



Évaluation du risque de cancer pour les travailleurs œuvrant dans le secteur de l'entreposage de produits en caoutchouc en Estrie, dû à la présence de nitrosamines dans l'air ambiant

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Avis scientifique

Évaluation du risque de cancer pour les travailleurs œuvrant dans le secteur de l'entreposage de produits en caoutchouc en Estrie, dû à la présence de nitrosamines dans l'air ambiant

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Avril 2010

AUTEURS

Gaétan Carrier, ing, M.D., Ph. D., médecin conseil
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

Marie-Claire Desrosiers, baccalauréat en sciences biologiques, stagiaire à la maîtrise
Santé environnementale et santé au travail profil toxicologie
Université de Montréal

Georges Adib, M. Sc., hygiéniste du travail
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

SOUS LA COORDINATION DE

Gaétan Carrier, ing, M.D., Ph. D., médecin conseil
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Samia Abdelbaki
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-59249-5 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-59250-1 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été rendu possible grâce à la collaboration de plusieurs personnes. Nous aimerions remercier particulièrement de la direction de santé publique de l'Estrie, Mme Francine Cliche et M. Michel Hains pour leur collaboration et leur apport dans l'aboutissement de ce projet, de même que le Dr Christian Gaulin pour ses précieux commentaires et observations concernant le rapport et toute la démarche ayant mené à sa rédaction. Nous sommes reconnaissants à M. Alain Fortin, technicien en hygiène du travail au Centre de santé et de services sociaux (CSSS) du Haut-St-François pour nous avoir facilité l'accès à l'entreprise visée par cette étude, ainsi qu'aux dirigeants de cette entreprise d'avoir accepté de nous recevoir et de nous guider lors de notre visite. Enfin, nous aimerions remercier le Dr Maurice Poulin, chef de l'unité Santé au travail à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), pour ses judicieux commentaires touchant le présent rapport.

AVANT-PROPOS

La présente analyse de risque est rédigée en réponse à une demande de docteure Louise Soulière, directrice de santé publique et de l'évaluation à l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie, qu'elle adressait le 4 avril 2008 au docteur Richard Massé, président-directeur général de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Elle sollicitait le support de l'INSPQ pour assister l'équipe de santé publique dans l'évaluation du risque pour la santé associé à l'exposition aux nitrosamines dans les entrepôts de l'industrie de produits en caoutchouc en Estrie. La santé publique est surtout préoccupée par le risque de cancers associés à l'exposition aux nitrosamines. En effet, les effets cancérigènes des principales nitrosamines présentes dans cette industrie sont clairement démontrés chez l'animal. En outre, ces molécules sont soupçonnées d'être cancérigènes chez l'humain par plusieurs organismes tels le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1987)¹, Santé Canada et *le National Toxicology Program* (NTP) des États-Unis.

En Estrie, en 2006, l'industrie de produits en caoutchouc comptait une trentaine d'établissements qui employaient environ 3 500 travailleurs. Il s'agirait de 30 % des établissements et de 50 % des travailleurs de cette industrie dans la province (chiffres tirés du SISAT, 2008). Les usines de produits en caoutchouc établies dans l'Estrie se spécialisent surtout dans la fabrication de bandes d'étanchéité pour le secteur automobile.

Dans sa demande, Dre Soulière mentionne que ces dernières années, des évaluations environnementales effectuées par le réseau de santé publique dans cinq usines de l'Estrie démontraient une exposition significative des travailleurs exposés aux fumées de caoutchouc. La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) était nettement prédominante dans la majorité des échantillons prélevés dans ces milieux. Des concentrations allant jusqu'à 17 µg/m³ de nitrosamines totales ont été mesurées dans l'air ambiant de ces usines en zone respiratoire des travailleurs. Suite à ces observations, de nombreuses mesures préventives ont été mises en place à divers postes de travail au niveau de la production (ventilation, ajustements des méthodes de travail, protection respiratoire). Ceci a été rendu possible grâce à la collaboration de l'industrie, de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) et des équipes du réseau de santé publique en santé au travail. Ces actions ont permis dans la majorité des situations d'abaisser les concentrations de nitrosamines à des niveaux inférieurs à 1 µg/m³ dans les usines de production.

Cependant, l'émission de nitrosamines volatiles à partir du produit en caoutchouc refroidi, principalement en milieu d'entreposage des produits finis, demeure en ce qui concerne la santé des travailleurs, une source de préoccupations pour la direction de la santé publique de l'Estrie. Par exemple, en 2006-2007, les concentrations en nitrosamines mesurées dans la zone respiratoire des travailleurs d'un important entrepôt de produits en caoutchouc refroidi étaient en moyenne de 2,7 µg/m³ alors que la concentration moyenne en NDMA était de 2,2 µg/m³.

¹ En anglais le CIRC est nommé IARC International Agency for Research on Cancer.

Au Québec, il n'existe pas de norme concernant ces molécules en milieu de travail. Cependant, dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST), il est prescrit que l'exposition à la NDMA doit être réduite au minimum (EM).

Ainsi, sur la base des estimations de risque disponibles dans la littérature et des normes établies ailleurs dans le monde ainsi que de la notation EM pour le NDMA dans la réglementation québécoise, le réseau de la santé publique et la CSST de l'Estrie jugent ces résultats préoccupants et considèrent qu'ils méritent d'être approfondis, ceci dans une perspective de prévention d'un risque potentiel de cancer à long terme. Selon Dre Soulière, il est probable qu'une telle situation existe dans plusieurs entrepôts de produits en caoutchouc en Estrie et ailleurs au Québec. C'est dans ce cadre qu'elle demande le support de l'INSPQ. Le docteur Maurice Poulin, coordonnateur scientifique à la Direction des risques biologiques et de la santé au travail de l'INSPQ, nous a donc confié le mandat de réaliser une analyse de risque avec la collaboration d'un groupe de travail régional sous la responsabilité de Dre Louise Soulière.

SOMMAIRE

Cette évaluation du risque a été effectuée pour répondre à la demande de Dre Louise Soulière, directrice de santé publique et de l'évaluation à l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie.

L'objectif de ce travail est de vérifier si les travailleurs œuvrant dans les entrepôts de produits en caoutchouc de l'Estrie sont à risque de contracter un cancer à cause de la présence de nitrosamines dans l'air ambiant et, dans l'hypothèse d'un risque non nul, proposer une limite maximale d'exposition à ne pas dépasser afin de rendre ce risque négligeable.

La méthodologie poursuivie consiste à estimer l'exposition aux nitrosamines des travailleurs œuvrant dans ces entrepôts, à évaluer le potentiel cancérigène pour l'humain des principales molécules de nitrosamines observées dans ce milieu, à estimer la relation dose-excès de cancers en se basant sur les études épidémiologiques publiées jusqu'à ce jour et à estimer le risque de cancer associé à cette exposition. Cela permettra de proposer une limite d'exposition visant à prévenir les cancers potentiellement attribuables à ce type d'exposition.

Entre 2005 et 2008, les concentrations de nitrosamines totales à divers postes de l'entrepôt variaient de 0,74 à 11,43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec des moyennes arithmétiques de 2,89 à 4,59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, selon les fonctions ou les sites visés. La moitié de ces concentrations se situe en bas de 3,53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, avec une moyenne arithmétique globale de 3,95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les concentrations en N-nitrosodiméthylamine (NDMA) correspondent à environ 80 % des nitrosamines totales. Ces niveaux sont semblables à ceux observés ailleurs dans le monde.

Les recherches montrent que plusieurs nitrosamines retrouvées dans ce milieu, incluant la NDMA sont cancérigènes chez l'animal. Des effets cancérigènes sont observés pour des expositions orale et respiratoire. Le type de cancers induits est fonction de la voie d'entrée. L'incidence de cancers est fonction de la dose d'administration quotidienne et de la durée de l'exposition.

Les cancers seraient initiés par certains métabolites des nitrosamines qui ont le pouvoir de produire des mutations de l'ADN par un mécanisme de type oxydatif. Les cellules humaines métabolisent les nitrosamines d'une façon semblable à celle des cellules animales et les métabolites des nitrosamines produits chez les rongeurs sont également produits chez l'humain. Il est démontré que plusieurs tissus humains métabolisent la NDMA (foie, reins, poumons, cerveau) et que les mêmes adduits-ADN que ceux observés dans les études expérimentales animales y sont détectés. Sur la base de ces observations, il est raisonnable d'anticiper que la NDMA et autres nitrosamines présentes dans ces milieux de travail soient cancérigènes chez l'humain.

En 1998, les experts mandatés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) établissaient que dans l'industrie des produits en caoutchouc, il y avait un degré d'évidence suffisant d'un lien causal pour certains cancers. Toutefois, l'absence de mesures

de concentrations de contaminants dans les milieux de travail ne permettait pas d'établir un lien causal avec des facteurs de risques spécifiques.

De plus, les facteurs confondants potentiellement associés aux types de cancers observés n'étaient que rarement contrôlés dans ces études. Une méta-analyse réalisée par Kogevinas et collab. (1998) arrivait à la même conclusion.

En 1990, en Allemagne, il fut décidé d'initier une importante investigation épidémiologique qui permettrait d'étudier les facteurs de risque de cancers présents dans cette industrie. Ces recherches épidémiologiques ont conduit à la publication de cinq articles, entre 1996 et 2000, portant sur le suivi d'une cohorte de quelque 11 000 travailleurs œuvrant, entre 1910 et 1991, dans cinq usines différentes affectées à la fabrication de divers produits en caoutchouc tels les pneus et les joints d'étanchéité utilisés dans l'industrie de l'automobile et des électroménagers.

Sur la base de notre analyse de ces études, nous avons établi que le seuil induisant un excès de risque de décès par cancers associés à une exposition aux nitrosamines pour une période d'exposition moyenne d'environ 10 ans dans la cohorte allemande analysée, correspond à une concentration moyenne se situant entre $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du total (NDMA + NMOR). Ce seuil est établi sur la base d'observation de deux cancers en excès, très rares, soit les cancers du pharynx et celui de l'œsophage observés parmi les 8 933 travailleurs embauchés entre 1950 et 1991.

En conclusion, les concentrations de nitrosamines mesurées en milieu d'entreposage des produits finis, dans l'industrie du caoutchouc en Estrie, se situent dans la limite inférieure de l'étendue des concentrations pour lesquelles des effets cancérigènes ont été statistiquement associés à une augmentation de cancers dans une cohorte de travailleurs avec une exposition moyenne d'environ 10 ans. Malgré les incertitudes associées aux études épidémiologiques recensées dans la littérature, l'existence, dans les cellules des tissus humains, de mécanismes d'action cancérigènes similaires à ceux observés chez les rongeurs nous dicte la prudence.

Étant donné que la carrière de certains travailleurs peut s'étendre sur une période d'une durée allant jusqu'à 40 ans, il nous apparaît raisonnable que la valeur limite de la concentration ambiante moyenne en NDMA pour une exposition de 40 ans soit inférieure à $2,5 \mu\text{g NDMA}/\text{m}^3$ d'air afin de protéger la santé de tous les travailleurs. Ainsi, nous recommandons que des efforts soient déployés pour réduire l'exposition des travailleurs aux nitrosamines totales à des concentrations moyennes quotidiennes inférieures à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air (8 heures/jour, 40 heures par semaine).

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES.....	XI
1 INTRODUCTION	1
1.1 Objectifs.....	1
1.2 Nitrosamines : définition	1
1.3 Sources d'exposition aux nitrosamines	1
1.3.1 Sources endogènes.....	1
1.3.2 Sources exogènes.....	2
1.4 N-nitrosodiméthylamine (NDMA).....	3
1.5 Normes en milieu de travail	4
1.6 Recherches sur le cancer	5
1.6.1 Études expérimentales	5
1.6.2 Historique des analyses des risques cancérigènes pour les travailleurs de l'industrie du caoutchouc à travers le monde.....	7
2 MÉTHODOLOGIE	13
3 RÉSULTATS	15
3.1 Exposition à la NDMA.....	15
3.1.1 Exposition professionnelle aux nitrosamines recensée dans la littérature.....	15
3.1.2 Estimation de l'exposition aux nitrosamines des travailleurs œuvrant dans l'entrepôt de l'Estrie	16
3.1.3 Exposition non professionnelle à la NDMA au Canada	18
3.2 Analyse de la cancérogénicité de la NDMA.....	19
3.2.1 Analyse des études expérimentales.....	19
3.2.2 Analyse de l'influence des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inter-espèces de la NDMA sur le risque de cancer.....	25
3.2.3 Analyse critique des études épidémiologiques allemandes	31
3.2.4 Analyse d'une étude anglaise portant sur des travailleurs ayant débuté leur emploi après 1982 dans l'industrie du caoutchouc.....	47
4 DISCUSSION ET CONCLUSION.....	49
5 RECOMMANDATIONS	53
6 RÉFÉRENCES	55
ANNEXE 1 MESURES DE CONCENTRATIONS OBSERVÉES DANS L'INDUSTRIE DE PRODUITS EN CAOUTCHOUC DANS DIVERS PAYS DANS LE MONDE.....	63
ANNEXE 2 RÉSULTAT DE L'ÉTUDE DE STRAIF ET COLLAB. (2000A).....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Propriétés physico-chimiques de la NDMA.....	3
Tableau 2	Classification de la NDMA selon divers organismes législateurs ou établissant des normes	4
Tableau 3	Évaluation du risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc par le CIRC Dernière mise à jour (IARC, 1998).....	10
Tableau 4	Résultats d'échantillonnage de NDMA à l'entrepôt de l'Estrie	17
Tableau 5	Résultats d'échantillonnage de nitrosamines totales à l'entrepôt de l'Estrie	17
Tableau 6	Doses d'exposition cumulative à la NDMA et aux nitrosamines totales des travailleurs à l'entrepôt de l'Estrie	18
Tableau 7	Relation dose-réponse pour néoplasmes fatals du foie chez des rats mâles et femelles groupes contrôles et exposés au NDMA (tiré de Peto et collab. 1991 a)	20
Tableau 8	Dose cumulative d'exposition par voie orale des rats mâles et femelles calculées sur la base des expositions à la NDMA des groupes de rats 7 à 10 des études de Peto (1991 a et b).....	21
Tableau 9	Observations histopathologiques chez le rat après exposition chronique par inhalation à la NDMA : tumeurs nasales (tiré et adapté de Klein et collab., 1991)	23
Tableau 10	Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la NDMA chez le rat, le porc et le chien.....	25
Tableau 11	Catégories de l'exposition aux nitrosamines définies par Straif et collab., 2000a	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Structure chimique de la N-nitrosodiméthylamine.....	3
Figure 2	Métabolisme de la NDMA (tirée de Liteplo R.G., 2002)	27

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

EPA	Environmental Protection Agency
ACGIH	American Conference of Industrial Hygienists
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Standards
LOAEL	<i>Lowest Observed Adversed Effect Level</i>
MBS	Morpholinomercaptobenzothiazole
NDEA	N-nitrosodiéthylamine
NDIPA	N-nitrosodiisopropylamine
NDMA	N-nitrosodiméthylamine
NEPhA	N-nitrosométhylphénylamine
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NMOR	N-nitrosomorpholine
NOAEL	<i>No Observed Adversed Effect Level</i>
NO _x	Oxydes d'azote
NPip	N-nitrosopipéridine
NPyr	N-nitrosopyrrolidine
NTP	<i>National Toxicology Program</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
RC	Rapport des cotes est traduit en anglais par <i>odds ratio</i> (OR)
RSST	Règlement de santé et sécurité du travail
SIR	<i>Standard incidence ratio</i> (abréviation utilisée en épidémiologie, même dans les textes français, pour décrire le rapport d'incidence normalisée)
SMDUT	Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail
SMR	<i>Standard mortality ratio</i> (abréviation utilisée en épidémiologie, même dans les textes français, pour décrire le rapport normalisé de mortalité)
TMTD	Tetramethylthiurame disulphide
US EPA	United States Environmental Protection Agency
ZDEC	Zinc diethyldithiocarbamate

1 INTRODUCTION

1.1 OBJECTIFS

Vérifier si les travailleurs œuvrant dans les entrepôts de produits en caoutchouc de l'Estrie sont à risque de contracter un cancer à cause de la présence de nitrosamines dans l'air ambiant, molécules considérées cancérogènes par plusieurs organismes de santé publique dans le monde.

