l'exposition à certains HAP, mélanges d'HAP et activités exposant aux HAP, regroupés selon leur classement par le CIRC (évaluation 2010) ... 65

Tableau n°10 : Classification de certaines nitrosamines selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2000) 67

Tableau n°11 : Polymorphismes génotypiques et phénotypiques impliqués dans le cancer de la vessie 72

Tableau n°12 : Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans les industries des colorants et du caoutchouc : études de cohortes pour les expositions prédominantes à la benzidine 81-82

Tableau n°13 : Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans les industries des colorants et du caoutchouc : études de cohortes pour les expositions prédominantes à la β-naphthylamine 83

Tableau n°14 : Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans l'industrie du caoutchouc: études de cohortes pour les expositions prédominantes à l'*ortho*-toluidine 84

Tableau n°15 : Cancers de la vessie et métier de coiffeur : études de cohortes 90

Tableau n°16 : Cancers de la vessie en production d'aluminium : principales études..... 96-97

Tableau n°17 : Cancers de la vessie en fonderies de métaux ferreux : principales études..... 100

Tableau n°18 : Cancers de la vessie et exposition aux HAP dans différentes industries : études de cohortes 108-109

Tableau n°19 : Synthèse des résultats de l'analyse de la littérature scientifique concernant l'identification de groupes à risque cancérogène pour la vessie, l'existence éventuelle d'une la relation dose-effet, de seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée. Classement par excès décroissant de risque de cancer de la vessie 115-119

Tableau n°20 : Classification TNM 2009 pour les tumeurs de la vessie 121

Schéma n°1 : Comparaison des grades histopathologiques OMS 1973 et OMS 2004 des tumeurs de la vessie (d'après Pfister *et al.*, 2010) 122

Tableau n°21 : Tables de l'EORTC pour la prédiction de la récidive et de la progression des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle, d'après Sylvester *et al.*, 2006 122

Tableau n°22 : Estimation du risque de récidive et de progression d'après Irani *et al.*, 2007..... 124

Tableau n°23 : Prise en charge des tumeurs non infiltrantes de vessie après RTUV et IPOP selon le risque de récidive et progression 125

Tableau n°24 : Sensibilité et spécificité de recherche d'hémoglobine dans les urines par bandelette urinaire réactive, pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus..... 130

Tableau n°25 : Sensibilité et spécificité de la cytologie urinaire pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010)..... 132

Tableau n°26 : Sensibilité et spécificité du test NMP22 standard pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus 135

Tableau n°27 : Sensibilité et spécificité du NMP22 Bladder Check Test pour le diagnostic du cancer de la vessie pour tous grades et stades tumoraux confondus 136

Tableau n°28 : Sensibilité et spécificité de l'immunocytochimie en fluorescence pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades de tumeurs confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010) 137

Tableau n°29 : Sensibilité et spécificité de la technique FISH pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010)..... 139

Tableau n°30 : Tests urinaires approuvés pour le diagnostic du cancer de la vessie et commercialisés: synthèse de leurs performances, disponibilité, acceptabilité, effets indésirables et coût 140-141

Tableau n°31 : Sensibilité et spécificité du test BTA Stat pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades de tumoraux confondus 143

Tableau n°32 : Sensibilité et spécificité du test BTA-TRAK pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus 144

Tableau n°33 : Sensibilité et spécificité de la combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence pour le diagnostic et la surveillance du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus 151

Tableau n°34 : Eléments à prendre en compte pour une stratégie de ciblage de la population proposée au dépistage du cancer de la vessie d'origine professionnelle..... 159

Tableau n°35 : Catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage ciblé des tumeurs de la vessie 160-161

Tableau n°35 Bis : Catégories de travailleurs pour lesquelles il existe une exposition avérée à des facteurs de risque de cancers de la vessie 163

Tableau n°36 : Description de l'estimation de la population des salariés exposée à des agents cancérogènes, en fonction de l'intensité d'exposition (d'après l'enquête SUMER, 2003)..... 164

Tableau n°37 : Performances des différents tests de dépistages proposés : simulation sur une population de 100000 sujets masculins, faisant partir de groupes professionnels à risque très elevé, élevé ou modéré de cancer de la vessie..... 167

Tableau n°38 : Propositions de surveillance médicale pendant l'exposition à des cancérogènes pour la vessie 170

Tableau n°39 : Proposition d'algorithme de surveillance médicale après exposition professionnelle à un cancérogène vésical (outre les analyses biométrologiques, le cas échéant) 171

Tableau n°40 : Modalités de suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs, et acteurs impliqués dans ce suivi 177

Tableau n°41 : Modalités de suivi médico-professionnel pendant la retraite, et acteurs impliqués dans ce suivi 177

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des consultations de pathologie professionnelle en France 201

ANNEXE 2 : Taux de participation au Groupe de Lecture 206

ANNEXE 3 : Réponses du Groupe de Lecture exprimées en pourcentage d'accord, de désaccord et d'impossibilité de répondre, pour chaque recommandation 207

ANNEXE 4 : Fiche d'information des travailleurs concernant les modalités de la surveillance post-exposition et post-professionnelle en rapport avec leurs antécédents d'exposition professionnelle à des agents chimiques cancérogènes pour la vessie 208

PARTICIPANTS

PROMOTEUR

- Société Française de Médecine du Travail (SFMT), avec le soutien financier de la Direction Générale du Travail (DGT)

PARTENAIRES

- Société Française du Cancer
- Association Française d'Urologie

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

- Dr Bénédicte CLIN-GODARD, MCU-PH, Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex

CO-INVESTIGATEURS

- Pr Jean-Claude PAIRON, PU-PH, Unité de Pathologie Professionnelle, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
- Pr Patrick BROCHARD, PU-PH, Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, Groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux
- Pr Christian PFISTER, représentant l'Association Française d'Urologie (PU-PH, Service d'Urologie du CHU de Rouen)
- Société Française du Cancer

GROUPE DE TRAVAIL

- Pr Jean-Claude PAIRON, PU-PH, Unité de Pathologie Professionnelle, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil – Président du groupe de travail, membre de la SFMT, Créteil (94)
- Dr Bénédicte CLIN-GODARD, MCU-PH, Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, Caen – Chargée de projet, Chef de projet, membre de la SFMT, Caen (14)
- Pr Yves ALLORY, PU-PH, Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Henri Mondor, Créteil (94)
- Dr Jérôme BEAUJARD, Médecin généraliste, La Fare les Oliviers (13)
- Dr Dominique BESSETTE, Responsable du département prévention, INCa, Boulogne (92)
- Pr Patrick BROCHARD, PU-PH, Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, membre de la SFMT, Centre Hospitalier de Bordeaux (33)
- Mme Michèle CHATAIGNIER, représentant la FNATH, Association des Accidentés de la Vie, Bressuire (79)
- Dr Jacqueline CLAVEL, Médecin épidémiologiste, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Villejuif (94)
- Pr Françoise CONSO, PU-PH en médecine et santé au travail, membre de la SFMT, Paris (75)
- Dr Françoise FAUPIN, Médecin du travail, Suresnes (92)
- Pr Jean-François GEHANNO, PU-PH, Service de médecine et santé au travail, membre de la SFMT, Centre Hospitalier de Rouen (76)

- Dr P GRIPON, Médecin du travail, Renault Trucks, Blainville sur Orne (14)

- Pr Laurent GUY, PU-PH, Service d'urologie, membre de l'AFU, Hôpital G. Montpied, Clermont-Ferrand (63)

- Mr Michel HERY, ingénieur prévention, INRS, Vandœuvre (54)

- Dr Nadine HOUEDE, PH, Service d'Oncologie, membre de la SFC, Institut Bergonié, Bordeaux (33)

- Dr Ellen IMBERNON, Médecin épidémiologiste et Médecin du travail, InVS, Saint-Maurice (94)

- Mme Danièle LUCE, Epidémiologiste, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Villejuif (94) et Département Santé Travail, InVS, Saint-Maurice (94)

- Pr Christophe PARIS, PU-PH, Service de médecine et santé au travail, membre de la SFMT, Centre Hospitalier de Nancy (54)

- Pr Christian PFISTER, PU-PH, Service d'Urologie, membre de l'AFU, responsable du groupe « vessie » du Comité de Cancérologie de l'AFU, Centre Hospitalier de Rouen (76)

- Pr Alain RAVAUD, PU-PH, Service d'Oncologie, membre de la SFC, Centre Hospitalier de Bordeaux (33)

- Dr Morgan ROUPRET, PHU, Service d'Urologie, Hôpital Pitié-Salpétrière (AP-HP), Université Pierre et Marie Curie, Paris (75)

- Pr François RADVANYI, PU-PH, Service de Biologie, Centre Hospitalier Henri Mondor, Créteil (94)

- Dr Marcel RUETSCH, Médecin généraliste, Dessenheim (68)

- Mme Marie-Paule VIGOUROUX, représentant la Ligne Nationale contre le cancer, Plescop (56).

GROUPE DE LECTURE (membres dont les réponses ont été répertoriées dans le logiciel Graal de la HAS)

- Dr François ALCALAY, Médecin du travail, Commentry (03)

- Mr Hubert ATTENONT, Représentant des partenaires sociaux, Secrétaire Général Adjoint CFDT 54, Meurthe et Moselle (54)

- Dr Chantal BADETTI-HEYRIES, Médecin du travail, Marseille (13)

- Dr Isabelle BADINIER, Médecin du travail, Montreuil (93)

- Pr Hugues BITTARD, PU-PH en Urologie, Besançon (25)

- Dr Jean-François BLANCHEMAIN, Médecin du travail, Bordeaux (33)

- Dr Jean-Jacques BLED, Médecin du travail, Colombes (92)

- Pr Olivier BOUCHOT, PU-PH en Urologie, Nantes (44)

- Dr Pascal BOUSCAILLOU, Médecin du travail, Sucy en Brie (94)

- Dr Dominique BROUSSE, Médecin du travail, Vitry sur Seine (94)

- Dr Alain CARRE, Représentant des partenaires sociaux (CGT), Médecin du travail, Paris (75)*

- Mr Jean-François CERTIN, Ingénieur-conseil, Responsable du laboratoire de chimie de la CARSAT Pays de Loire (44)

- Pr Alain CHAMOUX, PU-PH en Médecine et santé au travail, Clermont-Ferrand (63)

- Dr Danielle CHARRIER, Médecin du travail, Martigues (13)

- Dr Elisabeth CHORRIN-CAGNAT, Médecin généraliste, Mandres les Roses (94)

- Dr Michel COLIN, Représentant des partenaires sociaux (CGT-FO), Médecin du travail, La Gorgue (59)

- Dr Christophe COLLOMB, Médecin du travail, Metz (57)

- Dr Dorothée COLLOT-FERTEY, Médecin du travail, Montigny le Bretonneux (78)

- Pr Patrick COLOBY, PU-PH en Urologie, président de l'AFU, Pontoise (95)

- Mme Christine DAIGURANDE, Représentant des partenaires sociaux (CGT), Ingénieur prévention, CARSAT, Rouen (76)

- Dr Jean-Louis DAVIN, Urologue, Avignon (84)

- Dr Patrick DESLANDES, Médecin du travail, Bolbec (76)

- Dr Blandine DEVAUX, Médecin Inspecteur Régional du Travail et de la Main d'œuvre (MIRTMO), Rouen (76)

- Dr Sophie DOUILLET, Médecin du travail, Auray (56)

- Dr Catherine DOUTRELLOT, MCU-PH en Médecine et santé au travail, Amiens (80)

- Dr Michel DUPERY, Médecin du travail, Saint Maur des fossés (94)

- Dr Michel FALCY, Médecin du travail, Paris (75)

- Dr Bernard FONTAINE, Médecin du travail, Lille (59)

- Dr Robert GARNIER, MCU-PH en Médecine et santé au travail, Paris (75)

- Dr Vincent GASSMANN Représentant des partenaires sociaux (CGC-FCE), Médecin du travail, Entzheim (67)

- Dr Joëlle GAUTHIER, Médecin du travail, Clermont-Ferrand (63)

- Dr Thierry GHOUILA, Médecin interniste, Arles (13)

- Dr Antoine GISLARD, PH en Médecine et santé au travail, Rouen et Le Havre (76)

- Dr Yves GOUJON, Médecin du travail, Bordeaux (33)

- Dr Christian GUENZI, Médecin du travail, Saint Avold (57)

- Dr Viviane HERAT-HEUZE, MIRTMO, Montpellier (34)

- Dr Christine HERMOUET, Médecin du travail, Paris (75)

- Pr Florence JOLY, PU-PH en Oncologie, Caen (14)

- Dr Vincent JUBE, Médecin du travail, Carquefou (44)

- Mr Michel LAFONTAINE, Ingénieur expert recherche et prévention (INRS)

- Dr Jean-Yves LARCHEVESQUE, Médecin du travail, Rouen (76)

- Dr Annie LE GONIDEC, Médecin du travail, Puteaux (92)

- Dr Dominique LE GURUN, Médecin généraliste, Breil sur Roya (06)

- Dr Sylvie LE LAN, Médecin à la Direction des Risques Professionnels de la CNAMTS, Paris (75)

- Dr Martine LEONARD, MIRTMO, Luneville (54)

- Dr Nadège LEPAGE, PH en Médecine et santé au travail, Lille (59)

- Dr Stéphanie LUBREZ, Médecin du travail, Carvin (62)

- Dr Gérard LUCAS, Médecin du travail, Nantes (44)

- Dr Patricia MALADRY, Médecin du travail DGT, Paris (75)

- Dr Antoine MARMIGNON, Médecin du travail, Béthune (62)

- Dr Marie-Dominique MATRAY, Médecin du travail, Bron (69)

- Dr Ghislain MIGNOT, Médecin du travail, Avon (77)

- Dr Laurent MINARO, Médecin du travail, Bordeaux (33)

- Dr Francis MONFRIN, Médecin du travail, Bernay (76)

- Dr Jean-Luc MOREAU, Urologue, Nancy (54)
- Dr Catherine NISSE, MCU-PH en Médecine et santé au travail, Lille (59)
- Dr Philippe ORTS, Médecin généraliste, Aix en Provence (13)
- Dr François PELLET, Représentant des partenaires sociaux (MEDEF), Médecin du travail, Paris (75)
- Dr Bernard PELOU, Médecin du travail, Cholet (49)
- Dr François PIANI, Médecin généraliste, Villiers sur Marne (94)
- Dr Damien POUESSEL, Oncologue, Paris (75)
- Dr Nadine RENAUDIE, MIRTMO, Limoges (87)
- Pr Fabien SAINT, PU-PH en Urologie, Amiens (80)
- Dr Irène SARI-MINODIER, MCU-PH en Médecine et santé au travail, Marseille (13)
- Dr Florence SAUNIER, Médecin du travail, Rouen (76)
- Dr Claude SCALI, Médecin généraliste, Charenton le Pont (94)
- Dr Patrick SCHLINDWEIN, Médecin du travail, Nantes (44)
- Dr Jean-Michel STERDYNIAK, Médecin du travail, Rosny sous Bois (93)*
- Dr Véronique TASSY, MIRTMO, Nantes (44)
- Dr Alain TOUBOUL, Médecin du travail, Créteil (94)
- Mr Dominique TOUSSAINT, Représentant partenaires sociaux (CFDT)
- Dr Guillaume ULRICH, Médecin du travail, Vittel (88)
- Dr Hélène VANONI, Médecin du travail, Nancy (54)
- Dr Vincent VAN-REETH, Médecin généraliste, Rungis (94)
- Dr Marie VUILLAUME, Médecin du travail, Paris (75)
- Dr Géraldine ZANELLA-VILLEDIEU, Médecin généraliste, La Fare les Oliviers (13)
- Pr Marc ZERBIB, PU-PH en Urologie, Paris (75).

* Expert ne souhaitant pas endosser cette recommandation de bonne pratique.

REMERCIEMENTS

Aux autres personnes ayant participé à ce travail, pour leur aide précieuse :

- Pr Jean-François CAILLARD, PU-PH en médecine et santé au travail, Rouen (76)
- Mr François DOSSO (syndicat national des mineurs CFDT), Cocheren (57)
- Dr Marine GROSS-GOUPIL, Oncologue, membre de la SFC, Bordeaux (33).

INTRODUCTION

1. Définition du thème de travail, contexte et objectifs

1.1. Problématique générale de la surveillance médico-professionnelle relative aux expositions à des cancérogènes chimiques

La prévention des cancers professionnels repose essentiellement sur la prévention primaire, c'est-à-dire sur l'identification des substances cancérogènes présentes dans l'environnement de travail, mais également sur l'évaluation de l'exposition individuelle et de l'exposition collective, qui permettent de mettre en œuvre des mesures de suppression et/ou de contrôle de ces expositions. Cette prévention implique des mesures visant les situations actuelles d'exposition professionnelle, permettant d'évaluer précisément le risque, en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles sur les modes d'action, sur les relations dose effet et sur l'existence ou non de seuil d'effet, afin d'œuvrer pour leur réduction et leur traçabilité.

Traiter de l'ensemble des agents cancérogènes professionnels et de l'ensemble des cibles potentielles est une démarche très ambitieuse, qui dépasse le cadre d'une recommandation unique. Il apparaît important néanmoins de rappeler des éléments généraux préalables ou concomitants de la démarche de surveillance médico-professionnelle relative aux agents cancérogènes chimiques.

● L'identification des dangers et l'évaluation des expositions sont des étapes clefs, quel que soit l'agent cancérogène ou l'organe cible en cause. Ces phases nécessitent des compétences spécifiques et l'identification des dangers ne peut se limiter aux agents chimiques étiquetés comme cancérogènes. En effet, l'évolution des connaissances précède de plusieurs mois ou années l'évolution des classifications, qui elles-mêmes n'évoluent pas à la même vitesse. De plus, des procédés industriels ou de recherche peuvent générer des intermédiaires ou des impuretés eux-mêmes cancérogènes. Cette première étape doit donc être confiée à des personnes ayant la compétence technique et le temps pour la réaliser. Il faut souligner qu'il n'est parfois pas nécessaire d'aller plus loin que l'identification des dangers si la substitution peut intervenir dès cette étape. La réflexion sur cette substitution doit s'appuyer sur une compétence spécifique et sur les initiatives déjà menées par des agences telles que l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

● La phase d'évaluation des expositions est la suite logique de l'identification des dangers, si la substitution n'a pas été possible. Cette évaluation impose une étape d'observation des postes et conditions de travail, suivie d'une phase plus quantitative. Celle-ci repose le plus souvent, en premier lieu, sur la mesure des expositions par voie aérienne. Pour être utilisable, elle doit être représentative des conditions habituelles d'exposition, s'appuyer sur une méthodologie de prélèvement validée, sur des supports adaptés et des moyens analytiques performants. Des précisions dans ce domaine ont été apportées par la circulaire DGT 2010/03 du 13 avril 2010[1] pour les agents chimiques disposant d'une VLEP (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle), mais ces principes doivent s'appliquer à tous les agents cancérogènes.

La mesure dans l'air des agents cancérogènes doit s'intégrer dans une approche réfléchie et systématique et une mesure ponctuelle n'est le plus souvent pas exploitable. Elle permet d'approcher la réalité de l'exposition par voie aérienne, au plan individuel ou collectif, mais souffre de limites liées aux conditions de travail des individus (charge physique, utilisation d'équipements de protection individuels) ou à des facteurs individuels, qui expliquent des différences sensibles d'exposition entre plusieurs sujets dans une même ambiance de travail. De plus, elle ne prend pas en compte l'exposition par voie cutanée ou digestive. La biométrologie, quant à elle, permet une évaluation des doses absorbées intégrant les différentes voies d'exposition, les différentes sources (professionnelles ou non) et les facteurs physiologiques (ventilation, anomalies cutanées, digestives ou pulmonaires). Elle est toutefois également soumise à des limites techniques (pharmacodynamique des substances mesurées, seuil de sensibilité des techniques analytiques), stratégiques (notamment moment du

[1] Circulaire DGT 2010/03 du 13 avril 2010 relative au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail.

prélèvement par rapport à l'exposition, représentativité des conditions de travail habituelles) et humaines (acceptabilité par les travailleurs). La biométrologie nécessite une compétence toxicologique pour son indication, médicale pour sa prescription, infirmière pour sa réalisation et médicale pour son interprétation individuelle et le rendu des résultats, qui sont couverts au plan individuel par le secret médical. Il apparaît clairement que le médecin du travail et l'infirmier du service de santé au travail, formé, sont les personnes ressources pour cette approche. L'interprétation des résultats de chacune de ces deux phases nécessitant les résultats de l'autre, la communication et la discussion des résultats, dans le respect du secret professionnel, doivent être prévus dès le début de la phase d'évaluation et doivent intervenir avant le rendu individuel et collectif de la phase d'évaluation. L'indépendance technique des différents intervenants, tant dans la décision du type d'analyse à réaliser que dans l'interprétation des résultats, doit être garantie. Les résultats de la métrologie d'atmosphère et/ou des frottis de surface doivent être communiqués aux travailleurs, à l'employeur, aux instances représentatives du personnel et à l'équipe de santé au travail. L'information sur l'exposition actuelle de chaque travailleur, incluant l'intensité, la date de début et la périodicité, doit être mentionnée dans le dossier médical de santé au travail. En cas d'arrêt de l'exposition, l'information doit être tracée dans le dossier médical du travailleur.

● Cette traçabilité doit permettre de faire bénéficier les travailleurs de l'évolution des connaissances, en termes d'information sur la toxicité comme de suivi médical. En effet, la réduction des conséquences sur la santé des expositions anciennes fait intervenir un suivi médical, qui impose que les expositions aient été tracées. L'évaluation rétrospective des expositions peut être nécessaire, si elle n'a pas été faite ou enregistrée au fur et à mesure des postes précédemment occupés par le travailleur. Ceci est compliqué lorsque le salarié a changé d'entreprise, en particulier si celle-ci n'est pas en mesure de fournir ces informations. L'entretien avec le médecin du travail ou l'infirmier de santé au travail est alors le moment privilégié pour recueillir ces informations. Ils disposent pour cela, outre les souvenirs des travailleurs, de différents outils, dont les matrices emploi-exposition ou des questionnaires spécifiques par branche d'activité ou par métier. Pour certains agents chimiques à longue demi-vie, la biométrologie peut parfois être envisagée.

● Pour les salariés en retraite, sans activité ou pour les travailleurs indépendants, des structures, comme les centres de consultation de pathologie professionnelle, disposent actuellement de l'expertise pour mener à bien cette tâche. Lorsqu'un travailleur a été exposé à un ou des agents cancérogènes, il peut lui être proposé un dépistage ciblé, sous réserve de plusieurs critères. Le travailleur concerné doit être volontaire. Pour qu'il puisse prendre une décision éclairée, il doit être dument informé des risques liés à l'exposition qu'il a subie et des bénéfices et risques liés au dépistage (faux positifs et faux négatifs en particulier, voire effets secondaires potentiels des examens prescrits dans ce cadre).

● Le dépistage doit porter sur les organes cibles des agents cancérogènes auquel le travailleur a été exposé et la stratégie de dépistage doit suivre les recommandations de bonne pratique en vigueur. En particulier, il doit être avéré qu'il permet effectivement d'améliorer le pronostic de la pathologie dépistée. Par ailleurs, le rapport entre la sensibilité et la spécificité de la stratégie doit avoir montré son bénéfice. Cela dépend de la durée et de l'intensité de l'exposition, de la fréquence attendue de la pathologie dans le groupe cible et du temps de latence de la ou des pathologies concernées.

Ce suivi post-exposition ou post-professionnel peut être réalisé par le médecin du travail, si le salarié en bénéficie, par le médecin généraliste ou un spécialiste d'organe ou par une consultation hospitalière de suivi post-professionnel. Il ne devrait pas entraîner de coût pour le travailleur concerné.

1.2 Définition du thème de travail

Ce travail vise à établir des recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie (ces recommandations concernent toutefois non seulement les affections tumorales de la vessie, mais aussi des voies excrétrices urinaires qui sont affectées par les mêmes agents).

De façon plus générale, il existe un besoin d'élaboration d'une méthodologie de recommandations applicable à d'autres localisations cancéreuses et à d'autres agents cancérogènes. Toutefois, il n'est

pas possible de définir une stratégie de surveillance médico-professionnelle « générique » (applicable à toutes nuisances, tous organes) et celle-ci doit être élaborée par type d'exposition ou par organe.

Pour chaque organe concerné, ceci nécessite dans un premier temps, d'une part, de repérer les substances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes dans l'environnement de travail et les groupes de travailleurs à risque et, d'autre part, d'évaluer les expositions individuelles et collectives. Puis une réflexion doit être entreprise sur le type de surveillance médicale clinique ou paraclinique (notamment type d'examens complémentaires, date de début, périodicité) qui peut être recommandé ou proposé aux différents groupes de travailleurs ainsi identifiés.

1.3. Les cancers de la vessie d'origine professionnelle

Avec une incidence estimée à 10729 cas en 2009[2] et plus de 4500 décès, le cancer de la vessie représente la 7ème cause de cancer en France. Il est d'ailleurs à préciser que seuls les cas invasifs de tumeurs de la vessie (stade T1 et au-delà) sont pris en compte dans ces statistiques, d'où une vraisemblable sous-estimation de l'incidence de ce cancer, estimée entre 30% et 80%[3]. Compte tenu de sa nette prépondérance masculine, il s'agit de la 8ème cause de décès par cancer chez l'homme.

Les taux annuels d'incidence chez l'homme et chez la femme en France étaient respectivement de 14,6/100000 et de 2,1/100000 en 2005[4]. Depuis 1980, l'incidence de ce type de cancer se révèle stable chez la femme, mais en augmentation chez l'homme.

En dehors du tabagisme, les expositions professionnelles à des produits cancérogènes peuvent être des facteurs de risque importants et il est estimé, selon les études, que la fraction des cancers de la vessie attribuable à des expositions professionnelles varie entre 5 et 25% chez l'homme[5 6 7 8]. En 2001, l'InVS[7] estimait que 8 à 14% des cas incidents de cancers de la vessie et 10 à 14% des décès liés à ce type de cancer en France chez les sujets masculins étaient attribuables à des facteurs professionnels, ce qui représentait 625 à 1110 cas incidents et 347 à 492 décès par cancer de la vessie en 1999. Les principaux secteurs professionnels où sont observés des excès de cancers de la vessie sont ceux exposant (ou ayant exposé) les travailleurs aux amines aromatiques, aux nitrosamines et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP). Une évaluation récente réalisée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) en France[9] a calculé que la fraction des cancers de la vessie attribuable à des agents ou situations d'expositions classées 1 par le CIRC pour cet organe (HAP, amines aromatiques, industries du caoutchouc et métier de peintre) était de 5,5% chez les hommes et de 0,6% chez les femmes. La fraction de cancers de la vessie attribuable aux HAP dans cette étude était de 3,2% et de 0,3% respectivement chez les hommes et chez les femmes, tandis que la fraction attribuable aux amines aromatiques était de 0,4% chez les hommes et de 0,3% chez les femmes. En outre, selon l'enquête SUMER (« Surveillance médicale des risques professionnels ») réalisée sur la période 2002-2003[10], sous l'égide de la DGT et de la DARES (Direction de l'animation, de la recherche, des études et des statistiques), 727 500 salariés (soit 42 salariés sur 1000) étaient exposés en France aux gaz d'échappement diesel, 117100 salariés (soit 7 salariés sur 1000) étaient exposés aux goudrons de houilles et dérivés et 70 800 (soit 4 salariés sur 1000), aux amines aromatiques.

---

[2] Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, InVS, http://www.invs.sante.fr

[3] Rapport « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS ». [En ligne] : http://www.ecosante.fr

[4] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Incidence et mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Rev Epidemio. Santé Publique 2008;56:159-175.

[5]. Vineis P, Simonato. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. Arch Environ Health 1991;46:614.

[6] Bang KM. Epidemiology of occupational cancer. Occup Med 1996;11:467-485.

[7] Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France, 2003, Institut de Veille Sanitaire.

[8] Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. Scand J Work Environ Health 2001;27:161-213.

[9] Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. JOEM 2010;52:399-406

[10] Résultats enquête SUMER 2002-2003. [En ligne] : http://www.travail-solidarité.gouv.fr/etudes-recherche-statistiques

Même si des mesures d'interdiction de cancérogènes comme certaines amines aromatiques ont été prises, et si l'utilisation de certains produits de substitution a été privilégiée (comme par exemple l'utilisation de bitumes à la place des goudrons de houilles), il n'en demeure pas moins que certains secteurs industriels sont toujours concernés par l'exposition aux cancérogènes de vessie (en particulier, les secteurs utilisant l'o-toluidine, l'o-tolidine, l'o-anisidine et la MBOCA, ainsi que les secteurs utilisant des produits contenant des amines secondaires susceptibles de réagir avec des composants nitrosants) et que des mesures de prévention primaire doivent y être mises en place de façon prioritaire. Il est en outre important de préciser que, si les travailleurs peuvent être exposés à des agents cancérogènes identifiés, utilisés de façon intentionnelle, bon nombre d'agents cancérogènes sont générés par le procédé de travail, de façon non intentionnelle, ce qui rend difficile leur identification, leur prévention et leur traçabilité. C'est le cas notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) pyrolytiques, souvent présents sous forme de mélanges et générés par des processus de combustion incomplète de la matière organique à haute température (notamment dans la production industrielle, en aciéries, fonderies, cokeries…).

Pour les cancers de la vessie, le choix des secteurs industriels ou des activités sur lesquels les efforts de prévention primaire doivent être ciblés a bénéficié des éléments issus du colloque organisé par l'INRS en mars 2007, intitulé : *« Pour en finir avec le cancer de la vessie en milieu professionnel »*[11]. En raison du temps de latence des cancers de la vessie, de nombreux salariés encore en activité ont pu être exposés à des composés cancérogènes, aujourd'hui interdits.

En France, certains facteurs de risque professionnels de cancers de la vessie font l'objet d'une reconnaissance au titre des maladies professionnelles indemnisables. Ces tableaux sont le fruit d'un consensus social et de données scientifiques. Ainsi, le tableau 15 Ter des maladies professionnelles indemnisables du régime général de la Sécurité sociale permet l'indemnisation des cancers de la vessie liés à l'exposition professionnelle à certaines amines aromatiques et à la N-nitroso-dibutylamine (tableau actuellement en cours de révision à la date de novembre 2011). Le tableau 16 Bis des maladies professionnelles indemnisables du régime général de la Sécurité sociale permet, quant à lui, une indemnisation des cancers de la vessie liés à la réalisation de travaux exposant aux hydrocarbures polycycliques aromatiques dérivés de la houille, pour la fabrication de l'aluminium par électrolyse selon le procédé à anode continue, mais également les travaux en cokerie exposant aux produits précités, les travaux de ramonage et d'entretien de chaudières exposant aux suies de combustion du charbon, et les travaux au poste de vannier avant 1985 comportant l'exposition habituelle à des goudrons lors de l'application de revêtements routiers. Les « cancers des voies urinaires » peuvent également faire l'objet d'une indemnisation au titre du tableau 10 des maladies professionnelles indemnisable du régime agricole, en cas d'exposition à l'arsenic et ses minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne ou lors de l'usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés. Actuellement, une réflexion est en cours afin de modifier le tableau 15 Ter, dont la N-nitroso-dibutylamine sera vraisemblablement supprimée en parallèle à la création d'un tableau spécifique consacré aux nitrosamines.

La réglementation du travail prévoit pour les sujets ayant été exposés à des agents cancérogènes une surveillance médicale renforcée[12] (comportant notamment un examen médical du salarié en médecine du travail tous les ans) pendant la période d'exposition, sans que le contenu de cette surveillance soit toujours précisément détaillé. Les agents cancérogènes donnant lieu à cette surveillance médicale renforcée sont sélectionnés à partir de l'étiquetage réglementaire en Europe pour les substances ou préparations cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Concernant les agents cancérogènes générés par un procédé industriel, de façon non intentionnelle, la mise en œuvre d'une surveillance médicale renforcée pourra être proposée en application du décret sur les agents chimiques dangereux (circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006).

Les expositions aux agents cancérogènes pour la vessie font quant à elles l'objet de recommandations plus spécifiques. Ainsi, le décret du 28 août 1989[13] interdit l'usage industriel de certaines amines aromatiques (préparations contenant plus de 0,1% de ß-naphtylamine, de 4-amino-biphényl et de

[11] Cancers de la vessie et risques professionnels. Sous la direction de M. Héry, EDP Sciences ed. 2009.
[12] Décret du 1er février 2001 fixant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).
[13] Décret n°89-593 du 28 août 1989 réglementant la production et l'utilisation de certaines substances dangereuses.

benzidine). L'arrêté du 5 avril 1985[14] prévoit, dans le cadre de la surveillance médicale à mettre en œuvre par le médecin du travail chez les sujets exposés aux amines aromatiques, la réalisation de mesures d'indicateurs biologiques d'exposition (dosage des amines libres dans les urines), de cytologies urinaires et de recherche d'hématurie à la bandelette urinaire tous les 6 mois. Cette surveillance doit être maintenue tout au long de l'activité professionnelle et au-delà chez les salariés ayant été exposés au moins 30 ans. Cependant, force est de constater que la cytologie urinaire conventionnelle, à laquelle fait référence l'arrêté de 1985 précédemment cité, a une sensibilité médiocre, évaluée à 44% [IC 95%, 38-51] selon les études[15 16 17 18]. Ceci en fait un test de dépistage d'efficacité discutée, en particulier pour les tumeurs de bas grade pour lesquelles la sensibilité rapportée fluctue entre 35% et 65% selon les études[19]. Aussi, il nous paraît nécessaire d'évaluer l'efficacité des nouvelles techniques utilisées en urologie pour le diagnostic précoce des récidives des cancers de la vessie[20 21 22 23], pour le repérage du cancer de la vessie chez les travailleurs exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes professionnels de vessie. Compte tenu de la longue latence qui est propre aux cancers professionnels, il est indispensable de prendre en compte les expositions professionnelles anciennes. En outre, il est indispensable d'actualiser l'arrêté du 5 avril 1985 afin de prendre en compte les nouvelles techniques de dépistage précédemment citées, ainsi que les outils biométrologiques ayant fait l'objet d'une synthèse avec mise à jour récente par l'INRS[24].
La mise en œuvre d'une surveillance post-professionnelle (SPP) est également prévue pour les travailleurs qui ont été professionnellement exposés à des agents cancérogènes pour la vessie et qui en font la demande (décret du 26 mars 1993 et arrêté du 28 février 1995[25]). Cette surveillance, dont la prise en charge est assurée par le Fonds National d'Action Sanitaire et Sociale - FNASS, comprend actuellement un examen clinique, une recherche d'hématurie à la bandelette urinaire, ainsi qu'un examen cytologique urinaire. Il semble indispensable d'assurer une cohérence entre le suivi au cours de la vie professionnelle et le suivi post-professionnel, pour optimiser la surveillance médicale des personnes suivies, afin de permettre une transmission satisfaisante des informations entre les professionnels de santé et les préventeurs concernés. Il est également important d'assurer la mise à jour des modalités de la surveillance médicale post-professionnelle pour ce risque cancérogène.

Les cancers de la vessie sont caractérisés par une importante hétérogénéité quant à leur mode de révélation, leur évolution et leur réponse au traitement. Le développement du cancer de la vessie est longtemps loco-régional, offrant ainsi des perspectives d'amélioration du pronostic en cas de repérage précoce. Toutefois, les tumeurs infiltrantes (qui représentent 20% des nouveaux cas de cancers de la vessie), malgré un stade parfois apparemment limité, sont associées à des micro-métastases dans 40% des cas, venant assombrir l'évolution. Il est donc nécessaire de faire le point sur les paramètres clés qui vont conditionner la stratégie de repérage (longueur de la phase pré-clinique, utilisation d'outils non invasifs, caractérisés notamment par un rapport sensibilité/spécificité et une valeur prédictive positive satisfaisants…). Ces stratégies de repérage, adaptées aux niveaux d'exposition, concerneront à la fois le médecin du travail, dans le cadre de la surveillance post-exposition (SPE) le

---

[14] Arrêté du 5 avril 1985 les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés aux substances susceptibles de provoquer une lésion maligne de vessie (JO du 11 mai 1985).
[15] Raab SS, Grzybicki DM, Vrbin CM, et al. Urine cytology discrepancies: frequency, causes and outcomes. Am J Clin Pathol 2007;127:946-953.
[16] Murphy W. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasm. Hum Pathol 1990;21:886-896.
[17] Cant JD, Murphy WM, Soloway MS. Prognostic significance of urine cytology on initial follow-up after intravesical mitomycin C for superficial bladder cancer. Cancer 1986;57:2119-2122.
[18] Garbar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. Cytopathology 2007;18:79-83.
[19] Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
[20] Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA. 2005;293(7):810-6.
[21] Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology 2005;66:35-63.
[22] Amiel GE, Shu T, Lerner SP. Alternatives to cytology in the management of non-muscle invasive bladder cancer. Curr Treat Options Oncol 2004;5:377-389.
[23] Van Rhijn BW, Van der Poel HG, Van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol 2005;47:736-748.
[24] BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. [En ligne] : http://www.inrs.fr/biotox
[25] Arrêté du 28 février 1995 pris en application de l'article D.461-2 du Code de la Sécurité Sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérogènes.

médecin traitant et/ou l'urologue et/ou des praticiens des consultations de pathologie professionnelle, pour la surveillance post-professionnelle (SPP).

Les données de la littérature étant encore limitées en matière de connaissance de certains facteurs de risque professionnels et des relations dose-effet, ainsi qu'en matière d'outils et de protocoles de dépistage ou de dépistage ciblé des cancers de la vessie, il nous semble indispensable de réaliser une synthèse des données disponibles, afin de déterminer la ou les stratégies susceptibles d'être recommandées en la matière.

Il convient de préciser que dans notre démarche, la mise en place d'une éventuelle stratégie de « dépistage » étant focalisée sur des « groupes à risque », nous parlerons de « dépistage ciblé ». En effet, le terme de « dépistage » est réservé, selon les critères de l'OMS, au dépistage collectif appliqué en population générale.

1.4. Objectif général

La surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes nécessite de repérer les substances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes dans l'environnement de travail et d'évaluer les expositions individuelle et collective, afin de supprimer et/ou de contrôler l'exposition à ces cancérogènes. Le présent travail a pour objectif d'établir des recommandations pour cette surveillance médico-professionnelle chez les travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie. Cette réflexion a pour but d'élaborer une méthodologie de recommandations applicable à d'autres localisations cancéreuses et à d'autres agents cancérogènes.

1.5. Objectifs spécifiques

● Proposer des outils et une méthodologie pour permettre de repérer les substances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes pour la vessie dans l'environnement de travail et les groupes professionnels à risque, et pour permettre l'évaluation de l'exposition individuelle et de l'exposition collective, afin de supprimer et/ou de contrôler l'exposition à ces cancérogènes, en incluant dans les recommandations la liste des professions concernées ;

● Proposer des outils pour faciliter le recueil d'informations sur l'exposition passée et actuelle à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes, avec une application spécifique aux cancérogènes de vessie ;

● Définir les modalités de surveillance médico-professionnelle adaptées aux situations d'exposition et conformes aux connaissances actuelles sur les relations dose-effet, les caractéristiques évolutives, et les possibilités thérapeutiques pour le cancer de la vessie : population visée, types d'examens, périodicité ;

● Homogénéiser les pratiques des professionnels de santé concernés (médecins du travail, médecins généralistes, cancérologues et urologues) par la surveillance médico-professionnelle des sujets exposés à des cancérogènes pour la vessie ;

● Assurer une cohérence entre le suivi au cours de vie professionnelle (pendant et après l'exposition) et le suivi post-professionnel, pour optimiser la surveillance médicale des personnes suivies ;

● Elaborer, à partir de l'exemple des recommandations sur la surveillance médico-professionnelle des travailleurs ayant été exposés à des cancérogènes pour la vessie, et en prenant en compte les travaux déjà réalisés pour l'amiante et les poussières de bois, une méthodologie de recommandations applicable à d'autres localisations cancéreuses et à d'autres agents cancérogènes.

2. Liste des questions prévues

1°) Concernant les cancers professionnels en général :

1.1 Quels outils peut-on utiliser afin de repérer les nuisances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes ?

1.2. Quels outils peut-on proposer pour faciliter le recueil d'informations sur les expositions passées et actuelles à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes (sur le plan qualitatif, mais également quantitatif) ?

1.3. Quels sont les paramètres nécessaires pour définir une stratégie de surveillance médico-professionnelle chez les travailleurs exposés à des cancérogènes ?

1.4. Quels sont les paramètres utiles à l'établissement de conseils de prévention ?

2°) Concernant les cancers de la vessie :

2.1. Quelles sont les nuisances professionnelles et extra-professionnelles exclusivement ou plus fréquemment en cause ?

2.2. Dans l'identification de groupes à risque cancérogène, que sait-on de la relation dose-effet ? A-t-on identifié des seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée ?

2.3. Quelle est l'histoire naturelle de ces tumeurs : délai de survenue après le début et la fin de l'exposition, premières manifestations, évolution ?

2.4. Quels sont les traitements de ces tumeurs ? En quoi sont-ils susceptibles de modifier l'évolution de la maladie et quel est le bénéfice attendu d'un diagnostic précoce ?

3°) Quels sont les outils du dépistage ciblé des tumeurs de la vessie ? Pour chacun d'entre eux, préciser la sensibilité, la spécificité (si possible, les valeurs prédictives positive et négative), la disponibilité, l'acceptabilité, les effets indésirables et le coût.

4°) Quelles sont les catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage ciblé des tumeurs ? (Poste de travail, niveaux et durée d'exposition).

5°) Quelles propositions de surveillance médicale (quels examens, à partir de quand, à quel rythme) peut-on faire pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie ?

5.1. Pendant l'exposition ?

5.2. Après l'arrêt de l'exposition ?

6°) Quels sont les outils permettant d'assurer une bonne traçabilité des expositions des travailleurs à des cancérogènes pour la vessie ? Notamment, comment assurer le transfert des informations médicales relatives aux expositions professionnelles aux cancérogènes et quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs (notamment lors de changements d'employeurs), et pendant leur retraite ?

3. Populations concernées par ces recommandations

Ces recommandations médicales s'adressent :

- à l'ensemble des professionnels de santé intervenant en prévention primaire et secondaire des cancers de la vessie,
- aux employeurs,
- aux travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie (notamment aux amines aromatiques, aux nitrosamines, aux hydrocarbures polycycliques aromatiques et à l'arsenic) actifs ou inactifs, quel que soit leur statut professionnel.

Les acteurs de santé sont le médecin du travail et les autres membres de l'équipe pluridisciplinaire de santé au travail (infirmière en santé au travail, et intervenants en prévention des risques

professionnels pour la prévention primaire) durant la période d'activité professionnelle du travailleur salarié, puis le médecin généraliste et/ou l'urologue, voire d'autres acteurs de santé, par exemple dans les Centres de consultation de pathologie professionnelle, dans le cadre de la surveillance post-professionnelle, mais également les réseaux de cancérologie et les anatomopathologistes. Pour les artisans, en l'absence de structure de médecine du travail, le suivi peut être effectué en période d'activité dans le cadre de conventions passées entre le Régime Social des Indépendants et le médecin traitant, ou d'autres organismes (comme les centres de consultations de pathologie professionnelle).

METHODE DE TRAVAIL

1. Méthode des « Recommandations pour la Pratique Clinique »

Le thème traité est vaste et soulève de nombreuses questions et sous-questions. Les données scientifiques disponibles sont dispersées et difficilement synthétisables, mais la controverse ne nécessite pas *a priori* de débat public. Aussi, la méthode qui a paru la plus adéquate était la méthode des RPC ou « Recommandations pour la pratique clinique », préconisée par la HAS. L'analyse et la synthèse critique de la littérature ont été réalisées selon les principes de lecture critique de la littérature, de façon à affecter à chaque article un niveau de preuve scientifique conformément à la classification proposée par la HAS.

Un chef de projet de la HAS (Madame le Docteur Muriel DHENAIN) s'est assuré de la conformité de l'ensemble du travail aux principes méthodologiques de la HAS.

1.1. Contexte général

La Société Française de Médecine du Travail, à la demande de la Direction Générale du Travail, s'est engagée dans un programme d'élaboration de recommandations visant à répondre aux besoins des médecins du travail. Elle a participé récemment à l'élaboration de recommandations concernant la surveillance médico-professionnelle des sujets exposés aux poussières de bois et à l'Audition publique concernant la surveillance post-professionnelle des sujets exposés à l'amiante. C'est dans la continuité de cette démarche que le projet présenté a été mis en place.

En effet, les plans gouvernementaux récents (Plan national santé environnement, Plan santé travail, Plan cancer) font de la prévention des cancers professionnels une priorité nationale. En outre, l'action 12.3 du « Plan cancer » 2009-2013 vise à élaborer à l'intention des médecins du travail et des médecins traitants des recommandations de bonnes pratiques pour améliorer la surveillance médicale des travailleurs exposés à des agents cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction.

1.2. Comité d'organisation

C'est le conseil scientifique de la SFMT qui a défini précisément, en collaboration avec l'INCa, le thème de ce travail.

La SFMT a demandé à deux autres sociétés savantes, la Société française du cancer (SFC) et l'Association française d'urologie (AFU) de participer à l'élaboration de ces recommandations.

Il a été demandé à un universitaire de médecine de travail de présider le groupe de pilotage et d'assurer la conduite du projet avec l'aide d'un maître de conférences des universités-praticien hospitalier de la discipline.

1.3. Groupe de travail

Ce groupe de travail, formé de 23 membres, était présidé par le Pr Jean-Claude PAIRON, membre du Conseil scientifique de la SFMT, et était constitué de : 4 membres de la SFMT (Pr P Brochard ; Pr F Conso ; Pr JF Gehanno et Pr C Paris) ; 2 oncologues membres de la SFC (Pr A Ravaud et Dr N Houede) ; 3 urologues membres de l'AFU (Pr C Pfister, Pr L Guy et Dr M Rouprêt) ; 1 membre de l'INCa (Dr D Bessette) ; 1 membre de l'INRS (Mr M Héry) ; 1 membre de l'InVS (Dr E Imbernon) ; 2 médecins du travail de services inter-entreprise de santé au travail (Dr P Gripon et Dr F Faupin) ; 2 médecins généralistes (Dr J Beaujard et Dr M Ruetsch) ; 2 épidémiologistes (Dr J Clavel et Mme D Luce) ; 1 biologiste (Dr F Radvanyi) ; 1 anatomopathologiste (Pr Y Allory) et 2 membres d'associations de patients (Mme M Chataignier et Mme MP Vigouroux). Le Dr B Clin-Godard, MCU-PH en Médecine et santé au travail a assuré les fonctions de chargé de projet et de chef de projet.

1.4. Rédaction de la première version des recommandations

L'argumentaire scientifique des recommandations, établi par le chargé de projet en définissant le niveau de preuve des études retenues, a été transmis à l'ensemble des membres du groupe de travail. Puis le groupe de travail a amendé et/ou complété la liste de recommandations, afin d'aboutir à une version destinée à être soumise au groupe de lecture.

1.5. Groupe de lecture

Ce groupe de lecture pluridisciplinaire était constitué de 91 professionnels de santé et de bénéficiaires des recommandations, sollicités et intéressés par le thème traité. Aucun membre du groupe de travail ne devait faire partie de ce groupe de lecture, qui avait pour rôle d'évaluer le fond et la forme des recommandations élaborées, en apportant des arguments complémentaires ou contradictoires reposant sur la littérature. Il a dû juger la forme, la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité des recommandations. Le groupe de lecture était constitué : d'1 membre de la Direction Générale du Travail ; d'1 membre de la CNAMTS (DRP) ; de 48 médecins du travail (praticiens, médecins hospitalo-universitaires et médecins d'institution de prévention) ; de 5 médecins inspecteurs du travail et de la main d'œuvre ; de 12 médecins généralistes ; de 9 urologues ; de 5 oncologues ; de 7 représentants des partenaires sociaux et de 3 ingénieurs de recherche et de prévention.

1.6. Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail, qui a modifié argumentaire en fonction de certaines remarques et rédigé une version finale des recommandations et de leur synthèse.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations, ainsi que le processus de réalisation seront analysés par la Commission des Recommandations de bonnes pratiques professionnelles de la HAS. A sa demande, l'argumentaire et les recommandations pourront être revus par le groupe de travail, puis cette commission rendra son avis au Collège de la HAS.

1.7. Validation par le collège de la HAS

Sur proposition de la Commission des Recommandations de bonnes pratiques professionnelles, le Collège de la HAS pourra valider le rapport final et autoriser sa diffusion.

1.8. Gradation des recommandations

Chaque article scientifique sélectionné a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, permettant d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuves des études à partir desquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, côté A, B ou C selon l'échelle établie par la HAS (« Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » ; janvier 2000, téléchargeable sur le site de la HAS : www.has.sante.fr), comme le montre le tableau 1, page suivante.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (pour les études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 ● Essais comparatifs randomisés de forte puissance ● Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ● Analyse de décision fondée sur des études bien menées	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 ● Essais comparatifs randomisés de faible puissance ● Etudes comparatives non randomisées bien menées	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 ● Etudes cas-témoins	
Niveau 4 ● Etudes comparatives comportant des biais importants ● Etudes rétrospectives ● Séries de cas	**C** Faible niveau de preuve

Tableau 1. Gradation des recommandations (d'après le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », HAS, janvier 2000).

Concernant les facteurs de risque professionnels, il n'existe jamais d'essais comparatifs randomisés en milieu de travail. En revanche, il existe bon nombre d'« études bien menées » prenant en compte les facteurs de confusion, d'éventuelles relations dose-effet, ou encore plusieurs études concordantes. Nous avons donc considéré que les méta-analyses ou revues systématiques sur des études de cohortes bien menées fournissaient des preuves scientifiques de niveau 1. Les études de cohortes constituant des « études comparatives non randomisées bien menées » nous ont fourni des preuves scientifiques de niveau 2. Les études cas-témoins ont quant à elles fourni des preuves scientifiques de niveau 3.

En l'absence d'études disponibles, les recommandations sont fondées sur un accord d'experts au sein du groupe de travail après consultation du groupe de lecture.

De plus, dans les synthèses de chapitres (encadrés servant de base pour la rédaction des recommandations proprement dites), nous avons indiqué des niveaux de risque de cancer de la vessie, voire des durées minimales d'exposition associées à un risque accru de cancer de la vessie, quand les informations étaient disponibles. Nous avons convenu qu'il existait :

- un risque relatif MODERE de cancer de la vessie pour des risques relatifs (RR) ou des Odds ratio (OR) ou des ratio standardisés de mortalité (SMR) statistiquement significatifs retrouvés dans la littérature scientifiques, strictement supérieurs à 1 et inférieurs ou égaux à 2 ;
- un risque relatif ELEVE pour des RR ou OR ou SMR statistiquement significatifs, strictement supérieurs à 2 et inférieurs ou égaux à 5,
- et un risque relatif TRES ELEVE pour des RR ou OR ou SMR statistiquement significatifs, strictement supérieurs à 5.

2. Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs « déclarations publiques d'intérêts » à la HAS. Elles ont été prises en compte afin d'éviter tout conflit d'intérêt éventuel.

3. Recherche documentaire

3.1. Sources d'informations

3.1.1. Bases de données bibliographiques

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de données en santé publique (BSP, France) ;
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis);
- Guidelines Finder (National Library for Health, Etats-Unis).

3.1.2. Sites internet

- INRS
- InVS
- Haute Autorité de Santé : http://www.has-sante.fr
- Bibliothèque médical Lemanissier : http://www.bmlweb.org/consensus/htlm
- National Institute for Health and Clinical Excellence : http://www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network : http://www.sign.ac.uk/index.html
- The National Cancer Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : http://www.cdc.gov.niosh
- Sites internet des sociétés savantes impliquées dans le projet.

3.1.3. Autres sources d'information

- Références bibliographiques citées dans les articles analysés.
- Recommandations (canadienne, allemande et américaine) sur le dépistage du cancer de la vessie.
- Classification des substances chimiques cancérogènes du National Toxicology Program.
- Classification de l'Union Européenne des substances dangereuses.

Seules les publications en langues française et anglaise ont été sélectionnées, à partir de 1950.

3.2. Stratégie de recherche

Le tableau 2, page suivante, présente les équations de recherche utilisées et les étapes successives de l'analyse de la littérature scientifique, en soulignant les résultats en terme de nombre de références obtenues.

Au total,
- 2278 références ont été obtenues ;
- 682 articles ont été analysés ;
- 466 articles ont été cités dans la bibliographie finale.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés (équations de recherche)	Période de recherche	Nombre de références obtenues
Guidelines		1950-06/2011	
ETAPE 1	"Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR bladder neoplasm*[TI] OR bladder cancer*[TI] OR bladder tumor*[TI] **AND** "Occupational Diseases"[Mesh] OR Occupation*[TI] OR worker*[TI] OR "Occupational Exposure"[Mesh] OR Occupational exposure*[TI]		758
ET			
ETAPE 2	health planning guidelines[MeSH Terms] OR practice guideline[publication type] OR guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[publication type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR recommendation*[title] OR guideline*[title]		**2**
Méta-analyses		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 3	metaanalysis[title] OR meta-analysis[title] OR "meta analysis"[title] OR meta-analysis[Publication Type] OR "systematic review"[title/abstract] OR "systematic overview"[TIAB] OR "systematic literature review"[TIAB] OR "cochrane database syst rev"[TA]		**18**
Revues		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 4	review[title] OR review[Publication Type]		**101**
Etudes de cohortes		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 5	"cohort studies"[MH] OR "cohort study"[TI] OR "cohort studies"[TI] OR "longitudinal studies"[MH] OR "follow-up studies"[MH] OR "prospective studies"[MH]		**120**
Exposition aux amines aromatiques		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 6	("aromatic amines" OR " aromatic amine")		**85**
Exposition aux HAP		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 7	("polycyclic aromatic hydrocarbons" OR "PAHs")		**38**
Exposition aux nitrosamines		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 8	("nitrosamines" OR "nitrosamine")		**13**
Travail dans l'industrie du caoutchouc		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 9	("rubber" OR "rubber industry")		**82**
Travail dans les manufactures de colorants		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 10	("dye" OR "dyes" OR "dye industry")		**89**
Travail dans l'industrie textile		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 11	("textile industry" OR "textile manufacturing")		**23**

Travail dans l'industrie du cuir et du tannage		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 12	("tannery" OR "leather" OR "leather industry")		**23**
Coiffure		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 13	("hairdresser" OR "hairdressers")		**19**
Travail dans l'industrie chimique		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 14	("chemical industry" OR "chemical plants")		**109**
Travail en imprimerie		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 15	("printing industry" OR "printing")		**22**
Travail en laboratoires de recherche		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 16	("laboratory" OR "research laboratory")		**24**
Travail en production d'aluminium		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 17	("aluminium" OR "aluminium reduction plant" OR "aluminium production" OR "aluminium industry" OR "coal tar pitch" OR "Söderberg")		**13**
Travail en fonderies de fer ou d'acier		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 18	(" foundry" OR " steel" OR "iron")		**18**
Travail en distillation du goudron		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 19	("tar" OR "tar distillation" OR "distillery")		**18**
Exposition aux suies de combustion du charbon		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 20	("coal tar" OR " tar")		**19**
Utilisation de créosotes		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 21	("creosote" OR "creosotes")		**2**
Production de carbure de calcium		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 22	("calcium carbide")		**1**
Production de gaz de charbon		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 23	("coal gazeification" OR "coal" OR "gasworkers")		**26**
Extraction d'huile de schiste		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 24	("shale oil " OR "shale oils")		**1**

Exposition au Noir de carbone		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 25	("carbon black")		**4**
Fabrication d'électrodes à base de carbone et de graphite		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 26	("carbon" OR "electrode" OR "electrodes" OR "electrode manufacturing")		**11**
Production de Coke		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 27	("coke" OR "coke industry" OR "coke production")		**9**
Asphaltage des routes et des toitures et/ou utilisation de bitume		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 28	("roofer" OR "waterproofer" OR "tar" OR "bituminen")		**18**
Fumées d'échappement de moteurs diesel		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 29	("diesel" OR "diesel exhausts" OR "diesel engine exhausts")		**15**
Fumées d'échappement de moteurs essence		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 30	("gasoline" OR "gasoline engine exhausts")		**6**
Métier de peintre		1950-06/2011	
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 31	("paint" OR "painter" OR "varnish" OR "lacquer")		**24**
Histoire naturelle des tumeurs de la vessie		1950-06/2011	
ETAPE 32	"Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR bladder neoplasm*[TI] OR bladder cancer*[TI] OR bladder tumor*[TI]		39750
ET			
ETAPE 33	("latency" OR "natural history")		**302**
Traitement des tumeurs de la vessie		1950-06/2011	
ETAPE 32			
ET			
ETAPE 34	"treatment" **(avec limite : articles datant de moins d'1 an)**		**408**
Outils du dépistage ciblé des tumeurs de la vessie		1950-06/2011	
ETAPE 32			
ET			
ETAPE 35	("screening") **(avec limite : articles datant de moins de 10 ans)**		**350**
Traçabilité des expositions		1950-06/2011	
ETAPE 36	Traçabilité expositions professionnelles (PASCAL)		**8**
ETAPE 37	Matrice emploi exposition		**153**
ETAPE 38	Risque cancérogène travail		**104**

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire.

ARGUMENTAIRE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Les cancers professionnels en général (question 1)

1.1. Quels outils peut-on utiliser afin de repérer les nuisances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes ?

1.1.1. Outils et méthodes d'identification et d'inventaire des nuisances cancérogènes ou situations exposant à des cancérogènes

1.1.1.1. *Enquête en milieu de travail*

Il s'agit d'observer et de répertorier, grâce à une analyse des lieux de travail, les produits utilisés (matières premières, produits intermédiaires, produits finis) et de leur date d'utilisation, mais également les procédés utilisés, qui peuvent être à l'origine de produits de décomposition, de matières résiduelles et/ou d'impuretés potentiellement cancérogènes. En effet, l'identification et l'inventaire des nuisances cancérogènes concernent les produits et substances utilisés dans les processus mis en œuvre, mais aussi ceux générés par transformations de la matière par exemple au cours des opérations de production, les expositions au cours des opérations de maintenance, de stockage, de transport et également d'élimination de déchets.

Cette étude sur le lieu de travail doit comprendre une analyse des postes de travail, des tâches réalisées, des équipements utilisés (machines, outils…), mais également des moyens de prévention mis en place (protections collectives et individuelles, ventilation, entretien…).

Elle doit être complétée par des entretiens avec les travailleurs concernés et les techniciens méthodes, mais peut, au besoin, faire appel à d'anciens salariés de l'entreprise (en production, au service méthodes, aux ressources humaines…) afin de reconstituer des expositions anciennes.

L'enquête en milieu de travail doit être particulièrement exhaustive et remise à jour, et doit idéalement aboutir à un schéma détaillé des lieux de travail, ainsi qu'à une liste des nuisances observées et des travailleurs exposés. Il s'agit du préalable à l'évaluation quantitative des expositions (mais la mise place de mesures de prévention peut être faite, le cas échéant, immédiatement après cette enquête en milieu de travail). Elle doit permettre en outre l'analyse des organisations et moyens de prévention (analyse qualitative des mesures de prévention collective et individuelle mises en place) et l'analyse des instructions et formations données aux travailleurs (art L 4121-1 et 2 du Code du travail et R. correspondants).

1.1.1.2*. Analyse de la littérature scientifique et recherches documentaires*

Cette analyse vise à étudier les travaux épidémiologiques et publications sur les risques répertoriés dans différentes industries, professions, activités et procédés, afin de déterminer notamment quels sont les niveaux d'exposition et les effets attendus selon les procédés.

1.1.1.3. *Classifications et étiquetage des produits*

● Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), agence de recherche sur le cancer de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), basée à Lyon (en anglais, on l'appelle International Agency for Research on Cancer (IARC)) a établi une classification des agents cancérogènes chimiques, biologiques ou physiques, mais également de certaines situations d'exposition et de certains procédés industriels. Pour élaborer cette classification, des groupes de travail interdisciplinaires composés d'experts scientifiques internationaux sont chargés d'analyser les études publiées sur un agent, un mélange d'agents ou des circonstances d'exposition, et d'évaluer le degré d'indication de

cancérogénicité qu'il présente. Le CIRC définit 5 groupes correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Ces groupes sont les suivants :

- **Groupe 1** : agents cancérogènes CERTAINS pour l'Homme
- **Groupe 2A** : agents cancérogènes PROBABLES pour l'Homme,
- **Groupe 2B** : agents cancérogène POSSIBLES pour l'Homme,
- **Groupe 3** : agents INCLASSABLES quant à leur cancérogénicité,
- **Groupe 4** : agents probablement non cancérogènes.

● Il existe une classification européenne des substances chimiques cancérogènes. Cette classification a une valeur réglementaire. La directive 67/548/CEE, concernant la classification et l'étiquetage des substances dangereuses, fixe les critères de classification des substances cancérogènes sur la base des éléments scientifiques disponibles. Cette directive est reprise dans la réglementation française par le décret n°2004-725 du 22 juillet 2004 (codifié aux articles R4411-6, R4411-12, R4411-13 et R4411-14 du Code du Travail). On parle de classification DSD (« Directive Substances Dangereuses », système européen d'étiquetage basé sur la directive 67/548/CEE), qui s'effacera progressivement au profit du nouveau système CLP (en anglais *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*). En effet, les Nations Unies ont émis des recommandations, qu'un nouveau règlement européen vise à appliquer depuis 2009 : le CLP, appellation donnée au règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges. Le règlement CLP est en conformité avec les dispositions du règlement REACH (enRegistrement, Evaluation et Autorisation des substances Chimiques), en ce qui concerne la classification, l'établissement d'une liste harmonisée des classifications et la création d'un inventaire des classifications et des étiquetages. Ce contexte règlementaire évolutif donne lieu à des classifications de substances cancérogènes qui se réfèrent simultanément aux deux systèmes jusqu'à 2015. Sauf dérogations, le nouveau CLP est applicable le 1er décembre 2010 pour les substances et au 1er juin 2015, pour les mélanges. Il ne s'applique pas à leur transport. La liste des substances dangereuses classifiées et étiquetées au niveau européen dans l'annexe 1 de la directive 67/548/CEE est conservée dans l'annexe 6 du CLP. Cet inventaire contient 100 204 substances répertoriées, définies et mises sur le marché de la Communauté Européenne avant 1981.

L'article 36 (titre 5) du CLP définit trois classes de cancérogénicité : 1A, 1B, 2 qui doivent satisfaire aux critères mentionnés à l'annexe 1 du CLP (section 36). Ces dénominations diffèrent de celles de la directive 67/548/CE, dites catégories 1, 2 et 3. Par ailleurs, le CLP ne parle plus de « préparation » chimique mais de « mélange ».

- **Catégorie 1A** (anciennement 1) : substances que l'on sait être cancérogènes pour l'Homme.
- **Catégorie 1B** (anciennement 2): substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'Homme
- **Catégorie 2** (anciennement 3) : substances préoccupantes pour l'Homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

De plus, en Europe, les substances ou préparations cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) doivent être étiquetées conformément à la législation (Annexe 1 de l'arrêté du 20.04.1994 et http://esis.jrc.ec.europa.eu/ ou http://www.inrs.fr - Note documentaire INRS 2168-187-02). Au sens de l'article R. 4411-6 du code du travail, sont considérés comme agents CMR toutes substances ou toutes préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence (cancérogènes) ; peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence (mutagènes) ; peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives (toxiques pour la reproduction).

A partir du 1er décembre 2010 pour les substances et à partir du 1er juin 2015 pour les mélanges, le règlement européen CLP 1272/2008 sera d'application obligatoire. Les préparations classées parmi les cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégories 1A ou 1B selon le règlement CLP sont exclusivement réservées à un usage professionnel et doivent être étiquetées selon la

réglementation actuelle avec le symbole "Toxique" T et la (les) phrase(s) de risque adéquates : **R 45 (peut causer le cancer)** ; R 46 (peut causer des altérations génétiques héréditaires) ; **R 49 (peut causer le cancer par inhalation)** ; R 60 (peut altérer la fertilité) ; R 61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant). Selon le règlement CLP, elles doivent être étiquetées avec le symbole SGH08 et la (les) mention(s) de danger : H340 (Peut induire des anomalies génétiques) ; **H350 (Peut provoquer le cancer)** ; H360 (Peut nuire à la fertilité ou au fœtus).

Les préparations cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de la catégorie 2 du règlement CLP, doivent être étiquetées, selon la réglementation actuelle avec le symbole "Nocif" Xn et la (les) phrase(s) de risque : **R 40 (effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes)** ; R 62 (risque possible d'altération de la fertilité) ; R 63 (risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ; R 68 possibilité d'effets irréversibles. Selon le règlement CLP, l'étiquetage mentionne le symbole SGH08 et les mentions de danger : H341 (Susceptible d'induire des anomalies génétiques) ; **H351 (Susceptible de provoquer le cancer)** ; H361 (Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus).

● La classification du NTP (National Toxicology Program) aux USA, est établie à partir des documents RoC (Report on Carcinogens) qui identifient les agents, substances, mélanges ou expositions qui peuvent être à l'origine de cancers. Le document disponible actuellement est le 11ème RoC (évaluation faite en 2005), le 12ème RoC étant actuellement en préparation (http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm). La classification N.T.P. comprend 2 classes :

- **Classe A :** substances connues pour être cancérogènes pour l'Homme
- **Classe B :** substances probablement cancérogènes pour l'Homme.

1.1.1.4. *Analyse des fiches de données de sécurité*

Ces fiches constituent un document réglementaire et sont prévues par l'article R. 4411-73 du Code du travail, qui impose aux « *fabricants, importateurs ou vendeurs* [de fournir] *au destinataire de cette substance ou préparation une fiche de données de sécurité conforme aux exigences prévues au titre IV et à l'annexe II du règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission* ».

Elles ont donc pour rôle d'informer notamment sur la nature du produit utilisé, sur ses composants et ses dangers, ses propriétés physico-chimiques et sa toxicité (selon la classification de l'Union Européenne, précédemment décrite). Elles peuvent être demandées directement au(x) fabricant(s) ou au(x) distributeur(s) du produit.

Une exploitation efficace de ces fiches nécessite qu'elles soient récentes (moins de 3 ans) et remises à jour régulièrement.

1.1.1.5. *Analyse des documents internes à l'entreprise*

La présence de rapports, d'observations et/ou de comptes-rendus établis par des membres du personnel de l'entreprise peut s'avérer précieuse, notamment pour rechercher des procédés et/ou des situations d'exposition anciennes, de même que des documents chiffrés sur la production et sur les produits commandés.

Dans le cadre de la préparation de la fiche individuelle d'exposition prévue par l'article R.4412-41 (cf. chapitre traçabilité des expositions), pour chaque travailleur exposé à au moins un agent dangereux CMR, une approche par groupe homogène d'exposition (GHE) permet de repérer a priori des catégories de postes de travail ou de travailleurs présentant des risques similaires en terme d'exposition. Ce regroupement, qui peut correspondre aux locaux de l'entreprise, aux différents postes

dans un même atelier et/ou aux différentes étapes de fabrication d'un produit, peut s'avérer précieux dans le cadre de l'identification des risques cancérogènes dans une entreprise donnée.

1.1.1.6. *Questionnaires spécifiques*

Ces questionnaires peuvent porter sur les conditions d'exposition anciennes (questionnaires rétrospectifs) ou sur des conditions actuelles d'exposition.

Le relevé de carrière ou « cursus laboris » est une description de tous les emplois et secteurs d'activité au cours de sa carrière professionnelle.

Un questionnaire spécifique peut ensuite compléter ce relevé de carrière, en s'appuyant sur des questions adaptées au cursus du sujet, afin de décrire les tâches, procédés, outils et moyens de protection utilisés. Ce questionnaire est ensuite analysé par un ou plusieurs experts (médecins du travail, hygiénistes industriels, ingénieurs de prévention…), de façon à évaluer de façon rétrospective les expositions.

L'intérêt des questionnaires de tâches a notamment été démontré dans l'évaluation des expositions professionnelles, en particulier pour la silice (1). Il existe toutefois actuellement très peu de questionnaires de ce type, pourtant simples à mettre en œuvre.

Un questionnaire avec approche par tâches permettant un repérage des salariés exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie a été récemment élaboré (2). Ce questionnaire constitue un outil d'évaluation rétrospective des expositions professionnelles susceptibles d'engendrer des cancers de la vessie. Dans l'attente d'une évaluation de sa sensibilité et de sa spécificité, ce questionnaire s'adresse notamment aux médecins du travail mais peut également être utilisé par d'autres professionnels de santé (urologues, oncologues, médecins généralistes). Une évaluation des différents apports de ce questionnaire reste actuellement à mener.

Pour les sujets ayant cessé leur activité professionnelle, le médecin du travail peut recourir à des structures spécialisées de type « consultations de pathologie professionnelle » pour l'aider dans cette démarche (cf. liste des centres de consultations de pathologies professionnelles en France, en ANNEXE 1).

1.1.1.7. *Les avis d'Evaluation des Risques Sanitaires*

L'évaluation des risques sanitaires (ERS) est une méthode développée pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des nuisances ou à des situations d'expositions dangereuses, à partir de données scientifiques. L'évaluation des risques sanitaires comporte 4 phases: l'identification des dangers, la définition de relations dose-réponse, l'évaluation de l'exposition humaine et la caractérisation des risques sanitaires.

Certains avis préparés par des services des agences sanitaires nationales comme notamment l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ou l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) sont utiles pour le repérage des nuisances cancérogènes et/ou situations d'expositions à des nuisances cancérogènes.

1.1.2. Outils et méthodes d'évaluation de l'exposition

1.1.2.1. *La métrologie d'atmosphère*

Il s'agit de mesurer les concentrations en produits dans l'environnement de travail. On distingue les valeurs limites réglementaires indicatives, les valeurs limites réglementaires contraignantes, et les valeurs admises.

