

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 29

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Chirurgie Générale

par

Sébastien MICHAUD

né le 12 Août 1982 à Pornic (44)

Présentée et soutenue publiquement le *4 Mai 2012*

**Évaluation d'un auto-questionnaire de dépistage des cancers
de vessie d'origine professionnelle :
Une étude au CHU de Nantes**

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme RIGAUD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Georges KARAM

Monsieur le Professeur Christian GERAUT

Madame le Docteur Dominique DUPAS

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
1. INTRODUCTION	4
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	6
3. PATIENTS ET METHODE	8
3.1. RECUEIL DES DONNEES	8
3.2. LE QUESTIONNAIRE	9
3.3. POPULATION	11
3.4. CARACTERISTIQUES TUMORALES INITIALES	12
3.4.1. MODE DE DECOUVERTE	12
3.4.2. TYPE HISTOLOGIQUE	13
3.4.3. LOCALISATION	13
3.4.4. TAILLE	14
3.4.5. NOMBRE	14
3.4.6. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE	15
3.4.7. GRADE HISTOLOGIQUE	16
3.4.8. RISQUE EVOLUTIF ESTIME (TVNIM)	17
3.5. PRISE EN CHARGE DE LA TUMEUR INITIALE	20
3.5.1. TVNIM	20
3.5.2. TVIM	22
3.6. FACTEURS DE RISQUE NON PROFESSIONNELS	23
3.7. STATISTIQUES	24
4. RESULTATS	26
4.1. POPULATION (PATIENTS AYANT REPONDU AU QUESTIONNAIRE)	26
4.2. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES DES PATIENTS AYANT CONSULTE EN PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE	27
4.2.1 ANALYSE DES REPONSES PAR ITEM	27
4.2.2. ANALYSE DES REPONSES PAR PATIENT	37
4.2.3. RESUME DES NUISANCES OBJECTIVEES	41
4.3. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES POSITIFS SANS CONSULTATION EN PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE	43
4.4. COMPARAISON DES GROUPES EN FONCTION DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE	47
4.5. SURVIE SANS RECIDIVE DES TVNIM	50
5. DISCUSSION	53
5.1. REGLEMENTATION	53
5.2. ASPECTS LEGAUX	55
5.3. LE SYSTEME DES TABLEAUX	56
5.4. INTERETS DE LA DECLARATION EN MALADIE PROFESSIONNELLE	58
5.5. CLASSIFICATION DES AGENTS CANCERIGENES	62
5.6. PERTINENCE DU QUESTIONNAIRE KVP 08	64
5.6.1. SENSIBILTE	64
5.6.2. SPECIFICITE	65
5.6.3. PERTINENCE D'UNE DIFFUSION NATIONALE	65
5.6.4. PROBLEME DE LA DECLARATION EN PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE	66

5.7. INFLUENCE DE L'EXPOSITION A UN CANCERIGENE PROFESSIONNEL SUR L'HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS DE VESSIE	67
5.8. UNE INADEQUATION	68
5.9. BARRAGES A LA RECONNAISSANCE DU CARACTERE PROFESSIONNEL DU CANCER	69
5.10. INTERETS D'UN QUESTIONNAIRE DE DEPISTAGE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES	72
6. CONCLUSION	75
<hr/>	
BIBLIOGRAPHIE	76
<hr/>	
ANNEXE	79
<hr/>	
1. AUTO-QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PATIENTS	79
2. LETTRE DE CONVOCATION	83
3. TABLEAUX DE MALADIE PROFESSIONNELLE	84
4. CLASSIFICATION TNM 2010 DES TUMEURS DE VESSIE	86
5. DESCRIPTION DES TROIS PRINCIPALES CATEGORIES DE CANCERIGENES PROFESSIONNELS	87

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Amines Aromatiques
ASA : American Society of Anesthesiologists
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer (=IARC)
CIS : Carcinome In Situ
CMF : Certificat Médical Final
CMI : Certificat Médical Initial
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRRMP : Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS : Haute Autorité de Santé
IARC : International Agency for the Research on Cancer
IMC : Indice de Masse Corporelle
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
IPP : Incapacité Permanente Partielle
InVS : Institut de Veille Sanitaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (=WHO)
RTUV : Résection Trans-Urétrale de Vessie
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Les premiers rapports d'association entre le risque de cancer et certaines professions sont apparus au 18^{ème} siècle (cancer du scrotum chez le ramoneur) et au 19^{ème} siècle (cancer de la vessie chez des ouvriers exposés aux colorants).

Cependant, la majorité des études établissant un lien entre un risque accru de cancer et un environnement de travail particulier n'ont été publiées qu'entre 1950 et 1975. Relativement peu de cancérigènes professionnels ont été identifiés ces vingt-cinq dernières années.

Avec 9 679 nouveaux cas estimés en 2005, dont 82 % survenant chez l'homme, le cancer de la vessie se situe en incidence au 7^{ème} rang des nouveaux cas de cancers en France (5^{ème} rang chez l'homme et 16^{ème} rang chez la femme, sex-ratio de 7:1) (1).

La répartition nationale de la mortalité par cancer de vessie n'est cependant pas homogène, avec une opposition entre les zones urbaines et industrielles en situation de surmortalité et les zones rurales et agricoles en situation de sous-mortalité (2). Une exposition différente aux deux principaux facteurs de risque de tumeur de vessie que sont le tabac et les carcinogènes d'origine professionnelle explique au moins en partie ces disparités.

La vessie est la deuxième localisation des cancers d'origine professionnelle après le poumon et il a été estimé qu'entre 5 et 25% des cancers de vessie seraient d'étiologie professionnelle (3–9).

Parallèlement, selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), il existe une vraisemblable sous-estimation du nombre de cas de cancers de vessie attribuables à une origine professionnelle.

Partant de ce constat, nous avons mené une étude dont le but était l'évaluation d'un auto-questionnaire de dépistage des cancers de vessie d'origine professionnelle distribué à une population de patients atteints de cancer de vessie.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Partant du constat de l'inadéquation entre l'estimation du nombre de cancers de vessie statistiquement attribuables à une origine professionnelle et le nombre de patients reconnus, il nous semblait nécessaire de disposer d'un auto-questionnaire de dépistage simple et compréhensible par le patient.

Notre étude avait pour objectif principal de vérifier la pertinence du questionnaire KVP 08 élaboré par le service de pathologie professionnelle du centre hospitalier universitaire de Rouen et plus particulièrement sa capacité à dépister une exposition professionnelle qui serait ensuite confirmée lors de l'interrogatoire par un médecin spécialiste en pathologie professionnelle.

L'objectif secondaire était de comparer les caractéristiques tumorales et de survie sans récurrence de deux populations différant par l'existence ou non d'une exposition professionnelle à un cancérogène vésical.

PATIENTS ET METHODE

3. PATIENTS ET METHODE

3.1. Recueil des données

Afin de définir notre population, nous avons mené une recherche sur le réseau du CHU de Nantes utilisant la classification CIM-10 et la cotation C 67 sur une période de 5 ans (du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2009). Cette première recherche nous a permis de recueillir une liste de 454 patients ayant été admis dans le service d'urologie pour la prise en charge d'une tumeur urothéliale de vessie tous stades confondus.

Après vérification de l'examen anatomo-pathologique de ces patients, un questionnaire leur a été envoyé par voie postale (annexe 1).

Par la suite, ce questionnaire a également été distribué de janvier à décembre 2010 aux patients consultant ou hospitalisés dans le service d'urologie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes pour la prise en charge d'une tumeur maligne vésicale, permettant d'inclure 34 patients supplémentaires.

Après réception et remplissage du questionnaire, les patients étaient invités à nous le retourner afin de réaliser l'analyse des résultats.

Les patients ayant répondu positivement à au moins un des items sur une période d'exposition d'au moins un an étaient considérés comme ayant un questionnaire positif. Une convocation leur a alors été envoyée, les invitant à prendre rendez-vous auprès du service de pathologie professionnelle du CHU (annexe 2).

La consultation de pathologie professionnelle était l'occasion de reconstituer le curriculum laboris complet, et d'engager si nécessaire une procédure de reconnaissance de maladie professionnelle.

En parallèle, nous avons étudié les dossiers des patients ayant répondu au questionnaire de manière à disposer d'une base de données complète :

- ✓ Données générales : âge, sexe, antécédents médico-chirurgicaux, score ASA, taille, poids, IMC, facteurs de risque de cancer de vessie (cyclophosphamide, irradiation pelvienne, antécédent de tumeur urothéliale du haut appareil, bilharziose urinaire, patient neurologique avec sondage à demeure).
- ✓ Tumeur initiale: date de découverte, type histologique, localisation, taille, nombre, stade pT, grades OMS 1973 et 2004, présence de CIS, risque évolutif estimé, réalisation d'une imagerie du haut appareil et type d'imagerie.
- ✓ Traitement de la tumeur initiale : éventuelle 2^{nde} RTUV, traitement réalisé.
- ✓ Suivi : récurrence, date de 1^{ère} récurrence, nombre de récurrences, stade des récurrences, réalisation d'une cystectomie et date, autres traitements complémentaires.
- ✓ Anatomie pathologique de la cystectomie : stades pT, pN, pR et cM, présence de CIS.

3.2. Le questionnaire

Le questionnaire utilisé était le KVP 08, élaboré par le service de pathologie professionnelle du CHU de Rouen et s'inspirant d'autres questionnaires :

- ✓ Questionnaire utilisé lors de l'enquête de l'URCAM de Haute-Normandie en 2003 (E. Audureau et coll.) (10) ;
- ✓ Questionnaire du Service de pathologie professionnelle du CHU de Lille, Pr Frimat (2007) ;
- ✓ Questionnaire du service de pathologie professionnelle du CH de Créteil, Pr Pairon (1998) et pré-questionnaire (2006) ;

- ✓ Thèse du Dr Vareille, médecin du travail, CHU d'Amiens (2005) ;
- ✓ Thèse du Dr Deveaux, médecin du travail, CHU de Rouen (1999).

Ce questionnaire a de plus été actualisé suite au colloque «*Pour en finir avec le cancer de la vessie en milieu professionnel*», organisé en mars 2007 par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

Il s'agit d'un auto-questionnaire sensible permettant de repérer les situations d'exposition professionnelle aux cancérigènes vésicaux via trente-quatre situations d'exposition.

La réponse se fait par «oui», «non» ou «ne sais pas», en précisant la durée et le poste de travail occupé.

Le fait de répondre positivement sur une période d'exposition d'au moins un an amenait à proposer une consultation dans le service de pathologie professionnelle.

Afin d'améliorer la pertinence du questionnaire KVP 08 sur le bassin de population de la région nantaise, il a été décidé (en accord avec le service de pathologie professionnelle du CHU de Nantes) d'ajouter un item visant à dépister les patients exposés à l'occasion de travaux réalisés dans la construction de bateaux.

Enfin, nous avons précisé la notion de consommation tabagique des patients interrogés ainsi que l'existence d'antécédents familiaux de cancer de vessie.

3.3. Population

Au total, 488 questionnaires ont été délivrés et 169 patients ont renvoyé le questionnaire rempli (taux de réponse 34,6%). Le sex-ratio était de 4 hommes pour 1 femme, avec un âge médian de 70 ans.

Le score ASA le plus représenté était de 2 (47,9%), suivi de 3 (27,8%) et 1 (22,5%).

Les patients classés ASA 4 étaient minoritaires (1,8%).

La taille médiane était de 171 cm pour un poids médian de 75 Kg, ce qui représentait un IMC médian de 25 kg/m² (Tableau 1).

Tableau 1 – Population de l'étude (questionnaires remplis)

	n	%	Moyenne [écart-type]	Médiane [min ; max]
SEXE				
Hommes	136	80,5	-	-
Femmes	33	19,5	-	-
AGE (années)	-	-	69,2 [10,12]	70 [35 ; 90]
ASA				
1	38	22,5	-	-
2	81	47,9	-	-
3	47	27,8	-	-
4	3	1,8	-	-
TAILLE (cm)	-	-	170,7 [9,04]	171 [140 ; 190]
POIDS (Kg)	-	-	76,7 [14,7]	75 [43 ; 135]
IMC (Kg/m²)	-	-	26 [4,4]	25 [17 ; 46]

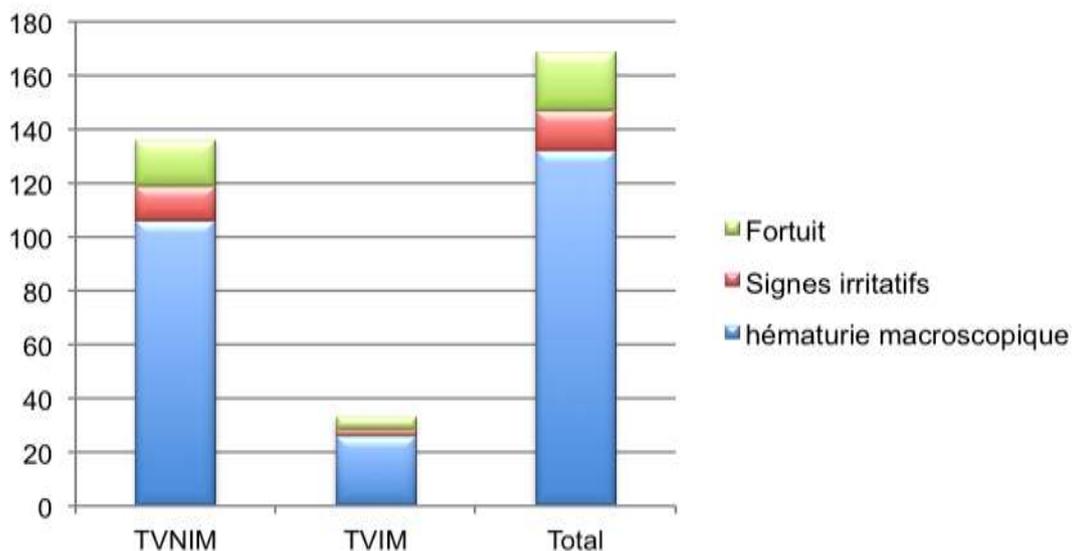
3.4. Caractéristiques tumorales initiales

3.4.1. Mode de découverte

Les tumeurs de vessie sont classées en 2 catégories selon qu'elles atteignent ou non le muscle vésical. On distingue ainsi celles n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) de celles l'infiltrant (TVIM).

Le principal mode de découverte des tumeurs était l'hématurie macroscopique (78,1%), suivie de la découverte fortuite à l'occasion d'examens médicaux réalisés pour une autre raison (13%) puis de l'apparition de symptômes irritatifs (8,9%) (Figure 1).

Figure 1 – Mode de découverte



3.4.2. Type histologique

Le carcinome urothélial était le type histologique très majoritairement représenté (167 cas sur 169 patients).

Les autres types retrouvés étaient l'adénocarcinome (1 cas) et le carcinome neuro-endocrine (1 cas).