Si ce risque s'avérait réel, proposer un niveau maximum d'exposition visant à rendre ce risque négligeable.

1.2 NITROSAMINES : DÉFINITION

Les nitrosamines sont des molécules essentiellement composées d'azote et d'oxygène. Elles représentent une grande famille de centaines de molécules dont les mélanges varient selon leur source. Elles sont formées à partir d'amines et de composés nitrosants tels les nitrites et les NO_x et ce, aussi bien de manière endogène (dans l'organisme des mammifères) qu'exogène (dans l'environnement). Les caractéristiques des nitrosamines varient d'une molécule à l'autre.

1.3 SOURCES D'EXPOSITION AUX NITROSAMINES

Les sources d'exposition humaine aux nitrosamines sont multiples notamment, l'alimentation, le tabagisme, les cosmétiques et les émissions industrielles, principalement celles venant de l'industrie du caoutchouc (Tricker., 1997). En fait, les nitrosamines qui atteignent le système sanguin humain peuvent provenir de source endogène (synthétisées dans l'estomac à partir de précurseurs ingérés via la nourriture) ou de sources exogènes (absorbées déjà préformées).

1.3.1 Sources endogènes

L'exposition endogène provient de l'alimentation. Après absorption de précurseurs contenus dans les aliments (amines et agents nitrosants), les nitrosamines sont formées par réaction chimique dans le milieu acide du suc gastrique. Les éléments précurseurs de nitrosamines dans l'alimentation se retrouvent dans les aliments de salaison tels les nitrites et les nitrates utilisés comme agents de conservation, dans les amines contenues dans les viandes, les fromages et les légumes, dans les aliments conservés par le fumage des viandes et du poisson (les oxydes d'azote retrouvés dans les fumées peuvent agir comme agent de nitrosation) et les aliments déshydratés par les gaz de combustion tel le malt dans la bière et le whisky (Liteplo et Meek M.E., 2002).

Aujourd'hui, les aliments ont une contribution mineure dans l'exposition totale des humains aux nitrosamines, grâce aux mesures imposées aux fabricants dans les pays industrialisés afin de réduire l'apport d'éléments précurseurs de nitrosamines dans les aliments. Le but étant de réduire le risque de cancer pouvant être dû aux nitrosamines. Par exemple, en

1964, Santé Canada interdisait l'usage de nitrate pour la conservation des fruits de mer et en 1975, il obligeait de réduire l'utilisation des nitrites et interdisait l'utilisation de nitrates dans le traitement des aliments par salaison (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999).

1.3.2 Sources exogènes

Le tabagisme, les cosmétiques et les émissions industrielles sont les principales sources d'exposition exogènes. Les aliments comme source exogène ont une contribution mineure dans l'exposition totale aux nitrosamines préformées. L'utilisation de nitrite dans le bacon aboutit à de très faibles taux de nitrosamines préformées. Pour une consommation normale de bacon, les doses absorbées sont très faibles. Il a été montré que la bière, le whisky et d'autres boissons alcoolisées brassées à base de malt contiennent de très faibles concentrations de nitrosamines préformées. Ces dernières décennies, les fabricants ont considérablement réduit ces substances dans les boissons et aliments en modifiant les traitements.

Le tabagisme est la plus importante source d'exposition non professionnelle aux nitrosamines. Les fumeurs sont fortement exposés aux nitrosamines, car d'importantes quantités de nitrosamines spécifiques au tabac se forment par nitrosation de la nicotine lors du processus de fermentation (Reichl., 1984). Des nitrosamines spécifiques au tabac sont inhalées par le fumeur avec le courant de fumée principale (environ 1 à 4 µg de NDMA par cigarette) et se dégagent à des concentrations 20 à 100 fois plus élevées avec la phase gazeuse du courant de fumée secondaire. Ceci entraîne une exposition élevée des « fumeurs passifs » aux nitrosamines, jusqu'à 0,6 µg/h (Reichl., 1984). Bien sûr, considérant la présence de filtre dans les cigarettes aujourd'hui, nous sommes conscients que l'exposition actuelle peut être différente de celle estimée en 1984.

En milieu professionnel, les plus hautes concentrations de nitrosamines dans l'environnement humain ont été mesurées dans l'air ambiant des industries de produits en caoutchouc (Straif et collab. 1998; 2000a et b). Elles sont générées durant les étapes du procédé de vulcanisation² par la nitrosation d'accélérateurs et de stabilisateurs chimiques aminés par des agents nitrosants, soit des oxydes d'azote (NO_x) présents dans l'atmosphère de l'industrie et/ou, des nitrites et nitrates contenus dans des bains de sel ou de source inconnue (Oury et collab. 1997; Iavicoli et Carelli, 2006). Les accélérateurs et stabilisateurs chimiques les plus utilisés comme agents de vulcanisation sont le tetraméthylthiurame disulphide (TMTD), le zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) et la morpholinomercaptobenzothiazole (MBS). Ces molécules sont les précurseurs des principales nitrosamines volatiles retrouvées dans l'atmosphère des milieux où s'effectue la vulcanisation, du stade de fabrication des produits en caoutchouc jusqu'à l'entreposage des ces produits. Ces nitrosamines sont la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) et la N-nitrosomorpholine (NMOR). Toutefois, d'autres nitrosamines sont susceptibles d'être produites en beaucoup plus faibles quantités dans ce type d'industrie, soit la N-nitrosodiisopropylamine (NDiPA), nitrosodibutylamine (NDPA),

² La vulcanisation est utilisée généralement pour produire des profilés linéaires de grandes dimensions, des joints ou des tubulures pour l'industrie de l'automobile, des électroménagers et de la construction.

N-nitrosopipéridine (NPip), N-nitrosopyrrolidine (NPyr), N-nitrosométhylphénylamine (NEPhA). Comme nous le verrons dans la section « exposition aux nitrosamines dans l'industrie de produits en caoutchouc », dans tous les pays où des mesures de nitrosamines ont été effectuées dans ce type d'industrie, la NDMA est la nitrosamine qui se retrouve généralement en plus grande quantité. C'est d'ailleurs le cas dans les six usines de l'Estrie où des mesures d'échantillons d'air ont été réalisées. La NDMA représentait environ 80 % des nitrosamines totales mesurées.

1.4 N-NITROSODIMÉTHYLAMINE (NDMA)

Étant donné que la NDMA est la molécule dominante dans l'industrie du caoutchouc, nous la présentons ici (Figure 1) ainsi que ses caractéristiques (tableau 1).

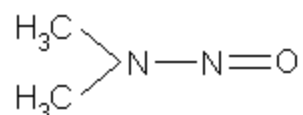


Figure 1 Structure chimique de la N-nitrosodiméthylamine

La NDMA est la plus simple des dialkylnitrosamines; sa formule moléculaire est $C_2H_6N_2O$ et sa masse moléculaire est de 74,08 g/mole (ATSDR, 1989). La NDMA est également connue sous les noms de diméthylnitrosamine, diméthylnitrosoamine, N, N-diméthylnitrosamine, N-méthyl, N-nitrosométhylamine, N-nitroso, N-Ndiméthylamine, DMN et DMNA. C'est la molécule dont les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxiques ont été les plus étudiées. C'est également la nitrosamine la plus mesurée dans les milieux industriels et dans l'environnement.

Tableau 1 Propriétés physico-chimiques de la NDMA

Propriété physico-chimique	Valeur
Point de fusion	-50 °C
Point d'ébullition	151-154 °C
Log K_{oe}	-0,57
Tension de vapeur	1 080 Pa (25 °C)
Constante de la loi d'Henry	3,34 Pa·m ³ /mole (25 °C)
Solubilité	miscible

Numéro CAS 62-75-9.

En plus d'être très volatile, cette molécule n'est pas bioaccumulable dans l'environnement et dans les organismes biologiques. L'absorption de la NDMA se fait surtout par les voies respiratoire et digestive, parfois par la voie cutanée (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999; Liteplo et Meek M.E., 2002). Elle a autrefois été utilisée dans la formulation de retardateur de flamme, comme additif pour lubrifiant industriel et autres, mais elle n'a plus

aucune utilité industrielle ou commerciale au Canada (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999).

La NDMA est classée cancérigène génotoxique chez l'animal. Plusieurs organismes lui ont attribué une classe dans leur grille de classification respective relative au risque de cancers chez l'humain (voir tableau 2).

Tableau 2 Classification de la NDMA selon divers organismes législateurs ou établissant des normes

Organisme	Classification
CIRC*	2A Probablement cancérigène pour l'homme.
CSST	C2 Effet cancérigène soupçonné chez l'humain.
ACGIH	A3 Cancérigène confirmé chez l'animal; transposition à l'humain est inconnue.
EPA	B2 Raisonnablement anticipée cancérigène.
OSHA	Cancérigène occupationnel potentiel.
OMS	B2 Raisonnablement anticipée cancérigène.
NIOSH	Cancérigène professionnel potentiel.
NTP	R La substance est raisonnablement anticipée cancérigène.
SIMDUT	D1A Matière très toxique ayant des effets immédiats et graves.
	D2A Matière très toxique ayant d'autres effets toxiques (cancérigène, embryotoxique, tératogène, mutagène et toxique pour la reproduction).
	D2B Matière toxique ayant d'autres effets toxiques (mutagène pour les cellules non liées à la reproduction).

* À noter que le CIRC a également attribué à la nitrodiéthylamine (NDEA) la classe 2A, soit probablement cancérigène pour l'humain. Le CIRC classe 2B également plusieurs autres n-nitrosamines.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

RSST : Règlement de santé et sécurité au travail.

ACGIH : American Conference of Industrial Hygienists.

EPA : Environmental Protection Agency.

OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health.

NTP : *National Toxicology Program*.

SMDUT : Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail.

1.5 NORMES EN MILIEU DE TRAVAIL

Au Québec, il n'y a aucune valeur d'exposition admissible établie, mais la NDMA est désignée par le Règlement de santé et sécurité du travail (RSST) comme substance dont l'exposition doit être réduite au minimum. La situation est semblable aux États-Unis et en France, où l'on recommande que l'exposition soit diminuée au niveau le plus faible possible. Il existerait toutefois des normes dans certains pays d'Europe. Aux Pays-Bas le Dutch Expert

Committee (1999) propose une limite de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et la Suisse $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NDMA. En Allemagne, les valeurs moyennes permises en milieu de travail varient selon le secteur industriel.

Les valeurs limites sont exprimées en nitrosamines totales : $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'industrie chimique (fibres de polyacrylonitrile), dans l'industrie du pneu (entreposage), dans l'industrie des produits en caoutchouc et dans l'industrie du cuir; $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'industrie chimique (amines) et dans l'industrie du pneu (vulcanisation); $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les fluides de coupe, les inhibiteurs de corrosion volatils, les fonderies et les industries chimiques autres que celles citées ci-dessus (BGIA/GESTIS, 2009).

1.6 RECHERCHES SUR LE CANCER

1.6.1 Études expérimentales

Puisque la NDMA est la molécule dominante dans les entrepôts de l'Estrie, nous limiterons notre analyse aux études de cancers réalisées chez les rongeurs exposés par voie orale ou pulmonaire, parce que jugées plus pertinentes pour l'étude de risque pour les travailleurs dont l'exposition professionnelle est principalement par inhalation et que l'exposition non professionnelle est par inhalation pour les fumeurs et alimentaire chez les non-fumeurs. Les études dont les voies d'exposition étaient sous-cutanée, intramusculaire et intra péritonéale ne sont donc pas analysées.

Plusieurs études expérimentales ont été réalisées pour des expositions chroniques à la NDMA par différentes voies d'exposition (orale, inhalation, intra trachéale, sous-cutanée, intramusculaire et intra péritonéale). Déjà en 1956, Magee et Barnes ont démontré le potentiel carcinogène de la NDMA chez les rats (Magee et Barnes, 1956) en les exposant dans leur diète à des doses de 0,5, 10 et 20 mg/kg pc³ pendant 50 jours. Ils avaient observé une augmentation significative de cancers du foie dans les groupes exposés à 10 mg/kg pc (33 %) et à 20 mg/kg pc (83 %) par rapport au groupe contrôle (0 %) (citée dans IARC, 1978). Depuis, les nitrosamines ont fait l'objet d'études extensives sur les animaux de laboratoire. Approximativement 90 % des 300 nitrosamines testées ont montré des effets carcinogènes dans les bioessais parmi plus de 39 espèces animales (Bogovski et Bogovski, 1981; Rounbehler et Fajen., 1983). Les effets cancérigènes des nitrosamines ont été observés dans plusieurs organes, le site du développement de la tumeur dépendant de la molécule de nitrosamine testée, de l'espèce testée et de la voie d'administration. Les sites prédominants d'induction de tumeurs sont le foie, l'œsophage, les poumons, les cavités nasales, l'estomac, les reins, la vessie et le cerveau. (IARC, 1978; Peto et collab., 1991 a et b).

Chez les rongeurs, les mécanismes génotoxiques impliqués dans la cancérogenèse ont été bien démontrés avec la NDMA. Des études in vitro ont montré que ces mécanismes existaient dans les tissus hépatiques de plusieurs espèces animales (Bartsch, Camus et Malaveille, 1976) et sur des cultures de tissus humains, soit, cellules hépatiques (Montesano

³ pc : poids corporel.

et Magee, 1970), colon (Autrup, Harris et Stoner, 1977 et 1978), bronches (Harris et collab., 1977) et œsophage (Harris et collab., 1979; Autrup et Stoner, 1982). De plus, des molécules d'ADN de cellules hépatiques provenant d'humains intoxiqués à la NDMA contenaient les purines méthylées N⁷-méthylguanine et O⁶-méthylguanine, signifiant des altérations de l'ADN par la NDMA (Herron et Shank, 1980).

En 1999, un comité d'experts néerlandais sur les normes en milieu de travail appartenant au Conseil sur la santé des Pays-Bas⁴ (Dutch Expert Comitte., 1999) réalisait, en réponse à une demande du ministre des Affaires sociales, une étude visant à estimer le risque additionnel de cancers attribuable à l'exposition de la NDMA au cours d'une carrière professionnelle d'une durée de 40 ans. Dans cette étude, les auteurs ont recensé cinq études de cancers chez des rongeurs exposés par voie orale (tous avec des rats) et quatre études chez des rongeurs exposés par inhalation (3 avec des rats et une avec des souris) et une étude chez des hamsters exposés par voie intratrachéale. Des tumeurs ont été observées dans toutes les études présentées dans ce rapport du comité d'experts néerlandais. Cependant, dans plusieurs études les doses minimales administrées étaient trop élevées (> 1 mg NDMA/kg pc/jour) pour y trouver un intérêt dans notre analyse de risque, considérant que l'exposition des travailleurs dans les entrepôts de produits en caoutchouc est au maximum de quelques µg NDMA/kg pc/jour. Précisons que dans les études où au moins une dose d'exposition était inférieure à 1 mg NDMA/kg pc/jour, les cancers observés étaient de mêmes types que dans les études dont toutes les doses d'exposition étaient supérieures à cette valeur. Ce sont les cancers du foie et du poumon pour les études dont la voie d'exposition était orale et les cancers de la cavité nasale, du poumon, du foie et du rein pour l'exposition par inhalation. Voici la liste des études qui seront analysées dans la section « Analyse critique des études animales sur le cancer » du présent ouvrage :

Exposition par voie orale

1. Peto et collab.,(1991 a et b). Des groupes de 60 rats Colworth mâles et femelles ont été exposés durant toute leur vie à 15 doses différentes de NDMA et de NDEA. Le nombre de tumeurs observées a été comparé à celui observé chez un groupe contrôle.

N.B. : Ces deux articles se basent sur la même expérimentation. La différence entre les deux réside dans la durée du suivi de l'expérience et le type d'analyse des résultats.