• Valeurs limites réglementaires indicatives et valeurs limites réglementaires contraignantes

Au niveau européen, la notion de valeur limite est actuellement définie par la directive 98/34/CE du 7 avril 1998. Un comité d'experts européens (Scientific committee on occupational exposure limits, SCOEL) s'est vu chargé de l'élaboration des valeurs limites. La directive 98/24/CE relative à la

protection des travailleurs exposés à des agents chimiques prévoit que les Etats membres de l'Union établissent dans leur réglementation des valeurs limites d'exposition professionnelle :

- Contraignantes, prises en application de celles fixées par la directive dans son annexe I (plomb uniquement pour l'instant), les Etats membres peuvent fixer des valeurs plus basses mais ne peuvent les dépasser,
- Des valeurs limites indicatives, qui sont fixées sur la base des travaux du SCOEL. Elles peuvent être plus ou moins élevées que les valeurs communautaires. Cependant si un Etat membre établit des valeurs différentes, il doit le justifier en transmettant à la commission et aux Etats membres un rapport contenant les données scientifiques et techniques pertinentes.

Pour les valeurs limites contraignantes, les points à contrôler, les méthodes à appliquer et les fréquences de mesurage peuvent être définies. En particulier pour les agents classés comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), il est prévu que les contrôles techniques destinés à vérifier le respect de ces valeurs limites soient effectués au moins une fois par an par un organisme agréé par le ministère chargé du travail. Le décret du 15 décembre 2009[26] portant réforme du contrôle des VLEP a pour but de remplacer la procédure d'agrément des organismes chargés des contrôles techniques des VLEP sur les lieux de travail par une procédure d'accréditation par le COFRAC (Comité Français d'Accréditation).

● Valeurs admises

Plusieurs centaines de valeurs limites ont été publiées en France entre 1982 et 1996 par le ministère chargé du travail. Ces valeurs limites seront progressivement remplacées par des valeurs limites réglementaires indicatives ou contraignantes (en effet, les nouveaux concepts de valeurs limites introduits par la directive 98/24/CE ont impliqué la conception de nouvelles dispositions du code du travail).

● Utilisation et limites des valeurs limites

La valeur limite d'un composé chimique représente sa concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible n'est raisonnablement prévisible. Toutefois l'expérience montre que de nouvelles pathologies continuent d'être découvertes, c'est pourquoi il convient que les pratiques retenues visent à abaisser les niveaux d'exposition à des valeurs aussi basses que raisonnablement possible : **les valeurs limites doivent être considérées comme des objectifs minimaux.**

Deux types de valeurs limites ont été retenus dans le système européen :

- Des valeurs limites court terme (VLCT) qui sont destinées à protéger des effets de pics d'exposition. Elles se rapportent à une durée de référence de 15 minutes. Elles correspondent à peu près en pratique aux VLE du système français de valeurs admises. Ces dernières avaient un statut de valeurs plafonds, mais les conditions techniques de leur évaluation faisaient qu'elles étaient le plus souvent mesurées sur une durée de 15 minutes équivalente à celle des VLCT européennes.
- Des valeurs limites sur 8 heures ou valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) destinées à protéger les travailleurs des effets à terme, mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. La VME peut être dépassée sur une courte durée sous réserve de ne pas dépasser la VLCT quand elle existe. Cette notion de VME est identique dans l'ancien système français et dans le nouveau système européen.

Il est important de préciser que, dans le cas de l'exposition à des nuisances cancérogènes, il est généralement admis qu'on ne peut définir de dose en dessous de laquelle il est certain qu'il n'y aura aucun effet sur l'organisme. En effet, l'étape d'initiation de la cancérogénèse est considérée comme un processus sans seuil (c'est à dire qu'une dose minime d'un cancérogène entraînerait un risque accru de mutation chromosomique et donc de cancer).

[26] Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail.

Au vu de ces éléments, il apparaît donc que **le respect des valeurs limites ne protège pas totalement du risque de survenue de pathologie, en particulier cancérogène**.

Le principe général d'élaboration des VLEP pour l'effet critique d'une nuisance donnée repose sur une courbe dose-réponse, permettant de déterminer, pour une dose d'exposition donnée, la proportion de sujets qui pourraient être atteints de cet effet critique. La valeur limite sera la dose (ou la concentration) correspondant au risque acceptable précédemment défini. L'approche épidémiologique, qui représente la réalité des conditions de travail, se heurte malheureusement à d'importantes difficultés méthodologiques liées à l'évaluation de la dose de l'exposition. En outre, pour les cancers, il existe le plus souvent une latence importante, et la mesure de l'effet ne peut donc se faire que longtemps après l'exposition. Ainsi, il n'existe pas, pour un nombre important de cancérogènes, suffisamment d'expériences industrielles permettant une approche épidémiologique, et on utilise alors des modèles animaux. L'inconvénient de cette approche suppose une extrapolation des résultats obtenus à l'Homme.

Le mesurage des niveaux d'exposition des travailleurs dans l'air des lieux de travail est un instrument important d'évaluation des risques et la définition d'une valeur limite fixe des objectifs techniquement réalisables. Même dans le cas des substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, cette situation paraît préférable à l'absence de toute valeur, absence qui peut faire apparaître des situations où le risque ne serait pas évalué et donc potentiellement mal suivi et mal maîtrisé.

Il est important de souligner que l'intérêt de la métrologie d'atmosphère ne se limite pas au respect des valeurs limites d'exposition. En effet, elle permet l'identification de substances cancérogènes (sur le plan qualitatif), l'établissement d'un niveau d'exposition et la vérification de l'efficacité de mesures de prévention collectives.

Néanmoins, même en cas d'exposition par voie aérienne, la métrologie atmosphérique peut ne pas suffire, car elle ne prend pas en compte le port éventuel d'équipements de protection individuelle, l'effort physique et les caractéristiques individuelles, mais également parce que l'exposition par voie aérienne peut aussi être à l'origine d'un passage transcutané (du fait d'une contamination cutanéo-vestimentaire), voire digestive.

Il est d'important d'insister sur l'importance des conditions de réalisation des prélèvements (durée, période, nombre de prélèvements, type : passif ou dynamique, méthode, individuel ou d'ambiance, matériel de prélèvement…) aussi bien que sur l'importance de l'analyse.

Lorsqu'une situation d'exposition par voie aérienne est identifiée, le recours à la métrologie d'atmosphère permet de mesurer les concentrations en produits dans l'environnement de travail. Ces mesures doivent être réalisées par des laboratoires offrant des garanties de qualité pour ce type de prestations et une attention particulière doit être portée sur l'échantillonnage et les mesures. En France, les laboratoires accrédités selon la norme ISO 17025[27] sont les plus à même d'effectuer ce genre d'analyses (3) ;(4).

1.1.2.2. *Les frottis de surfaces*

L'exposition peut également être identifiée par des frottis de surface, qui permettent notamment de mettre en évidence une contamination par des produits chimiques. Ces frottis de surface ne sont pas seulement réalisés au niveau du poste de travail et de son environnement, mais peuvent également être effectués sur le sujet lui-même (au niveau de la peau, comme celle des mains et du visage, ou au niveau des gants…).

Cette technique peut fournir des informations qualitatives (contamination des surfaces de travail, des intérieurs d'équipements de protection individuelle par des cancérogènes…).

[27] NF EN ISO/CEI 17025 (septembre 2005) : Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais.

1.1.2.3. *La biométrologie*

La biométrologie relève d'une responsabilité médicale, pour la prescription, l'interprétation et la restitution au travailleur. Le résultat individuel relève du secret médical. Par contre, sur le plan collectif, ces résultats peuvent être utilisés dans le cadre de l'évaluation des risques.

Cette démarche requiert une prescription médicale. Il s'agit en effet de mesurer, de façon individuelle, les substances de l'environnement de travail, leurs métabolites ou les effets biologiques précoces qu'elles induisent, dans les tissus, les excrétas, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés. Il est important de préciser que cette méthode intègre également toutes les sources d'exposition, y compris extra-professionnelles, ce qui peut être à l'origine de difficultés d'interprétation des résultats (comme c'est le cas, par exemple, en cas de tabagisme). Sa mise en œuvre nécessite le respect d'un protocole rigoureux, qui concerne notamment le moment et le support du prélèvement, les conditions de transport, mais également le recueil d'informations sur l'exposition et les éventuels facteurs confondants.

Les avantages et limites de la biométrologie ont été développés notamment lors du 31ème congrès national de médecine et santé au travail (Toulouse, 1-4 juin 2010) (5);(6), et une enquête a été menée par l'INRS auprès des principaux laboratoires de toxicologie en France, afin d'établir un état des lieux sur la pratique de la biométrologie. Les avantages de la biométrologie associent l'intégration des différentes voies d'absorption de la nuisance considérée (voies respiratoire, cutanée et/ou digestive), la prise en compte des équipements de protection individuelle, les facteurs de susceptibilité individuelle ainsi que les co-expositions. Les limites le plus souvent mentionnées sont la complexité de mise en œuvre, dans certains cas, le coût des examens, les difficultés d'interprétation et l'absence d'obligation réglementaire de la surveillance biologique des expositions (en dehors du cas des expositions au plomb).

En France, les valeurs de référence de la population professionnellement exposée sont les « Valeurs Limites Biologiques » (VLB), définies comme étant les *« limites de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou de l'indicateur d'effet »* (décret «agents chimiques » 2003-1254 du 23/12/2003). Le décret n°2009-1570 du 15 décembre 2009-art 3 modifiant a inscrit ce type de surveillance (qui est à la charge de l'employeur) au Code du travail (article R.4412-51).

En France, il existe une liste d'une centaine de bio-marqueurs d'exposition (liste VGF77) pour certaines substances, dont certaines amines aromatiques et les HAP. Toutefois, cette liste n'a pas de valeur règlementaire et n'a pas été mise à jour depuis 1997, malgré l'abaissement de certaines VLEP, mais des travaux menés par un groupe de travail de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sont actuellement en cours sur la révision et l'élaboration de VLB.

Le guide biotoxicologique BIOTOX est un inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques, ayant pour objectif de répondre aux principales questions que se pose notamment les médecins du travail face à la mise en place d'une surveillance biologique. BIOTOX est une base de données comportant des informations sur plus d'une centaine de substances auxquelles le salarié est susceptible d'être exposé et pour lesquelles une biométrologie existe, avec plus de 240 dosages correspondants et environ 60 laboratoires susceptibles de réaliser ces dosages. Cette base de données est en accès libre sur le site de l'INRS à l'adresse www.inrs.fr/biotox [28].

Comme pour la métrologie d'atmosphère, les mesures biométrologiques doivent être réalisées par des laboratoires offrant des garanties de qualité pour ce type de prestations (3) ;(4).

1.1.2.4. *Les matrices emplois-expositions*

Une « matrice emplois-expositions » (MEE) a pour objectif d'établir une correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances professionnelles. Ces outils

[28] PILLIERE F, CONSO F. "BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance de sujets exposés à des produits chimiques ". ED 791, 2007, 252 p.

aident à reconstituer les expositions passées, en particulier lorsque des informations spécifiques à une entreprise donnée ne sont pas disponibles (7) ; (8).

● Le programme MATGENE

Ce programme, mis en place par le Département santé travail de l'InVS, a pour objectif de réaliser une matrice emplois expositions "multi nuisances", spécifiquement adaptée à la population générale française, qui permettra de décrire la prévalence des expositions professionnelles en fonction de la période, de la région, du secteur d'activité ou de la profession, de façon qualitative et quantitative[29].

● Le programme MATPHYTO

Ce programme, mis en place également par le Département santé travail de l'InVS, a pour objectif de réaliser des matrices « cultures-expositions aux produits phytosanitaires », notamment aux herbicides, aux fongicides et aux insecticides qui sont prioritairement concernés.

● EVALUTIL

Il s'agit d'une base de données concernant les expositions professionnelles à l'amiante et aux fibres minérales artificielles (FMA), pouvant être consultée en ligne[30], constituée de 2 bases documentaires, concernant les fibres d'amiante et les FMA, et d'une matrice emplois-exposition concernant l'amiante uniquement. Les données constituant les bases documentaires sont issues de la littérature scientifique, et de rapports techniques d'organismes de prévention et de l'industrie.

La matrice emplois-exposition renseigne sur l'exposition à l'amiante de plus de 10 000 emplois-période.

● PESTEXPO

Il s'agit d'une étude concernant les expositions professionnelles aux pesticides, dont le but est de mettre au point des index d'exposition aux pesticides utilisables dans des études épidémiologiques portant sur les effets chroniques de ces produits. Les index sont constitués à partir de l'observation ergonomique de journées de traitement couplée à la mesure de la contamination externe (cutanée et respiratoire) d'utilisateurs de pesticides[31].

● SUMEX

Une matrice emplois-expositions pour les agents chimiques nommée SUMEX a été réalisée à partir des données de l'enquête SUMER 1994, afin d'optimiser les regroupements d'emplois pour obtenir des groupes d'exposition homogène.

Une autre matrice emplois-expositions baptisée SUMEX 2 est réalisée à partie des résultats de l'enquête SUMER 2003. Elle porte principalement sur les agents chimiques, mais la faisabilité d'utiliser la méthode pour réaliser une matrice pour d'autres types de nuisances (nuisances physiques, contraintes organisationnelles) a également été étudiée[32].

● FAST

Le fichier FAST (Fichier Actualisé de Situations de Travail) est une présentation complète des postes de travail du bâtiment et des travaux publiques colligeant, pour chaque situation de travail, les données suivantes : définition du poste et description de l'activité, présentation des exigences et nuisances habituelles ou occasionnelles, rappel des principaux risques d'accidents du travail et de pathologie professionnelle, nature de la surveillance médicale obligatoire ou conseillée (visites

[29] Site de l'InVS (http://www.invs.sante.fr)
[30] Site de l'ISPED (http://www.isped.u-bordeaux2.fr)
[31] www.grecan.org/pestexpo.html
[32] www.sumex.fr

médicales, examens complémentaires, vaccinations, suivi post-professionnel). Une synthèse des actions préventives à mener (prévention collective, protection individuelle, information et formation des salariés) est également présentée. Ce fichier est disponible en ligne, via le site internet du GNMST BTP (Groupement national multidisciplinaire de santé au travail dans le BTP)[33].

Le tableau 3 page suivante synthétise les caractéristiques et les limites des outils et méthodes utilisables pour repérer les nuisances cancérogènes ou situations professionnelles exposant à des cancérogènes.

[33] http://www.gnmbtp.org

Outils et méthodes disponibles pour le repérage des nuisances cancérogènes ou situations d'exposition à des nuisances cancérogènes et l'évaluation des expositions	Caractéristiques	Limites
• Pour l'identification et l'inventaire		
▪ Enquête en milieu de travail	Permet une analyse QUALITATIVE des produits utilisés Doit permettre de déterminer les priorités en termes d'évaluation QUANTITATIVE de l'exposition ou la mise en place immédiate de mesures de prévention	Ne permet pas toujours de connaître avec précision les agents chimiques et procédés mis en œuvre Permet rarement de retracer l'historique des produits et process mis en œuvre **Souvent, n'apporte aucune information sur les produits de réaction et/ou de dégradation (nécessité de la collaboration d'un ingénieur chimiste), sur les impuretés de fabrication présentes ainsi que sur les additifs**
▪ Analyse de la littérature scientifique, recherches documentaires et analyse des éventuels avis concernant l'évaluation des risques sanitaires par les agences nationales	Permet une analyse QUALITATIVE et QUANTITATIVE des expositions à des agents chimiques	Ne permet pas toujours d'analyser les risques dans une activité déterminée, en fonction des procédés spécifiques utilisés
▪ Classifications et étiquetage des produits	QUALITATIVE	Outils basés uniquement sur la classification de l'UE **N'apportent aucune information sur les produits de réaction et/ou de dégradation, sur les impuretés de fabrication présentes**
▪ Analyse des fiches de données de sécurité	Permet une analyse QUALITATIVE des produits utilisés en renseignant leur nature, les composants, dangers, propriétés et toxicité	Fiches parfois non à jour **N'apportent souvent aucune information sur les produits de réaction et/ou de dégradation, sur les impuretés de fabrication présentes**
▪ Analyse des documents internes à l'entreprise	Peut permettre une analyse QUALITATIVE des produits utilisés	Documents parfois non existants, et encore souvent non exhaustifs
▪ Questionnaires spécifiques	Peuvent permettent une évaluation rétrospective des expositions	Fiabilité et exhaustivité des informations conditionnées par la mémoire des sujets et leur niveau d'information
• Pour l'évaluation de l'exposition		
▪ Matrices emplois-exposition	Permettent une analyse QUALITATIVE, SEMI-QUANTITATIVE ou QUANTITATIVE	Portent généralement sur un nombre limité d'expositions et ne sont pas directement utilisables en dehors des milieux où elles ont été élaborées. Ce sont des outils d'évaluation collective. Au niveau individuel ces informations doivent toujours être vérifiées.

Tableau 3 (suite)

Outils et méthodes disponibles pour le repérage des nuisances cancérogènes ou situations d'exposition à des nuisances cancérogènes et l'évaluation des expositions	**Caractéristiques**	**Limites**
▪ Métrologie d'atmosphère	Permet une analyse QUANTITATIVE ou SEMI-QUANTITATIVE de l'exposition	La métrologie d'atmosphère ne tient compte que de la voie d'entrée par inhalation **Ne mesure en général pas les produits de réaction et/ou de dégradation, les impuretés de fabrication présentes (en l'absence de recherche spécifique)**
▪ Frottis de surface	Permettent une analyse qualitative	**Limites inhérentes aux techniques mises en œuvre et à la stratégie de prélèvements** (6)
▪ Biométrologie	Permet une analyse QUANTITATIVE de l'exposition interne pour le(s) produit(s) suspecté(s) Permet une prise en compte de toutes les voies d'absorption	**Ne permet en général pas de connaître l'exposition aux produits de réaction et/ou de dégradation (en l'absence de recherche spécifique), les impuretés de fabrication présentes** **Limites inhérentes aux techniques mises en œuvre et à la stratégie de prélèvement** (6)

Tableau 3. Caractéristiques et limites des outils et méthodes utilisables pour repérer les nuisances cancérogènes ou situations professionnelles exposant à des cancérogènes.

Les outils et méthodes utilisables pour repérer les nuisances cancérogènes ou situations professionnelles exposant à des cancérogènes présentent certaines limites :

1°) Ils permettent difficilement d'évaluer les expositions anciennes, pourtant indispensables à connaître du fait de la latence importante entre les expositions aux nuisances cancérogènes et leurs effets ;

2°) Ils ne sont parfois pas en mesure d'identifier les process utilisés pour la mise en œuvre du produit fini ;

3°) L'étiquetage des produits chimiques, en France, n'est basé que sur la classification de l'Union Européenne (et non sur les classifications du CIRC et du NTP), il méconnait donc certaines nuisances ayant un pouvoir cancérogène avéré ;

4°) Dans la plupart des cas, ils ne permettent pas de déterminer l'exposition aux produits de réactions et/ou de dégradation.

<u>RECOMMANDATIONS</u> :

R1. En France, le classement et l'étiquetage des substances et produits chimiques s'appuie sur la réglementation de l'Union Européenne (UE). En complément, l'utilisation des classifications du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) et du NTP (National Toxicology Program), ainsi que de certains avis préparés par des agences sanitaires nationales lors de démarches d'Evaluation des Risques Sanitaires, est conseillée pour améliorer le repérage des agents chimiques cancérogènes (Accord d'experts).

R2. Lors de l'étape d'identification et d'inventaire des agents chimiques cancérogènes, les outils et méthodes disponibles ne permettent pas toujours de repérer les produits de réaction et/ou de dégradation générés de façon involontaire lors du process. Le seul inventaire des produits mis en œuvre est insuffisant. De ce fait, le recours à des chimistes, des hygiénistes industriels, des toxicologues et/ou à des spécialistes de l'activité concernée est recommandé lors de cette étape (Accord d'experts).

R3. Pour les sujets encore en activité professionnelle, l'évaluation des expositions aux agents cancérogènes professionnels concerne les expositions actuelles et passées. En effet, l'évaluation des expositions anciennes est indispensable du fait de la latence importante entre les expositions aux nuisances cancérogènes et leurs effets. L'utilisation de questionnaires spécifiques, s'appuyant sur des questions adaptées au cursus du sujet, analysées par un ou plusieurs experts (notamment médecins du travail, hygiénistes industriels et ingénieurs de prévention) est recommandée, pour une évaluation rétrospective et standardisée des expositions professionnelles aux agents cancérogènes (Accord d'experts).

R4. Pour les sujets ayant cessé leur activité professionnelle, le médecin traitant peut recourir à des structures spécialisées de type « consultations de pathologie professionnelle » pour l'aider dans la mise en œuvre de la surveillance post-professionnelle (Accord d'experts).

R5. Lorsqu'une situation d'exposition par voie aérienne est identifiée, il est recommandé d'avoir recours à la métrologie d'atmosphère, de façon à mesurer les concentrations en agents chimiques dans l'environnement de travail. Des frottis de surface (au niveau du poste de travail et de son environnement mais aussi, éventuellement, sur le sujet lui-même) peuvent être proposés pour documenter d'autres voies d'exposition. Ces prélèvements et leur analyse doivent être réalisés par des laboratoires offrant des garanties de qualité pour ce type de prestations (Accord d'experts).

R6. La biométrologie doit être utilisée en complément de la métrologie d'atmosphère chaque fois que cela est possible, puisqu'elle intègre toutes les voies d'absorption et prend en compte les équipements de protection individuelle. Il est indispensable de recourir à une méthodologie de prélèvement rigoureuse et de s'adresser pour l'analyse à des laboratoires offrant des garanties de qualité pour ce type de prestations (Accord d'experts).

1.2. Quels outils peut-on proposer pour faciliter le recueil d'informations sur les expositions passées et actuelles à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes (sur le plan qualitatif, mais aussi quantitatif ?)

La traçabilité est l'identification du risque, l'évaluation de l'exposition et la conservation des données. C'est ainsi un moyen pour suivre l'évolution des indicateurs d'exposition aux risques professionnels et pour évaluer le risque encouru par les travailleurs à titre individuel et à titre collectif à court, moyen et long terme. C'est également un moyen de mieux cerner les populations qui ont besoin d'un suivi post-professionnel et d'actions de prévention prioritaires. Cette traçabilité des expositions professionnelles est d'autant plus nécessaire face aux risques à effets différés, liés notamment à l'exposition à des nuisances cancérogènes.

Pour assurer cette traçabilité, il existe des « outils » réglementaires et des « outils » de codification et d'informatisation (et des bases de données).

Les informations contenues dans ce chapitre sont issues pour la plupart du rapport établi en 2008 par D. Lejeune (*Rapport sur la traçabilité des expositions professionnelles, remis à monsieur Franck GAMBELLI, Président de la Commission des accidents du travail et des maladies professionnelles, en appui à cette Commission, à la demande de monsieur Xavier BERTRAND, ministre du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, Octobre 2008*).

1.2.1. Outils réglementaires

1.2.1.1. *Outils mentionnés par le Code du travail*

● Le « Document Unique » (ou document unique d'évaluation des risques, DUER)

C'est la transposition, par écrit, de l'évaluation des risques imposée à tout employeur par le Code du travail (article R. 4121-1 et suivants). En effet, l'article R. 4121-1 du Code du travail dispose que : «*l'employeur transcrit et met à jour dans un document unique les résultats de l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs à laquelle il procède en application de l'article L. 4121-3. Cette évaluation comporte un inventaire des risques identifiés dans chaque unité de travail de l'entreprise ou de l'établissement* ».
Ce « document unique » est un document de traçabilité relevant de la démarche d'évaluation réglementaire propre à l'entreprise. Il résulte de l'analyse de risque et est tenu à la disposition, notamment, des salariés, du médecin du travail et des membres du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail. Ce document, évolutif, nécessite une mise à jour annuelle et doit lister et hiérarchiser les risques susceptibles de nuire à la sécurité de tout salarié (il s'agit donc d'un inventaire exhaustif des risques). C'est également une sorte de « plan d'action », préconisant des actions ayant pour but de réduire, voire supprimer les risques.

● La fiche d'entreprise

Le Code du travail oblige le médecin du travail à renseigner de manière précise une fiche d'entreprise. En effet, l'article D4624-37 de ce code dispose que *« pour chaque entreprise ou établissement, le médecin du travail établit et met à jour une fiche d'entreprise ou d'établissement sur laquelle figurent, notamment, les risques professionnels et les effectifs de salariés qui y sont exposés »*. L'article D4624-39 dispose en outre que cette fiche d'entreprise est transmise à l'employeur et présentée au comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail en même temps que le bilan annuel prévu à l'article L. 4612-16.

Comme c'est le cas pour le « Document unique », la fiche d'entreprise peut donner une idée sur le milieu de travail d'une personne donnée mais ne permet pas de « tracer » avec une précision suffisante une exposition personnelle (Rapport D. Lejeune).

● Le dossier médical en santé au travail (DMST)

Ce dossier médical, tenu essentiellement par le médecin du travail, est individuel. Il comporte des éléments de traçabilité dans le temps comme les fiches d'exposition aux agents cancérogènes,

mutagènes ou toxiques pour la reproduction, des indicateurs biologiques d'exposition le cas échéant (données biométrologiques) et des données chronologiques. Il est alimenté par des informations communiquées par le salarié, par des constats du médecin du travail et/ou des IPRP et d'autres intervenants du service de santé au travail, par des courriers de l'employeur.

En effet, l'article D. 4624-46 du Code du travail dispose que : « *Au moment de la visite d'embauche, le médecin du travail constitue un dossier médical qu'il ne peut communiquer qu'au médecin inspecteur du travail, ou, à la demande de l'intéressé, au médecin de son choix. Ce dossier est complété après chaque examen médical ultérieur. Le modèle du dossier médical, la durée et les conditions de sa conservation sont fixés par arrêté du ministre chargé du travail* ». Pour certains risques précis le code du travail fixe toutefois des durées de conservation particulières à compter de la cessation de l'exposition (agents biologiques pathogènes, 10 à 40 ans ; agents chimiques dangereux, dont les agents cancérogènes, et rayonnements ionisants: 50 ans).

Par ailleurs, des dispositions spécifiques sont prévues pour certains risques. Ainsi, concernant les agents chimiques dangereux, l'article R. 4412-54 dispose que *« Le médecin du travail constitue et tient, pour chaque travailleur exposé aux agents chimiques dangereux mentionnés à l'article R. 4412-40, un dossier individuel contenant une copie de la fiche d'exposition prévue à l'article R. 4412-41 et les dates et les résultats des examens médicaux complémentaires pratiqués »*. En matière d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), les mêmes dispositions sont fixées par l'article R. 4412-54.

Au sens de l'article R. 4411-6 du code du travail, sont considérés comme agents CMR toutes substances ou toutes préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence (cancérogènes) ; peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence (mutagènes) ; peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives (toxiques pour la reproduction).

● La fiche d'exposition[34]

Cette fiche est établie par l'employeur pour chaque travailleur exposé. Elle comprend la nature du travail effectué, les caractéristiques des produits, les périodes d'exposition, et les autres risques ou nuisances d'origine chimique, physique ou biologique du poste de travail ; les dates et les résultats des contrôles de l'exposition au poste de travail, ainsi que la durée et l'importance des expositions accidentelles. Le double de cette fiche est transmis au médecin du travail, qui la conserve dans le dossier médical du travail du salarié.

En effet, l'article R. 4412-41 du Code du travail dispose que l'employeur doit établir, pour chacun des travailleurs exposés aux agents chimiques mentionnés à l'article R. 4412-40[35], une fiche d'exposition indiquant, d'une part, la nature du travail réalisé, les caractéristiques des produits, les périodes d'exposition et les autres risques ou nuisances d'origine chimique, physique ou biologique du poste de travail et, d'autre part, les dates et les résultats des contrôles de l'exposition au poste de travail ainsi que la durée et l'importance des expositions accidentelles.

● Le plan d'activité et le rapport d'activité du médecin du travail

C'est l'article D.4624-33 du Code du travail qui dispose que les éléments relatifs aux risques professionnels des salariés sont consignés chaque année par le médecin du travail dans un plan d'activité, pour une ou plusieurs entreprises.

L'article D.4624-42 dispose quant à lui que des précisions quantitatives et qualitatives relatives au suivi de ces entreprises doivent figurer dans le rapport annuel d'activité du médecin du travail.

[34] Suite au Décret n° 2012-134 du 30 janvier 2012 tirant les conséquences de la création de la fiche prévue à l'article L. 4121-3-1 du code du travail et au Décret n° 2012-136 du 30 janvier 2012 relatif à la fiche prévue à l'article L. 4121-3-1 du code du travail, la fiche d'exposition est remplacée par la **« fiche de prévention des expositions »**.

[35] Suite aux décrets cités ci-dessus, les articles R4622-40, R4622-42 et R4622-58 du code du travail ont été abrogés.

● La « notice de poste » établie par l'employeur

C'est l'article R. 4412-39 du Code du travail qui dispose que : « *l'employeur établit une notice, dénommée notice de poste, pour chaque poste de travail ou situation de travail exposant les travailleurs à des agents chimiques dangereux. Cette notice, actualisée en tant que de besoin, est destinée à informer les travailleurs des risques auxquels leur travail peut les exposer et des dispositions prises pour les éviter. La notice rappelle les règles d'hygiène applicables ainsi que, le cas échéant, les consignes relatives à l'emploi des équipements de protection collective ou individuelle* ».

La circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction précise en outre que cette notice doit être établie « *pour tous les postes de travail exposant ou susceptibles d'exposer à des agents CMR de catégories 1 et 2 ainsi qu'à des ACD (agents chimiques dangereux) lorsque l'évaluation des risques a conclu à un risque non faible* ».

● La « liste des travailleurs exposés » établie par l'employeur

L'article R. 4412-40 du Code du travail dispose que l'employeur doit tenir une liste actualisée des travailleurs exposés aux agents chimiques dangereux très toxiques, toxiques, nocifs, corrosifs, irritants, sensibilisants, cancérogènes, mutagènes et toxiques de catégorie 3 pour la reproduction, ainsi qu'aux agents cancérogènes mutagènes et toxiques pour la reproduction définis à l'article R. 4412-60. Cette liste précise la nature de l'exposition, sa durée ainsi que son degré, tel qu'il est connu par les résultats des contrôles réalisés.

Les listes des travailleurs exposés aux agents CMR 1 ou 2 peuvent permettre l'identification des salariés susceptibles de bénéficier du suivi médical post exposition, tout en contribuant à la traçabilité des expositions professionnelles.

● Le « dossier CMR » (informations prévues par l'article R. 4412-86 du Code du travail)

L'article R. 4412-86 du Code du travail s'applique en cas de risques pour la santé ou la sécurité résultant des substances ou préparations visées à l'article R. 4412-60. Dans le cas où des travailleurs sont exposés, ou susceptibles d'être exposés, à des agents CMR de catégorie 1 ou 2, l'employeur tient à la disposition des travailleurs, des agents de contrôle, de la CRAM, du médecin du travail, des MIRTMO, et des membres du CHSCT, ou, à défaut, des délégués du personnel, un dossier comprenant des informations sur : les activités ou procédés mettant en œuvre des agents CMR dans l'établissement ; les quantités de produits contenant des agents CMR, fabriquées ou utilisées dans l'établissement ; le nombre de travailleurs exposés ; les mesures de prévention prises ; le type d'équipements de protection à utiliser ; la nature, le degré et la durée d'exposition ; les cas de substitution par un autre produit ou procédé (article R. 4412-86).
En outre, l'employeur doit tenir à la disposition des agents de contrôle, de la CRAM, et des MIRTMO, les résultats du contrôle des VLEP. Ces mêmes résultats doivent être communiqués au CHSCT ou, à défaut, aux délégués du personnel, ainsi qu'au médecin du travail.

● L'attestation d'exposition

C'est l'article R4412-58 du Code du travail qui dispose qu'une attestation d'exposition aux agents chimiques dangereux mentionnés à l'article R. 4412-40, remplie par l'employeur et le médecin du travail, doit être remise au travailleur à son départ de l'établissement, quel qu'en soit le motif.
Elle est nécessaire pour demander le bénéfice de la surveillance médicale post-professionnelle.

● Le suivi post-exposition

C'est l'arrêté du 13 décembre 1996 relatif aux « *instructions techniques aux médecins du travail* » en matière d'amiante qui distingue, en ce qui concerne la surveillance médicale spéciale des salariés exposés, deux cas après l'exposition : la surveillance post-professionnelle des sujets qui ne sont plus en activité (dont les modalités sont précisées par l'arrêté du 28 février 1995) et le suivi post-exposition, en se référant à l'application de l'article R. 4524-25 du CT et de l'article 34 du décret n° 82-397 du 11 mai 1982 modifié, qui permettent notamment au médecin du travail de prescrire les examens complémentaires nécessaires au dépistage des maladies professionnelles.

1.2.1.2. ***Outils mentionnés par le Code de la Sécurité sociale***

● La déclaration obligatoire des procédés de travail susceptibles de causer des maladies professionnelles

C'est l'article L.461-4 du Code de la Sécurité sociale qui pose le principe de cette déclaration obligatoire, effectuée par l'employeur auprès de la caisse primaire d'assurance maladie et de l'inspecteur du travail. L'article R.461-4 de ce même code en définit quant à lui les modalités, et l'article R. 471-5, les sanctions en cas de non application.

● La surveillance médicale post-professionnelle

Cette surveillance médicale est prévue par les articles D. 461-23 et 25 du Code de la Sécurité sociale. L'article D. 461-25 dispose qu'elle concerne : « *La personne qui au cours de son activité salariée a été exposée à des agents cancérogènes figurant dans les tableaux visés à l'article L. 461-2 du CSS ou au sens de l'article R. 231-56 du CT et de l'article 1er du décret n° 86-1103 du 2 octobre 1986* [amiante] [qui] *peut demander, si elle est inactive, demandeur d'emploi ou retraitée, à bénéficier d'une surveillance médicale post-professionnelle prise en charge par la caisse primaire d'assurance maladie ou l'organisation spéciale de sécurité sociale* ».

Pour que le travailleur soit informé de ce droit, il apparaît important de prévoir une visite médicale de fin d'activité (ou « visite de fin de carrière » auprès des médecins du travail, permettant de dispenser des informations sur la surveillance post-professionnelle, de remettre un relevé d'exposition ou les éléments pertinents du dossier médical à destination du médecin traitant (incluant d'éventuelles expositions conjointes).

● Le dossier médical personnel (DMP)

Il est prévu par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, dont les articles 3 à 7 portent sur la création du Dossier Médical Personnel.
Ainsi, aux termes de l'article L. 161-36-1 du Code la Sécurité sociale, « *chaque bénéficiaire de l'assurance maladie dispose, dans les conditions et sous les garanties prévues à l'article L. 1111-8 du code de la santé publique et dans le respect du secret médical, d'un dossier médical personnel constitué de l'ensemble des données mentionnées à l'article L. 1111-8 du même code, notamment des informations qui permettent le suivi des actes et prestations de soins. Le dossier médical personnel comporte également un volet spécialement destiné à la prévention. Ce dossier médical personnel est créé auprès d'un hébergeur de données de santé à caractère personnel agréé dans les conditions prévues à l'article L. 1111-8 du même code* ».
Aux termes de l'article L. 161-36-2 « *chaque professionnel de santé, exerçant en ville ou en établissement de santé, quel que soit son mode d'exercice, reporte dans le dossier médical personnel, à l'occasion de chaque acte ou consultation, les éléments diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la coordination des soins de la personne prise en charge. En outre, à l'occasion du séjour d'un patient, les professionnels de santé habilités des établissements de santé reportent sur le dossier médical personnel les principaux éléments résumés relatifs à ce séjour* ».
Aux termes de l'article L. 161-36-3 « *L'accès au dossier médical personnel ne peut être exigé en dehors des cas prévus à l'article L. 161-36-2, même avec l'accord de la personne concernée. L'accès au dossier médical personnel est notamment interdit lors de la conclusion d'un contrat relatif à une protection complémentaire en matière de couverture des frais de santé et à l'occasion de la conclusion de tout autre contrat exigeant l'évaluation de l'état de santé d'une des parties. L'accès à ce dossier ne peut également être exigé ni préalablement à la conclusion d'un contrat, ni à aucun moment ou à aucune occasion de son application. Le dossier médical personnel n'est pas accessible dans le cadre de la médecine du travail* ».

1.2.1.3. ***Etiquetage et système harmonisé en matière de produits CMR***

● Le règlement REACH

Il s'agit du nouveau règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, entré en vigueur le 1er juin 2007.

Une procédure d'enregistrement des substances produites ou importées en quantité supérieure ou égale à 1 tonne par an a été mise en place, ainsi que l'évaluation, par l'Agence ou les Autorités compétentes des États membres de l'Union Européenne, des dossiers ou des substances sélectionnés en fonction du tonnage, des risques potentiels ou d'autres critères. Par ailleurs REACH introduit un inventaire des classifications et étiquetages des substances dangereuses, une nouvelle procédure d'autorisation et la création d'une Agence européenne des produits chimiques (ECHA), en charge des aspects techniques et administratifs du système.

● Le Système Global Harmonisé

Il s'agit d'un système de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH), élaboré par les Nations Unies, qui permet d'identifier les produits chimiques dangereux et d'informer les utilisateurs de ces dangers par le biais de symboles et de phrases standardisés et de fiches de données de sécurité.

1.2.2. Outils de codification et bases de données

Ces outils constituent un répertoire détaillé et codifié de situations de travail et de nuisances, dans des entreprises données, de manière simple, permettant une traçabilité des expositions professionnelles.

1.2.2.1. *Nomenclatures françaises*

● La Nomenclature d'Activité Française 2008 (NAF)

Cette nomenclature comporte 4 chiffres correspondant à la nomenclature européenne et une lettre qui constitue un caractère spécifique national. Elle est notamment utilisée par la base de données COLCHIC (avec, en plus, la codification par « risque » de la branche ATMP de la CNAMTS) et par la base de données SCOLA, pour identifier l'activité de l'entreprise dans laquelle a été effectué le mesurage d'exposition.

● La classification internationale type des professions 2008 (CITP-08)

La CITP 08 constitue un système de classification des professions par grands groupes, sous-grands groupes, sous-groupes et groupes de base. Un emploi se définit dans le cadre de la CITP-08 comme *« un ensemble de tâches et de fonctions qui sont ou devraient être accomplies par une personne, y compris pour un employeur, ou dans le cadre du travail indépendant ».* Une profession est définie comme un « *ensemble d'emplois dont les principales tâches et fonctions se caractérisent par un degré élevé de similarité* ». Les emplois sont classés par professions en fonction du type de travail qui est, ou devrait être effectué.

● La codification de l'INRS

Il s'agit d'une codification des tâches qui comporte une lettre plus 1 à 4 chiffres, qui permet notamment d'identifier la tâche effectuée au moment du mesurage, dans les bases de données COLCHIC et SCOLA.

● La nomenclature de la CNAMTS et de la CCMSA

La CNAMTS attribue à chaque établissement un code risque tenant compte des risques professionnels liés à l´activité principale exercée par les salariés. Le numéro de risque de Sécurité sociale comprend 3 chiffres et 2 lettres : un premier groupe de 3 chiffres et une lettre, empruntés à la NAF, une 2ème lettre qui distingue différents risques au sein d'une activité économique.

La CCMSA utilise également des « codes risques » différents de la NAF. La codification des risques des non-salariés agricoles est organisée en 25 activités. Celle des salariés agricoles est organisée en 41 catégories, correspondant selon le cas à l'activité de l'employeur ou à certains types de salariés.

● La nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés d'entreprise (PCS-ESE)

Cette nomenclature se compose de 3 chiffres suivis d'une lettre : les deux premiers chiffres correspondent aux catégories socioprofessionnelles, code CS ESE détaillé en 29 postes ; les quatre caractères correspondent aux professions, code PCS-ESE, en 412 postes.

1.2.2.2. ***Bases de données utiles en cas d'exposition à des cancérogènes***

● La base de données EXPORISQ-HAP

Cette base créée en 2004 regroupe des données d'exposition individuelle (atmosphériques et biologiques) aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, dans les différents secteurs industriels de la région Rhône-Alpes. Afin de caractériser précisément l'exposition individuelle aux HAP, des mesures atmosphériques des HAP gazeux et particulaires sont réalisés parallèlement à des dosages urinaires de métabolites chez des sujets exposés dans différents secteurs industriels (production d'électrodes, d'aluminium, de silicium, de pneumatiques, fonderie, incinérateur et entretien de chaudières, imprimerie, utilisation d'huiles, application de bitumes, mécanique et transport....).

En complément de ces indicateurs d'exposition, des données sur l'activité des sujets sont enregistrées, et notamment les professions exercées et les tâches réalisées, les produits utilisés, les process, les moyens de protection collective et individuelle. Ces données permettent de connaître la distribution des expositions par secteur industriel et par groupe homogène d'exposition, de connaître l'exposition individuelle des sujets et d'améliorer le suivi médical (les données individuelles d'exposition sont confidentielles et rendues uniquement au médecin du travail).

● La base de données COLCHIC

Cette base a été créée en 1987 et regroupe près de 500 000 données sur les expositions professionnelles au risque chimique en France, soit près de 440 000 mesures d'exposition et 56 000 résultats d'analyses de produits chimiques. Les données proviennent des prélèvements réalisés par les laboratoires des CRAM, et du laboratoire de l'INRS. Elle contient des informations sur les conditions de réalisation des prélèvements, des données sur l'entreprise (secteur d'activité économique,...), et des informations sur les travailleurs (fréquence d'exposition, profession, type de tâches effectuées, ...).

● La base de données BIOTOX

Cette base, remise à jour annuellement, est disponible sur internet et en accès libre depuis 2002. Son objectif est de faciliter la mise en œuvre de la surveillance biologique des sujets exposés à des produits chimiques en donnant des informations, notamment, sur les dosages, les conditions de mises en œuvre et les valeurs de référence disponibles ainsi que les laboratoires susceptibles de réaliser ces examens en routine.

● La base de données EVALUTIL

C'est une base de données sur les expositions professionnelles à l'amiante et aux fibres minérales artificielles (FMA), précédemment décrite (cf. chapitre sur les matrices empois-expositions).

Le tableau 4 page suivante synthétise les avantages et les limites des outils utilisables pour assurer la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes.

Outils disponibles pour assurer la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes	Avantages	Limites
• Outils réglementaires		
Etablis par l'employeur ▪ Document unique ▪ « Notice de poste » ▪ Fiche de prévention des expositions ▪ « Liste des travailleurs exposés » ▪ Déclaration obligatoire des procédés de travail susceptibles de causer des maladies professionnelles Etablie par le médecin du travail ▪ Fiche d'entreprise Etablis par l'instance de représentation du personnel : procès-verbaux du Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail	Documents comportant un inventaire des risques identifiés, mis à jour chaque année Permettent d'informer les salariés sur les risques auxquels ils peuvent être exposés et les dispositions prises pour les éviter	**Ne prennent pas toujours en compte, les produits de réaction et/ou de dégradation** Nécessité de mises à jour régulières pour en assurer la fiabilité
▪ Dossier médical en santé au travail (DMST)	Permet de colliger et de compléter à chaque examen médical les expositions professionnelles, les informations et conseils de prévention donnés, les propositions en termes d'amélioration ou d'aménagement du poste de travail	Nécessite une mise à jour régulière et une transcription rigoureuse des informations
Etablie par l'employeur et complétée par le médecin du travail ▪ Attestation d'exposition au départ de l'entreprise	Facilite le suivi post-exposition et post-professionnel Présente également un intérêt pour la reconnaissance des maladies professionnelles	Conditionnée par l'exhaustivité des informations collectées au cours de l'activité professionnelle du travailleur
▪ Suivi post-exposition (SPE) réalisé par le médecin du travail pour les salariés en activité professionnelle ▪ Surveillance médicale post-professionnelle (SPP) réalisée par le médecin de leur choix pour les personnes hors activité professionnelle	Examens prescrits constituant des éléments de traçabilité individuelle	Pour la SPP : conditionnée par la production d'une attestation d'exposition ou par une enquête de l'organisme de protection sociale
• Outils de codification et bases de données		
▪ Nomenclature d'activité française 2008 (NAF) ▪ Classification Internationale des types de professions (CITP-08) ▪ Codification de l'INRS ▪ Nomenclature de la CNAMTS et de la CCMSA ▪ Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés d'entreprise (PCS-ESE) ▪ Base de données EXPORISQ-HAP ▪ Base de données COLCHIC ▪ Base de données EVALUTIL ▪ Eventuelles fiches de postes types d'entreprise ou de secteurs d'activité (établies et validées collectivement par les médecins du travail)	Constituent un répertoire détaillé et codifié de situations de travail et de nuisances, dans des entreprises données, d'utilisation simple	L'absence de consensus sur les nomenclatures d'activités et de professions compliquant les comparaisons

Tableau 4. Avantages et les limites des outils utilisables pour assurer la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes.

Les outils utilisables pour assurer la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes présentent certaines limites :

1°) Les documents d'entreprise ne sont pas toujours renseignés de façon systématique, malgré leur caractère réglementaire ;

2°) Ils ne sont pas exhaustifs ;

3°) Dans la plupart des cas, ils ne tiennent pas compte de l'exposition aux produits de réactions et/ou de dégradation.

RECOMMANDATIONS :

R7. Outre les outils réglementairement prévus par le Code du travail, et relevant de la responsabilité de l'employeur (comme le document unique et la fiche de prévention des expositions), il convient, pour le médecin du travail, d'apporter une attention particulière aux informations concernant les expositions actuelles et passées aux cancérogènes. Celles-ci devront être mentionnées dans le dossier médical en santé au travail (notamment nature des expositions ou travaux réalisés, date de début de l'exposition, durée d'exposition, données métrologiques et biométrologiques, le cas échéant) (Accord d'experts).

R8. Il est recommandé d'informer, de manière adaptée et pertinente, les personnes susceptibles d'être exposées ou ayant été exposées professionnellement à des cancérogènes, sur les caractéristiques de cette exposition et les risques pour la santé associés, d'éventuelles expositions conjointes (notamment le tabac) et les dispositifs de prise en charge dont elles peuvent bénéficier (Accord d'experts).

R9. Pour les salariés ayant été exposés à des cancérogènes et qui cessent leur activité au sein de l'entreprise ou partent en retraite, il est fortement recommandé de prévoir une visite médicale au cours de laquelle le médecin du travail donne ou renouvelle l'information sur les caractéristiques de cette exposition et les risques pour la santé associés, ainsi que sur le suivi post-professionnel à proposer (Accord d'experts).

R10. Il est fortement recommandé qu'à l'issue de cette visite médicale spécifique (dite « de fin de carrière » pour les salariés partant en retraite), le médecin du travail remette au salarié un relevé d'exposition et une synthèse des éléments de surveillance médicale contenus dans le dossier médical en santé au travail, dans la perspective de la poursuite d'une surveillance post-exposition, ou d'une surveillance post-professionnelle par le médecin traitant (Accord d'experts).

L'information des travailleurs antérieurement exposés concernant cette stratégie de suivi post-exposition et post-professionnel, ses inconvénients et avantages sera délivrée par le médecin, et pourra s'appuyer sur la fiche d'information, qui a vocation à être remise au patient **(annexe 4)**.

1.3 Quels sont les paramètres nécessaires pour définir une stratégie de surveillance médico-professionnelle chez les travailleurs exposés à des cancérogènes ?

Comme mentionné précédemment, les salariés exposés à des agents cancérogènes doivent bénéficier d'une surveillance médicale renforcée par le médecin du travail avant l'embauchage (art. R.4624-10 du code du travail), puis au moins annuellement (art. R.4624-17 du code du travail). Un certain nombre de paramètres conditionne les modalités et le contenu de cette surveillance.

1.3.1. Histoire naturelle de la maladie et organe cible

1.3.1.1. *Etapes de la maladie cancéreuse et rapidité d'évolution*

Concernant les pathologies cancéreuses, l'histoire naturelle peut être divisée en plusieurs étapes successives :

- un stade pré-clinique, où il existe des anomalies biologiques et/ou cellulaires non encore actuellement détectables ;

- un stade pré-clinique, où il existe de anomalies biologiques et/ou cellulaires et/ou radiologiques asymptomatiques mais détectables par un examen complémentaire adapté ;

- un stade où la maladie devient symptomatique ;

- un stade d'issue de la maladie (guérison ou décès).

Le but de la surveillance médico-professionnelle est, notamment, de repérer une éventuelle pathologie à un stade le plus précoce possible (dépistage ciblé), afin de mettre en place une prise en charge adaptée. Aussi, pour être accessible à un dépistage ciblé, la pathologie cancéreuse doit être caractérisée par un stade pré-clinique avec anomalies détectables suffisamment long. Peu de données sont disponibles concernant la périodicité des examens de dépistage ciblé, mais leur fréquence théorique doit être fonction de la durée entre la maladie asymptomatique mais dépistable et la maladie symptomatique. Ainsi, ils doivent être répétés d'autant plus fréquemment que la maladie a une évolution rapide.

1.3.1.2. *Latence*

Il s'agit du délai entre le début de l'exposition à la nuisance et les premiers symptômes de la maladie. Les expositions professionnelles sont souvent multiples et variables durant la carrière professionnelle, et la latence avant l'apparition de la pathologie cancéreuse est parfois très longues (plusieurs dizaines d'années), ce qui justifie d'analyser les expositions anciennes.

1.3.2. Génotoxicité

Dans la plupart des cas, une exposition même limitée à une nuisance génotoxique induit un risque de mutations des cellules somatiques susceptibles d'entraîner des cancers, et parfois un risque de mutation des cellules germinales, susceptible d'entraîner des mutations génétiques héréditaires. De nombreux cancérogènes ont pour cible l'ADN, et si le cancer est un effet différé, les mutations pouvant être entraînées par une nuisance génotoxique sont quant à elles contemporaines de l'exposition.

Il est utile, afin d'évaluer et de prévenir les risques cancérogènes, de pouvoir détecter, le plus précocement possible, l'exposition des travailleurs à des agents toxiques. Aussi, certains tests utilisés pour détecter des substances chimiques mutagènes et/ou cancérogènes ont été transposés pour servir de biomarqueurs au niveau des liquides biologiques (9). Néanmoins, ils ne sont mis en œuvre, actuellement, que dans le cadre de projets de recherche.

● Parmi les indicateurs biologiques d'exposition génotoxique, le test d'Ames est le plus fréquemment utilisé dans l'évaluation in vitro des propriétés génotoxiques de substances chimiques. Il s'agit d'un test de mutation génique sur cellules procaryotes qui, lorsqu'il est appliqué aux urines de travailleurs exposés, permet d'en évaluer la mutagénicité globale. L'interprétation du résultat à l'échelon individuel

est néanmoins difficile du fait de la conjonction de plusieurs facteurs (notamment absence de spécificité par rapport à l'exposition professionnelle).

La technique des adduits à l'ADN et aux protéines consiste quant à elle à détecter des liaisons covalentes entre des substances génotoxiques (ou leurs métabolites) et des macromolécules telles que l'ADN et les protéines. Les adduits à l'ADN peuvent être retrouvés dans les lymphocytes circulants, dans les cellules endobuccales, urothéliales ou dans les expectorations. Ces adduits sont spécifiques de certaines molécules, mais pas de l'origine de l'exposition.

● Parmi les indicateurs biologiques d'effets génotoxiques, on distingue les tests détectant des lésions primaires de l'ADN (test des comètes, échange de chromatides sœurs) et des tests détectant des mutations génétiques (test des aberrations chromosomiques et test des micronoyaux).

De nombreuses interrogations sur ces tests persistent, notamment quant à leur spécificité pour la plupart d'entre eux, leur interprétation et leur signification sur le plan individuel, en termes de risque pour la santé. Ils soulèvent en outre d'importantes questions d'ordre éthique. **Ils ne peuvent pas à ce jour être utilisés en routine en surveillance médicale individuelle.**

1.3.3. Relation dose-effet et existence d'un seuil

La « dose » correspond à la quantité de produit susceptible d'interagir avec l'organisme, et l'« effet » (encore appelé « réponse ») est la conséquence de cette interaction sur l'organisme.

Le « seuil » correspond à la dose au-dessous de laquelle il n'y a aucun risque pour l'organisme. Dans certains cas, l'estimation du risque individuel peut se faire à partir de données épidémiologiques et, en leur absence, cette estimation se fonde sur des données d'expérimentations animales (il est alors indispensable de discuter les conditions de transposition de ces résultats à l'Homme). Cependant, en matière de cancérogénèse, l'étape d'initiation est considérée comme un processus sans seuil, c'est à dire qu'une dose minime d'un cancérogène (initiateur) entraînerait un risque accru de mutation chromosomique et donc de cancer. On parle alors d'effet « aléatoire » ou « stochastique ». Ce « seuil de dose » est encore appelé dose de « non-effet » ou « dose sans effet nocif observé », (No Observable Adverse Effect Level ou NOAEL).

1.3.4. Efficacité réelle de la stratégie de surveillance médico-professionnelle et du dépistage ciblé

Pour que la surveillance médicale et le dépistage ciblé aient un bénéfice pour le sujet, ils doivent permettre de modifier l'évolution de la maladie, en prolongeant la survie (en améliorant les chances de guérison), ou en améliorant la qualité de la vie (par exemple grâce à un traitement moins invasif).

En 1968, Wilson et Jungner (10) ont établi des critères de validation de la détection précoce de la maladie : la pertinence en terme de santé publique, le rapport coût/bénéfice, le traitement disponible, la disponibilité des moyens, l'identification possible de la maladie à un stade latent, l'évolution naturelle de la maladie, la méthode de détection, la population visée, l'acceptabilité, la procédure et ses suites.

Les paramètres nécessaires pour définir une stratégie de surveillance médico-professionnelle chez les travailleurs exposés à des cancérogènes sont :

1°) La connaissance des étapes de la maladie cancéreuse et sa rapidité d'évolution ;

2°) La latence de la maladie (délai entre le début de l'exposition à la nuisance et les premiers symptômes de la maladie) ;

3°) L'existence d'une relation dose-effet et d'un seuil à partir duquel l'effet cancérogène est détectable.

1.4. Quels sont les paramètres utiles à l'établissement de conseils de prévention ?

C'est le décret n°2001-97 du 1er février 2001 établissant « les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction » (dit « décret CMR ») lors de l'utilisation de tels produits en entreprise, qui fixe les obligations et responsabilités réglementaires des employeurs et des médecins du travail (les articles du Code du travail relatifs aux agents CMR sont les article R.4412-40 à R.4412-93). Le décret 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la « Prévention du risque chimique » prévoit quant à lui les obligations réglementaires en rapport avec l'utilisation d'un certain nombre de produits suspects sur le plan de leur cancérogénicité. Les substances ayant fait l'objet d'un classement européen harmonisé sont inscrites à l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui correspond, en droit français, à l'annexe I de l'arrêté du 20 Avril 1994 modifié. Cette annexe comporte, à ce jour, plus de 260 substances classées et étiquetées CMR de catégorie 1 ou 2 (autres que les substances complexes dérivées du pétrole et du charbon).

1.4.1. Le caractère substituable de la nuisance

Des règles de prévention spécifiques aux agents CMR sont définies dans le code du travail. Elles obligent notamment l'employeur à rechercher des substituts et à remplacer ces agents, dans la mesure où cela est techniquement possible, par une substance, une préparation ou un procédé qui n'est pas ou qui est moins dangereux pour la santé des travailleurs. Cette règle s'applique aux CMR de catégories 1 et 2 classés à l'annexe 1 de la directive 67/548/CEE ou mentionnés dans l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié.

1.4.2. Le caractère mesurable de la nuisance

L'employeur est tenu d'effectuer un contrôle obligatoire des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelles (VLEP) (art. R. 4412-76, R.4412-77, R.4412-78, R.4412-79, R.4412-80, R.4412-81 du code du travail), par un organisme agréé, de façon au moins annuelle.

En cas de dépassement des VLEP, il est nécessaire de réitérer la mesure et si ce dépassement est confirmé, le travail doit être arrêté jusqu'à la mise en place de mesures adaptées. En cas de modification des installations et/ou des conditions de fabrication, un nouveau contrôle doit être réalisé dans un délai de 15 jours.

Le décret 2007-1404 du 28 septembre 2007 définit les modalités d'arrêt temporaire d'activité destiné à mettre fin à la persistance d'une situation dangereuse résultant d'une exposition à une substance chimique CMR classés 1A ou 1B selon le règlement CLP, ayant une VLEP contraignante (article R.4412-149 du code du travail).

1.4.3. La possibilité d'utiliser des mesures de prévention, en cas de substance non substituable

Au cas où le remplacement de l'agent cancérogène est impossible, il est bien entendu fondamental de limiter les quantités d'agents cancérogènes, ainsi que les niveaux d'exposition et les travailleurs exposés.

Il est indispensable d'éviter l'exposition des salariés en utilisant en première intention la technique en vase clos (Art. R 4412-68 du code du travail), ou si celle-ci n'est pas applicable, en mettant en place des mesures de prévention technique, des mesures de prévention collective.

Lorsque l'exposition ne peut être évitée par d'autres moyens, il est nécessaire de mettre en place, en dernier recours, des équipements de protection individuelle (EPI) (Art. R.4412-70 du code du travail). Il s'agit notamment de fournir et entretenir des vêtements appropriés (art. R.4412-72 du code du travail) et de former les travailleurs à l'utilisation des EPI (art. R.4412-87 du code du travail).

Les travailleurs doivent être informés de la présence de produits CMR et des effets potentiellement néfastes de l'exposition à ces substances chimiques sur leur santé et leur fertilité (y compris les risques additionnels dus à la consommation du tabac), mais également des précautions à prendre pour prévenir l'exposition, des prescriptions en matière d'hygiène, du port et de l'emploi des équipements et des vêtements de protection, ainsi que des mesures à prendre en cas d'incident (formation à la sécurité).

1.4.4. Les conclusions de l'évaluation du risque

C'est de la responsabilité de l'employeur d'évaluer régulièrement les risques dans son entreprise (Art. R. 4412-61, R.4412-62, R.4412-63, R.4412-64, R.4412-65 du Code du travail). La loi n°91-1414 du 31 décembre 1991 pose les principes de prévention, dont l'évaluation des risques et c'est la circulaire n°6 DRT du 18 avril 2002 qui précise les conditions de cette évaluation.

Si les résultats de cette évaluation révèlent un risque, certaines informations doivent être mises à la disposition de la caisse primaire d'assurance maladie, de l'inspecteur du travail, des travailleurs exposés, et du médecin inspecteur régional du travail et de la main d'oeuvre (MIRTMO) (art R 4412-86, R.4412-93 du code du travail) :

- les activités ou les procédés industriels mis en œuvre, y compris les raisons pour lesquelles des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction sont utilisés ;
- les quantités fabriquées ou utilisées de substances ou préparations qui contiennent des agents cancérogènes mutagènes ou toxiques pour la reproduction ;
- le nombre de travailleurs exposés ;
- les mesures de prévention prises ;
- le type d'équipement de protection à utiliser ;
- la nature et le degré de l'exposition, notamment sa durée ;
- les cas de substitution par un autre produit.

Les paramètres utiles à l'établissement de conseils de prévention sont :

1°) Le caractère substituable de la nuisance ;

2°) Le caractère mesurable de la nuisance ;

3°) La possibilité d'utiliser des mesures de prévention, en cas de substance non substituable ;

4°) Le résultats de l'évaluation des risques.

<u>RECOMMANDATION</u>

R11. Dans la perspective de l'établissement de conseils de prévention dans le champ de l'exposition professionnelle à des nuisances cancérogènes, il est recommandé d'avoir un objectif prioritaire de prévention primaire : favoriser la suppression ou la substitution du produit ou, en cas d'impossibilité, limiter l'exposition des sujets (Accord d'experts).

2. Concernant les cancers de la vessie (question 2)

2.1. Quelles sont les nuisances professionnelles et extra-professionnelles exclusivement ou plus fréquemment en cause ?

2.1.1. Les nuisances professionnelles

2.1.1.1. *Les amines aromatiques*

Les amines aromatiques sont des composés aromatiques comportant un groupement amine. C'est Rehn qui décrivit pour la première fois, en 1895, des cas de cancers de la vessie chez des travailleurs de l'industrie des colorants, puis de l'industrie du caoutchouc, en rapport avec des expositions professionnelles à certaines amines aromatiques, et notamment à l'auramine (11). Ensuite, de nombreuses études ont permis d'identifier clairement certaines amines aromatiques cancérogènes pour l'épithélium urothélial (notamment (12) ; (13) ; (14) ; (15) ; (16) ; (17)). (Les études menées parmi ces groupes professionnels exposés aux amines aromatiques cancérogènes sont détaillées dans le **paragraphe 2.2**).

C'est à partir de 1970 aux Etats-Unis que l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) fit évoluer la réglementation en la matière, de manière à interdire l'utilisation de la β-naphtylamine, puis de la benzidine et de l'amino-4-biphenyle, utilisés notamment dans l'industrie du caoutchouc et des colorants textiles.

◊ La recherche de la littérature concernant les nuisances professionnelles en cause dans le cancer de la vessie permet d'identifier notamment une monographie publiée par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) en 2010 (18). Ainsi, le CIRC a classé plusieurs amines aromatiques parmi les agents cancérogènes des groupes 1 (agents cancérogènes CERTAINS pour l'Homme), 2A (agents cancérogènes PROBABLES pour l'Homme) ou 2B (agents cancérogène POSSIBLES pour l'Homme) (18) ; (19) ; CIRC : http://monographs.iarc.fr/.

Les agents et situations d'exposition aux amines aromatiques cancérogènes relevant du **groupe 1** du CIRC sont :
- le 4-aminobiphenyle (ou xenylamine) ;
- la β-naphtylamine et ses sels ;
- l'auramine et ses sels (lors de la fabrication) ;
- la benzidine (4,4'-diaminobiphenyl) et ses sels ;
- les colorants dérivés de la benzidine : noir direct 38, bleu direct 6 et brun direct 95 ;
- la 4,4'-methylene bis(chloroaniline) (MBOCA) ;
- l'*ortho*-toluidine;
- le magenta (lors de la fabrication).

Le **groupe 2A** du CIRC inclut quant à lui la 4-chloro-*ortho*-toluidine.

Enfin, font partie du **groupe 2B** du CIRC :
- la 3,3'-diméthoxybenzidine (o-dianisidine) ;
- la 3,3'-dimethylbenzidine (o-tolidine) ;
- la 3,3'-dichlorobenzidine ;
- l'auramine et ses sels (lors de l'utilisation) ;
- la p-cresidine : (2-méthoxy 5 méthylaniline) ;
- la m-cresidine : (4-méthoxy 2 méthylaniline) ;
- l' o-anisidine ;
- la 4-chloro-o-phénylènediamine ;
- l'o-aminoazotoluène ;
- le p-diméthylaminoazobenzène ;
- le magenta (lors de l'utilisation).

◊ Certaines amines aromatiques ont été classées dans la classification européenne des substances cancérogènes, dont la valeur est réglementaire, mais également dans la classification du NTP (National Toxicology Program) aux USA.

◊ Certaines amines aromatiques et colorants dérivés de ces amines, qui ne font pas partie des groupes 1, 2A et 2B du CIRC, sont classés pour leur cancérogénicité dans la catégorie 2 DSD de l'UE (catégorie 1B de la classification UE CLP).

Il s'agit notamment :

- du 4-aminoazobenzène,
- des colorants Basic Red 9, Direct Brown 95, Direct Red 28, Disperse Blue 1, Violet Base 3,
- de la 4-chloroaniline,
- des colorants azoïques dérivés de l'orthodianisidine, de la dichlorobenzidine ou de l'ortho-tolidine,
- du 2,4-diaminoanisole,
- de la méthylènedianiline (MDA),
- de la dichloroMDA, le diaminotoluène,
- de la 2-méthoxyaniline,
- de la 6-méthoxy-m-toluidine,
- de la 4-méthyl-m-phénylènediamine,
- de la 4-o-tolylazotoluidine,
- de la triméthylaniline.

Le **tableau 5** synthétise la classification des amines aromatiques cancérogènes en fonction de leur cancérogénicité selon les classifications du CIRC (évaluation 2010), de l'Union Européenne (évaluation 2011) et du National Toxicology Program (évaluation 2005).

Nom de l'amine aromatique	Groupe CIRC*	Classification UE DSD**	Classification UE CLP***	Classification NTP****
Dérivés aminés et nitrés du diphényle				
4,4'-diaminobiphenyl et ses sels (benzidine)	**1**	**1**	**1A**	**A**
4-aminobiphényle et ses sels (xenylamine)	**1**	**1**	**1A**	**A**
3,3'diméthoxybenzidine et sels (*o*-dianisidine)	**2B**	**2**	**1B**	**B**
3,3'diméthylbenzidine et sels (*o*-tolidine)	**2B**	**2**	**1B**	**B**
3,3'dichlorobenzidine	**2B**	**2**	**1B**	**B**
colorants dérivés de la benzidine : noir direct 38, bleu direct 6 et brun direct 95	**1**	**2**	**1B**	**A**
Autres colorants dérivés de la benzidine : rouge direct 28, Basic Red 9, Direct Brown 95, Disperse Blue 1, Violet Base 3	**-**	**2**	**1B**	
colorants azoïques dérivés de l'*o*-dianisidine	**-**	**2**	**1B**	
colorants azoïques dérivés de l'*o*-tolidine	**-**	**2**	**1B**	
colorants azoïques dérivés de la dichlorobenzidine	**-**	**2**	**1B**	
Naphtylamines				
β-naphtylamine et ses sels	**1**	**1**	**1A**	**A**
Dérivés du diphenylméthane				
Auramine et ses sels - Fabrication - Utilisation	 **1** **2B**	 - **3**	 - **2**	 - -
MBOCA (4,4'méthylènebis-2-chloroaniline) 4,4'méthylènebis2méthylaniline	**1**	**2**	**1B**	**B**
Divers				
2-méthylaniline et sels (*ortho*-toluidine)	**1**	**2**	**1B**	**B**
4-chloro-*ortho*-toluidine et sels (p-chloro-o-toluidine)	**2A**	**2**	**1B**	**B**
Magenta - Fabrication - Utilisation	 **1** **2B**	 **-** **-**	 **-** **-**	 **-** **-**
p-cresidine (2-méthoxy 5 méthylaniline)	**2B**	**2**	**1B**	**B**
m-cresidine (4-méthoxy 2 méthylaniline)	**2B**	**2**	**1B**	**-**
o-anisidine	**2B**	**2**	**1B**	**-**
4-chloro-o-phénylèdiamine	**2B**	**-**	**-**	**B**
o-aminoazotoluène	**2B**	**-**	**-**	**B**
p-diméthylaminoazobenzène	**2B**	**-**	**-**	**-**
4-chloro-aniline	**-**	**2**	**1B**	

* CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer. Groupe 1 : cancérogènes certains pour l'Homme ; Groupe 2A : cancérogènes probables pour l'Homme ; Groupe 2B : cancérogènes possibles pour l'Homme ; Groupe 3 : agents inclassables quant à leur cancérogénicité.

** Classification de l'Union Européenne, Directive Substances Dangereuses. Catégorie 1 : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

*** Classification de l'Union Européenne, Labelling and Packaging of substances and mixtures. Catégorie 1A : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 1B : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

**** Classification du National Toxicology Program. Classe A : substances connues pour être cancérogènes pour l'Homme ; classe B : substances probablement cancérogènes pour l'Homme.

Tableau 5. Classification de certaines amines aromatiques en fonction de leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010), l'Union Européenne (évaluation 2011) et le National Toxicology Program (évaluation 2005).

2.1.1.2. *Les Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)*

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des substances formées exclusivement d'atomes de carbone et d'hydrogène organisés en cycles aromatiques (chaque molécule est constituée d'au moins deux cycles accolés). Ils sont classés, en fonction du nombre de cycles aromatiques, en HAP légers (moins de 4 cycles) ou lourds (4 cycles ou plus). Les HAP sont solides aux températures ambiantes habituelles, lipophiles et hydrophobes.

Ils sont plusieurs centaines (il en existe plus de 500 dans l'air ambiant), présents dans les combustibles fossiles (pétrole, houille, charbon) à l'état naturel, et générés lors de la pyrolyse ou de la combustion incomplète de matières organiques vivantes ou fossiles.

Les HAP pyrolytiques sont générés par des processus de combustion incomplète de la matière organique à haute température. Les mécanismes mis en jeu lors de leur formation font intervenir la production de radicaux libres par pyrolyse à haute température (≥ 500 °C) de la matière fossile (pétroles, fioul, matières organiques…) dans des conditions déficientes en oxygène. Les HAP d'origine pyrolytique proviennent de la combustion du carburant automobile (gaz d'échappement et fumées de diesel), de la combustion domestique (production de suies), de la production industrielle (notamment en aciéries, fonderies, cokerie) ou encore des incinérateurs.

On les trouve également dans les produits issus de la distillation de la houille, notamment le brai de houille, les goudrons, la créosote (xyloprotecteur), le noir de carbone, les huiles minérales (mal raffinées ou vieillies), mais également dans les produits dérivés du pétrole, comme le bitume. La plupart des huiles minérales actuellement utilisées sont extraites du pétrole ; elles peuvent contenir des HAP quand elles ne sont pas sévèrement raffinées ou quand elles vieillissent (quand elles sont itérativement chauffées à des températures élevées). Cette famille d'agents chimiques comprend notamment le benzo[a]pyrène, le benzo[a]anthracène et le benzo[b]fluoranthène, bien connus pour leur action cancérogène cutanée et respiratoire.

Des expositions importantes aux HAP peuvent survenir durant la transformation du charbon en coke par production de goudron, et durant la transformation du goudron. Ainsi, les activités professionnelles exposant ou ayant exposé aux HAP se rencontrent notamment dans :

- l'industrie de fabrication de l'aluminium utilisant le procédé Söderberg (électrolyse avec électrode en brai de houille),
- les fonderies d'acier et de fer,
- la production de coke,
- la combustion du charbon,
- les travaux de revêtement routier et/ou d'étanchéité,
- les traitements anticorrosion,
- l'incinération des déchets,
- les activités de ramonage,
- les activités de protection des bois à la créosote,
- l'utilisation d'huiles usagées mal raffinées ou vieillies (huiles de décoffrage, rivetage, usinage),
- les activités exposant aux gaz d'échappement des moteurs à essence ou diesel,
- le raffinage du pétrole.