3.4.3. Localisation

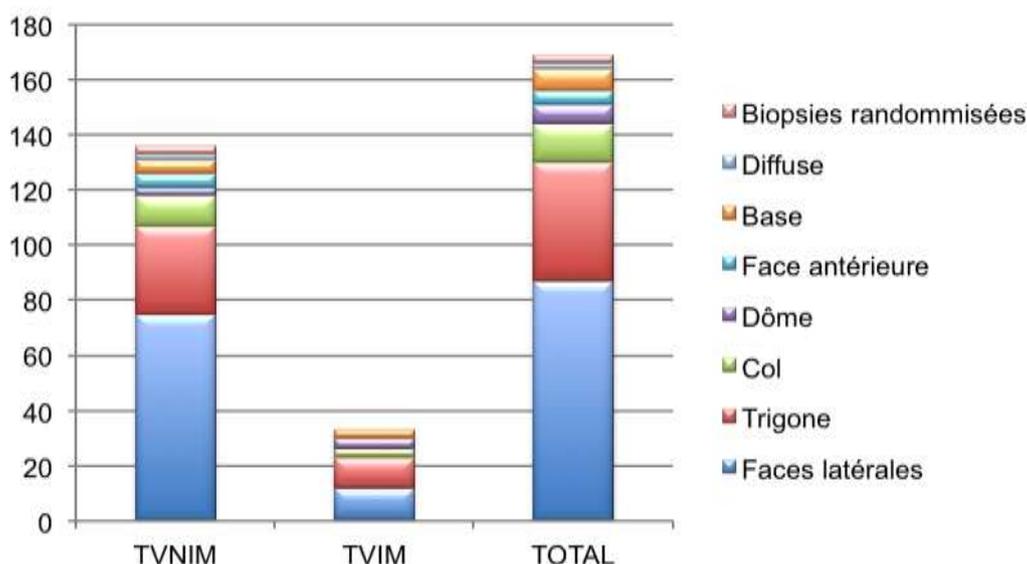
La majorité des tumeurs était située sur une des faces latérales de la vessie (51,5%) ou sur le trigone (25,4%).

Les autres localisations plus rares étaient le col (8,3%), la base (4,7%), le dôme (4,1%), ainsi que la face antérieure de la vessie (3%).

Pour 1,2% des patients, il n'était pas possible de distinguer une localisation précise en raison du caractère diffus de la répartition tumorale.

Enfin, le diagnostic a été posé suite à la réalisation de biopsies randomisées sur une muqueuse macroscopiquement saine dans 1,8% des cas (Figure 2).

Figure 2 – Localisation tumorale

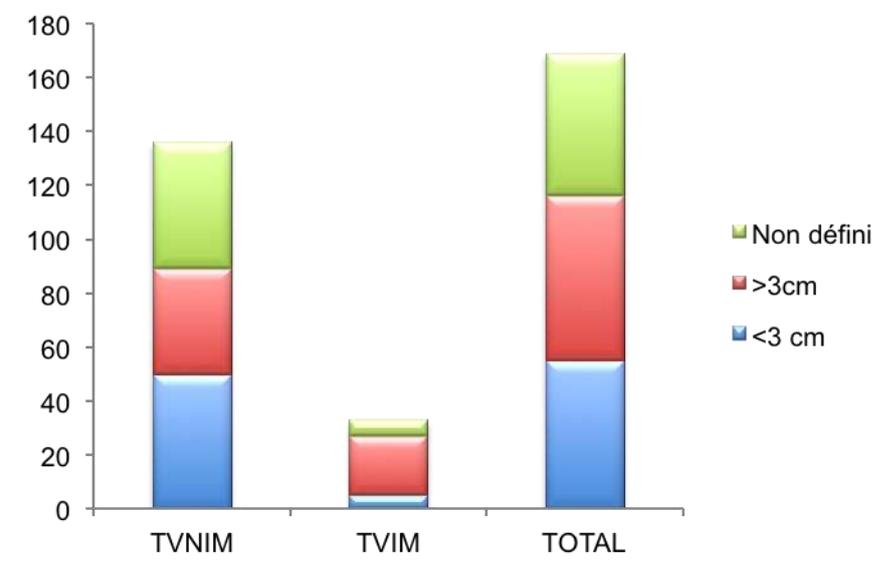


3.4.4. Taille

La taille tumorale était évaluée inférieure à 3 cm dans 32,5 % des cas et supérieure ou égale à 3 cm dans 36,1 % des cas.

Dans 31,4 % des dossiers, elle n'était pas précisée (Figure 3).

Figure 3 – Taille tumorale

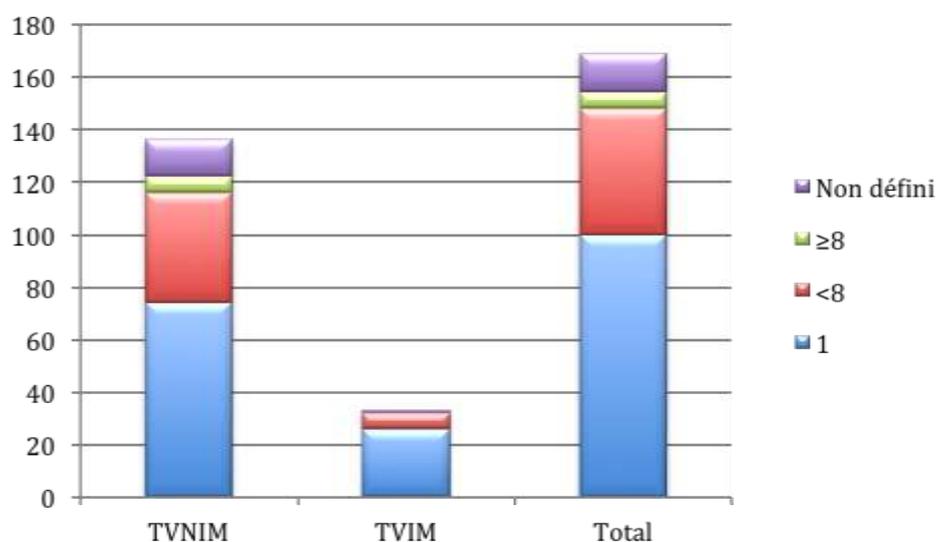


3.4.5. Nombre

La tumeur était unique pour 59,2 % des patients.

Dans 28,4 % des cas entre deux et sept tumeurs étaient dénombrées, et il en existait huit ou plus dans 3,5 % des cas (Figure 4).

Figure 4 – Nombre de tumeurs



3.4.6. Examen anatomo-pathologique

La figure suivante résume la répartition des tumeurs selon le stade pT retrouvé lors de la RTUV initiale. (Figure 5)

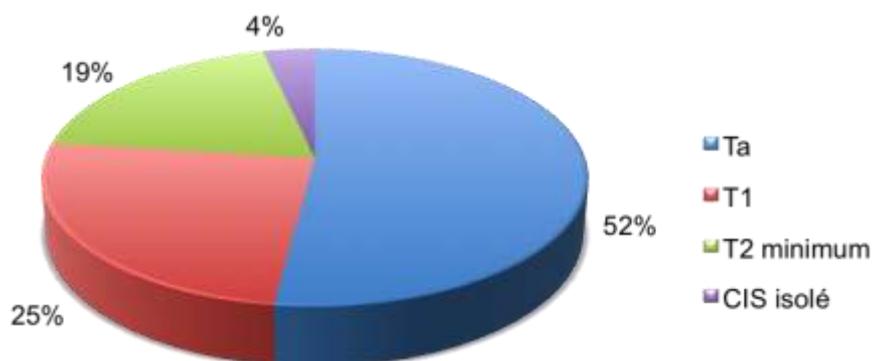
Au total, une tumeur sur cinq infiltrait d'emblée le muscle vésical (TVIM).

Les 80% (soit 136 patients) restant étaient classées TVNIM :

- pTa (51%)
- pT1 (25%)
- CIS seul (4%)

Il faut de plus noter que du CIS était retrouvé de façon concomitante dans 18,2 % des TVIM et 24,3 % des TVNIM.

Figure 5 – Stade pT initial



3.4.7. Grade histologique

Les tumeurs de haut grade (OMS 2004) représentaient 59% de l'ensemble, avec 50% de tumeurs Grade 3 et 9% de tumeurs grade 2 (OMS 1973).

Les 41% restants étaient des tumeurs de bas grade, pouvant être décomposées en 17% de tumeurs grade 1 et 24% de tumeurs grade 2 (Figures 6 et 7).

Figure 6 – Grade OMS 2004

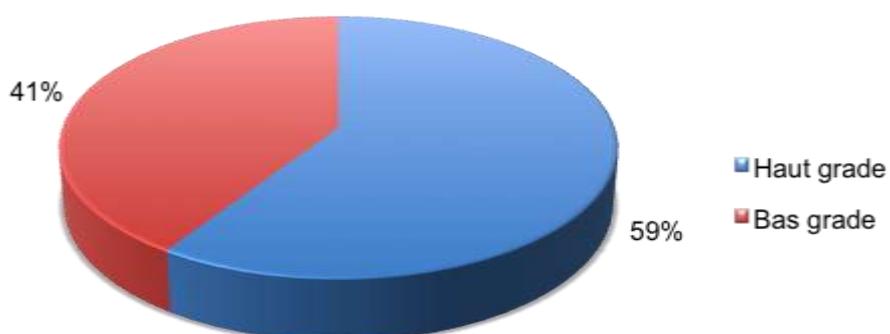
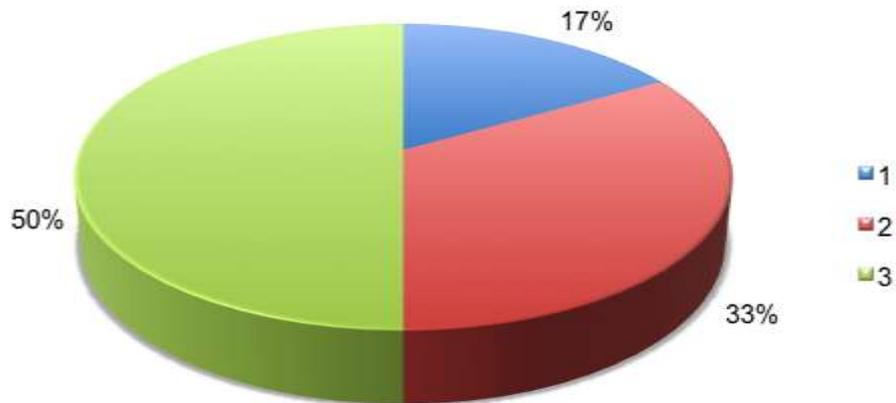


Figure 7 – Grade OMS 1973



3.4.8. Risque évolutif estimé (TVNIM)

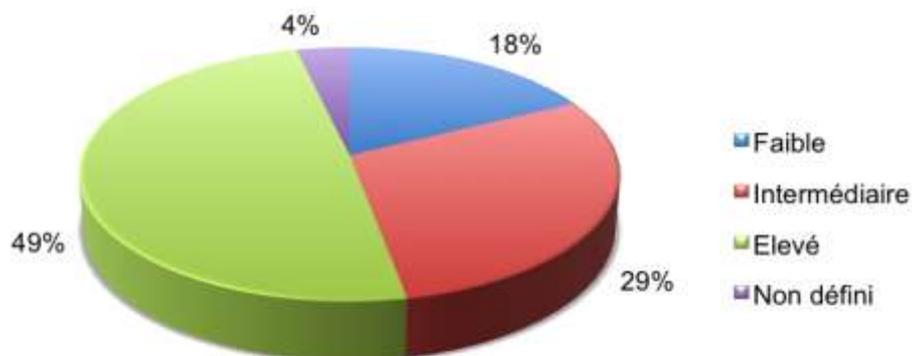
Concernant les TVNIM, le risque évolutif de récurrence et de progression tumorale a été estimé comme faible, intermédiaire ou élevé, comme le recommande l'association française d'urologie (11).

Ces estimations sont issues des tableaux de risque de l'EORTC. Elles permettent de guider la conduite à tenir en fonction de six paramètres clinico-pathologiques principaux (taille, stade, taux antérieur de récurrence, nombre, présence de CIS, grade).

Risque faible	Ta unique, bas grade ou LMP* (grade 1) et diamètre < 3 cm et absence de récurrence tumorale
Risque intermédiaire	- Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et/ou récidivante - T1 bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 2/3 et 3) - T1 haut grade (grade 2/3 et 3) ou T1 récidivante - CIS (carcinome in situ)
*LMP : <i>Low Malignancy Potential</i> (tumeur à faible potentiel de malignité)	

C'est ainsi que selon ces critères, 18 % des patients avaient une tumeur estimée à faible potentiel évolutif, 29 % avaient un risque intermédiaire et 49 % un risque élevé (Figure 8).

Figure 8 – Potentiel évolutif des TVNIM



L'ensemble des données concernant les caractéristiques tumorales initiales est résumé dans le tableau 2.

Tableau 2 - Caractéristiques tumorales (RTUV initiale)

	TVIM (n=33)		TVNIM (n=136)		TOTAL (n=169)	
	n	%	n	%	n	%
Mode de découverte						
Hématurie macroscopique	26	78,8	106	78	132	78,1
Fortuit	5	15,2	17	12,5	22	13
Symptômes irritatifs	2	6	13	9,5	15	8,9
Type histologique						
Carcinome urothélial	31	94	136	100	167	98,8
Adénocarcinome	1	3	0	0	1	0,6
Carcinome neuro-endocrine	1	3	0	0	1	0,6
Localisation						
Faces latérales	12	36,4	75	55,1	87	51,5
Trigone	11	33,3	32	23,5	43	25,4
Col vésical	3	9,1	11	8,1	14	8,3
Base	3	9,1	5	3,7	8	4,7
Dôme	4	12,1	3	2,2	7	4,1
Face antérieure	0	0	5	3,7	5	3
Diffuse	0	0	2	1,5	2	1,2
Biopsies randomisées	0	0	3	2,2	3	1,8
Taille tumorale (cm)						
< 3	5	15,1	50	36,8	55	32,5
≥ 3	22	66,7	39	28,7	61	36,1
Non défini	6	18,2	47	34,5	53	31,4
Nombre de tumeurs						
1	26	78,8	74	54,4	100	59,2
2 à 7	6	18,2	42	30,9	48	28,4
≥ 8	0	0	6	4,4	6	3,5
Non défini	1	3	14	10,3	15	8,9
pT (RTUV initiale)						
pTa	0	0	88	64,7	88	52,1
pT1	0	0	42	30,9	42	24,8
pT2 minimum	33	100	0	0	33	19,6
CIS seul	0	0	6	4,4	6	3,5
CIS concomitant	6	18,2	33	24,3	39	23
Grade OMS 1973						
1	0	0	35	25,7	35	20,7
2	4	12,1	39	28,7	43	25,5
3	29	87,9	62	45,6	91	53,8
Grade OMS 2004						
Bas grade	0	0	69	50,7	69	40,8
Haut grade	33	100	67	49,3	100	59,2
Risque estimé (TVNIM)						
Faible	-	-	24	17,6	-	-
Intermédiaire	-	-	40	29,4	-	-
Elevé	-	-	67	49,3	-	-
Non défini	-	-	5	3,7	-	-

3.5. Prise en charge de la tumeur initiale

3.5.1. TVNIM

Dans le tableau suivant, la prise en charge des TVNIM est décrite en fonction du stade anatomo-pathologique de la RTUV initiale.