Exposition par inhalation

1. Moiseev et Benemanskij (1975a). Étude faite sur des rats Winstar mâles et femelles exposés à la NDMA comparés à un groupe non exposé.
2. Moiseev et Benemanskij (1975b). Étude faite sur des souris mâles et femelles exposées à la NDMA comparées à un groupe non exposé.
3. Klein et collab. (1991). Quatre groupes de rats Sprague-Dawley mâles exposés à la NDMA.

⁴ Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of Health Council of the Netherlands.

1.6.2 Historique des analyses des risques cancérigènes pour les travailleurs de l'industrie du caoutchouc à travers le monde

Avant 1978, aucune étude épidémiologique n'avait été publiée sur les risques cancérigènes pour les travailleurs de l'industrie du caoutchouc. D'ailleurs, dans la monographie du CIRC publiée en 1978 et portant sur les risques cancérigènes des produits chimiques pour l'homme (IARC, 1978), les auteurs indiquaient que, même si aucune étude épidémiologique n'est disponible (et des efforts doivent être dirigés en ce sens), la NDMA doit être considérée cancérigène pour l'humain.

Cette conclusion était donc établie :

1. sur la base des études animales qui montraient clairement, chez plusieurs espèces animales, le lien entre l'exposition à la NDMA et l'augmentation de l'incidence de plusieurs types de cancers et,
2. sur la base de l'observation de similarités entre le métabolisme des nitrosamines observé dans les tissus des rongeurs avec celui des cellules humaines.

Ils classaient alors la N-nitrosodiméthylamine dans le Groupe 2A (possiblement cancérigène pour l'humain) et considéraient qu'à l'époque, les travailleurs les plus exposés œuvraient dans l'industrie du carburant de fusée et dans l'industrie des pesticides.

En 1982, un groupe de travail de CIRC publiait une évaluation des risques cancérigènes dans l'industrie du caoutchouc, soit les risques associés à tous les cancérigènes présents dans cette industrie et non seulement aux nitrosamines (IARC, 1982). Cette évaluation comprenait quelques études épidémiologiques (cohortes et cas-témoins) réalisées dans cette industrie dans divers pays : Grande-Bretagne, États-Unis, Suisse, Suède et Finlande. En tout, 33 études épidémiologiques sont citées dans le rapport du CIRC de 1982. Les études de cohortes anglaises comprenaient des travailleurs qui œuvraient dans cette industrie depuis 1911, les études américaines depuis 1940, l'étude suisse depuis 1955 et l'étude finlandaise depuis 1953. Le groupe de travail du CIRC considérait alors qu'il y avait suffisamment d'évidence pour conclure que le travail dans cette industrie puisse être associé à un accroissement du risque de cancer pour les travailleurs. Une association de cause à effet était attribuée aux leucémies et aux cancers de la vessie. Pour les cancers du poumon et de l'estomac les auteurs ne pouvaient pas exclure que des facteurs autres que ceux liés à une activité professionnelle n'en soient la cause. La force de l'évidence fut considérée insuffisante pour les cancers de la peau, de la prostate, du côlon et les lymphomes, et inadéquate pour les cancers du cerveau, de la thyroïde et du pancréas.

Les auteurs du rapport mentionnent plusieurs limites à ces études : l'absence de l'évaluation de l'exposition, l'impossibilité d'estimer l'exposition survenue au cours des décennies passées et la présence de fréquentes incongruités entre la définition des types d'emplois occupés par les travailleurs et leur exposition réelle aux agents d'intérêts et l'absence de contrôle de facteurs confondants tels le tabagisme et la diète.

Ils ajoutaient qu'il était probable que la cause des cancers observés dans l'industrie du caoutchouc soit davantage attribuable à une combinaison de plusieurs produits chimiques présents dans cette industrie plutôt qu'à une substance unique ou à une famille particulière de substances. Selon ces mêmes auteurs, la variété d'exposition à divers facteurs de risque présents en milieux professionnels et non professionnels accroît la probabilité d'effets dus à l'interaction de ces facteurs. Ils précisent que des études expérimentales ont montré le potentiel mutagène et cancérigène de plusieurs produits présents dans l'atmosphère des usines de produits en caoutchouc. Ils énumèrent les produits suivants : les huiles minérales, les extraits de noir de carbone, les fumées de vulcanisation, les composés nitrosés et amines aromatiques, certains monomères, solvants, nitrosamines et amines aromatiques, des composés de thiurames et dithiocarbamate, l'éthylenethiourea, di(2-ethylhexyl) phthalates, di(2-ethylhexyl) adipate and peroxyde d'hydrogène.

Les auteurs apportent certaines explications concernant leur décision d'attribuer un lien de cause à effet entre l'augmentation de l'incidence de certains cancers et le fait de travailler dans ce type d'industrie.

- Un excès de cancers de la vessie est clairement démontré chez les travailleurs ayant œuvré dans l'industrie du caoutchouc en Angleterre avant 1950, particulièrement dans les emplois avec une forte probabilité d'exposition aux amines aromatiques. En Angleterre, depuis le retrait, en 1949, de certains antioxydants contenant du 2-naphthylamine utilisés dans cette industrie, un déclin substantiel de cancers de la vessie a été observé.

Ces auteurs n'excluent pas que l'amélioration des pratiques d'hygiène et la conscientisation des risques de cancers dans cette industrie puissent avoir contribué à ce déclin.

- Ils estiment que l'excès de leucémie pourrait être attribuable à la présence de solvants, tel le benzène, dans ces milieux de travail.
- Ils précisent que le cancer du poumon était relié positivement à une variété d'emplois. Cependant, ils ne pouvaient les attribuer à des facteurs spécifiques se trouvant dans l'environnement des travailleurs.
- Le cancer de l'estomac, élevé dans les industries anglaises et américaines, semble être associé aux emplois situés au début des lignes de production incluant la préparation, le mixage, le moulage et l'extrusion.

En 1987, le CIRC publiait une mise à jour de l'évaluation du risque de cancers dans l'industrie du caoutchouc de 1982 (IARC, 1987 : supplément 7). Le groupe de travail maintient les degrés d'évidence établis en 1982 sur l'excès de cancers spécifiques et de causalité avec l'exposition professionnelle.

Suite à la publication du rapport du CIRC en 1982, de nombreuses études épidémiologiques portant sur le risque de cancers pour les travailleurs de l'industrie du caoutchouc à travers le monde ont été publiées. Kogevinas et collab., (1998) publiaient une revue des études épidémiologiques parues entre 1983 et 1997. Ils recensèrent 12 études de cohortes provenant de neuf pays, sept études de types cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte,

48 études de type cas-témoins dans la population générale et 23 études basées sur des données administratives réalisées dans 16 pays.

Leur analyse (Kogevinas et collab., 1998) portait sur le taux d'incidence de cancers et le taux de mortalité dus à toutes causes incluant les cancers, à toutes causes de cancers et à divers types de cancers spécifiques. Ils ont analysé séparément ces taux, d'une part, pour les études de cohortes et d'autre part, pour les études cas-témoins et administratives. Précisons que leur analyse n'est pas une méta-analyse à proprement parler. Autrement dit, ils n'ont pas suivi une démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné pour obtenir plus de précision dans les résultats.

Ils ont présenté l'étendue des risques relatifs (RR), des rapports des cotes (RC⁵), des rapports normalisés d'incidence (SIR⁶) et des rapports normalisés de mortalité (SMR⁷) observés dans les groupes d'études analysées, soit les valeurs minimales et maximales moyennes, sans préciser toutefois l'intervalle de confiance attribuable à ces valeurs. De plus, pour les études de cohortes et les études cas-témoins, ils ont indiqué, séparément le nombre d'études présentant des excès de risque et celui pour lequel il y avait absence d'excès de risque. Les auteurs justifient leur approche par le fait que l'hétérogénéité de l'exposition à l'intérieur d'une même usine et entre les usines, les différences entre les études dans la classification des expositions professionnelles (types d'emploi, types d'industrie, tâches, nombre d'années à l'emploi, etc.) et des différences dans le design des études ne permettraient pas d'accorder une grande valeur au calcul d'un risque global intégrant l'ensemble des études.

Précisons que certaines études de cohortes et de type cas-témoins citées dans cette revue sont des mises à jour d'études publiées avant 1982. Ces dernières avaient été considérées dans l'évaluation du CIRC en 1982. Nous présentons ci-dessous les conclusions de l'évaluation de Kogevinas et collab., 1998.

- L'analyse des études épidémiologiques montre que le risque est plus élevé parmi les travailleurs employés avant 1960 qu'après cette date.
- Un excès modéré du risque de cancers de la vessie, du poumon et de leucémies est observé dans une majorité d'études, et ce, dans différentes régions du monde.
- Un faible excès de cancer du larynx est observé. Les auteures précisent que le nombre de cas dans chaque étude était faible et qu'aucune étude ne présentait un excès statistiquement significatif de ce type de cancer.
- Il y a une indication d'un possible excès de lymphomes, de cancers du pancréas et du cerveau, mais il y a inconsistance entre les études. Il y a peu d'évidence d'un excès de cancers de l'estomac.

⁵ RC : rapport des cotes est traduit en anglais par *odds ratio* (OR).

⁶ SIR : *Standard incidence ratio* (abréviation utilisée en épidémiologie même dans les textes français pour décrire le rapport d'incidence normalisée).

⁷ SMR : *Standard mortality ratio* (abréviation utilisée en épidémiologie même dans les textes français pour décrire le rapport normalisé de mortalité).

- Les données sur les niveaux d'exposition en milieu de travail sont absentes dans presque toutes les études publiées. Ainsi, les auteurs concluent que l'estimation du risque de cancer attribuable à des substances spécifiques ou à un procédé spécifique dans l'industrie du caoutchouc n'est pas possible sur la base de ces études.

En 1998, le CIRC publiait une mise à jour de l'évaluation du risque de cancers dans l'industrie du caoutchouc de 1982 (IARC., 1982) et de la précédente mise à jour en 1987 (IARC, 1987). Les conclusions du CIRC quant à l'évidence du risque de cancer dans cette industrie avaient très peu changé depuis 1982.

Puisque c'est la dernière mise à jour du CIRC, nous présentons au tableau 3 les conclusions concernant le degré d'évidence d'excès de cancers et de lien de causalité.

Tableau 3 Évaluation du risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc par le CIRC Dernière mise à jour (IARC, 1998)

Degré d'évidence*	Type de cancer*	Agent causal présumé ou catégorie d'emploi
Suffisant pour l'excès d'incidence chez les travailleurs et pour une association causale avec des expositions professionnelles	Vessie	Amines aromatiques
	Leucémie	Solvants
Suffisant pour l'excès d'incidence chez les travailleurs et limité pour une association causale avec des expositions professionnelles	Estomac	Préparation, mixage et moulage Varié
	Poumon	
Limité pour l'excès d'incidence chez les travailleurs et pour une association causale avec des expositions professionnelles	Peau	Usine de pneus
Limité pour l'excès d'incidence chez les travailleurs et inadéquat pour une association causale avec des expositions professionnelles	Colon	
	Prostate	
	Lymphome	
Inadéquat pour l'excès d'incidence chez les travailleurs et pour une association causale avec des expositions professionnelles	Cerveau	
	Thyroïde	
	Pancréas	
	Œsophage	

* Le groupe de travail indique que cette liste n'implique pas que le risque de cancer soit universel dans toutes les usines de produits en caoutchouc de tous les pays ou que le degré d'évidence estimé s'applique à toutes les situations.

Jusqu'à 1998, en général, les études épidémiologiques publiées cherchaient à vérifier le lien entre l'excès de cancers spécifiques ou de mortalité par cancer et le type d'industrie (pneus, produits variés en caoutchouc), les tâches, l'année d'embauche, la durée d'emploi dans l'usine ou à une tâche particulière. Cependant, l'exposition aux divers contaminants cancérogènes contenus dans le caoutchouc n'était pas évaluée (les nitrosamines), pas plus que les facteurs confondants tels le tabagisme (sauf exception : Zhang et collab., 1989), le niveau socio-économique et les autres contaminants potentiellement cancérogènes retrouvés dans l'air ambiant de cette industrie (solvants, amiante, talc, amines aromatiques, etc.). À noter que dans l'étude de Zhang et collab., (1989), le contrôle pour le tabagisme avait conduit à réduire le risque de cancers pulmonaires observé avant ce contrôle, sans toutefois l'éliminer complètement.

Ainsi, sur la base de ces données il nous serait impossible d'établir une relation entre l'exposition aux nitrosamines et le risque de cancers. Toutefois, la connaissance de cette relation est essentielle à l'atteinte de notre objectif qui est de chercher à estimer le risque de cancer attribuable à la présence de nitrosamines dans l'air ambiant, encouru par les travailleurs œuvrant dans les entrepôts de produits en caoutchouc de l'Estrie.

Heureusement, après 1998, des chercheurs allemands ont réalisé une série d'études épidémiologiques dans le but de connaître plus en détail les facteurs de risque de cancers dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne (Weiland et collab., 1996 et 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b). Ces cinq études portent sur une même cohorte qui regroupe plus de 11 000 travailleurs œuvrant dans cinq usines de production de pneus et autres produits en caoutchouc. Cette cohorte avait été créée au début de la décennie dans le but d'amorcer une vaste investigation épidémiologique visant à mieux connaître les risques pour la santé des travailleurs œuvrant dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne. Elle a été présentée en 1996 dans un premier article en lien avec cette investigation dans laquelle Weiland et collab., (1996) expliquaient la méthodologie utilisée pour réaliser cette investigation. Dans cet article, les auteurs présentaient également le résultat d'une première analyse de risque de décès par cancers dans l'industrie allemande en lien avec des facteurs reliés au temps : année d'embauche, année de cessation d'emploi et nombre d'années écoulées entre le décès des sujets et la cessation d'emploi. Les observations des auteurs les incitaient à poursuivre l'analyse de cette cohorte dans le but de vérifier si les excès de risque observés pour certains cancers étaient reliés aux zones de travail, aux types d'emploi ou encore à la présence de contaminants spécifiques à ces milieux de travail. Notons que l'étude épidémiologique de Weiland et collab., (1996) faisaient partie de la revue épidémiologique réalisée par Kogevinas et collab. (1998) et de la mise à jour réalisée par le CIRC en 1998 dont nous avons présenté les conclusions précédemment.

Dans la poursuite de cette vaste investigation épidémiologique amorcée par Weiland et collaborateurs, quatre autres études épidémiologiques ont été publiées, soit celles de Weiland et collab., (1998); Straif et collab., (1998) et Straif et collab., (2000a et b). Les auteurs de ces études ont analysé le risque de décès par cancers spécifiques chez les travailleurs des usines allemandes en fonction de diverses catégories de tâches ou de zones de travail et en fonction de l'exposition aux nitrosamines (NDMA et NMOR) et autres

contaminants potentiellement cancérigènes (amiante, talc, noir de carbone et poussière) présents dans les milieux de travail de ces usines. Une de ces catégories concerne les travailleurs œuvrant dans les zones d'entreposage et de livraison d'usine de produits en caoutchouc, soit le type d'emploi faisant l'objet de la présente étude.

Pour toutes ces raisons, ces quatre études (Weiland et collab., 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b) feront l'objet d'une analyse détaillée dans la recherche de l'atteinte de nos objectifs. L'étude de Weiland et collab., (1996) sera également analysée puisqu'elle permet de présenter la cohorte initiale de cette vaste investigation épidémiologique et de mettre en contexte les quatre autres études.

2 MÉTHODOLOGIE

La démarche suivie pour cette analyse de risque touchant des travailleurs œuvrant dans les entrepôts de produits en caoutchouc de l'Estrie comporte trois volets.

Volet 1 : Estimation de l'exposition des travailleurs œuvrant dans les entrepôts de produits en caoutchouc de l'Estrie aux nitrosamines présentes dans l'air ambiant et comparaison avec celle de travailleurs ailleurs dans le monde.