(L'analyse des études menées parmi les groupes professionnels exposés aux HAP est détaillée dans le **paragraphe 2.2**).

Il convient de préciser que les HAP peuvent être adsorbés sur des particules, mais qu'ils se retrouvent également sous forme de produits liquides ou solides (brais). Suivant leur formule et les conditions atmosphériques, ils peuvent se présenter sous forme particulaire ou gazeuse. Des HAP lourds sont présents dans les fumées, mais sous forme gazeuse aux températures ambiantes habituelles, ils sont sous forme particulaire (les HAP légers, en particulier le naphtalène sont présents sous forme gazeuse).

Ils sont le plus souvent présents sous forme de mélanges. En l'absence de données spécifiques, certaines de ces substances n'ont pu être évaluées individuellement par le CIRC, ou ont été classées

dans le groupe 3. De même, la classification de l'Union Européenne (DSD) prend en compte de nombreux mélanges (huiles, goudrons…) sans distinguer un HAP en particulier.

Trois études se sont intéressées au cancer de la vessie lié à l'exposition aux HAP dans plusieurs industries à la fois. Une étude cas-témoin a été menée au Canada (20) à partir de 835 cas incidents de cancer de la vessie, diagnostiqués entre 1979 et 1982 (pour 792 témoins), avec ajustement sur le tabac. L'odds ratio pour les sujets ayant travaillé en fonderie d'aluminium était augmenté de façon non significative (OR=1.91 [IC 95%, 0.64–6.43]) ; pour les sujets exposés à l'asphalte, l'odds ratio était de 1.44 [IC 95%, 0.78–2.74]. Aux USA, (21) une étude cas-témoins a mis en évidence une augmentation non significative du risque de cancer de la vessie parmi les sujets exposés au goudron et au brai de houille (OR=1.08 [IC 95%, 0.78–1.49]).
En France, une étude cas-témoins (22) s'est également intéressée à la relation entre exposition professionnelle aux HAP et cancer de la vessie. Cette étude s'est appuyée sur 765 cas de cancers de la vessie confirmés histologiquement, diagnostiqués entre 1984 et 1987 (parmi des sujets âgés de moins de 80 ans) et sur 765 témoins. L'analyse a été limitée aux sujets masculins (658 cas et 658 témoins) compte-tenu du fait que les femmes avaient été peu exposées aux HAP. Un questionnaire professionnel détaillé a été distribué aux sujets inclus dans l'étude. L'exposition aux HAP a été divisée en 3 catégories (<10 ng/m3, 10–999 ng/m3 et ≥1000 ng/m3). Les analyses statistiques ont reposé sur une régression logistique, avec ajustement notamment sur le tabac et la consommation de café. Les sujets exposés aux amines aromatiques ont été exclus. Un odds ratio significativement augmenté a été observé (1.3 [IC 95%, 1.0–1.7]). **Une relation dose-effet significative a été constatée** (p trend <0.05) en fonction de l'importance de l'exposition aux HAP : OR=1.2 [IC 95%, 0.9–1.7] pour expositions faibles; OR=1.3 [IC 95%, 0.9–2.1] pour les expositions moyennes; et pour les expositions élevées, OR=1.8 [IC 95%, 0.9–3.6].

Dans plusieurs monographies publiées respectivement en 1987, 1989, 1996 et en 2010 ((23, 24) ; (24) ; (25) ; (26) ; (27)), le CIRC a évalué la cancérogénicité de certains HAP, mélanges d'HAP ou activités professionnelles exposant aux HAP (CIRC : http://monographs.iarc.fr/), de même que l'Union Européenne et le NTP.

Les tableaux 6, 7 et 8, pages suivantes, présentent ces classifications.

Il est utile de préciser que seul le benzo[a]pyrène fait l'objet, en France, d'une valeur limite de concentration atmosphérique, égale à 150 ng/m^3 (recommandation CNAM).

Nom de l'hydrocarbure aromatique polycyclique	Gr. CIRC	Cl. UE DSD	Cl. UE CLP	Cl. NTP	Nom de l'hydrocarbure aromatique polycyclique	Gr. CIRC	Cl. UE DSD	Cl. UE CLP	Cl. NTP
Acenaphthene	**3**	**-**	**-**	**-**	Dibenzo[a,e]pyrène, Dibenzo[a,h]pyrène, Dibenzo[a,i]pyrène, Dibenzo[e,l]pyrène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Acepyrene	**3**	**-**	**-**	**-**	Dibenzo[a,l]pyrène	**2A**	**-**	**-**	**B**
Anthantrène	**3**	**-**	**-**	**-**	Dihydroaceanthrylene	**3**	**-**	**-**	**-**
Anthracène	**3**	**2**	**1B**	**-**	1,4-diméthylphénanthrène	**3**	**-**	**-**	**-**
11*H*-benz[*bc*]aceanthrylene, Benz[*l*]aceanthrylene,	**3**	**-**	**-**	**-**	3,7-dinitrofluoranthène, 3,9-dinitrofluoranthène	**2B**	**-**	**-**	**-**
Benz[*j*]aceanthrylene	**2B**	**-**	**-**	**-**	1,3-dinitropyrène	**3**	**-**	**-**	**B**
Benz[a]anthracène	**2B**	**2**	**1B**	**B**	1,6-dinitropyrène, 1,8-dinitropyrène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Benz[a]acridine, Benz[c]acridine	**3**	**-**	**-**	**-**	Fluoranthène, Fluorène, naphtho[1,2-*b*]fluoranthene, naphtho[2,1-*a*]-fluoranthene, Naphtho[2,3-*e*]pyrene	**3**	**-**	**-**	**-**
Benzo[*b*]chrysene, Benzo[*g*]chrysene	**3**	**-**	**-**	**-**	Indéno[1,2,3-cd]pyrène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Benzo[*a*]fluoranthene, Benzo[*ghi*]fluoranthene,	**3**	**-**	**-**	**-**	1-méthylchrysène, 2-méthylchrysène, 3-méthylchrysène, 4-méthylchrysène, 6-méthylchrysène	**3**	**-**	**-**	**-**
Benzo[*a*]fluorene, Benzo[*b*]fluorene, Benzo[*c*]fluorene, 13*H*-dibenzo[*a,g*]fluorene	**3**	**-**	**-**	**B**	5-méthylchrysène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Benzo[b]fluoranthène, Benzo[j]fluoranthène, Benzo[k]fluoranthène,	**2B**	**2**	**1B**	**B**	2-méthylfluoranthène, 3-méthylfluoranthène	**3**	**-**	**-**	**-**
Benzo[g,h,i]pérylène	**3**	**-**	**-**	**-**	1-méthylphénanthrène	**3**	**-**		**-**
Benzo[c]phénanthrène	**2B**	**-**	**-**	**-**	5-nitroacénaphtène	**2B**	**2**	**1B**	**-**
Benzo[a]pyrène	**1**	**2**	**1B**	**B**	9-nitroanthracène, 7-nitrobenz[a]anthracène, 6-nitrobenz[a]pyrène	**3**	**-**	**-**	
Benzo[e]pyrène,	**3**	**2**	**1B**	**-**	6-nitrochrysène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Carbazole	**3**	**-**	**-**	**-**	3-nitrofluoranthène	**3**	**-**	**-**	**-**
Chrysène	**2B**	**2**	**1B**	**-**	2-nitrofluorène	**2B**	**-**	**-**	**-**
5,6-cyclopenteno-1,2-benzanthracene	**3**	**-**	**-**	**-**	1-nitronaphtalène, 2-nitronaphtalène	**3**	**-**	**-**	**-**
4*H*-Cyclopenta[*def*]chrysene	**3**	**-**	**-**	**-**	3-nitropérylène	**3**	**-**	**-**	**-**
Coronène	**3**	**-**	**-**	**-**	1-nitropyrène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Cyclopenta[c,d]pyrène	**2A**	**-**	**-**	**-**	2-nitropyrène	**3**	**-**	**-**	**B**
Dibenz[a,h]acridine, Dibenz[a,j]acridine	**2B**	**-**	**-**	**B**	4-nitropyrène	**2B**	**-**	**-**	**B**
Dibenz[a,c]anthracène, Dibenz[a,j]anthracène	**3**	**-**	**-**	**-**	Pérylène	**3**	**-**	**-**	**-**

Tableau 6 (suite)

Nom de l'hydrocarbure aromatique polycyclique	Gr. CIRC	Cl. UE DSD	Cl. UE CLP	Cl. NTP	Nom de l'hydrocarbure aromatique polycyclique	Gr. CIRC	Cl. UE DSD	Cl. UE CLP	Cl. NTP
Dibenz[a,h]anthracène	**2A**	**2**	**1B**	**B**	Phénanthrène	**3**	**-**	**-**	**-**
7H-Dibenzo[c,g]carbazole	**2B**	**-**	**-**	**B**	Picène	**3**	**-**	**-**	**-**
Dibenzo[a,e]fluoranthène, 13*H*-Dibenzo[*a*,*g*]fluorene	**3**	**-**	**-**	**-**	Pyrène	**3**	**-**	**-**	**-**
Dibenzo[h,r,s,t]pentaphène	**3**	**-**	**-**	**-**					

* CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer. Groupe 1 : cancérogènes certains pour l'Homme ; Groupe 2A : cancérogènes probables pour l'Homme ; Groupe 2B : cancérogènes possibles pour l'Homme ; Groupe 3 : agents inclassables quant à leur cancérogénicité. ** Classification de l' Union Européenne, Directive Substances Dangereuses. Catégorie 1 : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.
*** Classification de l'Union Européenne, lassification, Labelling and Packaging of substances and mixtures. Catégorie 1A : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 1B : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.
**** Classification du National Toxicology Program. Classe A : substances connues pour être cancérogènes pour l'Homme ; classe B : substances probablement cancérogènes pour l'Homme.

Tableau 6. Classification de certains HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010), l'Union Européenne (évaluation 2011) et le National Toxicology Program (évaluation 2005).

Mélanges d'HAP	Groupe CIRC*	Classif. UE DSD**	Classif. UE CLP***	Localisation cancéreuse
Bitumes	**3**	**-**	**-**	-
Extraits de bitumes raffinés à l'air et à la vapeur	**2B**	**-**	**-**	-
Bitumes raffinés à l'air	**3**	**-**	**-**	**-**
Bitumes raffinés à la vapeur	**3**	**-**	**-**	-
Brais de houille	**1**	**2**	**1B**	Peau (épithéliomas), poumon, larynx, voies urinaires
Créosotes	**2A**	**2**	**1B**	Peau (épithéliomas)
Fumée de tabac	**1**	**-**	**-**	Poumon, larynx, oro-pharnx, œsophage, pancréas et voies urinaires
Fumées d'émission diesel	**2A**	**-**	**-**	Poumon et voies urinaires
Gaz d'échappement de moteurs essence	**2B**	**-**	**-**	-
Goudrons de houille	**1**	**1**	**1A**	Peau (épithéliomas), poumon, larynx, voies urinaires
Huiles minérales hautement raffinées	**3**	**-**	**-**	**-**
Huiles minérales non raffinées ou moyennement raffinées	**1**	**2**	**1B**	Peau (épithéliomas), poumon, larynx, œsophage, estomac, colon, rectum, pancréas, prostate et voies urinaires
Huiles de schiste	**1**	**-**	**-**	Peau (épithéliomas)
Suies	**1**	**-**	**-**	Peau (épithéliomas), poumon
Noir de carbone	**2B**	**-**	**-**	Poumon

* CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer. Groupe 1 : cancérogènes certains pour l'Homme ; Groupe 2A : cancérogènes probables pour l'Homme ; Groupe 2B : cancérogènes possibles pour l'Homme ; Groupe 3 : agents inclassables quant à leur cancérogénicité.
** Classification de l'Union Européenne, Directive Substances Dangereuses. Catégorie 1 : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.
*** Classification de l'Union Européenne, Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures. Catégorie 1A : substances que l'on sait cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 1B : substances devant être assimilées à des cancérogènes pour l'Homme ; catégorie 2 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

Tableau 7. Classification de certains mélanges d'HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010) et l'Union Européenne (évaluation 2011).

Activité professionnelle exposant aux HAP	Groupe CIRC	Localisation cancéreuse
Production d'aluminium (procédé Söderberg)	**1**	Poumon et voies urinaires
Production de gaz de houille	**1**	Poumon et voies urinaires
Travail en fonderie de métaux ferreux	**1**	Poumon
Travail en production de coke	**1**	Poumon
Travail en distillation du goudron	**1**	Peau
Ramonage	**1**	Peau
Exposition à l'asphalte en couverture et revêtements de routes	**1**	Poumon
Travail en fabrication d'électrodes en carbone	**2A**	Poumon
Travail en production de carbure de calcium	**3**	-

Tableau 8. Classification de certaines activités professionnelles exposant aux HAP selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2010).

Le tableau 9, page suivante, présente l'excès de cancers de la vessie associé à l'exposition à certains HAP, mélanges d'HAP et activités exposant aux HAP, regroupés selon leur classement par le CIRC (évaluation 2010).

	HAP, mélanges d'HAP ou activités professionnelles exposant aux HAP classés cancérogènes par le CIRC	
Groupe CIRC	**Avec excès de cancer de la vessie documenté**	**Sans excès significatif de cancer de la vessie documenté ou non étudié pour le cancer de la vessie**
1	- benzo[a]pyrène - brais de houille - goudrons de houille - production d'aluminium (procédé Söderberg) - production de gaz de houille	Suies, huiles de schiste, huiles minérales non raffinées ou moyennement raffinées, travail en fonderie de métaux ferreux, production de coke, distillation du goudron, ramonage, exposition à l'asphalte en couverture et revêtements de routes
2A	Fumées d'émission de diesel	- Cyclopenta[c,d]pyrène - Dibenz[a,h]anthracène - Dibenzo[a,l]pyrène - créosotes - fabrication d'électrodes en carbone
2B	**-**	- Benz[*j*]aceanthrylene, Benz[a]anthracène, Benzo[b]fluoranthène, Benzo[j]fluoranthène, Benzo[k]fluoranthène, Benzo[c]phénanthrène, Chrysène, Dibenz[a,h]acridine, Dibenz[a,j]acridine, 7H-Dibenzo[c,g]carbazole, Dibenzo[a,e]pyrène, Dibenzo[a,h]pyrène, Dibenzo[a,i]pyrène, Dibenzo[e,l]pyrène, 3,7-dinitrofluoranthène, 3,9-dinitrofluoranthène, 1,6-dinitropyrène, 1,8-dinitropyrène, Indéno[1,2,3-cd]pyrène, 5-méthylchrysène, 5-nitroacénaphtène, 6-nitrochrysène, 2-nitrofluorène, 1-nitropyrène, 4-nitropyrène - noir de carbone - extraits de bitumes raffinés à l'air et à la vapeur - gaz d'échappement de moteurs essence
3	- bitumes - huiles minérales hautement raffinées - production de carbure de calcium	Acenaphthene, Anthantrène, Acepyrene (3,4-dihydrocyclopenta[*cd*]pyrene), Anthracène, 11*H*-benz[*bc*]aceanthrylene, Benz[*l*]aceanthrylene, Benzo[*b*]chrysene, Benzo[*g*]-chrysene, Benz[a]acridine, Benz[c]acridine, Benzo[*b*]chrysene, Benzo[*g*]chrysene, Benzo[*a*]fluoranthene, Benzo[*ghi*]fluoranthene, Benzo[*a*]fluorene, Benzo[*b*]fluorene, Benzo[*c*]fluorene, 13*H*-dibenzo[*a*,*g*]fluorene, Benzo[g,h,i]pérylène, Benzo[e]pyrène, Carbazole, 5,6-cyclopenteno-1,2-benzanthracene, 4*H*-Cyclopenta[*def*]chrysene, Coronène, Dibenz[a,c]anthracène, Dibenz[a,j]anthracène, Dibenzo[a,e]fluoranthène, 13*H*-Dibenzo[*a*,*g*]fluorene, Dibenzo[h,r,s,t]pentaphène, Dihydroaceanthrylene, 1,4-diméthylphénanthrène, 1,3-dinitropyrène, Fluoranthène, Fluorène, naphtho[1,2-*b*]fluoranthene, naphtho[2,1-*a*]- fluoranthene, Naphtho[2,3-*e*]pyrene, 1-méthylchrysène, 2-méthylchrysène, 3-méthylchrysène, 4-méthylchrysène, 6-méthylchrysène, 2-méthylfluoranthène, 3-méthylfluoranthène, 1-méthylphénanthrène, 9-nitroanthracène, 7-nitrobenz[a]anthracène, 6-nitrobenz[a]pyrène, 3-nitrofluoranthène, 1-nitronaphtalène, 2-nitronaphtalène, 3-nitropérylène, 2-nitropyrène, Pérylène, Phénanthrène, Picène, Pyrène

Tableau 9. Excès de cancers de la vessie associé à l'exposition à certains HAP, mélanges d'HAP et activités exposant aux HAP, regroupés selon leur classement par le CIRC (évaluation 2010).

2.1.1.3. *L'arsenic*

Utilisé dans la fabrication des herbicides ou dans certaines drogues anticancéreuses contenant du trioxide d'arsenic (As2O3), il est également incriminé dans le cancer de la vessie.

L'action de l'arsenic sur l'ADN fait intervenir plusieurs voies de la carcinogenèse (28) : l'arsénite altère l'expression de gènes associés à la croissance cellulaire, ce qui contribue à ses propriétés cancérogènes. La métabolisation de l'arsenic se fait par méthylation, aboutissant à des métabolites méthylés trivalents dotés d'une forte activité biologique, qui interagissent avec les protéines et parfois l'ADN (29). L'arsenic aurait 2 effets sur la méthylation de l'ADN : par l'inhibition partielle des méthyltransférases, il induirait une hyperméthylation et par la déplétion du pool de la S-adénosylméthionine, il entraînerait une hypométhylation (30). L'hyperméthylation de l'ADN induit une instabilité génétique par inhibition de la fonction du gène suppresseur de tumeur p53, alors que l'hypométhylation fragilise le matériel génétique et augmente l'expression des oncogènes.

D'autres auteurs, dans des études plus récentes, ont également analysé les altérations de l'ADN induites par l'arsenic (31) ; (32) ; (33).

2.1.1.4. *Les autres nuisances professionnelles évoquées*

D'autres expositions professionnelles ont également été décrites comme entraînant un excès de risques de cancers de la vessie.

● **Les Nitrosamines**

Les nitrosamines font partie de la famille des composés N-nitrosés, caractérisés par le groupement fonctionnel N-N=O.

Les sources d'exposition aux nitrosamines peuvent être exogènes, non professionnelles (dans l'eau de boisson, la fumée de tabac, l'alimentation, la pollution atmosphérique…), industrielles professionnelles ou d'origine endogène, par production de nitrosamines à partir de précurseurs (amines secondaires ou tertiaires, parfois primaires) réagissant avec un agent nitrosant (oxyde d'azote, nitrites…).

Il n'existe pas, actuellement, de données toxicologiques concernant le cancer de la vessie lié à une exposition aux nitrosamines. Sur le plan expérimental, la cancérogénicité des nitrosamines pour la vessie n'a pas été prouvée, c'est pourquoi aucune n'a été classée dans le groupe 1 du CIRC.

Les activités professionnelles susceptibles d'exposer aux nitrosamines sont variées : il s'agit notamment des industries productrices ou utilisatrices de fluides de coupe à base d'éthanolamine et de nitrites alcalins contaminés par la N-nitrosodiéthanolamine (34) ; (35) ; de l'industrie du caoutchouc utilisatrice d'agents de vulcanisation comprenant des composés aminés (comme les sulfamides, les thiurames) ou des agents gonflants comprenant des composés nitrosés ; du tannage du cuir, lors de l'utilisation de sulfate de diméthylamine comme agent dépilatoire, générant de la N-nitrosodiméthylamine ; de l'industrie de conservation et de transformation des poissons, sources de composés aminés mis en présence de nitrites utilisés comme conservateurs. Les nitrosamines supposées cancérogènes pour la vessie rencontrées le plus souvent sont :

- la N-Nitrosodiethanolamine ;
- la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) ;
- la N-nitrosomorpholine (NMOR) ;
- la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) ;
- la N-nitrosopipéridine (NPIP) ;
- la N-nitrosopyrrolidine (NPYR) ;
- la N-nitrosodi-n-butylamine (NDBA).

Le tableau 10 synthétise la classification de certaines nitrosamines en fonction de leur cancérogénicité selon la classification du CIRC (36) ; (37) ; (38).

Nom de la nitrosamine	Groupe 1 du CIRC	Groupe 2A du CIRC	Groupe 2B du CIRC	Groupe 3 du CIRC
N-Nitrosodiethanolamine (NDEA)			X	
N-nitrosodiméthylamine (NDMA)		X		
N-nitrosomorpholine (NMOR)			X	
N-nitrosodiéthylamine (NDEA)		X		
N-nitrosopipéridine (NPIP)			X	
N-nitrosopyrrolidine (NPYR)			X	
N-nitrosodi-n-butylamine (NDBA)			X	

Tableau 10. Classification de certaines nitrosamines selon leur cancérogénicité, d'après le CIRC (évaluation 2000).

(Les études menées parmi les groupes professionnels exposés aux nitrosamines sont détaillées dans le **paragraphe 2.2.3**).

● **Les solvants chlorés**

Une étude multicentrique cas-témoin menée en France entre 1984 et 1987 (39) dans cinq régions, couvrant plusieurs industries (mines, chimie, textile, caoutchouc et métallurgie) et portant sur 765 cas (658 hommes et 107 femmes) et 765 témoins, a permis, après expertise des données recueillies sur les expositions, de soulever notamment le rôle cancérogène possible des solvants chlorés (OR=1,86 [IC 95%, 1,19-2,90]) ; des fumées de soudage (OR = 1,40 [IC 95% : 0,988- 2,01]) et des poussières d'oxydes métalliques (OR = 2,99, IC 95% : 1,12-8,01).

De plus, les professions du détachage, utilisant le perchloréthylène ont également été décrites comme entraînant un excès de risques de cancers de la vessie (40) ; (41).

● **Les fluorures de perfluoro-octane-sulfonyl**

Une augmentation du risque de cancer de la vessie est également évoquée dans l'industrie chimique de fabrication des fluorures de perfluoro-octane-sulfonyl (PFOSF) (42) ; (43). Le PFOSF est un intermédiaire réactionnel dans la production de l'acide de sulfonate de perfluoro-octane (PFOS) et ses sels, par une réaction d'hydrolyse. Le PFOS est utilisé dans les domaines industriel et domestique, sous forme d'imperméabilisants pour les cuirs et textiles, de papiers et d'emballages traités, d'enduits pour textiles et peintures et d'autres produits tels que les détergents (produits alcalins, cirages pour les sols, nettoyants de dentiers, shampooings) et les biocides (appâts pour fourmi et blattes).

● **Les fumées de cobalt**, utilisé pour les alliages des métaux durs (tungstène, titane, tantale), pour des pigments d'imprimerie, l'industrie du verre et de la céramique, ont également été évoquées comme entraînant un risque de tumeurs de la vessie.

2.1.2. Les nuisances extra-professionnelles

2.1.2.1. ***La fumée de tabac***

Le tabagisme est la première cause de cancer de la vessie avec une fraction attribuable à la fumée de cigarette estimée entre 25 à 75 % dans les pays industrialisés (44) ; (45). La fumée du tabac contient environ 3500 substances chimiques, dont au moins 43 sont reconnues comme étant carcinogènes chez l'animal. Les constituants de la fumée de tabac responsables seraient certaines amines aromatiques (le 4-aminobiphényle, la 2-naphtylamine et l'ortho-toluidine), les hydrocarbures aromatiques polycycliques et certaines nitrosamines (46). D'après certaines données biochimiques et moléculaires, le 4-aminobiphényle serait le carcinogène principal contenu dans la fumée de cigarette (47), mais d'autres amines aromatiques tels les produits de pyrolyse seraient également carcinogènes.

Les altérations du chromosome 9 chez les fumeurs font partie des anomalies génétiques liées au tabac les plus fréquentes et ne dépendent pas de l'exposition professionnelle (48). En outre, des mutations du gène suppresseur de tumeurs p53 ont été associées au tabagisme et certains auteurs ont constaté une relation significative entre le nombre de cigarettes fumées par jour et la surexpression de ce gène p53 (49).
Une relation dose-effet a été mise en évidence, de même qu'un effet cumulatif, notamment en cas d'association à d'autres cancérogènes (50) ; (51) ; (52). Le risque relatif augmente en rapport avec la consommation de cigarettes (en paquets-années) et peut varier d'un facteur 2 à 10 selon les études (53). En outre, une étude type cas-témoin internationale a mis en évidence un excès de risque significatif de carcinome non transitionnel (OR = 3,6), surtout pour le carcinome épidermoïde, augmentant avec la consommation de tabac (54). Le risque attribuable de cancer de la vessie induit par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (50), et semble varier selon le type de tabac consommé : il est supérieur pour les fumeurs de tabac noir par rapport aux fumeurs de tabac blond ; il est par ailleurs plus faible pour les fumeurs de pipe ou de cigare (47).

Dans l'étude de Zeegers et al. (52), il a été montré une relation entre le tabagisme et le cancer de la vessie en termes de durée et d'intensité, mais aussi une relation entre la précocité du tabagisme et la survenue du cancer de la vessie. En outre, il a été mis en évidence dans cette étude une relation entre la durée de l'arrêt du tabagisme et la diminution du risque de survenue de cancer de la vessie.

En revanche, aucune étude n'a fait la preuve d'un excès de risque de cancer de la vessie lié au tabagisme passif.

2.1.2.2. ***La bilharziose urinaire***

Des facteurs infectieux et pouvant entraîner une inflammation chronique de la vessie ont été mis en cause dans la genèse du cancer de la vessie. En effet, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, la bilharziose endémique à *Schistosoma hæmatobium* entraîne des carcinomes épidermoïdes de la vessie (51).

2.1.2.3. ***Les infections urinaires chroniques bactériennes***

Ces infections sont rencontrées principalement chez les sujets ayant une vessie non fonctionnelle (de plus en plus fréquemment parmi les sujets présentant une vessie neurologique, mais également chez les personnes présentant une sonde urinaire à demeure) (53). Les infections chroniques seraient responsables d'un excès de cancers de la vessie dans cette population, lié à la production de nitrates par les bactéries, qui se transforment en nitrites, puis en nitrosamines (45). Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le risque de tumeur de la vessie et la présence de lithiases rénales (55).

2.1.2.4. ***Les étiologies iatrogènes***

Parmi les traitements médicamenteux, les antalgiques contenant de la phénacétine ont été fortement associés à des tumeurs urothéliales en cas de consommation massive. Il en est de même de certaines chimiothérapies (cyclophosphamide, chornaphazine) (56) et de la radiothérapie du petit bassin.

En phytothérapie, la consommation d'une « herbe chinoise » amaigrissante, l'*aristolochia fangchi*, contenant de l'acide aristolochique, dérivé nitrophénanthrénique cancérogène, a également été incriminée dans la genèse de cancers de la vessie (57) ; (58).

2.1.2.5. ***Les facteurs alimentaires***

Certaines études ont suggéré que l'ingestion régulière d'édulcorants artificiels (en particulier la saccharine, l'aspartame et les cyclamates) et la consommation de café augmenteraient le risque de cancer de la vessie (56). Le CIRC a classé en 1999 les édulcorants dans le groupe 3.

2.1.2.6. ***L'arsenic***

Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans le cancer de la vessie, et 2 types d'expositions extra-professionnelles sont les plus fréquemment décrits : la consommation d'arsenic dans l'eau de boisson et l'utilisation dans des chimiothérapies anticancéreuses. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une relation entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau potable et une incidence élevée de tumeurs de la vessie, notamment au Chili, en Argentine et à Taiwan (59) ; (60) ; (61) ; (62); (63) ; (64).

2.1.2.7. ***La « néphropathie endémique des Balkans »***

Il s'agit d'une néphrite tubulo-interstitielle touchant les habitants des pays des Balkans, qui augmente le risque de tumeurs urothéliales. Son étiologie est encore actuellement mal connue. Certains mécanismes étiopathogéniques ont été évoqués, parmi lesquels le rôle des composés siliconés, des métaux lourds, des virus, ainsi qu'une prédisposition génétique (65).

La contamination des aliments par des mycotoxines, comme l'ochratoxine A et la citrinine, synthétisées par des champignons (Aspergillus*, Penicillium*) a également été évoquée (66).

2.1.2.8. ***Les facteurs de susceptibilité génétique***

Les facteurs de susceptibilité génétique correspondent à des variants de séquence génomique, localisés ou non dans des gènes, associés à une fréquence plus élevée de développer certains cancers. Cette augmentation peut être élevée (dans le cas de gènes de prédisposition majeur), les sujets développeront alors dans presque tous les cas un cancer au cours de leur vie, ou faible (par exemple une augmentation de la fréquence de 1,22 des cancers de la vessie est observée dans le variant T de rs9642880 localisé à 30 kb de *MYC*). Les gènes associés à des variants de susceptibilité à certains cancers codent pour des protéines ayant des fonctions très diverses : gènes de réparation de l'ADN, enzymes impliquées dans le métabolisme de xénobiotiques etc…

Les cancérogènes subissent plusieurs transformations métaboliques dans l'organisme, pouvant conduire à leur élimination mais aussi parfois à la formation de composés capables d'altérer les cellules. Ces biotransformations ont lieu selon deux phases réactionnelles catalysées par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques : une phase *d'oxydation ou d'activation,* catalysée par des enzymes comme les monooxygénases à cytochrome P450 (CYPP450), conduisant à la formation de métabolites électrophiles, et une phase de *détoxification ou de conjugaison* des métabolites intermédiaires, catalysée également par des enzymes (comme les glutathion *S*-transférases (GST) et les arylamine *N*-acétyltransférases (NAT)), les rendant hydrosolubles afin de les éliminer de l'organisme. Les métabolites intermédiaires électrophiles peuvent se fixer sur les acides nucléiques pour former des adduits à l'ADN, première étape de l'initiation de la cancérogénèse. Certaines enzymes du métabolisme des xénobiotiques présentent un polymorphisme d'origine génétique pouvant être à l'origine d'une susceptibilité individuelle au développement du cancer, et notamment au cancer de la vessie. Il s'agit notamment des génotypes de la glutathion *S*-transférase GSTM1, GSTP1, GSTT1 et de la N-acétyltransferase NAT1 et des phénotypes de la NAT2 et du cytochrome P450 (CYP) 1A2. Le CYP1A1, est impliqué dans le métabolisme des HAP.

Le polymorphisme génétique du locus *GSTM1* associé à une susceptibilité augmentée pour les cancers de la vessie est lié à une délétion totale du gène (67). Environ 50 % des populations blanches ont

ainsi une activité enzymatique nulle mais cette fréquence semble différente suivant l'ethnie (68). Pour ces sujets, l'absence d'isoenzyme conduit à une détoxification des HAP qualitativement et quantitativement moindre (69), augmentant ainsi la formation d'adduits entre les métabolites électrophiles et les molécules d'ADN.

GSTT1 est quant à lui impliqué dans le métabolisme de molécules de petites tailles (oxyde d'éthylène, méthane mono halogéné, dichlorométhane….) et il métabolise de nombreux pesticides et solvants. Environ 20% de la population présente cette délétion (dans le cas du cancer de la vessie les sujets à risque ne sont pas ceux qui présentent la délétion du gène mais au contraire les sujets porteurs du gène).

NAT2 est un gène impliqué dans le métabolisme des amines aromatiques comme la benzidine, ou le 4-aminobiphényl. Une autre enzyme N acétyl transférase, NAT1, exprimée dans les différents tissus humains a également été mise en évidence. Le polymorphisme de *NAT2* partage la population en deux moitiés, les uns métabolisant lentement et les autres rapidement les substrats de NAT2.

Trois polymorphismes du gène *CYP1A1* ont été décrits : MspI, Exon 7 et AA. Le polymorphisme AA n'a été mis en évidence que dans des populations africaines et afro-américaines. Les prévalences des différents génotypes sont très dépendantes de l'ethnie et sont plus fréquents dans les populations asiatiques que dans les populations d'Europe et d'Amérique du nord.

Le rôle de NAT1 et 2 et de CYP1A2, enzymes essentielles dans le métabolisme des amines aromatiques, a été évalué dans l'apparition de cancers de la vessie. Ainsi, d'après certains auteurs (70) les individus acétyleurs lents ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale, du fait de la détoxication réduite des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N-acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par ailleurs, le tissu vésical contient des N-acétyltransférases susceptibles d'intervenir dans une étape ultérieure d'activation des N-hydroxylarylamines en esters N-acétoxy, qui forment des adduits avec l'ADN des cellules urothéliales (29). Dans une méta-analyse réalisée en 2000 à partir de 22 études cas-témoins (71), les auteurs ont montré un excès significatif de risque de cancers de la vessie parmi les sujets acétyleurs lents (OR=1,4 [IC 95%, 1,2-1,6]). De même, dans une étude cas-témoins impliquant 731 patients présentant un cancer de la vessie et 740 sujets témoins à Los Angeles (72), les auteurs ont mis en évidence un doublement du risque de cancer de la vessie parmi les sujets NAT2 acétyleurs lents exposés aux arylamines (OR=2,03 [IC 95%, 1,12–3,69]). L'effet de l'acétylation lente NAT2 était plus fort parmi les sujets présentant un génotype GST nul ou faible. En revanche, aucune association entre le cancer de la vessie et le génotype NAT1 et le phénotype CYP1A2 n'a été constatée. Des résultats comparables concernant les génotypes NAT1 et NAT2 avaient été constatés dans une méta-analyse réalisée en 2007 (73) : une augmentation significative du risque de cancer de la vessie avait été constatée parmi les sujets NAT2 acétyleurs lents (OR=1,46, [IC 95%, 1,26-1,68]) mais pas chez les sujets de génotype NAT1 lents (OR=1,01 [IC 95%, 0.86-1.22]).

Plusieurs études cas-témoins ont été également publiées concernant la relation entre cancer de la vessie et polymorphisme du gène GSTM1, regroupées dans une méta-analyse (74). Globalement, une augmentation de risque de cancer de la vessie pourrait être associée au génotype homozygote déficient de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques polycycliques (par la catalyse de leur conjugaison avec le glutathion ou GSH), dans les diverses populations. Chez les Caucasiens, les résultats des études cas-témoins étaient cependant trop hétérogènes pour être combinés. Cette hétérogénéité était réduite lorsque la méta-analyse était limitée aux carcinomes urothéliaux (4 études, méta-OR=1,68 (1,30-2,19)). Chez les Asiatiques, le méta-OR, calculé à partir de 3 études, était égal à 1,77 [IC 95%, 1,09-2,91]. Une méta-analyse plus récente (75), réalisée à partir de 17 études cas-témoins dans une population caucasienne (2149 cas et 3646 témoins) a montré un excès significatif de risque de cancer de la vessie parmi les sujets présentant le phénotype GSTM1 nul (OR=1,44 [IC 95%, 1,23-1,68]). Dans une étude cas-témoins précédemment décrite (72), les auteurs ont constaté que les génotypes GSTM1, GSTT1 et GSTP1 faibles ou nuls étaient associés à une augmentation de 19 à 48% de cancer de la vessie. L'association la plus forte était constatée pour le génotype GSTM1 nul (OR=2,06 [IC 95%, 1,21–3,49]). Dans une autre méta-analyse, réalisée en 2010 (76) incluant 26 études cas-témoins (soit 5029 cas de cancers de la vessie et 6680 sujets témoins), les auteurs ont également montré que le génotype GSTM1 nul était associé à une augmentation significative du risque de cancer de la vessie (OR = 1,46 [IC 95%, 1,35-1,57]). Les résultats étaient comparables chez les sujets asiatiques

(OR = 1,60 [IC 95%, 1,27-2,01]) et chez les sujets caucasiens (OR = 1,44 [IC 95%, 1,33-1,57]), mais pas pour les sujets Africains (OR = 1,25 [IC 95%, 0,76-2,06]).

Le polymorphisme d'un autre gène, le gène CYP2D6 a fait l'objet de 9 études cas-témoins sur le cancer de la vessie, analysées dans une méta-analyse (74). Le gène codant pour l'enzyme CYP2D6 est localisé sur le chromosome 22 et est principalement impliqué dans le métabolisme des médicaments, et à un moindre degré dans celui des substances exogènes mutagènes ou cancérogènes (77). Ce polymorphisme divise ainsi la population en deux groupes : les « faibles métaboliseurs » représentant environ 5 à 10% des populations caucasiennes, et les autres, appelés « métaboliseurs extensifs » par opposition au premier groupe. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre le cancer de la vessie et le polymorphisme du gène *CYP2D6* sur l'ensemble des études [méta-OR=1,12 (0,77-1,64)].

Récemment des études d'association à l'échelle du génome entier (GWAS, « genome wide association studies ») ont permis d'identifier des loci de susceptibilité aux cancers de la vessie.

La première de ces études a permis d'identifier un variant d'un locus localisé à 30kb de MYC conférant une augmentation de risque de 1,22 [1,15-1,29] de développer un cancer de la vessie (Kiemeney et al., 2008 Nat Genet 40, 1307-1312).

Dans une autre étude (78), réalisée parmi 3532 sujets présentant un cancer de la vessie et 5120 témoins d'origine européenne, les auteurs ont identifié 3 nouvelles régions associées au cancer de la vessie, située sur les chromosomes 22q13.1, 19q12 et 2q37. Ils ont également confirmé l'association avec la délétion GSTM1 ($p=4x10^{-11}$) et avec un variant SNP associé avec le phénotype acétylateur lent de NAT2s ($p=4x10^{-11}$).

D'autres auteurs (79) ont recherché des polymorphismes génétiques parmi 4739 cas de cancers de la vessie et 45549 témoins également par GWAS. Ils ont montré notamment une relation entre un variant allélique localisé dans un intron de *TACC3* et le risque de cancer des voies urinaires (OR = 1,24 [IC 95%, 1,17-1,32]). Ce variant allélique est préférentiellement associé à des tumeurs de faible grade et de faible stade mutées pour l'oncogène *FGFR3*.

Le tableau 11 synthétise les polymorphismes génotypiques et phénotypiques impliqués dans le cancer de la vessie.

Génotype ou phénotype	Risque établi	Risque discuté	Non impliqué
NAT2 lent	OR=1,4 [IC 95%, 1,2-1,6] (méta-analyse de Marcus *et al.*, 2000 (71)) OR=1,46, [IC 95%, 1,26-1,68] (méta-analyse de Sanderson *et al.*, 2007 (73)) OR=2,03 [IC 95%, 1,12–3,69] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72))		
NAT1 lent		OR= 0,96 [IC 95%, 0,75–1,23] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72)) OR = 1,01 [IC 95%, 0,86-1,22] (méta-analyse de Sanderson *et al.*, 2007 (73))	
GSTM1 nul	OR=1,44 [IC 95%, 1,23-1,68] (méta-analyse d'Engel *et al.*, 2002(75)) OR=2,06 [IC 95%, 1,21-3,49] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72)) OR=2,06 [IC 95%, 1,21–3,49] (méta-analyse de Zhang *et al.*, 2010 (76))		
GSTT1 +		OR=1,54 [IC 95%, 0,77–3,06] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72))	
GSTP1 nul		OR=2,05 [IC 95%, 0,85–4,93] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72))	
CYP1A2 rapide		OR=0,57 [IC 95%, 0,31–1,04] (étude cas-témoins de Yuan *et al.*, 2008 (72))	
CYP2D6 rapide		OR=1,12 [IC 95%, 0,77-1,64] (méta-analyse de D'Errico *et al.*, 1999 (74))	

Tableau 11. Polymorphismes génotypiques et phénotypiques impliqués dans le cancer de la vessie.

2.2. Dans l'identification de groupes à risque cancérogène, que sait-on de la relation dose-effet ? A-t-on identifié des seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée ?

Dans les monographies publiées par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) en 1989 et 2010 (80) ; (81), le CIRC a classé un certain nombre de groupes professionnels parmi les groupes 1, 2A ou 2B, avec un excès rapporté de cancer de la vessie.

Ainsi, la profession de peintre, les professions de l'industrie du caoutchouc, de l'aluminium, de l'auramine et du magenta font partie du groupe 1 du CIRC, avec un excès rapporté de cancer de la vessie. Le raffinage du pétrole, l'industrie de la pétrochimie, les métiers de coiffeurs et barbier, ainsi que les professions exposant aux émanations de diesel sont classés dans le groupe 2A, avec également un excès de risque de cancer de la vessie. Le nettoyage à sec est classé quant à lui dans le groupe 2B.

Il est utile de préciser que plusieurs familles de cancérogènes pour la vessie peuvent être présentes simultanément dans un même secteur industriel ou au cours d'un même process. C'est le cas notamment de l'exposition simultanée aux amines aromatiques, aux HAP et aux nitrosamines dans l'industrie du caoutchouc ; de l'exposition aux HAP et à des nitrosamines volatiles en fonderie et de l'exposition aux HAP dans les huiles et aux nitrosamines non volatiles dans l'usinage des métaux.

La méta-analyse de Reulen (82), incluant 66 études de cohortes et 64 études cas-témoins avant mai 2008, avait pour objectif de mettre en évidence des groupes professionnels à risque de cancer de la vessie. Les résultats suggéraient une augmentation relativement faible (risque relatif moyen SRR=1.2) du risque de cancer de la vessie pour les professions suivantes :

- mineurs (SRR=1.31 [IC 95%, 1.09-1.57]),
- conducteurs de bus (SRR=1.29 [IC 95%, 1.08-1.53]),
- travailleurs de l'industrie du caoutchouc (SRR=1.29 [IC 95%, 1.06-1.58]),
- mécaniciens moteurs (SRR=1.27 [IC 95%, 1.10-1.46]),
- travailleurs du cuir (SRR=1.27 [IC 95%, 1.07-1.49]),
- forgerons (SRR=1.27 [IC 95%, 1.02-1.58]),
- régleurs sur machines-outils (SRR=1.24 [IC 95%, 1.09-1.42]),
- coiffeurs (SRR=1.23 [IC 95%, 1.11-1.37]),
- mécaniciens (SRR=1.21 [IC 95%, 1.12-1.31]),
- peintres (le SSR était de 1.17 [IC 95%, 1.10-1.23]).

Ces groupes professionnels sont en effet exposés à différentes nuisances cancérogènes pour la vessie, détaillées ci-après.

2.2.1. Les travailleurs de l'industrie du caoutchouc

Les fumées de moulage contiennent plusieurs composés, dont des nitrosamines (produites par la dégradation thermique ou la recombinaison), des amines aromatiques, et des HAP dans les fumées de vulcanisation. Le risque de cancer de la vessie dans l'industrie du caoutchouc est lié notamment à l'exposition aux amines aromatiques résultant essentiellement de l'utilisation de certains antioxydants contenant notamment du 4-aminobiphenyle et de la β-naphtylamine (83) ; (84). Les principaux postes exposant sont la pesée et le mélange, en fabrication de caoutchouc et de pneumatiques. Ainsi, depuis 1954, bon nombre d'études ont montré un excès significatif de cancers de la vessie parmi les travailleurs de l'industrie du caoutchouc, en rapport avec l'exposition aux amines aromatiques et le CIRC a classé « l'industrie du caoutchouc » parmi les agents cancérogènes du groupe 1 (cancérogènes CERTAINS pour l'Homme) (83) ; (37).

▪ *Le 4-aminobiphenyle* (ou xénylamine) a été utilisé dans l'industrie du caoutchouc, en tant qu'antioxydant. Aux USA, sa production a été arrêtée dans les années 1950. En France, son utilisation a été stoppée dans les années 1970. La réglementation européenne interdit la production de 4-aminobiphenyle depuis 1998 (Commission Européenne, 1998). En France, selon le décret du 28 août 1989[36], la production et l'utilisation de 4-aminobiphenyle ne sont autorisées, dans le cas des

[36] Décret n°89-593 du 28 août 1989 réglementant la production et l'utilisation de certaines substances dangereuses.

préparations contenant plus de 0.1% de 4-aminobiphenyle, qu'à des fins exclusives, soit de recherche, d'essais ou d'analyses scientifiques, soit d'élimination des déchets.

L'exposition professionnelle à cette amine aromatique a pu avoir lieu pendant la production du 4-aminobiphenyle, mais également chez les travailleurs exposés à la benzidine et aux colorants à base de benzidine, à partir desquels le 4-aminobiphenyle peut être métabolisé (85) ; (86). Les personnes travaillant dans des laboratoires utilisant le 4-aminobiphenyle, peuvent également être exposés à cette amine aromatique.

Dans une étude descriptive concernant 171 hommes ayant travaillé en production de 4-aminobiphenyle de 1935 à 1955 (87), 19 cas de cancers de la vessie ont été retrouvés. Dans une autre étude réalisée quelques années plus tard, les mêmes auteurs ont mis en évidence, parmi 315 travailleurs exposés au 4-aminobiphenyle, 53 cas de cancers de la vessie, survenus entre 15 à 35 ans après le début de l'exposition (88).

Une autre étude, réalisée en 1999 (89) dans une usine de production de caoutchouc utilisant du 2-mercaptobenzothiazole, et ayant produit du 4-aminobiphenyle, a inclus 1059 hommes, suivis de 1955 à 1996. Un excès de mortalité par cancer de la vessie a été mis en évidence pour l'ensemble des travailleurs de cette usine (SMR= 6.3 [IC 95%, 3.6–10.3]), avec une surmortalité par cancer de la vessie encore plus élevée pour les sujets directement exposés au 4-aminobiphenyle (SMR=27.1 [IC 95%, 11.7–53.8]).

▪ *La β-naphtylamine (ou 2-naphtylamine) et ses sels* étaient également utilisés dans l'industrie du caoutchouc, jusque dans les années 1950 en France. Sa production a été interdite en Europe en 1998. En France, selon le décret du 28 août 1989, la production et l'utilisation de β-naphthylamine ne sont autorisées, dans le cas des préparations contenant plus de 0.1% de β-naphthylamine, qu'à des fins exclusives, soit de recherche, d'essais ou d'analyses scientifiques, soit d'élimination des déchets.

Une des premières études s'étant intéressée au cancer de la vessie parmi les sujets exposés seulement à la β-naphthylamine dans l'industrie du caoutchouc a été menée en 1954 (13). Il a été mis en évidence une surincidence de cancers de la vessie, avec 26 cas pour seulement 0.3 attendus ($p<0.001$).

Une surincidence de cancer de la vessie parmi des ouvriers de l'industrie du caoutchouc exposés à la β-naphthylamine a également été mise en évidence dans une étude de cohorte réalisée parmi 2090 sujets considérés comme exposés à la β-naphthylamine, employés entre 1945 et 1949, et un groupe de 3038 sujets ayant été employés après 1950 et ayant été considéré comme non exposé à cette amine aromatique (90) ; (91). Dans le 1er groupe, une surincidence significative de cancers de la vessie a été constatée, avec un SIR de 1.7 [IC 95%, 1.3–2.2], qui n'était pas retrouvée dans le second groupe.

Dans une étude menée au sein d'une usine de production de benzidine et de β-naphthylamine au japon (92), dans laquelle 604 sujets ont été suivis de 1970 à 1986, une augmentation des cancers de la vessie a été constatée parmi les sujets exposés seulement la β-naphthylamine, avec un SMR de 11.76 [IC 95%, 2.9–47.0]. Les sujets exposés à la fois à la β-naphthylamine et à la benzidine avaient un risque plus élevé, avec un SMR de 25.00 [5% CI, 6.3–100.0].

Une autre étude menée au japon, en 1995, parmi 442 hommes ayant travaillé entre 1935 et 1988 dans une usine de colorants (93), exposés à la β-naphthylamine a montré excès de risque de décès par cancer de la vessie, avec un SMR de 48.4 [IC 95%, 10.0–141.5]. Les auteurs ont constaté que l'incidence des cancers de la vessie dans cette population augmentait avec la durée d'exposition à la β-naphthylamine dans cette entreprise.

Bien que la β-naphthylamine ait été interdite depuis plusieurs dizaines d'années, un sur-risque de cancer de la vessie dans l'industrie du caoutchouc a encore été constaté en 2003 aux USA (94). En effet, dans cette étude incluant 400 employés (374 hommes et 26 femmes) dans une usine chimique fabriquant ou utilisant de la β-naphtylamine en Pennsylvanie entre 1940 et 1981, les auteurs ont mis en évidence une surmortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 16.83 [IC 95%, 4.59-43.1]. Parmi les hommes, 59 (15.8%) étaient considérés comme ayant été exposés de façon importante à la β-naphtylamine. De plus, 26 hommes (7%) avaient travaillé au moins 5 ans dans l'entreprise. L'excès

de mortalité par cancer de la vessie était plus élevé parmi les sujets exposés de façon importante à la β-naphtylamine (SMR=26.79 [IC 95%, 5.53–78.29], p<0.05) et parmi les sujets ayant travaillé plus de 5 ans (SMR=80.70 [IC 95%, 9.76–291.51], p<0.01).

Dans une étude de cohorte menée chez 2160 hommes travaillant dans une entreprise fabriquant des agents chimiques pour l'industrie du caoutchouc (95), 605 sujets potentiellement exposés à un ou plus des quatre agents chimiques étudiés (2-mercaptobenzothiazole; phenyl-β-naphthylamine; ortho-toluidine; aniline), il a été montré un excès significatif de cancer de la vessie (SMR = 277 [IC 95%, 127-526]). Ce risque augmentait significativement avec la durée d'emploi cumulée dans les postes produisant la phényl-β-naphtylamine et l'ortho-toluidine.

Par ailleurs, dans une revue de la littérature, certains auteurs ont mesuré le risque de cancer de la vessie chez les ouvriers de l'industrie du caoutchouc à 1,5, dans environ la moitié des études cas-témoins réalisées sur ce sujet (96).

Industrie du caoutchouc

Les études rapportées dans la littérature et les monographies de l'IARC vol. 28 de 1982, et vol. 99 de 2010 concluent respectivement à un lien de causalité entre le travail dans « l'industrie du caoutchouc » et l'apparition de cancers de la vessie, et entre l'exposition au 4-aminobiphenyle et à la β-naphtylamine et ses sels (utilisés dans l'industrie du caoutchouc) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1)

1°) Il existe une augmentation très élevée du risque de cancer de la vessie chez les sujets ayant travaillé dans l'industrie du caoutchouc (niveau de preuve 1).

La β-naphtylamine a été principalement utilisée <u>jusque dans les années 1950</u>, et le 4-aminobiphenyle <u>jusque dans les années 1970</u>.

2°) Les principaux postes exposant sont la pesée et le mélange, en fabrication de caoutchouc et de pneumatiques.

3°) Plusieurs études retrouvent une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition aux amines aromatiques dans l'industrie du caoutchouc, pour des <u>expositions antérieures à 1980</u> (niveau de preuve 2).

4°) Les amines aromatiques cancérogènes utilisées dans cette industrie ont été interdites en France à partir de 1989.

5°) Des nuisances cancérogènes résiduelles (HAP et nitrosamines notamment) persistent dans l'industrie du caoutchouc, au-delà des années 1980.

2.2.2. Les travailleurs en fabrication de colorants

Les amines aromatiques sont utilisées depuis longtemps dans la fabrication de colorants. Le rôle cancérogène vésical de la benzidine, de l'auramine, de l'ortho-toluidine et de la β-naphtylamine est bien établi (IARC 2010). Les principales activités exposantes sont les opérations de préparation et de pesée, en fabrication pigments, colorants, peintures, encres et vernis.

En Europe, la Directive 76/765/CE de 1976 a limité la mise sur le marché et l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses, dont les colorants azoïques, susceptibles de libérer des amines aromatiques. Ce n'est cependant qu'en 1992, grâce à un accord avec l'ETAD (association écologique et toxicologique des producteurs de pigments et de colorants, *« Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers »*), qu'il a été demandé à l'ensemble des fabricants de pigments azoïques et de colorants, de cesser la fabrication des colorants et des sels de benzidine.

- *La benzidine* a été utilisée dans l'industrie des colorants (mais aussi en coloration des textiles et des cuirs), jusqu'au début des années 1980 (97). La 3,3'-dimethylbenzidine (*ortho*-tolidine) fait aussi partie de la fabrication des colorants et pigments, et la 3,3'-dichlorobenzidine était utilisée pour produire des colorants jaune, orange et rouge pour les encres d'imprimerie, les textiles, le papier, la peinture et le caoutchouc. La 3,3'-dimethoxybenzidine (*ortho*-dianisidine) est utilisée pour la production de colorants et pigments azoïques. En France, selon le décret du 28 août 1989, la production et l'utilisation de benzidine ne sont autorisées, dans le cas des préparations contenant plus de 0.1% de benzidine, qu'à des fins exclusives, soit de recherche, d'essais ou d'analyses scientifiques, soit d'élimination des déchets. La production de benzidine est interdite en Europe et dans d'autres pays tels que le Canada, le Japon, la Suisse ou la Corée. Néanmoins, des vêtements importés d'autres pays peuvent avoir été colorés avec des colorants contenant de la benzidine, fixée de façon incorrecte.

De nombreuses études de cohorte ont été réalisées depuis les années 1950 dans les industries des colorants. Une étude de cohorte incluant 639 travailleurs exposés à la benzidine et/ou à la 2-naphthylamine (98) a retrouvé un excès de cancer de la vessie, avec un taux de mortalité par cancer de la vessie dans la cohorte de 78/100 000 contre 4.4/100 000 attendus. En 1982, une étude rétrospective (99) réalisée dans une usine de production de colorants a montré un sur-risque de cancers de la vessie parmi les travailleurs exposés à la benzidine, confirmé dans l'étude de suivi (100) où le SMR était de 46.1 [IC 95%, 33.9–62.6] parmi ces sujets. Cette étude a de nouveau été complétée, avec 8 années de suivi en plus (17). La cohorte incluait alors 664 travailleurs ayant été employés au moins 1 an entre 1922 et 1970. Le taux de mortalité par cancer de la vessie était très élevé, avec une SMR de 30.4 [IC 95%, 23.0–40.2].

De même, une autre étude de cohorte (16) incluant 984 travailleurs exposés à la benzidine dans l'industrie des colorants, a montré une surincidence significative des cancers de la vessie (SIR 3.4 [IC 95%, 1.5–6.8]). Le risque était significativement plus important parmi les sujets ayant été exposés plus de 2 ans à la benzidine (SIR 13.0 [IC 95%, 4.8–28.4]). Le risque était également plus élevé (mais non significatif) pour des durées de travail plus importantes (SIR 10.0 [IC 95%, 0.6–21.7]).
Le même type de relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition cumulée à la benzidine a été constaté dans une autre étude, réalisée en Chine (101). Cette étude a inclus 1972 sujets exposés à la benzidine entre 1972 et 1977. Grâce à des archives concernant l'utilisation de la benzidine dans l'entreprise, et grâce à des relevés de carrière, les sujets ont été classés en 3 groupes en fonction de leur exposition cumulée à la benzidine : exposition faible, moyenne ou importante. Un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie a été constaté dans l'ensemble de la cohorte (SMR=17.5 [IC 95%, 7.5–34.5]), ainsi qu'une surincidence significative des cancers de la vessie (SIR=25 [IC 95%, 16.9–35.7]), avec une augmentation significative du risque avec la durée d'exposition. Ces données persistaient après ajustement sur le tabagisme.

Dans une étude rétrospective réalisée en Chine parmi 2525 travailleurs exposés à la benzidine (102) pendant au moins 1 an entre 1972 et 1981, une surincidence des cancers de la vessie a également été mise en évidence, avec un SIR de 26.1 [IC 95%, 18.8– 35.4].

En Pologne, 2 études de cohortes ont été menées parmi 10 529 sujets (8523 hommes et 2006 femmes) ayant travaillé au moins 3 mois dans une usine de fabrication de colorants (103) ; (104) et

exposés à la benzidine. Un excès de mortalité par cancer de la vessie a été constaté chez les sujets exposés à la benzidine seule (SMR 14.7 [IC 95%, 7.6–28.2]).

En 2004, une étude a été réalisée aux USA (105) et a inclus 488 travailleurs de l'industrie des colorants. Un excès de mortalité significatif a été constaté parmi cette population, avec un SMR de 8.3 [96% CI, 1.7–24.4]. Le SIR était de 6.9 [IC 95%, 4.3–10.4].

De nombreuses études cas-témoins ont également été réalisées pour étudier la relation entre l'exposition professionnelle à la benzidine et le cancer de la vessie. Une étude cas-témoins a ainsi été réalisée en 1989 aux USA (21), incluant 417 cas et 877 témoins. L'analyse du cursus professionnel de ces sujets a montré un excès de risque de cancer de la vessie parmi les sujets ayant été exposés à la benzidine, non statistiquement significatif (OR 1.2 [IC 95%, 0.7–2.1]). Au Canada, une étude cas-témoin a été réalisée, incluant 549 hommes présentant un cancer de la vessie et 1099 témoins masculins (106). Les auteurs ont mis en évidence un sur-risque de cancer de la vessie parmi les sujets ayant été exposés à la benzidine (OR=2.2 [IC 95%, 1.0–4.9]).

Les colorants dérivés de la benzidine (noir direct 38, bleu direct 6, brun direct 95) dont la relation avec le cancer de la vessie a été établie, comme pour la benzidine, sont classés dans le groupe 1 du CIRC depuis 2008. D'autres colorants dérivés de la benzidine sont classés dans la catégorie 2 de l'UE (1B CLP) : rouge direct 28, Basic Red 9, Direct Brown 95, Disperse Blue 1, Violet Base 3.

▪ *L'auramine* est un dérivé du diphénylméthane, utilisé comme colorant pour le papier et les encres, et également pour les tissus et le cuir, mais également dans les laboratoires pour colorer les tissus biologiques. Elle est produite en 2 temps par réaction entre la *N,N*-dimethylaniline et le formaldéhyde afin d'obtenir une « base de Michler » convertie ensuite en auramine par chauffage en présence de soufre, d'acide chlorhydrique et d'ammoniac. Depuis le décret n°2003-866 du 9 septembre 2003[37], ces colorants ne sont plus employés en France pour teindre des textiles et la norme française « NF Environnement » interdit l'utilisation de produits (encres, papier…) contenant de l'auramine. L'auramine reste toutefois utilisée dans les laboratoires d'analyses médicales pour la coloration de certains prélèvements. La réglementation européenne interdit sa production depuis 2004, mais les colorants à base d'auramine (Solvent Yellow 34 ou Basic Yellow 2) sont toujours fabriqués à l'étranger, notamment en Inde et en Chine.

Une étude de cohorte déjà précédemment citée, ayant inclus 238 travailleurs d'une usine de fabrication d'auramine (107), a mis en évidence une surmortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 13.3 [IC 95%, 4.9-29.0], avec une latence comprise entre 9 et 28 ans.

La fabrication d'auramine et de ses sels est classée dans le groupe 1 du CIRC, alors que son utilisation est classée dans la catégorie 2B.

▪ *L'ortho-toluidine (o.toluidine)* est utilisée dans l'industrie des colorants, pigments et caoutchouc, ainsi que dans les laboratoires de recherche. Les données recueillies en France quant aux importations de ce produit ne permettent pas d'estimer l'évolution de sa consommation. Néanmoins, il semblerait que depuis environ 10 ans, son utilisation, notamment dans l'industrie des colorants, concerne surtout des pays en voie de développement, avec importation de ces produits en France (97). Comme pour l'auramine, depuis le décret n°2003-866 du 9 septembre 2003, elle ne doit plus être employée en France pour teindre des textiles.

Les 5 principales études de cohortes réalisées dans l'industrie de la production chimique chez des sujets exposés à l'ortho-toluidine ont été réalisées en Allemagne, Italie, Royaume-Uni et aux USA.

L'étude de cohorte menée en Allemagne (108) s'est intéressée à la mortalité de 342 hommes ayant travaillé pendant au moins 1 ans dans une usine de colorants, à un poste en production de 4-chloro-*ortho*-toluidine, entre 1929 et 1982. Trois autres amines aromatiques avaient également été utilisées dans cette usine : la 6-chloro-*ortho*-toluidine et l'o*rtho*-toluidine. Un excès de cancer de la vessie a été constaté dans cette cohorte, avec un SIR de 72.7 [IC 95%, 31.4–143.3].

[37] Décret n°2003-866 du 9 septembre 2003 relatif aux colorants azoïques dans les articles en tissu et en cuir en contact avec le corps humain.

En Italie, une étude de cohorte précédemment évoquée (99) s'est intéressée à la mortalité de 906 hommes ayant travaillé dans une usine de colorants entre 1922 et 1970, suivis de 1946 à 1976. Trente-six décès par cancer de la vessie ont été observés dans cette population (SMR=29.3 [IC 95%, 20.5–40.5]). Trente en un décès par cancer de la vessie sont survenus dans une sous-cohorte de 610 sujets ayant été exposés à la benzidine, la 1-naphthylamine, et la β-naphthylamine (SMR, 35.6 [IC 95%, 24.2–50.6]). Dans cette cohorte, 53 sujets avaient été exposés à l'*ortho*-toluidine et parmi eux, un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie a été constaté (SMR=62.5 [IC 95%, 20.3-145.9]).

L'étude menée au Royaume-Uni (95) a été réalisée dans une usine de fabrication de produits chimiques destines à l'industrie du caoutchouc. Les sujets inclus devaient avoir travaillé au moins 6 mois dans cette usine, entre 1955 et 1984. Cette cohorte comprenait 2160 sujets, parmi lesquels 605 avaient été exposés à une ou plusieurs nuisances chimiques (aniline, 2-mercaptobenzothiazole, phenyl-β-naphthylamine et *ortho*-toluidine), et dont 53 sujets n'avaient été exposés qu'à l'*ortho*-toluidine. Cette étude a mis en évidence une surmortalité par cancer de la vessie dans la sous-cohorte de sujets exposés à l'*ortho*-toluidine, avec un SMR de 15.9 [IC 95%, 3.3–46.4]. En outre, il a été mis en évidence une relation significative entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition à l'*ortho*-toluidine (pour une durée d'exposition comprise entre 1 et 4 ans, RR=6.7 [IC 95%, 1.6–28.4] ; pour une durée d'exposition supérieure ou égale à 5 ans, RR= 7.7 [IC 95%, 1.0–56.9]).

Aux USA, une étude de cohorte précédemment citée (109) s'est intéressée au risque de cancer de la vessie parmi 1749 travailleurs ayant été exposé à l'*ortho*-toluidine et à l'aniline dans une usine de production de produits chimiques pour l'industrie du caoutchouc, entre 1946 et 1988. Outre l'*ortho*-toluidine et l'aniline d'autres réactifs étaient utilisés (2-mercaptobenzothiazole, hydroquinone, toluene, carbon disulfide, benzothiazole et un autre produit chimique, identifié à posteriori comme étant du nitrobenzene (110) ; (111). Parmi les 1749 sujets inclus dans la cohorte, 708 avaient été exposé de façon certaine à l'*ortho*-toluidine et à aniline ; 288 sujets étaient considérés comme ayant pu avoir été exposés à ces 2 amines aromatiques, et 753 n'avaient probablement pas été exposés. Sur la période 1973-1988, 13 cas de cancers de la vessie ont été retrouvés, ce qui représentait une surincidence de cancers de la vessie, avec un SIR de 3.6 [IC 95%, 1.9–6.2], dont 7 cas dans le groupe exposé de façon certaine (SIR= 6.5 [IC 95%, 2.6–13.3]), 4 cas dans le groupe possiblement exposé (SIR= 3.7 [IC 95%, 1.0–9.4]) et 2 cas dans le groupe non exposé (SIR = 1.4 [IC 95% 0.2–5.0]). L'incidence des cancers de la vessie était particulièrement élevée chez les sujets ayant travaillé au moins 10 ans (SIR = 27.2 [IC 95%, 10.0–59.2]). Il est à noter que l'aniline, à laquelle les sujets avaient été également exposés n'a pas d'effet cancérogène démontré.
Une analyse complémentaire, réalisée au sein de cette cohorte (112) sur la période 1946–1994, n'a retrouvé que 2 décès en plus par cancer de la vessie (SMR = 2.1 [IC 95%, 0.2–7.4]). Un de ces 2 décès était survenu dans le groupe exposé de façon certaine à l'*ortho*-toluidine (SMR = 3.8 [IC 95%, 0.1–21.1]). En outre, 18 autres cas de cancers de la vessie sont survenus dans cette cohorte sur la période 1989–2003 (113). Dix de ces cas appartenaient au groupe exposé de façon certaine à l'*ortho*-toluidine.

▪ *La β-naphtylamine (ou 2-naphtylamine) et ses sels* a également été utilisée dans l'industrie des colorants. Une étude de cohorte, menée aux USA (114), a inclus 2642 travailleurs d'une usine de fabrication de colorants et de résines. Une sous-cohorte de 89 sujets exposés à la benzidine et à la β-naphthylamine a été créée. Un excès de décès par cancer de la vessie a été mis en évidence dans cette sous-cohorte, avec un SMR de 12 [IC 95%, 3.9–37.2].

A Moscou (115), une étude d'incidence et de mortalité par cancer a été réalisée parmi 4581 sujets travaillant dans l'industrie des colorants, dont 2409 hommes et 2172 femmes exposés à la β-naphthylamine ou à la benzidine pendant au moins 1 mois ou ayant travaillé dans l'entreprise plus 2 ans, suivis de 1975 à 1989. Parmi les sujets ayant été exposés à la β-naphthylamine, il existait une surincidence significative des cancers de la vessie pour les sujets ayant travaillé plus de 3 ans dans l'entreprise (SIR=19.5 [IC 95%, 8.4-38.5]). Il existait une relation significative avec la durée de l'exposition (p=0.07). D'autre part, les sujets ayant été embauchés dans l'entreprise avant l'âge de 20 ans avaient un risque de cancer de la vessie significativement plus important (SIR=49.4 [IC 95%, 13.3-126.3]) que les sujets embauchés plus tardivement (p trend=0.04).

▪ *La 4-chloro-ortho-toluidine* a été utilisée dans la production de colorants organiques mais plus fréquemment, elle a été utilisée dans la fabrication de certains pesticides (notamment le chlordiméform, cf. paragraphe 2.2.6). Elle est également utilisée dans les laboratoires de recherche, comme colorant.

Une étude de cohorte, réalisée aux USA dans une usine de production de colorants (116) s'est intéressée à la mortalité de 342 travailleurs travaillant dans la production de colorants, durant la période 1914 to 1958, potentiellement exposés à la 4-chloro-*ortho*-toluidine et à l'*ortho*-toluidine. Tous les sujets inclus avaient commencé à travailler dans cette entreprise avant 1940. Aucun cas de décès par cancer de la vessie n'a été retrouvé dans cette cohorte.

Deux autres études de cohortes concernant des travailleurs exposés à la 4-chloro-*ortho*-toluidine ont été réalisées en Allemagne. La première était une étude de mortalité incluant 335 travailleurs ayant travaillé au moins 1 an durant la période 1929–1982 dans une usine de fabrication de colorants à base de 4-chloro-*ortho*-toluidine. Trois autres amines aromatiques étaient également utilisées : la *N*-acetyl-*ortho*toluidine,la 6-chloro-*ortho*-toluidine et l'*ortho*-toluidine. Cependant, l'exposition à la 4-chloro-*ortho*toluidine était prédominante. Aucun décès par cancer de la vessie n'a été retrouvé, mais 2 cas de cancers urothéliaux ont été observés parmi les sujets exposés à la 4-chloro-*ortho*-toluidine avant 1970. Une étude d'incidence a donc été réalisée parmi les 116 sujets ayant travaillé dans l'usine avant 1970 (108) et un excès important de cancers de la vessie a été mis en évidence, avec un SIR de 72.7 [IC 95%, 31.4–143.3].

▪ *Le magenta*

Historiquement, le nom "magenta" a été utilisé pour définir un mélange de constituants comprenant la Fuchsine basique (Rouge basic 9), le Magenta I (Violet basic 14), le Magenta II et le Magenta III, utilisés comme colorants. L'exposition professionnelle au magenta peut avoir lieu durant sa production ou lors de son utilisation, pour colorer des textiles ou du papier, ou encore dans les laboratoires de recherche.

La « fabrication du magenta » (mélange de 3 amines aromatiques) est classée dans le groupe 1 de la classification du CIRC, sans que l'on puisse incriminer de façon précise une substance particulière pour cet effet cancérogène mais le rôle de la *o*-toluidine et du 4,4'-méthylène bis 2-méthylaniline a été évoqué (117).

Dans une étude de cohorte précédemment décrite (107), réalisée dans une usine de production de colorants, les auteurs ont mis en évidence, parmi 85 sujets exposés exclusivement un magenta, 5 cas de cancers de la vessie, avec une durée d'exposition comprise entre 1 et 19 ans (SMR=23.1; $P < 0.005$). De même, dans une étude de mortalité réalisée en Italie (99) dans une manufacture de colorants, les auteurs ont constaté, parmi 53 sujets exposés au magenta pendant 12 à 40 ans, un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec 5 cas (SMR= 62.5; $P < 0.001$).

Industrie de fabrication de colorants

Les études rapportées dans la littérature et la monographie de l'IARC vol. 99 de 2010 concluent à un lien de causalité entre l'exposition à la benzidine et ses sels, à l'auramine et ses sels (fabrication) et à l'ortho-toluidine et ses sels (utilisés dans la fabrication de colorants) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1), et entre l'exposition à la 4-chloro-ortho-toluidine (utilisée dans la fabrication de colorants) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 2).

Les études rapportées dans la littérature concluent à un excès de risque de cancer de la vessie parmi les travailleurs de la manufacture des colorants (niveau de preuve 2).