Pour les tumeurs pTa et pT1, deux sous-groupes ont été identifiés en fonction du grade histologique, bas grade (BG) ou haut grade (HG).

Suivant la RTUV initiale, le traitement complémentaire pouvait consister en une surveillance clinique et cytologique, une instillation post-opératoire précoce (IPOP), une série d'instillations endo-vésicales (BCG ou amétycine), une cystectomie d'emblée ou la réalisation de RTUV itératives.

En cas de récurrence, le délai de la 1^{ère} récurrence, sa stadification, ainsi que le nombre total de récurrences étaient relevés.

Selon le stade de la récurrence, une cystectomie pouvait alors être nécessaire. Dans ce cas, le stade pTNM de la pièce opératoire était noté.

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 – Prise en charge des TVNIM

TVNIM					
	pTa (n=88)		pT1 (n=42)		CIS (n=6)
	HG (n=23)	BG (n=65)	HG (n=38)	BG (n=4)	
2^{nde} RTUV n (%)	5 (21,7%)	2 (3,1%)	31 (81,6%)	2 (50%)	0
Traitement initial n (%)					
Surveillance	10 (43,5%)	60 (92,3%)	0	1 (25%)	0
Ametycine	2 (8,7%)	1 (1,5%)	1 (2,6%)	1 (25%)	0
BCG	11 (47,8%)	2 (3,1%)	26 (68,4%)	2 (50%)	6 (100%)
Cystectomie	0	0	9 (23,7%)	0	0
IPOP	0	2 (3,1%)	0	0	0
Résections itératives	0	0	2 (5,3%)	0	0
Récidive n (%)	15 (65,2%)	37 (56,9%)	11 (28,9%)	2 (50%)	4 (66,6%)
Récidive précoce(≤3mois)	2	0	0	1	0
Nombre de récurrences					
Moyenne	2,125	3,135	1,45	2	1
Médiane [min ; max]	2 [1 ; 5]	2 [1 ; 10]	1 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	1
Ecart-type	1,258	2,75	0,82	1,41	0
Stade récidive n (%)					
Identique	8 (53,3%)	23 (62,2%)	0	0	3 (75%)
Sur-stadification	4 (26,7%)	12 (32,4%)	8 (72,7%)	1 (50%)	1
Sous-stadification	3 (20%)	2 (5,4%)	3 (27,3%)	1 (50%)	0
Cystectomie secondaire	4	5	6	0	3
Délai moyen entre 1^{ère} récidive et cystectomie (mois)	16	41,8	4	-	4
Histologie si cystectomie					
pT0	3	2	2	-	2
pT1 a/b	0/0	0/0	2/0	-	1/0
pT2 a/b	0/1	2/0	2/2	-	0/0
pT3 a/b	0/0	1/0	3/1	-	0/0
pT4	0	0	3	-	0
CIS	2	1	7	-	3
pN0	4	5	8	-	3
PN+	0	0	7	-	0

3.5.2. TVIM

Un patient est décédé avant la réalisation de la cystectomie.

Vingt-huit patients ont été traités par cystectomie. Un patient a été traité par résections itératives en raison d'une contre-indication anesthésique à la chirurgie (ASA 4). Concernant ce dernier, une nouvelle RTUV a été nécessaire 11 mois après la RTUV initiale. Dans les deux cas de patients traités par radio-chimiothérapie concomitante une 2nde RTUV objectivant l'absence de tumeur résiduelle a été réalisée avant le début du traitement.

Un patient a été traité par chimiothérapie après la RTUV initiale, l'examen anatomopathologique retrouvant un carcinome neuro-endocrine.

L'indication de chimiothérapie néo-adjuvante était une tumeur à haut risque de progression T4 N2 pour laquelle une chirurgie secondaire a été possible.

Les données concernant la prise en charge sont regroupées dans le tableau 4.

Tableau 4 – Prise en charge des TVIM

TVIM		
	n	%
Traitement initial		
Cystectomie	28	87,5
Résections itératives	1	3,1
Chimiothérapie	1	3,1
Radio-chimiothérapie concomitante	2	6,3
Stade pT (cystectomie)		
pT0	8	28,6
pT1a	0	0
pT1b	0	0
pT2a	2	7,1
pT2b	2	7,1
PT3a	3	10,7
pT3b	8	28,6
pT4	5	17,9
Présence de CIS (cystectomie)	14	50
Stade pN (cystectomie)		
pN0	19	67,9
pNx	2	7,1
pN+	7	25
Traitement complémentaire		
Chimiothérapie néo-adjuvante	1	3,1
Chimiothérapie adjuvante	6	18,7
Chimiothérapie de rattrapage	3	9,4

3.6. Facteurs de risque non professionnels

Un antécédent de traitement par radiothérapie pelvienne pour un adénocarcinome prostatique existait chez deux patients.

Un patient avait été traité par Endoxan® pour un myélome et 4 patients (2 femmes et 2 hommes) avaient un antécédent de tumeur urothéliale du haut appareil traitée.

3.7. Statistiques

Les groupes ont été comparés du point de vue de leurs caractéristiques tumorales en utilisant le test du Chi² (ou le test du Fisher exact pour les échantillons de petite taille). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons ont été effectuées par le log rank test.

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Population (patients ayant répondu au questionnaire)

169 patients ont répondu au questionnaire.

Après étude des réponses apportées, 61 patients (36,1%) ont été considérés comme ayant un questionnaire positif et 108 (63,9%) comme ayant un questionnaire négatif.

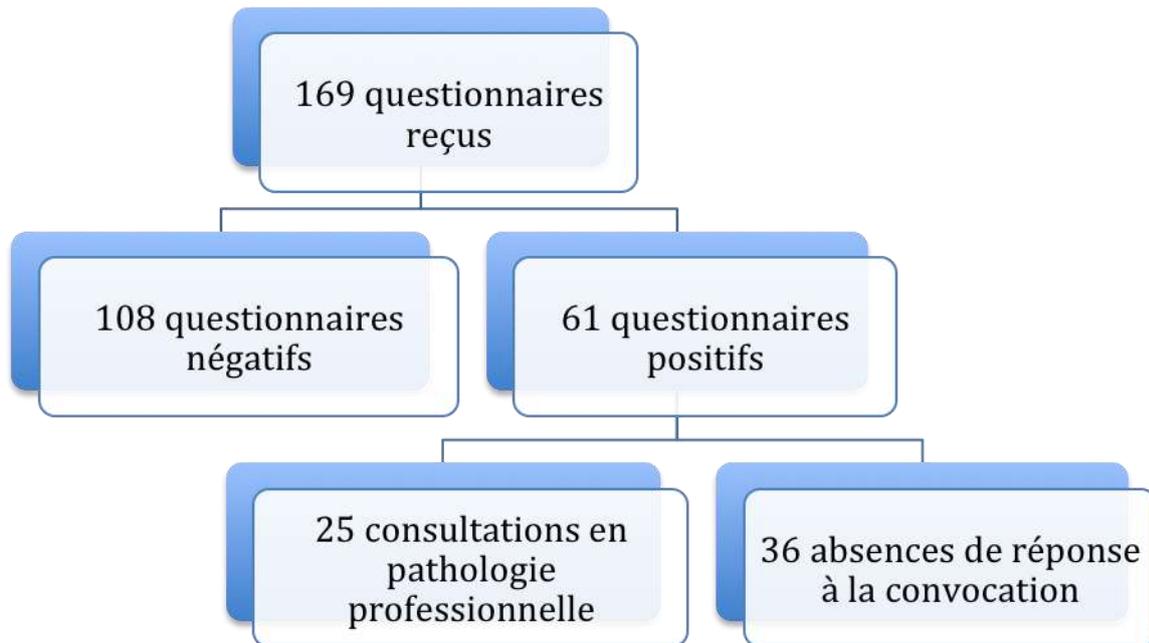
Une intoxication tabagique était relevée chez 78,7% des patients ayant un questionnaire positif, et chez 68,5% des patients ayant un questionnaire négatif.

Seuls 2 patients ont déclaré avoir un antécédent familial de cancer de vessie au 1^{er} degré.

Tableau 5 – Population (patients ayant répondu au questionnaire)

	Positif (n=61)		Négatif (n=108)	
	n	%	n	%
Sexe				
Hommes	58	95	78	72,2
Femmes	3	5	30	27,8
Tabagisme	48	78,7	74	68,5
Antécédent familial au 1^{er} degré	0	0	2	1,8

Sur les 61 questionnaires positifs, 25 patients (41%) ont pris rendez-vous en pathologie professionnelle.



4.2. Analyse des questionnaires des patients ayant consulté en pathologie professionnelle

4.2.1 Analyse des réponses par item

Pour l'analyse des réponses par item, ont été pris en compte uniquement les patients ayant un questionnaire positif et s'étant déplacés à la consultation de pathologie professionnelle (n = 25).

Cette sous-population était constituée de 24 hommes et 1 femme, et de 6 patients non fumeurs contre 19 fumeurs.

Pour chaque patient les résultats ont été analysés de façon à mettre en évidence :

- ✓ La ou les exposition(s) dépistée(s) par l'item (exposition en relation avec l'item) et jugée(s) pertinente(s) à l'interrogatoire ;

- ✓ La ou les exposition(s) non dépistée(s) par le questionnaire, mais jugée(s) pertinente(s) à l'occasion de la consultation en pathologie professionnelle ;
- ✓ La ou les exposition(s) dépistée(s) par le questionnaire mais jugée(s) non pertinente(s) à l'interrogatoire.

4.2.1.1. Industrie chimique

Deux patients avaient répondu positivement à cet item :

- ✓ le premier a déclaré avoir travaillé comme « monteur en boîte à gants » de 1964 à 1992 ;
- ✓ le second a quant à lui travaillé dans la « fabrication de poudre pour extincteur » sans durée précisée.

Au total, cet item n'a pas permis de détecter d'exposition cancérigène.

4.2.1.2. Fabrication de caoutchouc

Un patient avait répondu positivement, avec comme poste de travail déclaré « technicien dans la fabrication de durites » sur une période allant de 1993 à 1997.

Lors de l'interrogatoire réalisé dans le service de pathologie professionnelle, il a été déterminé que ce patient avait travaillé dans une entreprise de fabrication de caoutchouc sous forme de durites pour le secteur automobile, mais également de fabrique de joints d'étanchéité de carrosserie sur des lignes de bain de sel dégageant des nitrosamines. Le poste occupé le faisait intervenir sur les lignes, non directement mais du fait que son périmètre de travail le faisait circuler dans tout l'atelier.

En raison d'une présomption suffisamment forte d'exposition aux vapeurs de nitrosamines émanant des fumées de vulcanisation, une procédure de déclaration en maladie professionnelle (Tableau 15ter) a été entreprise.

4.2.1.3. Peintre

Quatre patients ont déclaré avoir exercé la profession de peintre, deux dans le bâtiment, un dans l'industrie automobile et un dans la marine :

- ✓ Pour un patient, il n'a pas été retrouvé d'exposition professionnelle ;
- ✓ Les trois autres avaient une exposition retrouvée aux amines aromatiques (colorants entrant dans la composition des peintures), et un patient avait été exposé aux solvants chlorés (trichloroéthylène pour le lavage des mains).

A noter qu'un des patients exposés était militaire dans la marine. Ses fonctions l'avaient amené à utiliser de la peinture à base de bitume comme revêtement anti-corrosion des sous-marins.

Ce patient aurait été éligible à une procédure complémentaire de déclaration en maladie professionnelle mais n'a pas souhaité entreprendre les démarches nécessaires.

4.2.1.4. Construction de bateaux

Six patients avaient répondu positivement à cet item, parmi lesquels :

- ✓ Deux pour lesquels aucune exposition n'a été jugée pertinente (manutentionnaire et expert maritime) ;
- ✓ Un patient exposé aux HAP (huiles minérales et diesel) ;
- ✓ Un patient exposé aux fumées de soudage ;
- ✓ Deux patients exposés à l'amiante dont un également exposé aux solvants chlorés.

Un des patients exposés à l'amiante bénéficiait déjà d'une reconnaissance en maladie professionnelle au niveau pulmonaire (plaques pleurales) au moment de la consultation.

4.2.1.5. Pressing

Une seule patiente a coché cet item.

En approfondissant l'interrogatoire professionnel, il s'est avéré que cette patiente avait régulièrement utilisé du perchloroéthylène pour le nettoyage à sec des vêtements, et qu'elle était également en contact avec des colorants utilisés pour teindre les vêtements.

L'exposition ne rentrait cependant pas dans le cadre des amines aromatiques limitativement énumérées dans le tableau 15 ter et il n'a pas été entrepris de procédure complémentaire de reconnaissance.

4.2.1.6. Usine de production de gaz

Un patient ayant travaillé à l'entretien de machines a répondu à cet item sans qu'aucune exposition pertinente ne soit retrouvée à l'interrogatoire.

4.2.1.7. Sidérurgie

Malgré le fait qu'un patient ait répondu positivement à cet item (opérateur ligne de production), aucune exposition pertinente n'a été objectivée.

4.2.1.8. *Entretien de chaudières/cheminées*

Parmi les deux patients ayant répondu positivement à cet item, on retrouvait :

- ✓ Un patient ayant déclaré avoir travaillé à l'entretien de machines à café professionnelles. Ses fonctions l'ont exposé à trois types de substances cancérigènes :
 - Le trichloroéthylène qu'il utilisait pour dégraisser les pièces des percolateurs ;
 - L'amiante, qui était utilisé pour isoler les machines à café à gaz, et que le patient devait manipuler ;
 - Le café, que le patient buvait en très grande quantité lors de ses journées, ce dernier remplaçant l'eau de boisson lors des repas quotidiens, et ce depuis l'enfance, puisque son père réparait des percolateurs.

Aucune de ces expositions ne pouvait cependant faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle.

- ✓ Un deuxième patient avait été exposé aux fumées de soudage alors qu'il travaillait comme officier dans la marine marchande.

4.2.1.9. Métallurgie

Sept patients ont répondu positivement à cet item :

- ✓ Deux pour lesquels il n'a pas été mis en évidence d'exposition professionnelle (un apprenti serrurier et un n'ayant pas déclaré lors de quels travaux il aurait été exposé, sa profession objectivée étant gérant de bar-tabac) ;
- ✓ Les cinq autres avaient été exposés à un cancérigène vésical durant leur carrière :
 - Pour trois d'entre eux on retrouvait une exposition à des huiles minérales utilisées lors de l'usinage des métaux (ajusteurs/tourneurs), avec un cas d'exposition aux gaz d'échappement des moteurs diesel lors de l'équilibrage des hélices de bateaux;
 - Pour les deux autres, il s'agissait d'une exposition à des fumées de soudage (soudeurs).

4.2.1.10. Contact avec des huiles de coupe

Deux patients sur les quatre ayant répondu positivement à cet item avaient une exposition professionnelle objectivée aux huiles minérales (un tourneur et un patient ayant travaillé à l'usinage de matériaux en inox).

4.2.1.11. Conducteur de véhicules

Les deux patients ayant coché cet item étaient des chauffeurs routiers pour lesquels une exposition aux gaz d'échappement de moteur diesel a été identifiée.