L'exposition quotidienne moyenne et la dose cumulative des travailleurs seront estimées en se basant sur les concentrations de nitrosamines (NDMA et nitrosamines totales) mesurées dans l'air ambiant des entrepôts par les équipes de santé au travail de l'Estrie.

L'étendue des expositions quotidiennes moyennes sera exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg pc}^8$ en considérant l'étendue des concentrations mesurées (en $\mu\text{g NDMA}/\text{m}^3$ et $\mu\text{g Nitrosamines totales}/\text{m}^3$ d'air) et en assumant qu'un travailleur adulte pèse entre 70 à 90 kg pc et inhale environ 10 m^3 d'air par jour.

La dose cumulative des travailleurs sera estimée en unité $\mu\text{g nitrosamines}/\text{kg pc}/\text{années}$ en multipliant la dose quotidienne par 5 jours/semaine x 50 semaines/année x nombre d'années de travail.

Finalement, l'exposition aux nitrosamines des travailleurs dans les entrepôts des usines de l'Estrie sera comparée avec celles de travailleurs de l'industrie du caoutchouc ailleurs dans le monde pour lesquelles il existe de données dans la littérature et avec l'exposition non professionnelle au Canada.

Volet 2 : Évaluation de la cancérogénicité de la NDMA chez l'humain et si possible, détermination de la relation « dose-réponse » ou d'un seuil sans effet.

Nous considérons qu'il existe suffisamment de preuves d'un effet cancérigène des nitrosamines chez l'animal. De plus, des métabolites des nitrosamines considérés mutagènes chez l'animal étaient également présents dans les tissus d'humains exposés à ces molécules. Ainsi, dans la présente évaluation des risques de cancers chez l'humain, ces observations seront prises en considération et analysées en détail dans le but de vérifier si les résultats des études animales peuvent être transposables à l'humain. Cette évaluation comprendra les éléments suivants :

1. Analyse des études de cancers chez l'animal et analyse de la relation « doses - excès de cancers » observée suite aux expositions, par voie orale ou pulmonaire, à la NDMA.
2. Analyse de l'influence des différences pharmacocinétiques (absorption, distribution et élimination) et pharmacodynamiques (mécanismes d'action) inter-espèces de la NDMA et de ses métabolites sur le risque de cancer.

⁸ $\mu\text{g}/\text{kg pc}$: microgrammes par kilogramme de poids corporel.

3. Analyse des études épidémiologiques réalisées par les chercheurs allemands pour les raisons que nous venons d'évoquer (Weiland et collab., 1996, 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b).
4. Analyse d'une étude épidémiologique anglaise portant sur des employés embauchés après 1982 dans l'industrie du caoutchouc (Dost, Straughan et Sorahan, 2007).

Volet 3 : Estimation du risque de cancer pour les travailleurs de l'industrie.

Cette estimation du risque sera réalisée en confrontant l'exposition aux nitrosamines des travailleurs (volet 1) aux résultats obtenus dans l'analyse sur la cancérogénicité (volet 2). Nous chercherons à répondre aux questions souvent soulevées dans les analyses de risque de cancers en lien avec des substances chimiques.

1. Peut-on rejeter l'hypothèse d'un lien causal entre l'exposition aux nitrosamines et l'induction de cancers chez l'humain?
2. Si un tel lien n'était pas rejeté, quel serait le meilleur déterminant du risque de cancer associé aux nitrosamines? La dose cumulative? La fréquence de dépassements d'une certaine concentration?
3. Existe-t-il un seuil sous lequel le risque de cancers pour une exposition chronique serait nul ou négligeable, du moins non détectable avec les moyens dont nous disposons?

3 RÉSULTATS

3.1 EXPOSITION À LA NDMA

3.1.1 Exposition professionnelle aux nitrosamines recensée dans la littérature

Contrairement aux études épidémiologiques et animales, les données publiées concernant l'exposition professionnelle aux nitrosamines lors de la fabrication de produits en caoutchouc sont peu nombreuses. En effet, pour la période 1983 à 2009, seuls sept articles traitant spécifiquement d'échantillonnages de nitrosamines en milieu de travail dans divers pays ont été recensés dans la littérature. Une description sommaire de ces articles est présentée à l'annexe 1.

Diverses nitrosamines ont été échantillonnées dans ces études (NDBA, NDEA, NDMA, NMOR, NPIP, NPYR et nitrosamines totales), et les concentrations mesurées varient généralement du centième au dixième (0,01-0,1) de $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Toutefois, la NDMA, la NMOR et les nitrosamines totales sont souvent décelées à des niveaux supérieurs, pouvant atteindre quelques $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

L'analyse de ces données permet de constater qu'en général, les niveaux de NDMA et de nitrosamines totales dans l'environnement de travail des usines à travers le monde sont comparables sinon supérieurs à ceux retrouvés dans l'usine et les entrepôts de l'Estrie. À noter que certaines de ces études datent de plusieurs années et que de façon générale, les mesures ont été effectuées afin de caractériser et de réduire l'exposition aux nitrosamines générées par les divers procédés.

Ces échantillonnages ont été effectués lors de la fabrication de divers produits en caoutchouc (bandes d'étanchéité pour l'auto, courroie de transmission, pneus, tuyaux, joints d'étanchéité, etc.), mais il y avait peu de données concernant l'exposition des travailleurs œuvrant dans les entrepôts.

Un seul article de 1983 rapporte des niveaux de NDMA, mesurés au département d'entreposage et de distribution de pneus et de chambre à air, variant de 0,2 à 19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Spiegelhalder 1983).

Par ailleurs, il n'y avait pas d'article établissant un lien entre les niveaux d'exposition retrouvés dans l'industrie du caoutchouc et les effets sur la santé. Toutefois, certains articles de nature épidémiologique examinaient les effets observés en faisant référence à la durée d'exposition, au temps écoulé depuis le premier contact ou alors, mentionnaient des expositions ou des catégories d'exposition estimée à partir d'avis d'experts ou en se basant sur l'historique de l'exposition dans chaque type d'industrie.

3.1.2 Estimation de l'exposition aux nitrosamines des travailleurs œuvrant dans l'entrepôt de l'Estrie

Concentrations de NDMA et de nitrosamines totales dans l'entrepôt

Entre 2005 et 2008, l'équipe de santé au travail du CSSS du Haut-St-François a entrepris plusieurs échantillonnages de nitrosamines totales et de NDMA à divers postes de l'entrepôt. Après consultation de l'équipe du CSSS, il a été décidé de ne retenir, pour des fins d'estimation de l'exposition cumulative des travailleurs, que les prélèvements représentatifs d'une exposition professionnelle plausible.

Ainsi, 15 prélèvements individuels (préposé et cariste), 19 prélèvements ambiants (divers emplacements dans l'entrepôt, à proximité ou à l'intérieur des remorques) et cinq prélèvements ambiants (bureaux) ont été retenus dans le cadre de ce rapport. À noter que deux prélèvements de l'air extérieur effectués en 2005 et 2006 et qui sont cités ici à titre informatif, révélaient des niveaux inférieurs à la limite de détection ($< 0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$), tant pour la NDMA que pour les nitrosamines totales.

La comparaison des 34 résultats de prélèvements effectués dans l'entrepôt révèle qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats de prélèvements individuels et ambiants ($p > 0,01$; Mann-Whitney). Conséquemment, il était possible de les jumeler pour attribuer une exposition cumulative à la NDMA et aux nitrosamines totales à l'ensemble de l'entrepôt. Par contre, la comparaison de ces 34 résultats avec ceux des prélèvements effectués dans les bureaux ($n = 5$) indiquait une différence statistiquement significative : il a donc été décidé de traiter ces derniers séparément. Toutefois, comme les paramètres statistiques sont basés sur un petit nombre de résultats, l'interprétation des données doit se faire avec prudence.

Ainsi, concernant la NDMA, les résultats variaient de $0,41$ à $9,90 \mu\text{g}/\text{m}^3$, avec des moyennes arithmétiques de $0,93$ à $3,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon les fonctions ou les sites visés. Ces niveaux se situent dans l'étendue des résultats rapportés par Spiegelhalder (1983) au département d'entreposage et de distribution de pneus et de chambre à air, en Allemagne ($0,2$ à $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$). En combinant les 34 résultats, on note que la moitié se situe en bas de $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, avec une moyenne arithmétique globale de $3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (tableau 4).

Tableau 4 Résultats d'échantillonnage de NDMA à l'entrepôt de l'Estrie

Fonction ou site	Nombre de résultats	Prélèvement	Moyenne arithmétique (µg/m ³)	Moyenne géométrique (µg/m ³)	Médiane (µg/m ³)	Étendue
Préposé	7	Individuel	2,57	2,31	2,60	0,70-4,20
Cariste	8	Individuel	2,12	1,97	2,30	0,63-2,60
Divers sites dans l'entrepôt	19	Ambiant	3,75	3,16	2,80	0,70-9,90
Total des trois catégories	34		3,13	2,65	2,50	0,63-9,90
Bureau	5	Ambiant	0,93	0,80	0,67	0,41-1,60

En ce qui a trait aux nitrosamines totales, les résultats variaient de 0,46 à 11,43 µg/m³, avec des moyennes arithmétiques de 1,19 à 4,59 µg/m³, selon les fonctions ou les sites visés. En combinant les 34 résultats, on note que la moitié se situe en bas de 3,5 µg/m³, avec une moyenne arithmétique globale de 4,0 µg/m³ (tableau 5).

Tableau 5 Résultats d'échantillonnage de nitrosamines totales à l'entrepôt de l'Estrie

Fonction ou site	Nombre de résultats	Prélèvement	Moyenne arithmétique (µg/m ³)	Moyenne géométrique (µg/m ³)	Médiane (µg/m ³)	Étendue
Préposé	7	Individuel	3,43	3,06	3,85	0,88-4,83
Cariste	8	Individuel	2,89	2,59	2,82	0,74-4,63
Divers sites dans l'entrepôt	19	Ambiant	4,59	3,96	3,66	1,08-11,43
Total des trois catégories	34		3,95	3,40	3,53	0,74-11,43
Bureau	5	Ambiant	1,19	0,98	1,08	0,46-2,25

Soulignons que la NDMA représente près de 80 % des nitrosamines totales mesurées dans l'entrepôt de l'Estrie ce qui expliquerait les niveaux relativement comparables observés dans les tableaux 4 et 5.

Estimation de la dose d'exposition cumulative des travailleurs

En se basant sur les données des tableaux 4 et 5, nous pouvons estimer les doses cumulatives de NDMA et de nitrosamines totales auxquelles les travailleurs de l'entrepôt sont susceptibles d'être exposés au cours de leur carrière. Les résultats de ces estimations sont présentés au tableau 6. La dose cumulative d'exposition est exprimée en µg/kg de poids corporel (pc) et elle est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{(Concentration (en } \mu\text{g/m}^3\text{) } \times 10^* \text{ m}^3\text{/jour } \times 5 \text{ jours } \times 50 \text{ semaines } \times \text{ nb d'années de travail) } / 80 \text{ kg}$$

* Volume d'air inhalé en moyenne par jour par un adulte dont le poids se situe entre 70 et 90 kg (exprimé en m³).

Ainsi, en excluant les employés de bureau, les doses d'exposition quotidienne à la NDMA des travailleurs de l'entrepôt de l'Estrie varient de 0,27 à 0,47 µg/kg pc, et de 0,36 à 0,57 µg/kg pc pour les nitrosamines totales (tableau 6).

Tableau 6 Doses d'exposition cumulative à la NDMA et aux nitrosamines totales des travailleurs à l'entrepôt de l'Estrie

Fonction ou site	N	MA* (µg/m ³)	Par jour (µg/kg pc)	Par année (µg/kg pc)	Pendant 10 ans (µg/kg pc)	Pendant 45 ans (µg/kg pc)
NDMA						
Préposé	7	2,57	0,32	80,31	803,10	3 613,95
Cariste	8	2,12	0,27	66,25	662,50	2 981,25
Divers sites dans l'entrepôt	19	3,75	0,47	117,19	1 171,90	5 273,55
Total des trois catégories	34	3,13	0,39	97,81	978,10	4 401,45
Bureaux	5	0,93	0,12	29,06	290,60	1 307,70
Nitrosamines totales						
Préposé	7	3,43	0,43	107,19	1 071,90	4 823,55
Cariste	8	2,89	0,36	90,31	903,10	4 063,95
Divers sites dans l'entrepôt	19	4,59	0,57	143,44	1 434,40	6 454,80
Total des trois catégories	34	3,95	0,49	123,44	1 234,40	5 554,80
Bureaux	5	1,19	0,15	37,19	371,90	1 673,55

* Moyenne arithmétique des mesures prises en poste fixe ou personnel.

3.1.3 Exposition non professionnelle à la NDMA au Canada

En septembre 2001, Santé Canada et Environnement Canada publiaient conjointement dans le cadre de la Loi canadienne sur la Protection de l'Environnement LCPE (1999), sur la liste des substances d'intérêt prioritaires, un rapport d'évaluation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la nitrosamine généralement retrouvée en plus grande quantité comme

contaminant de l'environnement. Ils rapportaient une faible teneur du NDMA dans l'air, dans l'eau et dans les sols, excepté au voisinage des secteurs industriels, tels que les usines de fabrication de pesticides, de pneus d'automobiles et d'alkylamines. Ils estimaient qu'au Canada, l'exposition quotidienne moyenne à la NDMA d'une personne adulte est environ 0,01 µg/kg pc par la nourriture et l'eau de consommation, excluant l'apport de la consommation de bière et de la fumée de cigarette (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999). Notons tout de même que l'exposition au NDMA dans l'air de l'environnement d'un fumeur est estimée à 0,05 µg/kg pc/jour et qu'un fumeur adulte consommant 20 cigarettes par jour s'exposerait à une dose allant jusqu'à 0,08 µg/kg pc/jour (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999). Ces expositions non professionnelles sont donc bien inférieures à celles estimées pour les employés de bureau et les travailleurs de l'entrepôt à l'étude où l'on obtenait, selon le cas, des doses quotidiennes moyennes en NDMA variant de 0,12 à 0,47 µg/kg pc/jour (tableau 6).

3.2 ANALYSE DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ DE LA NDMA

3.2.1 Analyse des études expérimentales

Étude de cancers chez les animaux exposés chroniquement par voie orale

Peto et collab., 1991a et b

Des groupes de 60 rats Colworth mâles et femelles ont été exposés durant toute leur vie (survie médiane moyenne approximativement 2,5 ans) à 15 doses de NDMA variant de 1 à 653 µg/kg pc (administrées dans l'eau à des concentrations variant entre 0,033 à 16,896 ppm de NDMA ou NDEA). Le nombre de tumeurs observées a été comparé à celui observé chez le groupe contrôle comprenant 120 rats mâles et femelles. L'étude a porté sur un total de 4 080 rats. Les deux études se basent sur la même expérimentation. La différence entre les deux réside dans la durée du suivi de l'expérience et le type d'analyse des résultats analysés.

Les auteurs ont étudié séparément le risque d'excès de cancers associé à l'exposition à la NDMA ou à la NDEA. Ils ont également étudié le taux de survie des animaux en fonction de la dose d'exposition. Précisons qu'à notre avis, cette étude expérimentale est de grande qualité sur le plan méthodologique, au niveau de sa réalisation et de l'analyse des données. Elle porte sur plusieurs doses, sur plusieurs animaux par dose, tous les types de cancers ont été analysés en prenant soin de tenir compte des taux de cancers observés et attendus chez le groupe exposé. Le suivi des rats fut effectué jusqu'à leur mort naturelle, soit sur une période allant dans certains cas à plus de 3,5 ans. À noter qu'en général, les rats sont sacrifiés après 2 ans de vie dans les études expérimentales reliées au cancer. Ceci a pour conséquence de ne pas pouvoir observer l'augmentation naturelle du taux de décès par cancers dans les derniers mois de vie. Pourtant, à l'instar des cancers observés chez l'humain en fonction de l'âge, ce taux augmente très rapidement chez l'animal en fin de vie.