1°) Il existe une augmentation très élevée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs de la fabrication de benzidine et ses sels, d'auramine et ses sels, d'ortho-toluidine et ses sels et de 4-chloro-ortho-toluidine (niveau de preuve 1 à 2).

La benzidine a été principalement utilisée <u>jusque dans les années 1980</u>, et l'ortho-toluidine <u>jusque dans les années 1990</u>, dans l'industrie de fabrication des colorants.

2°) Les principaux postes exposant sont la préparation et la pesée, en fabrication de pigments, colorants, peintures, encres et vernis.

3°) Plusieurs études retrouvent une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition aux amines aromatiques dans la fabrication de colorants, avec un risque augmenté, y compris pour des durées d'exposition inférieures à 5 ans (niveau de preuve 2).

Les tableaux 12, 13 et 14 synthétisent les principales études de cohortes réalisées parmi les sujets exposés aux amines aromatiques cancérogènes dans les industries des colorants et du caoutchouc.

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Case *et al.*, 1954 (107)	Grande-Bretagne	1921-1949	4622 hommes travaillant en production de colorants (exposition à la benzidine et à d'autres amines aromatiques)	Toutes expositions : 127 cas observés Exposition à la benzidine seule : 10 cas observés	**SMR= 31.1 [IC 95%, 25.9–36.9]** **SMR= 13.9 [IC 95%, 6.7–25.5]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Mancuso *et al.*, 1967 (98)	USA	1938–1965	639 hommes exposés à la benzidine et/ou à la β-naphtylamine	Exposition à la benzidine seule : 7 cas observés Exposition benzidine et 2-naphtylamine : 18 cas observés	Incidence cumulée : 237/100000 Incidence cumulée : 1590/100000	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Piolatto *et al.*, 1991 (17)	Italie	1946-1989	664 hommes employés au moins 1 an de 1922 à1970 dans une usine de fabrication de colorants (arylamines)	49 cas observés	**SMR= 30.4 [IC 95%, 23.0–40.2]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Meigs *et al.*, 1986 (16)	USA	1945-1978	984 sujets (830 hommes, 154 femmes) employés au moins 1 jour de 1945 à1965 dans une usine de fabrication de benzidine	8 cas de cancers de la vessie, chez les hommes Durée d'exposition - Exposition ≤1 jour - Exposition :>1 jours-6 mois - Exposition : >6 mois-<2ans - Exposition≥ 2 ans Durée de travail - <1 an - 1-5 ans - ≥ 5 ans	**SIR=3.4 [IC 95%, 1.5–6.8]** SIR=1.8 [IC 95%, 0.1–10.1] SIR=0 [IC 95%, 0.0–4.7] SIR=1.9 [IC 95%, 0.1–10.7] SIR=13.0 [IC 95%, 4.8–28.4] SIR=0 [IC 95%, 0.0–3.2] SIR=3.4 [IC 95%, 0.4–12.4] SIR=10.0 [IC 95%, 0.6–21.7]	Pas d'ajustement sur le tabagisme **Relation avec la durée d'exposition à la benzidine**
Wu *et al.*, 1988 (102)	Chine	1972-1981	2525 hommes exposés à la benzidine au moins 1 an	30 cas observés	**SIR=26.1 [IC 95%, 18.8– 35.4]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Szymczak *et al.*, 1995 (103), Sitarek *et al.*, 1995 (104)	Pologne	1945-1991	10 529 sujets (8523 hommes et 2006 femmes) ayant travaillé au moins 3 mois dans une usine de fabrication de colorants	9 cas observés parmi les sujets exposés exclusivement à la benzidine	**SIR=14.7 [IC 95%, 7.6– 28.2]**	Ajustement sur le sexe et la date d'entrée dans l'entreprise

Tableau 12 (suite)

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Bi *et al.*, 1992 (101)	Chine	1972-1991	1972 sujets exposés à la benzidine entre 1972 et 1977	34 cas observés Durée d'exposition cumulée à la benzidine - faible (<30 ans) - moyenne 30-59 ans - forte : ≥59 ans	 OR=1.0 **OR=2.7 [IC 95%, 1.1-6.3]** **OR=4.4 [IC 95%, 1.8–10.8]**	Ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec la durée d'exposition à la benzidine**
Rosenman et al., 2004 (105)	USA	1979-2001 pour la mortalité 1981-2002 pour l'incidence	488 hommes employés de l'industrie des colorants durant la période 1960-1977	3 cas de décès observés chez les sujets embauchés avant 1973 22 cas de cancers	**SMR=8.3 [96% CI, 1.7–24.4]** **SIR=6.9 [96% CI, 4.3–10.4]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Collins JJ *et al.*, 1999 (89)	USA	1955-1996	1059 hommes exposés au 4-aminobiphenyle et/ou au 2-mercaptobenzothiazole	Toutes expositions : 16 cas observés Exposition à la benzidine seule : 8 cas observés	**SMR= 6.3 [3.6-10.3]** **SMR= 27.1 [11.7-53.8]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme

Tableau 12. Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans les industries des colorants et du caoutchouc : études de cohortes pour les expositions prédominantes à la benzidine.

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Veys et *al.*, 1969 (90) ; Veys *et al.*, 2004 (91)	Grande-Bretagne	Etude rétrospective	5128 hommes travaillant dans l'industrie du caoutchouc dont 2090 exposés à la β-naphtylamine	58 cas observés parmi les sujets exposés à la β-naphtylamine 39 cas parmi les sujets non exposés à la β-naphtylamine	**SIR= 1.7 [IC 95%, 1.3-2.2]** SIR= 1.0 [0.7-1.4]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Delzell *et al.,* 1989 (114)	USA	1952-1988	2642 hommes travaillant dans une usine de fabrication de colorants et de résines Sous-cohorte de 89 sujets exposés à la benzidine et à la β-naphtylamine	3 cas observés	**SMR=12 [IC 95%, 3.9–37.2]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Morinaga K *et al.*, 1982 , 1990 (92)	Japon	1970-1986	604 hommes travaillant dans une usine de production de benzidine et de β-naphtylamine	2 cas observés parmi les sujets exposés seulement à la β-naphtylamine 2 cas observés parmi les sujets exposés à la benzidine et à la β-naphtylamine	**SMR=11.76 [IC 95% 2.9–47.0]** **SMR=25 [IC 95%, 6.3–100.0]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Naito *et al.*, 1995 (93)	Japon	1935-1992	442 hommes travaillant dans une usine de fabrication de colorants exposés à la β-naphtylamine	3 cas observés	**SMR=48.4 [IC 95%, 10.0–141.5]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec la durée d'exposition à la β-naphtylamine**
Bulbulyan *et al.*, 1995 (115)	Russie	1975 à 1989	4581 sujets travaillant dans l'industrie des colorants, dont 2409 hommes et 2172 femmes exposés à la β-naphtylamine ou à la benzidine pendant au moins 1 mois ou ayant travaillé dans l'entreprise plus 2 ans	8 cas observés parmi les sujets exposés à la β-naphtylamine, ayant travaillé plus de 3 ans 4 cas observés chez les sujets embauchés avant l'âge de 20 ans	**SIR=19.5 [IC 95%, 8.4-38.5]** **SIR=49.4 [IC 95%, 13.3-126.3]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec la durée d'exposition à la β-naphtylamine**
Cassidy *et al.*, 2003 (94)	USA	1940-1981 (point en 1998)	374 hommes et 26 femmes employés dans une usine chimique fabriquant ou utilisant de la β-naphtylamine - Dont 59 hommes exposés de façon importante à la β-naphtylamine - 26 ayant travaillé au moins 5 ans	4 décès par cancer de la vessie observés 3 décès par cancer de la vessie observés 2 décès par cancer de la vessie observés	**SMR=16.83 [IC 95%, 4.59-43.1]** **SMR=26.79 [IC 95%, 5.53–78.29],** $p<0.05$ **SMR=80.70 [IC 95%, 9.76–291.51**], $p<0.01$	**Relation significative avec l'exposition cumulée à la β-naphtylamine et la durée d'exposition**

Tableau 13. Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans les industries des colorants et du caoutchouc : études de cohortes pour les expositions prédominantes à la β-naphthylamine.

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Sorahan *et al.*, 2000 (95)	Grande-Bretagne	1955-1996 pour la mortalité 1971-1992 pour l'incidence	2160 hommes travaillant dans une entreprise fabriquant des agents chimiques pour l'industrie du caoutchouc - dont 605 sujets potentiellement exposés à un ou plus des quatre agents chimiques étudiés ((2-mercaptobenzothiazole; phenyl-β-naphthylamine; *o*-toluidine; aniline) - dont 53 sujets exposés seulement à l'*ortho*-toluidine	9 cas observés/3.25 attendus	**SMR = 277 [IC 95%, 127-526]** **SMR= 15.9 [IC 95%, 3.3–46.4]**	**Relation significative avec la durée d'exposition à la phenyl- β-naphthylamine et à l'*o*-toluidine**
Stasik, 1988 (108)	Allemagne	1929-1982 pour la mortalité 1967-1986 pour l'incidence	342 hommes ayant travaillé pendant au moins 1 ans dans une usine de colorants, à un poste en production de 4-chloro-*ortho*-toluidine, avant 1970 (co-exposition à la la 6-chloro-*ortho*-toluidine et l'o*rtho*-toluidine	8 cas de cancers de la vessie	**SIR=72.7 [IC 95%, 31.4–143.3]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Rubino *et al.*, 1982 (99)	Italie	1946-1976	906 hommes ayant travaillé dans une usine de colorants entre 1922 et 1970 - Dont 53 exposés à l'ortho-toluidine	36 cas de décès par cancer de la vessie 5 cas de décès par cancer de la vessie	**SMR=29.3 [IC 95%, 20.5–40.5]** **SMR=62.5 [IC 95%, 20.3-145.9]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme

Tableau 14. Cancers de la vessie et exposition aux amines aromatiques dans l'industrie du caoutchouc : études de cohortes pour les expositions prédominantes à l'*ortho*-toluidine.

2.2.3. Les travailleurs de l'industrie textile (teinture de textiles et tissage)

Parmi les produits de teintures utilisés dans ce secteur, on retrouve la benzidine et ses dérivés, le magenta et l'auramine. Ces produits ont été utilisés jusque dans les années 1970 en France pour la teinture de vêtements. Les postes exposants sont, comme pour l'industrie des colorants, la préparation et la pesée (97). Le CIRC a classé « l'industrie textile » parmi les agents cancérogènes du groupe 2B (cancérogènes POSSIBLES pour l'Homme) (118). Le risque cancérogène vésical, qui est établi pour le secteur de fabrication des colorants, n'est pas aussi évident lors de l'utilisation de colorants pour la teinture des textiles.

Dans une enquête cas-témoin précédemment citée (119), les auteurs ont mis en évidence un risque de cancer de la vessie multiplié par 4 pour le secteur de la teinture et par 2 pour celui du tissage. Une étude multicentrique réalisée en France (39) de 1984 à 1987, a montré pour les femmes, dans l'industrie du vêtement, un risque significativement élevé de cancer de la vessie, avec un OR de 3,21 (IC 95% : 1,34-7,71). En revanche, chez les hommes, ces résultats n'étaient pas significatifs, sauf pour les tailleurs (OR=2,77 [IC 95% : 1,14-6,75]).

Dans une étude également précédemment citée (95), les auteurs ont mis en évidence un excès de risque non significatif de cancer de la vessie (OR=2.32 [IC 95%, 0.98-5.45]), en ajustant sur le tabagisme.

Industrie textile (fabrication et transformation des fibres en tissus)

Les études rapportées dans la littérature et les monographies de l'IARC vol. 48 de 1990 et vol. 99 de 2010 concluent respectivement à une relation entre les expositions dans l'industrie textile et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 3), et entre l'exposition à la benzidine et à la β-naphtylamine et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1) et entre l'exposition à l'auramine et ses sels (utilisation) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 2).

Les études rapportées dans la littérature concluent à un excès de risque de cancer de la vessie parmi les travailleurs de l'industrie textile, en fabrication et transformation des fibres en tissus (niveau de preuve 3 à 4)

1°) Il existe une augmentation élevée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en teinture de textiles <u>jusque dans les années 1970</u>.

2°) Des nuisances cancérogènes résiduelles (HAP et nitrosamines notamment) persistent dans l'industrie de la teinture textile, au-delà des années 1970.

3°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en tissage (niveau de preuve 2 à 3).

4°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie dans l'industrie textile.

2.2.4. Les travailleurs de l'industrie du cuir et du tannage

Lors des différentes étapes de traitement du cuir, des colorants à base d'amines aromatiques sont utilisés, et notamment des colorants à base de benzidine (le noir direct 38, le marron direct 95), de *o*-dianisidine, et de *o*-toluidine, ainsi que le noir de carbone (120) et des nitrosamines. Plusieurs auteurs ont mis en évidence un excès très net de décès par cancer de la vessie dans l'industrie du cuir et du tannage, vraisemblablement lié à l'utilisation de colorants à base d'amines aromatiques, et en particulier de benzidine (121).

● Ainsi, la « fabrication et réparation de bottes et chaussures » est classée dans le groupe 1 du CIRC (37). Un excès de risque de cancer de la vessie a en effet été constaté parmi les travailleurs fabriquant des chaussures en cuir ou procédant à leur réparation.

Dans une étude cas-témoins réalisée dans l'industrie des bottes et chaussures en Angleterre, de 1968 à 1978, les auteurs ont constatés un excès non-significatif de cancer de la vessie. Cet excès de risque devenait significatif lorsqu'il prenait également en compte les ouvriers du cuir en général (122). Dans une étude de cohorte américaine réalisée parmi des travailleurs en fabrication de chaussures, un

excès significatif de mortalité par cancers de la vessie a été mis en évidence chez les femmes (7 décès observés pour seulement 2.8 attendus), alors que chez les hommes, aucun excès de cancers de la vessie n'a été observé (123).

En Angleterre, un excès non significatif de cancers de la vessie a également été constaté dans une étude réalisée parmi des travailleurs réparant des bottes et des chaussures, en ajustant sur le tabagisme (124). Dans une étude réalisée en 1996 (125), où ont été analysée une cohorte de 2008 travailleurs de l'industrie de la chaussure en Italie et 4214 travailleurs de la même industrie en Grande-Bretagne, un excès non significatif de cancer de la vessie a été constaté.

● Par ailleurs le « tannage du cuir » est classé dans le Groupe 3 du CIRC (37). En effet, plusieurs études ont montré un excès de risque de cancer de la vessie parmi les travailleurs en tanneries. C'est le cas notamment d'une étude de mortalité réalisée en 1997 (121) parmi 1244 sujets employés dans une tannerie en Italie, suivis de 1955 à 1988, où un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie a été constaté, avec un SMR de 242 [IC 95%, 116-446], vraisemblablement lié à l'utilisation colorant à base de benzidine. Une autre étude de mortalité réalisée en Italie parmi 2926 travailleurs de tanneries (126) n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie.

Industrie du cuir et du tannage

Les études rapportées dans la littérature et la monographie de l'IARC vol. 99 de 2010 concluent à un lien de causalité entre l'exposition à la benzidine et ses sels, aux colorants dérivés de la benzidine (noir 38, bleu 6, brun 95 et rouge 28) et à l'ortho-toluidine et ses sels (utilisés dans l'industrie du cuir et du tannage) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1).

La monographie de l'IARC vol. 99 de 2010 conclut à un lien de causalité entre l'exposition à la 3,3'-diméthoxybenzidine (o-dianisidine), utilisée dans l'industrie du cuir et du tannage, et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 3).

Les études rapportées dans la littérature concluent à un excès de risque de cancer de la vessie parmi les travailleurs de l'industrie du cuir et du tannage (niveau de preuve 3).

1°) Il existe une augmentation élevée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs du cuir fabricant des bottes ou des chaussures (niveau de preuve 3).

2°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie dans l'industrie du cuir et du tannage.

2.2.5. Les travailleurs de l'industrie des matières plastiques

C'est dans ce domaine que la 4,4'-methylene bis(chloroaniline) (MBOCA) est utilisée, en tant que durcisseur de résines époxydiques et de polyuréthannes, lors des travaux de fabrication d'élastomères techniques en polyuréthanes ou en résines époxy utilisant la ,4'-methylene bis(chloroaniline) (MBOCA) et ses sel.

Elle se forme en associant du formaldéhyde et de la o-chloroaniline. Ce produit est encore utilisé en France actuellement en plasturgie. La MBOCA est classée dans le groupe 1 du CIRC (18).

Plusieurs études ont été réalisées dans le cadre de programmes de dépistage de cancer de la vessie parmi des sujets ayant été exposés à la MBOCA. La première ((127) ; (128)) a retrouvé 3 cas de tumeurs papillaires non infiltrantes de la vessie, parmi 385 travailleurs exposés à cette amine aromatique dans une usine chimique du Michigan, de 1968 à 1979. En 1993, un autre auteur (129) a examiné en détails le cursus professionnel des 3 sujets atteints de cancer de la vessie et les archives de l'entreprise, et a constaté que ces personnes avaient été exposées à d'autres cancérogènes vésicaux (o-toluidine et 4-chloro-o-toluidine).

En 1989, un programme de dépistage du cancer de la vessie a été mis en place aux USA parmi les sujets ayant été professionnellement exposés à la MBOCA, à la β-naphthylamine, à la benzidine, ou à l'o-toluidine (130, 131). Deux cas de cancers de la vessie et une récidive ont été observés, mais les sujets avaient été exposés à d'autres nuisances cancérogènes qu'à la MBOCA.

Une autre étude a été menée en 2005 (132) dans le cadre d'un programme de dépistage des cancers de la vessie parmi des travailleurs exposés à la MBOCA en Chine (dans la fabrication de la MBOCA ou indirectement, en laboratoire de recherche), incluant 70 sujets exposés directement à la MBOCA dans sa fabrication, et 92 sujets à l'emballage. La prévalence des atypies cellulaires et le test NMP22 n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Parmi les 70 sujets exposés au MBOCA, une personne a présenté des cellules suspectes de malignité à la cytologie urinaire, une autre des atypies cellulaires. Liu *et al.* (133) ont analysé le cursus professionnel du sujet atteint d'un cancer de la vessie et ont constaté que cette personne avait travaillé pendant 14 ans dans la purification du MBOCA, où la concentration dans l'air de cette amine aromatique est la plus élevée (0.23–0.41 mg/m3).

D'autres études réalisées dans l'industrie des matières plastiques ont mis en évidence un excès de risque de cancer de la vessie. Ainsi, une étude cas-témoins réalisée en Allemagne a inclus 675 sujets atteints de cancer de la vessie et 675 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le centre hospitalier. Un excès significatif de cancer de la vessie a été constaté parmi les sujets travaillant ou ayant travaillé dans l'industrie des matières plastiques (OR=2.6 [IC 95%, 1.4-5.1]) (134) ; (135) ;(136). De même, une étude chinoise ayant inclus 1219 cas de cancers de la vessie et 1982 témoins a montré un risque élevé parmi les travailleurs de l'industrie des matières plastiques avec un SIR de 218 ($p<0.05$) chez les hommes, et de 272 ($p<0.05$) chez les femmes (137). Une autre étude cas-témoins, réalisée aux USA, a inclus 2982 cas de cancers de la vessie et 5782 témoins (138). Il n'a pas été retrouvé d'association entre le travail en plasturgie et le cancer de la vessie. Cette absence de relation a également été constatée dans une étude cas-témoin italienne ayant inclus 287 sujets atteints de cancer de la vessie (139).

Industrie des matières plastiques

Les études rapportées dans la littérature et la monographie de l'IARC vol. 99 de 2010 concluent à un lien de causalité entre l'exposition à la MBOCA (utilisée dans la plasturgie) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1)

1°) Il existe une augmentation élevée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en plasturgie, utilisant la MBOCA en tant que durcisseur de résines époxydiques et de polyuréthannes (niveau de preuve 1).

2°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs de l'industrie des matières plastique en général (niveau de preuve 3).

3°) La MBOCA est encore utilisée actuellement en France, en plasturgie.

4°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie dans l'industrie des matières plastiques.

2.2.6. Les travailleurs en production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine

Comme cela a été mentionné précédemment, la 4-chloro-*ortho*-toluidine a été utilisée fréquemment dans la fabrication de certains pesticides (notamment le chlordiméform).

Dans une étude de cohorte réalisée en Allemagne (140) parmi 49 sujets exposés à la 4-chloro-*ortho*-toluidine lors de la fabrication de chlordiméform de 1965 à 1986 , il a été observé une surincidence importante des cancers de la vessie, avec un SIR de 53.8 [IC 95%, 21.7-110.9]. Les 7 cas de cancers de la vessie concernaient des sujets exposés à la 4-chloro-*ortho*-toluidine avant 1976.

Production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine

Les études rapportées dans la littérature et la monographie de l'IARC vol. 99 de 2010 concluent à un lien de causalité entre l'exposition à la 4-chloro-*ortho*-toluidine (utilisée dans la fabrication du chlordimeform) et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 1)

1°) Il existe une augmentation élevée du risque de cancer de la vessie chez les sujets ayant travaillé en production de chlordiméform (niveau de preuve 2).

2°) Cette production a été arrêtée en 1986.

2°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie dans la production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine.

2.2.7. Les coiffeurs

Ce secteur expose principalement aux colorants, pour ce qui concerne les agents cancérogènes potentiels pour la vessie. Cette activité est reconnue depuis 1993 comme étant à risque de cancer pour la vessie. Deux monographies concernant la profession de coiffeur ont en effet été publiées par le CIRC (18) ; (141).

Le CIRC a classé « le métier de coiffeur et de barbier » parmi les agents cancérogènes du groupe 2A (cancérogènes PROBABLES pour l'Homme), en raison de l'exposition à des colorants pour cheveux. Les colorants les plus fréquemment utilisés contiennent de la *para*-phenylenediamine, du resorcinol, du 2,5-diaminotoluene, du *para*- et *meta*-aminophenol, du 4-amino-2-hydroxytoluene, du 4-amino-*meta*-cresol et du 2-methyl-5-hydroxyethylaminophenol.

Dans une étude de cohorte concernant 703 hommes et 677 femmes coiffeurs(ses), ayant exercé entre 1900 et 1964 à Genève (142), un excès de mortalité significatif par cancer de la vessie a été constaté (10 décès pour seulement 3.9 attendus). Une hypothèse a été évoquée pour expliquer cet excès de cancers de la vessie chez les coiffeurs : il s'agissait de l'utilisation de brillantine utilisée dans les salons de coiffures à Genève avant 1950, contenant notamment de l'auramine.

Une méta-analyse a été réalisée afin d'étudier le risque de cancer de la vessie chez les coiffeurs (143). Quarante-deux études ont été incluses selon des critères de qualité (études randomisées, études de cohortes et études cas-témoins), parmi lesquelles 11 estimées comme de « grande qualité » et 31 de « qualité moyenne ». Les auteurs de cette méta-analyse obtenaient un SRR compris entre 1.30 [IC 95% 1.15-1.48] pour les sujets *« déjà enregistrés comme coiffeurs »*. Il existe en outre une augmentation significative du risque de cancer de la vessie avec la durée de travail, avec un SRR de 1.52 [IC 95%, 0.79-2.93] pour les sujets ayant travaillé au moins 5 ans, et un SRR significatif de 1.70 [IC 95%, 1.01-2.88] pour les coiffeurs travaillant depuis plus de 10 ans. L'ajustement sur le tabagisme donne des résultats similaires à ceux non ajustés. Aucun biais et aucune hétérogénéité parmi les études n'ont été constatés.

Dans leur méta-analyse s'intéressant au risque de cancer chez les coiffeurs et professions apparentées (barbiers et esthéticiens), Takkouche *et al.* (144) ont inclus notamment 21 études cas-témoins, 8 études de cohortes et 5 études de mortalité concernant le risque de cancer de la vessie. Le risque de cancer de la vessie était significativement augmenté, avec une SRR de 1.30 [IC 95% 1.20-1.42].

De façon synthétique, il apparaît que les multiples études de cohortes réalisées en coiffure mettent en évidence un excès de risque de cancer de la vessie chez les coiffeurs, plus faible chez les coiffeuses (145) ; (146) ; (147) ; (148). Ainsi, dans plusieurs importantes études de cohorte scandinaves réalisées parmi les coiffeur(se)s, esthéticien(ne)s et barbiers suivis pendant 20 ans à partir de 1970, un excès significatif de cancers de la vessie a été constaté chez les hommes, mais pas chez les femmes. Plus de 20 études cas-témoins ont également été réalisées sur ce thème et concluent à un sur-risque de cancer de la vessie chez les coiffeurs compris entre 1.3 et 1.7.

Une des hypothèses soulevées pour expliquer le sur-risque de cancer de la vessie parmi les coiffeurs pourrait être l'utilisation jusque dans les années 1970 de colorants pour cheveux contenant du 4-aminobiphenyle, de la 2-naphtylamine et/ou de la 4-chloro-o-toluidine (les dérivés du 4-amino-biphenyle étant parfois encore présents actuellement dans les colorants pour cheveux (149)).

Coiffure

Les études rapportées dans la littérature et les monographies de l'IARC vol. 53 de 1993 et vol.99 de 2010 concluent à un lien de causalité entre le « métier de de coiffeur et de barbier » et l'apparition de cancers de la vessie (niveau de preuve 2).

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les coiffeurs, notamment de sexe masculin (niveau de preuve 2).

Le sur-risque de cancer de la vessie parmi les coiffeurs serait lié à l'utilisation jusque dans les années 1970 de colorants pour cheveux contenant de la benzidine, du 4-aminobiphenyle, de la 2-naphtylamine et/ou de la 4-chloro-o-toluidine.

2°) Plusieurs études sont en faveur d'une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition en tant que coiffeur (niveau de preuve 2).

Le tableau 15 synthétise les principales études de cohortes réalisées parmi les coiffeur(se)s depuis 1985.

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Guberan *et al.*, 1985 (142)	Suisse	1942-1982 pour la mortalité 1970-1980 pour l'incidence	703 hommes et 677 femmes coiffeur(se)s	Hommes : 10 décès par cancer de la vessie /3.9 attendus Femmes : 2 décès pour 1 attendu Hommes : 11 cas de cancers de la vessie pour 5.3 attendus Femmes : 2 cas pour 0.5 attendus	**P<0.01** **P<0.01**	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Lynge *et al.*, 1990 1991 (145)	Danemark	1970-1980	4874 hommes et 9497 femmes coiffeur(se)s recensés en 1970, âgés de 25 à 64 ans	Hommes : 41 cas de cancers de la vessie Femmes : 7 cas de cancers de la vessie	**SIR=2.05 [IC 95%, 1.51-2.78]** SIR=1.76 [IC 95%, 0.71-3.63]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Andersen *et al.*, 1999 (146)	Danemark, Suède, Norvège, Finlande	1971-1991	10 298 hommes et 26 545 femmes coiffeur(se)s recensés en 1970, âgés de 25 à 64 ans	Hommes : 147 cas de cancers de la vessie Femmes : 37 cas de cancers de la vessie	**SIR=1.47 [IC 95%, 1.25-1.73]** SIR=0.89 [IC 95%, 0.63-1.23]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Czene *et al.*, 2003 (147)	Suède	1960-1998	38 866 femmes et 6866 hommes employés comme «coiffeur(se)s , esthéticien(ne)s, barbiers et autres » à partir de 1960, 1970, 1980 ou 1990	Hommes : 87 cas de cancers de la vessie Femmes : 913 cas de cancers de la vessie	SIR=1.22 [IC 95%, 0.98-1.51] SIR=1.02 [IC 95%, 0.95-1.09]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Ji *et al.*, 2005 (148)	Suède	1960-2000	4639 coiffeurs hommes recensés en 1960	88 cas observés	**SIR=1.26 [IC 95%, 1.01-1.54]** Après ajustement sur le tabagisme : SIR=1.10 [IC 95%, 0.88-1.34]	Ajustement sur l'âge, la période, le statut socio-économique et le tabagisme

Tableau 15. Cancers de la vessie et métier de coiffeur : études de cohortes.

2.2.8. Les travailleurs des industries chimique et pharmaceutique

Il existe des expositions professionnelles multiples dans les industries chimique et pharmaceutique, en fonction des produits fabriqués, des matières premières et des procédés de fabrication utilisés. En outre, les produits intermédiaires ne sont pas toujours identifiés. Il s'agit d'un secteur inhomogène en matière d'exposition aux produits chimiques.

Un excès de risque de tumeurs de la vessie a été observé en particulier dans le secteur de la fabrication des colorants et de l'industrie pharmaceutique (où il existe une utilisation d'amines aromatiques) (107) ; (150). Une étude multicentrique cas-témoins française précédemment citée (39), portant sur 765 cas (658 hommes et 107 femmes) et 765 témoins, a montré, après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac, des risques attribuables pour le cancer de la vessie significativement élevés dans l'industrie chimique (OR=2,36 [IC 95%, 1,23-4,53]), sans qu'il ait été possible d'attribuer cet excès de risque à une nuisance particulière.

En revanche, d'autres études de cohortes n'ont pas mis en évidence d'excès de cancer de la vessie dans l'industrie chimique en général. Il s'agissait notamment de 2 études de cohortes américaines ayant inclus respectivement 88289 et 19608 travailleurs de l'industrie chimique (151) ; (152). Une autre étude de cohorte ayant inclus 2901 sujets (153) a abouti aux mêmes conclusions. De même, une étude de mortalité réalisée parmi 9040 sujets masculins employés dans une industrie chimique (154) n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie.

Les études dans l'industrie pharmaceutique sont peu nombreuses. Une étude de cohorte réalisée parmi 10889 travailleurs employés de 1964 à 1988 dans l'industrie pharmaceutique (dont 5335 hommes et 5554 femmes) (155), n'a pas montré d'excès de risque de cancer de la vessie, de même que 2 autres études de cohorte (156) ; (157). En revanche, une étude de cohorte rétrospective réalisée en Suède (158) parmi 3514 sujets ayant travaillé de 1960 à 1990 dans une industrie pharmaceutique a mis en évidence, parmi les sujets les plus exposés, un excès de risque significatif de cancers urothéliaux, avec un SIR de 305 [IC 95%, 105-680]. Néanmoins, les résultats n'étaient pas ajustés sur le tabagisme.

Les travailleurs en production de pesticides à base d'ANTU (alpha naphtyl thiourée) ont également été exposés à un risque cancérogène pour la vessie. En effet, l'alpha-Naphtyl thiourée était un rodenticide, contenant environ 0.2% de β-naphthylamine, ayant été utilisé au Royaume Uni a priori dans les années 40 et 50. Dans une étude rétrospective réalisée dans ce pays, des auteurs ont analysé tous les cas de cancers de la vessie parmi des travailleurs en production de pesticides à base d'ANTU, à partir des certificats de décès, de 1951 à 1971. Cette analyse était en faveur d'une augmentation du risque de cancer urothéliaux parmi les travailleurs ayant produit ce pesticide (159). En France la production d'ANTU a été également eu lieu entre 1940 et 1950.

Industries chimique et pharmaceutique

1°) Compte tenu du caractère hétérogène des expositions dans les industries chimique et pharmaceutique, il n'est pas possible de conclure quant au risque de cancer de la vessie parmi les sujets travaillant ou ayant travaillé dans ces secteurs, de manière générale.

2°) Il est donc nécessaire d'approfondir l'évaluation des expositions aux différentes nuisances chimiques spécifiques dans ces industries, pour définir les éventuelles populations à risque accru de cancer de la vessie.

2.2.9. Les travailleurs en imprimerie

Le risque cancérogène vésical potentiel dans l'imprimerie est lié aux procédés d'imprimerie utilisés. Les encres d'imprimerie peuvent contenir notamment des pigments dérivés d'amines aromatiques (3,3'-dichlorobenzidine, ortho-toluidine). Par ailleurs, dans les salles de presses d'imprimerie ou de rotatives, des HAP sont adsorbés à la surface de particules de noir de carbone (encre de journaux notamment) et peuvent être retrouvés dans l'atmosphère. La concentration en HAP des encres noires pouvait atteindre des valeurs élevées de benzo[a]pyrène. A la fin des années 1980, les encres à haute viscosité, à base d'huiles végétales ont remplacé les encres couleurs à base d'huiles minérales,

utilisées auparavant. Cependant, les compositions des encres noires ont peu varié et des extraits aromatiques pétroliers entrent toujours largement dans leur composition, notamment pour l'impression de journaux. Une étude, réalisée en 1996 en France par l'INRS, dans le secteur de l'imprimerie, a montré la persistance de pigments dérivés d'amines aromatiques cancérogènes dans les encres de couleur, ainsi que la présence d'HAP (certaines encres présentant une concentration en HAP supérieure à 1 mg/kg) (160).

Parmi les principales études de cohorte menées en imprimerie, certains auteurs ont évalué la mortalité par cancer dans une cohorte de 3473 travailleuses ayant exercé au moins 2 ans, de deux imprimeries à Moscou, suivies de 1979 à 1993 (161). Les résultats de cette étude suggèrent un excès de mortalité par cancer de la vessie.

Une étude de cohorte a également été menée dans l'imprimerie, au Danemark (162), parmi 15534 hommes et de 3593 femmes, suivis de 1970 à 1987, et a mis en évidence une surincidence significative des cancers de la vessie chez les hommes employés en typographie, avec un SIR de 1,34 [IC 95% 1,10-1,62].

En 2005, une étude norvégienne (163) réalisée parmi 10549 sujets masculins employés dans une imprimerie, suivi de 1953 à 1998, a également montré une surincidence significative des cancers de la vessie dans cette population (SIR=1.47 [IC 95%, 1.19-1.79])

Imprimerie

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs de l'imprimerie (niveau de preuve 3).

2°) Les compositions des encres noires ont peu varié et des extraits aromatiques pétroliers entrent toujours largement dans leur composition, notamment pour l'impression de journaux. La présence de pigments dérivés d'amines aromatiques cancérogènes persiste encore actuellement dans les encres de couleur.

3°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en imprimerie.

2.2.10. Les travailleurs en laboratoires de recherche

Les laboratoires de recherche regroupent des situations de travail très diverses, notamment en biochimie, chimie et physique, agronomie, et font appel à des techniques et des manipulations de produits variés. Ainsi, plus de 4 millions de composés chimiques ont été recensés dans les laboratoires de recherche (164).

Parmi les substances cancérogènes vésicales auxquelles le personnel de recherche a pu avoir été exposé, on retrouve notamment la benzidine et les colorants qui en contiennent, ainsi que l'arsenic, le benzo[a]pyrène, la N-nitrosodiéthylamine et la N-nitrosodiméthylamine.

Une étude réalisée au Royaume-Uni, ayant inclus 12703 employés de 24 instituts de recherche biomédicale et agricole (165) a montré une sous-incidence des cancers dans cette population, quelle que soit la localisation (SMR=0.71, IC 95% [0.61-0.83]). De même, dans plusieurs autres études réalisées parmi des personnels de laboratoires de recherche, aucun excès de risque significatif de cancer de la vessie n'a été mis en évidence (166) ; (167) ; (168) ; (169).

Néanmoins, certains auteurs ont montré un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie parmi les salariés des laboratoires de recherche en agronomie en Irlande (SMR= 9,31 [IC 95%, 1,9-27,2]) (170).

Laboratoires de recherche

1°) Compte tenu du caractère hétérogène des expositions en laboratoires de recherche, il n'est pas possible de conclure quant au risque de cancer de la vessie parmi les sujets travaillant ou ayant travaillé dans ce secteur, de manière générale.

2°) Il est donc nécessaire d'approfondir l'évaluation des expositions aux différentes nuisances chimiques spécifiques dans ces industries, pour définir les éventuelles populations à risque accru de cancer de la vessie.

2.2.11. Les travailleurs en production d'aluminium

Le CIRC a classé les « brais de houille » et le « travail en production d'aluminium (procédé Söderberg) » parmi les agents cancérogènes du groupe 1 (cancérogènes CERTAINS pour l'Homme) (171).

Plusieurs études réalisées au Canada ont mis en évidence un excès de risque de cancers du poumon et de la vessie dans l'industrie productrice d'aluminium, après ajustement sur le tabagisme. Dans une première étude (172), réalisée durant la période 1969–1973, dans une population de 163 350 sujets de l'industrie productrice d'aluminium, un risque significativement élevé de cancers de la vessie a été constaté, avec 81 nouveaux cas de cancers de la vessie enregistrés, pour 51 cas attendus (SMR= 1.59 [IC 95%, 1.26–1.97]). Une étude cas-témoin (173) a été réalisée dans la province où se trouvait cette usine, où le procédé Söderberg était utilisé : 81 cas de cancers de la vessie ont été recensés, et 81 témoins appariés sur l'âge, et le sexe. Il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 groupes quant au risque de cancer de la vessie, au tabagisme, à la consommation d'alcool et de café, après ajustement sur le tabagisme.

Une étude américaine (174) réalisée parmi 2103 travailleurs en fonderie d'aluminium n'a quant à elle pas montré d'excès de risque de cancer de la vessie parmi cette population.

En revanche, dans d'autres études réalisées au Québec (175) ; (176) ; (177) les auteurs se sont intéressés à la mortalité de 5881 sujets employés dans 3 usines de production d'aluminium utilisant le procédé Söderberg, entre 1950 et 1977. Une première cohorte a été constituée de 5406 travailleurs masculins employés à partir de 1950 dans les usines A ou C, et une 2ème cohorte a inclus les 485 sujets masculins employés dans l'usine B à partir de 1951. Dans la cohorte 1, où les sujets avaient été exposés à des émanations concentrées de brai de houille, il a été constaté une augmentation non significative de la mortalité par cancer de la vessie avec un SMR de 1.60 [IC 95%, 0.83-2.79] pour les sujets ayant été classés comme « exposés », quelle que soit la durée d'exposition. Cette étude suggère l'existence d'une relation avec la durée d'exposition, puisque parmi les sujets classés comme *« jamais exposés »* aux brais de houille, il n'existait aucun excès de risque de cancer de la vessie, avec un SMR de 0.28 [IC 95%, 0.01-1.55] ; parmi les sujets exposés entre 1 et 10 ans, ce SMR était de 0.6 [IC 95%, 0.13-1.79] ; pour les sujets exposés pendant 11 à 20 ans, il existait une augmentation non significative du risque de cancer de la vessie (SMR=1.88 [IC 95%, 0.39-5.48]) et enfin, parmi les sujets exposés plus de 21 ans, il existait une augmentation significative du risque de cancer de la vessie, avec un SMR de 6.67 [IC 95%, 2.45-14.51].

Le risque de cancer de la vessie a été également étudié parmi 488 sujets employés dans 5 usines de production d'aluminium du Québec, utilisant le procédé Söderberg, durant la période 1970-1979 (178). Il s'agissait d'une étude cas témoins. Quatre-vingt-cinq cas de cancers de la vessie ont été identifiés. Chaque cas était associé à 3 témoins appariés sur l'âge, l'année d'embauche dans l'entreprise et la durée de travail au sein de celle-ci. Parmi les sujets travaillant dans la pièce où était utilisé le procédé Söderberg (45 cas), un odds ratio significativement élevé a été mis en évidence (OR=2.70 [IC 95%, 1.64–4.43]). Le risque de cancer de la vessie était augmenté significativement en fonction de la durée d'exposition au procédé Söderberg (OR de 1.86 pour les sujets ayant été exposés de 1 à 9 ans, et OR de 4.50 chez les sujets exposés plus de 30 ans, avec $p<0.05$) (179). L'augmentation du risque de cancer de la vessie demeurait toujours significative après ajustement sur le tabagisme et la durée de travail. D'autres auteurs ont ré-analysés ces résultats (179) afin de mieux quantifier la relation dose-effet. Une matrice emploi-exposition a été constituée afin d'estimer l'exposition cumulée aux dérivés solubles du benzène et au benzo[*a*]pyrene. Le risque de cancer de la vessie était augmenté significativement en fonction de de 3 paramètres : la durée d'exposition au

procédé Söderberg ; l'exposition cumulée aux dérivés solubles du benzène, un indicateur de l'exposition aux composés volatiles du goudron, et l'exposition cumulée au benzo[*a*]pyrene, un indicateur de l'exposition aux HAP. Il a été estimé qu'un travailleur exposé à 0.2 mg/m^3 de dérivés soluble du benzène pendant au moins 40 ans avait un risque de développer un cancer de la vessie 2.5 fois plus élevé qu'un sujet non exposé. De plus, les sujets exposés à 5µg/m^3 de benzo[*a*]pyrene pendant au moins 40 ans auraient un risque 5 fois plus élevé de développer un cancer de la vessie, par rapport aux sujets non exposés. L'ajustement sur le tabagisme ne modifiait pas ces résultats. En 1995, d'autres auteurs (180) ont étendu cette étude cas-témoin en y ajoutant 69 cas de cancers de la vessie diagnostiqués entre 1980 et 1988. L'odds ratio ajusté sur le tabagisme augmentait de façon significative avec la durée d'exposition au procédé Söderberg et avec l'exposition estimée à la fraction soluble du benzène, et au benzo[*a*]pyrene.

Une étude de cohorte norvégienne (181), ayant inclus 7410 sujets employés dans des fonderies d'aluminium a montré un excès de risque de cancer de la vessie, non significatif (SIR=1.2 [IC 95%, 0.8-1.7]).

Dans une étude de cohorte réalisée aux USA (182) parmi 21 829 sujets masculins ayant travaillé au moins 5 ans dans 14 usines de production d'aluminium, entre 1946 et 1977 (en incluant la cohorte de Milham *et al.* (174)), il a été montré un excès de mortalité par cancer de la vessie non significatif parmi les 7903 sujets ayant utilisé le procédé Söderberg (SMR=1.62 [IC 95%, 0.69-3.15]). En revanche, parmi les sujets travaillant dans les ateliers de préparation d'électrodes, il n'existait pas d'excès de mortalité par cancer de la vessie (SMR=0.73 [IC 95%, 0.35-1.26]).

Une étude de mortalité menée en France parmi 6455 sujets travaillant ou ayant travaillé dans 11 usines de production d'aluminium (183) pendant au moins 1 an entre 1950 et 1976 (soit 113 671 personnes-année) a mis en évidence un excès de mortalité par cancer de la vessie, à la limite de la significativité, avec un SMR de 2.09 [IC 95%, 0.96-3.68]. Cette étude a été réactualisée en 2000, et un excès de risque de cancers de la vessie a également été mis en évidence parmi 2133 hommes, employés au moins 1 an dans ces usines, entre 1950 et 1994 (SMR=1.77 [IC 95% 0.71-3.64]) (184). Les analyses menées en fonction de la durée d'exposition et de la date de début d'exposition n'ont pas mis en évidence de tendance particulière.

Une autre étude de cohorte canadienne (185) a inclus 4213 sujets masculins ayant travaillé pendant au moins 5 ans durant la période 1954-1985 dans l'industrie de production d'aluminium, et ayant utilisé le procédé Söderberg. Un excès non significatif de décès par cancers de la vessie a été mis en évidence (SMR=1.37 [IC 95%, 0.28–4.00]), ainsi qu'une surincidence également non significative (SIR=1.69 [IC 95%, 0.97–2.74]).

Une étude réalisée en 2000 (186) a mis à jour les résultats de plusieurs études de cohortes réalisées dans 6 usines de production d'aluminium en Norvège (181) ; (187) ; (188) ; (189) ; (190). Des calculs d'incidence de cancer ont été réalisés parmi 11 103 sujets masculins ayant travaillé au moins 3 ans dans ces usines, de 1953 à 1996. Une surincidence significative des cancers de la vessie a été constatée, avec un SIR de 1.3 [IC 95%, 1.1–1.5], pour 130 cas. Une matrice emploi-exposition a été constituée afin d'estimer l'exposition cumulée aux HAP. Le risque de cancer de la vessie était augmenté significativement en fonction de l'exposition cumulée aux HAP (RR de 1.0, 1.3, 1.3 et 1.6, avec p de tendance=0.05) et avec une latence de 30 ans (1.0, 1.0, 1.3 et 2.0, p de tendance=0.03). Ces résultats étaient comparables après ajustement sur le tabagisme.

Dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie chez sujets exposés aux HAP (191), le SSR obtenu dans l'industrie de l'aluminium était augmenté significativement (SSR de 1.29 [IC 95%, 1.12-1.49]).

Le tableau 16 synthétise ces principales études de cohortes et études cas-témoins réalisées dans l'industrie de production d'aluminium.

Production d'aluminium

1°) Il existe une augmentation élevée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en production d'aluminium, ayant utilisé le procédé Söderberg avant 1989 (niveau de preuve 1).

2°) La fabrication de l'aluminium par électrolyse fait toujours appel au brasquage, activité générant d'importantes émissions d'HAP à partir de la brasque, pâte à base de brai de houille.

3°) Les résultats des études sont en faveur d'une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition aux HAP (niveau de preuve 2).

Référence	Pays	Type d'étude	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Wigle, 1977 (172)	Canada	Cohorte	1969–1973	163 350 hommes, industrie productrice d'aluminium	81 cas observés/51 attendus	**SMR=1.59 [IC 95%, 1.26-1.97]**	Ajustement sur le tabagisme
Milham *et al.*, 1979 (174)	USA	Cohorte	1976-1962	2103 hommes, fonderie d'aluminium	1 cas observé	SMR=0.4 [IC 95%, 0.1-2.1]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Thériault *et al*, 1981 (173)	Canada	Cas-témoin	1970-1975	District de Chicoutoumi, où se trouvait une usine de production d'aluminium utilisant le procédé Söderberg	91 cas (81 hommes et 10 femmes)/91 témoins	**OR=2.83 [IC 95%, 1.06-7.54]**	Ajustement sur le tabagisme
Andersen *et al.*, 1982 (181)	Norvège	Cohorte	1953-1979	7410 hommes, 4 fonderies d'aluminium	26 cas observés	SIR=1.2 [IC 95%, 0.8-1.7]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Rockette *et al.*, 1983 (182) (incluant la cohorte de Milham *et al*)	USA	Cohorte	1946-1977	21829 hommes, 14 usines de production d'aluminium Dont 7903 hommes, utilisation le procédé Söderberg	11 cas observés/15 attendus en ateliers de préparations d'électrodes 8 cas observés/5 attendus en atelier Söderberg	SMR=0.73 [IC 95%, 0.35-1.26] SMR=1.62 [IC 95%, 0.69-3.15]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Theriault *et al.*, 1984 (178)	Canada	Cas-témoin		488 hommes présentant un cancer de la vessie, au Québec	85 cas de cancers de la vessie, dont 45 chez les sujets travaillant dans la salle où était utilisé le procédé Söderberg - Exposition <1 an - Exposition :1 -9 ans - Exposition : 10-19 ans - Exposition : 20-29 ans - Exposition≥ 29 ans	**OR=2.70 [IC 95%, 1.64–4.43]** **OR=1.0** **OR=1.86** **OR=3.00** **p trend<0.05** **OR=3.29** **OR=4.5**	Ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec la durée d'exposition au procédé Söderberg**
Gibbs *et al.*, 1985 (177)	Canada	Cohorte	1950-1977	5406 hommes, utilisation du procédé Söderberg	- Exposés quelle que soit la durée - Non exposés - Exposés 1 à 10 ans - Exposés 11 à 20 ans - Exposés plus de 21 ans	SMR=1.60 [IC 95%, 0.83-2.79] SMR=0.28 [IC 95%, 0.01-1.55] SMR=0.61 [IC 95%, 0.13-1.79] SMR=1.88 [IC 95%, 0.39-5.48] **SMR=6.67 [IC 95%, 2.45-14.51]**	Pas d'ajustement sur le tabagisme **Effet durée d'exposition suggéré**

Tableau 16 (suite)

Référence	Pays	Type d'étude	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Remarques
Mur *et al.*, 1987 (183)	France	Cohorte	1950-1976	6455 hommes, 11 usines de production d'aluminium	7 cas observés	SMR=2.09 [IC 95%, 0.96-3.68]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Spinelli *et al.*, 1991 (185)	Canada	Cohorte	1954-1985	4213 hommes, utilisation du procédé Söderberg	3 décès/2.19 attendus 16 cas observés/9.47 attendus	SMR=1.37 [IC 95%, 0.28–4.00] SIR=1.69 [IC 95%, 0.97–2.74]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Tremblay *et al.*, 1995 (180)	Canada	Cas-témoins		488 hommes, utilisation procédé Söderberg	138 cas de cancers de la vessie ▪ *Exposition aux dérivés solubles dans le benzène (mg/m3-years)* - 0-0.9 - 1.0-9.9 - 10.0-19.9 - 20.0-29.9 - ≥ 30 ▪ *Exposition au benzo[a]pyrène (µg/m3-years)* - 0-9.9 - 10.0-99.9 - 100.0-199.9 - 200.0-299.9 - ≥ 300.0	 OR=1.0 OR=1.67 (0.89-3.16) OR=3.93 (1.85-8.49) OR=7.31 (3.56-14.99) OR=5.18 (2.47-10.89) OR=1.0 OR=1.97 (1.10-3.51) OR=6.24 (3.00-12.97) OR=6.66 (3.42-12.99) OR=4.36 (2.10-9.17)	Ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec la durée d'exposition au procédé Söderberg, et avec l'exposition cumulée aux dérivés solubles du benzène et au benzo[a]pyrene**
Rönneberg & Andersen, 1995 (187)	Norvège	Cohorte	1953-1991	1137 hommes, fonderie d'aluminium	19 cas observés	SIR=1.6 [IC 95%, 0.9-2.7]	Pas d'ajustement sur le tabagisme
Romunstadt *et al.*, 2000 (186)	Norvège	Cohorte	1954-1996	11103 hommes, fonderies d'aluminium	130 cas observés/101.7 attendus ▪ *Exposition cumulée aux HAP (µg/m3-years)* - 0 - 0-499 - 500-1999 - ≥ 2000	SIR=1.3 [IC 95%, 1.1–1.5] RR=1.0 RR=1.3 (0.8-2.1) RR=1.3 (0.8-1.9) p<0.05 RR=1.8 (1.1-2.8)	Pas d'ajustement sur le tabagisme **Relation significative avec l'exposition cumulée aux HAP**
Moulin *et al.*, 2000 (184)	France	Cohorte	1950-1994	2133 hommes, utilisation procédé Söderberg	7 cas observés	SMR=1.77 [IC 95%, 0.71-3.64]	Pas d'ajustement

Tableau 16. Cancers de la vessie en production d'aluminium : principales études.

2.2.12. Les travailleurs en fonderies de fer et/ou d'acier

Les emplois dans les fonderies de fer et d'acier exposent aux HAP contenus dans la fumée produite pendant la décomposition thermique des matériaux (29). Les postes les plus exposant sont la coulée (coulée de métal dans un moule) et le décochage (extraction de la pièce de fonderie du moule), surtout s'il est effectué avant refroidissement.
Si le risque de cancer du poumon en fonderies de fer et d'acier est bien établi, le risque de cancer de la vessie augmente sporadiquement, et les résultats sont discordants selon les études (192). Ainsi, dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie d'origine professionnelle (192), 6 études de cohortes réalisées parmi des travailleurs de fonderies de métaux ferreux ont été retrouvées.
La première a été réalisée aux USA (193) parmi 2167 travailleurs en fonderies d'acier, suivis de 1953 à 1970. Cette étude n'a pas en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.0 [IC 95%, 0.2-2.8]. Dans une autre étude américaine (194) ayant inclus 2861 sujets travaillant en fonderie de fonte, suivis de 1938 à 1967, un léger excès de mortalité par cancer de la vessie a été observé, avec un SMR de 1.1 [IC 95%, 0.2-3.1]. Une 3ème étude réalisée aux USA (195) parmi 8147 hommes et 627 femmes ayant travaillé dans une fonderie de fer, suivis de 1950 à 1984, aucun excès de mortalité par cancer de la vessie n'a été observé parmi les sujets caucasiens (SMR=0.98 [IC 95%, 0.32-2.29]), alors qu'un excès de mortalité non significatif par cancer de la vessie a été mis en évidence chez les sujets masculins non caucasiens (SMR=1.02 [IC 95%, 0.20-2.97]).

Une étude menée au Danemark (196) parmi 632 mouleurs de fonderie suivis de 1970 à 1980, a montré un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 9.0 [IC 95%, 3.3-19.0]. Une autre étude danoise (197), ayant inclus 3377 travailleurs de fonderies de métaux ferreux suivis de 1967 à 1985 a mis en évidence un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.24 [IC 95%, 0.97-1.59].

Enfin, une étude britannique (198), réalisée parmi 10438 travailleurs en fonderies d'acier suivis de 1946 à 1990 a montré un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.07 [IC 95%, 0.76-1.48].

Dans une étude cas-témoins américaine (199) menée chez des travailleurs en sidérurgie, les auteurs ont montré en excès significatif de cancers de la vessie, avec un odds ratio de 21.1 [IC 95%, 2.2-205.8].

Une étude de cohorte réalisée en France chez 4288 hommes et 609 femmes employés entre 1968 et 1991 dans une usine de production d'acier de d'alliage de fer, suivis jusqu'en 1992 (200), a mis évidence un excès non significatif de décès par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.7 [IC 95%, 0.8-3.2].

Dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie chez sujets exposés aux HAP (191), le SSR obtenu était significativement augmenté (SSR=1.29 [IC 95%, 1.06-1.57]). Une méta-analyse sur les cancers de la vessie en fonderies a été réalisée en 2002 (201). Cette méta-analyse a inclus 40 études. Une augmentation significative du risque de cancer de la vessie a été constatée, avec un SRR de 1.11 (IC 95%, [1.01-1.21]). En sélectionnant les 23 études disposant des meilleures informations sur les expositions, ce SRR était de 1.16 (IC 95%, [1.04-1.18]). L'excès de risque de cancer de la vessie augmentait à 1.7 **après 20 ans et plus** de travail. Le risque de cancer de la vessie était augmenté de 40 à 50% parmi les mouleurs, les travailleurs à la coulée et les ouvriers d'aciéries.

Le tableau 17, page suivante, résume les principales études de cohortes et études cas-témoins précédemment citées, réalisées en fonderies de fer et d'acier.

Fonderies de fer et/ou d'acier
1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en fonderie de fer et d'acier (niveau de preuve 2).
2°) Les postes les plus exposants sont la coulée et le décochage.
3°) Les résultats des études sont en faveur d'une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition aux HAP (niveau de preuve 2).

Référence	Pays	Type d'étude	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Ajustement
Breslin *et al.*, 1979 (193)	USA	Cohorte	1953-1970	2167 hommes, fonderie d'acier	3 cas observés	SMR=1.0 [IC 95%, 0.2-2.8]	Non
Découflé *et al.*, 1979 (194)	USA	Cohorte	1938–1967	2861 hommes, fonderie de fonte	3 cas observés	SMR=1.1 [IC 95%, 0.2-3.1]	Non
Andjelkovitch *et al.*, 1990 (195)	USA	Cohorte	1950-1984	8147 hommes et 627 femmes, fonderie de fer	8 cas observés chez les hommes	SMR=0.98 [IC 95%, 0.32-2.29]	Non
Hansen*et al.*, 1989 (202)	Danemark	Cohorte	1970-1980	632 mouleurs de fonderies	6 cas observés/6.57 attendus	SMR=9.0 [IC 95%, 3.3-19.0]	Non
Sherson *et al.*, 1991 (197)	Danemark	Cohorte	1967-1985	3377 hommes, fonderie de fer	32 cas observés	SMR= 1.24 [IC 95%, 0.97-1.59]	Non
Sorahan*et al.*, 1994 (198)	Grande-Bretagne	Cohorte	1946-1990	10438 hommes, fonderie d'acier	37 cas observés/34.5 attendus	SMR=1.07 [IC 95%, 0.76-1.48]	Non
Mallin *et al.*, 1998 (199)	USA	Cas-témoin	1978-1985	16 cas/75 témoins sidérurgie	3 cas observés	OR=21.1 [IC 95%, 2.2-205.8]	Non
Moulin *et al.*, 2000 (200)	France	Cohorte	1968-1992	4288 hommes et 609 femmes employés dans une usine de production d'acier et d'alliages de fer	10 cas observés	SMR=1.7 [IC 95%, 0.8-3.2]	Non

Tableau 17. Cancers de la vessie en fonderies de fer et d'acier : principales études.

2.2.13. Les travailleurs en distillation du goudron de houille

En introduction à ce chapitre, il nous a semblé utile de faire le point sur les différences entre goudron, bitume et asphalte, et sur leur traduction en anglais, qui est parfois à l'origine de confusions.
Le goudron (tar en anglais) est issu de la pyrolyse de résineux, alors que le goudron de houille (*coal tar* en anglais) est issu de la pyrolyse de la houille (condensat des gaz de cokéfaction de la houille). Le brai de houille (*coal tar pitch* en anglais) est quant à lui un résidu de distillation du goudron.
Le bitume est d'origine naturelle ou, de nos jours, plus fréquemment issu de la distillation du pétrole brut (c'est un des composants de l'asphalte), alors que l'asphalte (qui se traduit également par *bitumen* en est constitué de l'association de bitume et de granulats (gravier et/ou sable). Les goudrons sont des produits issus de poix modifiée de résineux, produits par distillation. Ils sont composés de centaines de substances chimiques, dont certaines sont cancérigènes, dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). On peut obtenir du goudron à partir de nombreux résineux, mais le principal goudron utilisé dans le monde occidental a été le goudron de pin, issu de la distillation de bois et des racines de pin. Sa principale utilisation était dans le passé la préservation du bois des bateaux contre la pourriture, jusqu'au développement des vaisseaux en fer et en acier. Le terme « Tar » est un terme générique désignant le liquide obtenu lorsque des matériaux organiques comme le charbon ou le bois sont carbonisés ou distillés en l'absence d'air. On l'utilise comme complément pour nommer le matériel dont il est issu. Le Coal Tar est ainsi issu de la houille.

Le bitume est un mélange d'hydrocarbures issus du pétrole, naturellement ou par distillation, et utilisé principalement pour les revêtements routiers, l'étanchéité des toitures et dans des peintures anticorrosion. Le pétrole résulte lui-même de la compression et de la conversion de matériel organique (végétaux, organismes marins), collecté en général dans des roches poreuses. Les principales zones de production dans le monde sont le Moyen Orient, la Russie, les Etats Unis. Les propriétés physiques, et surtout la composition chimique, varient en fonction de la provenance.
Dans le langage courant, on confond souvent le goudron avec l'asphalte. Le terme « asphalte » a une signification différente en Europe, où il désigne un mélange de bitume et d'agrégats, souvent du gravier ou du sable, et en Amérique du Nord ou "asphalt" désigne le bitume. Ceci est important dans la lecture et la compréhension des articles publiés.
Le macadam, est lui souvent confondu avec l'asphalte, au sens Européen. Le macadam n'est qu'une technique d'empierrement sans goudron ni bitume, développée par l'Ecossais John McAdam au 18ème siècle. Cette confusion est due à l'invention du tarmacadam, ancêtre des revêtements routiers qui était fabriqué à l'origine avec du goudron (tar en anglais). Le terme a d'ailleurs donné « tarmac », qui désigne une piste d'atterrissage d'avion.

Une étude de cohorte britannique (203), réalisée parmi 259 sujets masculins employés dans 4 distilleries de goudrons suivis de 1967 à 1983, a mis en évidence un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 4.29 [IC 95%, 0.88–12.5].

Une étude de cohorte française (204) s'est intéressée à la mortalité de 963 sujets masculins ayant travaillé au moins 1 an dans une distillerie de goudron de houille, après 1970. Cette étude n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie.

Dans une étude de cohorte réalisée en Norvège parmi 907 sujets masculins ayant travaillé au moins 6 mois entre 1947 et 1980 en distillation de goudron (205) il n'a pas non plus été mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie (SMR=0.55 [IC 95%, 0.06–2.01]).

Distillation du goudron de houille

1°) Les goudrons de houille sont particulièrement chargés en HAP.

2°) Néanmoins, les études disponibles ne montrent pas d'augmentation significative du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en distillation du goudron (niveau de preuve 2).

2.2.14. Les travailleurs exposés aux suies de combustion du charbon

Dans une étude de cohorte suédoise (206), réalisée parmi 5313 ramoneurs, durant la période 1951-1990, une surincidence significative de cancers de la vessie a été constatée, avec un SIR de 2.53 [IC 95%, 1.78-3.49], ajusté sur le tabagisme.

Une autre étude de cohorte scandinave (146), réalisée à partir d'une population de 10 millions d'habitants suivis de 1971 à 1991, a montré une surincidence significative des cancers de la vessie parmi 3612 ramoneurs, avec un SIR de 1.47 [IC 95%, 1.03-2.04].

Exposition aux suies de combustion du charbon

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les ramoneurs (niveau de preuve 2).

2°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec l'exposition aux suies de combustion du charbon.

2.2.15. Les travailleurs utilisant des créosotes issues de la houille

Les créosotes sont des produits de la distillation fractionnée des goudrons de houille, contenant plus de 75% de HAP et utilisés comme conservateurs du bois (192).

Une étude de cohorte réalisée en Suède (207) parmi des ouvriers exposés à la créosote sur la période 1961–1979, a montré un excès de risque significatif de cancer de la vessie, avec un RR de 1.35 [IC 95%, 1.10–1.79], basé sur 48 cas.

Une surincidence non significative de cancers de la vessie a été mise en évidence dans une étude réalisée parmi des travailleurs utilisant régulièrement la créosote (208) dans 13 usines de Norvège et de Suède, ayant travaillé au moins 1 an entre 1950 et 1975. Le SIR était de 1.11 [IC 95%, 0.53–2.04], avec 10 cas observés.

Dans une autre étude réalisée aux USA (209) parmi 2179 sujets masculins utilisant la créosote pour le traitement des bois, entre 1979 et 1999, aucun excès de risque de cancer de la vessie n'a été constaté.

Exposition aux créosotes issues de la houille

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie chez les travailleurs exposés aux créosotes issues de la houille.

2.2.16. Les travailleurs en production de carbure de calcium et ferro-alliage

Le carbure de calcium est utilisé dans l'industrie pyrotechnique et est fabriqué selon le procédé Söderberg. Il serait donc susceptible d'entraîner un risque de cancers de la vessie, de la même façon qu'en production d'aluminium. Ainsi, une étude réalisée en Norvège (210) parmi 790 sujets masculins travaillant dans l'industrie de production de carbures de calcium selon le procédé Söderberg, ayant travaillé au moins 18 mois dans l'entreprise, suivis de 1953 à 1983 a montré une surincidence non significative des cancers de la vessie dans cette population, avec un SIR de 1.64 [IC 95%, 0.66-3.38].

Production de carbures de calcium et de carbure de silicium

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en production de carbures de calcium, utilisant le procédé Söderberg.

2.2.17. Les travailleurs en production de gaz de charbon

Deux études de cohortes réalisées chez les travailleurs de l'industrie de production de gaz de charbon (« usines à gaz ») ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer de la vessie.

Ainsi, une étude britannique (211), a inclus 3023 hommes âgés de 40 à 65 ans, ayant travaillé au moins 5 ans en production de gaz de charbon, suivis de 1953 à 1965. Les sujets ont été regroupés en 4 classes, en fonction de leur exposition au gaz de charbon : classe A (exposition importante), classe B (exposition intermittente), classe C (exposition faible ou nulle). Parmi les sujets de la classe A, il a été mis en évidence un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 2.35 [IC 95%, 1.13-4.33]. Dans la classe C, aucun excès de mortalité par cancer de la vessie n'était constaté (SMR=0.77 [IC 95%, 0.02-4.29]).

Dans une étude de cohorte réalisée en Suède chez 295 sujets suivis de 1966 à 1986, (212), un excès de mortalité non significatif par cancer de la vessie a été également observé, avec un SMR de 2.9 [IC 95%, 0.3-10].

Dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie chez sujets exposés aux HAP (191), il existait un excès de risque significatif de cancer de la vessie parmi les sujets travaillant en production de gaz de charbon, le SSR obtenu étant de 2.29 [IC 95%, 1.36-4.21].

Production de gaz de charbon (« usines à gaz »)

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez des sujets travaillant ou ayant travaillé dans la production de gaz de charbon (niveau de preuve 2).

2°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec la production de gaz de charbon.

2.2.18. Les travailleurs de l'extraction d'huile de schiste

Dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie chez sujets exposés aux HAP (192), il est d'une étude de cohorte britannique (213), réalisée parmi 6064 travailleurs de l'industrie de l'extraction d'huile de schiste. Cette étude n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie dans cette cohorte, avec un SMR de 0.84 [IC 95%, 0.42-1.67].

Extraction d'huile de schiste

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant ou ayant travaillé dans l'extraction d'huile de schiste.

2.2.19. Les travailleurs en production de noir de carbone

Le noir de carbone est utilisé notamment dans la fabrication des encres d'imprimerie et des cartouches de photocopieurs, mais également dans l'industrie du caoutchouc, pour la fabrication des pneumatiques. Il est associé à une augmentation modéré du risque de tumeur de la vessie (192) et le CIRC l'a classé dans le groupe 2B en 2010 pour le poumon (Volume 93).

Une étude de cohorte britannique (214), réalisée parmi 1422 sujets masculins employés dans 5 usines de production de noir de carbone, suivis de 1947 à 1980, a mis en évidence un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 2.5 [IC 95%, 0.5-7.3]. Une étude de suivi de cette cohorte a été réalisée (215), ayant inclus 2086 employés ayant travaillé entre 1947 et 1974 (soit 27550 personnes–années). Un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.73 [IC 95%, 0.64-3.77] a été observé.

Dell *et al*. (216) ont réalisé une étude de cohorte dans 20 usines de production de noir au carbone aux USA, ayant inclus 5011 employés. Aucun excès de mortalité par cancer de la vessie, n'a été constaté (SMR=0.93 [IC 95%, 0.47-1.87]).

Une étude de mortalité dans une usine de production de noir de carbone a été réalisée en Allemagne (217). Dans cette étude, 2053 travailleurs ayant travaillé au moins 1 an dans cette entreprise, de 1960 à 1998 ont été inclus. Aucun excès de mortalité par cancer de la vessie n'a été mis en évidence (SMR= 0.4 [IC 95%, 0.0-2.1]).

En revanche, une étude italienne (218) réalisée parmi 2101 dockers exposés aux poussières de noir de carbone a montré une augmentation non significative du risque de cancer de la vessie (SIR=1.30 [IC 95%, 0.89-1.84]). Ce risque était augmenté de façon significative parmi les sujets plus fortement exposés (SIR=1.97 [IC 95%, 1.08-3.30]).

Production de noir de carbone

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant ou ayant travaillé dans la production de noir de carbone.

2.2.20. Les travailleurs en fabrication d'électrodes carbonées

Dans une étude réalisée en France (219) parmi 1115 sujets masculins employés dans 2 manufactures d'électrodes de carbone, suivis de 1947 à 1984, les auteurs ont mis en évidence un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.94 [IC 95%, 0.40–5.66].

En Italie, des auteurs (220) ont étudié la mortalité de 1006 sujets masculins ayant travaillé au moins 1 an durant la période 1945-1971, dans une manufacture d'électrodes de carbone. Il n'y a pas d'excès significatif de mortalité par cancer de la vessie (SMR de 1.04 [IC 95%, 0.42–2.14]). Une autre étude de mortalité italienne (221), ayant inclus 1291 sujets masculins travaillant dans le même type de manufacture, a montré également un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.08 [IC 95%, 0.35–2.53].

Les données actuelles ne permettent pas donc pas de conclure à un risque augmenté de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant dans la fabrication d'électrodes de carbone et de graphite (192).

Fabrication d'électrodes carbonées

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant ou ayant travaillé dans l'extraction d'huile de schiste.

2.2.21. Les travailleurs en fabrication de coke

Si la plupart des études épidémiologiques réalisées dans la fabrication de coke ont mis en évidence un excès de risque de cancers broncho-pulmonaires, plusieurs études n'ont pas montré de relation entre la production de coke et le cancer de la vessie (191) ; (192) ; (222) ; (223) ; (224) ; (225) ; (226).

Toutefois, dans une étude réalisée en Norvège (227) parmi 888 travailleurs de l'industrie d'extraction du coke, suivis de 1962 à 1993, les auteurs ont mis en évidence une surincidence non significative des cancers de la vessie, avec un SIR de 1.11 [IC 95%, 0.36-2.60].

Dans une autre étude réalisée également en Norvège (228) parmi 5659 sujets masculins ayant travaillé au moins 6 mois en production de coke, de 1945 à 1969, suivis jusqu'en 1984, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'excès de mortalité par cancer de la vessie (SMR=0.98 [0.39-2.02]).

Il est cependant à signaler qu'en France, de nombreuses opérations très exposantes aux HAP ont été fréquemment confiées à des salariés d'entreprises extérieures, qui ne sont pas pris en compte dans les études épidémiologiques réalisées en cokeries (97).

Fabrication de coke

1°) Les études publiées n'ont, en général, pas identifié d'augmentation significative du risque de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant ou ayant travaillé en fabrication du coke.

2°) Cependant, les données publiées sont insuffisantes pour écarter de façon certaine un risque de cancer de la vessie chez des ouvriers travaillant ou ayant travaillé en fabrication du coke.

2.2.22. Les travaux de revêtement routier et d'étanchéité des toitures

Les revêtements de routes et de toitures peuvent nécessiter l'utilisation de dérivés de goudron de houille et/ou de bitume pétrolier.

Le bitume est la fraction lourde de distillation sous vide du pétrole ; l'asphalte est un minéral imprégné de bitume. Quant aux produits utilisés pour l'asphaltage, ils sont actuellement en réalité essentiellement à base de bitume. Il est important de rappeler que le terme anglo-saxon "asphalt" signifie bitume et non asphalte.

L'utilisation des goudrons issus de la houille a pratiquement disparu au milieu des années 1980. Seuls ont subsisté pendant quelques années des utilisations particulières comme les revêtements anti-kérosène ou de certains trottoirs. Pour ce qui concerne les huiles de houille, leur utilisation pour le fluxage du bitume est restée forte jusqu'au début des années 2000 (environ 25000 tonnes par an en 2004) avant d'être très fortement réduite (quelques centaines de tonnes) vers 2008-2009 (97).