4.2.1.12. Entretien de véhicules

Pour un des quatre patients concernés par cet item, il n'y a pas eu d'exposition jugée pertinente en rapport avec l'item.

Concernant les trois autres qui avaient exercé des fonctions de mécanicien (deux patients) ou de chauffeur routier (un patient), il a été retrouvé une exposition aux gaz d'échappement de moteur diesel.

4.2.1.13. Fumées de diesel

L'exposition a été jugée pertinente à l'interrogatoire pour deux des trois patients ayant déclaré avoir été professionnellement en contact avec des gaz d'échappement diesel (un mécanicien et un officier de marine marchande).

4.2.1.14. Travaux routiers

Un patient était concerné par cet item, et il a été objectivé qu'il avait été en contact avec des vapeurs de bitumes pétroliers dont il assurait le transport (conducteur de camions).

Cette exposition ne pouvait toutefois pas être indemnisée au titre du tableau 16 bis, puisque ce dernier ne concerne que les goudrons de houille (concentration très faible en HAP des produits pétroliers).

4.2.1.15. Fonderie de fonte et d'acier

Un seul patient était concerné par cet item et l'interrogatoire n'a pas confirmé l'exposition.

L'ensemble des expositions résumées par item est représenté dans le tableau 6.

Tableau 6 – Expositions jugées pertinentes par item

Item du questionnaire	Patients n°	Poste de travail déclaré	Exposition jugée pertinente
Industrie chimique	1	Monteur en boîte à gants	Non
	9	Fabrication de poudre pour extincteur	Non
Industrie du caoutchouc	18	Technicien dans la fabrication de durites	Oui (nitrosamines)
Peintre	17	Peintre en bâtiment	Non
	22	Peintre automobile	Oui (AA, solvants)
	23	Peintre en bâtiment	Oui (AA)
	24	Peintre dans la marine	Oui (AA)
Construction de bateaux	6	Monteur à bord de chaluts	Oui (HAP)
	10	Manutentionnaire	Non
	11	Découpeur/oxycoupeur (chantiers de Bretagne)	Oui (fumées de soudage)
	20	Electricien intérimaire (Chantiers de l'Atlantique)	Oui (amiante et solvants)
	21	Expert maritime	Non
	22	Serrurier/mécanicien (Chantiers de l'Atlantique)	Oui (amiante)
Pressing	14	Employée	Oui (solvants, AA)
Usine de production de gaz	25	Entretien des machines	Non
Sidérurgie	3	Opérateur de ligne de production	Non
Entretien de chaudières/cheminées	4	Entretien de machines à café professionnelles	Oui (solvants, café, amiante)
	13	Officier marine marchande	Oui (HAP)
Métallurgie	1	Ajusteur/monteur/tourneur	Oui (HAP)
	3	Tourneur	Oui (HAP)
	5	Serrurier/soudeur	Oui (fumées de soudage)
	6	Equilibrage hélices de bateaux	Oui (HAP)
	12	-	Non
	19	Soudeur	Oui (fumées de soudage)
	24	Apprenti serrurier	Non

Tableau 6 – Expositions jugées pertinentes par item (suite)

Item du questionnaire	Patients n°	Poste de travail déclaré	Exposition jugée pertinente
Huiles de coupe	1	Tourneur	Oui (HAP)
	3	Usinage de métaux en inox	Oui (HAP)
	12	-	Non
	24	Apprenti serrurier	Non
Conducteur de véhicules	7	Chauffeur routier	Oui (HAP)
	8	Chauffeur routier	Oui (HAP)
Entretien de véhicules	2	Mécanicien	Oui (HAP)
	8	Chauffeur routier	Oui (HAP)
	16	Mécanicien	Oui (HAP)
	22	Mécanicien	Non
Fumées de diesel	2	Mécanicien	Oui (HAP)
	13	Officier marine marchande	Oui (HAP)
	22	Mécanicien	Non
Travaux routiers	15	Intérimaire	Oui (HAP)
Fonderie d'acier et de fonte	5	Usine de fabrication de fil/ Nettoyage de berceau au bain de plomb	Non

Au final parmi les trente-cinq items du questionnaire :

Quinze (soit 43% des items) ont fait l'objet d'une réponse positive par les patients lorsqu'ils ont répondu au questionnaire. Parmi ces quinze items :

- ✓ Quatre n'ont pas permis d'objectiver une exposition à un cancérigène professionnel (industrie chimique, usine de production de gaz, sidérurgie, fonderie de fonte et d'acier).
- ✓ Huit ont permis de dépister spécifiquement une exposition à une catégorie d'agent cancérigène ciblée par l'item :

- Exposition aux nitrosamines et en particulier à la N-nitroso-dibutylamine par l'item « industrie du caoutchouc » ;
 - Exposition aux amines aromatiques présentes dans certains colorants par l'item « peintre » ;
 - Exposition aux solvants chlorés, ainsi qu'aux amines aromatiques contenues dans certains colorants par l'item « pressing » ;
 - Exposition aux HAP contenus dans les huiles minérales utilisées comme fluides d'usinage par l'item « huiles de coupe » ;
 - Exposition aux HAP présents dans les gaz d'échappement de moteurs diesel par les items « conducteur de véhicules », « entretien de véhicules », et « fumées de diesel » ;
 - Exposition aux HAP contenus dans les bitumes par l'item « travaux routiers ».
- ✓ Deux se sont montrés moins spécifiques dans les expositions dépistées. Il s'agissait des items « construction de bateaux » et « métallurgie » qui ont permis de mettre en évidence une exposition aux fumées de soudage, aux HAP (gaz d'échappement de moteurs diesel, huiles minérales utilisées comme fluides d'usinage), et aux solvants chlorés.
- ✓ Un item a dépisté des expositions qu'il ne ciblait pas spécifiquement. Il s'agissait de l'item « entretien de chaudières /cheminées », qui a permis de mettre en évidence une exposition aux solvants chlorés, aux fumées de soudage, au café et à l'amiante.

4.2.2. Analyse des réponses par patient

Les résultats sont ici exposés par patient s'étant déplacé en consultation de pathologie professionnelle de manière à faire ressortir :

- ✓ La ou les exposition(s) déclarée(s) par chaque patient avec sa durée;
- ✓ La ou les nuisance(s) objectivée(s) lors de la consultation ;
- ✓ Le classement CIRC de la ou des nuisance(s) objectivée(s).

Concernant les huiles minérales utilisées comme fluides d'usinage, il faut noter qu'elles peuvent être classées dans la catégorie 1 (huiles minérales non ou moyennement raffinées), ou la catégorie 3 du CIRC (huiles minérales hautement raffinées) selon leur teneur en HAP. Du fait de la généralisation de l'utilisation d'huiles hautement raffinées à partir des années 80, seuls les patients ayant été exposés avant cette période ont été classés comme ayant été exposés à des cancérigènes de catégorie 1 du CIRC.

Le résumé des expositions jugées pertinentes pour chaque patient est illustré dans le tableau 7.

Tableau 7 – Expositions jugées pertinentes par patient

	Tabac (PA)	Expositions déclarées	Nuisances Objectivées	Classement CIRC	Début	Fin	Durée (année)
Patient n° 1	3	Industrie chimique	-	-	1964	1992	28
		Métallurgie Fluides d'usinage	HAP	I : Huiles minérales non ou moyennement raffinées	1953	1992	39
Patient n°2	30	Entretien de véhicules Fumées de diesel	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1963	2005	42
Patient n°3	15	Sidérurgie	-	-			
		Métallurgie Fluides d'usinage	HAP	I : Huiles minérales non ou moyennement raffinées	1969	2003	34
Patient n°4	20	Entretien chaudières/cheminées	Solvants chlorés Café Amiante	Ila : Trichloroéthylène Ilb : Café I : Amiante	1964	1993	29
Patient n°5	13	Métallurgie	Fumées de soudage	Ilb : Fumées de soudage	1953	1968	15
		Fonderie fonte/acier	-	-	1991	1992	1
Patient n°6	74	Construction navale Métallurgie	HAP	I : Huiles minérales non ou moyennement raffinées Ila : Gaz d'échappement diesel	1950	1985	35
Patient n°7	30	Conducteur véhicules	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1973	2006	33
Patient n°8	25	Conducteur véhicules Entretien de véhicules	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1958	1996	38
		-	HAP	I : Huiles minérales non ou moyennement raffinées	1954	1958	4
Patient n°9	30	Industrie chimique	-	-	-	-	-
Patient n°10	0	Construction navale	-	-	1969	1970	1
		-	HAP	Ila : créosotes	1970	1971	1
		-	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1975	1997	22
Patient n°11	0	Construction navale	Fumées de soudage	Ilb : Fumées de soudage	1945	1985	40
Patient n°12	20	Métallurgie Fluides d'usinage	-	-	1960	1978	18
		-	Amiante	I : Amiante	1978	2001	23
Patient n°13	58	Entretien chaudières/cheminées	Fumées de soudage	Ilb : Fumées de soudage	1960	1978	18
		Fumées de diesel	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1960	1978	18
Patient n°14	0	Pressing	AA Solvants chlorés	I à IIb : colorants Ila : perchloroéthylène	1976	2006	30
Patient n°15	30	Travaux routiers	HAP	III : Bitumes pétroliers	1970	1984	14
Patient n°16	0	Entretien de véhicules	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1952	1957	5

Tableau 7 – Expositions jugées pertinentes par patient (suite)

	Tabac (PA)	Expositions Déclarées	Nuisances Objectivées	Classement CIRC	Début	Fin	Durée (année)
Patient n°17	25	Peintre	-	-	1965	1966	1
		-	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1967	2007	40
Patient n°18	0	Industrie du caoutchouc	Nitrosamines	IIb : N-Nitroso-dibutylamine	1993	1997	4
Patient n°19	30	Métallurgie	Fumées de soudage	IIb : Fumées de soudage	1970	1975	5
Patient n°20	0	Construction navale	Solvants chlorés Amiante	Ila : Trichloroéthylène I : Amiante (poumons)	1950	1958	8
Patient n°21	1	Construction navale	-	-	1969	1989	20
		-	AA	I : Peintre	1958	1963	5
Patient n°22	5	Peintre	AA Solvants chlorés	I : Peintre Ila : Trichloroéthylène	1972	1975	3
		Construction navale	Amiante	I : Amiante (poumons)	1964	1972	8
		Entretien de véhicules Fumées de diesel	-	-	1972	2007	35
Patient n°23	20	Peintre	AA	I : Peintre	1955	1982	27
Patient n°24	5	Peintre	AA	I : Peintre	1970	1990	20
		Métallurgie Fluides d'usinage	-	-	1967	1969	2
		-	HAP	Ila : Gaz d'échappement diesel	1970	1973	3
Patient n°25	49	Usine de production de gaz	-	-	1964	1965	1
		-	HAP	I : Huiles minérales non ou moyennement raffinées	1964	1984	20

Au total parmi les 25 patients ayant consulté en pathologie professionnelle :

- Un patient n'avait aucune exposition jugée pertinente ;
- Un patient avait une exposition retrouvée à une nuisance pour laquelle la cancérogénicité vésicale n'est pas démontrée (amiante) ;
- Vingt-trois patients sur vingt-cinq avaient une exposition à un cancérigène vésical.

Il faut par ailleurs remarquer que des expositions jugées pertinentes à l'interrogatoire (facteurs d'exposition objectivés) n'avaient pas été dépistées par le questionnaire (expositions déclarées).

Ce cas de figure concernait sept patients :

- Le patient n°8 (exposé à des huiles minérales sur une période de 4 ans) ;
- Le patient n°10 (exposé aux créosotes durant 1 an et aux gaz d'échappement diesel durant 22 ans) ;
- Le patient n°12 (exposé à l'amiante pendant 23 ans) ;
- Le patient n°17 (exposé aux gaz d'échappement diesel pendant 40 ans) ;
- Le patient n°21 (exposé comme peintre pendant 5 ans) ;
- Le patient n°24 (exposé aux gaz d'échappement diesel pendant 3 ans) ;
- Le patient n°25 (exposé aux huiles minérales pendant 20 ans).

Les expositions non dépistées faisaient néanmoins partie des items proposés par le questionnaire.

4.2.3. Résumé des nuisances objectivées

On a regroupé ici l'ensemble des nuisances objectivées chez les patients s'étant déplacés à la consultation de pathologie professionnelle, en excluant le patient pour lequel aucune exposition n'avait été objectivée (soit vingt-quatre patients).

Les HAP représentaient la catégorie d'agent cancérigène majoritairement retrouvée lors de la consultation de pathologie professionnelle puisque 45,8 % des vingt-quatre patients (n = 11) y avaient été exposés sans autre facteur retrouvé.

La deuxième catégorie d'agent cancérigène la plus représentée était celle des amines aromatiques, puisque 8,3% des patients (n = 2) y avaient été exposés sans autre facteur retrouvé.

Deux patients rentraient dans les critères des tableaux de maladie professionnelle, et étaient déclarables à ce titre :

- Le premier par l'intermédiaire du tableau 15 ter indemnisant les « *lésions prolifératives de la vessie provoquées par la N-nitroso-dibutylamine et ses sels* » ;
- Pour le second patient, l'atteinte reconnue comme d'origine professionnelle n'intéressait pas la vessie, mais le poumon, celui-ci étant déjà reconnu au titre du tableau 30 indemnisant « *les affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante* » (plaques pleurales).

Un patient aurait pu faire l'objet d'une procédure de reconnaissance complémentaire de sa maladie, mais il n'a pas souhaité entreprendre les démarches nécessaires.

L'ensemble des expositions aux différentes nuisances regroupées par catégorie ainsi que les expositions professionnelles déclarables selon un tableau sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 – Résumé des nuisances objectivées

Type d'exposition	n	Classement CIRC	Déclaration en MP (Tableau)
HAP seuls	n = 11		
huiles minérales seules (HM)	3	I	Non
gaz d'échappement diesel seuls (D)	4	IIa	Non
HM + D	2	I+IIa	Non
créosotes + D	1	IIa+IIa	Non
bitumes	1	III	Non
Fumées de soudage + HAP	n = 1		
F + D	1	IIb+IIa	Non
Fumées de soudage seules (F)	n = 3		
F	3	IIb	Non
AA seules	n = 2		
Peintre	2	I	Non
Nitrosamines	n = 1		
N-nitroso-dibutylamine	1	IIb	Oui (Tableau n° 15 ter)
Amiante + SC	n = 1		
amiante + trichloroéthylène	1	I+IIa	Non
AA + HAP	n = 1		
Peintre + D	1	I+IIa	Non
AA + SC	n = 1		
Colorants + perchloroéthylène	1	IIb+IIa	Non
AA + SC + Amiante	n = 1		
peintre + trichloroéthylène + amiante	1	I+IIa+I	Oui (Tableau n ° 30 – plaques pleurales)
SC + Café + Amiante	n = 1		
trichloroéthylène + café + amiante	1	IIa+IIb+I	Non
Amiante seul	n = 1		
Amiante	1	I	Non
TOTAL	n = 24		

*HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques ; AA : Amines aromatiques ;
 SC : Solvants chlorés
 HM : Huiles minérales ; D : Diesel ; F : Fumées de soudage ;
 MP : Maladie professionnelle*

4.3. Analyse des questionnaires positifs sans consultation en pathologie professionnelle

Il s'agit ici de présenter les réponses données par les 36 patients ayant un questionnaire positif et ayant reçu une convocation, mais ne s'étant pas déplacés à la consultation de pathologie professionnelle. Il s'agit donc d'expositions déclarées, non vérifiées par un médecin spécialiste en pathologie professionnelle.