Résultats

Les auteurs ont noté une association entre l'augmentation de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes du foie et des organes associés (cholédoque et vésicule biliaire) et l'accroissement des doses de NDMA et NDEA. De plus, la NDEA était également associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs de l'œsophage, alors que la NDMA n'affectait pas cet organe. Des tests de tendance entre la dose et le nombre d'animaux affectés par divers types de lésions, touchant d'autres organes ou tissus (tumeurs bénignes et malignes) suggèrent un lien entre l'augmentation de la dose de NDMA et l'augmentation de l'incidence de tumeurs affectant le poumon, la peau et les tissus des systèmes lymphatique et hématopoïétique. Contrairement aux tumeurs du foie, dans le cas de ces tissus et organes, les auteurs n'excluent pas l'effet du hasard pour ces observations, ceci à cause de la faible relation observée.

Puisque notre étude porte surtout sur la NDMA pour les raisons évoquées dans l'introduction, nous n'analyserons que les données en lien avec cette molécule. Nous présentons au tableau 7, le résultat des observations de Peto et collab. (1991a) en rapport avec les cancers du foie.

Tableau 7 Relation dose-réponse pour néoplasmes fatals du foie chez des rats mâles et femelles groupes contrôles et exposés au NDMA (tiré de Peto et collab. 1991 a)

Groupe de traitement	NDMA (ppm)	Mâles			Femelles		
		Dose (µg/jour/kg)	Décès observés (O)	Ratio (O/E*)	Dose (µg/jour/kg)	Décès observés (O)	Ratio (O/E)
1	0	0	1	0,01	0	1	0,01
2	0,033	1	1	0,04	2	1	0,03
3	0,066	3	3	0,13	5	0	0,00
4	0,132	5	3	0,14	10	2	0,07
5	0,264	11	3	0,14	19	3	0,10
6	0,528	22	3	0,13	38	5	0,17
7	1,056	44	5	0,24	96	5	0,16
8	1,584	67	3	0,14	115	27	1,10
9	2,112	87	13	0,60	153	33	1,30
10	2,640	109	27	1,60	191	44	2,10
11	3,168	131	33	1,90	229	48	2,50
12	4,224	174	36	2,50	306	53	3,30
13	5,280	218	46	4,40	382	52	4,60
14	6,336	261	49	5,20	459	51	4,90
15	8,448	348	55	8,60	612	55	10,00
16	16,896	697	59	34,50	1224	58	30,80
Total			340	1,00		438	1,00

* taux de décès par néoplasmes du foie observés chez les exposés par rapport à celui attendu chez les non exposés.

À l'analyse des données du tableau 7, on note une augmentation du risque de cancers du foie (observés/attendus) à partir de la dose quotidienne de 109 µg NDMA/kg pc chez les rats mâles et de 115 µg NDMA/kg pc chez les rats femelles.

Dans le tableau 8 nous calculons la dose cumulative durant des périodes de 1 année et 2,5 années d'exposition aux doses correspondant aux NOAEL et LOAEL observés chez ces animaux pour le cancer du foie. À noter que selon la dose, le taux de survie des rats variaient de 1 année (groupe de rats numéro 10) à 2,5 ans (groupe de rats numéro 7).

Tableau 8 Dose cumulative d'exposition par voie orale des rats mâles et femelles calculées sur la base des expositions à la NDMA des groupes de rats 7 à 10 des études de Peto (1991 a et b)

Groupes de rats exposés à des doses critiques	Concentration (ppm)	Par jour (µg/kg pc)		Par année (µg/kg pc)		Pendant 2,5 ans (µg/kg pc)	
		mâle	femelle	mâle	femelle	mâle	femelle
7	1,056	44	96	9 108,0	19 872,0	22 770,0	49 680,0
8	1,584	67	115	13 869,0	23 805,0	34 672,5	59 512,5
9	2,112	87	153	18 009,0	31 671,0	45 022,5	79 177,5
10	2,640	109	191	22 563,0	39 537,0	56 407,5	98 842,5

En comparant les doses cumulatives des travailleurs de l'industrie du caoutchouc de l'Estrie présentées au tableau 6 avec celles du tableau 8, on en note que les doses quotidiennes et annuelles des travailleurs sont environ 100 fois inférieures à celles des rats pour lesquels on note un excès de cancers du foie dans les études de Peto (1991 a et b).

Les études de Peto (1991 a et b) ont servi de base à plusieurs organismes pour estimer le risque de cancers chez l'humain en extrapolant, par modélisation mathématique, les données pour les cancers du foie observées chez les rats Colworth. Généralement, avec ces approches, les doses quotidiennes estimées pour induire chez l'humain un excès de risque de l'ordre de 1 par 100 000 et 1 par 1 000 000 sont très faibles (EPA, 1988; Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 1999; Fitzgerald, 2007). Par exemple, pour la NDMA, l'EPA-USA (EPA, 1988) estime cette dose à risque à $7 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un excès de risque de 1 par 100 000 et à $7 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un excès de risque de 1 par 1 000 000.

Les rats Cosworth sont très sensibles aux cancers du foie. En effet, le taux de cancers chez le groupe contrôle dans l'étude de Peto, (1991) est environ de 30 %. Chez l'humain, en Amérique du Nord, les taux respectifs de cancers primaires du foie (l'hépatocarcinome)⁹ chez l'homme et chez la femme sont respectivement de 5,3 et de 1,9/100 000 (Lambert, 2009).

Ce qui soulève un questionnement sur l'utilisation de ces rats comme modèle pour l'humain, en rapport avec le risque de cancer du foie.

Études de cancers chez les animaux exposés chroniquement par inhalation

Moiseev et Benemanskij, 1975 (a et b)

1. Moiseev et Benemanskij, 1975a

Cette étude a été réalisée avec des rats Wistar mâles et femelles. Un groupe de 87 rats exposés pendant 25 mois à la dose de 50 µg NDMA/kg pc/j et un groupe de 61 rats exposés à la dose de 200 µg NDMA/kg pc/j ont été comparés à un groupe de 77 rats non exposés.

Résultats :

- Dose de 50 µg NDMA/kg pc/j : aucun excès de cancers n'a été observé par rapport au groupe contrôle.
- Dose de 200 µg NDMA/kg pc/j :
 - Cancer du poumon : groupe exposé, 12/61 et groupe contrôle, 5/77
 - Cancer du foie : groupe exposé, 12/61 et groupe contrôle, 3/77
 - Cancer du rein : groupe exposé, 32/61 et groupe contrôle, 2/77

2. Moiseev et Benemanskij, 1975 b

Cette étude a été réalisée avec souris mâles et femelles. Un groupe de 77 souris exposées pendant 17 mois à la dose de 50 µg NDMA/kg pc/j et un groupe de 101 souris exposées à la dose de 200 µg NDMA/kg pc/j ont été comparés à un groupe de 81 souris non exposées.

Résultats :

- Dose de 50 µg NDMA/kg pc/j : aucun excès de cancers n'a été observé par rapport au groupe contrôle.
- Dose de 200 µg NDMA/kg pc/j :
 - Cancer du poumon : groupe exposé, 19/101 et groupe contrôle, 3/81
 - Cancer du foie : groupe exposé, 6/101 et groupe contrôle, 0/81
 - Cancer du rein : groupe exposé, 4/101 et groupe contrôle, 0/81

⁹ La principale cause de l'hépatocarcinome chez l'humain est l'infection chronique par les virus de l'hépatite B (virus HBV) et C (virus HCV). Dans le monde, environ 350 millions de personnes sont infectées par le virus HBV et 170 millions par le virus HCV. Les hépatocarcinomes attribuables au virus HBV sont fréquents en Asie, en Grèce et dans tous les pays d'Afrique sauf l'Égypte. Les cas attribuables au virus HCV sont fréquents au Japon, en Égypte, en Italie, en Espagne. Les autres causes importantes de l'hépatocarcinome sont la consommation excessive d'alcool dans les pays développés et l'aflatoxine dans les pays tropicaux.

Étude de Klein et collab. (1991)

Klein et collab., (1991) ont exposé quatre groupes de 36 rats Sprague-Dawley mâles quatre fois par semaine, à des concentrations de 0, 120, 600 et 3 000 µg/m³ de NDMA, 4-5 h/jour pendant 207 jours à partir de la 8^e semaine après la naissance. Les doses moyennes d'exposition quotidienne ont été estimées respectivement à 0, 10, 40 et 180 µg/kg pc/j. Lors de l'observation macroscopique ou la palpation des tumeurs, les rats étaient sacrifiés, sinon ils les laissaient vivre jusqu'à ce que mort s'ensuive avant de pratiquer une nécropsie. Les auteurs indiquent que les tumeurs nasales étaient les principales tumeurs observées. Ils ont analysé en détail ces tumeurs sur le plan histopathologique et au moment de leur apparition clinique. Toutefois, ils ne font aucune mention d'autres types de tumeurs qui auraient été observées dans cette étude.

Tableau 9 Observations histopathologiques chez le rat après exposition chronique par inhalation à la NDMA : tumeurs nasales (tiré et adapté de Klein et collab., 1991)

Observations	Traitement à la NDMA			
	0 ppm ^(a) (0 µg/m ³) ^(b) (0 µg/kg/j) ^(c)	0.04 ppm (120 µg/m ³) (10 µg/kg/j)	0.2 ppm (600 µg/m ³) (45 µg/kg/j)	1.0 ppm (3 000 µg/m ³) (180 µg/kg/j)
Nb rats porteurs d'au moins une tumeur (bénigne ou maligne)	0/36 (0 %)	13/36 (36 %)	31/36 (86 %)	19/36 (53 %)
Esthioneuroblastome		2 (671)^(d)	2 (562)	9 (320)
Tumeur mucuépidermoïde (bénigne)		11 (770)	30 (662)	7 (491)
(maligne : carcinome)			2 (498)	3 (498)
Carcinome à cellules squameuses				1 (398)
Sarcome neurogénique				1 (454)
Sarcome ostéogénique				2 (510)
Doses cumulatives sur 207 jours d'exposition (mg/kg)	0	2	7,8 - 8,0	20 - 37

^(a) concentration en NDMA dans l'air exprimée en parties par million.

^(b) concentration en NDMA dans l'air exprimée en µg NDMA/m³ d'air inhalé.

^(c) dose moyenne quotidienne exprimée en µg NDMA/kg de poids corporel/jour.

^(d) Les valeurs entre parenthèses correspondent à la médiane (en jours) de l'âge des rats lors de l'apparition des tumeurs.

À l'analyse du tableau 9 on constate que dès la première dose d'exposition à la NDMA (10 µg/kg/j), 13 rats sont porteurs de tumeurs sur 36 exposés par rapport à 0 cas chez les contrôles. Parmi les 13 rats affectés, 11 sont porteurs de tumeurs bénignes, deux rats sont porteurs d'un carcinome des tissus mucuépidermoïdes et deux d'un esthioneuroblastome (cancer). Notons que certains rats étaient porteurs de plus d'une tumeur.

Malheureusement, contrairement à l'étude de Peto et collab. (1991) dont les rats étaient exposés à des doses par voie orale allant jusqu'à un minimum de 1 µg/kg/j, dans l'étude de Klein et collab. (1991), on ne peut pas se prononcer sur la relation « doses administrées par voie respiratoire-excès de cancers » pour des doses inférieures à 10 µg/kg/j. Toutefois, à en juger par la réponse à cette dose (13 rats porteurs de tumeurs sur 36 rats exposés), la probabilité d'un excès pour des doses plus faibles est très élevée.

L'incidence de rats porteurs de tumeurs augmente significativement à la dose moyenne de 40 µg/kg/j (31/36) et diminue à la dose de 180 µg/kg/j (19/36). Cette diminution s'explique par le fait que le taux de survie de ce dernier groupe était diminué de neuf mois par rapport au taux de survie du groupe contrôle, suggérant la survenue de décès par intoxication avant l'induction de nouvelles tumeurs. Précisons que le taux de survie du groupe de rats exposés à la dose moyenne de 10 µg/kg/j était de deux mois supérieurs au groupe contrôle.

On note une dichotomie entre les observations de Moiseev et Benemanskij (1975 a et b) et celles de Klein et collab. (1991). En effet, Moiseev et Benemanskij (1975 a et b) n'observaient aucune augmentation de décès par cancers à la dose de 50 µg/kg/j alors que, même à la dose de 10 µg/kg/j, Klein et collab. (1991) observent une augmentation significative de décès par cancers des voies nasales. Moiseev et Benemanskij (1975 a et b) exposèrent des rats Wistar alors que Klein et collab. (1991) utilisèrent des rats Sprague-Dawley. Cette observation nous amène à soulever l'hypothèse que les tissus nasaux des rats Sprague-Dawley sont plus hypersensibles à la NDMA que les rats Wistar. Hadley et collab. (1983) ont montré que la capacité de biotransformation des substances toxiques dans la muqueuse nasale varie significativement d'une espèce à l'autre. Un autre facteur qui pourrait expliquer, du moins en partie, les différences observées entre ces études est l'âge de survenue des cancers. Dans les études de Moiseev et Benemanskij. (1975 a et b), les rats étaient sacrifiés à l'âge de 2 ans alors que dans l'étude de Klein et collab. (1991), ils les laissaient vivre jusqu'à ce que mort s'ensuive. Évidemment, certains cancers apparaissaient après l'âge de 2 ans même si l'exposition avait cessé. Cependant, ceci n'explique pas tout puisqu'à la dose de 40 µg/kg/j les premiers cancers sont apparus avant l'âge de 2 ans, soit entre le 498^e jour et le 662^e jour, selon le type de cancer (voir tableau 9).

Jeffrey et collab. (2006) indiquent que, dans les études où l'activité de biotransformation des rongeurs et des humains est comparée, celle-ci est généralement beaucoup plus importante chez les rongeurs. De plus, les enzymes et co-enzymes (par exemple, le type de cytochromes P450) impliqués sont souvent différents. Les cancers des voies nasales sont rares chez l'humain. En effet, selon Bhattacharyya (2002), les tumeurs de la cavité nasale et des sinus paranasaux représenteraient moins de 0,5 % de tous les cancers invasifs chez l'humain, les plus fréquents étant les papillomes et les cancers à cellules squameuses. Dans l'industrie du caoutchouc, notons qu'aucune étude épidémiologique ne mentionne un accroissement des cancers nasaux.

3.2.2 Analyse de l'influence des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inter-espèces de la NDMA sur le risque de cancer

Analyse de la pharmacocinétique

Absorption de la NDMA

1. Absorption orale

La cinétique de la NDMA a été étudiée chez le rat, le porc et le chien (race Beagle). Dans le tableau 10, nous présentons une synthèse des principales observations en lien avec la cinétique de la NDMA chez ces espèces.

Tableau 10 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la NDMA chez le rat, le porc et le chien

Espèce	Doses utilisées	Absorption v. orale	Clairance (ml/min/kg)	Élimination (demi-vie)
Rat ^a	0,15-03 mg/kg	8 %	39,0	10 min
Porc ^b	1,0-5,0 mg/kg	67 %	65,8	28 min
Chien ^b	1,0-5,0 mg/kg	93 %	43,3	73 min

^a Mico B.A et collab., 1985.

^b Gombar CT et collab., 1987, 1988.

On constate que le niveau de biodisponibilité de la NDMA par voie orale varie significativement entre les espèces. Selon Gombar CT et collab., 1988, elle augmenterait chez les espèces de mammifères les plus évoluées, suggérant que chez l'humain, elle serait plus élevée que chez le cochon et le chien. Cette observation a une grande importance en analyse de risque lorsque l'on compare les résultats d'études de cancers réalisées chez diverses espèces animales avec les résultats des études épidémiologiques. Par exemple, si la dose cumulative absorbée nécessaire pour induire un pourcentage équivalent de cancer du foie chez le rat était identique à celle chez le chien, cela signifierait que le rat devrait être exposé à une dose 11,6 (93 %/8 %) fois plus élevée que celle du chien pour atteindre de niveau de risque.