Une étude de mortalité a été réalisée au sein d'une cohorte de 4849 hommes (229) ayant travaillé au moins 1 an, de 1945 à 1984, en maintenance du réseau routier du Minnesota. Un excès de mortalité significatif par cancer des voies urinaires a été observé parmi les sujets ayant travaillé pendant 40 à 49 ans (SMR=2.92, IC 95% [1.17-6.02]).

Dans une étude de mortalité réalisée aux USA parmi 5788 couvreurs (230) ayant utilisé du bitume et du goudron chauds, un excès de mortalité non significatif par cancer de la vessie a été mis en évidence, avec un SMR de 1.68 [IC 95%, 0.90–28.8], après 20 ans d'exposition.

De même, une étude de cohorte réalisée au Danemark parmi 679 sujets masculins exposés au bitume (202) a montré un excès non significatif de mortalité par cancer de la vessie, avec un SMR de 1.6 [IC 95%, 0.5-3.6].

Une méta-analyse publiée en 1994 (231) à partir de 6 études de cohorte et d'une étude cas-témoins parmi des travailleurs exposés à l'asphalte et au bitume, a mis en évidence un excès non significatif de risque de cancer de la vessie, avec un SRR de 1.22 [IC 95%, 0.95-1.53].

Dans une étude de mortalité réalisée aux USA (232) parmi des couvreurs et des hydrofugeurs a enregistré 11 370 décès chez les hommes. Un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie a été constaté, un SMR de 1.38 [IC 95%, 1.11–1.70], basé sur 89 décès.

Dans une revue de la littérature sur les cancers de la vessie chez sujets exposés aux HAP (191), le SSR obtenu était de 1.57 [IC 95%, 0.96-2.56] pour les activités d'isolation de toiture, et de 1.02 [0.85-1.23] pour l'asphaltage des routes.

En 2000, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) a établi un rapport sur les effets sur la santé des expositions professionnelles à l'asphalte[38]. Aucune conclusion n'a été apportée quant à un excès de risque de cancer de la vessie lié à cette exposition.

Une étude de cohorte multicentrique (Boffetta 2003) a inclus en Europe et en Israël 29820 travailleurs de sexe masculin exposés au goudron, à l'asphalte et au bitume, en revêtement routier, 32245 ouvriers de construction non exposés au bitume, et 17 757 non exposés au bitume, avec un suivi de mortalité de 1953 à 2000. Aucun excès de risque de cancer de la vessie n'a été mis en évidence.

[38] NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. (2000). Asphalt Fume Exposures During the Manufacture of Asphalt Roofing Products [www.cdc.gov/niosh].

Travaux de revêtement routier et d'étanchéité des toitures

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez des sujets procédant ou ayant procédé à des travaux d'étanchéité des toitures (niveau de preuve 3).

2°) Les données publiées sont insuffisantes pour écarter de façon certaine un risque de cancer de la vessie chez des sujets procédant ou ayant procédé à des travaux de revêtement routier.

3°) L'utilisation des goudrons issus de la houille a pratiquement disparu au milieu des années 1980. Seuls ont subsisté pendant quelques années des utilisations particulières comme les revêtements anti-kérosène ou de certains trottoirs.

4°) L'utilisation des huiles de houille pour le fluxage du bitume est restée forte jusqu'au début des années 2000 (environ 25000 tonnes par an en 2004) avant d'être très fortement réduite (quelques centaines de tonnes) vers 2008-2009.

5°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec les travaux de revêtement routier et d'étanchéité des toitures.

2.2.23. Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel

Le CIRC a classé les « fumées d'émission diesel » parmi les agents cancérogènes du groupe 2A (cancérogènes PROBABLES pour l'Homme) (25) ; (171).

La méta-analyse de Boffetta *et al* (233), incluant 35 études de cohortes, avait pour objectif d'analyser les relations entre cancer de la vessie et exposition aux fumées de diesel. Il existait un risque relatif de cancer de la vessie significativement plus élevé chez les conducteurs de camions et les conducteurs de bus, avec des SRR respectifs de 1.17 [IC 95%, 1.06-1.29] et de 1.33 [IC 95%, 1.22-1.45]. Pour les 10 études ayant utilisé une matrice emploi-exposition pour quantifier l'exposition aux fumées de diesel, le SRR était de 1.13 [1.00-1.27]. En outre, les résultats de 10 études suggéraient une relation dose-effet, le SRR étant de 1.44 [1.18-1.76] pour les expositions élevées aux fumées de diesel.

Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse de Manju *et al.*, publiée en 2009 (234). Dans cette méta-analyse concernant le risque de cancer de la vessie parmi les conducteurs de véhicules à moteur et les travailleurs de chemins de fer, 3 études de cohortes et 27 études cas-témoins ont été incluses. Pour l'ensemble des conducteurs de véhicules à moteur et des travailleurs de chemins de fer, il existait un excès de risque de cancer de la vessie à la limite de la significativité, avec un RR de 1.08 (IC 95%, [1.00-1.17]). Cet excès de risque était plus important pour les conducteurs de camions, avec un RR de 1.18 (IC 95%, [1.09-1.28]). Il a été constaté une diminution de cet excès de risque dans les études récentes, puisqu'en considérant les publications réalisées sur la période 1998-2008, l'excès de risque de cancer de la vessie parmi les conducteurs de camions était seulement de 1.20 (IC 95%, [1.00-1.40]) alors que sur la période 1977-1987 le RR était de 1.30 (IC 95%, [1.16-1.46]). Concernant les conducteurs de bus, le RR était de 1.21 (IC 95%, [0.72-2.01]) sur la période 1998-2008, alors que sur la période 1977-1987, il était égal à 1.30 (IC 95% [1.10-1.53]). Concernant les travailleurs de chemins de fer, il existait un excès de risque significatif du cancer de la vessie, avec un RR de 1.20 (IC 95%, [1.02-1.41]).

Fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les chauffeurs de véhicules et d'engins à moteur diesel (niveau de preuve 1).

2°) Ils sont en faveur d'une relation dose-effet entre le risque de cancer de la vessie et l'exposition cumulée aux gaz d'échappement de moteurs diesel (niveau de preuve 2).

2.2.24. Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs essence

Le CIRC a classé les « fumées d'émission de moteurs essence » parmi les agents cancérogènes du groupe 2B (cancérogènes POSSIBLES pour l'Homme) (25).

En 2004, une étude de cohorte finlandaise (235), réalisée parmi 8110 sujets, a montré un excès de risque légèrement significatif de cancer de la vessie chez les sujets faiblement exposés (<100 mg/m^3 x an) aux fumées d'essence, avec un RR de 1.13 [IC 95%, 1.03-1.23], après ajustement sur le tabagisme, l'âge, la période de naissance et le statut socio-économique. Il n'a pas été constaté de relation entre la survenue de cancer de la vessie et l'intensité moyenne d'exposition aux fumées d'essence.

Gaz d'échappement de moteurs essence

1°) Les études publiées n'ont pas identifié d'augmentation significative du risque de cancer de la vessie chez sujets exposés aux gaz d'échappement de moteurs essence (niveau de preuve 4).

2°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec les gaz d'échappement de moteurs essence.

2.2.25. Autres activités professionnelles exposant aux HAP à des niveaux élevés

Il s'agit notamment de (97) :

- l'industrie des boulets de charbon (236) ;
- la fabrication des disques de carbone (236) ;
- la fabrication de pigeons d'argile (237) ;
- la réfection de fours à cémentation (236) ;
- les interventions sur tuyaux d'adduction d'eau revêtus d'un vernis contenant des HAP (236) ;
- le brasquage dans les fonderies d'aluminium (236).

Autres activités professionnelles exposant aux HAP à des niveaux élevés

Les données publiées sont insuffisantes pour statuer sur le risque de cancer de la vessie dans ce type d'activités, où des niveaux d'exposition au HAP élevés ont été documentés (industrie des boulets de charbon, fabrication des disques de carbone, fabrication de pigeons d'argile, réfection de fours à cémentation et interventions sur tuyaux d'adduction d'eau revêtus d'un vernis contenant des HAP).

Le tableau n°18, page suivante, synthétise l'ensemble des études précédemment décrites, concernant les cancers de la vessie et l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques dans différentes industries.

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Ajustement
Maclaren *et al.*, 1987 (203)	Grande-Bretagne	1967-1983	259 hommes, employés en distilleries de goudrons	3 cas observés	SMR=4.29 [IC 95%, 0.88–12.5]	Non
Moulin *et al.*, 1989 (219)	France	1947-1984	1115 hommes employés en manufacture d'électrodes de carbone	3 cas observés	SMR=1.94 [IC 95%, 0.40–5.66]	Non
Donato *et al.*, 2000 (220)	Italie	1955-1996	1006 hommes employés en manufacture d'électrodes de carbone	7 cas observés	SMR=1.04 [IC 95%, 0.42-2.14]	Non
Merlo *et al.*, 2004 (221)	Italie	1950-1997	1291 hommes employés en manufacture d'électrodes de carbone	5 cas observés	SMR=1.08 [IC 95%, 0.35-2.53]	Non
Evanoff *et al.*, 1993 (206)	Suède	1951-1990	5313 hommes, ramoneurs	4 cas observés	**SIR=2.53 [IC 95%, 1.78-3.49]**	Sur le tabagisme
Andersen *et al.*, 1999 (146)	Danemark, Finlande, Norvège et Suède	1971-1991	3612 hommes, ramoneurs	10 cas observés	**SIR=1.47 [IC 95%, 1.03-2.04]**	Année de naissance et région
Doll *et al.*, 1972 (211)	Grande-Bretagne	1953-1965	3023 hommes, production de gaz de charbon	Exposition forte : 10 cas observés Exposition faible : 1 cas observé	**SMR=2.35 [IC 95%, 1.13-4.33]** SMR=0.77 [IC 95%, 0.02-4.29]	Non
Gustavsson *et al.*, 1990 (212)	Suède	1966-1986	295 hommes, production de gaz de charbon	2 cas observés	SMR=2.9 [IC 95%, 0.3-10]	Non
Miller *et al.*, 1986 (213)	Grande-Bretagne	1950-1982	6064 hommes, extraction d'huile de schiste	8 cas observés	SMR=0.84 [IC 95%, 0.42-1.67]	Non
Hodgson *et al.*, 1985 (214)	Grande-Bretagne	1947-1980	1422 hommes, fabrication de noir de carbone	3 cas observés	SMR=2.5 [IC 95%, 0.5-7.3]	Non
Puntoni *et al.*, 2004 (218)	Italie	1933-1996	2101 dockers, exposés aux poussières de noir de carbone	Toutes expositions Expositions fortes	SIR=1.30 [IC 95%, 0.89-1.84]) **SIR=1.97 [IC 95%, 1.08-3.30])**	Non **Relation dose-effet suggérée**
Swaen *et al.*, 1991 (228)	Norvège	1945-1969	5659, production de coke	7 cas observés	SMR=0.98 [IC 95%, 0.39-2.02]	Non
Bye *et al.*, 1998 (227)	Norvège	1962-1993	888 hommes, extraction de coke	5 cas observés/4.5 attendus	SIR=1.11 [IC 95%, 0.36-2.60]	Non
Hammond et al, 1976 (230)	USA	1960–1971	5939 hommes, couvreurs	13 cas observés	SMR=1.68 [IC 95%, 0.90–28.8]	Non

Tableau 18 (suite)

Référence	Pays	Période de suivi	Population	Nombre de cas observés/attendus	Résultats	Ajustement
Hansen *et al.*, 1989 (202)	Danemark	1959-1984	679 hommes, exposés au bitume	5 cas observés	SMR=1.6 [IC 95%, 0.5-3.6]	Non
Stern *et al.*, 2000	USA		11144 certificats de décès d'hommes exposés à l'asphalte	89 décès	SMR=1.38 [IC 95%, 1.11-1.70]	Non
Steineck *et al.*, 1989 (207)	Suède	1961-1979	1960 hommes, exposés à la créosote	48 cas observés	**SMR=1.35 [IC 95%, 1.10-1.79]**	Non
Karlehagen *et al.*, 1992 (208)	Norvège	1953-1987	922 hommes, exposés à la créosote	10 cas observés	SIR=1.11 [IC 95%, 0.53–2.04]	Non

Tableau 18. Cancers de la vessie et exposition aux HAP dans différentes industries : études de cohortes.

2.2.26. Groupes professionnels exposés aux fluides de coupe/huiles minérales

Il existe de nombreuses utilisations des huiles minérales, qui regroupent notamment : les huiles de graissage, les huiles de mouvement (pour moteurs, boite de vitesse…), les huiles de trempe (acier), les fluides diélectriques (pour les transformateurs), les huiles de coupe (tournage, fraisage, décolletage…), les huiles de décoffrage. Elles entrent également dans la composition des traitements anticorrosion des métaux, de certaines encres, d'additif du caoutchouc, d'imperméabilisant du carton (emballages, vaisselle jetable…) mais également dans certains cosmétiques, laxatifs et autres médicaments.

Des nitrosamines provenant de certains contaminants ou additifs sont présentes dans les huiles minérales et fluides d'usinage utilisés dans l'industrie métallurgique des métaux ferreux, la construction automobile, les centrales nucléaires, l'industrie alimentaire (conservateurs), la coiffure (fabrication de cosmétiques), le tannage du cuir (29) contiennent. Les huiles minérales sont des mélanges complexes dont la composition dépend de la source de l'huile et de la méthode de raffinage. Les produits finaux peuvent contenir une variété d'additifs et de contaminants dont des HAP, des nitrosamines, des amines aromatiques (N-phényl-2-naphtylamine) et des hydrocarbures aliphatiques (238).

Il existe deux types de fluides de coupe utilisés en fonction de leurs applications différentes : les huiles entières aux propriétés de lubrification prépondérantes et les fluides aqueux aux propriétés réfrigérantes prépondérantes.

Un raffinage plus complet des huiles entières, ainsi qu'une amélioration globale des conditions de travail, a permis de baisser à partir des années 1980 les niveaux d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, même s'il convient de rester vigilant sur les possibilités d'enrichissement de ces huiles au cours de leur utilisation (en particulier pour les huiles de trempe).

Pour les fluides aqueux, la capacité de formation des nitrosamines est liée à la présence d'une amine secondaire (type diéthanolamine) et d'un agent nitrosant (comme les nitrites utilisés pendant longtemps pour leurs propriétés bactéricides, voire des oxydes d'azote présents dans l'air). L'utilisation des nitrites dans les fluides a peu à peu cessé au cours des années 1980. Quant à l'utilisation de l'éthanolamine comme inhibiteur de corrosion dans les fluides elle est en diminution constante (97).

Dans une étude cas-témoins canadienne précédemment citée (106), réalisée parmi des sujets exposés aux huiles minérales et/ou aux huiles de coupe, les auteurs ont mis en évidence un excès significatif de risque de cancer de la vessie, en ajustant sur l'âge, la consommation de café et de thé, la durée d'exposition, avec un OR de 1.64 [IC 95%, 1.06-2.55]).

Une revue de la littérature (239) a colligé plusieurs études cas-témoins ayant mis en évidence un excès de risque de cancers de la vessie parmi des sujets exposés aux fluides de coupe. Ainsi, une étude réalisée au Canada (240) parmi des travailleurs de l'usinage des métaux, a montré un excès significatif de risque de cancers de la vessie, avec un OR de 2.7 [IC 95%, 1.1-7.7], de même qu'une étude réalisée en Belgique (241) parmi des travailleurs de métaux (OR=2.45 [IC 95%, 1.28-4.69]). Une autre étude canadienne (242) réalisée parmi des travailleurs exposés dès leur premier emploi aux fluides de coupe, a montré un excès de risque de cancer de la vessie à la limite de la significativité, avec un OR de 1.2 [IC 95%, 1.0-1.6]. Une étude américaine réalisée chez des machinistes (243) a également mis en évidence un excès de risque de cancer de la vessie à la limité de la significativité, avec un OR de 1.3 [IC 95%, 1.0-1.7]. En revanche, une étude réalisée en Espagne (244) n'a pas montré d'excès de risque de cancer de la vessie parmi des outilleurs (OR=0.77 [IC 95%, 0.5-1.11]), alors qu'il existait un excès de risque significatif de cancer de la vessie parmi des ajusteurs, des assembleurs et des mécaniciens employés pendant plus de mois (OR= 1.86 [IC 95%, 1.2-2.8]).

Une étude de cohorte réalisée parmi 21999 ouvriers de l'automobile (245), suivis de 1985 à 2004, a montré un excès de risque non significatif de cancer de la vessie pour les sujets exposés moins d'1 an aux nitrosamines et/ou à l'éthanolamine, avec un RR de 1.21 [IC 95%, 0.84-1.74]). En revanche, cette étude a mis en évidence un excès de risque significatif de cancer de la vessie associé à l'exposition aux huiles pleines (RR=2.07 [IC 95%, 1.19-3.62]), augmentant avec la dose cumulée. Il existait en effet un doublement du risque de cancer de la vessie dans la catégorie d'exposition la plus importante aux huiles pleines (>9 mg/m3-année), avec un temps de latence de 20 ans.

Cet excès significatif de risque de cancer de la vessie chez les sujets exposés aux huiles de coupe a également été observé dans une étude cas-témoins récente (246) ayant inclus 1158 cas de cancers de la vessie diagnostiqués entre 2001-2004, et 1402 témoin (OR= 1.7 [IC 95%, 1.1-2.5]).

Fluides de coupe/huiles minérales

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les sujets exposés aux huiles minérales et fluides de coupe, notamment les travailleurs de l'usinage des métaux et les ajusteurs (niveau de preuve 3).

2°) Un raffinage plus complet des huiles entières, ainsi qu'une amélioration globale des conditions de travail, a permis d'abaisser à partir des années 1980 les niveaux d'exposition aux HAP, même s'il convient de rester vigilant sur les possibilités d'enrichissement de ces huiles en HAP au cours de leur utilisation (en particulier pour les huiles de trempe).

3°) L'utilisation des nitrites dans les fluides de coupe (ou fluides aqueux) a peu à peu cessé au cours des années 1980. Quant à l'utilisation de l'éthanolamine comme inhibiteur de corrosion dans les fluides, elle est en diminution constante.

4°) Une relation dose-effet a été mise en évidence pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec l'exposition aux huiles pleines (niveau de preuve 2).

2.2.27. Groupes professionnels exposés à plusieurs nuisances de façon concomitante

2.2.27.1. *Les peintres*

Ce groupe professionnel a été évalué dans sa globalité, sans possibilité d'individualiser le rôle d'une nuisance spécifique. Concernant la profession de peintre, 2 monographies ont été publiées par le CIRC, en 1989 et en 2010 (247) ; (81). Le CIRC a classé « le métier de peintre » parmi les agents cancérogènes du groupes 1 (cancérogènes CERTAINS pour l'Homme). L'analyse menée en 1989 avait mis en évidence notamment un excès de risque de cancer de la vessie. Depuis cette monographie, un certain nombre d'études de cohortes et d'études cas-témoins ont été réalisées, ainsi que plusieurs méta-analyses et revue d'études sur ce thème.

Une méta-analyse a été réalisée en 1991 (248) afin d'étudier la relation entre le métier de peintre et le risque de cancers de la vessie, à partir de 27 études cas-témoins publiées entre 1972 et 1989. Le métier de peintre était associé à une augmentation de 50% du risque de développer un cancer de la vessie (RR, 1.48 [IC 95%: 1.06–2.08]).

Une méta-analyse incluant 4 études de cohortes (249) sur les cancers de la vessie chez des peintres mettait également en évidence une augmentation du risque de cancer de la vessie, avec un SRR de 1.10 [IC 95% 1.03-1.18] pour 893 cas de cancers de la vessie observées. En étudiant 11 études cas-témoins, le SSR obtenu était alors de 1.35 [IC 95% 1.19–1.53], pour 465 cas de cancers de la vessie décrits.

Dans le cadre du volume 99 des monographies du CIRC (247), le groupe de travail du CIRC a conduit une méta-analyse incluant des études sur la relation entre métier de peintre et cancer de la vessie, chez l'homme, de 1989 à 2007. L'étude combinée de 11 études de cohortes et d'études par croisements de fichiers a mis en évidence un excès significatif de risque de cancers de la vessie chez les peintres, avec un SRR de 1.21 [IC 95%, 1.11–1.32]. L'analyse de 28 études cas-témoins a confirmé ce résultats, retrouvant un OR de 1.28 [IC 95%, 1.16–1.43]. Le risque était plus important chez les femmes avec un SRR de 1.54 [IC 95%: 1.03–2.31] que chez les hommes (SRR= 1.27 [IC 95%: 1.18–1.36]) ((250) ; (251) ; (20)). En s'intéressant seulement aux études ayant procédé à un ajustement sur le tabagisme, les résultats étaient similaires. Les études s'étant intéressée à la durée d'exposition ((243) ; (252) ; (253)) ont montré qu'une exposition supérieure à 10 ans (SRR =1.92 [IC 95%: 1.21–3.05]) s'accompagnait d'un risque de cancer de la vessie supérieur aux sujets exposés moins de 10 ans (SR= 1.45 [IC 95%: 1.01–2.08].

Depuis, 2 autres méta-analyses étudiant le risque de cancer de la vessie chez les peintres ont été réalisées. La première (254) incluait 41 études de cohortes, 30 études cas-témoins et 9 études par croisements de fichiers. Cette méta-analyse a mis en évidence un risque relatif moyen (SRR) de 1.25 [IC 95% 1.16-1.34] en incluant 41 études, ce risque augmentant à 1.28 [IC 95% 1.15-1.43] en ne retenant que les 27 études où le tabagisme était pris en compte. En incluant seulement les 4 études ayant procédé à une analyse avec ajustement sur les autres facteurs de risques professionnels, le SRR était de 1.27 [IC 95% 0.99-1.63].

Une autre méta-analyse réalisée en 2010, concernant le risque de cancer broncho-pulmonaire primitif et de cancer de la vessie chez des peintres (255) a inclus 52 études. L'analyse des études cas-témoins retenues montrait, pour le cancer de la vessie, un SRR de 1.28 [IC 95% 1.17-1.41], pour les études cohortes, un SRR de 1.14 [IC 95% 1.06-1.22] et, enfin, pour les études de mortalité, un SRR de 1.27 [IC 95% 1.16-1.38].

Métier de peintre

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les peintres (niveau de preuve 1).

2°) Une relation durée d'exposition-effet est suggérée (niveau de preuve 3).

2.2.27.2. *Les travailleurs en construction de moteurs de moyens de transport et en réparation automobile*

Dans ces secteurs d'activité, on note la présence de nombreux produits cancérogènes pour la vessie précédemment décrits, et notamment les huiles minérales (huiles de moteurs, fluides de coupe) et les gaz d'échappement des moteurs diesel. Plusieurs études mettent ainsi en évidence un excès de risque de cancers de la vessie dans l'industrie automobile.

En effet, dans une étude de mortalité réalisée aux USA dans une cohorte de 769 sujets travaillant dans 3 usines de fabrication de moteurs de véhicules automobiles entre 1970 et 1979 (256), les auteurs ont mis en évidence un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie (SMR=2.28, p<0.05%) parmi les sujets ayant commencé à travailler avant 1950. Une relation durée d'exposition-effet a été constatée, avec une augmentation significative du risque de cancer de la vessie pour le sujets exposés plus de 20 ans.

Une étude cas-témoins a également été réalisée dans ce secteur, aux USA (257), parmi 1970 sujets ayant travaillé dans 2 usines de fabrication de moteurs d'automobiles, de 1970 à 1989. Il existait une augmentation significative du risque de cancer de la vessie avec la durée d'exposition pour les sujets ayant été exposés aux huiles minérales raffinées (OR=3.0, IC 95% [1.15, 7.8]) et pour les sujets ayant effectué des opérations d'usinage à chaud (OR=2.9, IC 95% [1.14, 7.2]).

Dans une étude précédemment décrite (146), réalisée parmi 10 millions de sujets suivis entre 1971 et 1991, les auteurs ont montré un excès significatif de cancers de la vessie (SIR=1.09 [IC 95%, 1.05-1.14] chez les mécaniciens et ouvriers de fabrication d'articles métalliques (2637 cas de cancers de la vessie parmi 24102 mécaniciens et ouvriers de fabrication d'articles métalliques). En outre, une étude cas-témoins réalisée en 2003 (245), ayant inclus 3346 cas de cancer de la vessie et 6840 témoins, a montré un excès de risque significatif (OR=1.38 [IC 95%, 1.02-1.87]) de cancer de la vessie parmi les mécaniciens automobiles, après ajustement sur l'âge et le tabagisme.

Construction de moteurs de moyens de transport et réparation automobile

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs en construction de moteurs de moyens de transport (usinage) et en réparation automobile (niveau de preuve 3).

2°) Plusieurs études sont en faveur d'une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition (niveau de preuve 3).

2.2.28. Autres groupes professionnels à risque

2.2.28.1. *Les travailleurs du nettoyage à sec*

Ce secteur expose principalement au perchloréthylène, classé dans le groupe 2A du CIRC. Une monographie du CIRC sur le nettoyage à sec a été établie en 1995 (258) et a classé cette profession dans le groupe 2B.

Une étude de cohorte américaine a été réalisée parmi 5365 travailleurs du nettoyage à sec, au Missouri, ayant travaillé au moins 1 an entre 1945 et 1978 (259). Un excès non significatif de cancer de la vessie a été mis en évidence (SIR=1.7 [0.7-3.3]).

Une autre étude de mortalité américaine (40) ayant inclus 1701 travailleurs du nettoyage à sec a été remise à jour (260). Un excès significatif de mortalité par cancer de la vessie a été constaté, avec un SMR de 2.5 [IC 95%, 1.2-4.8]. Lorsque l'analyse était restreinte aux sujets ayant commencé à travailler 20 ans plus tôt, et ayant travaillé au moins 5 ans, le SMR pour les cancers de la vessie augmentait de façon importante (SMR=6.5 [IC 95%, 2.8-13]).

En revanche, une revue de la littérature concernant l'exposition au perchloréthylène dans le nettoyage à sec et le risque de cancer, n'a pas retenu de preuve d'une relation causale entre le cancer de la vessie et ce type d'exposition (261). En effet, même si certaines études de cohortes (260) ; (262) ;

(146) et des études cas-témoins (243) ; (263) analysées montraient un excès de risque non significatif de cancer de la vessie parmi les travailleurs du nettoyage à sec, les mesures des expositions étaient imprécises, et les facteurs de confusion tels que le tabagisme n'étaient pas pris en compte, ne permettant pas d'établir de conclusions quant à une relation éventuelle entre le risque de cancer de la vessie et le travail du nettoyage à sec.

D'autre part, lors de la ré-analyse de données issues de plusieurs études cas-témoins réalisées au Danemark, en Norvège, en Suède et en Finlande, parmi des travailleurs du nettoyage à sec, exposés au perchloréthylène (au total, 46 768 sujets), une équipe danoise a rapporté un excès de risque de cancer de la vessie significatif (RR = 1.44 [IC 95%, 1.07-1.93]), sans association avec la durée d'exposition (264).

Une récente étude de cohorte nationale réalisée en Suède (265) parmi 10 389 travailleurs du nettoyage à sec et des travailleurs en blanchisserie suivis de 1985 à 2006 inclus n'a pas mis en évidence d'excès de risque de cancer de la vessie.

Nettoyage à sec

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les travailleurs du nettoyage à sec (niveau de preuve 3).

2°) Une seule étude est en faveur d'une relation entre le risque de cancer de la vessie et la durée d'exposition au perchloréthylène (niveau de preuve 4), les autres études ne retrouvent pas de relation.

2.2.28.2. *Les agriculteurs et viticulteurs*

Une étude écologique, réalisée en France parmi 837413 agriculteurs masculins âgés de 35 à 74 ans (266) de 89 départements, utilisant des pesticides pouvant contenir de l'arsenic, a mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer de la vessie (RR=1.17, IC 95% [1.10-1.24]) uniquement chez les viticulteurs. Parmi les agriculteurs, hors viticulteurs, aucune augmentation du risque de cancer de la vessie n'a été constatée. Cet excès de risque de cancer de la vessie serait lié à l'utilisation de pesticides et de traitements de la vigne ayant contenu de l'arsenic (dont l'usage est interdit dans ce type de produits depuis 2001).

Viticulteurs

1°) Il existe une augmentation modérée du risque de cancer de la vessie chez les viticulteurs (niveau de preuve 4).

2°) L'utilisation de pesticides à base d'arsenic a été interdite en 2001.

3°) Aucune relation dose-effet n'a été documentée pour le risque de cancer de la vessie en rapport avec l'activité de viticulteur.

Le tableau 19 synthétise les résultats de l'analyse de la littérature scientifique concernant l'identification de groupes à risque cancérogène, l'existence éventuelle d'une la relation dose-effet, de seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée (question 2.2).

Nous avons choisi de répertorier les professions ou les secteurs d'activité associés à un risque augmenté de cancer de la vessie, et non les agents chimiques eux-mêmes, afin de rendre ce tableau plus adapté à une utilisation par le médecin du travail (ou le médecin généraliste ou l'urologue), lors de la définition de sa stratégie de surveillance médicale. Ces tableaux mériteraient d'être complétés par les sujets pour lesquels le médecin du travail dispose d'informations documentant une exposition à des agents cancérogènes pour la vessie relevant des groupes 1 ou 2A du CIRC, ou des classes 1 ou 2 de l'UE) (cf. tableaux 5 et 6).

Groupe professionnel	Excès de risque	Relation dose-effet et durée d'exposition	Eléments relatifs à la latence
Les travailleurs de l'industrie du caoutchouc *(chap. 2.2.1)*	**OUI (niveau de preuve 1) TRES ELEVE**	**OUI (niveau de preuve 3)**	**Non déterminé**
- exposition au 4-aminobiphenyle	OUI (niveau de preuve 1)		OUI (niveau de preuve 4) Survenue du cancer de la vessie entre 15 à 35 ans après le début de l'exposition (88)
- exposition à la β-naphtylamine (ou 2-naphtylamine) et ses sels	OUI (niveau de preuve 1)	OUI (niveau de preuve 3) Relation significative avec la durée d'exposition à la β-naphtylamine (115) ; (93) ; (94). Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 3 ans (115) et plus de 5 ans (94) Relation significative avec l'intensité de l'exposition à la β-naphtylamine (94)	Non déterminé
Les travailleurs en manufacture de colorants *(chap. 2.2.2)*	**OUI (niveau de preuve 1) TRES ELEVE**	**OUI (niveau de preuve 3)**	**Non déterminé**
- exposition à la benzidine	OUI (niveau de preuve 1)	OUI (niveau de preuve 3) Relation significative avec la durée d'exposition à la benzidine (16) ; (101). Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 2 ans (16)	Non déterminé
- exposition aux colorants dérivés de la benzidine	OUI (niveau de preuve 1)	Non déterminée	Non déterminé
- exposition à l'auramine	OUI (niveau de preuve 1)	Non déterminée	Non déterminé
- exposition à l'ortho-toluidine (o.toluidine)	OUI (niveau de preuve 1)	OUI (niveau de preuve 3) Relation significative avec la durée d'exposition à l'ortho-toluidine (95) ; (267). Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 5 ans (95)	Non déterminé
- fabrication de magenta	OUI (niveau de preuve 1)	Non déterminée	Non déterminé
Les travailleurs de l'industrie textile, en teinture *(chap. 2.2.3)*	**OUI (niveau de preuve 3 à 4) ELEVE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs de l'industrie du cuir et du tannage *(chap. 2.2.4)*	**OUI (niveau de preuve 3) ELEVE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**

Tableau 19 (suite)

Groupe professionnel	Excès de risque	Relation dose-effet et durée d'exposition	Eléments relatifs à la latence
Les travailleurs en plasturgie, en cas d'exposition à la 4,4'-methylene bis(chloroaniline) (MBOCA) *(chap. 2.2.5)*	**OUI (niveau de preuve 1) ELEVE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine *(chap. 2.2.6)*	**OUI (niveau de preuve 2) ELEVE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en production d'aluminium *(chap. 2.2.11)*	**OUI (niveau de preuve 1) ELEVE**	**OUI (niveau de preuve 2)** Relation significative avec la durée d'exposition au procédé Söderberg (178) ; (177) ; (180) Relation significative avec l'exposition cumulée aux dérivés solubles du benzène (180) Relation significative avec l'exposition cumulée au benzo[a]pyrene (180) Relation significative avec l'exposition cumulée aux HAP (186) ▪ *Exposition aux dérivés solubles dans le benzene (mg/m3-years) : seuil de* 10.0 *pour OR significatiif* ▪ *Exposition au benzo[a]pyrene (µg/m3-years) : seuil de 10.0 pour OR significatiif* ▪ *Exposition cumulée aux HAP (µg/m3-years) : seuil de 2000 pour OR significatif*	**Non déterminé**
Les travailleurs de l'industrie textile, en tissage *(chap. 2.2.3)*	**OUI (niveau de preuve 2 à 3) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les coiffeurs *(chap. 2.2.7)*	**OUI (niveau de preuve 2) MODERE**	OUI (niveau de preuve 2) Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 10 ans (143)	**Non déterminé**
Les travailleurs de l'industrie des matières plastiques en général *(chap. 2.2.5)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**

Tableau 19 (suite)

Groupe professionnel	Excès de risque	Relation dose-effet et durée d'exposition	Eléments relatifs à la latence
Les travailleurs en imprimerie *(chap. 2.2.9)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en fonderies de fer et/ou d'acier *(chap. 2.2.12)*	**OUI (niveau de preuve 2) MODERE**	**OUI (niveau de preuve 2)** Relation significative avec la durée de travail en fonderie de fer et/ou d'acier (191). Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 10 ans (191)	**Non déterminé**
Les travailleurs exposés aux suies de combustion du charbon *(chap. 2.2.14)*	**OUI (niveau de preuve 2) chez les ramoneurs MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en production de gaz de charbon *(chap. 2.2.17)*	**OUI (niveau de preuve 2) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Travaux d'étanchéité des toitures *(chap. 2.2.22)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel *(chap. 2.2.23)*	**OUI (niveau de preuve 1) MODERE**	**OUI (niveau de preuve 2)** Relation avec l'intensité de l'exposition suggérée	**Non déterminé**
Les travailleurs des métaux et ajusteurs exposés aux huiles de coupe et fluides de coupe *(chap. 2.2.26)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**OUI (niveau de preuve 2)** Relation avec l'exposition cumulée aux huiles pleines	**Non déterminé**
Peintres *(chap. 2.2.27.1)*	**OUI (niveau de preuve 1) MODERE**	**OUI (niveau de preuve 3)** Relation avec la durée de l'exposition suggérée. Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 10 ans	**Non déterminé**
Construction de moyens de transport et réparation automobile *(chap. 2.2.27.2)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**OUI (niveau de preuve 3)** Relation avec la durée de l'exposition suggérée. Augmentation au risque pour les sujets exposés plus de 20 ans	**Non déterminé**
Les travailleurs du nettoyage à sec *(chap. 2.2.28.1)*	**OUI (niveau de preuve 3) MODERE**	**Non déterminée (une seule étude suggérant une relation dose-effet entre cancer de la vessie et exposition au perchloréthylène) (niveau de preuve 4)**	**Non déterminé**
Viticulteurs *(chap. 2.2.28.2)*	**OUI (niveau de preuve 4) MODERE**	**Non déterminée**	**Non déterminé**

Tableau 19 (suite)

Groupe professionnel	Excès de risque	Relation dose-effet et durée d'exposition	Eléments relatifs à la latence
Les travailleurs en distillation du goudron *(chap. 2.2.13)*	**NON (niveau de preuve 3)**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs essence *(chap. 2.2.24)*	**NON (niveau de preuve 4)**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs des industries chimique et pharmaceutique (a) *(chap. 2.2.8)*	**Données insuffisantes pour statuer sur ces industries en général**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en laboratoires de recherche (a) *(chap. 2.2.10)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Travaux de revêtements routiers (a) *(chap. 2.2.22)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs utilisant des créosotes (a) *(chap. 2.2.15)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en production de carbures de calcium (a) *(chap. 2.2.16)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs de l'extraction d'huile de schiste (a) *(chap. 2.2.18)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en production de noir de carbone (a) *(chap. 2.2.19)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs en fabrication d'électrodes carbonées (a) *(chap. 2.2.20)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Les travailleurs de fabrication du coke (a) *(chap. 2.2.21)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**

Tableau 19 (suite)

Groupe professionnel	Excès de risque	Relation dose-effet et durée d'exposition	Eléments relatifs à la latence
Industrie des boulets de charbon (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Fabrication de disques en carbone (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Fabrication de pigeons d'argile (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Réfection de fours à cémentation (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Interventions sur des tuyaux d'adduction d'eau revêtus d'un vernis contenant des HAP (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**
Brasquage dans les fabriques d'aluminium (b) *(chap. 2.2.25)*	**Données insuffisantes pour statuer**	**Non déterminée**	**Non déterminé**

(a) : résultats des études publiées discordants

(b) : excès de risque de cancer de la vessie non document alors que des niveaux d'exposition significatifs aux nuisances cancérogènes vésicales sont connus.

Tableau 19. Synthèse des résultats de l'analyse de la littérature scientifique concernant l'identification de groupes à risque cancérogène pour la vessie, l'existence éventuelle d'une la relation dose-effet, de seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée. Classement par excès décroissant de risque de cancer de la vessie *(cf. chapitres 2.2.1 à 2.2.28 pour le détail des études)*.

2.3. Quelle est l'histoire naturelle de ces tumeurs : délai de survenue après le début et la fin de l'exposition, premières manifestations, évolution ?

Le signe clinique le plus fréquent des tumeurs de la vessie est l'hématurie macroscopique, souvent terminale, mais pouvant être totale, souvent isolée et indolore. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Dans 20% des cas, il existe des signes d'irritation vésicale, à type de pollakiurie, de mictions impérieuses et/ou de brûlures urinaires. Ces symptômes, en l'absence d'infection urinaire, doivent faire suspecter un carcinome in situ vésical (niveau de preuve 4) (268) ; (269). Plus rarement, c'est un envahissement loco-régional qui révèle une tumeur de la vessie et qui peut être responsable de douleurs lombaires, d'une anurie ou encore d'œdèmes des membres inférieurs. L'examen clinique est le plus souvent normal en cas de tumeur de la vessie d'infiltrant pas le muscle (palpation sus pubienne et touchers pelviens). En revanche, les touchers pelviens permettent d'apprécier le blindage pelvien lorsqu'il existe une infiltration évoluée du muscle vésical (268) ; (270) ; (271).

La cytologie et la cystoscopie sont les examens de référence pour la détection et la surveillance des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical, notamment de haut grade (269). La cystoscopie, réalisée en consultation sous anesthésie locale, permet de décrire la tumeur. Les autres examens complémentaires pouvant être utiles au diagnostic sont l'échographie vésicale (souvent insuffisante pour les tumeurs de petites tailles). L'uroscanner peut permettre de diagnostiquer une tumeur de la voie urinaire supérieure. L'IRM n'a pas d'indication dans la phase de diagnostic.

Le diagnostic est histologique, par analyse des copeaux de résection de la tumeur vésicale. Sur le plan anatomopathologique, environ 95% des cancers de la vessie sont des tumeurs épithéliales (qui comprennent les carcinomes à cellules transitionnelles ou carcinomes urothéliaux (95%), les carcinomes à cellules squameuses ou carcinomes épidermoïdes (3%) et les adénocarcinomes (2%)). Plus rarement (dans 5% des cas environ), il s'agit de tumeurs non épithéliales, représentées notamment par les sarcomes et les lymphomes. Le pronostic du cancer de la vessie dépend de son stade et de son grade. L'urothélium est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires, et un facteur de risque de cancer de la vessie l'est également pour les voies excrétrices supérieures. Quand une tumeur de la vessie est diagnostiquée, une tumeur de la voie excrétrice supérieure associée doit être systématiquement recherchée (272).

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) 2009 de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (273) prend en compte la profondeur de pénétration de la tumeur dans la paroi vésicale, le statut ganglionnaire loco-régional et la présence d'une seconde localisation à distance de la tumeur primitive (cf. tableau 20, page suivante).

On distingue ainsi 2 types de tumeurs vésicales :

– <u>les tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical</u> (TVNIM), appelées auparavant « tumeurs superficielles », qui regroupent les carcinomes papillaires non invasifs (Ta), les carcinomes *in situ* « plans » (Tis) et les tumeurs T1, qui envahissent le chorion, mais qui respectent le muscle de la paroi vésicale ;

– <u>les tumeurs infiltrant le muscle vésical</u> (TVIM), appelées auparavant « tumeurs infiltrantes », qui regroupent les tumeurs atteignant au moins le muscle vésical (T2-T3-T4 de la classification TNM).

Tumeur primitive			
Tx		Tumeur primitive non évaluable	
Tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM)			
T0		Tumeur primitive non retrouvée	
Ta		Carcinome papillaire non invasif	
Tis		Carcinome *in situ* « plan »	
T1		Tumeur envahissant le chorion	
Tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM)			
T2		Tumeur envahissant la musculeuse	
	T2a		Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
	T2b		Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3		Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
	T3a		Envahissement microscopique
	T3b		Envahissement extra-vésical macroscopique
T4		Tumeur envahissant une structure péri-vésicale	
	T4a		Tumeur envahissant la prostate, l'utérus ou le vagin
	T4b		Tumeur envahissant la paroi pelvienne ou abdominale
Adénopathies régionales (pelviennes)			
Nx		Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N0		Pas de métastase ganglionnaire	
Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés :			
N1		Un seul ganglion atteint	
N2		Plusieurs ganglions atteints	
Atteinte des ganglions de l'iliaque commune :			
N3		Un ou plusieurs ganglions	
Métastases à distance			
M0		Absence de métastase	
M1		Métastase à distance	

Tableau 20. Classification TNM 2009 pour le cancer de la vessie.

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont 2 critères fondamentaux dans la prise en charge des tumeurs de la vessie. La référence actuelle pour le « grading » des tumeurs urothéliales est la classification OMS 2004 (274). Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 (268) ; (269) et semble plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux (schéma 1, page suivante).

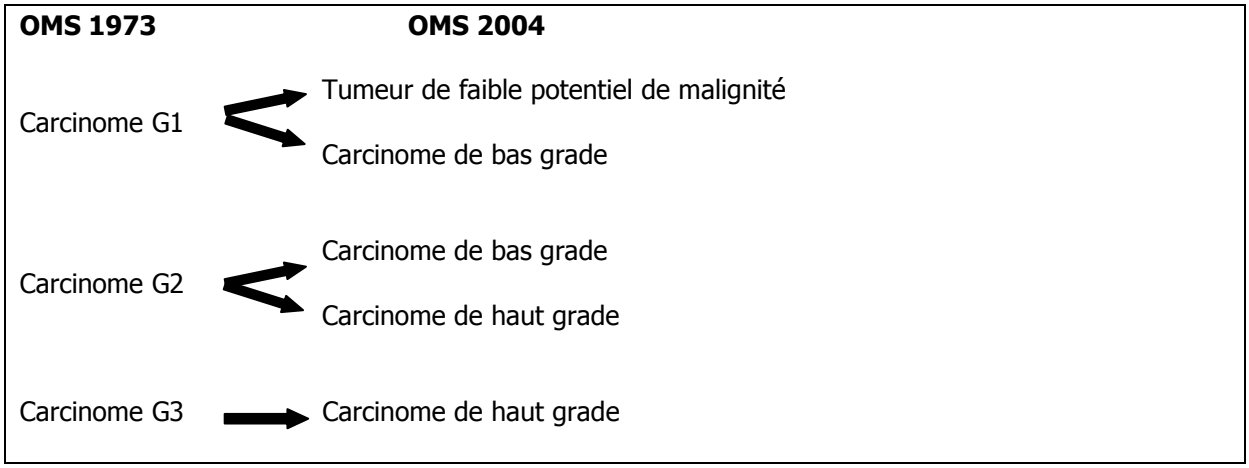

Schéma 1. Grades histopathologiques OMS 1973 et 2004 des tumeurs de la vessie (d'après Pfister *et al.*, 2010 (269)).

Lors du diagnostic initial, 75 à 85% des tumeurs sont des TVNIM. Par ailleurs, 60 à 70% des lésions récidiveront la première année et 10 à 20% progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (268) ; (269) ; (275). En s'appuyant sur les données de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), certains auteurs (276) ont développé des tables prédictives de récidive et de progression des TVNIM, en utilisant 6 critères pronostiques : le nombre de tumeurs, leur taille, le nombre de récidives, le stade T, la présence éventuelle de carcinome *in situ*, et le grade tumoral. À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récidive et de progression (cf. tableau 21). Ce calcul peut être effectué sur un site internet d'accès gratuit (http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

	Facteur	Récidive	Progression
Nombre de tumeurs	unique	0	0
	2 à 7	3	3
	> 7	6	3
Taille de la tumeur	< 3 cm	3	3
	≥ 3 cm	3	3
Récidives	1er épisode	0	0
	≤ 1 récidive/an	2	2
	> 1 récidive/an	4	2
Stade T	Ta	0	0
	T1	1	4
Carcinome in situ	absence	0	0
	Présence	1	6
Grade (classification OMS 1973)	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Score total		**0-17**	**0-23**

Tableau 21. Tables de l'EORTC pour la prédiction de la récidive et de la progression des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle, d'après Sylvester *et al.*, 2006 (276).

Même si des publications plus anciennes ont mis en évidence des temps de latence après le début de l'exposition à un agent cancérogène vésical de 15 ans environ (13) ; (14), celui-ci est estimé entre 14 à 26 ans (277) et dans la majorité des cas les tumeurs urothéliales apparaissent après l'âge de 60 ans (278) ; (275). Le temps de latence de survenue d'un cancer de la vessie après le début de l'exposition à un agent cancérogène semble rarement inférieur à 20 ans (279).

L'incidence de l'envahissement ganglionnaire dans les cancers de la vessie est comprise entre 5% et 20% dans les stades pT1, et entre 50% et 60% pour les pT3-4 (268) ; (280).
Le stade T de la tumeur et le stade ganglionnaire N sont les principaux facteurs pronostiques.
Le risque de progression et de décès des TVNIM à 20 ans est relativement modéré, mais significativement plus élevé pour les tumeurs superficielles avec infiltration profonde du chorion, surtout si elles présentent des caractéristiques histologiques et biologiques de degré de malignité élevé. On estime globalement que 30% des tumeurs micro-infiltrantes (T1) vont progresser et mener vers un cancer infiltrant et/ou un décès au cours des trois ans qui suivent leur diagnostic (281).

La survie à 5 ans des patients atteints d'une TVNIM est estimée à 70%, alors qu'elle n'est de que de 40% pour les TVIM et de moins de 30% en cas de tumeur métastatique (American College of Surgeons. Commission on Cancer National Database. http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html).
Ainsi, dans une étude ayant inclus 1054 patients cystectomisés, la survie sans maladie à 5 ans des patients sans atteinte ganglionnaire était de 89% si la tumeur restait limitée à la vessie (stade T2) contre 50-62% si la tumeur s'étendait au-delà (stades T3 ou T4). De plus, la survie à 5 ans des 24% de patients présentant une atteinte ganglionnaire n'était que de 35% (282).

Histoire naturelle du cancer de la vessie

1°) Lors du diagnostic initial, 75 à 85% des tumeurs de la vessie sont des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (niveau de preuve 2).

2°) 60 à 70% des lésions tumorales vésicales diagnostiquées récidiveront la première année et 10 à 20% progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (niveau de preuve 2).

3°) L'urothélium est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires, et un facteur de risque de cancer de la vessie l'est également pour les voies excrétrices supérieures. Ainsi, lorsqu'une tumeur de la vessie est diagnostiquée, une tumeur de la voie excrétrice supérieure associée doit être systématiquement recherchée (niveau de preuve 1).

4°) Les critères pronostiques des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical sont : le nombre de tumeurs, leur taille, le nombre de récidives, le stade T, la présence éventuelle de carcinome *in situ*, et le grade tumoral.

5°) Le temps de latence après le début de l'exposition à un agent cancérogène vésical est rarement inférieur à 20 ans (niveau de preuve 2). Dans la majorité des cas les tumeurs urothéliales apparaissent après l'âge de 60 ans (niveau de preuve 1).

6°) La survie à 5 ans des patients atteints d'une tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) est estimée à 70%, alors qu'elle n'est de que de 40% pour les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM) et de moins de 30% en cas de tumeur métastatique.

2.4. Quels sont les traitements de ces tumeurs ? En quoi sont-ils susceptibles de modifier l'évolution de la maladie et quel est le bénéfice attendu d'un diagnostic précoce ?

2.4.1. Les traitements des tumeurs de la vessie

L'analyse de la littérature concernant les traitements des tumeurs de la vessie nous a permis d'identifier plusieurs guidelines et recommandations (283), (284), (285), (286), (287), (288) dont les plus récents sont un guidelines de l'ESMO (289) et une recommandation de la HAS, publiés chacun en mai 2010.

Le traitement des cancers de la vessie varie en fonction du caractère infiltrant de la tumeur, mais également en fonction de son risque de récidive et de progression.

2.4.1.1. *Le traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM)*

Parmi les tumeurs superficielles (c'est-à-dire n'infiltrant pas le muscle), il existe 3 catégories selon le risque de récidive et de progression, comme le montre le tableau suivant :

Risque faible	Ta unique, de bas grade ou LMP* (grades 1 et 2) et diamètre < 3 cm et non récidivée
Risque intermédiaire	- Ta de bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocal et/ou récidivante - T1 de bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 3) - T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante - CIS (carcinome *in situ*)

**LMP : *Low Malignancy Potential* (tumeur à faible potentiel de malignité).

Tableau 22. Estimation du risque de récidive et de progression d'après Pfister *et al.*, 2010 (269).

● La résection transurétrale de vessie (RTUV) (traitement initial)

C'est le premier temps du traitement des tumeurs non infiltrantes de vessie. Elle est réalisée sous anesthésie loco-régionale ou générale. Cette résection doit être profonde, comportant le plan musculaire (268). La relecture anatomopathologique des lames est souhaitable et ce d'autant que la tumeur est agressive (T1 haut grade (G3)). Une résection endoscopique de réévaluation, effectuée dans les 15 jours à 1 mois après la résection endoscopique initiale est fortement recommandée en cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, volumineuse et/ou multifocale (268).

● Les instillations endovésicales (traitement adjuvant)

Immédiatement après la RTUV, une instillation postopératoire systématique de Mitomycine C est recommandée, en respectant ses contre-indications (en particulier l'hématurie et la perforation vésicale). Cette instillation postopératoire précoce (dite IPOP) est réalisée préférentiellement dans les 6 premières heures et au plus tard dans les 24 heures qui suivent la RTUV. Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres (290). L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récidive tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multi-focale (291).

En complément, un traitement par instillations endovésicales hebdomadaires peut être nécessaire selon le risque de récidive et de progression. Elles sont réalisées soit par chimiothérapie locale (Mitomycine C), soit par immunothérapie (Bacille de Calmette et Guérin – BCG). Pour les instillations de Mitomycine C, le traitement classique est de 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg, suivies ou non d'instillations mensuelles (269).

L'immunothérapie par le BCG n'est débutée que 4 à 6 semaines après le dernier acte endoscopique en l'absence de toute hématurie macroscopique et d'infection urinaire (269). Toute immunothérapie par le BCG doit être précédée d'une RTUV complète et une réévaluation endoscopique est parfois souhaitable et peut être effectuée un mois après la résection initiale, et avant la mise en place du traitement par BCG, afin d'éliminer dans certains cas le risque de sous-stadification tumorale et de procéder à la résection complémentaire d'une éventuelle maladie résiduelle (268). Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires (suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique), complété par 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt. Un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 ans selon la tolérance au traitement (269).

En fonction de l'histologie de la RTUV, la prise en charge thérapeutique est discutée selon le risque estimé de récidive et/ou de progression tumorale, selon le tableau suivant :

Risque faible	• **Surveillance simple**
Risque intermédiaire	• **Instillations hebdomadaires de Mitomycine (MMC)** sur 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Il n'y a pas d'indication à prolonger les instillations au-delà de ces 8 semaines. • Le BCG peut être discuté comme une alternative aux instillations de MMC ou en cas d'échec du traitement par la Mitomycine.
Risque élevé	• **Instillations endovésicales de BCG** (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, un traitement d'entretien est recommandé. • En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale est le traitement de choix. • Après la RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes à haut risque de progression.

Tableau 23. Prise en charge des tumeurs non infiltrantes de vessie après RTUV et IPOP selon le risque de récidive et progression (269).

2.4.1.2. ***Le traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical, non métastatiques***

● Chirurgie

La cystectomie est le traitement de première intention des tumeurs infiltrant le muscle. Elle est réalisée au plus tard dans les 3 mois suivant le diagnostic. L'intervention doit comprendre un curage ganglionnaire pelvien étendu et bilatéral.

Chez l'homme, l'intervention comprend aussi l'ablation de la prostate et des vésicules séminales (cystoprostatectomie). Une urétrectomie complémentaire est parfois nécessaire, en cas d'atteinte de l'urètre. Chez la femme, l'intervention est habituellement une pelvectomie antérieure, avec une hystérectomie totale. La continuité urinaire est ensuite rétablie par une dérivation urinaire interne ou externe.

● Chimiothérapie

▪ *Néoadjuvante* : peut être parfois discutée pour obtenir une réduction du volume tumoral avant l'intervention. La chimiothérapie repose alors, en l'absence de contre-indication, sur une polychimiothérapie à base de cisplatine (notamment selon le schéma MVAC, associant méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine).

▪ *Adjuvante* : elle se discute après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète, en cas de facteurs de mauvais pronostic à l'histologie (envahissement ganglionnaire, atteinte de la graisse périvésicale, présence d'emboles vasculaires).

▪ *Post-opératoire de rattrapage* : discutée après une exérèse chirurgicale incomplète ou impossible. Une irradiation associée peut également être envisagée.

● Radiothérapie concomitante

Pour un stade T2, un traitement à visée conservatrice et curative par radio-chimiothérapie peut être proposé comme alternative à la cystectomie, en l'absence de carcinome *in situ* et d'urétéro-hydronéphrose. Il est en particulier indiqué en cas de contre-indication à la cystectomie ou de refus du patient à une chirurgie. En cas de réponse incomplète à la radio-chimiothérapie après réévaluation histologique intermédiaire par RTUV, une cystectomie de rattrapage pourra être discutée.

La radiothérapie est réalisée par une technique d'irradiation conformationnelle 3D. Les fractionnements et étalements habituels sont de 1,8 à 2 Gy par séance, à raison de 5 séances par semaine. Les doses habituelles pour le pelvis (vessie, aires ganglionnaires ilio-obturatrices et iliaques externe) sont de 40 à 50,4 Gy. Après réévaluation, en cas de réponse complète, un complément localisé de 10 à 20 Gy peut être recommandé (après éventuellement interruption de 3 à 4 semaines). En l'absence de contre-indication, la chimiothérapie standard concomitante est à base de cisplatine.

2.4.1.3. ***Le traitement des tumeurs de la vessie métastatiques***

Le traitement de référence de ce type de tumeurs repose sur la chimiothérapie à base de cisplatine. En l'absence de contre-indication, le cisplatine est associé à une combinaison de doxorubicine, vinblastine et méthotrexate (M-VAC) ou à la gemcitabine.

Une évaluation grâce à un scanner thoraco-abdomino-pelvien de la réponse au traitement est recommandée 2 mois après l'initiation de la chimiothérapie, en utilisant des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), permettant un suivi standardisé de l'évolution d'une tumeur solide dans le temps (à partir d'une imagerie de référence, la mesure répétée du diamètre des lésions tumorales permet notamment d'évaluer la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie ou encore de dépister une éventuelle progression de la maladie).

En cas de progression de la tumeur, une 2ème ligne de chimiothérapie peut être envisagée et en cas de stabilisation prolongée de la maladie par la chimiothérapie, une chirurgie ou une irradiation des métastases peuvent être discutées.

Le recours à une cystectomie à visée symptomatique (dite de propreté) est exceptionnel. Il est décidé en fonction de l'évolution locorégionale.

En cas de maladie symptomatique, une radiothérapie palliative peut être proposée.

2.4.2. Modifications de l'évolution de la maladie en fonction du(des) traitement(s) et bénéfice(s) attendu(s) d'un diagnostic précoce

2.4.2.1. *Modification de l'évolution de la maladie en fonction du(des) traitement(s)*

● Pour les TVNIM

La RTUV (résection transurétrale de vessie) constitue le premier temps du traitement des TVNIM. En cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, de tumeur volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines améliore la réponse des patients au traitement endo-vésical, réduit la fréquence des récidives et pourrait retarder la progression de la tumeur (Niveau de preuve 2) (268) ; (292).

L'IPOP augmente l'intervalle libre sans récidive (niveau de preuve I) (293) ; (291) ; (294). Sans cette instillation le risque de progression à 5 ans reste de 7,1% et de décès par tumeur à 10 ans de 4,3% (268).

D'autre part, lorsqu'une deuxième RTUV est réalisée avant d'envisager un traitement conservateur par BCG pour les patients présentant des résections incomplètes, des tumeurs multifocales, du Cis associé, une tumeur du dôme ou de la face antérieure de la vessie (295), il existe une diminution de la fréquence de progression par 4 (niveau de preuve IV).

● Pour les TVIM

La cystectomie totale est le traitement de référence des tumeurs infiltrantes de la vessie, avec des survies globales et spécifiques à 5 ans pour les tumeurs ≤ pT2b N0 variant de 53 à 89% et pour les tumeurs ≥ pT3a N0 de 31 à 71% (268).

Une méta-analyse (296) a montré que la chimiothérapie néo adjuvante apportait une amélioration de la survie globale d'environ 5% (niveau de preuve 2). Concernant la chimiothérapie adjuvante, certaines études suggèrent une amélioration de la survie pour les patients à haut risque (T3-T4) (297) ; (298) ; (299).

2.4.2.2. *Bénéfice(s) attendu(s) d'un diagnostic précoce et du dépistage*

● Bénéfices attendus du diagnostic précoce du cancer de la vessie

Les tumeurs papillaires de vessie de bas grade ont un faible potentiel infiltratif et métastatique (300) mais en revanche, les cancers de la vessie infiltrant d'emblée le muscle, de haut grade, ont un mauvais pronostic, le décès survenant dans la majorité des cas dans les 2 ans, en l'absence de traitement (301).

Le diagnostic précoce, notamment des tumeurs de la vessie de haut grade, avant qu'elles ne deviennent invasives (c'est-à-dire le diagnostic à un stade inférieur au stade T1) améliore le pronostic de cette maladie (268) ; (281) ; (302) ; (303) ; (304). En moyenne, les patients qui attendent plus de 3 mois entre le diagnostic de tumeur infiltrant le muscle et la cystectomie radicale ont un taux de mortalité augmenté de 20 à 90% et un risque de progression de la maladie augmenté de 7,8 à 60% (305) ; (306). D'autre part, dans une étude réalisée récemment (307), les auteurs ont identifié 29740 patients qui avaient présenté une hématurie dans l'année ayant précédé le diagnostic de cancer de la vessie et les ont regroupés en fonction du délai entre l'hématurie et le diagnostic de cancer. L'analyse

statistique a été menée en utilisant un modèle de Cox, avec ajustement en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge. Il s'avère que les 2084 patients dont le délai entre l'hématurie et le diagnostic était de plus de 9 mois avaient un risque de décès significativement plus important que les patients dont le diagnostic avait été posé dans les 3 mois (RR= 1.34 [IC 95%, 1.20-1.50]). Ce risque était très peu diminué après ajustement sur le stade et le grade tumoral (RR= 1.29 [IC 95%, 1.14-1.45]).

● Bénéfices attendus du dépistage du cancer de la vessie

◊ Etudes randomisées :

Nous n'avons pas retrouvé, après analyse de la littérature scientifique, d'études randomisées évaluant l'intérêt du dépistage du cancer de la vessie.

◊ Etudes prospectives :

Une étude pilote sur le dépistage du cancer de la vessie (308) a inclus 1575 hommes âgés de plus de 50 ans, sans facteur de risque particulier, ni antécédents d'hématurie, d'affections à l'origine d'hématuries, de radiothérapie pelvienne. Ces sujets ont bénéficié de recherches répétées d'hématurie microscopique, à leur domicile, pendant plus d'un an (un premier protocole, réalisé en 1987 parmi 235 hommes a consisté à réaliser un test quotidien pendant 5 jours, puis un test hebdomadaire pendant 51 semaines, et un 2ème protocole, réalisé de 1989 à 1992, a consisté à réaliser un test par jour pendant 14 jours, puis, en cas d'absence d'hématurie, un test quotidien pendant 14 jours, 9 mois plus tard). Parmi ces sujets, ceux chez lesquels a été dépisté un cancer de la vessie ont été comparés à 511 patients non dépistés, chez lesquels un cancer de la vessie venait d'être découvert (les données concernant ces patients ont été obtenues à partir d'un registre de cancers du Wisconsin). Parmi les 1575 sujets, 21 (1.3%) cancers ont été dépistés. Parmi les 2 groupes (dépisté et non dépisté) la proportion de tumeurs de bas grades et de hauts grades n'était pas significativement différente (55% et 45% respectivement), mais la proportion de tumeurs infiltrantes (10%) parmi les sujets dépistés était significativement inférieure à celles des sujets non dépistés (60%, p=0.002). Après 14 ans de suivi (309), aucun des sujets dépistés n'était décédé, alors que 20.4% des sujets non dépistés étaient décédés de leur cancer de la vessie (p=0.01), ce qui représentait un taux de mortalité par cancer de la vessie significativement inférieur dans le groupe dépisté. Cependant, cette étude n'a pas inclus de sujets non dépistés, le nombre de cancers de la vessie dans le groupe dépisté était relativement faible et aucun ajustement n'a été effectué quant à d'éventuels facteurs de confusion.

Même si cette étude pourrait suggérer que le dépistage du cancer de la vessie améliore la survie, il se peut que le taux de mortalité significativement inférieur dans le groupe dépisté soit en rapport avec un biais d'avance au diagnostic (et non une diminution de la mortalité spécifique par cancer de la vessie dans le groupe dépisté).

Dans une autre étude de cohorte, (310), les auteurs ont analysé le devenir de 17 hommes chez lesquels un cancer de la vessie avait été détecté au cours d'un programme de dépistage ayant inclus 2356 hommes âgés de 60 ans et plus avaient été inclus. Ces sujets avaient bénéficié d'une recherche d'hématurie à la bandelette urinaire. Parmi ces sujets, 474 (20%) ont eu un résultat positif, dont 317 ont accepté de réaliser d'autres investigations. Un cancer de la vessie a été suspecté chez 21 sujets mais confirmé après réexamen anatomopathologique chez seulement 17 sujets. A la date de leur diagnostic, tous les cancers dépistés étaient superficiels. Parmi les 8 sujets présentant des tumeurs bien différenciées, aucune tumeur n'avait envahi le muscle vésical 7 ans après le diagnostic. Parmi les 9 sujets avec des grades élevés au diagnostic, 3 sont décédés de leur cancer de la vessie dans les 7 ans ayant suivi le diagnostic, 3 sont décédés d'une autre cause et 2 sujets ont présenté une progression vers l'infiltration du muscle vésical. Les conclusions de cette étude sont limitées du fait de l'absence de groupe témoin et du faible nombre de cas de cancers.

◊ Etudes rétrospectives :

Une étude rétrospective avec des témoins historiques a été réalisée au Québec (311) dans une cohorte de travailleurs de l'industrie de l'aluminium ayant été exposés entre 5 et 10 ans à des émanation de brais de houille. Dans cette étude rétrospective, les auteurs ont comparé les caractéristiques de 30 sujets pour lesquels le diagnostic de cancer de la vessie avait été posé, et qui avaient bénéficié d'un dépistage par cytologies urinaires annuelles de 1980 à 1986, à celles de 49 sujets « témoins historiques », ayant présenté un cancer de la vessie entre 1970 et 1979, sans avoir

jamais bénéficié d'aucun test de dépistage. Il existait un nombre plus important de stades précoces parmi les sujets dépistés (77% vs 67%), de façon non-significative, ainsi qu'une augmentation non significative de la survie dans le groupe dépisté (RR=0.54, IC 95% [0.20-1.48]).

Un panel d'experts internationaux (International Consensus Panel on cytology and bladder tumor markers) réunis en 2005 (312) **avait alors conclu que le dépistage de masse du carcinome vésical ne constituait pas un objectif de santé publique**. En effet, en raison de la relativement faible prévalence du cancer vésical en population générale, le dépistage entraînerait trop de faux positifs, à l'origine d'examens invasifs, et d'un coût supplémentaire (312) ; (313) ; (310) ; (314).

En revanche, les experts ont précisé que **le dépistage individuel, chez des patients à risque (fumeurs, exposition professionnelle, susceptibilité génétique) pouvait être envisagé, en utilisant tout particulièrement les marqueurs urinaires associés ou non à la cytologie conventionnelle**.

Une étude pilote a été récemment mise en place afin de déterminer la faisabilité d'un programme de dépistage du cancer de la vessie : il s'agit du Bladder Cancer Urine Marker Project (BLU-P) (301) (www.blu-project.org). Cette étude pilote va évaluer l'intérêt de l'utilisation de différents marqueurs urinaires et techniques de biologie moléculaire pour le dépistage du cancer de la vessie. Jusqu'à présent 1611 hommes âgés de 50 à 75 ans ont été inclus dans cette étude, sur les 22500 sujets à inclure au total. Ces sujets doivent réaliser chaque jour, pendant 14 jours consécutifs un test de recherche d'hémoglobine dans les urines, à leur domicile (dipstick). En cas de test positif, le sujet bénéficie d'un prélèvement sanguin et d'un prélèvement urinaire. Les tests NMP22, FGFR3, méthylation par Mlpa et l'analyse de microsatellites sont réalisés. Si au moins 1 de ces 4 tests est positif, une cystoscopie sera réalisée.

Intérêts du dépistage ciblé et du dépistage du cancer de la vessie

1°) Le diagnostic du cancer de la vessie à un stade précoce est associé à une amélioration du pronostic de la maladie, avec une diminution du risque de décès par cancer de la vessie (niveau de preuve 2).

2°) D'après les éléments de la littérature internationale sur ce sujet, le dépistage du cancer de la vessie en population générale n'est pas recommandé, du fait notamment de la faible prévalence de la maladie (niveau de preuve 1).

3°) Les résultats des rares études de dépistage des cancers de la vessie suggèrent qu'il permet de diagnostiquer ces cancers à un stade plus précoce (niveau de preuve 4). De ce fait, ce dépistage pourrait être associé à une diminution de la mortalité spécifique par cancer de la vessie, mais cette hypothèse reste à démontrer.

4°) Il n'existe pas d'études s'appuyant sur des effectifs suffisants pour évaluer l'intérêt du dépistage du cancer de la vessie dans les populations à risque (fumeurs et/ou expositions professionnelles à des cancérogènes pour la vessie).

5°) D'après un panel d'experts internationaux (International Consensus Panel on cytology and bladder tumor markers) réunis en 2005, dans la mesure où la fréquence attendue du cancer de la vessie est plus élevée dans les populations à haut risque, un dépistage ciblé mérite d'être discuté dans ces populations (avis d'experts).

3. Quels sont les outils du dépistage ciblé des tumeurs de la vessie ? Pour chacun d'entre eux, préciser la sensibilité, la spécificité (si possible, les valeurs prédictives positive et négative), la disponibilité, l'acceptabilité, les effets indésirables et le coût.

3.1. La recherche d'hématurie par bandelette urinaire réactive (*dipstick*)

L'hématurie microscopique est le signe le plus fréquemment observé chez les sujets présentant une tumeur de la vessie, mais elle peut avoir de nombreuses autres causes (inflammation, infection…) (315) ; (316). Cette recherche se fait à partir d'un prélèvement d'urines mictionnelles grâce à la recherche d'hémoglobine par bandelette réactive (*dipstick*), technique rapide et facile (317). Le dosage peut s'effectuer au domicile et le résultat est connu en quelques secondes. Il s'agit d'un examen simple, ne nécessitant aucune préparation particulière, non invasif, ne posant aucun problème d'acceptabilité et n'entraînant pas d'effet indésirable.

Cet examen complémentaire est réglementairement prévu par l'arrêté du 5 avril 1985 précédemment cité, dans le cadre de la surveillance médicale à mettre en œuvre par le médecin du travail chez les sujets exposés aux amines aromatiques. En effet, cet arrêté préconise notamment la recherche d'hématurie à la bandelette urinaire, tous les 6 mois, chez ces sujets tout au long de l'activité professionnelle et au-delà chez les salariés ayant été exposés au moins 30 ans.

● Principe du test

Ce test détecte la présence d'hème dans les urines grâce aux propriétés peroxydasiques de l'hémoglobine.

● Performances

La sensibilité de la recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive pour le diagnostic de cancer vésical avait été estimée par plusieurs études entre 90 et 95% (318) ; (308) ; (319) ; (320) ; (321). Néanmoins, des études plus récentes mettent en évidence une sensibilité moins importante, comprise entre 46 et 74% (322), (323), (324) ; (325) ; (326). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les études les plus anciennes ont tenu compte d'examens répétés (1 par jour pendant 14 jours) pour évaluer la sensibilité de cette technique. En effet, en raison du caractère intermittent de l'hématurie, la répétition du test augmente sa sensibilité. La spécificité de la recherche d'hématurie par bandelette urinaire réactive est comprise, selon les études, entre 51 et 84% (cf tableau 24). Sa valeur prédictive positive est faible, estimée entre 5 et 8% selon les études (318) ; (308) ; (319); (321).