Dix-sept items sur les trente-cinq proposés par le questionnaire ont fait l'objet d'une réponse positive. En comparant ce résultat avec les quinze items ayant été cochés par les patients ayant consulté en pathologie professionnelle, il en résulte que quatorze items (soit 40%) n'ont fait l'objet d'aucune réponse positive par l'ensemble des patients ayant répondu au questionnaire :

- Item n°2 : « Avez-vous travaillé dans l'industrie des colorants ? »
- Item n°7 : « Avez-vous travaillé dans l'industrie du cuir et du tannage ? »
- Item n°8 : « Avez-vous travaillé dans un laboratoire de recherche ? »
- Item n°12 : « Avez-vous travaillé dans une usine de fabrication d'encres ? »
- Item n°14 : « Avez-vous travaillé dans une usine de production d'aluminium ? »
- Item n°16 : « Avez-vous travaillé dans une verrerie ? »
- Item n°17 : « Avez-vous travaillé dans une cokerie ? »
- Item n°27 : « Avez-vous été couvreur ou étancheur ? »
- Item n°29 : « Avez-vous travaillé dans une usine d'incinération d'ordures ménagères ? »

- Item n°30 : « Avez-vous fait des travaux avec manipulation de goudrons ou de brais de houille ? »
- Item n°31 : « Avez-vous fait des travaux d'imprégnation du bois avec des créosotes ? »
- Item n°32 : « Avez-vous travaillé comme pompier professionnel ? »
- Item n°33 : « Avez-vous travaillé dans la fabrication d'anodes en graphite ? »
- Item n°34 : « Avez-vous travaillé dans l'industrie des disques en carbone ? »

Sur ces trente-six patients, onze avaient une consommation de tabac déclarée inférieure ou égale à cinq paquets-année, dont sept avaient une consommation nulle.

Les résultats de ces questionnaires avec la consommation tabagique déclarée et les dates de début et de fin d'exposition sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 - Résultats des questionnaires positifs sans consultation
en pathologie professionnelle**

	Tabac (PA)	Expositions déclarées	Date de début	Date de fin	Durée (ans)
Patient n°26	30	Industrie du plastique	1970	1979	9
Patient n°27	0	Construction de bateaux	1941	1982	39
Patient n°28	20	Entretien de véhicules	1951	1967	16
Patient n°29	130	Huiles de décoffrage	1943	2002	59
Patient n°30	40	Huiles de coupe Entretien de véhicules Fumées de diesel	1971	1976	5
Patient n°31	0	Construction de bateaux	1954	1992	38
Patient n°32	0	Pressing	-	-	-
Patient n°33	10	Fabrication de produits pétroliers	1954	1991	37
Patient n°34	45	Industrie chimique Peintre	1957 1962	1961 1964	4 2
Patient n°35	20	Fumées de diesel	1963	2001	38
Patient n°36	1	Fumées de diesel	1959	1995	36
Patient n°37	50	Entretien de véhicules Fumées de diesel	1949	1995	46
Patient n°38	5	Conducteur de véhicules	1965	2001	36
Patient n°39	57	Imprimerie	1968	1970	2
Patient n°40	0	Huiles de décoffrage	1969	1989	20
Patient n°41	40	Construction de bateaux	1975	2000	25
Patient n°42	0	Fumées de diesel	-	-	-
Patient n°43	70	Conducteur de véhicules	1979	1986	7
Patient n°44	20	Construction de bateaux	1988	1989	1
Patient n°45	5	Industrie du caoutchouc	1954	1958	4
Patient n°46	40	Entretien de chaudières	1968	1988	20
Patient n°47	30	Construction de bateaux	1970	1993	23
Patient n°48	18	Construction de bateaux Fumées de diesel	1960	1977	17

**Tableau 9 - Résultats des questionnaires positifs sans consultation
en pathologie professionnelle (suite)**

	Tabac (PA)	Expositions déclarées	Date de début	Date de fin	Durée (ans)
Patient n°49	10	Industrie du textile	1955	1958	3
Patient n°50	74	Construction de bateaux Huiles de décoffrage	1958 1950	1960 1981	2 31
Patient n°51	25	Industrie du caoutchouc Industrie du plastique	1957	1997	40
Patient n°52	35	Travaux routiers	1973	1987	14
Patient n°53	20	Coiffure	1971	1974	3
Patient n°54	5	Conducteur de véhicules	1975	2000	25
Patient n°55	20	Conducteur de véhicules	1946	1983	37
Patient n°56	20	Entretien de chaudières	-	-	-
Patient n°57	25	Peintre	1962	1997	35
Patient n°58	20	Imprimerie	1965	1980	15
Patient n°59	0	Huiles de coupe	1951	1980	29
Patient n°60	6	Conducteur de véhicules	1971	1980	9
Patient n°61	0	Huiles de décoffrage	1982	1986	4

4.4. Comparaison des groupes en fonction des résultats du questionnaire

La population de patients ayant répondu au questionnaire a été scindée en 2 sous-groupes en fonction des réponses données au questionnaire :

- Le groupe positif (n=61) était ainsi constitué des patients pour lesquels le questionnaire a permis de mettre en évidence une exposition professionnelle selon les conditions précédemment décrites ;
- Le groupe négatif (n=108) était constitué des patients sans exposition professionnelle suffisamment étayée pour justifier un certificat de maladie professionnelle.

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes du point de vue :

- Du statut tabagique ($p = 0,156$) ;
- Du mode de découverte ($p = 0,870$) ;
- Du type histologique ($p = 0,129$) ;
- De la localisation ($p = 0,620$) ;
- De la taille tumorale ($p = 0,426$) ;
- Du nombre de tumeurs ($p = 0,776$) ;
- Du stade pT initial ($p = 0,442$) ;
- Du grade OMS 04 ($p = 0,535$) ;
- Du risque évolutif estimé ($p = 0,814$).

Une différence significative a été mise en évidence concernant le sexe ($p < 0,001$), avec proportionnellement plus d'hommes dans le groupe de patients ayant un questionnaire positif (95% d'hommes dans le groupe positif, soit un sex-ratio de vingt hommes pour une femme).

Le tableau 10 résume les données chiffrées ayant permis la comparaison entre ces deux groupes.

Tableau 10 - Comparaison des groupes en fonction des résultats du questionnaire

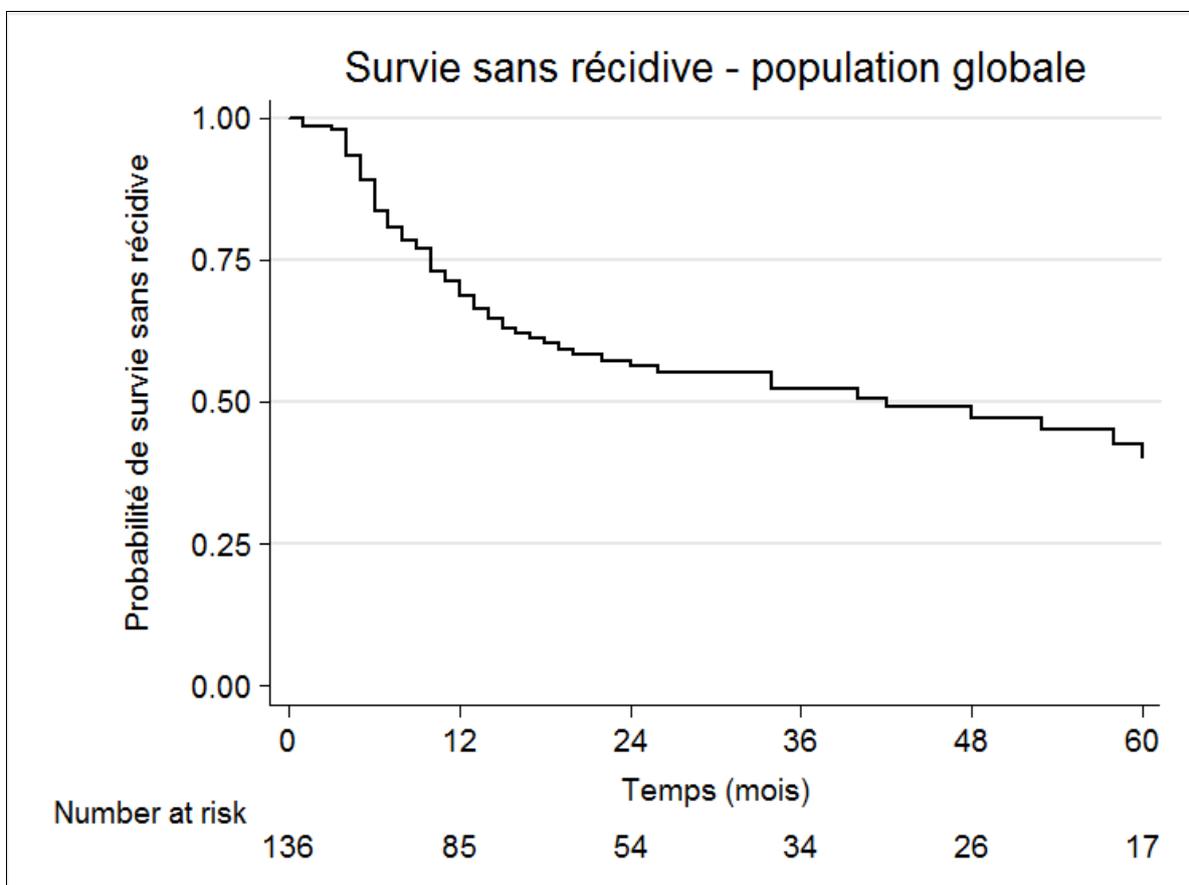
	Questionnaires positifs (n=61)		Questionnaires négatifs (n=108)		p
	n	%	n	%	
Mode de découverte					0,870
Hématurie macroscopique	48	78,7	84	77,8	
Fortuit	7	11,5	15	13,9	
Symptômes irritatifs	6	9,8	9	8,3	
Type histologique					0,129
Carcinome urothélial	59	96,8	108	100	
Adénocarcinome	1	1,6	0	0	
Carcinome neuro-endocrine	1	1,6	0	0	
Localisation					0,620
Faces latérales	29	47,5	58	53,7	
Trigone	15	24,6	28	25,9	
Col vésical	4	6,6	10	9,2	
Base	4	6,6	4	3,7	
Dôme	5	8,2	2	1,9	
Face antérieure	2	3,3	3	2,8	
Diffuse	1	1,6	1	0,9	
Biopsies randomisées	1	1,6	2	1,9	
Taille tumorale (cm)					0,426
< 3	21	34,4	34	31,5	
≥ 3	19	31,2	42	38,9	
Non défini	21	34,4	32	29,6	
Nombre de tumeurs					0,776
1	36	59	64	59,2	
2 à 7	17	27,9	31	28,7	
≥ 8	3	4,9	3	2,8	
Non défini	5	8,2	10	9,3	
pT (RTUV initiale)					0,442
pTa	26	42,6	62	57,4	
pT1	18	29,5	24	22,2	
pT2 minimum	15	24,6	18	16,7	
CIS	2	3,3	4	3,7	
Grade OMS 2004					0,535
Bas grade	23	37,7	46	42,6	
Haut grade	38	62,3	62	57,4	
Risque estimé (TVNIM)					0,814
Faible	9	19,6	15	16,7	
Intermédiaire	12	26,1	28	31,1	
Elevé	23	50	44	48,9	
Non défini	2	4,3	3	3,3	
Statut tabagique					0,156
Fumeur	48	78,7	73	67,6	
Non fumeur	13	21,3	35	32,4	
Sexe					<0,001
Hommes	58	95,1	78	72,2	
Femmes	3	4,9	30	27,8	

4.5. Survie sans récurrence des TVNIM

Le suivi médian de la population était de 35 mois.

Les probabilités de survie sans récurrence calculées à 12, 24, 36, 48 et 60 mois étaient respectivement de 68,75%, 56,2%, 52,27%, 47,12% et 40,1% (Graphique 1).

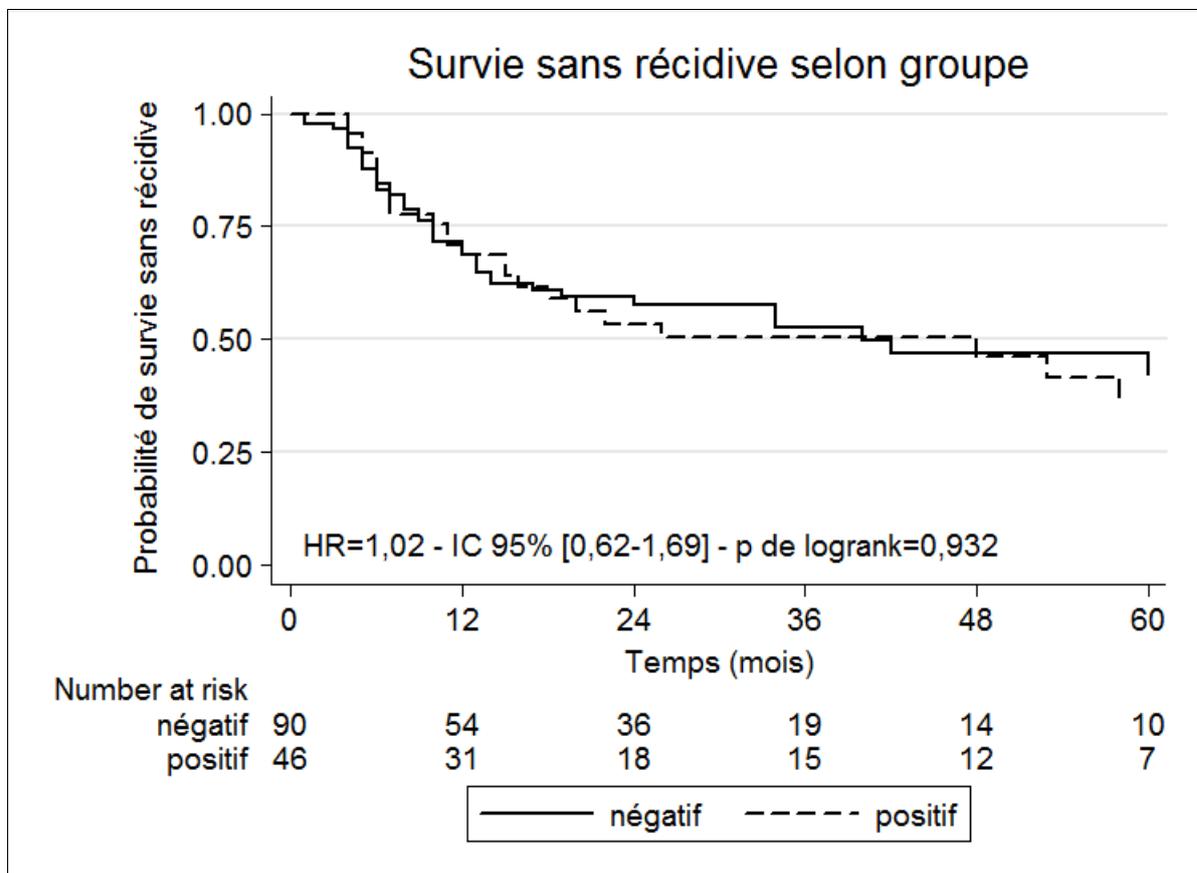
Graphique 1 – Survie sans récurrence de la population globale



Nous avons ensuite comparé les survies sans récurrence des TVNIM en séparant la population en deux groupes selon que le questionnaire s'était révélé positif ou négatif.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (HR=1,02 - IC 95% [0,62-1,69] - p de logrank =0,932) (Graphique 2).