2. Absorption par inhalation

Klein et Schmezer, (1984) ont étudié le degré d'absorption par inhalation chez des rats Sprague-Dawley femelles de quatre molécules de nitrosamines, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), la N-nitrosopyrrolidine (NPyr) et la N-nitrosomorpholine (NMOR). Sur la base de la différence entre la quantité de nitrosamines inhalée et celle exhalée, ils estimèrent l'absorption par inhalation à environ 70 %. Chez l'humain, considérant les espaces morts dans le poumon, la fraction d'absorption moyenne devrait être du même ordre que chez le rat. Par exemple, la fraction d'absorption par inhalation, mesurée chez des volontaires exposés par inhalation au méthanol, est de l'ordre de 79 % (Sidebec et collab. (1981) (le méthanol possède des caractéristiques chimiques semblables à celles de la NDMA sur le plan de sa solubilité dans l'eau et sa volatilité dans l'air).

Distribution de la NDMA dans l'organisme des mammifères

La NDMA est miscible dans l'eau et possède un faible coefficient de partition octanol/eau (log K_{oe} de -0,57), sa fraction de stockage dans les tissus adipeux est faible. Sur le plan pharmacocinétique, les molécules non ionisées, de faible poids moléculaire et solubles dans l'eau ont tendance à traverser librement les membranes biologiques et se distribuer dans les liquides de l'organisme, soit dans les organes et tissus hautement vascularisés et dans le liquide extravasculaire. On s'attend donc à un tel comportement pour la NDMA.

Aucune étude de distribution de la NDMA ou de ses métabolites n'a été réalisée chez l'humain. Cependant, les études suivantes réalisées chez l'animal, exposé par voie intraveineuse et orale, viennent confirmer cette distribution dans les liquides de tous les tissus de l'organisme des mammifères.

- Chez la souris, de la radioactivité a été détectée 15 minutes après l'administration d'une dose intraveineuse de ^{14}C -NDMA. Elle était plus élevée dans le foie, les poumons et les reins, suggérant la présence de métabolites liés à des macromolécules dans ces tissus. (Johansson and Tjalve 1978; Daugherty and Clapp 1976).
- Chez des rats exposés à une dose orale de 5 mg NDMA/kg/jour pendant 4 semaines et sacrifiés par la suite, Anderson et collab. (1986) rapportent la présence de NDMA dans le sang, le foie, les reins, les poumons et le cerveau.
- Chez des hamsters Syrian en gestation, deux heures après avoir reçu une dose sous-cutanée de 12,5 mg/kg, la NDMA a été détectée dans le sang maternel, le placenta, le liquide amniotique et le fœtus (Althoff et collab. 1977).

Aucune étude de distribution de la NDMA et de ses métabolites n'a été réalisée suite à une exposition par inhalation chez l'animal ou l'humain.

Élimination

Suite à une dose intraveineuse de 0,5 ou 1 mg/kg pc administrée aux chiens Beagle, Gombar et collab., 1987, ont observé que l'élimination de la NDMA était rapide et se produisait en deux phases. Durant la première phase, la concentration sanguine diminuait avec une demi-vie de 19 minutes et lors de la seconde phase avec une demi-vie de 73 minutes. À la dose de 5 mg/kg pc par voie orale (fraction d'absorption 93 %), l'allure de la cinétique sanguine faisait apparaître de façon claire une saturation du métabolisme de la NDMA. La NDMA est éliminée dans l'urine sous forme de métabolites et en faible partie inchangée et par la voie pulmonaire sous forme de dioxyde de carbone résultant de la dégradation du formaldéhyde formé par biotransformation de la NDMA.

D'un point de vue toxicologique, un tel taux d'élimination (demi-vie courte) implique que la NDMA ne s'accumulera pas dans l'organisme suite à une exposition répétée quotidiennement sur de longues périodes.

Les observations de Gombar et collab., 1987 montrent une saturation du métabolisme de la NDMA au-delà de la dose de 1 mg/kg pc. Avec l'hypothèse que le risque d'induction de cancers serait lié aux métabolites du NDMA, les auteurs concluent qu'au-delà de cette dose,

les effets cancérigènes n'augmenteraient pas à un taux proportionnel à l'augmentation de la dose.

En milieu de travail, aux concentrations en NDMA normalement observées dans l'air (de quelques $\mu\text{g}/\text{m}^3$), il n'y aura pas de saturation du métabolisme des molécules de NDMA chez l'humain.

Analyse de la pharmacodynamique. Biotransformation et mécanismes d'action

Voies de biotransformation de la NDMA

La biotransformation de la NDMA a été étudiée *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Cette biotransformation est présentée de façon schématique dans la Figure 2.

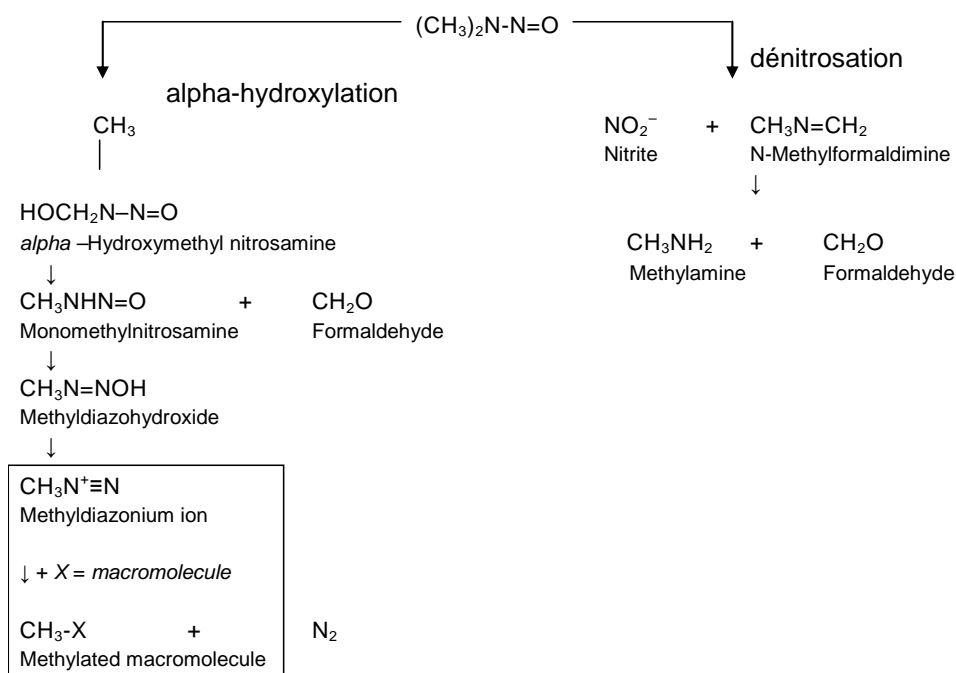


Figure 2 Métabolisme de la NDMA (tirée de Liteplo R.G., 2002)

La biotransformation emprunte deux voies métaboliques distinctes : une voie induisant une hydroxylation de la NDMA et l'autre une dénitrosation (Liteplo R.G., 2002; Meek M.E., 2002). Ces deux voies débuteraient par une molécule commune, la $\text{CH}_3(\text{CH}_2)\text{N}-\text{N}=\text{O}$, résultant de la biotransformation de NDMA par un mécanisme dépendant du cytochrome P450 2E1 (Meskar et collab., 2000).

Il existe un consensus dans la communauté scientifique selon lequel les effets cancérigènes de la NDMA seraient causés par certains de ses métabolites plutôt que par la NDMA elle-même (Boucheron et collab., 1987; EPA, 1988; ASTR, 1989; Deal et collab., 1989; Belinski et collab., 1990). Ce métabolisme existerait principalement dans le foie, dans les reins et les poumons.

Le métabolisme de la NDMA qui emprunte la voie d'hydroxylation produit un agent méthylant, le méthyldiazonium-ion (Bamborschke et collab. 1983; O'Connor et collab. 1982; Pegg et collab. 1981; Pegg and Hui 1978; Stumpf et collab. 1979). Cet agent méthylant formerait des adduits avec l'ADN dont certains induiraient des altérations génétiques (mutations et fragmentations de chromosomes) à l'origine de ces cellules cancéreuses (Lotlikar et collab. 1975; Czygan et collab. 1973).

La dénitrosation est considérée comme la voie de désactivation du potentiel cancérigène de la NDMA (Keefer et collab., 1987). Chez le rat, la proportion de molécules de NDMA métabolisées via la voie de dénitrosation serait significative : environ 21,3 % selon Streeter et collab. (1990) et 29 % selon Burak et collab., (1991).

Ainsi, en théorie, le risque de cancer est fonction de l'importance relative de la voie d'hydroxylation dans le métabolisme total de la NDMA. Chez l'humain, ces proportions ne sont pas connues, toutefois la mesure de la méthylamine dans l'urine démontre l'existence de cette voie.

Mécanisme d'action de l'effet cancérigène de la NDMA

La méthylation de l'ADN par la NDMA a fait l'objet de plusieurs recherches (Bamborschke et collab. 1983; O'Connor et collab. 1982; Pegg et collab. 1981; Pegg and Hui 1978; Stumpf et collab. 1979). Elle se produit en plusieurs positions sur la molécule d'ADN incluant les positions N^1 , N^3 ou N^7 de la deoxyadenosine, N^3 , N^7 ou O^6 de la deoxyguanosine, N^3 de la deoxycytidine et O^2 ou O^4 de la thymidine et ont tendance à former des adduits avec l'ADN. Dans la littérature, les adduits sont nommés en fonction de la position du groupement méthyle, résultat de la méthylation, et de la base sur laquelle elle se produit. Par exemple, l'adduit résultant de la méthylation de la deoxyadenosine en position N^7 se nomme adduits N^7 -adénosine ou celui résultant de la méthylation de la deoxyguanosine en position O^6 se nommera adduit O^6 -méthylguanine, etc.

Le principal adduit formé est la N^7 -méthylguanine. Il représenterait environ 65 % de tous les composés d'adduits formés suite à une exposition à la NDMA. L'adduit O^6 -méthylguanine représenterait environ 7 % de tous les adduits formés. Parmi les autres adduits formés en plus faibles quantités, mentionnons la N^3 -méthyladénine et la O^4 -méthylthymine.

Parmi tous ces adduits, les adduits O^6 -méthylguanine et O^4 -méthylthymine retiennent l'attention des chercheurs (Bamborschke et collab. 1983; O'Connor et collab. 1982; Pegg et collab. 1981; Pegg and Hui 1978; Stumpf et collab. 1979). Il a été démontré *in vitro* qu'ils causent la fragmentation de molécules d'ADN.

Des études in vitro ont montré que plusieurs tissus humains peuvent métaboliser la NDMA (foie, reins, poumons, cerveau). Les cellules humaines métabolisent les nitrosamines d'une façon semblable à celle observée dans les cellules animales. Dans les lymphocytes humains, on détecte les mêmes adduits ADN que ceux observés dans les études expérimentales animales (Donaven Reh. 2000).

C'est l'observation *in vitro* et *in vivo* d'une association entre le taux de mutation de l'ADN et la présence d'adduits O⁶-méthylguanine chez plusieurs espèces animales exposées à la NDMA qui a amené des chercheurs à vérifier si un tel lien existait chez l'humain (Donaven Reh et collab., 2000; Oesch et Klein, 1992).

Précisons que la formation d'adduits spécifiques avec l'ADN dans une cellule est accompagnée de l'induction d'enzymes de réparation de ces mêmes adduits ou d'une même famille d'adduits et ce, en principe dans tous les types de cellules affectées. Ainsi, la formation d'adduits O⁶-méthylguanine provoque l'induction des enzymes de réparation O⁶-alkylguanine-ADN alkyltransferase (AGT).

La formation de ces adduits peut également être causée par des nitrosamines autres que la NDMA, qu'elles soient d'origine endogène ou exogène, et par toutes les substances chimiques qui peuvent produire une méthylation de l'ADN, et ceci est vrai pour les autres types d'adduits énumérés plus haut. Ceci rend très difficile l'analyse d'un lien entre l'exposition à un agent spécifique et la concentration de ces adduits dans certaines cellules de l'organisme (exemple les lymphocytes facilement accessibles dans le sang).

Par exemple, Doneven Reh et collab. (2000) ont vérifié s'il y avait une association entre l'exposition aux nitrosamines dans une industrie de fabrication de joints d'étanchéité en caoutchouc pour automobile et la concentration d'adduits N⁷-méthylguanine, O⁶-méthylguanine et l'enzyme de réparation AGT présents dans les lymphocytes sanguins de 85 travailleurs.

Ils ont réparti les travailleurs en 5 catégories d'exposition aux nitrosamines totales : 17 sujets dans la catégorie I ($4,44 \pm 2,15 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 15 sujets dans la catégorie II ($2,97 \pm 1,16 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 20 sujets dans la catégorie III ($2,32 \pm 1,37 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 12 sujets dans la catégorie IV ($0,67 \pm 0,69 \mu\text{g}/\text{m}^3$) et 21 sujets dans le groupe contrôle, la catégorie V (concentration non détectable).

- La concentration d'adduits N⁷-méthylguanine était la plus élevée dans tous les groupes, toutefois, aucune différence significative ne fut détectée entre les groupes après contrôle de l'âge. Dans chacun des groupes, la concentration variait grandement entre les individus (ex : dans le groupe contrôle, elle variait de 0,1 à 128,2 adduits par 10⁷ bases deoxyguanosine d'ADN).
- Aucune différence de la concentration moyenne en enzymes de réparation AGT entre les groupes n'a été observée.

Concernant les adduits O⁶-méthylguanine, sur 78 tests effectués, seulement 38 étaient positifs. La concentration variait de non détectable à 12,7 par 10⁷ bases deoxyguanosine d'ADN. En réalisant un test statistique non paramétrique, ils ont noté une association positive entre la concentration dans l'air en nitrosamines totales et la proportion de tests positifs par catégorie. Entre les trois premières catégories, le résultat était quasi identique (environ 60 % de positifs) alors que dans les deux dernières catégories les pourcentages étaient respectivement de 40 % et 30 %. Sur l'observation de ces résultats, les auteurs concluent

que la démonstration de cette association fournissait une preuve de plus sur un lien possible entre la présence d'adduits O⁶-méthylguanine et le cancer.

Commentaires en lien avec l'article de Doneven Reh et collab. (2000)

Les auteurs n'ont pas procédé à des contrôles pour des facteurs confondants, tels le tabagisme et l'alimentation, facteurs très importants en matière de risque de cancers. Il aurait été intéressant de contrôler ces facteurs pour vérifier s'ils avaient un effet sur la production d'adduits. De plus, les auteurs ne fournissent pas de données sur la distribution de la concentration des adduits O⁶-méthylguanine par catégories, ils comparent seulement le taux de dépassement du seuil de détection de la mesure des adduits. Pourtant, il aurait été intéressant de voir si, parmi les groupes les plus exposés (groupes I et II), la moyenne de valeurs des concentrations détectées au-delà du seuil de détection était significativement plus élevée que celle des groupes moins exposés (groupes III et IV).

Dans ce type d'étude, la mesure de l'enzyme de réparation d'adduits causées par la O⁶-méthylguanine, l'enzyme O⁶-méthylguanine ADN-alkylthyltransférase (AGT), repose sur l'hypothèse selon laquelle il jouerait un rôle critique dans la possibilité de développer une tumeur suite à l'exposition au NDMA. Or, dans l'étude de Doneven Reh et collab. (2000), il n'y avait pas de différence significative de la concentration moyenne en AGT entre les groupes. Cependant, l'étendue de la variabilité interindividuelle variait d'un facteur de plus de 1 000 dans chaque groupe. Est-ce que cela signifierait que certains individus seraient 1 000 fois plus susceptibles que d'autres de contracter un cancer? Il semble que bien d'autres facteurs viennent moduler la réponse individuelle chez les mammifères exposés à des agents potentiellement cancérigènes. Nous en énumérons quelques-uns ci-dessous :

- Camus et collab. (1990) ont montré que la composition du régime alimentaire joue un rôle sur le taux de méthylation de l'ADN par la NDMA dans le foie des rats. En effet, la concentration de O⁶-méthylguanine dans le foie était six fois plus élevée chez les rats ayant reçu de la NDMA incorporée pendant six semaines dans un régime riche en gras que chez ceux ayant reçu la même dose de NDMA dans un régime faible en gras.
- Meskar A. et collab., (2000) ont observé que dans les hépatocytes provenant de sujets alcooliques, l'activité des cytochromes P450 2E1 impliqués dans le métabolisme d'hydroxylation de la NDMA était multipliée par un facteur allant de trois à cinq fois, ce qui en théorie augmenterait la formation de la O⁶-méthylguanine.