Référence	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Bhuiyan *et al.*, 2003 (322)	47.0	82.0
Boman *et al.*, 2002 (323)	47.0	84.0
Halling *et al.*, 2002 (325)	74.0	51.0
Parekattil *et al.*, 2003 (327)	92.6	51.8
Saad *et al.*, 2002 (328)	50.0	54.0
Schroeder *et al.*, 2004 (324)	50.8	78.2

Tableau 24. Sensibilité et spécificité de recherche d'hémoglobine dans les urines par bandelette urinaire réactive, pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

Une étude récente (329) a été menée afin de déterminer la valeur prédictive positive de la recherche d'hématurie pour le dépistage du cancer de la vessie, et son influence sur les tests basés sur la recherche de marqueurs tumoraux. Les auteurs ont inclus, de 2003 à 2010, 1323 hommes ayant été exposés professionnellement aux amines aromatiques. Chaque sujet inclus a bénéficié d'une cytologie urinaire, d'un test NMP22 et d'une technique FISH (cf paragraphe 3). La recherche d'hématurie a été réalisée au moyen de bandelettes urinaires sur les 5315 prélèvements d'urine recueillis et a été suivie

d'une recherche systématique de globules rouges au microscope. Quinze cas de cancers de la vessie ont été détectés. La valeur prédictive positive de l'hématurie microscopique n'était que de 1.2%. Cette hématurie microscopique n'était pas liée de façon significative au cancer de la vessie (RR=0.72, IC 95% [0.11-4.78]).

● Coût

Très faible : une bandelette urinaire réactive coûte environ 10 à 25 centimes d'euro.

Recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire

1°) La sensibilité de la recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est moyenne, estimée entre 46 et 74% selon les études mais augmente à plus de 90% en cas de répétition du test sur plusieurs jours (niveau de preuve 2).

2°) La spécificité de la recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est moyenne, estimée entre 51 et 84% selon les études (niveau de preuve 2).

3°) C'est un test utilisable en consultation. Le résultat est connu au bout de quelques secondes.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen peu coûteux.

3.2. La cytologie urinaire (cytodiagnostic urinaire)

Cet examen complémentaire est réglementairement prévu par l'arrêté du 5 avril 1985, qui préconise notamment la réalisation d'une cytologie urinaire, tous les 6 mois, chez les sujets exposés aux amines aromatiques, tout au long de l'activité professionnelle et au-delà chez les salariés ayant été exposés au moins 30 ans.

● Principe du test

L'examen cytologique des urines a pour but de détecter des cellules tumorales provenant d'une tumeur des voies excrétrices urinaires, desquamant dans les urines (330). L'idéal est de recueillir des urines émises lors de la miction (en dehors des urines du matin qui ont stagné toute la nuit dans la vessie). Il s'agit d'un examen simple, ne nécessitant aucune préparation particulière, non invasif, ne posant aucun problème d'acceptabilité et n'entraînant pas d'effet indésirable.

● Performances

Il s'agit d'un examen peu sensible pour le diagnostic des tumeurs de bas grades, mais très spécifique, notamment pour le diagnostic des tumeurs de hauts grades.

En janvier 2010, le NIHR (National Institute for Health Research) a publié, dans le cadre de son programme HTA (Health Technology Assessment) une revue systématique de la littérature en rapport avec plusieurs tests diagnostiques du cancer de la vessie (331). Concernant la cytologie urinaire, les auteurs ont inclus 56 études, dont 47 études transversales et 9 études cas-témoins (parmi ces études, 11 étaient multicentriques). Le nombre total de sujets inclus dans ces études était de 22260. La sensibilité de la cytologie urinaire (pour tous grades et stades tumoraux confondus) a été évaluée, dans cette revue de la littérature, à 44% [IC 95%, 38-51] et sa spécificité, très bonne, a été évaluée à 96% [IC 95%, 94-98] (331). La valeur prédictive positive a été estimée à 80% et la valeur prédictive négative à 80% également. Des résultats comparables ont été constatés dans d'autres études ((330) ; (332) ; (333) ; (334) ; (335) ; (322) ; (323) ; (336) ; (337) ; (338)), et notamment dans 2 études récentes publiées en 2010 (334) et en 2011 (333) où la sensibilité de la cytologie urinaire a été évaluée respectivement à 46 et 38%, et où la spécificité de cette technique a été évaluée à 98% dans les 2 études *(niveau de preuve 1)*.

Le tableau 25 synthétise les sensibilités et spécificités de la cytologie urinaire pour le diagnostic du cancer de la vessie, obtenues dans des études réalisées à partir de 2000, ayant inclus au moins 85 sujets.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Casetta *et al.*, 2000 (339)	196	73	80
Chahal *et al.*, 2001 (340)	211	24	97
Giannopoulos *et al.*, 2000 (341)	147	38	92
Grossman *et al.*, 2005 (342)	1287	16	99
Gutierrez Banos *et al.*, 2001 (343)	150	70	93
Halling *et al.*, 2000 (344)	118	58	98
Karakiewicz *et al.*, 2006 (345)	2542	45	95
Kumar *et al.*, 2006 (346)	131	41	96
Lahme *et al.*, 2001 (347)	109	45	93
Lee *et al.*, 2001 (348)	106	56	89
Lodde *et al.*, 2003 (349)	225	41	94
May *et al.*, 2007 (350)	166	71	84
Meiers *et al.*, 2007 (351)	624	73	87
Messing *et al.*, 2005 (352)	326	23	93
Mian *et al.*, 2003 (353)	181	45	94
Miyanaga *et al.*, 2003 (354)	137	7	98
Piaton *et al.*, 2003 (355)	651	62	85
Ponsky *et al.*, 2001 (356)	608	62	85
Poulakis *et al.*, 2001 (357)	739	62	96
Saad *et al.*, 2002 (328)	120	48	87
Takeuchi *et al.*, 2004 (358)	669	44	100
Talwar *et al.*, 2007 (359)	196	21	99
Tetu *et al.*, 2005 (360)	870	29	98
Tritschler *et al.*, 2007 (361)	85	44	78

Tableau 25. Sensibilité et spécificité de la cytologie urinaire pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010 (331)).

La cytologie urinaire est particulièrement performante en présence d'un carcinome in situ. En effet, les cellules desquament facilement et un certain nombre d'entre elles sont visiblement carcinomateuses. La sensibilité de la cytologie urinaire est alors comprise entre 70 et 90% (362) ; (363) et sa spécificité, excellente, est supérieure à 90%. Ces résultats sont confirmés par la revue de la littérature précédemment citée (331) : à partir de 17 études (6870 patients) les auteurs ont constaté que la sensibilité de la cytologie urinaire en cas de carcinome in situ était de 78% en moyenne. Le diagnostic cytologique peut, dans ce cas, précéder les anomalies cystoscopiques.

De même, en présence d'un carcinome de haut grade (G3), caractérisé par la présence de cellules néoplasiques et ayant tendance à desquamer en grand nombre, les performances de la cytologie urinaire sont également très bonnes, avec une sensibilité comprise entre 70 et 90% et une spécificité supérieure à 90% (331) ; (362).

En revanche, pour les carcinomes de bas grade (G1) n'ayant que peu d'atypies nucléaires, il peut être difficile pour le pathologiste de faire la différence avec un aspect irritatif. Si la tumeur est de faible volume, elle peut même passer inaperçue. La cytologie urinaire, dans ce contexte, est donc très peu performante, avec une sensibilité de 20% environ (362).

● <u>Disponibilité</u>

Une bonne interprétation de cet examen nécessite un pathologiste expérimenté dans le domaine de la cytologie urinaire. Le prélèvement urinaire doit être de bonne qualité (urines mictionnelles de la journée et, chez la femme, toilette du méat urétral pour éviter la contamination par des cellules des voies génitales), et transporté dans de bonnes conditions (dans la journée, sinon une préfixation par urine-fixateur est impérative). Avant l'examen au microscope par le pathologiste, les cellules doivent être colorées (coloration de Papanicolaou). Il est nécessaire d'attendre au moins une journée avant de connaître le résultat.

La qualité et l'interprétation de cet examen dépendent beaucoup du pathologiste, qui doit être expérimenté dans le domaine de la cytologie urinaire (364). Ainsi, la spécificité de cet examen peut atteindre 100% lorsqu'il est réalisé par un pathologiste entraîné, et ce d'autant que la tumeur est de haut grade (364).

● Coût

Faible : 28 € (cotation sécurité sociale, mai 2010)

Cytologie urinaire

L'utilisation de la cytologie urinaire est prévue réglementairement (arrêté du 5 avril 1985), tous les 6 mois, chez les sujets exposés aux amines aromatiques, tout au long de l'activité professionnelle et au-delà chez les salariés ayant été exposés au moins 30 ans.

1°) La sensibilité de la cytologie urinaire (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est médiocre, évaluée à 44% [IC 95%, 38-51] (niveau de preuve 1) mais grade dépendante. En revanche, c'est l'examen dont la sensibilité est la meilleure pour le carcinome in situ et les tumeurs de la vessie de haut grade (égale en moyenne à 80% dans ces cas) (niveau de preuve 1).

2°) La spécificité de la cytologie urinaire (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est très bonne, évaluée à 96% [IC 95%, 94-98] (niveau de preuve 1).

3°) C'est un test de laboratoire non utilisable en consultation. La qualité et l'interprétation de cet examen dépendent beaucoup du pathologiste, qui doit être expérimenté dans le domaine de la cytologie urinaire.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen peu coûteux.

3.3. Les marqueurs urinaires

De nombreux tests à visée diagnostique et/ou de surveillance sont décrits dans la littérature, mais il convient de différencier les tests commercialisés ou ayant été commercialisés (NMP22 Bladder Check Test, uCyt+, Accu-Dx, UroVysion), utilisables en consultation ou non, et les tests encore actuellement du domaine de la recherche (dosage des cytokératines urinaires, dosages de l'acide hyaluronique et de la hyaluronidase, test BLCA-4, dosage de la survivine, test DD23…). Plusieurs études ont évalué la performance de ces tests pour le diagnostic du cancer de la vessie, mais également dans le cadre de la surveillance des récurrences, chez les sujets ayant été traités pour une telle pathologie.

Dans la plupart des cas, ces tests sont réalisés dans le cadre du suivi des patients, mais ne remplacent pas la cystoscopie, du fait d'un nombre élevé de faux positifs. En effet, ces marqueurs ont globalement une meilleure sensibilité que la cytologie urinaire, mais une spécificité moindre.

Ces tests sont basés sur un prélèvement d'urines mictionnelles : il s'agit d'examens simples, ne nécessitant aucune préparation particulière, non invasifs, ne posant aucun problème d'acceptabilité et n'entraînant aucun effet indésirable.

3.3.1. Les tests urinaires proposés pour le diagnostic de cancer de la vessie et commercialisés

3.3.1.1. *La recherche de NMP22 (Urinary Nuclear Matrix Proteins 22)*

◊ Le test NMP22 standard (NMP22® Test Kit)

● Principe du test

Il s'agit d'un kit de dosage immuno-enzymatique (technique ELISA) utilisant des anticorps monoclonaux, mis au point pour la détection quantitative de la protéine de la matrice nucléaire NMP22, dans les urines. Ce dosage est quantitatif et s'effectue en laboratoire.
Les protéines de la matrice nucléaire, et notamment la NMP22, participent à un nombre varié de fonctions cellulaires comprenant la réplication de l'ADN et la régulation de l'expression des gènes (365). L'expression de la NMP22 varie en fonction de l'origine cellulaire, mais également entre les cellules malignes et bénignes d'un même type cellulaire. Ainsi, la surexpression de la NMP22 peut indiquer une croissance cellulaire excessive et suggérer la présence d'une néoplasie (366). Bien qu'il n'existe aucune valeur seuil permettant de déterminer le caractère normal ou pathologique d'un résultat, un seuil de 10 UI/ml a été proposé pour détecter les tumeurs de la vessie, il se situe en général entre 3.6 et 27 UI/ml (367).

● Performances

Dans une revue systématique de la littérature précédemment citée (331), ayant trait à l'évaluation des performances de plusieurs tests diagnostiques du cancer de la vessie, les auteurs ont inclus 28 études concernant le test NMP22 standard (soit 10 565 patients), utilisé avec un seuil de 10 UI/ml. La sensibilité du test NMP22 pour la détection des tumeurs de la vessie à ce seuil est supérieure à celle de la cytologie urinaire : en effet, la sensibilité du test NMP22 standard (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) a été évaluée à 68% [IC 95%, 62-74], et sa spécificité à 79% [IC 95%, 74-84] (331). La proportion de faux positifs est estimée en moyenne à 25%. Ces faux positifs sont le plus souvent retrouvés en cas d'état inflammatoire local (cystite…), de lithiase vésicale, ou encore de carcinome rénal à cellules claires. Le test NMP22 semblerait donc plus adapté au suivi de patients chez qui un cancer de la vessie a déjà été diagnostiqué et traité (368). La valeur prédictive positive de ce test a été estimée à 52% et sa valeur prédictive négative, à 82%. D'autres études ((322) ; (323) ; (327) ; (366) ; (369) ; (370) ; (371) ; (372) ; (373)) ont montré des résultats comparables.

Ces résultats dépendent de la taille de la tumeur, avec une corrélation statistiquement significative entre la taille tumorale et la sensibilité diagnostique de la NMP22 (374) ; (354) ; (375), la sensibilité étant de 98,8% pour les tumeurs de taille supérieure 2 cm, et de 24,4% pour les tumeurs mesurant moins de 2 cm ($p<0,05$) (366). Les performances du test NMP22 standard dépendent également du stade ou du grade tumoral, sa sensibilité étant évaluée à 34% pour carcinomes de bas grade (G1), à 98% pour les carcinomes de haut grade (G3), à 52% pour les tumeurs pTa, à 90% pour les tumeurs de stade supérieur à pT1, et à 72% pour les pTis (376) ; (377).

Le tableau 26 synthétise les sensibilités et spécificités du test NMP22 standard pour le diagnostic du cancer de la vessie, obtenues dans des études réalisées à partir de 2000, ayant inclus plus de 85 sujets.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Casetta *et al.*, 2000 (339)	102	64	63
Chahal *et al.*, 2001 (340)	211	33	92
Gutierrez Banos *et al.*, 2001 (343)	150	76	91
Lahme *et al.*, 2001 (347)	109	63	61
Mian *et al.*, 2000 (378)	240	56	79
Miyanaga et al., 2003 (354)	156	49	66
Ponsky *et al.*, 2001 (356)	608	88	84
Poulakis *et al.*, 2001 (357)	739	79	70
Saad *et al.*, 2002 (328)	120	81	87
Sanchez-Carbayo *et al.*, 2001 (379)	232	69	93
Shariat *et al.*, 2006 (371)	2871	57	81

Tableau 26. Sensibilité et spécificité du test NMP22 standard pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

● Disponibilité

Les urines doivent être conservées au froid et le dosage s'effectuant en laboratoire, il est nécessaire de faire acheminer le prélèvement d'urines. La technique nécessite d'attendre au moins une journée avant de connaître le résultat. L'utilité de ce test est donc limitée en pratique clinique.

● Coût

Elevé : 60€ environ (incluant le kit, l'envoi au laboratoire, l'analyse du prélèvement et la réception du résultat).

Test NMP22 standard

1°) La sensibilité du test NMP22 standard (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est moyenne, évaluée à 68% [IC 95%, 62-74] (niveau de preuve 1).

2°) La spécificité du test NMP22 standard (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est bonne, évaluée à 79% [IC 95%, 74-84] (niveau de preuve 1).

3°) C'est un test de laboratoire non utilisable en consultation.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen relativement coûteux.

◊ Le NMP22 Bladder Chek Test (NMP22BC) (NMP22® BladderChek® Test)

● Principe du test

Il s'agit d'un test de détection qualitative de la protéine de la matrice nucléaire NMP22 dans les urines, conçu pour être réalisé en consultation. Il suffit de verser 4 gouttes d'urines sur le kit, et le résultat peut être lu au bout de 30 minutes. Le résultat est positif s'il existe une ligne verticale à la fois dans la fenêtre du test et dans la fenêtre témoin (la présence d'une bande dans celle-ci témoignant de la réalisation correcte du test).

● Performances

Dans une récente étude (334), la sensibilité du NMP22BC a été évaluée à 77.5% (contre 46.3% pour la cytologie conventionnelle), et sa spécificité à 88.8% (contre 97.9 pour la cytologie urinaire).

Dans l'étude réalisée en 2010 (334), la sensibilité du NMP22BC s'était révélée supérieure en cas de TVNIM (81.8%, contre 36.4% pour la cytologie urinaire). En revanche, en présence d'une TVIM, la sensibilité du NMP22BC chutait à 57.1%, contre 92.9% pour la cytologie urinaire. En outre, la sensibilité du NMP22BC était plus élevée en cas de tumeurs de bas grade (83.9%) que pour les tumeurs de hauts grades (62.5%), alors que c'est le contraire pour la cytologie urinaire (sensibilité de 37.5% pour les tumeurs de bas grade et de 66.7% pour les tumeurs de haut grade) (334).

Dans la revue systématique de la littérature précédemment citée (331), ayant trait à l'évaluation des performances de plusieurs tests diagnostiques du cancer de la vessie, les auteurs ont inclus 5 études concernant le test NMP22BC (soit 2426 patients) (342) ; (346) ; (359) ; (361) ; (380). Dans ces études, un seuil de 10 UI/ml a été utilisé. La sensibilité du test NMP22BC pour la détection des tumeurs de la vessie à ce seuil est supérieure à celle de la cytologie urinaire : en effet, la sensibilité du test NMP22BC (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) a été évaluée à 65% [IC 95%, 50-85], et sa spécificité à 81% [IC 95%, 40-87] (331).

Le tableau 27 synthétise les sensibilités et spécificités du NMP22 Bladder Chek Test pour le diagnostic du cancer de la vessie, obtenues dans des études réalisées à partir de 2000, ayant inclus au moins 100 sujets.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Choi *et al.*, 2010 (334)	1070	78	89
Grossman *et al.*, 2005 (342)	1331	56	86
Hwang *et al.*, 2011 (333)	1021	32	97
Kumar *et al.*, 2006 (346)	131	85	78
Moonen *et al.*, 2005 (381)	106	57	90
Talwar *et al.*, 2007 (359)	196	67	81
Tritschler *et al.*, 2007 (361)	100	65	40

Tableau 27. Sensibilité et spécificité du NMP22 Bladder Chek Test pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

● Disponibilité

Le dosage s'effectue en consultation et le résultat est connu en 30 minutes.

● Coût

Faible : 20€

NMP22 Bladder Chek Test

1°) La sensibilité du NMP22 Bladder Chek Test (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est moyenne, évaluée à 65% [IC 95%, 50-85] (niveau de preuve 1).

2°) La spécificité du test NMP22 Bladder Chek Test (pour tous grades et stades tumoraux confondus) est bonne, évaluée à 81% [IC 95%, 40-87] (niveau de preuve 1).

3°) C'est un test utilisable en consultation. Le résultat est connu au bout de 30 minutes.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen relativement peu coûteux.

3.3.1.2. *L'immunocytochimie en fluorescence (ImmunoCyt™/uCyt+™)*

● Principe du test

Ce test immunologique combine la cytologie des urines natives et une technique d'immunocytofluorescence, permettant de détecter des antigènes exprimés préférentiellement par les cellules tumorales vésicales (Muc1 et 6, ACE), en utilisant 2 anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine (M344 et LDQ10) et un anticorps marqué au Texas red (19A211) (349).

● Performances

En utilisant comme valeur seuil la présence d'une seule cellule fluorescente en rouge ou en vert, pour respectivement le premier ou les deux autres anticorps, ce test augmente considérablement la sensibilité de la cytologie urinaire. En effet, plusieurs études multicentriques ont évalué la sensibilité de ce test entre 72% et 100%, en combinant uCyt+™ et la cytologie urinaire. Pour les tumeurs de bas grade, la sensibilité de l'uCyt+™ est supérieure à celle de la cytologie urinaire (78,5% vs 37,5% pour les grades 1 (382) ; (349) ; (383)). La spécificité du test uCyt+™ combiné à la cytologie urinaire est quant à elle comprise entre 61% à 82% (382) ; (349) ; (383) ; (384), ce qui reste inférieur à la spécificité de la cytologie urinaire utilisée seule.

Dans une revue systématique de la littérature précédemment citée (331), les auteurs ont inclus 8 études concernant l'immunocytochimie en fluorescence (soit 3041 patients). La sensibilité de l'immunocytochimie en fluorescence (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) a été évaluée à 84% [IC 95%, 77-91], et sa spécificité à 75% [IC 95%, 68-83] (331). La valeur prédictive positive a été estimée à 54% et la valeur prédictive négative à 93%.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Lodde *et al.*, 2003 (349)	225	87	67
Messing *et al.*, 2005 (352)	326	81	75
Mian *et al.*, 2003 (353)	181	86	71
Olsson *et al.*, 2001 (385)	114	100	69
Piaton *et al.*, 2003 (355)	651	73	82
Schmitz-Drager *et al.*, 2008 (386)	280	85	88
Tetu *et al.*, 2005 (360)	870	74	62

Tableau 28. Sensibilité et spécificité de l'immunocytochimie en fluorescence pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades de tumeurs confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010 (331)).

La sensibilité de l'uCyt+™ augmente avec l'importance du grade tumoral et est supérieure à celle de la cytologie urinaire. Ainsi, dans une étude réalisée en 2003 (384), la sensibilité de la cytologie urinaire était de 17.9%, 46.3% et 63.8% respectivement, pour les stades G1, G2 et G3, alors que la sensibilité de l'uCyt+™ était de 60.7%, 75.6% et 76.8%. La sensibilité augmentait encore en combinant ces 2 test, atteignant ainsi 66.7%, 78% et 87%, respectivement. La spécificité de la cytologie urinaire était de 94.5%, contre 84.2% pour l'uCyt+™ et la spécificité des 2 techniques combinées était de 80.7%. Des résultats comparables ont été constatés dans la revue de la littérature précédemment citée (331) et dans une étude récente (387), où les auteurs ont comparé les performances de l'ImmunoCyt (uCyt), de la technique FISH et de la cytologie urinaire pour la détection des cancers de la vessie, dans des prélèvements d'urines. Ils ont montré que l'ImmunoCyt était plus sensible que la cytologie et la technique FISH pour détecter les tumeurs de bas grades. En effet, la sensibilité moyenne de la cytologie urinaire pour les bas grades et les hauts grades était de 15% et 27%, alors que celle de l'ImmunoCyt était de 62% et 91%, et celle de la technique FISH de 8% et 18%, respectivement. La spécificité moyenne de la cytologie urinaire était de 97%, alors que celle de l'ImmunoCyt était de 63% et celle de la technique FISH, de 90%.

● Disponibilité

Il s'agit d'un test de laboratoire, commercialisé. Les urines doivent être conservées au froid et le dosage s'effectuant en laboratoire, il est nécessaire de faire acheminer le prélèvement d'urines. La technique nécessite d'attendre au moins une journée avant de connaître le résultat. L'utilité de ce test est donc limitée en pratique clinique.

● Acceptabilité

Le test est basé sur un prélèvement d'urines mictionnelles : il s'agit d'un examen simple, ne nécessitant aucune préparation particulière, non invasif et ne posant aucun problème d'acceptabilité.

● Effets indésirables

Aucun.

● Coût

Elevé : de 80 à 120€

Immunocytochimie en fluorescence

1°) La sensibilité de l'immunocytochimie en fluorescence (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est bonne, évaluée à 84% [IC 95%, 77-91] (niveau de preuve 1).

2°) La spécificité de l'immunocytochimie en fluorescence (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est moyenne, évaluée à 75% [IC 95%, 68-83] (niveau de preuve 1).

3°) C'est un test de laboratoire non utilisable en consultation. Il est nécessaire d'attendre au moins 1 journée pour en connaître le résultat.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen coûteux.

3.3.1.3. *La recherche d'anomalies chromosomiques par technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) (UroVysion™ Kit)*

● Principe du test

Il s'agit d'une technique d'hybridation de 2 brins d'ADN complémentaires avec des sondes spécifiques d'oligonucléotides marqués à la fluorescéine, qui permet d'identifier les anomalies génétiques les plus fréquentes en cas de tumeur vésicale. Il s'agit notamment de la perte du locus 9p21 du chromosome 9 (locus codant pour l'anti-oncogène p16) et d'anomalies en nombre des chromosomes 3, 7 et 17, avec perte de la diploïdie chromosomique normale (368).

● Performances

Dans une revue systématique de la littérature concernant plusieurs tests diagnostiques du cancer de la vessie, précédemment citée (331), les auteurs ont inclus 12 études concernant la technique FISH (soit 3101 patients). La sensibilité de la technique FISH (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) a été évaluée à 76% [IC 95%, 65-84], et sa spécificité à 85% [IC 95%, 78-92] (331). La valeur prédictive positive a été estimée à 78% et la valeur prédictive négative à 88%.

La sensibilité de la FISH est d'autant plus importante que le stade et le grade sont élevés (sensibilité de 36% pour les tumeurs de bas grade (G1), allant jusqu'à 100% pour les tumeurs de haut grade (G3) et pour les carcinomes in situ (331)). Une étude a montré la supériorité de la technique FISH par rapport à la cytologie urinaire, notamment pour les tumeurs vésicales de bas grade, avec des sensibilités respectives de la technique FISH et de la cytologie urinaire de 36% et de 27% pour les tumeurs de bas grade (G1) et de 76% et 54% pour les tumeurs de haut grade (G3) (344).

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Friedrich *et al.*, 2003 (388)	103	67	89
Halling *et al.*, 2000 (344)	151	56	86
Junker *et al.*, 2006 (389)	121	60	83
Kipp *et al.*, 2008 (390)	124	62	87
May *et al.*, 2007 (350)	166	53	74
Meiers *et al.*, 2007 (351)	624	93	90
Mian *et al.*, 2003 (353)	57	96	45
Sarosdy *et al.*, 2006 (391)	473	69	78
Skacel *et al.*, 2003 (392)	111	85	97
Toma *et al.*, 2004 (332)	126	69	89
Yoder et al., 2007 (393)	250	64	73

Tableau 29. Sensibilité et spécificité de la technique FISH pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus (modifié d'après Mowatt *et al.*, 2010 (331)).

● Coût

Elevé : 80 à 140€ (quelques laboratoires seulement pratiquent cette technique en France).

Technique FISH

1°) La sensibilité de la technique FISH (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est assez bonne, évaluée à 76% [IC 95%, 65-84] (niveau de preuve 1). Elle est assez faible pour les tumeurs de bas grades.

2°) La spécificité de la technique FISH (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est assez bonne, évaluée à 85% [IC 95%, 78-92] (niveau de preuve 1).

3°) C'est un test de laboratoire non utilisable en consultation. Il est nécessaire d'attendre plusieurs jours pour en connaître le résultat. Seuls quelques laboratoires en France pratiquent cette technique.

4°) C'est un examen non invasif.

5°) C'est un examen coûteux.

Le tableau 30 synthétise les résultats les performances des tests urinaires proposés pour le diagnostic de cancer de la vessie et commercialisés, leur disponibilité, leur acceptabilité, leurs effets indésirables et leur coût.

Test/dosage	Méthode	Sensibilité	Spécificité	Disponibilité	Acceptabilité	Effets indésirables	Coût	Synthèse
Recherche d'hématurie par bandelette réactive	Recherche d'hémoglobine dans les urines	Sensibilité : 46 à 74% pour un test, Si répétition du test sur plusieurs jours : 90 à 95%	Spécificité : 51 à 84%	Test pouvant être effectué au domicile, le résultat est disponible en quelques secondes	Examen simple et non invasif, aucun problème d'acceptabilité	Aucun	Faible : 10 à 25 centimes d'euro	Sensibilité moyenne pour un seul test, bonne en cas de répétition du test sur plusieurs jours
Cytologie urinaire	Analyse microscopique (détection des cellules tumorales provenant d'une tumeur des voies excrétrices urinaires, desquamant dans les urines	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Sensibilité = 44 % [IC 95%, 38-51] ▪ **Pour les Cis : Sensibilité = 70 à 90%**	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - **Spécificité = 96% [IC 95%, 94-98]** ▪ Pour les Cis : spécificité >90%	Examen de laboratoire nécessitant un pathologiste expérimenté dans le domaine de la cytologie urinaire. Attente d'au moins 1 journée pour le résultat.	Examen simple et non invasif, aucun problème d'acceptabilité	Aucun	Faible : 28 €	Sensibilité médiocre pour tous grades et stades (environ 40%) **Spécificité la meilleure de tous les tests de dépistage (96% en moyenne)** **Sensibilité très bonne en cas de Cis ou de haut grade (70 à 90%)**
Test NMP22BC	Test qualitatif : détection de la protéine de la matrice nucléaire NMP22, dans les urines	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Sensibilité = 65% [IC 95%, 50-80] - **TVNIM : 81.8%** - TVIM : 57.1% - **grade G1 : 83.9%** - grade G3 : 62.5%	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Spécificité = 81% [IC 95%, 50-85]	Dosage s'effectuant en consultation, le résultat est connu en 30 minutes	Examen simple et non invasif, aucun problème d'acceptabilité	Aucun	Faible : 20 €	Sensibilité moyenne pour tous grades et stades (environ 65%) Spécificité assez bonne (environ 80%) **Sensibilité très bonne en cas de bas grade ou TVNIM (>80%)**

Tableau 30 (suite)

Test/dosage	Méthode	Sensibilité	Spécificité	Disponibilité	Acceptabilité	Effets indésirables	Coût	Synthèse
Immunocyto-chimie en fluorescence (ImmunoCyt™/ uCyt+™)	Cytologie des urines natives + technique d'immunocyto-fluorescence	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Sensibilité = 84 % [IC 95%, 77-91]	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Spécificité = 75% [IC 95%, 68-83]	Transport au laboratoire, attente de quelques heures (jours?) pour obtenir le résultat	Examen simple et non invasif, aucun problème d'acceptabilité	Aucun	Elevé : 80 à 120€	Sensibilité assez bonne pour tous grades et stades (environ 84%) Spécificité assez bonne (environ 75%)
FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) UroVysion™ Kit	technique d'hybridation de 2 brins d'ADN complémentaires permettant d'identifier les anomalies génétiques les plus fréquentes en cas de tumeur vésicale	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Sensibilité = 76 % [IC 95%, 65-84] ▪ **Pour les Cis et G3 : Sensibilité>95%**	▪ Pour tout grade et stade tumoral : - Spécificité = 75% [IC 95%, 78-92]	Transport au laboratoire, attente de quelques heures (jours?) pour obtenir le résultat	Examen simple et non invasif, aucun problème d'acceptabilité	Aucun	Elevé : 80 à 140€	Sensibilité assez bonne pour tous grades et stades (environ 75%) Spécificité bonne (environ 85%) **Sensibilité très bonne en cas de Cis ou de haut grade (> 90%) mais moins bonne pour les bas grades**

Tableau 30. Tests urinaires proposés pour le diagnostic du cancer de la vessie et commercialisés: synthèse de leurs performances, disponibilité, acceptabilité, effets indésirables et coût.

3.3.2. Tests urinaires non commercialisés en France, ou dont la commercialisation a été arrêtée

3.3.2.1. *Le test FDP (Fibrin/Fibrinogen Degradation Products) : un test urinaire dont la commercialisation a été arrêtée*

Après la réalisation de 3 études prometteuses, ce test avait reçu en 1998 l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) pour le suivi des patients atteints d'un cancer de la vessie (394) ; (395) ; (377). Il avait alors été distribué sous le nom d'AuraTek FDP, puis Accu-Dx. Cependant, en 1999, ce test a été retiré du marché, en raison de de sa faible spécificité dans les pathologies urinaires autres que le cancer de la vessie (396) et en raison de problème technique de stabilité pour la fabrication (397) ; (398).

● Principe du test

Il s'agissait d'un test qualitatif se présentant sous forme de bandelettes, prévu pour être utilisé en consultation. Le test (Accu-Dx) était conçu pour rechercher des produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène urinaire, grâce à un anticorps monoclonal (377) ; (399). En effet, les cellules tumorales urothéliales produisent un facteur de croissance vasculaire, qui augmente la perméabilité des micro-vaisseaux tumoraux adjacents et favorise une fuite de protéines plasmatiques, dont le fibrinogène et d'autres facteurs de coagulation, transformés ultérieurement en produits de dégradation de la fibrine et/ou de fibrinogène (FDP) (400). Les FDP passe dans la circulation sanguine et dans les urines des patients atteints d'une tumeur de la vessie (401).

● Performances

La sensibilité du "Accu-Dx" était significativement supérieure à celle de la cytologie urinaire : 68% en moyenne contre 34% pour la cytologie urinaire. La sensibilité du "Accu-Dx" variait en effet, selon les études, de 52% à 83% pour le diagnostic des tumeurs de la vessie. Cette sensibilité était d'autant plus importante que le stade et le grade étaient élevés (25% dans les grades 1 (343), 95% pour les grades 3 (377). La spécificité de ce test variait quant à elle de 68% à 86% selon les études. La valeur-seuil de détection du test "Accu-Dx" étant de 33 ng/ml, la présence abondante du fibrinogène dans le sang pouvait entraîner des faux-positifs, comme notamment en cas d'hématuries importantes (402). Une autre limite de ce test était la présence de faux positifs en cas de pathologies urogénitales, comme une inflammation ou une lithiase, mais également en présence d'autres tumeurs, notamment des cancers de prostate (403).

3.3.2.2. *Les tests BTA (Bladder Tumor Antigen)*

◊ Le test BTA Stat

● Principe du test

Ce test qualitatif, conçu pour être utilisé en consultation, est basé sur une réaction immunochromatographique en une seule étape. L'antigène détecté est le hCFHrp (human complement factor H-related protein), similaire en composition, structure et fonction au hCFH (human complement factor H) (404). Le hCFH joue un rôle dans l'inhibition de la voie accessoire du complément, qui participe à la lyse des cellules reconnues étrangères à l'hôte, autorisant alors l'« échappement » des cellules tumorales au système immunitaire. Le test BTA Stat détecte l'antigène hCFHrp cinq minutes après avoir déposé 5 gouttes d'urines mictionnelles dans le puits d'un dispositif jetable. Une bande rouge apparaît dans la fenêtre test si le test est positif, et une autre bande dans une fenêtre témoin indique que le test a été réalisé correctement. Ce test est plus simple à réaliser et à interpréter que le BTA TEST de 1ère génération (401).

● Performances

La sensibilité globale du test BTA Stat varie de 52 à 78% selon les études, et sa spécificité est comprise entre 69 et 87 % (328) ; (332) ; (335) ; (322) ; (323) ; (324) ; (325) ; (405).

Le tableau 31 synthétise les sensibilités et spécificités du test BTA Stat pour le diagnostic du cancer de la vessie, obtenues dans des études réalisées à partir de 2000.

Référence	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Babjuk *et al.*, 2002 (335)	74	87
Bhuiyan *et al.*, 2003 (322)	76	69
Boman *et al.*, 2002 (323)	78	73
Halling *et al.*, 2002 (325)	78	74
Saad *et al.*, 2002 (328)	63	82
Schroeder *et al.*, 2004 (324)	52	77
Toma *et al.*, 2004 (332)	67	78

Tableau 31. Sensibilité et spécificité du test BTA Stat pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

La sensibilité du test BTA Stat est d'autant plus élevée que le stade et le grade sont élevés. En effet, la sensibilité de ce test est comprise entre 13% et 55% pour les tumeurs de bas grade (G1), alors que pour les tumeurs G2 cette sensibilité est comprise entre 36 et 67% et pour les tumeurs G3, entre 63 et 90% (312). Une étude multicentrique (406) a montré que la spécificité du test BTA Stat était inférieure à celle de la cytologie chez les patients porteurs d'une pathologie du bas-appareil urinaire non tumorale. Chez ces derniers, ce manque de spécificité n'est pas en faveur de l'utilisation de ce test pour le dépistage des tumeurs de la vessie en présence d'une symptomatologie du bas-appareil, notamment une hématurie (401).

◊ Le test BTA-TRAK

● Principe du test

Il s'agit d'un test de laboratoire quantitatif immuno-enzymatique, détectant l'antigène hCFHrp. Le test BTA-TRAK test utilise 2 anticorps monoclonaux différents, spécifiques du BTA. Les réactions immunoenzymatiques sont évaluées quantitativement par étude de l'absorption d'un rayon de 405 nm, cette absorption étant proportionnelle à la concentration de l'antigène retenu par les anticorps spécifiques (401).

● Performances

Les performances diagnostiques de ce test dépendent du seuil utilisé. Ce seuil a été fixé par certains auteurs à 14UI/ml, qui ont obtenu de cette façon une sensibilité du test BTA-TRAK test pour la détection des tumeurs de la vessie supérieure à celle de la cytologie urinaire (407). La sensibilité du test BTA-TRAK est estimée dans la littérature entre 51 et 74% (moyenne 64%) au seuil de 14UI/ml (408) ; (409) ; (410). Sa spécificité est estimée entre 51 et 95% (moyenne 72%).

Le tableau 32 synthétise les sensibilités et spécificités du test BTA-TRAK pour le diagnostic du cancer de la vessie, obtenues dans différentes études.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Abbate *et al.*, 1998 (410)	107	62	95
Babjuk *et al.*, 2002 (335)		74	87
Ellis *et al.*, 1997 (407)	316	72	75
Fernandez-Gomez *et al.*, 2002 (411)	700	62	68
Heicappell *et al.*, 1999 (412)	411	72	51
Mahnert et al., 1999 (408)	244	56	67
Priolo *et al.*, 2001 (413)	518	63	63
Thomas *et al.*, 1999 (409)	220	66	69
Tsui *et al.*, 2007 (414)	185	51	73

Tableau 32. Sensibilité et spécificité du test BTA-TRAK pour le diagnostic du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

Comme cela est le cas pour le test BTA Stat, la sensibilité du test BTA-TRAK est d'autant plus élevée que le stade et le grade sont élevés et sa spécificité diminuerait en cas de pathologies non tumorales du bas-appareil urinaire et de pathologies tumorales non vésicales. Ainsi, sa sensibilité est estimée à 51% pour les tumeurs pTa, 85% pour les tumeurs pT1 et 61% pour le CIS, 23% pour les tumeurs G1, 71,4% pour les tumeurs G2 et 92,8% pour les tumeurs G3 (343). Sa spécificité est quant à elle comprise entre 51 et 95% (moyenne 71%) (411) ; (413) ; (415). Elle reste cependant inférieure à celle de la cytologie chez des patients porteurs d'une pathologie du bas appareil urinaire non tumorale (hématurie essentielle, lithiases).

3.3.3. Les tests urinaires utilisés en recherche, non commercialisés

3.3.3.1. *Le dosage des cytokératines urinaires*

Les cytokératines sont des protéines ubiquitaires des cellules épithéliales, et un des constituants du cytosquelette cellulaire. Il existe une vingtaine de polypeptides de cytokératines différents, pouvant servir de marqueurs tumoraux. Les cytokératines intactes sont peu solubles mais leurs fragments peuvent être détectés dans le sérum ou l'urine (416).

◊ Le dosage de la cytokératine 19 ou CYFRA 21-1 (CYtokératines FRAgments)

● Principe du test

Il s'agit d'un dosage quantitatif du CYFRA 21-1 (fragment soluble de la cytokératine 19, libérée après la mort cellulaire) par technique ELISA (électrochimiluminescence) faisant appel à 2 anticorps monoclonaux spécifiques (KS 19.1 et BM 19.21). Le CYFRA 21-1 est détecté dans de nombreuses tumeurs solides tels que les cancers pulmonaires, ovariens, gastriques, mammaires ou prostatiques et actuellement, le du dosage du CYFRA 21-1 est principalement indiqué dans le suivi du cancer pulmonaire (416) ; (417).

● Performances

La sensibilité du dosage du CYFRA 21-1 dans les urines est évaluée selon les études entre 44% et 84%, avec une moyenne de 69% (418) ; (419) ; (420) ; (421) ; (422). La spécificité varie quant à elle de 75% à 89%, ce qui est inférieur à la spécificité de la cytologie urinaire, les faux positifs étant principalement en rapport avec des lésions inflammatoires, infectieuses ou lithiasiques du bas appareil urinaire.

◊ Le dosage des cytokératines 8 et 18 (UBC test)

● Principe du test

Il s'agit d'un test de détection des cytokératines 8 et 18 dans les urines, en cas de cancer de la vessie. Il existe un test rapide (UBC-Rapid) qualitatif, utilisable en consultation, et un test UBC par technique ELISA (423) ; (345).

● Performances

Dans plusieurs études de cohortes rétrospectives, la sensibilité des tests UBC pour la detection du cancer de la vessie était comprise entre 35% et 79% (324) ; (424) ; (425) ; (426) ; (427) ; (335) ; (428). Dans une étude cas-témoins, certains auteurs ont mis en évidence une faible sensibilité du test UBC rapide pour la détection des tumeurs de moins de 10 mm (323). La sensibilité de ce test serait plus élevées pour les tumeurs de haut grade, avec des sensibilités de 13% à 60% pour les tumeurs G1, de 42% à 79% pour les tumeurs G2, et de 35% à 75% pour les tumeurs G3 (323) ; (425) ; (324) ; (426) ; (427).

Les données concernant cette technique sont encore actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations quant à son utilisation (312).

◊ Le dosage de la cytokératine 20

● Principe du test

Ce test fait appel à une technique d'immunohistochimie et à une technique PCR pour évaluer l'expression de la cytokératine 20 dans les cellules issues d'un cancer de la vessie.

● Performances

Dans plusieurs études cas-témoins, la sensibilité de ce technique pour la détection du cancer de la vessie a été évaluée entre 78 et 87% et sa spécificité entre 55 et 63% (429) ; (430) ; (431) ; (432) *(niveau de preuve 3)*.

3.3.3.2. ***Les tests HA-HAASE (dosages de l'acide hyaluronique et de la hyaluronidase)***

● Principe du test

Il s'agit d'un dosage quantitatif de l'acide hyaluronique (HA test) et de la hyaluronidase (HAase test) dans les urines, grâce à une technique technique ELISA-like. L'acide hyaluronique (HA), un glycoaminoglycane non sulfaté, est présent en grande concentration dans certaines lésions tumorales et notamment dans les tumeurs vésicales. La hyaluronidase (HAase) est quant à elle une enzyme (endoglycosidase) qui dégrade l'acide hyaluronique en fragments (oligosaccharides) pouvant être détectés dans l'urine d'un sujet atteint d'un cancer de la vessie (433).

● Performances

Pour le diagnostic des cancers de la vessie, la sensibilité du test de l'acide hyaluronique urinaire (HA test) est de 83,1%, sa spécificité étant évaluée à 90,1% (324). Le test à la hyaluronidase (HAase test) a quant à lui une sensibilité de 81,5% et une spécificité de 83,8% (433) ; (324).

En combinant les deux tests (HA-HAase test), la sensibilité atteint 91,2% avec une spécificité à 84,4% (434). Les faux positifs surviennent en cas d'adénome ou de cancer de prostate, de lithiase urinaire ou de lésions inflammatoires à l'origine d'une hématurie.

3.3.3.3. ***Le test BLCA-4***

● Principe du test

Il s'agit d'un kit de dosage immuno-enzymatique (technique ELISA) utilisant des anticorps monoclonaux, mis au point pour la détection quantitative de la protéine de la matrice nucléaire BLCA-

4, dans les urines. Ce dosage est quantitatif et s'effectue en laboratoire. BLCA-4 est un facteur de transcription présent chez les sujets atteints de cancers de la vessie (435) ; (436).

● Performances

La sensibilité du test BLCA-4 a été estimée par Konety et al. à 96.4%, et sa spécificité à 100% dans la détection du cancer de la vessie (435) ; (436). Une autre étude a évalué la sensibilité de ce test, réalisé parmi 168 sujets, à 89% et la spécificité à 100% pour le cancer de la vessie (437).

3.3.3.4. ***Le dosage de la survivine***

● Principe du test

La survivine fait partie des IAP (inhibitor of apoptosis proteins), dont l'action consiste à inhiber l'activation des effecteurs de l'apoptose que sont les caspases (caspases 3, 7 et 9 notamment). Elle est retrouvée dans de nombreuses tumeurs, notamment les tumeurs de la vessie et peut alors être détectée dans le tissu tumoral ou dans les prélèvements urinaires. Le dosage de la survivine urinaire se fait essentiellement par immunohistochimie ou "Western-Blot" (438) ; (439).

● Performances

La sensibilité du dosage de la survivine urinaire est évaluée, selon les études, entre 64 et 100% (438) ; (439) ; (440).

La spécificité du dosage de la survivine urinaire est comprise entre 93% et 100%, les quelques faux positifs constatés étant le plus souvent en rapport avec à des états inflammatoires ou des cancers de prostate sécrétant la survivine (439) ; (441) *(niveau de preuve 3)*.

Les données concernant les performances de cette technique sont encore actuellement insuffisantes et méritent d'être complétées par de larges études de cohortes (312)

3.3.3.5. ***Le test DD23***

● Principe du test

Ce test immunologique combine la cytologie des urines natives et une technique d'immunofluorescence, permettant de détecter une protéine exprimée par les cellules tumorales vésicales. L'anticorps monoclonal DD23 est d'origine murine et résulte de l'immunisation de souris contre les cellules humaines de cancer de la vessie (442).

● Performances

La sensibilité de ce test pour la détection de cancers de la vessie a été estimée à 85%, avec une spécificité de 95% (443). Dans d'autres études, cas-témoins et des études de cohortes prospectives, la sensibilité du test a été estimée entre 70% et 80% (444) ; (445). La sensibilité du marqueur DD23 est bonne pour détecter les tumeurs de bas grade (environ 70%) et de haut grade (87%).

L'association du marqueur DD23 et de la cytologie urinaire augmente la sensibilité jusqu'à 85%. Néanmoins, la spécificité du test DD23 est faible (environ 60%).

3.3.3.6. ***La recherche d'altération des microsatellites***

● Principe du test

La recherche d'altération des microsatellites (séquences courtes constituées d'1 à 4 nucléotides répétées 10 à 60 fois et distribuées de façon aléatoire sur l'ensemble du génome) dans un prélèvement cellulaire peut être utilisée comme marqueur de développement clonal de cellules tumorales. Deux types de réarrangement sont généralement observés en pathologie tumorale : la perte d'hétérozygotie (perte de matériel génétique englobant un microsatellite et responsable alors de

fragments alléliques de taille identique), se situant essentiellement sur le chromosome 9, et l'instabilité des microsatellites.

● Performances

La sensibilité et la spécificité de cette technique sont élevées, variant respectivement de 49 à 95% et de 89 à 100% pour la spécificité. L'analyse des microsatellites est très performante en cas de tumeurs de bas grade (G1 ou pTa) puisque sa sensibilité est alors supérieure à 75% (446) ; (447) ; (448). Il existe une corrélation statistiquement significative entre la perte d'hétérozygotie du chromosome 9q et le caractère infiltrant de la tumeur vésicale ($p<0,03$).

Afin d'évaluer de façon plus précise les performances de ce test, une vaste étude prospective utilisant l'analyse automatisée de plusieurs marqueurs de microsatellite a été initiée aux USA, il s'agit du « National Cancer Institute (NCI) Early Detection Research Network »

● Disponibilité

Il s'agit d'un test utilisé en recherche, non encore commercialisé.

● Acceptabilité

Le test est basé sur un prélèvement d'urines mictionnelles : il s'agit donc d'un examen simple et non invasif, ne posant aucun problème d'acceptabilité.

● Effets indésirables

Aucun.

3.3.3.7. *Le test FGFR3 (« fibroblast growth factor receptor 3 »)*

● Principe du test

FGFR3 (« fibroblast growth factor receptor 3 ») est un proto-oncogène activé par mutation et surexpression dans une forte proportion de cancers de la vessie (449) ; (450). Les mutations de FGFR3 représentent la première anomalie moléculaire spécifique des tumeurs Ta de faible grade, tumeurs récidivant fréquemment mais progressant très rarement vers des tumeurs invasives. Ces mutations sont absentes dans les carcinomes in situ.

La recherche de mutations de FGFR3 dans les cellules du sédiment urinaire pourrait permettre une surveillance des récidives des cancers de la vessie. Les mutations de FGFR3 étant très fréquentes dans les tumeurs de bas grade, cette recherche est un très bon complément aux méthodes non invasives actuellement disponibles comme la cytologie urinaire, méthode peu sensible pour détecter les tumeurs de faible grade (450). Ainsi, certains auteurs (451) ont étudié les performances de la recherche de mutations de FGFR3 et la recherche l'altération de microsatellites pour la détection de cellules de cancer de la vessie dans les urines. L'utilisation combinée de la recherche de mutations de FGFR3 à la cytologie moléculaire a permis d'obtenir une sensibilité de 89% (contre seulement 25% pour la cytologie conventionnelle), avec une spécificité de 93% (identique à celle obtenue avec la cytologie conventionnelle) (451).

3.3.3.8. *La méthode TRAP : recherche de télomérase*

● Principe du test

La télomérase est une ribonucléoprotéine qui maintient la stabilité chromosomique en réparant des télomères, rendant ainsi la cellule immortelle (368). Elle est présente dans les cellules germinales et dans la majorité des cellules cancéreuses, mais est absente des cellules somatiques normales. Elle est constituée de 2 sous-unités : hTR (composante ARN servant de matrice à l'élongation des télomères) et hTERT (sous-unité catalytique protéique). La présence d'une activité télomérasique a été identifiée dans le tissu tumoral vésical et dans les urines de ces patients (452) ; (453).

Le test de recherche de télomérase fait appel à la méthode TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) correspondant à une technique colorimétrique non-radioactive (325). La mesure de l'expression du gène hTERT (par RT-PCR) pourrait être utilisée comme une alternative à la méthode TRAP et améliorer les performances diagnostiques de la télomérase (368).

● Performances

La sensibilité de la méthode TRAP pour le diagnostic de tumeurs de la vessie est évaluée selon les études entre 46 à 90%, et sa spécificité est comprise entre 66 et 100%. Cette technique est particulièrement performante pour les lésions de faible grade (G1) avec une sensibilité égale à 79%. La limite de ce test serait la présence non négligeable de faux négatifs, par la contamination des échantillons par des inhibiteurs de PCR et notamment la "Taq polymérase".

Pour améliorer les performances diagnostiques de la télomérase, plusieurs auteurs ont proposé le dosage quantitatif de l'ARNm de la sous-unité protéique (hTERT) par RT-PCR (454) ; (455). La sensibilité est alors améliorée de 8%, de même que la spécificité (96% vs 90%).

Tests de dépistage utilisés en recherche

1°) Les techniques de dosages des cytokératines, les tests HA-HAASE, le test BLCA-4, le dosage de la survivine, le test DD23, la recherche d'altération des microsatellites, la recherche de mutations de FGFR3 et la méthode TRAP sont des techniques utilisées en recherche et non encore commercialisées.

2°) Les données concernant ces techniques sont encore actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations quant à leur utilisation.

Parmi les tests urinaires utilisables en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie et commercialisés :

1°) Le test urinaire dont la sensibilité (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est la meilleure (évaluée à 84% [IC 95%, 77-91]) est l'immunocytochimie en fluorescence (niveau de preuve 1).

2°) Le test urinaire dont la spécificité (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est la meilleure (supérieure à 90%) est la cytologie urinaire (niveau de preuve 1).

4°) Le NMP22 BladderCheck Test possède une bonne spécificité (pour tous grades et stades tumoraux confondus), évaluée à 81% [IC 95%, 40-87], et il s'agit d'un test techniquement facile à réaliser, utilisable en consultation, dont le résultat est connu au bout de 30 minutes.

5°) L'immunocytochimie en fluorescence et la cytologie urinaire sont des tests de laboratoire non utilisables en consultation. La qualité et l'interprétation de ces examens dépendent beaucoup du pathologiste, qui doit être expérimenté dans le domaine de la cytologie urinaire, contrairement à la recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive et au NMP22 BladderCheck Test.

6°) La cytologie urinaire, la recherche d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive et le NMP22 BladderCheck Test sont des examens relativement peu coûteux, contrairement à l'immunocytochimie en fluorescence.

3.4. La combinaison de plusieurs tests de dépistage et/ou de dépistage ciblé

L'objectif de l'association de plusieurs tests de dépistage et/ou de dépistage ciblé est d'améliorer la sensibilité et de diminuer le nombre de faux-positifs responsables de cystoscopies inutiles.

3.4.1. La combinaison de la cytologie urinaire et du NMP22 Bladder Chek Test (NMP22BC)

Dans une étude réalisée en 2006 (346) ayant porté sur 131 patients atteints d'un cancer de la vessie, le NMP22 BladderChek test a été utilisé avec un seuil de 10 U/ml. Les auteurs ont évalué les sensibilité et spécificité respectives de ce test, parmi cette population, à 85% et 78%. Pour la cytologie urinaire, la sensibilité était seulement de 41% et la spécificité de 96%. En combinant ces 2 tests, la sensibilité atteignait 91%.

D'autres auteurs (358) ont inclus 669 patients, qui ont bénéficié d'un test NMP22 avec un seuil de 12 U/ml. La sensibilité et la spécificité respectives du test NMP22 ont été estimées à 58% et 80%. La sensibilité de la cytologie urinaire était de 44%, et sa spécificité de 100%. Pour les 2 tests combinés, la sensibilité était de 60% (spécificité non mentionnée).

Yoo *et al.* (456), dans une étude réalisée en 2009 sur 41 prélèvements urinaires de patients présentant un cancer de la vessie, ont montré des sensibilités pour la cytologie urinaire seule et pour le NMP22BC seul, respectivement égales à 60% et 92%. Lorsque ces tests étaient combinés, la sensibilité était également de 92% (spécificité non mentionnée).

Dans ces 2 études, la sensibilité des tests combinés était légèrement supérieure à celle du test NMP22 utilisé seul.

3.4.2. La combinaison de la cytologie urinaire et de la technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) (UroVysion™ Kit)

Dans une première étude réalisée en 2007 (457), ayant concerné 115 sujets, les auteurs ont mis en évidence une sensibilité et une spécificité de 100% et 65% respectivement, une valeur prédictive négative de 100% et une valeur prédictive négative de 44%, pour l'utilisation combinée de la cytologie urinaire et de la technique FISH. Un test était considéré comme positif si au moins une anomalie cellulaire était constatée à la fois à en cytologie urinaire et en technique FISH. En cas d'anomalie retrouvée avec la technique FISH, avec une cytologie urinaire normale, un nombre minimal de 4 cellules avec plus de 2 chromosomes surnuméraires, ou plus de 12 cellules avec une perte du locus 9p21 du chromosome 9 étaient nécessaires pour établir un diagnostic positif.

Dans une autre étude (458) ayant inclus 105 patients, les auteurs ont reporté une sensibilité et une spécificité respectives de 39% et de 90%, pour la technique FISH, ces performances étant de 41% et 90% pour la cytologie urinaire, et de 53% et 79% pour les tests combinés.

Dans une étude précédemment décrite (456), les auteurs ont retrouvé des sensibilités respectivement égales à 60% et 92% pour la cytologie urinaire seule et pour le NMP22BC seul. Lorsque ces tests étaient combinés, la sensibilité augmentait à 97%.

3.4.3. La combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence (ImmunoCyt™/uCyt+™)

Plusieurs études (349) ; (352) ; (353) ; (355) ; (360) ; (384) ; (385) ; (459) se sont intéressées aux performances de la cytologie urinaire, de l'immunocytochimie en fluorescence et des 2 tests combinés. Dans ces études, la sensibilité moyenne de la cytologie urinaire, d'une part, et celle de l'immunocytochimie en fluorescence, d'autre part, étaient respectivement de 43% (allant de 23% à 62% selon les études) et de 84% (de 73% à 87% selon les études). Les spécificités respectives de ces 2 techniques étaient de 94 % (de 85 à 98% selon les études) et de 73% (de 62 à 82% selon les études) (331).

Lorsque ces 2 tests étaient combinés, la sensibilité atteignait 87% (de 80 à 100%) et la spécificité était en moyenne égale à 70% (de 61 à 81%).

Il faut préciser que pour les tumeurs de bas grades, la sensibilité de l'immunocytochimie en fluorescence est bien supérieure à celle de la cytologie urinaire (78,5% vs 37,5% pour les grades 1) (382) ; (349) ; (383) ; (384).

La combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence augmente donc de façon importante la sensibilité, par rapport à la cytologie urinaire seule, pour la détection des tumeurs de bas grades.

Ainsi, dans l'étude multicentrique de Pfister *et al.* (384), ayant inclus 694 patients (dont 458 (66%) ayant été traités pour un carcinome superficiel à cellules transitionnelles de la vessie et 236 (34%) présentant des symptômes évoquant un cancer de la vessie, la sensibilité moyenne de la cytologie urinaire seule était de 17.9%, 46.3% et 63.8% respectivement, pour les carcinomes transitionnels de stades G1, G2 et G3, alors que les sensibilités respectives de l'immunocytochimie en fluorescence étaient de 60.7%, 75.6% et 76.8%. La sensibilité des 2 tests combinés était de 66.7%, 78% et 87%, respectivement pour les stades G1, G2 et G3. Dans cette étude, la spécificité de la cytologie urinaire seule était de 94.5%, alors que celle de l'immunocytochimie en fluorescence était de 84.2%. La spécificité des 2 tests combinés diminuait légèrement, passant à 80.7%.

Dans leur étude ayant inclus 341 patients ayant des antécédents de cancer de la vessie, Messing *et al.*, ont obtenu des résultats comparables. En effet, les sensibilités moyennes de la cytologie urinaire seule, de l'immunocytochimie en fluorescence et de la combinaison des 2 tests étaient respectivement de 23%, 81% et 81%. Les spécificités de la cytologie urinaire seule, de l'immunocytochimie en fluorescence et de la combinaison des 2 tests étaient respectivement égales à 93%, 75% et 73%. L'immunocytochimie en fluorescence avait une sensibilité supérieure à celle de la cytologie urinaire seule pour la détection des tumeurs de grades 1 et 2, et pour les stades Ta, T1 et T2. Les valeurs prédictives positive et négative des 2 tests combinés étaient respectivement de 37% et 95%.

Référence	Nombre de sujets	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Mian *et al.*, 1999 (459)	249	90	79
Olsson et al., 2001 (385)	121	100	69
Mian *et al.*, 2003 (353)	80	90	66
Lodde *et al.*, 2003 (349)	235	90	63
Messing *et al.*, 2005 (352)	341	81	73
Piaton *et al.*, 2003 (355)	694	86	-
Tetu *et al.*, 2005 (360)	870	84	61
Pfister *et al.*, 2003 (384)	694	80	81

Tableau 33. Sensibilité et spécificité de la combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence pour le diagnostic et la surveillance du cancer de la vessie, pour tous grades et stades tumoraux confondus.

L'analyse des résultats de ces études, pondérés en fonction du nombre de patients inclus, permet d'obtenir une sensibilité de 85% en moyenne pour la combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence et une spécificité moyenne de 70%.

Dans la plupart des études sur les combinaisons de tests, la sensibilité a été privilégiée et correspond à la proportion de tests positifs parmi les sujets malades selon au moins une des 2 tests. Dans ces conditions, la spécificité de la combinaison correspond à la proportion de sujets ayant les 2 tests négatifs parmi les non-malades.

Combinaison de plusieurs tests en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie

1°) Dans les études s'intéressant à la sensibilité et la spécificité des tests urinaires utilisés de façon combinée, la sensibilité est supérieure à celles d'un des tests utilisé seul (et la spécificité est bien entendu inférieure à celles d'un des tests utilisé seul).

2°) La combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence augmente de façon importante la sensibilité (qui atteint en moyenne 85%), par rapport à la cytologie urinaire seule, notamment pour la détection des tumeurs de bas grades. La spécificité de ces 2 tests combinés est en moyenne de 70% (niveau de preuve 2).

3.5. Synthèse concernant le dépistage ciblé du cancer de la vessie

3.5.1. Les dispositions réglementaires françaises actuelles en matière de dépistage des cancers de la vessie d'origine professionnelle (mars 2011)

Les travailleurs salariés exposés aux amines aromatiques bénéficient actuellement d'un suivi médical en cours d'exposition et après l'arrêt de leur activité professionnelle (il s'agit du suivi post-professionnel). Comme cela a été mentionné précédemment, l'arrêté du 5 avril 1985 prévoit notamment, dans le cadre de la surveillance médicale à mettre en œuvre par le médecin du travail chez les sujets exposés aux amines aromatiques, la réalisation de cytologies urinaires et de recherches d'hématurie à la bandelette urinaire tous les 6 mois. Cette surveillance doit être maintenue tout au long de l'activité professionnelle et au-delà chez les salariés ayant été exposés au moins 30 ans.

La mise en œuvre d'une surveillance post-professionnelle (SPP) est également prévue pour les travailleurs qui ont été professionnellement exposés à des agents cancérogènes pour la vessie et qui en font la demande (décret du 26 mars 1993 et arrêté du 28 février 1995).

3.5.2. Recommandations disponibles concernant le dépistage des cancers de la vessie d'origine professionnelle

Seules 3 recommandations, respectivement allemande (DGUV. Guidelines for occupational medical examinations. Prophylaxis in occupational medicine. 2007), canadienne (Lgsetty S. Screening for bladder cancer. In : Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care) et américaine (US Preventive Task Force. Screening for bladder cancer in adults: recommendation statement 2004) de type « guidelines », ont été retrouvées.

3.5.2.1. ***Recommandation allemande (2007)***

Cette recommandation a été élaborée par le système allemand de protection sociale, le « Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) » selon une méthodologie non précisée (recommandation G33 : « Amines aromatiques et dérivés aminés »). Cette recommandation propose le protocole suivant :

● Population cible : travailleurs exposés aux amines aromatiques ou à des composés aminés, susceptibles d'avoir un retentissement sur leur santé (c'est-à-dire sujets exposés à des valeurs supérieures aux VLEP), ou pour lesquels une absorption cutanée pourrait exister ;

● Intervalles entre les examens :

- tous les 6 à 12 mois ;
- lors du changement de profession ou lors du départ à la retraite du travailleur ;
- lors d'une maladie grave ou prolongée, à la demande du médecin, à la demande de l'employeur s'il suspecte une association entre la maladie et l'exposition professionnelle.

● Contenu de l'examen médical :

- antécédents médicaux, *curriculum laboris*, symptômes éventuels ;
- analyse d'urines : bandelette urinaire et analyse du sédiment urinaire ;
- examens supplémentaires pour les sujets exposés à des **amines aromatiques cancérogènes** :
  - tous les 6 à 12 mois *« en fonction des résultats antérieurs »* : **cytologie urinaire** et, en cas d'hématurie microscopique récurrente, examen urologique (cystoscopie, échographie)
  - de façon optionnelle : **NMP22BC** avec un seuil de détection de 10 U/ml ; détection d'amines aromatiques dans les urines

● Évaluation médicale du risque au poste de travail et conseils :

- réalisation d'une étude de poste afin de déterminer les situations de travail à risque, de caractériser l'exposition afin de mettre en œuvre des mesures de protection collectives et individuelles ;
- dispensation de conseils en fonction de l'étude de poste et des résultats de l'examen médical avec une attention particulière aux règles d'hygiène générale qui doivent être respectées. Les travailleurs doivent être informés de l'effet cancérogène potentiel des amines aromatiques et dérivés. Si les résultats de l'analyse du poste de travail ainsi que ceux de la visite médicale indiquent un risque élevé d'altération de la santé, le médecin du travail doit, en respectant le secret professionnel, en informer l'employeur et le conseiller afin de réduire ce risque.

3.5.2.2. ***Recommandation canadienne (1994)***

Cette recommandation a été élaborée en 1994 par le « Groupe d'étude canadienne sur les soins de santé préventifs (Canadian Task Force on Preventive Medicine) » (Lgsetty S. Screening for bladder cancer. In : Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care) et n'a pas été révisée depuis cette date.

Le groupe d'experts ayant élaboré cette recommandation avait conclu que :

● L'examen des urines à la recherche d'une hématurie microscopique et la cytologie urinaire pour le dépistage du cancer de la vessie étaient classés dans la catégorie D (preuve raisonnable contre une action de prévention) pour l'ensemble de la population et dans la catégorie C (preuves contradictoires ne permettant pas d'établir des recommandations pour ou contre une action de prévention) pour les personnes à haut risque **(*« Il n'existe pas suffisamment de données pour recommander ou déconseiller le dépistage du cancer de la vessie chez les personnes à haut risque qui sont asymptomatiques [recommandation C] »).*** *Font partie des personnes à haut risque les hommes de plus de 60 ans qui fument ou ont déjà fumé et qui peuvent avoir été exposés dans leur travail à des amines aromatiques »* ;

● Même s'ils étaient raisonnablement sensibles (détection de l'hématurie) et spécifiques (cytologie), ces tests de dépistage avaient une valeur prédictive positive très faible ou coûtaient trop cher ;

● La valeur prédictive positive des tests était faible parce qu'il s'agissait d'une maladie rare ;

● Rien ne prouvait que le dépistage permettait d'identifier les personnes atteintes à un stade précoce ou à un stade où la maladie était plus facilement traitable.

3.5.2.3. ***Recommandation américaine (2004, révisée en 2010)***

Cette recommandation a été élaborée en 2004 par le « Groupe de travail américain sur les services de prévention (US Preventive Services Task Force, USPSTF) » (US Preventive Task Force. Screening for bladder cancer in adults: recommendation statement 2004).

Le groupe d'experts ayant élaboré cette recommandation avait conclu :

● **Qu'il n'existait aucune preuve que le dépistage du cancer de la vessie permettait de réduire la mortalité spécifique liée à ce type de cancer** ;

● **Qu'il n'existait pas de preuve quant à l'efficacité d'un test de dépistage du cancer de la vessie en population générale** (en ayant analysé des études portant sur la recherche d'hématurie, la cytologie urinaire, le BTA test et le test NMP22).

Les experts avaient repris, en les citant, les conclusions de la recommandation de 1994 du Groupe d'étude canadienne sur les soins de santé préventifs.

Cette recommandation a été réévaluée en 2010 (460) et a abouti à des conclusions identiques à celles de 2004.

3.5.3. Résultats issus de l'analyse de la littérature scientifique concernant les tests de dépistage du cancer de la vessie

Le « gold standard » en matière de diagnostic de tumeur vésical est la cystoscopie (standard, en lumière blanche, ou la cystoscopie en fluorescence), couplée à des biopsies vésicales. Il s'agit d'un examen invasif, relativement coûteux (461).

● **L'immunocytochimie en fluorescence est le test commercialisé dont la sensibilité est la meilleure** (en moyenne 80% d'après les études réalisées), notamment pour la détection des tumeurs de bas grades. Concernant la détection des CIS, la sensibilité moyenne de la technique FISH et celle de l'immunocytochimie en fluorescence était de 100%.

● **La cytologie urinaire** a la sensibilité la plus faible, que ce soit pour la détection des tumeurs de bas grades (environ 27%), des tumeurs plus agressives (69%) et également pour le CIS (78%). Néanmoins, la cytologie urinaire a **une très bonne spécificité (la meilleure)** et une bonne performance diagnostique pour le carcinome in situ ou les tumeurs de haut grade (362).

● La principale limite diagnostique des marqueurs urinaires est leur spécificité, inférieure à celle de la cytologie conventionnelle, à l'origine d'un nombre non-négligeable de faux-positifs, et leur coût élevé.

Dans certaines études, les performances de ces tests ont été comparées, chez un même patient : pour chaque comparaison effectuée, la cytologie urinaire avait une moins bonne sensibilité, mais une meilleure spécificité que le marqueur avec laquelle elle était comparée. L'immunocytochimie en fluorescence avait une sensibilité statistiquement supérieure (82% [IC 95%, 76% à 89%]) à celle de la cytologie urinaire (44%, [IC 95%, 35% à 54%]), alors que la cytologie avait une spécificité significativement supérieure (94% [IC 95%, 91% à 97%]) à celle de l'immunocytochimie en fluorescence (85% [IC 95%, 71% à 85%]. De même, le NMP22BC avait une sensibilité statistiquement supérieure (70% [IC 95%, 59% à 80%]) à celle de la cytologie urinaire (40% [IC 95%, 31% à 49%]), alors que la cytologie avait une spécificité significativement supérieure (97% [IC 95%, 95% à 99%]) à celle du NMP22BC (81% [IC 95%, 74% à 88%])(331).

● Sur le plan de la sensibilité diagnostique, les marqueurs urinaires et les techniques de biologie moléculaire (FISH, recherche de télomérase, analyse des microsatellites…) ont des performances supérieures à la cytologie conventionnelle, notamment pour les tumeurs de bas grade. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont quant à elles des performances diagnostiques élevées mais ont un coût important, et sont pour la plupart non commercialisées.

● Comme cela a été évoqué précédemment (cf chapitre 2.4.2.2. Bénéfice(s) attendu(s) d'un dépistage ciblé et du dépistage), un panel d'experts internationaux (International Consensus Panel on cytology and bladder tumor markers) réunis en 2005 (312) avait conclu que **le dépistage individuel, chez des patients à risque (fumeurs, exposition professionnelle, susceptibilité génétique) pouvait être envisagé, en utilisant tout particulièrement les marqueurs urinaires associés ou non à la cytologie conventionnelle**. Dans cette indication, bien qu'aucun des marqueurs tumoraux actuellement commercialisés ne semble prétendre remplacer la cystoscopie, des tests tels que l'immunocytochimie en fluorescence, combinée à la cytologie, les microsatellites ou la FISH semblent intéressants, avec une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative de l'ordre de 95% limitant ainsi les cystoscopies inutiles (312).

De nombreuses recherches sont actuellement en cours dans le domaine des outils de dépistage du cancer de la vessie, ce qui nécessitera de procéder à une réévaluation des présentes recommandations dans un délai de 5 ans.