Graphique 2 – Survie sans récurrence selon groupe



DISCUSSION

5. DISCUSSION

5.1. Réglementation

Procédure de déclaration d'une maladie professionnelle

Le statut du patient fait distinguer deux modalités différentes :

- ✓ *Les salariés, fonctionnaires et exploitants agricoles*

La déclaration d'une maladie professionnelle est effectuée par le patient lui-même auprès de son organisme de couverture sociale (caisse primaire d'assurance maladie pour les salariés du régime général, mutualité sociale agricole pour les salariés agricoles, mutualité sociale agricole ou assurance privée pour les exploitants agricoles). Il joint à cette déclaration un certificat médical initial (CMI) rédigé par le médecin de son choix (médecin traitant, spécialiste ou médecin du travail) et une attestation de salaire fournie par l'employeur.

Une suspicion de maladie professionnelle suffit pour enclencher les démarches. Il faut certifier du diagnostic, mais il suffit de suspecter l'origine professionnelle pour rédiger un certificat. Celui-ci doit se limiter à décrire la maladie (et les éventuels facteurs professionnels suspectés). C'est aux services techniques des caisses d'assurance qu'il appartiendra de se prononcer sur la réalité de l'exposition. En matière de cancer, l'étiologie professionnelle est en général impossible à établir avec certitude, les maladies résultant de l'intrication de facteurs multiples (exposition professionnelle, tabagisme, facteurs génétiques...).

Le CMI doit mentionner :

- l'identification du patient et du médecin prescripteur ;
- la nature de la maladie, en se référant, si possible, au tableau de maladie professionnelle concernée ;
- la date de la première constatation médicale objective de la maladie ;
- l'exposition professionnelle suspectée d'après les déclarations du patient.

Le médecin doit confier au patient tous les examens complémentaires réalisés afin que celui-ci puisse en faire état auprès du médecin conseil.

La caisse adresse une copie de la déclaration de maladie professionnelle et du CMI à l'Inspection du Travail. Le double du CMI, sans le diagnostic, est envoyé à l'employeur. Parallèlement, la caisse remet une feuille de soins à la victime pour lui permettre de bénéficier de la prise en charge à 100 % des prestations en tiers payant.

Si la maladie professionnelle est reconnue, l'instruction du dossier pourra nécessiter d'autres certificats médicaux :

- s'il persiste des séquelles, un certificat de consolidation devra être rédigé pour que le taux d'incapacité partielle soit fixé et que le patient soit indemnisé ;
- si la maladie s'aggrave, le taux d'incapacité peut être réévalué après rédaction d'un certificat d'aggravation ;
- si la maladie entraîne le décès, un certificat mentionnant le lien entre la maladie professionnelle et le décès peut permettre aux ayants droit de bénéficier d'une rente.

✓ *Les travailleurs indépendants (artisans, commerçants, professions libérales)*

Ils ne peuvent pas bénéficier du régime spécifique des maladies professionnelles mais une réparation complémentaire est possible dans deux circonstances :

- s'ils ont souscrit une assurance spécifique pour couvrir le risque accident du travail/maladie professionnelle ;
- si la maladie résulte d'une exposition lors d'une activité salariée antérieure.

5.2. Aspects légaux

Les modalités de reconnaissance des maladies professionnelles sont fixées par l'article L 461-1 du code de la sécurité sociale modifié le 27 décembre 1998 (12).

Il existe trois possibilités pour qu'une maladie soit reconnue comme ayant une origine professionnelle :

1- Il peut tout d'abord s'agir d'une maladie désignée dans les tableaux de maladies professionnelles et contractée dans les conditions qui y sont prévues (délai de prise en charge, durée d'exposition, liste limitative des travaux) ;

2- peut également être reconnue comme étant d'origine professionnelle une maladie figurant dans l'un des tableaux de maladies professionnelles, si la victime a été habituellement exposée au risque visé par ce tableau, mais que certaines conditions, relatives au délai de prise en charge, à la durée minimale d'exposition ou à la liste limitative des travaux susceptibles de provoquer la maladie ne sont pas remplies ;

3- enfin, une maladie caractérisée, ne figurant pas aux tableaux de maladies professionnelles, peut être également reconnue d'origine professionnelle, s'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel et si elle entraîne le décès ou une incapacité permanente au moins égale à 25%.

Dans les cas mentionnés aux deux derniers paragraphes, la caisse reconnaît l'origine professionnelle de la maladie après avis motivé d'un comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). Celui-ci est composé du médecin conseil régional de la sécurité sociale (ou d'un médecin conseil qu'il désigne pour le représenter), du médecin inspecteur régional du travail (ou d'un médecin inspecteur qu'il désigne pour le représenter) et d'un praticien qualifié. Pour les salariés du régime agricole, un médecin conseil du régime agricole se substitue au médecin conseil régional de la sécurité sociale dans la composition du CRRMP.

5.3. Le système des tableaux

Conformément au système prévu par la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme maladie professionnelle si elle figure sur l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité sociale. Ces tableaux sont créés et modifiés par décret au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales. Il existe actuellement 112 tableaux pour le régime général et 65 pour le régime agricole. Chaque tableau comporte :

- ✓ Les symptômes ou lésions pathologiques que doit présenter le malade. Leur énumération est limitative et figure dans la colonne de gauche du tableau ;

- ✓ Le délai de prise en charge, c'est-à-dire le délai maximal entre la constatation de l'affection et la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque. Ce délai est variable non seulement suivant chaque maladie mais parfois, pour une même cause, selon les manifestations ou symptômes cliniques présentés par le malade ;
- ✓ Les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause dont la liste figure dans la colonne de droite du tableau. Parfois, cette liste est limitative et seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à réparation au titre des maladies professionnelles. C'est le cas des maladies infectieuses et de la plupart des cancers. Parfois, cette liste de travaux ou professions est seulement indicative, c'est-à-dire que tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste. C'est le cas notamment de certaines maladies provoquées par des substances toxiques.

Toute affection qui répond aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux est systématiquement "présumée" d'origine professionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'en établir la preuve.

Concernant la vessie les tableaux concernés sont le 15 ter, le 16 bis (régime général) et le 10 (régime agricole) (annexe 3) :

- Le tableau 15 ter du régime général (créé le 10/11/95) indemnise les salariés exposés aux amines aromatiques (AA) et à leurs sels, à la N-nitroso-dibutylamine (nitrosamine) et à ses sels. Le délai de prise en charge est de 30 ans, sous réserve d'une durée minimale d'exposition allant de 5 à 10 ans selon les substances.

-Le tableau 16 bis du régime général (créé le 6/05/88, dernière modification par décret n°2009-56 du 15 janvier 2009 - art. 1) indemnise les salariés exposés aux goudrons de houille, aux huiles de houille, aux brais de houille et aux suies de combustion du charbon. Le délai de prise en charge est de 30 ans, sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans. La liste des travaux est limitative.

-Le tableau 10 du régime agricole (créé le 17/06/55) indemnise les affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux. Le délai de prise en charge est de 40 ans sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 5 ans.

Il faut par ailleurs noter que selon les tableaux 15 ter et 16 bis, toute lésion primitive de l'épithélium vésical, qu'elle soit maligne ou bénigne, peut être reconnue en maladie professionnelle.

5.4. Intérêts de la déclaration en maladie professionnelle

5.4.1 Prestations avant guérison ou consolidation

Les prestations sont les mêmes pour les accidents de travail (AT) et les maladies professionnelles. Le patient en bénéficie pendant toute la durée de l'incapacité temporaire totale (ITT) ou partielle (ITP), c'est-à-dire pendant la durée de l'arrêt de travail et/ou des soins (s'il n'y a pas arrêt de travail).

Prestations en nature :

Prise en charge à 100 % avec dispense d'avance de frais des soins médicaux et chirurgicaux, d'analyse médicale, de pharmacie ou de frais d'appareillage qui sont liés à la maladie professionnelle, sur la base et dans la limite des tarifs de la sécurité sociale.

Prestations en espèces:

- Indemnités journalières : elles sont versées dès le premier jour qui suit l'arrêt de travail sans délai de carence jusqu'à la reprise du travail.

Les indemnités journalières sont plus importantes qu'en assurance maladie : 60% du salaire journalier de base (dans la limite d'un montant maximal) pendant les 28 premiers jours d'arrêt de travail et 80% de ce salaire à partir du 29^{ème} jour d'arrêt de travail.

- En cas de décès du patient : rente versée aux ayant-droits

La législation du travail prévoit de plus la protection de l'emploi contre un éventuel licenciement et facilite l'accès au reclassement professionnel (loi n° 81-3 du 7 janvier 1981).

5.4.2 Guérison ou consolidation

Selon l'évolution de la maladie professionnelle, le médecin traitant rédige un certificat médical final (CMF) qui décrit s'il s'agit d'une guérison ou d'une consolidation :

- La guérison :

- absence de toute séquelle, retour à l'état antérieur,
- n'est qu'apparente, peut toujours laisser place à une rechute.

- La consolidation :

La consolidation est une notion administrative. S'agissant d'une maladie, elle signifie simplement qu'il est possible d'évaluer l'incapacité permanente à un moment donné, sans préjuger des évolutions futures de la maladie (versement d'un capital ou d'une rente en fonction du taux d'IPP fixé).

Pour les actifs, la consolidation signifie l'arrêt du versement des indemnités journalières.

5.4.3. Rechute

La rechute, après guérison apparente ou consolidation, se caractérise par :

- l'apparition d'un fait médical nouveau directement en rapport avec la maladie professionnelle ;
- ou l'aggravation de l'état séquellaire ;
- ou l'apparition d'une nouvelle lésion imputable à la maladie professionnelle nécessitant à nouveau des soins actifs avec ou sans arrêt de travail.

5.4.4 Prestations après consolidation

- ✓ Les indemnités journalières prennent fin au jour de la consolidation ;
- ✓ Les séquelles vont être évaluées par le médecin conseil : détermination d'un taux d'incapacité permanente partielle (IPP), au lendemain de la consolidation, en fonction d'un barème indicatif, donnant droit au versement d'un capital ou d'une rente ;
- ✓ En cas de licenciement ou de changement de poste avec incidence financière, la caisse primaire peut tenir compte, dans le taux d'incapacité permanente, d'un taux de déclassement professionnel ;
- ✓ En cas de faute inexcusable de l'employeur, la victime peut se voir octroyer une réparation plus complète de son incapacité ;
- ✓ La révision du taux d'IPP est possible à tout moment (augmentation ou diminution) :
 - à l'initiative de la victime ;
 - à l'initiative du médecin conseil ;
 - à l'occasion d'une rechute ;
 - au décours d'une aggravation.
- ✓ Les soins post-consolidation :
 - sont en rapport direct avec la maladie professionnelle pour maintenir la consolidation ou éviter une aggravation ;
 - sont accordés après avis du médecin conseil.

5.5. Classification des agents cancérigènes

5.5.1. Classification de l'union européenne

La classification de l'Union Européenne définit 3 catégories de substances chimiques cancérigènes sur la base d'études épidémiologiques ou expérimentales. C'est sur cette classification que se base la réglementation française.

L'évaluation du potentiel toxique pour l'homme prend en compte les données fournies par différents types d'études : études épidémiologiques, études chez l'animal (in vivo), autres études toxicologiques in vitro.

Afin de tenir compte de l'importance des effets et de caractériser le niveau d'évidence de ces études, les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ont été classées en plusieurs catégories.

Concernant le risque cancérigène, la classification de l'union européenne distingue 3 catégories :

- ✓ Catégorie 1 : Substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme.
« On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer. »

- ✓ Catégorie 2 : Substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme.
« On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées à long terme sur l'animal ou d'autres informations appropriées. »

- ✓ Catégorie 3 : Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation suffisante.

« Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie. »

La liste des substances étudiées et classées comme cancérigènes figure à l'annexe 1 de la directive 67/548/CEE (13).

5.5.2. Classification du CIRC

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), en anglais International Agency for Research on Cancer (IARC), est une agence intergouvernementale de recherche sur le cancer, créée en 1965 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des Nations unies. Ses bureaux sont situés à Lyon. Il fait partie depuis 2003 du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA). Le rôle du CIRC est de diriger et de coordonner la recherche sur les causes du cancer (il n'est en principe pas impliqué dans la recherche sur des traitements contre le cancer). Il effectue également des études épidémiologiques sur l'incidence du cancer à travers le monde. Il publie une série de monographies sur les risques cancérigènes pour l'homme associés à divers agents, mélanges et expositions (14).

Le CIRC classe les agents, mélanges et expositions en cinq catégories :

- *Catégorie 1* : cancérigène pour l'homme.
- *Catégorie 2A* : cancérigène probable pour l'homme.
- *Catégorie 2B* : cancérigène possible pour l'homme.
- *Catégorie 3* : inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.
- *Catégorie 4* : probablement non cancérigène pour l'homme.

Les instances sanitaires nationales et internationales peuvent ainsi utiliser l'information mise à disposition comme base scientifique pour étayer leur action en matière de prévention de l'exposition des populations à des cancérigènes potentiels.

5.6. Pertinence du questionnaire KVP 08

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la fiabilité du questionnaire KVP 08 quant à sa capacité à dépister une exposition professionnelle à un cancérigène vésical.

5.6.1. Sensibilité

L'auto-questionnaire étudié a dans ce sens fait preuve d'une bonne sensibilité dans le dépistage d'une exposition à un cancérigène professionnel, puisque :

- Sur les vingt-cinq patients s'étant présentés à la consultation de pathologie professionnelle, une exposition à un agent cancérigène vésical classé de I à III selon le CIRC a été mise en évidence dans vingt-trois cas (92%). Les deux patients sans exposition objectivée avaient une consommation tabagique forte, à trente paquets-année pour l'un et à vingt paquets-année pour l'autre.

- Sept patients avaient une exposition à un cancérigène professionnel non détectée par le questionnaire. Après analyse de ces expositions non détectées, il en résulte que pour six de ces sept patients, l'exposition objectivée à l'interrogatoire faisait pourtant partie des items du questionnaire (gaz d'échappement diesel, huiles minérales, exposition comme peintre, créosote).

Concernant le septième patient, l'exposition détectée correspondait à un produit cancérigène pour le poumon (amiante), qui ne faisait donc pas partie des expositions dépistées.