Il faut donc être très prudent en interprétant les données de cette étude. Il faut se rappeler, que la cancérogenèse est le résultat d'un processus de type stochastique, c'est-à-dire que les changements physiologiques qui causent un tel problème de santé (mutations) sont principalement le fait du hasard. En effet, même si certaines personnes présentent des caractéristiques qui les rendent plus susceptibles génétiquement de souffrir d'un cancer, en partie à cause de différences dans l'activation, la suppression ou la réparation de l'ADN, les mutations qui surviendraient sur des sites génétiques spécifiques nécessaires pour induire un cancer seraient le résultat du hasard. Ainsi, contrairement à la plupart des effets non cancérigènes, chez deux sujets également exposés à une

substance cancérogène et ayant un même degré de susceptibilité génétique, un cancer pourrait survenir chez une personne et être absent chez une autre.

Sur la base de ces informations, au niveau individuel, la mesure de la concentration de ces métabolites a peu d'utilité. Toutefois, dans une étude épidémiologique sur le plan de la recherche, ce type d'analyse pourrait permettre de confirmer l'hypothèse de leur implication dans l'augmentation de l'incidence de cancer avec l'exposition aux nitrosamines.

3.2.3 Analyse critique des études épidémiologiques allemandes

Dans la section « Historique des analyses des risques cancérogènes pour les travailleurs de l'industrie du caoutchouc », nous avons vu, que sur la base des études épidémiologiques publiées avant 1998, il y avait un consensus à l'effet qu'il existe un degré élevé d'évidence d'un excès de cancers chez les travailleurs de cette industrie à travers le monde. Les cancers de la vessie, les leucémies, les cancers de l'estomac et du poumon sont les plus souvent observés. Ainsi, avant 1998, les études publiées ne permettaient pas d'estimer la contribution des nitrosamines à ces cancers, pas plus que celle d'autres contaminants présents dans cette industrie. Les spécialistes soutenaient que les leucémies seraient surtout associées à l'exposition aux solvants et le cancer de vessie aux amines aromatiques.

Concernant le risque de cancer de l'estomac et du poumon, un doute subsistait à l'effet que les nitrosamines en soient la cause et ils soupçonnaient des facteurs autres que les nitrosamines. Des chercheurs allemands ont voulu vérifier le lien entre ces cancers et divers contaminants présents dans l'environnement des travailleurs de l'industrie du caoutchouc en Allemagne, notamment, les nitrosamines, l'amiante, le talc et le noir de carbone. Ils ont dans un premier temps constitué une cohorte de plus de 11 000 travailleurs œuvrant dans divers secteurs de l'industrie en Allemagne (Weiland et collab., 1996).

Par la suite, divers protocoles de recherche ont été développés et appliqués, par étapes successives, à cette cohorte afin de vérifier l'existence d'un lien de cause à effet entre certains cancers et divers contaminants. Les résultats de ces recherches ont fait l'objet des publications suivantes : Weiland et collab., 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b. Nous décrivons ci-dessous ces recherches en résumant et analysant les résultats et les conclusions qui en découlent.

Étude de Weiland et collab., 1996

Vers la fin de la décennie 1980, la possibilité d'un accroissement du risque de morbidité et mortalité par cancers chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc en Allemagne devenait, pour les médecins du travail, une source croissante de préoccupation. En effet, aucune donnée épidémiologique portant sur les travailleurs de cette industrie n'était disponible en Allemagne. Puisque le besoin de documenter l'état de santé des travailleurs de cette industrie était également soulevé par l'industrie, il fut décidé, en 1990, d'initier une importante investigation épidémiologique qui pourrait ultimement servir de base à des analyses spécifiques permettant de mieux connaître les facteurs de risque de cancers présents dans cette industrie afin de les éliminer. Cette étude, publiée par Weiland et collab.,

(1996), présente la méthodologie utilisée pour réaliser cette investigation. De plus, elle examine le risque de décès par cancer dans l'industrie allemande en lien avec des facteurs reliés au temps : l'année d'embauche des sujets décédés et temps écoulés entre cette date et leur décès.

En 1992, plus de 50 % des quelque 95 000 employés œuvrant dans l'industrie du caoutchouc travaillaient dans des entreprises de moins de 1 000 employés dont environ 70 % étaient des cols bleus. Pour des raisons pratiques, la cohorte créée par Weiland et collab., (1996) provenait d'entreprises de plus de 1 000 employés pour lesquelles les données permettaient l'identification des membres potentiels de la cohorte et la reconstruction de l'historique des tâches accomplies avec une qualité adéquate. Dans la recherche de ces critères, cinq usines appartenant à trois compagnies ont été sélectionnées au cours d'une phase pilote d'une durée de neuf mois. Ces cinq usines étaient localisées dans trois différents états allemands. Les auteurs avaient comme objectif de créer une cohorte dont la puissance serait suffisante pour permettre de détecter des excès de décès par cancers même pour des cancers dont l'incidence est rare.

Méthodologie

La cohorte fut constituée de travailleurs de sexe masculin qui étaient : (a) actifs après le 1^{er} janvier 1981, ou (b) retraités et vivants le 1^{er} janvier 1981. Elle comprenait 11 663 travailleurs, dont 7 536 actifs et 4 127 retraités. Les sujets devaient avoir travaillé au moins pendant une année dans une de ces usines et être âgés de moins de 85 ans le 1^{er} janvier 1981. La constitution d'une sous-cohorte composée de sujets retraités fournissait une opportunité d'évaluer les impacts sur la santé des dangers présents dans les premières années de la création de cette industrie. La majorité des 4 127 membres de cette sous-cohorte ont débuté leur emploi avant 1960 dans ces usines, dont 500 avant 1930. Quant à la sous-cohorte des sujets encore actifs après 1^{er} janvier 1981, la plupart ont été embauchés entre 1950 et 1969. L'étude de cohorte a généré un total de 110 512 personnes-années à risque, dont 31 260 attribuables à des retraités avant janvier 1981 et 79 252 à des travailleurs aux sujets encore actifs après cette date.

Le choix de suivre les décès survenus après 1981 repose sur les raisons suivantes. Premièrement, dans la plupart des états allemands, la législation exige de conserver les certificats de décès pendant une période de 11 ans et ordonne de les détruire après cette période. Deuxièmement, 1981 fut la première année pour laquelle des données électroniques étaient obligatoirement compilées pour chaque travailleur par les compagnies d'assurance santé. Les documents d'archives des usines et les données des compagnies d'assurances ont permis d'obtenir 99,7 % de l'information relative à l'historique des tâches de tous les membres de la cohorte et environ 97 % des causes de décès des 2 719 travailleurs décédés durant ces 11 années de suivi. Les taux de décès analysés dans des sous-cohortes en fonction de l'année d'embauche, l'année de fin d'emploi et de la durée de l'emploi ont été comparés au taux de décès observés durant cette période chez les hommes de mêmes groupes d'âge appartenant à la population générale en Allemagne.

Les cancers spécifiques analysés sont : les cancers du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du rectum, du foie et de la vésicule biliaire, du pancréas, du larynx, du poumon, de la trachée et des bronches, de la plèvre, de la prostate, de la vessie, du cerveau et autre organe du système nerveux, du système lymphatique et les leucémies.

De plus, plusieurs causes de décès, autres que le cancer, ont été analysées. La codification des maladies utilisée par les compagnies d'assurance est la même que celle du pays (ICD-9). Les auteurs ont étudié le risque relatif de décès de ces deux sous-cohortes en comparant le nombre de décès observés attribuables à diverses causes étudiées au nombre attendu dans la population nationale allemande après standardisation (contrôlé) pour le sexe et l'âge. Donc ces risques relatifs sont exprimés sous forme de SMR. Trois types d'analyse ont été réalisés :

1. SMR global pour chaque cause de décès et pour chaque sous-cohorte.
2. Le risque de décès par cancers a été également analysé dans chaque sous-cohorte en fonction de l'année d'embauche (< 1950; 1950-1959 et ≥ 1960) pour les deux sous-cohortes étudiées.
3. Finalement, pour les deux sous-cohortes étudiées, le risque de décès par cancers a été analysé en fonction du nombre d'années écoulées entre l'année du décès des travailleurs et l'année où ils furent embauchés dans cette industrie (< 10 ans; 10-19 ans et ≥ 20 ans).

Depuis la date d'embauche des travailleurs retraités, 0,1 % des personnes-années à risque appartiennent à la catégorie des < 10 ans, 4,3 % à la catégorie des 10 à 19 ans et 95,6 % au plus de 20 ans. Chez les travailleurs actifs, 9,5 % appartiennent à la catégorie des < 10 ans et 17,7 % à celle des 10 à 19 ans et 72,8 % à la catégorie des plus de 20 ans.

Résumé des résultats des travaux de Weiland et collab. (1996)

Les décès en excès observés dans la cohorte étudiée, sans tenir compte de l'année d'embauche et du nombre d'années écoulées entre l'année du décès et l'année de l'embauche des sujets, se répartissent ainsi :

- *Groupes retraités et actifs combinés* : des excès statistiquement significatifs de décès ont été observés pour :
 - le total de toutes les causes de décès incluant les cancers (SMR 108; IC95 % : 104-112);
 - le total de tous les décès par cancers analysés (SMR 111; IC95 % : 103-119);
 - le groupe combiné de décès par cancers du poumon, de la trachée ou des bronches (SMR 130 ; IC95 % : 115-147);
 - aucun excès de décès pour les autres cancers analysés.
- *Parmi le sous-groupe de retraités*, un excès significatif de décès fut observé pour :
 - le total de toutes les causes de décès incluant les cancers (SMR 113; IC95 % : 108-118);
 - le total de tous les cancers analysés (SMR 114; IC95 % : 104-124).

- Parmi les décès de causes spécifiques de cancers, seuls les cancers suivants étaient en excès d'une manière statistiquement significative :
 - le groupe combiné des cancers des lèvres, cavité orale ou pharynx (13 cas pour un SMR 193 : IC95 % 103-331);
 - le regroupement des cancers du poumon, de la trachée et des bronches (163 cas et SMR 134; IC95 % : 114-156);
 - le cancer de la plèvre (13 cas et SMR 533; IC95 % : 284-912);
 - les leucémies (22 cas et SMR 164; IC95 % : 103-249).
- Parmi le sous-groupe des travailleurs encore actifs après le 1^{er} janvier 1981 :
 - seul un excès de décès attribuable au regroupement des cancers du poumon, de la trachée et des bronches fut observé (94 cas et SMR 124; IC95 % : 100-152).

Après avoir analysé, pour les deux sous-cohortes, le risque de décès en fonction de l'année d'embauche (< 1950; 1950-1959 et ≥ 1960) et du nombre d'années écoulées entre l'année du décès des travailleurs et l'année où ils furent embauchés dans cette industrie (< 10 ans; 10-19 ans et ≥ 20 ans), voici ce qu'il en ressort :

1. Les décès par cancers en excès observés entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 décembre 1991 se retrouvent parmi le groupe des cancers « poumon, trachée et bronches », le cancer de la plèvre, le cancer du pharynx, le cancer de la vessie et les leucémies.
2. Les excès de décès statistiquement significatifs attribuables au groupe des cancers « poumon, trachée et bronches » sont observés dans la sous-cohorte des retraités et dans la cohorte totale (total des retraités avant 1981 et actifs après 1981). Les excès significatifs de décès sont apparus plus de 10 ans après l'année de cessation d'emploi des sujets affectés : soit parmi le sous-groupe des 10-19 ans de la sous-cohorte des retraités (SMR 218 : IC95 % 100-413) et parmi le sous-groupe de ≥ 20 de la cohorte globale, (SMR 129 : IC95 % 113-146) et de la sous-cohorte des retraités, (SMR 132 : IC95 % 112-155). Dans la sous-cohorte des sujets encore actifs en 1981, aucun excès de décès statistiquement significatif attribuable à ce groupe de cancers n'est observé dans les divers sous-groupes stratifiés en fonction de l'année d'embauche et en fonction du nombre d'années écoulées entre l'année du décès des travailleurs et l'année où ils furent embauchés dans cette industrie.
3. Des excès statistiquement significatifs de décès attribuables aux cancers de la plèvre (SMR 555; IC95 % : 295-950) et aux leucémies (SMR 171 : IC95 % 107-259) ont également été observés dans la sous-cohorte des retraités de plus de 20 ans après la date du début d'emploi des travailleurs. Précisons que ces excès apparaissaient seulement chez les sujets embauchés avant 1960, soit dans les deux sous-groupes (< 1950 et 1950-1959).
4. Pour ce qui est des décès causés par le cancer du pharynx, 12 des 13 décès sont survenus plus de 20 ans après la date du début de leur emploi dans cette industrie dont sept dans la sous-cohorte des retraités et cinq dans la cohorte des sujets encore actifs en 1981. Cependant, un excès de décès apparaît seulement dans le groupe des retraités

(sept cas observés pour un SMR 255 : IC95 % 102-526). En effet, dans la sous-cohorte de sujets actifs, 20 ans après la date du début de leur emploi, il y a absence de risque (cinq cas pour un SMR de 93 : IC95 % 30-216).

5. Les décès par cancers de la vessie sont en excès dans la cohorte totale parmi le groupe de sujets embauchés après 1960. Durant cette même période, dans les deux sous-cohortes, le risque de décès est augmenté, mais les excès observés sont non significatifs. Chez les travailleurs embauchés avant 1960, aucun excès n'est observé même de façon non significative. Lorsque les auteurs ont analysé les données en fonction des années écoulées entre la date des décès et le début de l'emploi des travailleurs affectés, aucun excès n'est apparent. Il semble y avoir une certaine augmentation pour la sous-classe des 10 à 19 ans, mais cette augmentation est non significative. Dans la sous-classe de 20 ans et plus, il n'y a aucune augmentation.
6. À noter qu'aucun travailleur parmi ceux embauchés après le 1^{er} janvier 1981 (n = 3 721) n'est décédé d'un cancer durant la période entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 décembre 1991), alors que 2,8 décès étaient attendus selon le taux national. Parmi ces travailleurs, 20 sont décédés d'autres causes comparativement à 23 décès attendus dans la population allemande.

Commentaires en lien avec les observations de Weiland et collab. (1996)

1. Pour tous les décès par cancers en excès dans cette grande cohorte allemande (le groupe des cancers « poumon, trachée et bronches », le cancer de la plèvre, le cancer du pharynx, le cancer de la vessie et les leucémies), il ressort clairement que le risque touche principalement la sous-cohorte des retraités. En effet, des excès pour tous ces cancers sont observés seulement dans la sous-cohorte des retraités avant 1981. Des excès sont également observés dans la cohorte globale pour le groupe des cancers « poumon, trachée et bronches », le cancer de la vessie et les leucémies. Kogevinas et collab., 1998 avait déjà noté dans sa revue des études épidémiologiques que dans l'industrie du caoutchouc, depuis les années 1950 et plus intensivement après 1970, des mesures ont été mises en place pour prévenir des impacts sur la sécurité et la santé des travailleurs : contrôle de l'exposition à la source, substitution d'agents chimiques toxiques par des substances moins dangereuses, etc. Ce qui peut expliquer cette observation.
2. On doit se poser la question si l'absence d'excès significatif dans le groupe actif après 1981 est due à un temps de latence trop court pour l'apparition des décès par cancer. Parmi la sous-cohorte des sujets retraités, 1 918 de tous les décès par cancer (N = 1 976) sont survenus dans le sous-groupe des personnes décédées 20 ans après la date d'embauche. Ce sous-groupe représentait 95,6 % des personnes-années à risque de cette sous-cohorte (29 869/31 260 pers.-années). Parmi la sous-cohorte des sujets encore actifs après le 1^{er} janvier 1981, 640 des 727 décès survenus entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 décembre 1991 proviennent du sous-groupe des personnes embauchées plus de 20 ans avant leur décès; ce sous-groupe représente 72,8 % des personnes-années à risque de cette sous-cohorte (57 681/79 252 pers.-années). La grande majorité de personnes appartenant à ce sous-groupe sont âgées de plus de 50 ans. Cette différence de 22,8 % (95,8 %-72,8 %) de personnes-années à risque entre

les deux sous-cohortes chez les personnes dont la durée écoulée entre la date d'embauche et le décès par cancer serait de plus de 20 ans peut induire une sous-estimation du risque réel de la sous-cohorte des sujets actifs par rapport aux retraités.