Synthèse concernant les tests utilisables en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie
1°) Un panel d'experts internationaux (International Consensus Panel on cytology and bladder tumor markers) réunis en 2005 avait conclu que le dépistage individuel, chez des patients à risque (fumeurs, exposition professionnelle, susceptibilité génétique) pouvait être envisagé, en utilisant tout particulièrement les marqueurs urinaires associés ou non à la cytologie conventionnelle.
2°) Le test urinaire dont la sensibilité (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est la meilleure (évaluée à 84% [IC 95%, 77-91]) est l'immunocytochimie en fluorescence (niveau de preuve 1).
3°) Le test urinaire dont la spécificité (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est la meilleure (généralement supérieure à 90%) est la cytologie urinaire (niveau de preuve 1). En outre, la cytologie urinaire est l'examen dont la sensibilité est la meilleure pour le carcinome in situ et les tumeurs de la vessie de haut grade (égale en moyenne à 80% dans ces cas) (niveau de preuve 1).
4°) Le NMP22 BladderCheck Test possède une bonne spécificité (pour tous grades et stades tumoraux confondus), évaluée à 81% [IC 95%, 40-87], et il s'agit d'un test techniquement facile à réaliser, utilisable en consultation, dont le résultat est connu au bout de 30 minutes.
5°) La combinaison de la cytologie urinaire et de l'immunocytochimie en fluorescence augmente de façon importante la sensibilité (qui atteint en moyenne 85%), par rapport à la cytologie urinaire seule, notamment pour la détection des tumeurs de bas grades. La spécificité de ces 2 tests combinés est en moyenne de 70% (niveau de preuve 2).

RECOMMANDATIONS :

R12. Le coût élevé de l'immunocytochimie en fluorescence et sa mauvaise disponibilité (test de laboratoire non utilisable en consultation, réalisé uniquement par quelques laboratoires en France), n'en font pas un examen de choix dans le cadre d'une stratégie de surveillance des travailleurs exposés à des cancérogènes pour la vessie en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie d'origine professionnelle (Accord d'experts).

R13. Compte tenu de ses faibles performances, en termes de sensibilité et de spécificité, il est recommandé de ne pas réaliser de recherche unique d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive lors des visites médicales de surveillance spécifique en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie parmi les sujets exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes professionnels (GRADE B).

R14. La recherche répétée d'hématurie microscopique par bandelette urinaire réactive (test quotidien pendant 5 jours, puis un test hebdomadaire pendant 51 semaines, ou test quotidien pendant 14 jours, puis, en cas d'absence d'hématurie, test quotidien pendant 14 jours, 9 mois plus tard) a une bonne sensibilité. Cependant, les contraintes liées à sa mise en place (conditionnement des bandelettes urinaires, compliance incertaine des sujets) n'en font pas un examen de choix dans le cadre d'une stratégie de surveillance des travailleurs exposés à des cancérogènes pour la vessie en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie d'origine professionnelle (GRADE B).

R15. La cytologie urinaire (ou cytodiagnostic urinaire) dont le but est de détecter des cellules tumorales provenant d'une tumeur de la vessie ou des voies excrétrices urinaires, desquamant dans les urines, est le test urinaire dont la spécificité (pour tous grades et stades de tumeurs confondus) est la meilleure (en moyenne supérieure à 90%), et celui dont la sensibilité est la meilleure pour les tumeurs de haut grade, qui nécessitent une prise en charge thérapeutique urgente, ce qui motive de le choisir en première intention (Accord d'experts).

R16. En l'état actuel des connaissances, la combinaison de la cytologie urinaire et de tests urinaires tels que le NMP22BC ne peut être recommandée dans une procédure de dépistage ciblé (Accord d'experts).

4. Quelles sont les catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage ciblé des tumeurs de la vessie ? (Poste de travail, niveaux et durée d'exposition).

La stratégie de ciblage pour un dépistage des cancers de la vessie d'origine professionnelle doit tenir compte des données épidémiologiques concernant l'âge de survenue de la maladie, sa latence et ses relations avec le niveau et la durée de l'exposition aux nuisances en cause. Cette stratégie doit également tenir compte d'éléments médico-légaux et réglementaires, ainsi que de données d'analyse budgétaire.

4.1. Données médico-légales

En France, les cancers de la vessie sont inscrits, en fonction des facteurs de risques auxquels ils sont liés, dans plusieurs tableaux de maladies professionnelles indemnisables.

● Le tableau 15 Ter des maladies professionnelles indemnisables du régime général de la Sécurité sociale prend en compte les cancers de la vessie liés à une exposition à certaines amines aromatiques et à la N-nitroso-dibutylamine.

Les critères de reconnaissance de la maladie au titre de la présomption d'origine, requièrent dans ce tableau :

▪ Pour la xénylamine et ses sels, la benzidine et ses sels, la 2-naphtylamine et ses sels et la MBOCA (fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre de ces substances) : une durée minimum d'exposition de 5 ans et un délai de prise en charge (durée maximale entre la fin de l'exposition et le constat de la maladie) de 30 ans ;

▪ Pour l'o-dianisidine, l'o-tolidine, l'o-toluidine, le 4,4'-methylènebis et ses sels, la para-chloro-ortho-toluidine et ses sels, l'auramine, les colorants dérivés de la benzidine (noir direct 38, bleu direct 6 et brun direct 95), la nitroso-dibutylamine et ses sels (fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre de ces substances) : une durée minimum d'exposition de 10 ans et un délai de prise en charge (durée maximale entre la fin de l'exposition et le constat de la maladie) de 30 ans.

● Le tableau 16 Bis concerne quant à lui les cancers de la vessie liés aux travaux de fabrication de l'aluminium par électrolyse selon le procédé à anode continue, mais également les travaux en cokerie exposant aux produits précités, les travaux de ramonage et d'entretien de chaudières exposant aux suies de combustion du charbon, et les travaux au poste de vannier avant 1985 comportant l'exposition habituelle à des goudrons lors de l'application de revêtements routiers. Les critères de reconnaissance de la maladie au titre de la présomption d'origine, requièrent dans ce tableau une durée minimum d'exposition de 10 ans et un délai de prise en charge de 30 ans.

● Les « cancers des voies urinaires » peuvent également faire l'objet d'une indemnisation au titre du tableau 10 des maladies professionnelles indemnisable du régime agricole, en cas d'exposition à l'arsenic et ses minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne ou lors de l'usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés. Les critères de reconnaissance de la maladie, au titre de la présomption d'origine, requièrent une durée minimum d'exposition de 5 ans et un délai de prise en charge de 40 ans. Le tableau 35 bis du régime agricole concerne quant à lui les affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon (épitheliomas primitifs de la peau et cancers broncho-pulmonaires primitifs)[39].

4.2. Stratégie de ciblage

Le tableau 34 synthétise les éléments à prendre en compte pour une stratégie de ciblage de la population proposée au dépistage du cancer de la vessie d'origine professionnelle.

[39] L'adjonction éventuelle des « tumeurs primitives de l'épithélium urinaire » est actuellement en discussion.

Critères de ciblage de la population	Données réglementaires		Données scientifiques	Recommandation allemande
	Suivi en cours d'activité (Code du travail)	***Suivi post professionnel (Code de la sécurité sociale)***		
Groupes professionnels à risque	Sujets exposés à des cancérogènes pour la vessie (SMR) Dont les sujets exposés aux amines aromatiques (arrêté du 5 avril 1985)	Sujets exposés à des cancérogènes pour la vessie (SPP)	*(cf tableaux 35 et 35 bis)*	Sujets exposés aux amines aromatiques cancérogènes et dérivés aminés
Latence	aucune	démarrage lors de cessation d'activité	Latence moyenne de la maladie rarement inférieure à 20 ans	Aucune
Niveau d'exposition minimum	aucun	aucun	non chiffrable	aucun
Durée d'exposition minimum	aucune	Sujets exposés au moins 30 ans aux amines aromatiques	Risque majoré à partir d'une exposition supérieure à 1 an	6 à 12 mois

Tableau 34. Eléments à prendre en compte pour une stratégie de ciblage de la population proposée au dépistage du cancer de la vessie d'origine professionnelle.

4.3. Données issues de l'analyse de la littérature scientifique

Ces éléments sont présentés dans le tableau 35 pages suivantes, qui collige les données collectées dans le paragraphe 2.2 de cet argumentaire scientifique.

Catégories de travailleurs à cibler	Poste de travail	Niveau de risque après étude de la littérature*	Période d'exposition
Les travailleurs de l'industrie du caoutchouc (niveau de preuve 1)	- travailleurs en production de caoutchouc, utilisant le 4-aminobiphenyle et/ou la β-naphtylamine et ses sels et/ou la MBOCA Les principaux postes exposant, en fabrication de caoutchouc et de pneumatiques, sont la pesée ~~et~~ le mélange, les postes de finition et de stockage, postes de cuisson ou de vulcanisation exposent aux HAP et aux nitrosamines.	**TRES ELEVE**	Avant 1989 en général Avant 1950 pour les sujets exposés uniquement à la β-naphtylamine et ses sels Avant 1970 pour les sujets exposés uniquement au 4-aminobiphenyle Mais : des nuisances cancérogènes résiduelles (HAP et nitrosamines notamment) persistent dans l'industrie du caoutchouc, au-delà des années 1980
Les travailleurs en manufacture de colorants (niveau de preuve 1)	- travailleurs en production de benzidine et/ou de colorants dérivés de la benzidine et/ou d'auramine et/ou d'ortho-toluidine et/ou de de magenta et/ou d' o-dianisidine et/ou d'o-tolidine et/ou de 3,3'-dichlorobenzidine et/ou de 2-méthoxy 5 méthylaniline - sujets travaillant dans les ateliers de production des produits précédemment cités Les principales activités exposantes sont les opérations de préparation et de pesée, en fabrication de pigments, colorants, peintures et vernis, postes de contrôle qualité, prélèvement, laboratoire et nettoyage.	**TRES ELEVE**	Avant 1989 en général Avant 1980 pour les sujets exposés uniquement à la benzidine Avant 1990 pour les sujets exposés uniquement à l'ortho-toluidine
Les travailleurs de l'industrie textile, en teinture (niveau de preuve 3 à 4)	- travailleurs en teinture de fibres en tissus	**ELEVE**	Avant 1970 Mais : des nuisances cancérogènes résiduelles (HAP et nitrosamines notamment) persistent dans l'industrie de coloration textile, au-delà des années 1970
Les travailleurs de l'industrie du cuir et du tannage (niveau de preuve 3)	- travailleurs fabrication de chaussures et/ou bottes en cuir - travailleurs réparation de chaussures et/ou bottes en cuir - travailleurs en tannerie, maroquinerie, traitement des cuirs	**ELEVE**	Avant 1990

Tableau 35 (suite)

Catégories de travailleurs à cibler	Poste de travail	Niveau de risque après étude de la littérature*	Période d'exposition
Les travailleurs de l'industrie des matières plastiques, en cas d'exposition à la 4,4'-methylene bis(chloroaniline) (MBOCA)	- travailleurs utilisant des durcisseurs de résines époxydiques et de polyuréthanes - sujets travaillant dans les ateliers utilisant des durcisseurs de résines époxydiques et de polyuréthanes	**ELEVE**	Depuis les années 1950 et encore actuellement
Les travailleurs en production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine (niveau de preuve 2)	- travailleurs en production de chlordimeform - sujets travaillant dans les ateliers où a été produit le chlordimeform	**ELEVE**	Avant 1986
Les travailleurs en production d'aluminium (niveau de preuve 1)	travailleurs en production d'aluminium, ayant utilisé le procédé Söderberg	**ELEVE**	Avant 1989
Les travailleurs de l'industrie textile, en tissage (niveau de preuve 2 à 3)	- travailleurs en tissage de fibres en tissus	**MODERE**	Avant 2003
Les coiffeurs et assimilés (niveau de preuve 2)	- coiffeur(se)s - barbiers - esthéticien(ne)s	**MODERE**	Avant 1980
Les travailleurs de l'industrie des matières plastiques, en général	-agents de production **(après évaluation détaillée des expositions spécifiques aux agents cancérogènes, notamment HAP)**	**MODERE**	Encore actuellement
Les travailleurs de l'industrie chimique et pharmaceutique	-agents de production **(après évaluation détaillée des expositions spécifiques aux agents cancérogènes)**	**MODERE**	Encore actuellement
Les travailleurs en imprimerie	- fabrication d'encres - imprimeries	**MODERE**	Avant 1970
Les travailleurs en fonderies de fer et/ou d'acier	- travailleurs en production de fer et/ou d'acier (surtout en coulage et/ou décochage)	**MODERE**	Encore actuellement

Tableau 35 (suite)

Catégories de travailleurs à cibler	Poste de travail	Niveau de risque après étude de la littérature*	Période d'exposition
Les travailleurs exposés aux suies de combustion du charbon	- ramoneurs - conducteurs de chaufferies à charbon et les travailleurs ayant fabriqué des boulets de charbon	**MODERE**	Encore actuellement Avant 2007
Les travailleurs en production de gaz de charbon	- travailleurs en production de gaz de charbon	**MODERE**	Avant 1970
Travaux d'étanchéité des toitures	- couvreurs - travailleurs en étanchéité	**MODERE**	Encore actuellement
Les travailleurs exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel	- conducteurs professionnels d'engins à moteurs diesel : (chauffeurs poids-lourds, conducteurs de transports en commun, conducteurs de taxi, conducteurs d'engins de chantiers, conducteurs de locomotives diesel) - mécaniciens sur véhicules à moteur - agents de contrôle technique automobile - livreurs en 2 roues - agents de la force publique - péagistes	**MODERE**	Encore actuellement
Les travailleurs de l'usinage des métaux et ajusteurs exposés aux huiles de coupe	- travailleurs de l'usinage des métaux - outilleurs - ajusteurs (travaux : usinage, décolletage, soudage, dégraissage, maintenance / découpe)	**MODERE**	Encore actuellement
Les peintres	- peintres	**MODERE**	Avant 1970 (après 1980 en cas d'utilisation de peintures anti-corrosion époxydiques ou polyuréthanes)
Construction de moyens de transport et réparation automobile	- outilleurs - ajusteurs	**MODERE**	Encore actuellement
Les travailleurs du nettoyage à sec	Agents de pressings	**MODERE**	Encore actuellement
Viticulteurs	- utilisation de pesticides à base d'arsenic	**MODERE**	Avant 2001

* risque relatif TRES ELEVE pour des RR ou OR ou SMR strictement supérieurs à 5 ; risque relatif ELEVE pour des RR ou OR ou SMR strictement supérieurs à 2 et inférieurs ou égaux à 5 et risque relatif MODERE pour des risques relatifs (RR) ou des Odds ratio (OR) ou des ratio standardisés de mortalité (SMR) retrouvés dans la littérature scientifiques, strictement supérieurs à 1 et inférieurs ou égaux à 2

Tableau 35. Catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage ciblé des tumeurs de la vessie.

Catégories de travailleurs à cibler	Poste de travail	Niveau de risque après étude de la littérature*	Période d'exposition
Les travailleurs des industries chimique et pharmaceutique	Agents de production*	**Données insuffisantes pour statuer sur ces industries en général**	Encore actuellement
Les travailleurs en laboratoires de recherche	Laboratoire de génie génétique, biologie nucléaire, recherche en mutagénèse et cancérogénèse, poste de pesée, utilisation de réactifs et intermédiaires de synthèse*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Travaux de revêtements routiers	Vanniers, gravillonneurs, compacteurs	**Données insuffisantes pour statuer**	Jusqu'à la fin des années 1980
Les travailleurs utilisant des créosotes	Agents réalisant le traitement spécifiques des bois	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Les travailleurs en production de carbures de calcium	Agents de production*	**Données insuffisantes pour statuer**	Jusqu'au milieu des années 2000
Les travailleurs de l'extraction d'huile de schiste	Agents en extraction d'huile de schiste	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Les travailleurs en production de Noir de carbone	Agents de fabrication*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Les travailleurs en fabrication d'électrodes carbonées	Agents de fabrication*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Les travailleurs en fabrication du coke	Cokiers	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Industrie des boulets de charbon	Agents de fabrication*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Fabrication de disques en carbone	Agents de fabrication* et agents de maintenance	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Fabrication de pigeons d'argile	Agents de fabrication*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Réfection de fours à cémentation	Agents de fabrication*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Interventions sur des tuyaux d'adduction d'eau revêtus d'un vernis contenant des HAP	Agents d'intervention*	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement
Brasquage dans les fonderies d'aluminium	Brasqueurs	**Données insuffisantes pour statuer**	Encore actuellement

*après évaluation détaillée des expositions spécifiques aux agents cancérogènes

Tableau 35 Bis. Catégories de travailleurs pour lesquelles il existe une exposition en général élevée et avérée à des facteurs de risque de cancers de la vessie.

4.4. Données issues de l'enquête SUMER 2003 et de l'enquête INRS sur les CMR de 2005

Une estimation du nombre de travailleurs exposés à des cancérogènes pour la vessie peut être établie à partir des résultats de l'enquête SUMER (« Surveillance médicale des risques professionnels ») réalisée sur la période 2002-2003[40], sous l'égide de la DGT et de la DARES (Direction de l'animation, de la recherche, des études et des statistiques).

Selon cette enquête, 2,3 millions de salariés seraient exposés à des produits cancérogènes, quel que soit le site de cancer considéré (soit 13,5% des salariés), et 370 000 (soit 2% des salariés), à des produits mutagènes ou toxiques pour la reproduction, à des degrés plus ou moins élevés.

Si l'on s'intéresse aux agents cancérogènes analysés dans cette enquête, 727 500 salariés (soit 42 salariés sur 1000) étaient exposés en France aux gaz d'échappement diesel, 669 100 étaient exposés aux huiles minérales (soit 38 salariés sur 1000), 117100 salariés (soit 7 salariés sur 1000) étaient exposés aux goudrons de houilles et dérivés, 92 900 aux fumées de métallurgie (soit 5 salariés sur 1000) et 70 800 (soit 4 salariés sur 1000), aux amines aromatiques.

Le tableau 36 détaille l'estimation la population des salariés exposée à des agents cancérogènes, en fonction de l'intensité d'exposition.

Cancérogènes pour la vessie (d'après SUMER 2003) et profession exercée	Intensité de l'exposition aux cancérogènes pour la vessie					Total
	Non renseignée n (%)	Très faible n (%)	Faible n (%)	Forte n (%)	Très forte n (%)	
Gaz d'échappement diesel (a)	100700 (13.8)	221700 (30.5)	305200 (42.0)	89900 (12.4)	9900 (1.4)	**727500**
Huiles minérales (b)	82600 (12.3)	250900 (37.5)	250100 (10.7)	71700 (10.7)	13800 (2.1)	**669 100**
Goudrons de houille et dérivés, bitumes et brais de pétrole (c)	10600 (9.1)	34700 (29.7)	42300 (36.1)	26400 (22.6)	3000 (2.6)	**117100**
Fumées dégagées par les procédés dans la métallurgie et l'électrométallurgie (d)	9300 (10.0)	22100 (23.8)	39800 (42.8)	19100 (20.6)	2600 (2.8)	**92900**
Amines aromatiques (e)	6500 (9.1)	29000 (40.9)	27800 (39.3)	7000 (9.9)	600 (0.8)	**70800**

(a) Familles professionnelles ayant le plus grand nombre de sujets exposés : ouvriers de la réparation automobile (n=137500) ; conducteurs de véhicules (n=75000) ; ouvriers non qualifiés de la mécanique (n=57900) ; ouvriers qualifiés de la maintenance (n=50300) ; techniciens, A. M. maintenance et organisation (n=46500) ; ouvriers non qualifié du gros œuvre, du bâtiment, des TP (n=28100) ; agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons (n=26900) ; maraîchers, jardiniers, viticulteurs (n=18500) ; ouvriers qualifiés du gros œuvre du bâtiment (n=17100) ; ouvriers qualifiés des T.P., béton et extraction (n=16100) ; conducteurs d'engins du bâtiment et des TP.
(b) Familles professionnelles ayant le plus grand nombre de sujets exposés : ouvriers de la réparation automobile (n=94200) ; ouvriers qualifiés de la maintenance (n=79300) ; ouvriers non qualifiés de la mécanique (n=62800) ; techniciens, A. M. maintenance et organisation (n=54400) ; ouvriers qualifiés travail. par enlèvement de métal (n=51800) ; ouvriers qualifiés de la mécanique (n=28200) ; ouvriers qualifiés travail. par formage de métal (n=19500) ; ouvriers non qualifiés trav. enlèvement de métal (14700) ; ouvriers non qualifiés du gros œuvre, du bâtiment, des TP, agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons, ouvriers qualifiés des T.P., béton et extraction, conducteurs d'engins du bâtiment et des TP.
(c) Familles professionnelles ayant le plus grand nombre de sujets exposés : ouvriers non qualifié du gros œuvre, du bâtiment, des travaux publics ; conducteurs de véhicules ; ouvriers qualifiés des travaux publics, béton et extraction ; ouvriers qualifiés du bâtiment second œuvre ; techniciens et agents de maîtrise du bâtiment et travaux publiques ; conducteurs d'engins du bâtiment et des travaux publiques ; ouvriers qualifiés du gros œuvre du bâtiment ; techniciens et agents de maîtrise.
(d) Familles professionnelles ayant le plus grand nombre de sujets exposés : Ouvriers qualifiés des industries de process n=14600) ; ouvriers qualifiés de la maintenance ; ouvriers qualifiés travail. par enlèvement de métal ; techniciens, A. M. maintenance et organisation ; ouvriers qualifiés de la mécanique ; ouvriers qualifiés travail. par formage de métal ; ouvriers non qualifiés de la mécanique ; techniciens, agents de maîtrise industries de process.
(e) Familles professionnelles ayant le plus grand nombre de sujets exposés : Coiffeurs, esthéticiens (n=29800) ; Techniciens, agents de maîtrise industries de process, ouvriers qualifiés des industries de process

Tableau 36. Description de l'estimation la population des salariés exposée à des agents cancérogènes, en fonction de l'intensité d'exposition (d'après l'enquête SUMER, 2003).

[40] Résultats enquête SUMER 2002-2003. [En ligne] : http://www.travail-solidarité.gouv.fr/etudes-recherche-statistiques

D'autre part, l'INRS a réalisé en 2005, à la demande du Ministère du Travail, une enquête afin d'identifier les agents chimiques CMR couramment utilisés en milieu professionnel et d'évaluer le nombre de salariés potentiellement exposés par produit et par secteur d'activité[41]. Les données statistiques nationales, européennes et les informations collectées auprès d'un échantillon représentatif de 2000 établissements appartenant à 30 secteurs d'activité ont été analysées pour estimer la consommation annuelle de 324 agents chimiques CMR et de plusieurs centaines de dérivés pétroliers.

Les résultats de cette enquête indiquent que 4,8 millions de tonnes d'agents chimiques CMR ont été consommés en France en 2005. Pour 10 agents chimiques CMR la consommation est supérieure à 100000 tonnes/an alors que pour 168 CMR la consommation était très faible ou nulle. Il apparaît que les principaux consommateurs primaires d'agents chimiques CMR sont les industries pharmaceutique et chimique (même si les agents chimiques CMR sont largement utilisés dans un grand nombre de secteurs d'activité en raison de leur présence dans des formulations de produits industriels). L'exposition aux agents chimiques cancérogènes par le biais des dérivés pétroliers concerne principalement les raffineries, le transport des carburants et les opérations de maintenance en pétrochimie ou dans les garages (462).

Trois familles chimiques sont en particulier concernées : les halogénés chlorés (37,7%), les composés aromatiques (23,3%) et les composés aliphatiques (22,2%).

A vu de ces différents résultats, une stratégie de surveillance des travailleurs exposés à des cancérogènes pour la vessie, en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie d'origine professionnelle pourrait alors être proposé à environ **750 000 personnes** encore en activité, si l'on prend en considération les expositions jugées fortes et très fortes. En effet, le chiffre obtenu à partir du tableau précédent pour les expositions fortes et très fortes est de 250 000 personnes environ. Ce chiffre doit être majoré en raison d'incertitude concernant la multiplicité et la complexité des produits utilisés (mais aussi parce que les sujets dont l'exposition est plus ancienne ne sont pas retrouvés dans l'enquête SUMER qui ne s'intéressait qu'aux expositions présentes lors de l'enquête). Dans certaines études visant à estimer des fractions de risque attribuables à des expositions professionnelles, les auteurs ont multiplié par un facteur 3 (463) ou 4 ((464) ; (465)) la prévalence instantanée, pour calculer la prévalence d'exposition vie entière.

[41] http://www.inrs.fr/

4.5. Simulations en fonction des performances des tests de dépistage choisis

Nous avons mentionné précédemment que le coût élevé de la technique l'immunocytochimie en fluorescence et sa mauvaise disponibilité nous ont incité à conclure qu'il ne s'agissait pas d'un examen de choix dans le cadre d'une stratégie de surveillance des travailleurs exposés à des cancérogènes pour la vessie en vue d'un dépistage ciblé du cancer de la vessie d'origine professionnelle.

Le **tableau 37** synthétise les simulations des performances des différents tests de dépistage (et combinaisons) proposés, sur une population de 100 000 sujets masculins âgés de 50 à 74 ans, en fonction de l'importance de leur exposition à des cancérogènes vésicaux.

L'incidence des cancers de la vessie au sein de cette population est de 54.6 cas/100 000.

En l'absence de données, les sensibilités et spécificités des combinaisons de tests ont été calculées en supposant que les tests étaient indépendants. Il nous a paru peu concevable de n'entreprendre aucune action en cas de cytologie urinaire positive, de test NMP22BC positif ou de recherche d'hématurie positive, c'est pourquoi nous avons choisi de présenter les résultats des simulations pour lesquels un résultat était considéré comme positif si au moins un des 2 tests était positif (et non si les 2 étaient nécessairement positifs).

Il apparaît que le test NMP22BC, la recherche unique d'hématurie, et les combinaisons de la cytologie urinaire avec respectivement le NMP22BC et la recherche d'hématurie, sont à l'origine d'un nombre extrêmement élevé de faux positifs (environ 20 000 faux positifs pour 100 000 sujets, dans chaque catégorie de groupe à risque). Si l'on extrapole ces résultats à notre population précédemment décrite de 750 000 sujets concernés par une stratégie de dépistage ciblé (qui sont les sujets à risque très élevé et élevé de cancers de la vessie), le nombre de faux positifs susceptibles d'être générés par ces tests atteint le chiffre de 300 000.

La cytologie urinaire utilisée seule serait quant à elle à l'origine de 8000 faux positifs pour 100 000 sujets à risque très élevé ou élevé de cancer de la vessie ce qui représente, dans notre population de 750 000 sujets, 60 000 faux positifs. Ce chiffre, bien que très élevé est très largement inférieur à celui de 300 000 obtenu avec les autres tests précédemment décrits.

Concernant la sensibilité de la cytologie urinaire seule, celle-ci est médiocre pour tous stades confondus (44% en moyenne), à l'origine d'un nombre important de faux négatifs. Néanmoins, la sensibilité de cette technique est meilleure pour les hauts grades (80% en moyenne), qui sont de mauvais pronostic lorsqu'ils sont diagnostiqués tardivement, ce qui motive le choix de cette technique en première intention dans une stratégie de dépistage ciblé.

Test proposé (Se) ; (Sp)	**Nombre de sujets masculins : 100 000** **Age : entre 50 et 74 ans** **Taux d'incidence des cancers de la vessie dans cette population : 54.9/100000**		
	Groupe professionnel à risque très élevé (RR=7.5) **N att*= 410 cas**	**Groupe professionnel à risque élevé (RR=3.5)** **N att*= 191 cas**	**Groupe professionnel à risque modéré (RR=1.5)** **N att*= 82 cas**
Cytologie urinaire pour tous stades confondus (Se=0.44 ; Sp=0.96)	VP : n=180 FN : n=229 FP : n=3984 VPP : 4.33%	VP : n=84 FN : n=107 FP : n=3992 VPP : 2.06%	VP : n=36 FN : n=46 FP : n=3997 VPP : 0.89%
Cytologie urinaire pour les hauts grades tumoraux (Se=80%)	**Natt HG**=205** VP : n=164 FN : n=41 FP : n=3992	**Natt HG**=84** VP : n=76 FN : n=19 FP : n=3996	**Natt HG**=36** VP : n=33 FN : n=8 FP : n=3998
NMP22BC (Se=0.65 ; Sp=0.81)	VP : n=266 FN : n=144 **FP : n=18922** VPP : 2.13%	VP : n=124 FN : n= 67 **FP : n=18964** VPP : 1.0%	VP : n=53 FN : n=29 **FP : n=18985** VPP : 0.43%
Recherche unique d'hématurie (Se=0.50 ; Sp=0.80)	VP : n=205 FN : n=205 **FP : n=19918** VPP : 0.20%	VP : n=95 FN : n=95 **FP : n=19961** VPP : n=0.09%	VP : n=41 FN : n=41 **FP : n=19983** VPP : 0.04%
Combinaison cytologie+recherche d'hématurie*** (Se=0.72 ; Sp=0.77)	VP : n=295 FN : n=115 **FP : n=23105** VPP : 1.26%	VP : n=138 FN : n=54 **FP : n=23156** VPP : 0.59%	VP : n=59 FN : n=23 **FP : n=23181** VPP : 0.25%
Combinaison cytologie + NMP22BC*** (Se=0.80 ; Sp=0.78)	VP : n=329 FN : n=80 **FP : n=22149** VPP : 1.46%	VP : n=154 FN : n=37 **FP : n=22197** VPP : 0.69%	VP : n=66 FN : n=16 **FP : n=22222** VPP : 0.30%

*Natt : nombre de cas de cancers de la vessie attendus
** Natt HG : nombre de cas de cancers de la vessie de haut grade attendus
*** Test positif si au moins un des 2 tests est positif en cas de combinaison des test.
Légende : Vrais positifs=VP ; Faux positifs=FP ; Vrais négatifs=VN ; Valeur Prédictive Positive=VPP ; Sensibilité=Se ; Spécificité=Sp (en l'absence de données, les sensibilités et spécificités des combinaisons de tests ont été calculées en supposant que les tests étaient indépendants).

Tableau 37. Performances des différents tests de dépistages proposés : simulation sur une population de 100000 sujets masculins, faisant partir de groupes professionnels à risque très élevé, élevé ou modéré de cancer de la vessie.

5. Quelles propositions de surveillance médicale (quels examens, à partir de quand, à quel rythme) peut-on faire pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie ?

Les présentes recommandations ont pour but d'optimiser le suivi médical des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes en activité, mais également leur surveillance post-professionnelle. Ceci devrait permettre de débuter le programme de dépistage à l'âge où la probabilité de survenue de la maladie devient scientifiquement démontrée et d'assurer pour le travailleur une cohérence entre le suivi pendant et après l'activité professionnelle.

5.1. Niveaux de risque

Compte tenu des éléments de l'analyse de la littérature scientifiques précédemment évoqués, ce protocole de surveillance médicale pourrait être :

● **RECOMMANDE (dans tous les cas) :** pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque **très élevé** de cancer de la vessie (tableau 35) ou les professions avec niveaux d'exposition **élevés documentés** (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition **supérieure ou égale à 1 an** ;

● **PROPOSE (à discuter au cas par cas) :**
- pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque **très élevé** de cancer de la vessie (tableau 35) et les professions avec niveaux d'exposition **élevés documentés** (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition **inférieure à 1 an** ;
- pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque **élevé** de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition **supérieure ou égale à 1 an** ;

● **NON RECOMMANDE (en l'état actuel des performances des tests disponibles) :** pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque **modéré** de cancer de la vessie (tableau 35), et pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque **élevé** de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition **inférieure à 1 an**.

5.2. Début de la mise en place de la surveillance médicale

Celui-ci dépend de la latence de la maladie. Nous avons mentionné précédemment que le temps de latence après le début de l'exposition à un agent cancérogène vésical était estimé entre 14 à 26 ans (277), en tous les cas, rarement inférieure à 20 ans (279) et que, dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissaient après l'âge de 60 ans (278) ; (275).

RECOMMANDATION :

R17. Dans une population à risque de cancer de la vessie du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, il est recommandé de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical (GRADE B).

5.3. Contenu du bilan de surveillance médicale

Compte-tenu des éléments précédemment évoqués, la recommandation suivante est proposée :

RECOMMANDATION :

R18. La réalisation d'une cytologie urinaire chez les sujets exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes professionnels pour la vessie est recommandée pour les sujets inclus dans un programme de dépistage ciblé (Accord d'experts).

5.4. Périodicité de la surveillance médicale

La périodicité théorique du test de dépistage doit être fonction de la durée de la phase entre la maladie dépistable et la maladie symptomatique. Les tests doivent être répétés d'autant plus souvent que la maladie est susceptible d'évoluer rapidement.

Dans le cas du cancer de la vessie, nous avons mentionné, dans le chapitre sur son histoire naturelle, que lors du diagnostic initial, 75 à 85% des tumeurs étaient des TVNIM, dont 60 à 70% récidiveront la première année et 10 à 20% progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (268). Il s'agit donc d'une évolution rapide, en moins d'1 an, qui altère considérablement le pronostic en l'absence de dépistage ciblé. En effet, nous avions précisé qu'en moyenne, les patients atteints de TVIM qui attendent plus de 3 mois entre le diagnostic et la cystectomie radicale ont un taux de mortalité augmenté de 20 à 90% et un risque de progression de la maladie augmenté de 7,8 à 60% (305) ; (306).

RECOMMANDATION :

R19. Une périodicité de 6 mois pour réaliser un test de dépistage ciblé du cancer de la vessie chez les sujets exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes professionnels pour cet organe est recommandée (Accord d'experts).

5.5. Durée de la surveillance médicale

Dans une récente étude réalisée en 2010 dans une cohorte de sujets ayant été exposé à des amines aromatiques en fabrication de colorants, suivie de 1922 à 1972, il a été montré que l'excès de risque de cancers de la vessie constaté persistait 30 ans après la fin de l'exposition (466). Ceci justifie donc de poursuivre la surveillance médicale des sujets exposés à des cancers de la vessie au moins 30 ans après la fin de l'exposition à des cancérogènes pour cet organe.

5.6. Synthèse des modalités de la surveillance médicale

	Suivi en cours d'activité sur poste exposant ou suivi post-professionnel
Niveau et durée d'exposition	Surveillance : ● RECOMMANDE (dans tous les cas) : pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque très élevé de cancer de la vessie (tableau 35) ou les professions avec niveaux d'exposition élevés documentés (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition supérieure ou égale à 1 an ; ● PROPOSE : (à discuter au cas par cas) : - pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque très élevé de cancer de la vessie (tableau 35) et les professions avec niveaux d'exposition élevés documentés (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition inférieure à 1 an - pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque élevé de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition supérieure ou égale à 1 an ; ● NON RECOMMANDEE : pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque modéré de cancer de la vessie (tableau 35), et pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque élevé de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition inférieure à 1 an
Début de la surveillance	20 ans après le début de l'exposition
Contenu du bilan	Cytologie urinaire + pour les sujets encore exposés, dosage des amines libres dans les urines pour les sujets exposés aux amines aromatiques et dosage du 3-OH-benzo[a]pyrène et/ou du 1-hydroxypyrene pour les sujets exposés aux HAP
Périodicité du dépistage	6 mois

Tableau 38. Propositions de surveillance médicale pendant et après l'exposition à des cancérogènes pour la vessie.

Des épisodes d'hématurie macroscopique seront recherchés à l'interrogatoire.

En cas de cytologie urinaire positive un avis urologique sera demandé, et le médecin traitant sera informé du résultat.

Le tableau 39 propose un algorithme de surveillance médicale après exposition professionnelle à un cancérogène vésical.

<table>
<tr><th>Niveau de risque de groupe professionnel</th><th colspan="2">Groupe de travailleurs à risque TRES ELEVE (RR ou OR ou SMR > 5) Ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés</th><th colspan="2">Groupe de travailleurs à risque ELEVE (2< RR ou OR ou SMR ≤5)</th><th>Groupe de travailleurs à risque MODERE (1 <RR ou OR ou SMR ≤2)</th></tr>
<tr><td>Durée d'exposition</td><td>≥ 1 an</td><td>< 1 an</td><td>≥ 1 an</td><td>< 1 an</td><td></td></tr>
<tr><td>Surveillance</td><td>RECOMMANDEE</td><td colspan="2">PROPOSEE</td><td colspan="2">NON RECOMMANDEE (en l'état actuel des performances des tests disponibles)</td></tr>
<tr><td>Latence minimale après le début de l'exposition</td><td colspan="5">20 ans</td></tr>
<tr><td>Examens proposés en première intention et tous les 6 mois</td><td colspan="5">Cytologie urinaire</td></tr>
</table>

Tableau 39. Proposition d'algorithme de surveillance médicale après exposition professionnelle à un cancérogène vésical (outre les analyses biométrologiques, le cas échéant).

Une évaluation de cette stratégie de dépistage ciblé du cancer de la vessie par cytologie urinaire est recommandée. De même, compte tenu des recherches en cours concernant différents marqueurs urinaires potentiellement utilisables pour le dépistage ciblé du cancer de la vessie, une analyse de la faisabilité et des performances d'une procédure de dépistage ciblé du cancer de la vessie combinant la cytologie urinaire et d'autres marqueurs urinaires, comme le test NMP22BC, est recommandée, dans un délai de 5 ans (Accord d'experts).

<u>RECOMMANDATIONS</u> :

R20. Le protocole de surveillance médicale proposé tient compte des performances des tests de dépistage (spécificité/sensibilité), et en particulier du nombre de faux positifs attendus dans la population surveillée. Ce protocole est résumé dans l'algorithme suivant (Accord d'experts) :
• RECOMMANDE (dans tous les cas) : pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque très élevé de cancer de la vessie (tableau 35) ou les professions avec niveaux d'exposition élevés documentés (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition supérieure ou égale à 1 an ;

• PROPOSE (à discuter au cas par cas) :
- pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque très élevé de cancer de la vessie (tableau 35) et les professions avec niveaux d'exposition élevés documentés (tableau 35 bis), avec une durée d'exposition inférieure à 1 an ;
- pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque élevé de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition supérieure ou égale à 1 an ;

• NON RECOMMANDE (en l'état actuel des performances des tests disponibles) : pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque modéré de cancer de la vessie (tableau 35), et pour les groupes de travailleurs présentant un niveau de risque élevé de cancer de la vessie (tableau 35), avec une durée d'exposition inférieure à 1 an.

Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque TRES ELEVE (RR ou OR ou SMR > 5) Ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés		Groupe de travailleurs à risque ELEVE (2< RR ou OR ou SMR ≤5)		Groupe de travailleurs à risque MODERE (1 <RR ou OR ou SMR ≤2)
Durée d'exposition	≥ 1 an	< 1 an	≥ 1 an	< 1 an	
Surveillance	RECOMMANDEE	PROPOSEE		NON RECOMMANDEE (en l'état actuel des performances des tests disponibles)	
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans				
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire				

R21. Une évaluation du bénéfice de cette stratégie de dépistage ciblé du cancer de la vessie est recommandée (Accord d'experts).

R22. Compte tenu des recherches en cours concernant différents marqueurs urinaires potentiellement utilisables pour le dépistage ciblé du cancer de la vessie, une analyse de la faisabilité et des performances d'une procédure de dépistage ciblé du cancer de la vessie combinant la cytologie urinaire et d'autres marqueurs urinaires, comme le test NMP22BC, est recommandée, dans un délai de 5 ans (Accord d'experts).

La recommandation n°20 et son algorithme ont été modifiés par le groupe de travail suite aux remarques des membres du groupe de lecture.

6. Quels sont les outils permettant d'assurer une bonne traçabilité des expositions des travailleurs à des cancérogènes pour la vessie ? Notamment, comment assurer le transfert des informations médicales relatives aux expositions professionnelles aux cancérogènes et quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs (notamment lors de changements d'employeurs), et pendant leur retraite ?

6.1. Outils permettant d'assurer une bonne traçabilité des expositions des travailleurs à des cancérogènes pour la vessie

Nous avons déjà abordé en partie la question des outils pouvant être proposés pour faciliter le recueil d'informations sur les expositions passées et actuelles à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes en général, dans la question 1.2 de cet argumentaire.

Ainsi, en matière d'exposition professionnelle à des nuisances ou situations d'expositions professionnelles cancérogènes pour la vessie, les outils à utiliser en matière de traçabilité des expositions sont les suivants :

6.1.1. Les outils réglementaires

- Le « Document Unique » (ou document unique d'évaluation des risques, DUER, de la responsabilité de l'employeur) ;
- La fiche d'entreprise réalisée par le médecin du travail ;
- Le dossier médical en santé au travail (DMST) ;
- La fiche de prévention des expositions établie par l'employeur ;
- La « notice de poste » établie par l'employeur ;
- La « liste des travailleurs exposés » établie par l'employeur ;
- Le « dossier CMR » (informations prévues par l'article R. 4412-86 du Code du travail) ;
- Les fiches de donnée de sécurité ;
- L'attestation d'exposition remplie par l'employeur et par le médecin du travail ;
- La déclaration obligatoire des procédés de travail susceptibles de causer des maladies professionnelles.

6.1.2. Les outils de codification et d'informatisation, les bases de données et matrices-emplois-expositions

- La base de données EXPORISQ-HAP ;
- La base de données COLCHIC ;
- Le programme MATGENE ;
- Le programme MATPHYTO ;
- La base de données BIOTOX ;
- La Nomenclature d'Activité Française 2008 (NAF) ;
- La classification internationale type des professions 2008 (CITP-08) ;
- La codification de l'INRS ;
- La nomenclature de la CNAMTS et de la CCMSA ;

- La nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés d'entreprise (PCS-ESE).

6.1.3. Les outils techniques : la métrologie et la biométrologie

6.1.3.1. *La métrologie*

Il s'agit de mesurer les concentrations en produits (notamment les agents cancérogènes pour la vessie) dans l'environnement de travail.

● En cas d'exposition aux HAP :

L'exposition aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques par voie respiratoire peut être mesurée grâce aux prélèvements atmosphériques suivant :

- **Pyrène atmosphérique** (non cancérogène) ;
- **Benzo[a]pyrène atmosphérique** (BaP, cancérogène).

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre 1.2., ces HAP peuvent également être absorbés par voie cutanée, ce qui impose des mesures biologiques d'exposition.

6.1.3.2. *La biométrologie*

Il s'agit de mesurer, de façon individuelle, les substances de l'environnement de travail, leurs métabolites ou les effets biologiques précoces qu'elles induisent, dans les tissus, les excrétas, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés. En France, il existe une liste d'une centaine de biomarqueurs d'exposition (liste VGF77) pour certaines substances, dont les amines, et les HAP. Toutefois, cette liste n'a pas de valeur règlementaire et n'a pas été mise à jour depuis 1997 mais des travaux menés par un groupe de travail de l'Anses sont actuellement en cours sur la révision et l'élaboration de VLB.

● En cas d'exposition aux HAP :

Recherches dans les urines (en début de poste qui suit la fin de l'exposition considérée) :

- **3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire (3-OHBaP)** : un des métabolites du benzo[a]pyrène classé parmi les plus cancérogènes est représentatif des HAP cancérogènes comme le B[a]P ou le Dibenzo[a,h]anthracène. Un protocole de dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire a été mis au point et validé par l'INRS. Correspondant à une exposition journalière en BaP atmosphérique de 150 ng/m^3 (recommandation CNAM), l'INRS propose une valeur seuil de 0,35 nmol/mol de créatinine (0,83 ng/g de créatinine) en début de poste au 2ème jour (la valeur normale pour un sujet non-fumeur est de l'ordre de 0,01 nmol/mol de créatinine).
- **1-hydroxypyrène (1-OHPy) :** l'utilisation de ce métabolite comme reflet du risque cancérogène est discutable car la molécule parente, le pyrène, est un HAP non cancérogène (la valeur normale pour un sujet non-fumeur est comprise entre 0,1 et 0,2 µg/l et l'INRS propose des valeurs en population générale chez les non-fumeurs : < 190 ng/g de créatinine (90ème percentile) et chez les fumeurs : <570 ng/g de créatinine (90ème percentile) ;
- **1 et 2 naphtols** urinaires : à effectuer en fin de poste de travail, ce dosage est utile pour apprécier l'exposition au naphtalène (HAP léger bicyclique), très bien absorbé par voie cutanée. Les concentrations urinaires de naphtols semblent bien corrélées au niveau du groupe avec les concentrations atmosphériques de naphtalène ; mais il existe de larges variations individuelles. Dans la population générale, la médiane des concentrations urinaires des naphtols totaux urinaires est de l'ordre de 40 à 50 µg/L chez les fumeurs et de 11 µg/L chez les non-fumeurs (BIOTOX).

● En cas d'exposition aux amines aromatiques :

Recherches dans les urines (en début de poste qui suit la fin de l'exposition considérée), en cas d'exposition à l'ortho-toluidine ou à la MBOCA :

- **Ortho-toluidine :** son dosage est utile pour la surveillance biologique et traduit l'exposition de la journée de travail. La Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR) pour la toluidine urinaire est de 0,2 µg/L (BIOTOX).
- **4'-Méthylène bis (2-chloroaniline) ou MBOCA :** on privilégie le dosage de MBOCA totale (après hydrolyse) et non plus la MBOCA libre (sans hydrolyse). Selon le NIOSH, pour la MBOCA dans l'urine, il ne faut pas dépasser 100 µg/l de MBOCA libre. L'INRS a recommandé récemment le dosage de la MBOCA sur les urines acidifiées au moment du recueil avec de l'acide sulfamique, et a fixé une valeur guide à 20 µg/L pour la MBOCA dans les urines de fin de poste (ce qui correspond à 30 µg/L pour la MBOCA totale libérée après hydrolyse forte basique des urines et 15 µg/L pour la MBOCA libre sur des urines non hydrolysées et non acidifiées).

Compte-tenu des éléments précédemment évoqués, la recommandation suivante est proposée :

RECOMMANDATION :

R23. Chez les travailleurs encore potentiellement exposés à des cancérogènes pour la vessie, il est recommandé d'utiliser des indicateurs biologiques comme marqueurs d'exposition, selon les préconisations actualisées de la base BIOTOX (www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html). Pour les sujets exposés aux amines aromatiques, il est recommandé de réaliser un dosage de l'amine concernée dans les urines et, pour les sujets exposés aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques un dosage du 3-hydroxybenzo(a)pyrène et/ou du 1-hydroxypyrene (Accord d'experts).

1°) La question des outils pouvant être proposés pour faciliter le recueil d'informations sur les expositions passées et actuelles à des cancérogènes et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes en général, a déjà été abordée dans le cadre des recommandations R1 à R9.

2°) Il s'agit des outils réglementaires, des outils de codification et d'informatisation, des bases de données, des matrices-emplois-expositions et des outils techniques (métrologie d'atmosphère, frottis de surface et biométrologie).

6.2. Comment assurer le transfert des informations médicales relatives aux expositions professionnelles aux cancérogènes ?

Comme cela est mentionné dans les recommandations de bonnes pratiques de la HAS concernant le dossier médical en santé au travail, établies en janvier 2009 (ref), la traçabilité des expositions professionnelles et des informations médicales est fondamentale. En effet, il est indispensable que les médecins puissent connaître les informations pertinentes concernant les expositions aux risques d'un travailleur et les données médicales, ce d'autant que se développent des risques à effet différé. En outre, il est indispensable de pouvoir évaluer le cumul des doses reçues de certains produits, notamment afin de se prononcer sur le caractère professionnel de certaines pathologies (Aubin C, Pelissier R, de Saintignon P, Veyret J, Conso F, Frimat P, *et al.* Rapport sur le bilan de réforme de la médecine du travail. Paris: IGAS; 2007).

Données issues du dossier médical en santé au travail (DMST)

L'article D. 4624-46 du Code du travail prévoit la création par le médecin du travail, lors de l'examen médical d'embauche du travailleur, d'un « dossier médical », qui sera complété après chaque examen

médical ultérieur. Le contenu du DMST est précisé par l'arrêté du 24 juin 1970[42]. L'article D. 4624-46 du Code du travail dispose que le médecin du travail ne peut communiquer ce dossier qu'au médecin inspecteur du travail, ou, à la demande du travailleur, au médecin de son choix. La Cour de cassation[43] a reconnu la possibilité pour un médecin du travail du même service interentreprises de consulter le dossier médical du travailleur afin d'assurer la continuité de sa prise en charge. Le Conseil National de l'Ordre des médecins a préconisé dans un tel cas de figure, que le salarié soit informé de la transmission du dossier et puisse éventuellement exprimer son opposition.

Des copies de certains éléments du dossier médical en santé au travail peuvent être transmises au salarié qui en fait la demande (pendant sa période d'activité professionnelle, en cas de changement d'entreprise, mais également à son départ en retraite). Le Conseil National de l'Ordre des médecins a adopté en janvier 2003 un rapport précisant les éléments de ce dossier médical pouvant être transmis au salarié (Ordre national des médecins. Le dossier médical en médecine du travail (DMT). Paris: CNOM; 2004). En effet, les informations sans relation avec l'activité de prévention, les courriers de l'employeur au médecin du travail, les notes personnelles du médecin du travail, les informations recueillies ou adressées par des tiers, ainsi que les informations susceptibles de dévoiler un secret de fabrique ou des informations confidentielles de l'entreprise ne peuvent être communiqués au salarié. En revanche, les « éléments communicables » sont :

- la fiche d'identification du salarié,
- les antécédents médicaux personnels,
- les conclusions de l'examen clinique initial, et des examens cliniques successifs pratiqués par **tout médecin appelé à surveiller** ce salarié,
- les comptes-rendus des explorations para-cliniques et examens complémentaires significatifs,
- la correspondance technique qui équivaut à un compte-rendu et qui est une pièce du dossier médical,
- l'identification de l'entreprise et des entreprises précédentes si possible,
- les postes précédemment occupés dans l'entreprise actuelle et dans les entreprises précédentes,
- les éléments du poste de travail : définition, tâches effectuées,
- le profil du poste actuel et ses risques connus individualisés, horaires de travail… et par défaut toute astreinte susceptible d'avoir une répercussion sur la santé du salarié,
- les résultats des métrologies effectuées,
- la détermination de l'aptitude,
- les conseils de prévention donnés,
- l'avis d'aptitude, d'inaptitude et les réserves faites,
- l'avis éventuel demandé au médecin inspecteur régional du travail et de la main d'œuvre conformément à l'article R. 4624-31 du Code du travail. Les motifs de son avis doivent être consignés dans le dossier médical du salarié,
- l'attestation d'exposition ouvrant droit au bénéfice de la surveillance post-professionnelle par le décret n° 93-644 du 26 mars 1993.

1°) La question de la traçabilité des expositions professionnelles à des cancérogènes, et de l'utilité du dossier médical en santé au travail a déjà été abordée, dans le cadre des recommandations R7 à R10.

2°) Il s'agit des outils réglementaires, des outils de codification et d'informatisation, des bases de données, des matrices-emplois-expositions et des outils techniques (métrologie d'atmosphère et biométrologie).

[42] Arrêté du 24 juin 1970. Modèle de dossier et de fiche de visite du travail prévus à l'article 16 du décret n° 69-623 relatif à l'organisation des services médicaux du travail. Journal officiel 1970;8533.
[43] Cass. So., 20 février 1986, pourvoi n° 83-41671

6.3. Quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs ?

Les modalités de suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs, et notamment les différents acteurs impliqués dans ce suivi sont synthétisés dans le **tableau 40**.

L'accent est mis sur la nécessité d'information de façon adaptée et pertinente des personnes ayant été exposées professionnellement à des cancérogènes et les dispositifs de prise en charge dont elles peuvent bénéficier, comme cela a été mentionné dans **la recommandation R8**.

Etapes de la vie professionnelle des sujets exposés à des cancérogènes pour la vessie	**Typologie des recommandations**		
	Recommandations de prévention primaire		**Surveillance médicale**
	Information, traçabilité des expositions	**Surveillance du poste de travail**	
Activité professionnelle salariée	Employeur Equipe de santé au travail	Employeur Equipe de santé au travail	Médecin du travail

Tableau 40. Modalités de suivi médico-professionnel pendant la vie active des travailleurs, et acteurs impliqués dans ce suivi.

Pour les travailleurs indépendants, actuellement il n'existe pas de dispositif de surveillance médicale en médecine du travail. Cette surveillance médicale spécifique peut parfois être assurée par le médecin traitant et/ou en consultation de pathologie professionnelle.

6.4. Quelles seront les modalités de réalisation du suivi médico-professionnel pendant la retraite ?

Les modalités de suivi médico-professionnel pendant la retraite, et notamment les différents acteurs impliqués dans ce suivi sont synthétisés dans le **tableau 41**. L'information concernant la prévention primaire est alors sans objet, mais il est nécessaire de poursuivre les actions sur les facteurs de risque de cancer de la vessie associés (notamment le tabagisme), comme cela a été mentionné dans **la recommandation R9**. L'information des travailleurs antérieurement exposés concernant cette stratégie de suivi post-exposition et post-professionnel, ses inconvénients et avantages pourra s'appuyer sur la fiche d'information, qui a vocation à être remise au patient **(annexe 4)**. En l'état actuel de la réglementation :

Etapes de la vie professionnelle des sujets exposés à des cancérogènes pour la vessie	**Typologie des recommandations**		
	Recommandations de prévention		**Surveillance médicale**
	Information, traçabilité des expositions	**Surveillance du poste de travail**	
Retraite ou cessation d'activité	Médecin généraliste Urologue (Avec avis éventuel d'une consultation de pathologie professionnelle) CPAM, CARSAT	Sans objet	Médecin généraliste Urologue Consultation de pathologie professionnelle

Tableau 41. Modalités de suivi médico-professionnel pendant la retraite, et acteurs impliqués dans ce suivi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Hoppin JA, Sanderson WT, Dement JM. Comparing questionnaire-based methods to assess occupational silica exposure. Epidemiology. United States: 2004 Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 433-41.
2. Warnez S, Goutet P, Herin F, Gonzalez M, Pairon J, Conso F, et al. Bladder carcinogens: A screening tasks questionnaire to access occupational exposure. Arch Mal Prof Envir. 2011;In press.
3. Guillemin M. Advantages and limits of metrology to trace occupational exposure to carcinogen products. Arch Mal Prof Envir. 2010;71:227-32.
4. Hery M, Simon P. Places et limites des prélèvements atmosphériques et biologiques et des valeurs réglementaires et indicateurs associés. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Pathologie Professionnelle et de l'environnement. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011.
5. Sari-Minodier I, Maitre A, Pillière F, Conso F, Paris C. Réflexions pour la surveillance biologique des expositions à des substances chimiques cancérogènes et la traçabilité des expositions en milieu professionnel (Texte des experts -Méthodes d'évaluations et de quantification des risques à effets différes (CMR)). Arch Mal Prof Envir. 2010;71(3):233-41.
6. Michiels F, Pillière F, Mérat-Tagnard F. La surveillance biologique des expositions professionnelles aux produits chimiques en France. Etat des lieux en 2006 et analyse comparative des prescriptions et de l'activité des laboratoires spécialisés entre 2002 et 2006. DMT. 2009;117:55-75.
7. Ahrens W, Jockel KH, Brochard P, Bolm-Audorff U, Grossgarten K, Iwatsubo Y, et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--I. Case-control analysis in a study of lung cancer: efficiency of job-specific questionnaires and job exposure matrices. Int J Epidemiol. 1993;22 Suppl 2:S83-95. Epub 1993/01/01.
8. Orlowski E, Pohlabeln H, Berrino F, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Grossgarten K, et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices. Int J Epidemiol. 1993;22 Suppl 2:S96-105. Epub 1993/01/01.
9. Marzin D, Pillière F. Perspectives sur l'utilisation de biomarqueurs. In: Pairon J, Brochard P, Le Bourgeois J, Ruffié P, editors. Les cancers professionnels. Paris: Margaux Orange; 2001. p. 287-313.
10. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-393. Epub 1968/10/01. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades.
11. Rehn L. Blasengeschwuelste bei Fuchsinarbeitern. Arch Klin Chir. 1895;50:588-600.
12. Scott TS. The incidence of bladder tumours in a dyestuffs factory. Br J Ind Med. 1952;9(2):127-32. Epub 1952/04/01.
13. Case RA, Hosker ME, Mc DD, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. Br J Ind Med. 1954;11(2):75-104. Epub 1954/04/01.
14. Tsuchiya K, Okubo T, Ishizu S. An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. Br J Ind Med. 1975;32(3):203-9. Epub 1975/08/01.
15. Stern FB, Murthy LI, Beaumont JJ, Schulte PA, Halperin WE. Notification and risk assessment for bladder cancer of a cohort exposed to aromatic amines. III. Mortality among workers exposed to aromatic amines in the last beta-naphthylamine manufacturing facility in the United States. J Occup Med. 1985;27(7):495-500. Epub 1985/07/01.
16. Meigs JW, Marrett LD, Ulrich FU, Flannery JT. Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up. J Natl Cancer Inst. 1986;76(1):1-8. Epub 1986/01/01.
17. Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, Pira E, Decarli A, Peto J. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis. Br J Cancer. 1991;63(3):457-9. Epub 1991/03/01.
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposure Vol 99. Lyon: IARC; 2010. 692 p.

19. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. Lancet Oncol. England2008. p. 322-3.
20. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. Br J Ind Med. 1988;45(6):361-7. Epub 1988/06/01.
21. Schumacher MC, Slattery ML, West DW. Occupation and bladder cancer in Utah. Am J Ind Med. 1989;16(1):89-102. Epub 1989/01/01.
22. Clavel J, Mandereau L, Limasset JC, Hemon D, Cordier S. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of bladder cancer: a French case-control study. Int J Epidemiol. 1994;23(6):1145-53. Epub 1994/12/01.
23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1, Chemical, Environmental and Experimental Data Vol 32. Lyon: IARC; 1987. 55 p.
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils (Lubricant Base Oils and Derived Products) and Some Nitroarenes Vol 33. Lyon: IARC; 1987. 7 p.
25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes Vol 46. Lyon: IARC; 1989. 27 p.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds Vol 65. Lyon: IARC; 1996. 594 p.
27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and SomeRelated Exposures Vol 92. Lyon: IARC; 2010. 868 p.
28. Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol. United States2001. p. 249-61.
29. Chopin D, Vordos D, Gattegno B. [Etiologies of superficial bladder tumors]. Prog Urol. 2001;11(5):927-52. Epub 2002/01/05. Etiologies des tumeurs superficielles de la vessie.
30. Mass MJ, Wang L. Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells: a model for a mechanism of carcinogenesis. Mutat Res. 1997;386(3):263-77. Epub 1997/06/01.
31. Kligerman AD, Malik SI, Campbell JA. Cytogenetic insights into DNA damage and repair of lesions induced by a monomethylated trivalent arsenical. Mutat Res. Netherlands: Published by Elsevier B.V.; 2010. p. 2-8.
32. Biswas R, Poddar S, Mukherjee A. Investigation on the genotoxic effects of long-term administration of sodium arsenite in bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. J Environ Pathol Toxicol Oncol. United States2007. p. 29-37.
33. Zhang A, Feng H, Yang G, Pan X, Jiang X, Huang X, et al. Unventilated indoor coal-fired stoves in Guizhou province, China: cellular and genetic damage in villagers exposed to arsenic in food and air. Environ Health Perspect. 2007;115(4):653-8. Epub 2007/04/24.
34. Fan TY, Morrison J, Rounbehler DP, Ross R, Fine DH, Miles W, et al. N-Nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids: a part-per-hundred impurity. Science. 1977;196(4285):70-1. Epub 1977/04/01.
35. Ducos P. Nitrosamines et expositions professionnelles. Paris: INRS; 1983.
36. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some *N*-Nitroso Compounds. Vol 17: IARC; 1978. 19 p.
37. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall evaluatings of carcinogenicity: updating of IARC monographs volumes 1 to 42 suppl 7. Lyon: IARC; 1987. 449 p.
38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some industrial chemicals. Vol 77: IARC; 2000.
39. Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual N, Mandereau L, et al. Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. Int J Epidemiol. 1993;22(3):403-11. Epub 1993/06/01.
40. Brown DP, Kaplan SD. Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. J Occup Med. 1987;29(6):535-41. Epub 1987/06/01.

41. Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. J Occup Med. 1994;36(8):867-74. Epub 1994/08/01.
42. Alexander BH, Olsen GW, Burris JM, Mandel JH, Mandel JS. Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. Occup Environ Med. 2003;60(10):722-9. Epub 2003/09/25.
43. Nakayama S, Harada K, Inoue K, Sasaki K, Seery B, Saito N, et al. Distributions of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in Japan and their toxicities. Environ Sci. 2005;12(6):293-313. Epub 2006/04/13.
44. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin. 1995;45(1):8-30. Epub 1995/01/01.
45. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Semin Surg Oncol. United States1997. p. 291-8.
46. Conso F. [Occupational exposure and bladder cancer]. Rev Prat. 2004;54(15):1665-70.
47. Bartsch H, Malaveille C, Friesen M, Kadlubar FF, Vineis P. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco cancer risk. IV: Molecular dosimetry studies implicate aromatic amines as bladder carcinogens. Eur J Cancer. 1993;29A(8):1199-207. Epub 1993/01/01.
48. Zhang ZF, Shu XM, Cordon-Cardo C, Orlow I, Lu ML, Millon TV, et al. Cigarette smoking and chromosome 9 alterations in bladder cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(5):321-6. Epub 1997/05/01.
49. Zhang ZF, Sarkis AS, Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Melamed J, Aprikian A, et al. Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994;3(1):19-24. Epub 1994/01/01.
50. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer. 1989;44(4):605-10. Epub 1989/10/15.
51. Tomatis L, Aitio A, Day N, Helseltime E, Kaldor J, Miller A, et al. Cancer: Causes, occurrence and control. Lyon: IARC Scientific Publications; 1990. 352 p.
52. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). Cancer Causes Control. 2002;13(1):83-90. Epub 2002/03/20.
53. Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992;19(3):421-8. Epub 1992/08/01.
54. Fortuny J, Kogevinas M, Chang-Claude J, Gonzalez CA, Hours M, Jockel KH, et al. Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study. Int J Cancer. United States1999. p. 44-6.
55. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol. 1984;119(4):510-5. Epub 1984/04/01.
56. Clavel J, Cordier S. Coffee consumption and bladder cancer risk. Int J Cancer. 1991;47(2):207-12. Epub 1991/01/21.
57. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med. 2000;342(23):1686-92. Epub 2000/06/08.
58. Arlt VM, Ferluga D, Stiborova M, Pfohl-Leszkowicz A, Vukelic M, Ceovic S, et al. Is aristolochic acid a risk factor for Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer? Int J Cancer. 2002;101(5):500-2. Epub 2002/09/07.
59. Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 1987;79(6):1269-79. Epub 1987/12/01.
60. Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. Epidemiology. United States1997. p. 545-50.
61. Chow NH, Guo YL, Lin JS, Su JH, Tzai TS, Guo HR, et al. Clinicopathological features of bladder cancer associated with chronic exposure to arsenic. Br J Cancer. 1997;75(11):1708-10. Epub 1997/01/01.
62. Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2000;19(3):281-6. Epub 2000/09/13.

63. Steinmaus C, Moore L, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Arsenic in drinking water and bladder cancer. Cancer Invest. 2000;18(2):174-82. Epub 2000/03/08.
64. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. Am J Epidemiol. 2001;153(5):411-8. Epub 2001/02/28.
65. Bozic Z, Duancic V, Belicza M, Kraus O, Skljarov I. Balkan endemic nephropathy: still a mysterious disease. Eur J Epidemiol. 1995;11(2):235-8. Epub 1995/04/01.
66. Krogh P. Role of ochratoxin in disease causation. Food Chem Toxicol. 1992;30(3):213-24. Epub 1992/03/01.
67. Seidegard J, DePierre JW, Pero RW. Hereditary interindividual differences in the glutathione transferase activity towards trans-stilbene oxide in resting human mononuclear leukocytes are due to a particular isozyme(s). Carcinogenesis. 1985;6(8):1211-6. Epub 1985/08/01.
68. Bell DA, Thompson CL, Taylor J, Miller CR, Perera F, Hsieh LL, et al. Genetic monitoring of human polymorphic cancer susceptibility genes by polymerase chain reaction: application to glutathione transferase mu. Environ Health Perspect. 1992;98:113-7. Epub 1992/11/01.
69. Bartsch H, Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. Environ Health Perspect. 1996;104 Suppl 3:569-77. Epub 1996/05/01.
70. Badawi AF, Hirvonen A, Bell DA, Lang NP, Kadlubar FF. Role of aromatic amine acetyltransferases, NAT1 and NAT2, in carcinogen-DNA adduct formation in the human urinary bladder. Cancer Res. 1995;55(22):5230-7. Epub 1995/11/15.
71. Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. Pharmacogenetics. 2000;10(2):115-22. Epub 2000/04/13.
72. Yuan JM, Chan KK, Coetzee GA, Castelao JE, Watson MA, Bell DA, et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer. Carcinogenesis. England2008. p. 1386-93.
73. Sanderson S, Salanti G, Higgins J. Joint effects of the N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1 and NAT2) genes and smoking on bladder carcinogenesis: a literature-based systematic HuGE review and evidence synthesis. Am J Epidemiol. United States2007. p. 741-51.
74. d'Errico A, Malats N, Vineis P, Boffetta P. Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. IARC Sci Publ. 1999(148):323-93. Epub 1999/09/24.
75. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2002;156(2):95-109. Epub 2002/07/16.
76. Zhang R, Xu G, Chen W, Zhang W. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer risk: a meta-analysis of 26 studies. Mol Biol Rep. 2010. Epub 2010/11/18.
77. Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P-450s in risk assessment and susceptibility to environmentally based disease. J Toxicol Environ Health. 1993;40(2-3):289-308. Epub 1993/10/01.
78. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa JD, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet. United States2010. p. 978-84.
79. Kiemeney LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G, et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. United States2010. p. 415-9.
80. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational exposures in paint manufacture and painting Vol 47. Lyon: IARC; 1989.
81. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork Vol 98. Lyon: IARC; 2010. 820 p.
82. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. Scand J Urol Nephrol Suppl. Sweden2008. p. 64-78.
83. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. The rubber industry Vol 28. Lyon: IARC; 1982. 486 p.

84. Lasfargues G. Industrie du caoutchouc. In: Pairon J, Brochard P, Le Bourgeois J, Ruffie P, editors. Les cancers professionnels. Paris: Margaux Orange; 2001. p. 225-44.
85. Lakshmi VM, Hsu FF, Zenser TV. Transformation and activation of benzidine by oxidants of the inflammatory response. Chem Res Toxicol. 2003;16(3):367-74. Epub 2003/03/19.
86. Beyerbach A, Rothman N, Bhatnagar VK, Kashyap R, Sabbioni G. Hemoglobin adducts in workers exposed to benzidine and azo dyes. Carcinogenesis. England2006. p. 1600-6.
87. Melick WF, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA, Wheeler EP. The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. J Urol. 1955;74(6):760-6. Epub 1955/12/01.
88. Melick WF, Naryka JJ, Kelly RE. Bladder cancer due to exposure to para-aminobiphenyl: a 17-year followup. J Urol. 1971;106(2):220-6. Epub 1971/08/01.
89. Collins JJ, Strauss ME, Riordan SG. Mortalities of workers at the Nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothialzole. Occup Environ Med. 1999;56(10):667-71. Epub 2000/02/05.
90. Veys CA. Two epidemiological inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. J Natl Cancer Inst. 1969;43(1):219-26. Epub 1969/07/01.
91. Veys CA. Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. Occup Med (Lond). 2004;54(5):322-9.
92. Morinaga K, Oshima A, Hara I. Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphthylamine. Am J Ind Med. 1982;3(3):243-6. Epub 1982/01/01.
93. Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J. Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. Cancer. 1995;76(8):1445-52. Epub 1995/10/15.
94. Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM. The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. Am J Ind Med. 2003;44(3):282-90. Epub 2003/08/21.
95. Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. Occup Environ Med. 2000;57(2):106-15. Epub 2000/03/11.
96. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. Occup Environ Med. 1998;55(1):1-12. Epub 1998/04/16.
97. Héry M. Cancers de la vessie et risques professionnels. Sciences E, editor. Les Ulis2009. 346 p.
98. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. J Occup Med. 1967;9(6):277-85. Epub 1967/06/01.
99. Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ Res. 1982;27(2):241-54. Epub 1982/04/01.
100. Decarli A, Peto J, Piolatto G, La Vecchia C. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. Br J Cancer. 1985;51(5):707-12. Epub 1985/05/01.
101. Bi W, Hayes RB, Feng P, Qi Y, You X, Zhen J, et al. Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. Am J Ind Med. 1992;21(4):481-9. Epub 1992/01/01.
102. Wu W. Occupational cancer epidemiology in the People's Republic of China. J Occup Med. 1988;30(12):968-74. Epub 1988/12/01.
103. Szymczak W, Sitarek K, Baranski B. [Mortality of workers in the dye industry. I. Analysis of general mortality]. Med Pr. 1995;46(5):459-67. Epub 1995/01/01. Umieralnosc pracownikow przemyslu barwnikarskiego. I. Analiza umieralnosci ogolnej.
104. Sitarek K, Szymczak W, Baranski B. [Mortality among the dye industry workers. II. An analysis of malignant neoplasm mortality]. Med Pr. 1995;46(5):469-77. Epub 1995/01/01. Umieralnosc pracownikow przemyslu barwnikarskiego. II. Analiza umieralnosci z powodu nowotworow zlosliwych.