Cette absence de réponse à un item présent sur le questionnaire peut constituer une limite à la méthode de l'auto-questionnaire.

5.6.2. Spécificité

Les résultats exposés montrent, par ailleurs, que cet auto-questionnaire est peu spécifique, puisque huit items seulement ont permis de dépister spécifiquement une exposition à une catégorie d'agent cancérigène ciblée par l'item chez les patients ayant consulté en pathologie professionnelle.

5.6.3. Pertinence d'une diffusion nationale

On remarque de plus que sur les trente-cinq items du questionnaire, quatorze (soit 40%) n'ont fait l'objet d'aucune réponse positive par les soixante-et-un patients ayant un questionnaire positif.

Il se pose alors la question du bassin de population sur lequel est testé le questionnaire, chaque région possédant des industries et donc des expositions spécifiques.

On voit dès lors l'intérêt de tester ce questionnaire sur des bassins de population différents afin de pouvoir juger de la pertinence de sa diffusion à une échelle nationale.

5.6.4. Problème de la déclaration en pathologie professionnelle.

L'intérêt final de cet auto-questionnaire est de permettre aux patients atteints de cancer de vessie de bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle de leur pathologie.

Il faut ainsi remarquer que dix patients sur les vingt-cinq ayant consulté en pathologie professionnelle avaient une consommation tabagique faible, inférieure ou égale à cinq paquets-année. Parmi eux, six n'avaient aucune intoxication tabagique.

Tous ces patients avaient par ailleurs au moins une exposition jugée pertinente à un cancérigène vésical classé I à III selon le CIRC.

Pour ces patients, les expositions cancérigènes les plus probables et identifiables en l'état actuel des connaissances sont donc professionnelles, mais la nature et l'intensité de l'exposition n'ont pas été jugées pertinentes pour une déclaration en maladie professionnelle.

Au final, un seul patient a fait l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle au titre du tableau 15 ter.

5.7. Influence de l'exposition à un cancérigène professionnel sur l'histoire naturelle des cancers de vessie

L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer l'influence de l'exposition à un cancérigène professionnel sur l'histoire naturelle des cancers de vessie.

L'exposition évaluée était discutable, puisque tous les patients avec un questionnaire positif ont été considérés comme ayant une exposition à un cancérigène professionnel.

L'analyse réalisée n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre le groupe exposé et le groupe non exposé, si ce n'est une proportion d'hommes plus élevée dans le groupe de patients ayant un questionnaire positif (sex-ratio de vingt hommes pour une femme). Les durées de survie sans récurrence des TVNIM étaient comparables entre les deux groupes.

Ce résultat va dans le sens d'une étude publiée récemment par Pecoux et al.(15) qui avait montré l'absence d'impact pronostique d'une exposition à un cancérigène professionnel dans l'histoire naturelle des TVNIM, si ce n'est un âge légèrement plus jeune au diagnostic dans le groupe de patients exposés (pic de fréquence dans la tranche d'âge 55-65 ans chez les patients exposés et chez les plus de 65 ans chez les patients non exposés).

5.8. Une inadéquation

Avec 9 679 nouveaux cas estimés en 2005, dont 82 % survenant chez l'homme, le cancer de la vessie se situe au 7^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France.

Il représente 3,0 % de l'ensemble des cancers incidents et se situe, par sa fréquence, au 5^{ème} rang chez l'homme et au 16^{ème} rang chez la femme.

Les taux d'incidence standardisés sont de 14,6 pour 100 000 chez l'homme et de 2,1 pour 100 000 chez la femme. Le sex-ratio est de sept hommes pour une femme (1).

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome urothélial représentant environ 90% des cas dans les pays industrialisés (16).

La situation est comparable dans le reste du monde avec 386 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2008 dont 77% chez l'homme et 23% chez la femme, ce qui le place au 9^{ème} rang des cancers les plus fréquents (7^{ème} chez l'homme et 18^{ème} chez la femme). Le taux d'incidence standardisé est de 5,3 pour 100 000 (9,1 chez l'homme et 2,2 chez la femme). Les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés en Europe, en Amérique du Nord, ainsi qu'en Afrique du nord (17).

L'incidence des cancers de vessie est probablement sous-estimée du fait des modifications au cours du temps des pratiques d'enregistrement de ce cancer par les registres, liées aux variations des définitions anatomopathologiques (18).

Les seuls facteurs de risque professionnels reconnus en France sont ceux limitativement énumérés dans les tableaux de maladie professionnelle. Aucune donnée d'exposition vie entière n'est disponible concernant les AA et les HAP. Les seules estimations du nombre de cancers de vessie attribuables à des facteurs professionnels qui aient pu être réalisées sont donc basées sur les chiffres de la littérature internationale, en particulier européenne et nord-américaine.

Ces derniers estiment entre 5 et 25 % la fraction des cancers de vessie d'origine professionnelle selon le pays et le niveau d'industrialisation (3–9). Il serait licite de penser que les proportions sont similaires en France.

A partir de ces données, L'InVS a évalué entre 625 et 1110 l'incidence annuelle des cancers de vessie attribuables à une origine professionnelle (soit 8 à 14,2 % des cancers de vessie chez les hommes) (19).

Cependant, une très faible proportion de ces cancers fait l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle chaque année.

5.9. Barrages à la reconnaissance du caractère professionnel du cancer

Plusieurs causes peuvent être évoquées pour tenter d'expliquer les discordances entre expositions théoriques et expositions déclarées :

-Les étiologies de cancer de vessie autres que professionnelle sont multiples (20) et doivent être recherchées afin de pouvoir apprécier le rôle de l'exposition professionnelle dans la tumorigénèse vésicale.

Il s'agirait donc de pouvoir disposer du statut tabagique, du sexe, de la race, de l'âge, du phénotype individuel de certaines enzymes impliquées dans la métabolisation des xénobiotiques (N-Acétyl-Transférase et Glutathion-S-Méthyl-Transférase), des antécédents familiaux, des antécédents personnels de tumeur urothéliale, du régime alimentaire, de l'apport liquidien journalier, des antécédents médicamenteux, de la zone géographique avant de pouvoir établir avec certitude le rôle de l'exposition professionnelle.

-Le principal facteur confondant reste la consommation tabagique. Ceci est bien illustré dans notre étude, puisque 78,7 % des patients ayant un questionnaire positif et 68,5% des patients ayant un questionnaire négatif étaient fumeurs. Or, le tabac est responsable à lui seul de 25 à 75 % des cancers de vessie chez l'homme dans les pays industrialisés, ainsi que d'une proportion croissante chez la femme (21). De plus, il existe une corrélation positive entre l'intensité, la durée du tabagisme et le risque de cancer de vessie (22).

-Il pourrait par ailleurs exister un effet combiné de certains facteurs de risque augmentant le risque de développer une tumeur de vessie. Il a par exemple été suggéré une augmentation du risque de cancer de vessie chez des patients exposés au tabac et aux amines aromatiques (23).

-Le temps de latence de développement d'un cancer de vessie est généralement très long bien que variable selon les études. Celui-ci a ainsi été décrit comme pouvant aller de 16 à 45 ans (24), expliquant alors les difficultés de l'évaluation rétrospective de l'exposition recherchant l'origine de ces tumeurs.

-Peu de substances ont montré de manière univoque leur cancérogénicité vésicale (25). Bien que plus de 40 professions aient été incriminées comme constituant un facteur de risque de cancer vésical, les preuves sont irréfutables pour quelques-unes seulement (26). Le plus souvent, c'est une profession ou un secteur professionnel qui est mis en cause, impliquant alors la coexistence de plusieurs facteurs d'exposition pouvant varier par leur nature et leur fréquence en fonction du poste de travail, de l'entreprise, de l'existence de mesures de protection individuelles et collectives.

-A cela se rajoute l'évolution au cours du temps des produits utilisés au sein d'une même entreprise. Un employé aura été exposé durant sa carrière à des produits différents en fonction de l'évolution des procédés industriels.

-L'évaluation rétrospective des expositions est une tâche rendue difficile du fait de l'absence de traçabilité de l'exposition, en particulier l'absence de données quantitatives permettant d'évaluer l'intensité de l'exposition.

Parmi les outils existants pour répondre à ce problème, l'utilisation de matrices emplois-expositions ou de questionnaires spécifiques de certaines branches industrielles a été validée pour mener une évaluation rétrospective dans certaines situations d'exposition (27).

(Une matrice emplois-expositions peut être sommairement décrite comme un tableau donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Les expositions peuvent ensuite être attribuées automatiquement aux individus en fonction de leurs intitulés d'emploi).

La traçabilité des expositions pour chaque employé est désormais imposée par la loi n° 2011-867 du 20/07/2011 (28).

-D'une manière plus générale, il est intéressant de noter que la reconnaissance par la caisse d'assurance concernée du caractère professionnel d'une maladie oblige l'employeur à une adaptation ou à un changement du poste de travail du salarié afin de faire cesser l'exposition au risque à l'origine de sa maladie professionnelle.

Lorsque ceci n'est pas possible, cas le plus fréquent dans les petites entreprises, l'employeur peut être conduit à licencier le salarié si le médecin du travail l'a déclaré inapte à son poste.

Les médecins sont donc placés face à un dilemme éthique dans ces situations (29): faire reconnaître les droits des patients mais risquer la perte de leur emploi ou ne pas déclarer la maladie mais risquer une aggravation du handicap fonctionnel. Il faut toutefois noter que cette situation s'applique peu fréquemment aux tumeurs de vessie, les patients étant le plus souvent à la retraite au moment du diagnostic (temps de latence long).

5.10. Intérêts d'un questionnaire de dépistage des expositions professionnelles

Il n'existe pas à l'heure actuelle de questionnaire validé de dépistage d'une origine professionnelle pour les patients atteints de cancer de vessie. Or, au-delà de l'intérêt médical et scientifique d'une telle recherche, la reconnaissance en maladie professionnelle d'un cancer vésical permet surtout au patient de bénéficier de prestations en nature et en espèces (prise en charge à 100% des frais médicaux en rapport avec la pathologie, versement d'indemnités journalières ou d'une rente).

D'autres équipes ont réalisé des questionnaires pour le repérage des expositions professionnelles (30). L'interrogatoire professionnel reste néanmoins un acte spécialisé nécessitant une connaissance approfondie de l'environnement professionnel pour être exhaustif.

L'utilité d'un dépistage plus systématique des cancers de vessie d'origine professionnelle a par ailleurs été soulignée récemment à l'occasion d'une expérimentation réalisée par l'assurance maladie dans les régions Nord Picardie et Normandie entre 2008 et 2010 (31). A réception des demandes de prise en charge en affection de longue durée (ALD) pour cancer vésical, des agents du service médical des caisses d'assurance maladie ont identifié les patients pouvant relever d'une maladie professionnelle, puis les ont contacté afin de les aider à répondre à un

questionnaire de dépistage d'une exposition professionnelle. Grâce à cette initiative, le nombre de cas de cancers de vessie reconnus en maladie professionnelle dans ces deux régions a triplé, passant de 29 cas de reconnaissance en 2008 contre 96 en 2010.

L'intérêt de notre travail a été de participer à la validation d'un auto-questionnaire simple, pouvant être rempli par le patient et permettant d'impliquer les urologues dans le dépistage d'un cancer de vessie d'origine professionnelle, avant d'orienter le patient vers une consultation dans un service spécialisé en pathologie professionnelle.

CONCLUSION

6. CONCLUSION

L'auto-questionnaire présenté dans ce travail s'avère être un outil pratique, réalisable par tout patient atteint d'un cancer de vessie, et permettant de dépister avec une bonne sensibilité les principaux cancérigènes auxquels il aurait pu être exposé au cours de sa carrière professionnelle. Ce questionnaire n'est cependant pas exhaustif, et ne se substitue pas à un interrogatoire complet réalisé par un praticien compétent en pathologie professionnelle.

Il faut par ailleurs garder à l'esprit que malgré leur fréquence, le tabac et l'exposition professionnelle ne sont pas les seuls facteurs de risque de cancers de vessie et que de nombreux autres doivent être recherchés si l'on souhaite être complet. A ce titre, la notion de polymorphisme génétique de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques pourrait constituer un nouvel axe de recherche.

La validité de ce questionnaire doit encore faire l'objet d'une étude multicentrique, ce qui permettrait en le testant dans différents bassins de population, d'obtenir plus d'arguments pour une validation et une diffusion nationale.

Alors que l'HAS, sous l'égide de l'association française d'urologie, de la société française de médecine du travail et de l'INCA, est sur le point de publier un rapport sur les recommandations de bonne pratique dans la prise en charge du cancer de vessie, ce type de questionnaire constituerait un outil supplémentaire dans l'évaluation diagnostique initiale de tout patient atteint d'un cancer de vessie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 juin;56(3):159–75.
2. Rican S, Jouglu E, Roudier Daval C, Gancel S, Gourdon G, Salem G, et al. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine □ : évolution 1970-2004. Institut national du cancer. 2008.
3. Bang KM. Epidemiology of occupational cancer. *Occup Med*. 1996 sept;11(3):467–85.
4. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch. Environ. Health*. 1991 févr;46(1):6–15.
5. Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health*. 2001 juin;27(3):161–213.
6. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008 sept;(218):58–63.
7. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 mai;8(3):346–55.
8. Schoenberg JB, Stemhagen A, Mogielnicki AP, Altman R, Abe T, Mason TJ. Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *J. Natl. Cancer Inst*. 1984 mai;72(5):973–81.
9. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003 déc;14(10):907–14.
10. Audureau E, Karmaly M, Daigurande C, Paris C, Evreux E, Thielly P, et al. Bladder cancer and occupation: a descriptive analysis in Haute Normandie in 2003. *Prog. Urol*. 2007 avr;17(2):213–18.
11. Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin J-L, Quintens H, Guy L, et al. Recommendations Onco-Urology 2010: Urothelial tumors. *Prog. Urol*. 2010 nov;20 Suppl 4:S255–274.
12. Article L 461-1 du code de la sécurité sociale [source Internet : <http://www.legifrance.gouv.fr/>].

13. Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses [source Internet : <http://www.ineris.fr/aida/>].
14. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [source Internet : <http://monographs.iarc.fr/>].
15. Pecoux F, Fantoni J-C, Berthon N, Lepage N, Sobaszek A, Sebbane N, et al. Influence of occupational exposures in nonmuscle infiltration bladder cancer: preliminary results of a prospective study from October 2005 to February 2009. *Prog. Urol.* 2011 juin;21(6):405–11.
16. Bouchot O, Zerbib M. Synthesis on the treatments of infiltrating tumors of the bladder. *Prog. Urol.* 2002 nov;12(5):1143–57.
17. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010 déc 15;127(12):2893–917.
18. Matsuda T, Remontet L, Grosclaude P. Incidence of bladder cancer in France: trends from 1980 to 2000. *Prog. Urol.* 2003 sept;13(4):602–7.
19. Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. *InVS.* 2003; 14–15; [source Internet : <http://www.invs.sante.fr/>].
20. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South. Med. J.* 2006 nov;99(11):1256–63.
21. Delépine A. Pour en finir avec le cancer de vessie en milieu professionnel. *INRS.* 2007;531–42.
22. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2006 nov 15;119(10):2412–16.
23. Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, Vlietinck R, Vlem EV, Veulemans H, et al. Does occupational exposure to PAHs, diesel and aromatic amines interact with smoking and metabolic genetic polymorphisms to increase the risk on bladder cancer?; The Belgian case control study on bladder cancer risk. *Cancer Lett.* 2007 janv 8;245(1-2):51–60.
24. Marsh GM, Cassidy LD. The Drake Health Registry Study: findings from fifteen years of continuous bladder cancer screening. *Am. J. Ind. Med.* 2003 févr;43(2):142–48.
25. 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.* 2008 sept;(218):64–78.