105. Rosenman KD, Reilly MJ. Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. Am J Ind Med. 2004;46(5):505-12. Epub 2004/10/19.
106. Ugnat AM, Luo W, Semenciw R, Mao Y. Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. Chronic Dis Can. 2004;25(2):7-15. Epub 2004/11/24.
107. Case RA, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med. 1954;11(3):213-6. Epub 1954/07/01.
108. Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(1):21-4. Epub 1988/01/01.
109. Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991;83(7):501-6.
110. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, et al. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst. 1996;88(15):1046-52. Epub 1996/08/07.
111. Viet S, Hanley K, Carreon-Valencia T, et les autres auteurs. Assessment of Exposure to o-Toluidine and Other Aromatic Amines in a Rubber Chemical Manufacturing Plant. NIOSH. 2009;IWSB Report 73.
112. Prince MM, Ward EM, Ruder AM, Salvan A, Roberts DR. Mortality among rubber chemical manufacturing workers. Am J Ind Med. United States2000. p. 590-8.
113. Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004;46(2):154-60. Epub 2004/02/10.
114. Delzell E, Macaluso M, Cole P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. J Occup Med. 1989;31(3):273-8. Epub 1989/03/01.
115. Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S, et al. Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. Int J Epidemiol. 1995;24(2):266-75. Epub 1995/04/01.
116. Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. J Occup Med. 1983;25(10):763-8. Epub 1983/10/01.
117. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. Cancer Causes Control. 1997;8(3):346-55. Epub 1997/05/01.
118. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some flame retardants and textile chemicals, and exposures in the textile manufacturing industry Vol 48. Lyon: IARC; 1990. 38 p.
119. Gonzales CA, Riboli E, Lopez-Abente G. Bladder cancer among workers in the textile industry: results of a Spanish case-control study. Am J Ind Med. 1988;14(6):673-80. Epub 1988/01/01.
120. Raux S, Deschamps F. Industrie du cuir et du tannage. In: Pairon J, Brochard P, Le Bourgeois J, Ruffie P, editors. Les cancers professionnels. Paris: Margaux Orange; 2001. p. 245-52.
121. Montanaro F, Ceppi M, Demers PA, Puntoni R, Bonassi S. Mortality in a cohort of tannery workers. Occup Environ Med. 1997;54(8):588-91. Epub 1997/08/01.
122. Baxter PJ, McDowall ME. Occupation and cancer in London: an investigation into nasal and bladder cancer using the Cancer Atlas. Br J Ind Med. 1986;43(1):44-9. Epub 1986/01/01.
123. Garabrant DH, Wegman DH. Cancer mortality among shoe and leather workers in Massachusetts. Am J Ind Med. 1984;5(4):303-14. Epub 1984/01/01.
124. Cartwright RA, Boyko RW. Kidney cancer among leather workers. Lancet. 1984;1(8381):850-1. Epub 1984/04/14.
125. Fu H, Demers PA, Costantini AS, Winter P, Colin D, Kogevinas M, et al. Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. Occup Environ Med. 1996;53(6):394-8. Epub 1996/06/01.
126. Costantini AS, Paci E, Miligi L, Buiatti E, Martelli C, Lenzi S. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. Br J Ind Med. 1989;46(6):384-8. Epub 1989/06/01.

127. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, et al. Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. Am J Ind Med. 1988;14(3):267-72. Epub 1988/01/01.
128. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. J Occup Med. 1990;32(9):865-8. Epub 1990/09/01.
129. Hogan TJ. Case study "carcinogens:" the MBOCA TLV example. Am Ind Hyg Assoc J. 1993;54(8):458-60; discussion 61-3. Epub 1993/08/01.
130. Mason TJ, Vogler WJ. Bladder cancer screening at the Dupont Chambers Works: a new initiative. J Occup Med. 1990;32(9):874-7. Epub 1990/09/01.
131. Mason TJ, Walsh WP, Lee K, Vogler W. New opportunities for screening and early detection of bladder cancer. J Cell Biochem Suppl. 1992;16I:13-22. Epub 1992/01/01.
132. Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. Urology. United States2005. p. 305-10.
133. Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, et al. Occupational bladder cancer in a 4,4 -methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. Environ Health Perspect. 2005;113(6):771-4. Epub 2005/06/03.
134. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. Am J Epidemiol. 1986;124(4):578-89. Epub 1986/10/01.
135. Claude JC, Frentzel-Beyme RR, Kunze E. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. Int J Cancer. 1988;41(3):371-9. Epub 1988/03/15.
136. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. Cancer. 1992;69(7):1776-90. Epub 1992/04/01.
137. Zheng W, McLaughlin JK, Gao YT, Silverman DT, Gao RN, Blot WJ. Bladder cancer and occupation in Shanghai, 1980-1984. Am J Ind Med. 1992;21(6):877-85. Epub 1992/01/01.
138. Zahm SH, Hartge P, Hoover R. The National Bladder Cancer Study: employment in the chemical industry. J Natl Cancer Inst. 1987;79(2):217-22. Epub 1987/08/01.
139. la Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and the risk of bladder cancer. Int J Epidemiol. 1990;19(2):264-8. Epub 1990/06/01.
140. Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norpoth K. Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesising chlordimeform. Br J Ind Med. 1992;49(8):529-31. Epub 1992/08/01.
141. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants, some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines Vol 57. Lyon: IARC; 1993. 427 p.
142. Guberan E, Raymond L, Sweetnam PM. Increased risk for male bladder cancer among a cohort of male and female hairdressers from Geneva. Int J Epidemiol. 1985;14(4):549-54. Epub 1985/12/01.
143. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. Occup Environ Med. England2010. p. 351-8.
144. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Montes-Martinez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. Int J Epidemiol. England2009. p. 1512-31.
145. Lynge E. Occupational mortality and cancer analysis. Public Health Rev. 1990;18(2):99-116. Epub 1990/01/01.
146. Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. Scand J Work Environ Health. 1999;25 Suppl 2:1-116. Epub 1999/10/03.
147. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. Int J Cancer. 2003;105(1):108-12. Epub 2003/04/03.
148. Ji J, Granstrom C, Hemminki K. Occupation and bladder cancer: a cohort study in Sweden. Br J Cancer. England2005. p. 1276-8.
149. Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, Nestorick DM, Miller DW, Ratnasinghe DL, et al. Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. Chem Res Toxicol. 2003;16(9):1162-73. Epub 2003/09/16.

150. Doutrellot-Philippon C, Haguenoer J. Industrie chimique. In: Pairon J, Brochard P, Le Bourgeois J, Ruffie P, editors. Les cancers professionnels. Paris: Margaux Orange; 2001. p. 115-36.
151. Teta MJ, Schnatter AR, Ott MG, Pell S. Mortality surveillance in a large chemical company: the Union Carbide Corporation experience, 1974-1983. Am J Ind Med. 1990;17(4):435-47. Epub 1990/01/01.
152. Bond GG, Shellenberger RJ, Fishbeck WA, Cartmill JB, Lasich BJ, Wymer KT, et al. Mortality among a large cohort of chemical manufacturing employees. J Natl Cancer Inst. 1985;75(5):859-69. Epub 1985/11/01.
153. Burchfiel CM, Cartmill JB, Axe FD, Bond GG. General mortality and respiratory cancer among a cohort of male chemical workers in California. Am J Ind Med. 1992;22(1):69-83. Epub 1992/01/01.
154. Pifer JW, Hearne FT, Friedlander BR, McDonough JR. Mortality study of men employed at a large chemical plant, 1972 through 1982. J Occup Med. 1986;28(6):438-44. Epub 1986/06/01.
155. Hansen J, Olsen JH, Larsen AI. Cancer morbidity among employees in a Danish pharmaceutical plant. Int J Epidemiol. 1994;23(5):891-8. Epub 1994/10/01.
156. Thomas TL, Decoufle P. Mortality among workers employed in the pharmaceutical industry: a preliminary investigation. J Occup Med. 1979;21(9):619-23. Epub 1979/09/01.
157. Harrington JM, Goldblatt P. Census based mortality study of pharmaceutical industry workers. Br J Ind Med. 1986;43(3):206-11. Epub 1986/03/01.
158. Edling C, Friis L, Mikoczy Z, Hagmar L, Lindfors P. Cancer incidence among pharmaceutical workers. Scand J Work Environ Health. 1995;21(2):116-23. Epub 1995/04/01.
159. Davies JM, Thomas HF, Manson D. Bladder tumours among rodent operatives handling ANTU. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285(6346):927-31. Epub 1982/10/02.
160. Lafontaine M, Framboisier X, Morèle Y, Gendre J, Braud M, Ferrand C, et al. Risques chimiques liés à l'impression offset. Cahiers de notes documentaires. 1996;2033-165-96:475-80.
161. Bulbulyan MA, Ilychova SA, Zahm SH, Astashevsky SV, Zaridze DG. Cancer mortality among women in the Russian printing industry. Am J Ind Med. United States1999. p. 166-71.
162. Lynge E, Rix BA, Villadsen E, Andersen I, Hink M, Olsen E, et al. Cancer in printing workers in Denmark. Occup Environ Med. 1995;52(11):738-44. Epub 1995/11/01.
163. Kvam BM, Romundstad PR, Boffetta P, Andersen A. Cancer in the Norwegian printing industry. Scand J Work Environ Health. 2005;31(1):36-43. Epub 2005/03/09.
164. Michelotti FW. Hazardous chemical safety in the laboratory. Anal Chem. 1979;51(4):441A-56A. Epub 1979/04/01.
165. Brown TP, Paulson J, Pannett B, Coupland C, Coggon D, Chilvers CE, et al. Mortality pattern among biological research laboratory workers. Br J Cancer. 1996;73(9):1152-5. Epub 1996/05/01.
166. Chiazze L, Jr., Walf P, Ference LD. An historical cohort study of mortality among salaried research and development workers of the Allied Corporation. J Occup Med. 1986;28(11):1185-8. Epub 1986/11/01.
167. Dosemeci M, Alavanja M, Vetter R, Eaton B, Blair A. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. Department of Agriculture. Epidemiology. 1992;3(3):258-62. Epub 1992/05/01.
168. Gustavsson P, Reuterwall C, Sadigh J, Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). Cancer Causes Control. 1999;10(1):59-64. Epub 1999/05/20.
169. Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. Am J Ind Med. United States1999. p. 382-9.
170. Daly L, Herity B, Bourke GJ. An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute. Occup Environ Med. 1994;51(5):295-8. Epub 1994/05/01.

171. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and SomeRelated Exposures. Lyon: IARC; 2010. 868 p.
172. Wigle DT. Bladder cancer: Possible new high-risk occupation. Lancet. England1977. p. 83-4.
173. Theriault G, De Guire L, Cordier S. Reducing aluminum: an occupation possibly associated with bladder cancer. Can Med Assoc J. 1981;124(4):419-22, 25. Epub 1981/02/15.
174. Milham S, Jr. Mortality in aluminum reduction plant workers. J Occup Med. 1979;21(7):475-80. Epub 1979/07/01.
175. Gibbs GW, Horowitz I. Lung cancer mortality in aluminum reduction plant workers. J Occup Med. 1979;21(5):347-53. Epub 1979/05/01.
176. Simonato L. Carcinogenic risk in the aluminium production industry: an epidemiological overview. Med Lav. 1981;72(4):266-76. Epub 1981/07/01.
177. Gibbs GW. Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. J Occup Med. 1985;27(10):761-70. Epub 1985/10/01.
178. Theriault G, Tremblay C, Cordier S, Gingras S. Bladder cancer in the aluminium industry. Lancet. 1984;1(8383):947-50. Epub 1984/04/28.
179. Armstrong BG, Tremblay CG, Cyr D, Theriault GP. Estimating the relationship between exposure to tar volatiles and the incidence of bladder cancer in aluminum smelter workers. Scand J Work Environ Health. 1986;12(5):486-93. Epub 1986/10/01.
180. Tremblay C, Armstrong B, Theriault G, Brodeur J. Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. Am J Ind Med. 1995;27(3):335-48. Epub 1995/03/01.
181. Andersen A, Dahlberg BE, Magnus K, Wannag A. Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. Int J Cancer. 1982;29(3):295-8. Epub 1982/03/15.
182. Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department. J Occup Med. 1983;25(7):549-57. Epub 1983/07/01.
183. Mur JM, Moulin JJ, Meyer-Bisch C, Massin N, Coulon JP, Loulergue J. Mortality of aluminium reduction plant workers in France. Int J Epidemiol. 1987;16(2):257-64. Epub 1987/06/01.
184. Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffitte-Rigaud G. A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73(5):323-30. Epub 2000/08/30.
185. Spinelli JJ, Band PR, Svirchev LM, Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. J Occup Med. 1991;33(11):1150-5. Epub 1991/11/01.
186. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. Scand J Work Environ Health. 2000;26(6):461-9. Epub 2001/02/24.
187. Ronneberg A, Andersen A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes--Part II: Cancer morbidity. Occup Environ Med. 1995;52(4):250-4. Epub 1995/04/01.
188. Ronneberg A, Haldorsen T, Romundstad P, Andersen A. Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminum smelter in western Norway. Scand J Work Environ Health. 1999;25(3):207-14. Epub 1999/08/18.
189. Romundstad P, Haldorsen T, Andersen A. Lung and bladder cancer among workers in a Norwegian aluminium reduction plant. Occup Environ Med. 2000;57(7):495-9. Epub 2000/06/16.
190. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Nonmalignant mortality among workers in six Norwegian aluminum plants. Scand J Work Environ Health. 2000;26(6):470-5. Epub 2001/02/24.
191. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. Ann Oncol. England2007. p. 431-46.
192. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Cancer Causes Control. 1997;8(3):444-72. Epub 1997/05/01.
193. Breslin P. Mortality among foundry men in steel mills. In: Lemen R, Dement J, editors. Dusts and Disease. Park Forest South.: Pathotox Publishers; 1979. p. 439-47.

194. Decoufle P, Wood DJ. Mortality patterns among workers in a gray iron foundry. Am J Epidemiol. 1979;109(6):667-75. Epub 1979/06/01.
195. Andjelkovich DA, Mathew RM, Richardson RB, Levine RJ. Mortality of iron foundry workers: I. Overall findings. J Occup Med. 1990;32(6):529-40. Epub 1990/06/01.
196. Hansen ES. Cancer mortality among Danish molders. Am J Ind Med. 1991;20(3):401-9. Epub 1991/01/01.
197. Sherson D, Svane O, Lynge E. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. Arch Environ Health. 1991;46(2):75-81. Epub 1991/03/01.
198. Sorahan T, Faux AM, Cooke MA. Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946-90. Occup Environ Med. 1994;51(5):316-22. Epub 1994/05/01.
199. Mallin K. A nested case-control study of bladder cancer incidence in a steel manufacturing plant. Am J Ind Med. United States1998. p. 393-8.
200. Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananche B, Marquis N, Fevotte J, et al. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73(3):171-80. Epub 2000/04/29.
201. Gaertner RR, Theriault GP. Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis. Occup Environ Med. 2002;59(10):655-63. Epub 2002/10/03.
202. Hansen ES. Cancer mortality in the asphalt industry: a ten year follow up of an occupational cohort. Br J Ind Med. 1989;46(8):582-5. Epub 1989/08/01.
203. Maclaren WM, Hurley JF. Mortality of tar distillation workers. Scand J Work Environ Health. 1987;13(5):404-11. Epub 1987/10/01.
204. Moulin JJ, Mur JM, Wild P, Demonchy A, Eloy E, Jeannot A. [Epidemiologic study of the mortality among the employees of a coal tar distillery]. Rev Epidemiol Sante Publique. 1988;36(2):99-107. Epub 1988/01/01. Etude epidemiologique de mortalite parmi les salaries d'une usine de distillation des goudrons de houille.
205. Swaen GM, Slangen JM. Mortality in a group of tar distillery workers and roofers. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70(2):133-7. Epub 1997/01/01.
206. Evanoff BA, Gustavsson P, Hogstedt C. Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. Br J Ind Med. 1993;50(5):450-9. Epub 1993/05/01.
207. Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell SE. Industry-related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. Am J Ind Med. 1989;16(2):209-24. Epub 1989/01/01.
208. Karlehagen S, Andersen A, Ohlson CG. Cancer incidence among creosote-exposed workers. Scand J Work Environ Health. 1992;18(1):26-9. Epub 1992/02/01.
209. Wong O, Harris F. Retrospective cohort mortality study and nested case-control study of workers exposed to creosote at 11 wood-treating plants in the United States. J Occup Environ Med. United States2005. p. 683-97.
210. Kjuus H, Andersen A, Langard S. Incidence of cancer among workers producing calcium carbide. Br J Ind Med. 1986;43(4):237-42. Epub 1986/04/01.
211. Doll R, Vessey MP, Beasley RW, Buckley AR, Fear EC, Fisher RE, et al. Mortality of gasworkers - final report of a prospective study. Br J Ind Med. 1972;29(4):394-406. Epub 1972/10/01.
212. Gustavsson P, Reuterwall C. Mortality and incidence of cancer among Swedish gas workers. Br J Ind Med. 1990;47(3):169-74. Epub 1990/03/01.
213. Miller BG, Cowie HA, Middleton WG, Seaton A. Epidemiologic studies of Scottish oil shale workers: III. Causes of death. Am J Ind Med. 1986;9(5):433-46. Epub 1986/01/01.
214. Hodgson JT, Jones RD. A mortality study of carbon black workers employed at five United Kingdom factories between 1947 and 1980. Arch Environ Health. 1985;40(5):261-8. Epub 1985/09/01.
215. Sorahan T, Hamilton L, van Tongeren M, Gardiner K, Harrington JM. A cohort mortality study of U.K. carbon black workers, 1951-1996. Am J Ind Med. United States: 2001 Wiley-Liss, Inc.; 2001. p. 158-70.
216. Dell LD, Mundt KA, Luippold RS, Nunes AP, Cohen L, Burch MT, et al. A cohort mortality study of employees in the U.S. carbon black industry. J Occup Environ Med. United States2006. p. 1219-29.

217. Wellmann J, Weiland SK, Neiteler G, Klein G, Straif K. Cancer mortality in German carbon black workers 1976-98. Occup Environ Med. England2006. p. 513-21.
218. Puntoni R, Ceppi M, Gennaro V, Ugolini D, Puntoni M, La Manna G, et al. Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. Cancer Causes Control. Netherlands: 2004 Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 511-6.
219. Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Lafontaine M, Lefer M, Mercier-Gallay M, et al. Risk of lung, larynx, pharynx and buccal cavity cancers among carbon electrode manufacturing workers. Scand J Work Environ Health. 1989;15(1):30-7. Epub 1989/02/01.
220. Donato F, Monarca S, Marchionna G, Rossi A, Cicioni C, Chiesa R, et al. Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. Occup Environ Med. 2000;57(7):484-7. Epub 2000/06/16.
221. Merlo DF, Garattini S, Gelatti U, Simonati C, Covolo L, Ceppi M, et al. A mortality cohort study among workers in a graphite electrode production plant in Italy. Occup Environ Med. 2004;61(2):e9. Epub 2004/01/24.
222. Lloyd JW, Lundin FE, Jr., Redmond CK, Geiser PB. Long-term mortality study of steelworkers. IV. Mortality by work area. J Occup Med. 1970;12(5):151-7. Epub 1970/05/01.
223. Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. J Occup Environ Med. 1995;37(5):597-604. Epub 1995/05/01.
224. Franco F, Chellini E, Seniori Costantini A, Gioia A, Carra G, Paolinelli F, et al. Mortality in the coke oven plant of Carrara, Italy. Med Lav. 1993;84(6):443-7. Epub 1993/11/01.
225. Chau N, Bertrand JP, Mur JM, Figueredo A, Patris A, Moulin JJ, et al. Mortality in retired coke oven plant workers. Br J Ind Med. 1993;50(2):127-35. Epub 1993/02/01.
226. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Genova A. Early results of urothelial carcinoma screening in a risk population of coke workers: urothelial carcinoma among coke workers. Biomed Environ Sci. United States: 2010 The Editorial Board of Biomedical and Environmental Sciences. Published by Elsevier B.V; 2010. p. 300-4.
227. Bye T, Romundstad PR, Ronneberg A, Hilt B. Health survey of former workers in a Norwegian coke plant: Part 2. Cancer incidence and cause specific mortality. Occup Environ Med. 1998;55(9):622-6. Epub 1998/12/23.
228. Swaen GM, Slangen JJ, Volovics A, Hayes RB, Scheffers T, Sturmans F. Mortality of coke plant workers in The Netherlands. Br J Ind Med. 1991;48(2):130-5. Epub 1991/02/01.
229. Bender AP, Parker DL, Johnson RA, Scharber WK, Williams AN, Marbury MC, et al. Minnesota Highway Maintenance Worker Study: cancer mortality. Am J Ind Med. 1989;15(5):545-56. Epub 1989/01/01.
230. Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H. Inhalation of benzpyrene and cancer in man. Ann N Y Acad Sci. 1976;271:116-24. Epub 1976/01/01.
231. Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. Am J Ind Med. 1994;26(6):721-40. Epub 1994/12/01.
232. Stern FB, Ruder AM, Chen G. Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. Am J Ind Med. United States2000. p. 478-92.
233. Boffetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. Epidemiology. 2001;12(1):125-30.
234. Manju L, George PS, Mathew A. Urinary bladder cancer risk among motor vehicle drivers: a meta-analysis of the evidence, 1977-2008. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10(2):287-94. Epub 2009/06/23.
235. Guo J, Kauppinen T, Kyyronen P, Lindbohm ML, Heikkila P, Pukkala E. Occupational exposure to diesel and gasoline engine exhausts and risk of lung cancer among Finnish workers. Am J Ind Med. 2004;45(6):483-90. Epub 2004/05/28.
236. Goutet P. Evolution des expositions industrielles aux cancérogènes vésicaux - approche par secteurs industriels. In: Héry M, editor. Cancers de la vessie et risques professionnels. Les Ulis: EDP Sciences; 2009. p. 89-112.
237. Lafontaine M, Payan JP, Delsaut P, Morele Y. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in an artificial shooting target factory: assessment of 1-hydroxypyrene urinary excretion as a biological indicator of exposure. Ann Occup Hyg. England2000. p. 89-100.
238. Tolbert PE. Oils and cancer. Cancer Causes Control. 1997;8(3):386-405. Epub 1997/05/01.

239. Calvert GM, Ward E, Schnorr TM, Fine LJ. Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: a systematic review. Am J Ind Med. United States1998. p. 282-92.
240. Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Esteve J, Morrison B, et al. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1980;64(4):701-13. Epub 1980/04/01.
241. Schifflers E, Jamart J, Renard V. Tobacco and occupation as risk factors in bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. Int J Cancer. 1987;39(3):287-92. Epub 1987/03/15.
242. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M, Richardson L, Wacholder S. Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. Scand J Work Environ Health. 1987;13(6):493-504. Epub 1987/12/01.
243. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, Hartge P. Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. J Natl Cancer Inst. 1989;81(19):1472-80. Epub 1989/10/04.
244. Gonzalez CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Escolar A, Riboli E, Izarzugaza I, et al. Occupation and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. Int J Epidemiol. 1989;18(3):569-77. Epub 1989/09/01.
245. Friesen MC, Costello S, Eisen EA. Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers. Am J Epidemiol. United States2009. p. 1471-8.
246. Colt JS, Karagas MR, Schwenn M, Baris D, Johnson A, Stewart P, et al. Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. Occup Environ Med. England2011. p. 239-49.
247. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational exposures in paint manufacture and painting. Lyon: IARC; 1989.
248. Yamaguchi N, Watanabe S, Okubo T, Takahashi K. Work-related bladder cancer risks in male Japanese workers: estimation of attributable fraction and geographical correlation analysis. Jpn J Cancer Res. 1991;82(6):624-31. Epub 1991/06/01.
249. Bosetti C, Pira E, La Vecchia C. Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-2004. Cancer Causes Control. 2005;16(9):997-1008. Epub 2005/09/27.
250. Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. Cancer Causes Control. 2004;15(10):1007-19. Epub 2005/04/02.
251. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. Prev Med. United States2002. p. 114-20.
252. Zheng T, Cantor KP, Zhang Y, Lynch CF. Occupation and bladder cancer: a population-based, case-control study in Iowa. J Occup Environ Med. 2002;44(7):685-91. Epub 2002/07/24.
253. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M. Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. Am J Epidemiol. 1994;140(12):1061-80. Epub 1994/12/15.
254. Guha N, Steenland NK, Merletti F, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. Occupational and Environmental Medicine. 2010;67(8):568-73.
255. Bachand A, Mundt KA, Mundt DJ, Carlton LE. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008. Crit Rev Toxicol. 2010;40(2):101-25. Epub 2010/01/21.
256. Vena JE, Sultz HA, Fiedler RC, Barnes RE. Mortality of workers in an automobile engine and parts manufacturing complex. Br J Ind Med. 1985;42(2):85-93. Epub 1985/02/01.
257. Park RM, Mirer FE. A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plants. Am J Ind Med. United States1996. p. 664-73.
258. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals Vol 63. Lyon: IARC; 1995. 565 p.

259. Blair A, Stewart PA, Tolbert PE, Grauman D, Moran FX, Vaught J, et al. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. Br J Ind Med. 1990;47(3):162-8. Epub 1990/03/01.
260. Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. J Occup Med. 1994;36(8):867-74.
261. Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76(7):473-91. Epub 2003/08/05.
262. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. Ann Epidemiol. United States2003. p. 50-6.
263. Swanson GM, Burns PB. Cancer incidence among women in the workplace: a study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. J Occup Environ Med. 1995;37(3):282-7. Epub 1995/03/01.
264. Lynge E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm ML, Pukkala E, et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. Environ Health Perspect. 2006;114(2):213-9. Epub 2006/02/03.
265. Selden AI, Ahlborg G, Jr. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. Int Arch Occup Environ Health. 2011;84(4):435-43. Epub 2010/10/05.
266. Viel JF, Challier B. Bladder cancer among French farmers: does exposure to pesticides in vineyards play a part? Occup Environ Med. 1995;52(9):587-92. Epub 1995/09/01.
267. Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991;83(7):501-6. Epub 1991/04/03.
268. Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. [Urothelial tumors]. Prog Urol. 2007;17(6):1065-98. Epub 2007/12/25. Tumeurs urotheliales.
269. Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. [In Process Citation]. Prog Urol. France2010. p. S255-74.
270. Gattegno B, Chopin D. [Diagnosis of superficial bladder tumors]. Prog Urol. 2001;11(5):993-1019. Epub 2002/01/05. Diagnostic des tumeurs superficielles de la vessie.
271. Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992;19(3):455-65. Epub 1992/08/01.
272. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol. Switzerland: 2011 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V; 2011. p. 584-94.
273. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th edition. Heidelberg: Springer; 2009.
274. EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN J, SESTERHENN I. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2004.
275. Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009;27(3):289-93. Epub 2009/02/17.
276. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. Switzerland2006. p. 466-5; discussion 75-7.
277. Yamaguchi N, Tazaki H, Okubo T, Toyama T. Periodic urine cytology surveillance of bladder tumor incidence in dyestuff workers. Am J Ind Med. 1982;3(2):139-48. Epub 1982/01/01.
278. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. United States2009. p. 225-49.
279. Mazeman E. [Tumors of the upper excretory urinary tract, calices, renal pelvis and ureter]. J Urol Nephrol (Paris). 1972;78:Suppl 9:1-219. Epub 1972/10/01. Les tumeurs de la voie excretrice urinaire superieure, calices, bassinet, uretere.
280. Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. J Urol. 1982;128(1):34-6. Epub 1982/07/01.

281. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol. United States1997. p. 62-7.
282. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol. 2006;24(3):296-304. Epub 2006/03/07.
283. Kassouf W, Kamat AM, Zlotta A, Bochner BH, Moore R, So A, et al. Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a focus on intravesical therapy. Can Urol Assoc J. 2010;4(3):168-73. Epub 2010/06/02.
284. Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int. England: 2010 the Authors. Journal Compilation 2010 Bju International.; 2010. p. 1324-9.
285. Evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer (summary - JUA 2009 Edition). Int J Urol. Australia2010. p. 102-24.
286. Puppo P, Conti G, Francesca F, Mandressi A, Naselli A. New Italian guidelines on bladder cancer, based on the World Health Organization 2004 classification. BJU Int. England2010. p. 168-79.
287. Bellmunt J, Albiol S, Kataja V. Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. England2009. p. 79-80.
288. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol. Switzerland2009. p. 815-25.
289. Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. England2010. p. v134-6.
290. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. J Urol. United States2006. p. 2004-10.
291. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. United States2004. p. 2186-90, quiz 435.
292. Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. J Urol. United States2000. p. 1533-7.
293. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol. 1996;155(4):1233-8. Epub 1996/04/01.
294. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. J Urol. United States1999. p. 1120-3.
295. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. Urology. United States2002. p. 822-4; discussion 4-5.
296. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. Switzerland2005. p. 202-5; discussion 5-6.
297. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. Switzerland2005. p. 189-99; discussion 99-201.
298. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol. 1991;145(3):459-64; discussion 64-7. Epub 1991/03/01.
299. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Wellek S, Stockle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int. England2006. p. 42-7.
300. Droller MJ. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. J Urol. 2001;165(2):696-7. Epub 2001/03/10.

301. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, Franken-Raab CG, Zwarthoff EC. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). Urol Oncol. United States: 2010 Elsevier Inc; 2010. p. 686-90.
302. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer--influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. Scand J Urol Nephrol. 1993;27(3):363-9. Epub 1993/01/01.
303. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am. 2000;27(1):1-13, vii. Epub 2000/03/04.
304. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. Urol Clin North Am. 1992;19(3):429-33. Epub 1992/08/01.
305. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol. United States2003. p. 110-5; discussion 5.
306. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA, Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol. 2003;170(4 Pt 1):1085-7. Epub 2003/09/23.
307. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer. 2010;116(22):5235-42. Epub 2010/07/29.
308. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. Urology. United States1995. p. 387-96; discussion 96-7.
309. Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. Cancer. 2006;107(9):2173-9. Epub 2006/10/10.
310. Mayfield MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. Br J Urol. 1998;82(6):825-8. Epub 1999/01/12.
311. Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. J Occup Med. 1990;32(9):869-72. Epub 1990/09/01.
312. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. United States2005. p. 35-63.
313. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. JAMA. 1986;256(2):224-9. Epub 1986/07/11.
314. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, Bagrodia A, Nuss G, Moran B, et al. Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. J Urol. United States2009. p. 52-7; discussion 8.
315. Mohr DN, Offord KP, Melton LJ, 3rd. Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. J Gen Intern Med. 1987;2(5):318-24. Epub 1987/09/01.
316. Froom P, Froom J, Ribak J. Asymptomatic microscopic hematuria--is investigation necessary? J Clin Epidemiol. England1997. p. 1197-200.
317. Grossfeld GD, Wolf JS, Jr., Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. Am Fam Physician. 2001;63(6):1145-54. Epub 2001/03/30.
318. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vaillancourt AM, Hisgen WJ, et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. J Urol. 1992;148(2 Pt 1):289-92. Epub 1992/08/01.
319. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. J Occup Med. 1990;32(9):838-45. Epub 1990/09/01.
320. Whelan P, Britton JP, Dowell AC. Three-year follow-up of bladder tumours found on screening. Br J Urol. 1993;72(6):893-6. Epub 1993/12/01.
321. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. BMJ. 1989;299(6706):1010-2. Epub 1989/10/21.

322. Bhuiyan J, Akhter J, O'Kane DJ. Performance characteristics of multiple urinary tumor markers and sample collection techniques in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Clin Chim Acta. Netherlands2003. p. 69-77.
323. Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmang S. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. J Urol. United States2002. p. 1955-9.
324. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, Friedrich MG, Ekici S, Huland H, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. J Urol. United States2004. p. 1123-6.
325. Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. J Urol. United States2002. p. 2001-6.
326. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol. United States1999. p. 388-94.
327. Parekattil SJ, Fisher HA, Kogan BA. Neural network using combined urine nuclear matrix protein-22, monocyte chemoattractant protein-1 and urinary intercellular adhesion molecule-1 to detect bladder cancer. J Urol. United States2003. p. 917-20.
328. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Morgan S, Woodman AC. A study comparing various noninvasive methods of detecting bladder cancer in urine. BJU Int. England2002. p. 369-73.
329. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, Bonberg N, Taeger D, Leng G, et al. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. BJU Int. 2011. Epub 2011/01/13.
330. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol. England2005. p. 304-8.
331. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess. 2010;14(4):1-331, iii-iv. Epub 2010/01/20.
332. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, Jakel KT, Erbersdobler A, Hellstern A, et al. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. World J Urol. 2004;22(2):145-9. Epub 2004/03/03.
333. Hwang EC, Choi HS, Jung SI, Kwon DD, Park K, Ryu SB. Use of the NMP22 BladderChek Test in the Diagnosis and Follow-Up of Urothelial Cancer: A Cross-sectional Study. Urology. United States: A 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 154-9.
334. Choi HS, Lee SI, Kim DJ, Jeong TY. Usefulness of the NMP22BladderChek Test for Screening and Follow-up of Bladder Cancer. Korean J Urol. 2010;51(2):88-93. Epub 2010/04/24.
335. Babjuk M, Kostirova M, Mudra K, Pecher S, Smolova H, Pecen L, et al. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. Netherlands2002. p. 34-9.
336. Hautmann S, Toma M, Lorenzo Gomez MF, Friedrich MG, Jaekel T, Michl U, et al. Immunocyt and the HA-HAase urine tests for the detection of bladder cancer: a side-by-side comparison. Eur Urol. Netherlands2004. p. 466-71.
337. Krause FS, Rauch A, Schrott KM, Engehausen DG. Clinical decisions for treatment of different staged bladder cancer based on multitarget fluorescence in situ hybridization assays? World J Urol. 2006;24(4):418-22. Epub 2006/05/12.
338. Lodde M, Mian C, Comploj E, Palermo S, Longhi E, Marberger M, et al. uCyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma. Urology. United States2006. p. 950-4.
339. Casetta G, Gontero P, Zitella A, Pelucelli G, Formiconi A, Priolo G, et al. BTA quantitative assay and NMP22 testing compared with urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int. Switzerland: 2000 S. Karger AG, Basel; 2000. p. 100-5.
340. Chahal R, Darshane A, Browning AJ, Sundaram SK. Evaluation of the clinical value of urinary NMP22 as a marker in the screening and surveillance of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol. Netherlands2001. p. 415-20; discussion 21.

341. Giannopoulos A, Manousakas T, Mitropoulos D, Botsoli-Stergiou E, Constantinides C, Giannopoulou M, et al. Comparative evaluation of the BTAstat test, NMP22, and voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder tumors. Urology. United States2000. p. 871-5.
342. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA. United States2005. p. 810-6.
343. Gutierrez Banos JL, Rebollo Rodrigo MH, Antolin Juarez FM, Martin Garcia B. NMP 22, BTA stat test and cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. Urol Int. Switzerland: 2001 S. Karger AG, Basel; 2001. p. 185-90.
344. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. J Urol. United States2000. p. 1768-75.
345. Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int. England2006. p. 997-1001.
346. Kumar A, Kumar R, Gupta NP. Comparison of NMP22 BladderChek test and urine cytology for the detection of recurrent bladder cancer. Jpn J Clin Oncol. Japan2006. p. 172-5.
347. Lahme S, Bichler KH, Feil G, Krause S. Comparison of cytology and nuclear matrix protein 22 for the detection and follow-up of bladder cancer. Urol Int. Switzerland: 2001 S. Karger AG, Basel; 2001. p. 72-7.
348. Lee KH. Evaluation of the NMP22 test and comparison with voided urine cytology in the detection of bladder cancer. Yonsei Med J. 2001;42(1):14-8. Epub 2001/04/11.
349. Lodde M, Mian C, Negri G, Berner L, Maffei N, Lusuardi L, et al. Role of uCyt+ in the detection and surveillance of urothelial carcinoma. Urology. United States2003. p. 243-7.
350. May M, Hakenberg OW, Gunia S, Pohling P, Helke C, Lubbe L, et al. Comparative diagnostic value of urine cytology, UBC-ELISA, and fluorescence in situ hybridization for detection of transitional cell carcinoma of urinary bladder in routine clinical practice. Urology. United States2007. p. 449-53.
351. Meiers I, Singh H, Hossain D, Lang K, Liu L, Qian J, et al. Improved filter method for urine sediment detection of urothelial carcinoma by fluorescence in situ hybridization. Arch Pathol Lab Med. United States2007. p. 1574-7.
352. Messing EM, Teot L, Korman H, Underhill E, Barker E, Stork B, et al. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. J Urol. United States2005. p. 1238-41.
353. Mian C, Lodde M, Comploj E, Negri G, Egarter-Vigl E, Lusuardi L, et al. Liquid-based cytology as a tool for the performance of uCyt+ and Urovysion Multicolour-FISH in the detection of urothelial carcinoma. Cytopathology. England2003. p. 338-42.
354. Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto S, Shimazui T, Ohtani M, Ishikawa S, et al. Usefulness of urinary NMP22 to detect tumor recurrence of superficial bladder cancer after transurethral resection. Int J Clin Oncol. 2003;8(6):369-73. Epub 2003/12/10.
355. Piaton E, Daniel L, Verriele V, Dalifard I, Zimmermann U, Renaudin K, et al. Improved detection of urothelial carcinomas with fluorescence immunocytochemistry (uCyt+ assay) and urinary cytology: results of a French Prospective Multicenter Study. Lab Invest. 2003;83(6):845-52. Epub 2003/06/17.
356. Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L, Kedia S, Nelson D, Agarwal A, et al. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP22. J Urol. United States2001. p. 75-8.
357. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Altmannsberger HM, Manyak MJ, Becht E. A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. BJU Int. 2001;88(7):692-701. Epub 2002/03/14.
358. Takeuchi Y, Sawada Y, Yabuki D, Masuda E, Satou D, Kuroda K, et al. Clinical study of urine NMP 22 (nuclear matrix protein 22) as a tumor marker in urinary epithelial cancer. Aktuelle Urol. 2003;34(4):265-6. Epub 2003/10/21.
359. Talwar R, Sinha T, Karan SC, Doddamani D, Sandhu A, Sethi GS, et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? Urology. United States2007. p. 267-71.

360. Tetu B, Tiguert R, Harel F, Fradet Y. ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. Mod Pathol. United States2005. p. 83-9.
361. Tritschler S, Scharf S, Karl A, Tilki D, Knuechel R, Hartmann A, et al. Validation of the diagnostic value of NMP22 BladderChek test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis. Eur Urol. Switzerland2007. p. 403-7; discussion 7-8.
362. Garbar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. Cytopathology. England2007. p. 79-83.
363. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology. United States2003. p. 109-18; discussion 18.
364. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. Cancer. 1984;53(7):1555-65. Epub 1984/04/01.
365. Ozer G, Altinel M, Kocak B, Yazicioglu A, Gonenc F. Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. Urology. United States2002. p. 593-7.
366. Berezney R. The nuclear matrix: a heuristic model for investigating genomic organization and function in the cell nucleus. J Cell Biochem. 1991;47(2):109-23. Epub 1991/10/01.
367. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2008;2(3):212-21. Epub 2008/08/07.
368. Campos-Fernandes JL, Descotes F, Andre J, Perrin P, Devonec M, Ruffion A. [Value of urinary markers in the diagnosis and follow-up of urothelial bladder tumours]. Prog Urol. 2007;17(1):23-34. Epub 2007/03/22. Interet des marqueurs urinaires dans le diagnostic et le suivi des tumeurs urotheliales de vessie.
369. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. J Urol. 1996;156(2 Pt 1):363-7. Epub 1996/08/01.
370. Chang YH, Wu CH, Lee YL, Huang PH, Kao YL, Shiau MY. Evaluation of nuclear matrix protein-22 as a clinical diagnostic marker for bladder cancer. Urology. United States2004. p. 687-92.
371. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Ludecke G, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. J Urol. United States2006. p. 919-26; discussion 26.
372. Eissa S, Swellam M, Sadek M, Mourad MS, El Ahmady O, Khalifa A. Comparative evaluation of the nuclear matrix protein, fibronectin, urinary bladder cancer antigen and voided urine cytology in the detection of bladder tumors. J Urol. United States2002. p. 465-9.
373. Friedrich MG, Hellstern A, Hautmann SH, Graefen M, Conrad S, Huland E, et al. Clinical use of urinary markers for the detection and prognosis of bladder carcinoma: a comparison of immunocytology with monoclonal antibodies against Lewis X and 486p3/12 with the BTA STAT and NMP22 tests. J Urol. United States2002. p. 470-4.
374. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Noguchi R, Kawai K, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. Eur Urol. 1997;31(2):163-8. Epub 1997/01/01.
375. Lekili M, Sener E, Demir MA, Temeltas G, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Res. 2004;32(2):124-8. Epub 2003/12/20.
376. Shariat SF, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, Casella R, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. United States2005. p. 1518-25.
377. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M. Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. J Urol. 1997;158(6):2098-101. Epub 1997/11/20.
378. Mian C, Lodde M, Haitel A, Vigl EE, Marberger M, Pycha A. Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. Urology. United States2000. p. 223-6.

379. Sanchez-Carbayo M, Urrutia M, Gonzalez de Buitrago JM, Navajo JA. Utility of serial urinary tumor markers to individualize intervals between cystoscopies in the monitoring of patients with bladder carcinoma. Cancer. United States: 2001 American Cancer Society.; 2001. p. 2820-8.
380. Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA. United States2006. p. 299-305.
381. Moonen PM, Kiemeney LA, Witjes JA. Urinary NMP22 BladderChek test in the diagnosis of superficial bladder cancer. Eur Urol. Switzerland2005. p. 951-6; discussion 6.
382. Fradet Y, Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark. Can J Urol. 1997;4(3):400-5. Epub 2003/05/09.
383. Piaton E, Ruffion A, Collet F, Lopez JG, Champetier D, Hoch M, et al. [Contribution of fluorescence immunocytochemistry (uCyt+TM) in the postoperative surveillance of bladder cancer]. Prog Urol. 2004;14(3):315-9; discussion 9. Epub 2004/09/18. Apport de l'immunocytochimie en fluorescence (uCyt+TM) dans la surveillance apres resection des tumeurs vesicales.
384. Pfister C, Chautard D, Devonec M, Perrin P, Chopin D, Rischmann P, et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. J Urol. United States2003. p. 921-4.
385. Olsson H, Zackrisson B. ImmunoCyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol. 2001;35(4):280-2. Epub 2001/10/26.
386. Schmitz-Drager BJ, Tirsar LA, Schmitz-Drager C, Dorsam J, Mellan Z, Bismarck E, et al. Immunocytology in the assessment of patients with asymptomatic hematuria. World J Urol. 2008;26(1):31-7. Epub 2007/12/14.
387. Sullivan PS, Nooraie F, Sanchez H, Hirschowitz S, Levin M, Rao PN, et al. Comparison of ImmunoCyt, UroVysion, and urine cytology in detection of recurrent urothelial carcinoma: a "split-sample" study. Cancer Cytopathol. 2009;117(3):167-73. Epub 2009/04/15.
388. Friedrich MG, Toma MI, Hellstern A, Pantel K, Weisenberger DJ, Noldus J, et al. Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other noninvasive tests for detecting bladder cancer. BJU Int. England2003. p. 911-4.
389. Junker K, Fritsch T, Hartmann A, Schulze W, Schubert J. Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer. Cytogenet Genome Res. Switzerland: 2006 S. Karger AG, Basel.; 2006. p. 279-83.
390. Kipp BR, Halling KC, Campion MB, Wendel AJ, Karnes RJ, Zhang J, et al. Assessing the value of reflex fluorescence in situ hybridization testing in the diagnosis of bladder cancer when routine urine cytological examination is equivocal. J Urol. United States2008. p. 1296-301; discussion 301.
391. Sarosdy MF, Kahn PR, Ziffer MD, Love WR, Barkin J, Abara EO, et al. Use of a multitarget fluorescence in situ hybridization assay to diagnose bladder cancer in patients with hematuria. J Urol. United States2006. p. 44-7.
392. Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, Pettay JD, Biscotti CV, Liou LS, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. J Urol. United States2003. p. 2101-5.
393. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, et al. Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. Am J Clin Pathol. United States2007. p. 295-301.
394. Wajsman Z, Williams PD, Greco J, Murphy GP. Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. Urology. 1978;12(6):659-61. Epub 1978/12/01.
395. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. J Urol. United States1997. p. 801-5.
396. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? J Urol. 2001;165(4):1067-77. Epub 2001/03/21.

397. Burchardt M, Burchardt T, Shabsigh A, De La Taille A, Benson MC, Sawczuk I. Current concepts in biomarker technology for bladder cancers. Clin Chem. 2000;46(5):595-605. Epub 2000/05/05.
398. Casella R. Re: tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol. United States2004. p. 2383-4.
399. McCabe RP, Lamm DL, Haspel MV, Pomato N, Smith KO, Thompson E, et al. A diagnostic-prognostic test for bladder cancer using a monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay for detection of urinary fibrin(ogen) degradation products. Cancer Res. 1984;44(12 Pt 1):5886-93. Epub 1984/12/01.
400. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, Lanir N, Van de Water L, Dvorak AM, et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. Biochim Biophys Acta. 1989;948(3):305-26. Epub 1989/02/01.
401. Irani J. [New diagnostic tests for urothelial tumors of the bladder]. Prog Urol. 1998;8(4):481-6. Epub 1998/12/03. Les nouveaux tests diagnostiques des tumeurs urotheliales de vessie.
402. Topsakal M, Karadeniz T, Anac M, Donmezer S, Besisik A. Assessment of fibrin-fibrinogen degradation products (Accu-Dx) test in bladder cancer patients. Eur Urol. Switzerland2001. p. 287-91.
403. Landman J, Chang Y, Kavaler E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology. United States1998. p. 398-402.
404. Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchison H, Corey M, et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. Clin Cancer Res. 1998;4(10):2511-20. Epub 1998/10/31.
405. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. Netherlands2005. p. 736-48.
406. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White R, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. Urology. United States1997. p. 349-53.
407. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL. Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. The Multi Center Study Group. Urology. United States1997. p. 882-7.
408. Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, Schmitt UM, Hasholzner U, Reiter W, et al. BTA-TRAK--a useful diagnostic tool in urinary bladder cancer? Anticancer Res. 1999;19(4A):2615-9. Epub 1999/09/02.
409. Thomas L, Leyh H, Marberger M, Bombardieri E, Bassi P, Pagano F, et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer. Clin Chem. 1999;45(4):472-7. Epub 1999/04/02.
410. Abbate I, D'Introno A, Cardo G, Marano A, Addabbo L, Musci MD, et al. Comparison of nuclear matrix protein 22 and bladder tumor antigen in urine of patients with bladder cancer. Anticancer Res. 1998;18(5B):3803-5. Epub 1998/12/17.
411. Fernandez Gomez JM, Garcia Rodriguez J, Escaf Barmadah S, Raigoso P, Rodriguez Martinez JJ, Allende MT, et al. [Urinary BTA-TRAK in the follow-up of superficial transitional-cell bladder carcinoma]. Arch Esp Urol. 2002;55(1):41-9. Epub 2002/04/18. BTA-TRAK urinario en el seguimiento del carcinoma transicional de vejiga superficial.
412. Heicappell R, Wettig IC, Schostak M, Muller M, Steiner U, Sauter T, et al. Quantitative detection of human complement factor H-related protein in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol. Switzerland1999. p. 81-7.
413. Priolo G, Gontero P, Martinasso G, Mengozzi G, Formiconi A, Pelucelli G, et al. Bladder tumor antigen assay as compared to voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. Clin Chim Acta. Netherlands2001. p. 47-53.
414. Tsui KH, Chen SM, Wang TM, Juang HH, Chen CL, Sun GH, et al. Comparisons of voided urine cytology, nuclear matrix protein-22 and bladder tumor associated antigen tests for bladder cancer of geriatric male patients in Taiwan, China. Asian J Androl. 2007;9(5):711-5. Epub 2007/08/23.
415. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-stat, BTA-trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. Switzerland2000. p. 419-25.

416. Bodenmuller H, Ofenloch-Hahnle B, Lane EB, Dessauer A, Bottger V, Donie F. Lung cancer-associated keratin 19 fragments: development and biochemical characterisation of the new serum assay Enzymun-Test CYFRA 21-1. Int J Biol Markers. 1994;9(2):75-81. Epub 1994/04/01.
417. Bodenmuller H. The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1995;221:60-6. Epub 1995/01/01.
418. Pariente JL, Bordenave L, Jacob F, Gobinet A, Leger F, Ferriere JM, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. J Urol. United States2000. p. 1116-9.
419. Senga Y, Kimura G, Hattori T, Yoshida K. Clinical evaluation of soluble cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) in serum and urine of patients with bladder cancer. Urology. United States1996. p. 703-10.
420. Sanchez-Carbayo M, Urrutia M, Hernandez-Cerceno ML, Gonzalez de Buitrago JM, Navajo JA. [Cytokeratins (UBC and CYFRA 21-1) and nuclear matrix proteins (NMP22) as urine tumor markers in the diagnosis of bladder cancer]. Med Clin (Barc). 2000;114(10):361-6. Epub 2000/04/29. Citoqueratinas (UBC y CYFRA 21-1) y proteinas de la matriz nuclear (NMP22) como marcadores tumorales en la orina en el diagnostico del cancer vesical.
421. Nisman B, Barak V, Shapiro A, Golijanin D, Peretz T, Pode D. Evaluation of urine CYFRA 21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma. Cancer. 2002;94(11):2914-22. Epub 2002/07/13.
422. Fatela-Cantillo D, Fernandez-Suarez A, Menendez V, Galan JA, Filella X. Low utility of CYFRA 21-1 serum levels for diagnosis and follow-up in bladder cancer patients. J Clin Lab Anal. 2005;19(4):167-71. Epub 2005/07/19.
423. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Comparative sensitivity of urinary CYFRA 21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer. J Urol. 1999;162(6):1951-6. Epub 1999/11/24.
424. Eissa S, Kenawy G, Swellam M, El-Fadle AA, Abd El-Aal AA, El-Ahmady O. Comparison of cytokeratin 20 RNA and angiogenin in voided urine samples as diagnostic tools for bladder carcinoma. Clin Biochem. United States2004. p. 803-10.
425. Mungan NA, Vriesema JL, Thomas CM, Kiemeney LA, Witjes JA. Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. Urology. United States2000. p. 787-92.
426. Harnden P, Mahmood N, Southgate J. Expression of cytokeratin 20 redefines urothelial papillomas of the bladder. Lancet. England1999. p. 974-7.
427. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. Am J Surg Pathol. 2001;25(8):1074-8. Epub 2001/07/28.
428. Sanchez-Carbayo M, Ciudad J, Urrutia M, Navajo JA, Orfao A. Diagnostic performance of the urinary bladder carcinoma antigen ELISA test and multiparametric DNA/cytokeratin flow cytometry in urine voided samples from patients with bladder carcinoma. Cancer. United States: 2001 American Cancer Society.; 2001. p. 2811-9.
429. Retz M, Lehmann J, Amann E, Wullich B, Roder C, Stockle M. Mucin 7 and cytokeratin 20 as new diagnostic urinary markers for bladder tumor. J Urol. United States2003. p. 86-9.
430. Rotem D, Cassel A, Lindenfeld N, Mecz Y, Sova Y, Resnick M, et al. Urinary cytokeratin 20 as a marker for transitional cell carcinoma. Eur Urol. Switzerland2000. p. 601-4.
431. Cassel A, Rahat MA, Lahat N, Lindenfeld N, Mecz Y, Stein A. Telomerase activity and cytokeratin 20 as markers for the detection and followup of transitional cell carcinoma: an unfulfilled promise. J Urol. United States2001. p. 841-4.
432. Lin S, Hirschowitz SL, Williams C, Shintako P, Said J, Rao JY. Cytokeratin 20 as an immunocytochemical marker for detection of urothelial carcinoma in atypical cytology: preliminary retrospective study on archived urine slides. Cancer Detect Prev. 2001;25(2):202-9. Epub 2001/05/09.
433. Pham HT, Block NL, Lokeshwar VB. Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. Cancer Res. 1997;57(4):778-83. Epub 1997/02/15.

434. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, Wei D, Young MJ, Duncan RC, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. J Urol. United States2000. p. 348-56.
435. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, Day RS, Becich MJ, Stadler WM, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. Clin Cancer Res. 2000;6(7):2618-25. Epub 2000/07/29.
436. Van Le TS, Myers J, Konety BR, Barder T, Getzenberg RH. Functional characterization of the bladder cancer marker, BLCA-4. Clin Cancer Res. 2004;10(4):1384-91. Epub 2004/02/24.
437. Van Le TS, Miller R, Barder T, Babjuk M, Potter DM, Getzenberg RH. Highly specific urine-based marker of bladder cancer. Urology. United States2005. p. 1256-60.
438. Shariat SF, Casella R, Khoddami SM, Hernandez G, Sulser T, Gasser TC, et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. J Urol. 2004;171(2 Pt 1):626-30. Epub 2004/01/10.
439. Wang H, Xi X, Kong X, Huang G, Ge G. The expression and significance of survivin mRNA in urinary bladder carcinomas. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130(8):487-90. Epub 2004/05/13.
440. Weikert S, Christoph F, Schrader M, Krause H, Miller K, Muller M. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis. Int J Cancer. 2005;116(1):100-4. Epub 2005/03/12.
441. Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, Wheeler MA, Altieri DC, Weiss RM. Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis. Front Biosci. 2002;7:e36-41. Epub 2002/01/30.
442. Grossman HB, Washington RW, Jr., Carey TE, Liebert M. Alterations in antigen expression in superficial bladder cancer. J Cell Biochem Suppl. 1992;16I:63-8. Epub 1992/01/11.
443. Bonner RB, Liebert M, Hurst RE, Grossman HB, Bane BL, Hemstreet GP, 3rd. Characterization of the DD23 tumor-associated antigen for bladder cancer detection and recurrence monitoring. Marker Network for Bladder Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5(12):971-8. Epub 1996/12/01.
444. Gilbert SM, Veltri RW, Sawczuk A, Shabsigh A, Knowles DR, Bright S, et al. Evaluation of DD23 as a marker for detection of recurrent transitional cell carcinoma of the bladder in patients with a history of bladder cancer. Urology. United States2003. p. 539-43.
445. Sawczuk IS, Pickens CL, Vasa UR, Ralph DA, Norris KA, Miller MC, et al. DD23 Biomarker: a prospective clinical assessment in routine urinary cytology specimens from patients being monitored for TCC. Urol Oncol. United States2002. p. 185-90.
446. Little B, Hughes A, Young MR, O'Brien A. Use of polymerase chain reaction analysis of urinary DNA to detect bladder carcinoma. Urol Oncol. United States2005. p. 102-7.
447. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, Erozan YS, Merlo A, Schwab D, et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. Science. 1996;271(5249):659-62. Epub 1996/02/02.
448. Schneider A, Borgnat S, Lang H, Regine O, Lindner V, Kassem M, et al. Evaluation of microsatellite analysis in urine sediment for diagnosis of bladder cancer. Cancer Res. 2000;60(16):4617-22. Epub 2000/09/02.
449. Cappellen D, De Oliveira C, Ricol D, de Medina S, Bourdin J, Sastre-Garau X, et al. Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. Nat Genet. 1999;23(1):18-20. Epub 1999/09/02.
450. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, Ricol D, Gil Diez de Medina S, Van Rhijn B, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. Am J Pathol. United States2001. p. 1955-9.
451. van Rhijn BW, Lurkin I, Chopin DK, Kirkels WJ, Thiery JP, van der Kwast TH, et al. Combined microsatellite and FGFR3 mutation analysis enables a highly sensitive detection of urothelial cell carcinoma in voided urine. Clin Cancer Res. 2003;9(1):257-63. Epub 2003/01/23.
452. Kavaler E, Landman J, Chang Y, Droller MJ, Liu BC. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. Cancer. United States1998. p. 708-14.

453. Kinoshita H, Ogawa O, Kakehi Y, Mishina M, Mitsumori K, Itoh N, et al. Detection of telomerase activity in exfoliated cells in urine from patients with bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1997;89(10):724-30. Epub 1997/05/21.
454. Ito H, Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Koshida K, Namiki M, et al. Detection of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA in voided urine samples as a useful diagnostic tool for bladder cancer. Clin Cancer Res. 1998;4(11):2807-10. Epub 1998/11/26.
455. Bialkowska-Hobrzanska H, Bowles L, Bukala B, Joseph MG, Fletcher R, Razvi H. Comparison of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA and telomerase activity as urine markers for diagnosis of bladder carcinoma. Mol Diagn. United States2000. p. 267-77.
456. Yoo JH, Suh B, Park TS, Shin MG, Choi YD, Lee CH, et al. Analysis of fluorescence in situ hybridization, mtDNA quantification, and mtDNA sequence for the detection of early bladder cancer. Cancer Genet Cytogenet. United States: 2010 Elsevier Inc; 2010. p. 107-17.
457. Daniely M, Rona R, Kaplan T, Olsfanger S, Elboim L, Freiberger A, et al. Combined morphologic and fluorescence in situ hybridization analysis of voided urine samples for the detection and follow-up of bladder cancer in patients with benign urine cytology. Cancer. 2007;111(6):517-24. Epub 2007/10/30.
458. Moonen PM, Merkx GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DF, Witjes JA. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. Switzerland2007. p. 1275-80; discussion 80.
459. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. J Urol. 1999;161(5):1486-9. Epub 1999/04/21.
460. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med. United States2010. p. 461-8.
461. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. Pharmacoeconomics. New Zealand2003. p. 1315-30.
462. Vincent R. Inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France en 2005. Hygiène et sécuité au travail Cahiers de notes documentaires. 2006(PR26):83-97.
463. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. J Occup Environ Med. 2010;52(4):399-406. Epub 2010/04/02.
464. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnett L, et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: Methodology and summary. Am J Ind Med. 2005;48(6):400-18. Epub 2005/11/22.
465. Steenland K, Burnett C, Lalich N, Ward E, Hurrell J. Dying for work: The magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. Am J Ind Med. 2003;43(5):461-82. Epub 2003/04/22.
466. Pira E, Piolatto G, Negri E, Romano C, Boffetta P, Lipworth L, et al. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. J Natl Cancer Inst. United States2010. p. 1096-9.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES CONSULTATIONS DE PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE EN FRANCE

EN PROVINCE

AMIENS
Dr Catherine DOUTRELLOT- PHILIPPON
Consultation de Pathologie Professionnelle
CHU-Hôpital Sud
Avenue René-Laënnec-Salouel
80054 - AMIENS Cedex 1
Tel : 03 22 45 56 92

ANGERS
Pr Yves ROQUELAURE
Centre de consultation de Pathologie Professionnelle - Service de Médecine E
CHU d'Angers, 4 rue Larrey
49933 - ANGERS Cedex 9
Tel : 02 41 35 34 85

BESANCON
Dr Michel APTEL, Dr Adeline THIEBAULT
Service de Pathologie Professionnelle
CHU Saint-Jacques
2, place Saint-Jacques
25030 - BESANCON Cedex
Tel : 03 81 21 80 85

BORDEAUX
Pr Patrick BROCHARD, Dr Catherine VERDUN-ESQUER
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle- Service de médecine du travail et de pathologie professionnelle
Groupe hospitalier Pellegrin - CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba-Léon
33076 - BORDEAUX Cedex
Tel : 05 56 79 61 65

BREST
Pr Jean-Dominique DEWITTE, Dr Brice LODDE
Centre de Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales
CHU Morvan
5, avenue Foch
29609 – BREST Cedex
Tel : 02 98 22 35 09

CAEN
Dr Bénédicte CLIN-GODARD, Dr Marie-France MARQUIGNON
Consultation de Pathologie Professionnelle - Niveau 01
CHRU avenue de la Côte de Nacre
14033 - CAEN Cedex
Tel : 02 31 06 45 49

CHERBOURG
Dr Marie-France MARQUIGNON
Consultation de Pathologie Professionnelle
Centre Hospitalier Public du Cotentin
BP 208
50102 – CHERBOURG-OCTEVILLE
Tel : 02 33 20 77 27

CLERMONT-FERRAND
Pr Alain CHAMOUX, Dr Dominique GABRILLARGUES
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
CHU-Faculté de Médecine
28, place Henri Dunant – BP 38
Bâtiment Extension, 5ème étage
63001 - CLERMONT-FERRAND Cedex
Tel : 04 73 17 82 69

DIJON
Pr Henri-Jacques SMOLIK
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpital BOCAGE – Faculté de Médecine
7, boulevard Jeanne d'Arc
21079 – DIJON
Tel : 03 80 67 37 48

GRENOBLE
Pr Régis DE GAUDEMARIS, Dr Vincent BONNETERRE
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
CHU de Grenoble - Hôpital A.Michallon
BP 217
38043 - GRENOBLE Cedex 09
Tel : 04 76 76 54 42

LE HAVRE
Dr Antoine GISLARD
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
Groupe Hospitalier du Havre
BP 24
76083 - LE HAVRE Cedex
Tel : 02 32 73 32 08

LILLE
Pr Paul FRIMAT, Dr Sophie FANTONI-QUINTON, Dr Nadège LEPAGE, Dr Catherine NISSE
Service de médecine du travail – Pathologie professionnelle et environnement
CHRU de LILLE
1, avenue Oscar Lambret
59037 - LILLE Cedex
Tel : 03 20 44 57 94, fax : 03 20 44 55 91

LIMOGES
Pr Michel DRUET- CABANAC
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle – Département de Santé au Travail
Hôpital Le Cluzeau
23, avenue Dominique Larrey
87042 - LIMOGES Cedex
Tel : 05 55 05 63 62

LYON
Pr Alain BERGERET, Dr Jean-Claude NORMAND, Dr Barbara CHARBOTEL, Dr Philippe DAVEZIES, Dr Amélie MASSARDIER
Service des maladies professionnelles et de médecine du travail
Centre Hospitalier Lyon Sud
Pavillon 4 M
165, Chemin du Grand Revoyet
69495 – PIERRE-BENITE Cedex
Tel : 04 78 86 12 05

MARSEILLE
Docteur Marie-Pascale LEHUCHER-MICHEL
Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpitaux de la Timone
264, rue Saint-Pierre
13385 - MARSEILLE Cedex 5
Tel : 04 91 38 50 90

MONTPELLIER
Dr Agnès ROULET
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpital Lapeyronie
371, avenue du Doyen Gaston Giraud
34295- MONTPELLIER Cedex 05
Tel : 04 67 33 88 41

NANCY
Pr Christophe PARIS, Dr Isabelle THAON
Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle
Batiment Philippe Canton
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy
Tel : 03 83 15 71 69/70

NANTES
Dr Dominique DUPAS
Consultation de Pathologie Professionnelle
CHU de Nantes - Immeuble Tourville
5, rue du Pr Boquien
44093 - NANTES Cedex 01
Tel : 02 40 08 36 35

POITIERS
Dr Eric BEN-BRIK
Unité de Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales (UCPPE)
CHU de Poitiers – -2, aile D
2, rue de la Milétrie
BP 577
86021 – POITIERS Cedex
Tel : 05 49 44 30 34

REIMS
Pr Frédéric DESCHAMPS
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpital Sébastopol
46, rue de Sébastopol
51092 - REIMS
Tel : 03 26 78 89 34

RENNES
Pr Christian VERGER, Dr Thomas GOUYET
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle
CHRU de Rennes
2, rue de l'Hôtel Dieu
CS 26419
35064 – RENNES Cedex
Tel : 02 99 87 35 17

ROUEN
Pr Jean-François GEHANNO, Pr Jean-François CAILLARD, Dr Antoine GISLARD
Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle et Environnementale
CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle – Pôle médecine
1, rue de Germont
76031 - ROUEN Cedex
Tel : 02 32 88 82 69

SAINT ETIENNE
Pr Luc FONTANA, Dr Dominique FAUCON
Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpital Bellevue
Pavillon 31
Boulevard Pasteur
42055 - SAINT ETIENNE Cedex 2
Tel : 04 77 80 01 68

STRASBOURG
Pr Alain CANTINEAU, Dr Nathalie NOURRY, Dr Maria GONZALEZ
Service de pathologie professionnelle et médecine du travail
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 – STRASBOURG Cedex
Tel : 03 88 11 64 66

TOULOUSE
Pr Jean-Marc SOULAT, Docteur Yolande ESQUIROL
Service des maladies professionnelles et environnementales
CHU Purpan
Place du Dr Baylac TSA 40031
Pavillon TURIAF
31059 - TOULOUSE Cedex 9
Tel : 05 61 77 21 90

TOURS
Pr Gérard LASFARGUES
Consultation de Pathologie Professionnelle
Consultations externes – B1a
CHRU Bretonneau
2, Boulevard Tonnellé
37044 – TOURS Cedex 9
Tel : 02 47 47 85 40

PARIS - REGION PARISIENNE

BOBIGNY
Pr François GUILLON
Unité de pathologies professionnelles et environnementales
Hôpital Avicenne
125, rue Stalingrad
93009 – BOBIGNY Cedex
Tel : 01 48 95 51 36

CRETEIL
Pr Jean-Claude PAIRON, Dr Pascal ANDUJAR, Dr Mireille MATRAT
Unité de Pathologie Professionnelle - Service de pneumologie et pathologie professionnelle
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
40, Avenue de Verdun
94010 - CRETEIL Cedex
Tel : 01 57 02 20 90

GARCHES
Pr Jacques AMEILLE, Dr Alexis DESCATHA
Unité de Pathologie Professionnelle, de santé au travail et d'insertion
Hôpital Raymond Poincaré
104, Boulevard Raymond Poincaré
92380 - GARCHES
Tel : 01 47 10 77 54

PARIS
Pr Dominique CHOUDAT, Dr Lynda BENSEFA-COLAS
Service de Pathologie Professionnelle
Groupe Hospitalier Cochin – Broca – Hôtel Dieu
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 - PARIS
Tel : 01 58 41 22 61

Pr Damien LEGER
Service de Pathologie Professionnelle
Groupe Hospitalier Cochin – Broca – Hôtel Dieu
1, place du Parvis Notre Dame
75181 - PARIS Cedex 04
Tel : 01 42 34 82 43

Dr Robert GARNIER, Dr Dominique CHATAIGNER, Dr Antoine VILLA
Consultation de Pathologie Professionnelle
Hôpital Fernand Widal
200, rue du Faubourg Saint Denis
75475 – PARIS Cedex 10
Tel : 01 40 05 41 92

<u>ANNEXE 2</u> : TAUX DE PARTICIPATION AU GROUPE DE LECTURE

Spécialités/fonction	**Participation acceptée (n=)**	**Participation effective n (%)**
Total médecins du travail	48	43 (89,6%)
Total médecins inspecteurs du travail	5	5
Total médecins généralistes	12	9 (75%)
Total médecin membre de la Direction Générale du Travail	1	1
Total membre de la Direction des Risques professionnels à la CNAMTS	1	1
Total oncologues	5	2
Total urologues	9	7 (77,8%)
Total représentants des partenaires sociaux	7	7 (100%)
Total ingénieurs recherche et prévention	3	2
Total	**91**	**77**
Taux de participation	**84,6%**	

<u>ANNEXE 3</u> : REPONSES DU GROUPE DE LECTURE EXPRIMEES EN POURCENTAGE D'ACCORD, DE DESACORD ET D'IMPOSSIBILITE DE REPONDRE, POUR CHAQUE RECOMMANDATION

Numéro des recommandations	Accord	Désaccord	« Je ne peux pas répondre »
1	97,4%	0	2,6%
2	92,2%	3,9%	3,9%
3	97,4%	0	2,6%
4	98,7%	0	1,3%
5	96,1%	2,6%	1,3%
6	93,5%	3,9%	2,6%
7	97,4%	2,6%	0
8	100%	0	0
9	96,1%	3,9%	0
10	93,5%	6,5%	0
11	98,7%	1,3%	0
12	88,2%	2,6%	9,2%
13	93,5%	1,3%	5,2%
14	90,8%	2,6%	6,6%
15	92,8%	0	7,8%
16	81,6%	2,6%	15,8%
17	88,3%	2,6%	9,1%
18	90,9%	0	9,1%
19	86,5%	4%	9,5%
20	78,4%	13,5%	8,1%
21	93,2%	1,3%	5,5%
22	83,6%	1,4%	15%
Avis global	97,3%	1,35%	1,35%

<u>ANNEXE 4</u> : FICHE D'INFORMATION DU TRAVAILLEUR CONCERNANT LES MODALITES DE LA SURVEILLANCE POST-PROFESSIONNELLE EN RAPPORT AVEC SES ANTECEDENTS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE A DES AGENTS CHIMIQUES CANCEROGENES POUR LA VESSIE

Quel suivi médical après exposition professionnelle à des agents cancérogènes pour la vessie ?

Le cancer de la vessie est une maladie des cellules qui tapissent la vessie, organe servant de réservoir aux urines, provenant de chacun des deux reins. Avec plus de 10 700 cas estimés en France en 2010, le cancer de la vessie représente la 7ème cause de cancer.

En dehors du tabagisme, les expositions professionnelles à certains produits peuvent être des facteurs de risque importants de cancers de la vessie, cancers qui se manifestent la plupart du temps de nombreuses années après l'exposition, et peuvent donc se déclarer aussi après le départ en retraite.

Le diagnostic du cancer de la vessie à un stade précoce permet de mieux soigner la maladie et ainsi d'en améliorer le pronostic.

Les résultats des rares études de dépistage des cancers de la vessie suggèrent qu'il permet de diagnostiquer ces cancers à un stade plus précoce. Bien que de nouveaux tests semblent pouvoir apporter un progrès dans ce dépistage, ils sont encore à l'étude. En l'état actuel des connaissances, c'est la « cytologie urinaire », dont le but est de détecter des cellules tumorales présentes dans les urines et provenant d'une tumeur de la vessie ou des voies urinaires même à un stade débutant, qui est le meilleur test urinaire disponible pour dépister les tumeurs agressives, qui nécessitent d'être traitées sans délai. C'est également ce test qui indique le moins de résultats positifs à tort (des faux-positifs). C'est pour ces raisons qu'il vous est proposé de faire ce test.

Pour réaliser ce test, il faut uniquement recueillir des urines lors de leur émission (en dehors des urines du matin qui ont stagné toute la nuit dans la vessie). C'est donc un examen simple, ne nécessitant aucune préparation particulière et n'entraînant pas d'effet indésirable.

En cas de résultat positif, il vous sera proposé un rendez-vous avec un urologue, qui décidera de la réalisation éventuelle d'autres examens.

En cas de résultat négatif, il est préconisé de procéder à un nouveau contrôle de la cytologie urinaire tous les 6 mois.

Des précisions complémentaires pourront à tout moment vous être apportées par votre médecin traitant ou par un chirurgien urologue.

Lorsque vous serez retraité, il vous sera possible, <u>si vous le souhaitez</u>, de poursuivre la surveillance médicale dont vous aviez bénéficié durant votre activité professionnelle. Cette surveillance pourra être assurée par votre médecin traitant, votre urologue, ou par un médecin d'une consultation de pathologie professionnelle. Cette surveillance médicale a pour but de dépister cette maladie pour qu'elle puisse être traitée efficacement, être reconnue et indemnisée en maladie professionnelle le cas échéant.