26. 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*. 2011 avr;68(4):239–49.
27. Ahrens W, Jöckel 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.
28. Loi n° 2011-867 du 20/07/2011 du code du travail relative à l'organisation de la médecine du travail [source Internet : <http://www.legifrance.gouv.fr/>].
29. Saliba M-L, Iarmarcovai G, Souville M, Viau A, Arnaud S, Verger P. Physicians and occupational health: a qualitative study in south-eastern France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2007 oct;55(5):376–81.
30. Warnez S, Goutet P, Herin F, Gonzalez M, Pairon J-C, Conso F, et al. Cancérogènes de la vessie : présentation d'un questionnaire de tâches pour le repérage des expositions professionnelles. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2011;72:231–39.
31. L'assurance maladie. Maladies professionnelles : un nouveau service en ligne et des expérimentations pour améliorer la reconnaissance des maladies professionnelles. Mai 2011 ; [source Internet : <http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/>].

Madame, Monsieur,

Ce questionnaire a pour objectif de repérer les sources d'exposition à des nuisances éventuellement rencontrées au cours de l'un des emplois que vous avez occupés dans votre carrière professionnelle et qui pourraient peut-être avoir un lien avec votre maladie vésicale.

Merci de cocher une case par question (Oui, Non), et de préciser le poste de travail occupé avec les dates de début et de fin d'occupation de ce dernier.

Ce questionnaire sera revu dans le service d'urologie du CHU de Nantes. En cas de réponse positive ou de doute à au moins une question, sur une période d'exposition d'au moins un an , une consultation vous sera proposée dans le service de pathologie professionnelle dont le but est de confirmer ou infirmer une présomption d'origine professionnelle à votre maladie.

En cas de confirmation une demande de reconnaissance en Maladie Professionnelle pourra être formulée.

Si elle est reconnue, ses avantages sont doubles :

- Avantages en nature : prise en charge à 100% des frais résultant de la maladie professionnelle (consultations, examens médicaux complémentaires, hospitalisations...).
- Avantages en espèce : versement d'une rente ou d'un capital suivant le taux d'incapacité.

Par ailleurs, cette enquête participe à l'évolution des connaissances en matière de maladies professionnelles.

<i>Merci de noter si vous avez occupé un des emplois suivants, avec le poste de travail occupé et la date de début et date de fin de poste</i>					
<i>Secteur d'activité</i>	non	oui	Poste(s) de travail occupé(s)	Début (année)	Fin (année)
1. Avez-vous travaillé dans l'industrie chimique ? Si oui, type de fabrication à préciser :					
2. Avez-vous travaillé dans l'industrie des colorants ?					
3. Avez-vous travaillé dans l'industrie du caoutchouc ? <i>Si oui, était-ce dans la fabrication de pneumatiques ?</i>					
<i>Si autres fabrications d'articles en caoutchouc : préciser</i>					
4. Avez-vous travaillé dans l'industrie des matières plastiques ? <i>Si oui, était-ce dans la fabrication de polyuréthannes ?</i>					
5. Avez-vous travaillé dans la coiffure ? <i>Si oui, avez-vous réalisé de façon habituelle des colorations, des permanentes ?</i> <i>Si oui, avez-vous utilisé des brillantines ?</i>					
6. Avez-vous travaillé dans l'industrie textile ? <i>Si oui, y avez-vous réalisé des travaux de teinture ?</i>					
7. Avez-vous travaillé dans l'industrie du cuir et du tannage ? <i>Si oui, y avez-vous réalisé des travaux de teinture ?</i>					
8. Avez-vous travaillé dans un laboratoire de recherche ?					
9. Avez-vous travaillé comme peintre ? <i>Si oui, préciser quel type de travaux (bâtiment, décoration...)</i>					
10. Avez-vous travaillé dans l'imprimerie ?					
11. Avez- vous travaillé dans la construction de bateaux ?					
12. Avez-vous travaillé dans une usine de fabrication d'encre ?					
13. Avez-vous travaillé dans un pressing ?					
14. Avez-vous travaillé dans une usine de production d'aluminium ?					

Merci de noter si vous avez occupé un des emplois suivants, avec le poste de travail occupé et la date de début et date de fin de poste

<i>Secteur d'activité</i>	non	oui	Poste(s) de travail occupé(s)	Début (année)	Fin (année)
15. Avez-vous travaillé dans une usine de production de gaz ?					
16. Avez-vous travaillé dans une verrerie ?					
17. Avez-vous travaillé dans une cokerie?					
18. Avez-vous travaillé dans la sidérurgie ?					
19. Avez-vous travaillé à l'entretien ou ramonage des chaudières/cheminées					
20. Avez-vous travaillé dans la métallurgie à l'usinage des métaux ?					
21. Avez-vous utilisé ou été en contact avec des huiles de coupe ?					
22. Avez-vous utilisé des huiles de décoffrage ?					
23. Avez-vous travaillé comme conducteur de véhicules ?					
<i>Si oui, était-ce à l'intérieur de locaux de travail ?</i>					
24. Avez-vous travaillé à la réparation et/ou à l'entretien de véhicules ?					
25. Avez-vous été exposé aux fumées de diesel ?					
26. Avez-vous effectué des travaux routiers ?					
<i>Si oui, y avez-vous effectué des travaux d'épandage de bitumes ?</i>					
27. Avez-vous été couvreur ou étancheur ?					
<i>Si oui, y avez-vous effectué des travaux d'épandage de bitumes ?</i>					
28. Avez-vous travaillé dans une fonderie d'acier et de fonte ?					
<i>Si oui, avez-vous utilisé des « sables au noir », des noirs bitumeux ?</i>					
29. Avez-vous travaillé dans une usine d'incinération d'ordures ménagères ?					
30. Avez-vous fait des travaux avec manipulation de goudrons ou brais de houille ?					
31. Avez-vous fait des travaux d'imprégnation de bois avec des créosotes ?					
32. Avez-vous travaillé comme pompier professionnel ?					
33. Avez-vous travaillé dans la fabrication d'anodes en graphite ?					
34. Avez-vous travaillé dans l'industrie des disques en carbone ?					
35. Avez-vous travaillé à la fabrication de produits pétroliers ?					

2. Lettre de convocation

Sébastien MICHAUD
Interne des hôpitaux
Clinique urologique
CHU Hôtel Dieu Nantes
Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES cedex 1

Nantes, le 2 Février 2010

Madame, Monsieur

Nous vous remercions d'avoir répondu au questionnaire professionnel sur les tumeurs de vessie.

Les réponses que vous avez apportées peuvent laisser présumer d'une possible exposition professionnelle à certaines substances impliquées dans les tumeurs de vessie.

Afin de vous permettre d'avancer dans votre démarche, nous vous proposons de prendre rendez-vous à la consultation de pathologie professionnelle du CHU de Nantes où vous serez interrogé de façon approfondie sur votre carrière professionnelle par un médecin spécialiste.

Consultation de pathologie professionnelle

CHU Immeuble « Le Tourville »

5, rue Professeur Yves Boquien
44093 NANTES cedex 1
Tél : 02 40 08 36 35

Veillez recevoir Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Sébastien MICHAUD

3. Tableaux de maladie professionnelle

RÉGIME GÉNÉRAL		
TABLEAU 15 ter		
Lésions prolifératives de la vessie provoquées par les amines aromatiques et leurs sels et la N-nitroso-dibutylamine et ses sels		
Date de création : 10 novembre 1995 (décret du 6 novembre 1995)		
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A - Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histopathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions malignes ; - tumeurs bénignes. 	<p>30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)</p>	<p>- Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 4 - amino biphényle et sels (xénylamine) ; ◆ 4,4' - diaminobiphényle et sels (benzidine) ; ◆ 2 - naphtylamine et sels ; ◆ 4,4' - méthylène bis(2 chloroaniline) et sels (MBOCA dite MOCA).
<p>B - Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histopathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions malignes ; - tumeurs bénignes. 	<p>30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)</p>	<p>- Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 3,3' - diméthoxybenzidine et sels (o.dianisidine) ; ◆ 3,3' - diméthylbenzidine et sels (o.toluidine) ; ◆ 2 - méthyl aniline et sels (o. toluidine) ; ◆ 4,4' - méthylène bis(2 méthylaniline) et sels (ditolylbase) ; ◆ Para chloro ortho toluidine et sels ; ◆ Auramine (qualité technique) ; ◆ Colorants dérivés de la benzidine : direct black 38, direct blue 6, direct brown 95 ; ■ N-nitroso-dibutylamine et ses sels.

◆ Amines aromatiques

■ Nitrosamine

RÉGIME GÉNÉRAL

EXTRAIT DU TABLEAU 16 bis

Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon

Date de création : décret du 6 mai 1988 - Dernière mise à jour : décret n° 2009-56 du 15 janvier 2009

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
C - Tumeur primitive de l'épithélium urinaire (vessie, voies excrétrices supérieures) confirmée par examen histopathologique ou cytopathologique.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Travaux en cokerie de personnels directement affectés à la marche ou à l'entretien des fours exposant habituellement aux produits précités. 2. Travaux de fabrication de l'aluminium dans les ateliers d'électrolyse selon le procédé à anode continue (procédé Söderberg), impliquant l'emploi et la manipulation habituels des produits précités. 3. Travaux de ramonage et d'entretien de chaudières et foyers à charbon et de leurs cheminées ou conduits d'évacuation ou à la récupération et au traitement des goudrons, exposant habituellement aux suies de combustion du charbon. 4. Travaux au poste de vannier avant 1985 comportant l'exposition habituelle à des bitumes goudrons lors de l'application de revêtements routiers.

RÉGIME AGRICOLE

EXTRAIT DU TABLEAU 10

Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Date de création : 17 juin 1955 - Dernière mise à jour : décret n° 2008-832 du 22 août 2008

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
F - Affections cancéreuses : – cancer des voies urinaires	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	<ul style="list-style-type: none"> - Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. - Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.

4. Classification TNM 2010 des tumeurs de vessie

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ « plan »
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - 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 Prostate, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm
- ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- Mx Métastases non évaluables
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

5. Description des trois principales catégories de cancérigènes professionnels

Amines aromatiques

Les amines aromatiques sont des composés chimiques ayant un noyau benzénique saturé auquel est attaché une fonction amine (-NH₂). Selon le degré de substitution de l'azote, il s'agira d'une amine primaire, secondaire ou tertiaire.

La contamination se fait surtout par absorption percutanée dans le milieu Professionnel, mais aussi par inhalation et ingestion.

L'emploi des amines aromatiques cancérogènes est strictement réglementé par le décret du 28 Août 1989.

D'après les résultats de l'étude SUMER 2003, l'exposition professionnelle aux amines aromatiques concernerait 70800 travailleurs français.

Les sources d'exposition aux amines aromatiques sont dominées par la fumée de tabac dans la population générale, tandis que dans les secteurs industriels on les retrouve dans :

- Les secteurs produisant et utilisant des colorants
- L'industrie du caoutchouc
- L'industrie des matières plastiques
- L'industrie pharmaceutique
- L'industrie chimique (pesticides)
- Les laboratoires d'analyse et de recherche
- Les laboratoires photographiques (révélateurs chromogènes)
- Les fonderies (effluents gazeux)

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les HAP sont issus de la pyrolyse ou de la combustion incomplète de matières organiques vivantes ou fossiles. Ils représentent une famille chimique complexe composée de plus d'une centaine de molécules. Ils sont constitués de deux ou plusieurs cycles aromatiques juxtaposés. Du nombre de cycles et de leur position découlent des propriétés physico-chimiques différentes, et donc des différences de comportement, de distribution, de pénétration, de métabolisme et de toxicité. Ils sont absorbés majoritairement par voie pulmonaire, digestive ou cutanée. Le benzo[a]pyrène est souvent utilisé comme indicateur d'exposition pour l'ensemble des HAP.

Là encore, la principale source d'exposition dans la population générale est la fumée de tabac. Les principaux secteurs d'exposition professionnelle sont :

- L'industrie métallurgique (traitement des métaux, fonderies de fonte et d'acier)
- La sidérurgie
- Les secteurs utilisant des goudrons et des brais de houille (revêtement routier, traitement du bois)
- Les cokeries et usines à gaz
- L'industrie de l'aluminium
- Les travaux de ramonage, d'entretien des fours et des chaudières
- L'imprimerie (fabrication et utilisation d'encre noire)
- L'entretien mécanique (huiles minérales)
- L'industrie du caoutchouc (fumées de vulcanisation)
- Les bâtiments et travaux publics (huiles de décoffrage du béton)
- Les verreries (huiles de démoulage)

- Les incinérations d'ordures ménagères
- Les fumoirs pour aliments
- Les gaz d'échappement de véhicules diesel

Nitrosamines

Les nitrosamines sont des dérivés des amines, qui contiennent un groupement fonctionnel nitroso.

Les secteurs industriels susceptibles d'exposer les salariés aux nitrosamines sont :

- L'industrie liée à la conservation ou à la transformation des poissons
- Les industries productrices ou utilisatrices de fluides de coupe aqueux
- L'industrie des colorants (fabrication de colorants azoïques)
- L'industrie du tannage du cuir
- L'industrie du caoutchouc
- L'industrie des savons et détergents
- Les fonderies (utilisation de catalyseur aminé)
- Les industries productrices ou utilisatrices de diméthylhydrazine
- Les industries de fabrication d'amines

NOM : **MICHAUD** PRENOM : **Sébastien**

Titre de Thèse : Evaluation d'un auto-questionnaire de dépistage des cancers de vessie d'origine professionnelle : Une étude au CHU de Nantes

RESUME

Partant du constat d'une probable sous-déclaration des cancers de vessie d'origine professionnelle, nous avons mené une étude rétrospective dont le but était l'évaluation d'un auto-questionnaire de dépistage d'une origine professionnelle sur une population de patients atteints de cancer de vessie.

L'auto-questionnaire KVP 08 a ainsi fait preuve de sa bonne sensibilité à détecter une exposition à un cancérigène professionnel, mais d'une spécificité plus faible sur la population étudiée. Un patient sur les vingt-cinq ayant consulté en pathologie professionnelle a fait l'objet d'une déclaration dans le cadre du tableau 15 ter.

En dehors d'une proportion plus importante d'hommes dans le groupe de patients ayant un questionnaire positif, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de patients exposés et non exposés.

La validité de ce questionnaire doit encore faire l'objet d'une étude multicentrique, ce qui permettrait en le testant dans différents bassins de population, d'obtenir plus d'arguments pour une diffusion nationale.

MOTS-CLES

Cancer de vessie, exposition professionnelle, questionnaire, dépistage