3. Un autre point qui mérite réflexion est l'effet sur les résultats du choix de la période d'observation des décès, soit entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 décembre 1991. Rappelons que des contraintes pratiques empêchaient d'obtenir des données pour les années antérieures. Toutefois, on peut se poser des questions sur l'impact de ne pas avoir des données antérieurement à 1981. Étant donné que les sujets de la sous-cohorte de retraités avant 1981 étaient à l'emploi de cette industrie avant 1960 et que ceux de la sous-cohorte des membres actifs furent embauchés surtout après 1960, il est fort probable que l'absence de données sur les décès survenus avant 1981 ait pu entraîner une sous-estimation du risque de la sous-cohorte de retraités. Toutefois, concernant la cohorte de membres encore actifs après 1981, il est peu probable que ce facteur ait eu un effet significatif sur le résultat, considérant le long temps de latence entre l'exposition à des facteurs de risque et l'apparition de cancers associés à ce risque et le délai des décès dus à ces cancers. En effet, pour ces derniers, les décès seraient attendus après 1981.
4. L'excès de risque de décès par cancers de la vessie dans la cohorte globale après 1960, mais non avant cette date soulève un questionnement. En effet, il est difficile de comprendre cette observation. Même après cette date, il n'y pas d'excès observé dans le sous-groupe des 20 ans écoulés entre la survenue des décès par cancer et le début de l'emploi dans cette industrie. En Grande-Bretagne, avant 1960, un excès de risques de cancers de la vessie avait été associé à l'exposition à une amine aromatique, la β -naphthylamine (IARC, 1982). Toutefois, l'arrêt de son utilisation a montré par la suite une diminution graduelle et significative de l'incidence de ce cancer. Est-ce qu'une telle substance a pu être utilisée durant une courte période dans l'industrie allemande?
5. Concernant les leucémies, dans la dernière mise à jour du CIRC en 1998, les experts qui ont réévalué le risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc concluaient que ces cancers étaient associés à l'exposition aux solvants, tel le benzène (IARC, 1998).
6. Concernant les décès par cancers de la plèvre, l'observation de SMR non significativement supérieurs à 100 dans la sous-cohorte de sujets actifs après 1981 nous empêchent, sur la base de cette étude, de tirer une conclusion claire sur le risque encouru par cette sous-cohorte. Les études que nous analysons ci-dessous, réalisées par cette même équipe de chercheurs allemands, jetteront un regard nouveau sur ce cancer.

Étude de Weiland et collab., 1998 et Straif et collab., 1998

Ces deux articles portent sur l'étude de la relation entre la mortalité par cancers spécifiques, les caractéristiques du milieu de travail (zone de travail et type d'emploi) et le facteur temps (année du début de l'emploi et le nombre d'années à l'emploi des compagnies) parmi les travailleurs des deux sous-cohortes présentées dans Weiland et collab., (1996) (travailleurs actifs après le 1^{er} janvier 1981 et travailleurs retraités avant cette date). L'étude de cette relation est divisée en deux parties selon les types de cancers analysés.

Dans la première partie de cette étude, Weiland et collab., (1998) vérifient s'il existe une relation entre les caractéristiques du milieu et un excès de décès par cancers du système respiratoire (larynx, poumon et plèvre).

Dans la deuxième partie, Straif et collab., (1998) analysent le risque d'excès de décès de tous les cancers non respiratoires. De plus, une analyse détaillée porte spécifiquement sur les cancers du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, de la prostate, de la vessie et sur les leucémies.

Dans ces deux études, le facteur temps a été pris en compte dans l'analyse : l'année du début de l'emploi et le nombre d'années à l'emploi des compagnies.

Les zones de travail, dans lesquelles les travailleurs des cinq usines à l'étude ont œuvré, ont été analysées à partir de la documentation d'archives relatives aux activités de l'usine et classées en six catégories :

- I. préparation des matériaux
- II. production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu (ex : moulures d'étanchéité utilisées dans l'industrie de l'automobile et des électroménagers)
- III. production de pneus
- IV. entreposage et distribution (ou livraison) des produits finis
- V. maintenance
- VI. autres

Pour chacune de ces catégories, la cohorte a été stratifiée en fonction de l'année d'embauche (≥ 1960 ; 1950-1959 et < 1950) et le nombre d'années à l'emploi (1-9; ≥ 10 et total ≥ 1 an).

L'historique de travail de tous les membres de la cohorte a été reconstitué à plus de 99,7 %. Le nombre de personnes-années (p-a) à risque par catégorie a été établi comme suit : Catégorie I : 25 406 p-a; Catégorie II : 45 000 p-a; Catégorie III : 30 432 p-a; Catégorie IV : 8 206 p-a; Catégorie V : 30 724 p-a; Catégorie VI : 14 722 p-a.

Dans les diverses catégories, 40 % à 50 % des personnes-années proviennent du groupe d'âges des travailleurs ≥ 60 ans. Tous les membres de la cohorte ont été employés entre 1911 et 1981 dont 75 % après 1950. Dans les catégories I à V, le nombre de travailleurs ayant travaillé plus de 10 ans dans ces usines excède celui des moins de 10 ans.

Rappelons que dans l'étude globale de Weiland et collab., (1996), les cancers pour lesquels des excès de décès étaient observés sont tous les cancers combinés, les cancers du poumon, de la plèvre, groupe des cancers des lèvres ou cavité orale ou pharynx, vessie et leucémies.

Ainsi, dans les études de Weiland et collab., (1998) et de Straif et collab., (1998), nous devrions voir comment ces cancers sont distribués parmi les diverses catégories I à VI. Bien sûr, il n'est pas impossible qu'un excès de décès par cancer autre que ceux observés dans

les études précédentes apparaissent dans une ou plusieurs des catégories étudiées par Weiland et collab., (1998) et de Straif et collab., (1998). Nous résumons ci-dessous les observations d'excès statistiquement significatifs de ces deux études. Pour le lecteur qui désire davantage d'information sur les observations de cancers pour lesquels il n'y avait pas d'augmentation de décès, nous le référons aux articles cités en référence à la fin du présent document (Weiland et collab., 1998) et de Straif et collab., 1998).

Résumé des résultats de l'étude de Weiland et collab., (1998)

Cette étude analyse le lien entre les caractéristiques de l'emploi et les décès attribuables aux cancers du système respiratoire chez les travailleurs de la cohorte allemande.

- Un excès statistiquement significatif de décès par *cancers du larynx* est observé dans la catégorie I (préparation des matériaux) :
 - a. Parmi les *travailleurs embauchés après 1960* (3 cancers ont été observés pour un SMR 534 : IC95 % 110-1558).
 - b. Chez les *travailleurs ayant travaillé plus de 10 ans* (5 cancers ont été observés pour un SMR 330 : IC95 % 107-769).
- Des excès de décès par *cancers du poumon* sont observés dans les catégories I (préparation des matériaux), II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu) et V (maintenance).
 - a. Catégorie I : (80 cancers pour un SMR 162 : IC95 % 129-202).
 - b. Catégorie II : (99 cancers pour un SMR 134 : IC95 % 109-163).
 - c. Catégorie V : (67 cancers pour un SMR 131 : IC95 % 102-167).

Pour ce type de cancer, le nombre de cas était suffisant pour avoir une bonne précision dans les estimations contrairement au cancer du larynx.

- Des excès de décès par *cancers de la plèvre* sont également observés dans les catégories I, II et V :
 - a. Catégorie I : (4 cancers pour un SMR 448 : IC95 % 112-1146).
 - b. Catégorie II : (7 cancers pour un SMR 505 : IC95 % 202-1040).
 - c. Catégorie V : (5 cancers pour un SMR 554 : IC95 % 179-1290).

Soulignons que les catégories touchées par le cancer de la plèvre sont les mêmes que celles affectées par le cancer du poumon.

- Aucun excès significatif de décès par cancers du système respiratoire n'est observé dans les catégories III (production de pneus), IV (entreposage et livraison des produits finis) et VI (autres).

Conclusion de l'étude de Weiland et collab., (1998)

Les excès de cancers du poumon et de la plèvre seraient dus à une exposition à l'amiante présente dans certains milieux de l'industrie du caoutchouc.

De plus, selon ces auteurs, l'excès de cancer du larynx observé dans la catégorie I pourrait également être associé à une exposition à l'amiante. Ils mentionnent que récemment (avant 1998), le cancer du larynx associé à une exposition à l'amiante est une maladie professionnelle reconnue en Allemagne. Ils mentionnent également que l'observation d'excès de décès attribuables aux cancers du poumon et de la plèvre chez les sujets embauchés après 1960 suggère que ce phénomène n'est pas exclusivement un problème d'un passé éloigné. Ils indiquent qu'il n'était pas possible d'associer, de façon, claire ces excès à un facteur spécifique. Cependant, ils mentionnent que leur hypothèse sera vérifiée dans une analyse future, en fonction de l'exposition à des facteurs de risque spécifiques.

Résumé des résultats de l'étude de Straif et collab., (1998)

Cette étude analyse le lien existant entre les caractéristiques de l'emploi et les décès par cancers autres que ceux qui touchent le système respiratoire, chez les travailleurs de la cohorte allemande.

- Un excès de décès par *cancers du pharynx* est observé :
 - a. dans la catégorie II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu, telle la production de moulures d'étanchéité utilisées dans l'industrie de l'automobile et des électroménagers) chez les sujets embauchés après 1960 (4 cas observés pour un SMR 375 : IC95 % 102-960);
 - b. dans la catégorie IV (entreposage et distribution des produits finis) parmi tous les travailleurs ayant œuvré plus d'un an dans une de ces usines (3 cas observés pour un SMR 486 : IC95 % 100-1419).
- Un excès de décès par *cancers de l'œsophage* est observé seulement dans la catégorie III (production de pneus) : 11 cas observés pour un SMR 227 : IC95 % 114-407.
- Aucun excès de décès par *cancers de l'estomac et du côlon* n'est observé, quelle que soit la catégorie étudiée.
- Un excès de décès par *cancers de la prostate* est observé seulement dans la catégorie V (maintenance) parmi tous les travailleurs (27 cas observés pour un SMR 152 : IC95 % 100-221).
- Des excès de décès par *cancers de la vessie* sont observés parmi les employés embauchés après 1960 :
 - a. dans les catégories III (production de pneus), 4 cas observés pour un SMR 412 : IC95 % 115-1078);
 - b. dans la catégorie IV (entreposage et distribution des produits finis), 5 cas observés pour un SMR 514 : IC95 % 168-1207;
 - c. dans la catégorie V (maintenance), 7 cas observés pour un SMR 336 : IC95 % 135-692.
- Des excès de décès par leucémies sont observés dans les catégories I (préparation des matériaux) et II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu), chez les sujets embauchés entre 1950 et 1959 et ayant travaillé plus de 10 ans dans l'industrie.

Conclusion de l'étude de Straif et collab., (1998)

Il est clair que plusieurs types de cancers sont associés au fait de travailler dans l'industrie du caoutchouc. Cependant, le rôle de l'exposition à une famille de substances spécifiques telles les nitrosamines ou à un mélange de substances devra faire l'objet d'une analyse ultérieure de leur part. Ce qui sera fait ultérieurement (Straif et collab., (2000 a et b). Les résultats issus de ces travaux seront présentés et analysés plus loin.

Commentaires en lien avec les études de Weiland et collab., (1998) et de Straif et collab., (1998)

Concernant l'excès des décès par cancers du larynx dans la zone I (préparation des matériaux), on constate un faible nombre de cas observés, ce qui explique le manque de précision dans les résultats qui se reflètent par de grands intervalles de confiance à 95 %. Il est ainsi difficile de conclure de façon claire qu'il existe un lien entre ces excès et le fait de travailler dans l'industrie du caoutchouc.

Cependant, on observe une corrélation très claire entre les excès des décès par cancers du poumon et ceux de la plèvre dans les catégories I (préparation des matériaux), II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu) et V (maintenance). Ce qui suggère une cause commune.

Un excès statistiquement significatif de décès par *cancers du pharynx* est observé :

- a) dans la catégorie II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu, telle la production de bandes d'étanchéité utilisées pour l'automobile et les électroménagers) chez les sujets embauchés après 1960 (4 cas observés pour un SMR 375 : IC95 % 102-960). Cependant, en stratifiant en fonction de la durée à l'emploi (1-9 ans; ≥ 10 ans et total ≥ 1 an), pour ces quatre travailleurs décédés de ce cancer, dans chaque strate le nombre de décès est trop faible pour que l'excès de décès observé soit statistiquement significatif.
- b) dans la catégorie IV (entreposage et distribution des produits finis), parmi tous les travailleurs ayant œuvré plus d'un an dans une de ces usines (trois cas observés pour un SMR 486 : IC95 % 100-1419). Deux des trois cancers observés sont survenus parmi les employés embauchés entre 1950 et 1959 et l'autre est survenu chez un sujet embauché après 1960. Deux des sujets affectés appartenaient à la strate de travailleurs ayant œuvré plus de 10 ans dans cette industrie et l'autre à la strate des sujets ayant travaillé entre un et neuf ans.

Rappelons que dans l'étude de Weiland et collab. (1996) analysée précédemment, nous avons vu que les excès de décès par cancers du poumon, de la plèvre et du pharynx étaient observés dans la cohorte des retraités avant 1981, chez les travailleurs principalement embauchés avant 1960 dans l'industrie du caoutchouc et plus de 20 ans après la date du début de leur emploi dans cette industrie.

Étude de Straif et collab., 2000a

Dans cette étude, les auteurs analysent la relation entre l'exposition estimée aux nitrosamines (NDMA et NMOR) et le risque d'excès de décès pour cause de cancers spécifiques. D'autres nitrosamines potentiellement cancérigènes telles la *N*-diéthylamine (NDEA) et la *N*-nitrosopyrrolidine (NPyr), également présentes comme contaminants de l'industrie du caoutchouc, n'ont pas été mesurées.

Précisons que la cohorte initiale établie par Weiland et collab. (1996) a été réduite de 11 663 travailleurs à 8 933 travailleurs dans l'étude de Straif et collab. (2000a), parce que seuls les travailleurs embauchés après le 1^{er} janvier 1950 ont été considérés. Donc les sujets éliminés faisaient partie de la sous-cohorte des retraités avant 1981.

L'exposition aux nitrosamines des travailleurs de cette cohorte de 8 933 travailleurs a été estimée en fonction de deux catégories d'exposition prédéfinies par les auteurs : les critères sur lesquels reposent ces catégories ne sont pas expliqués. Chacune de ces catégories d'exposition a été stratifiée en trois sous-classes (faible, moyenne et forte) et le risque relatif des sous-groupes « exposition moyenne et forte » a été estimé relativement au sous-groupe d'exposition faible (RR = 1). Afin de faciliter l'interprétation des résultats, nous présentons la définition de ces catégories par les auteurs.

Tableau 11 Catégories de l'exposition aux nitrosamines définies par Straif et collab., 2000a

Catégorie 1 :	- Faible	:	< 1 an entre 2,5 µg/m ³ et 15 µg/m ³
	- Moyenne	:	entre 2,5 et 15 µg/m ³ d'une durée > 1an
	- Forte	:	≥ 1 an à plus de 15 µg/m ³
Catégorie 2 :	- Faible	:	< 0,5 an à moins de 2,5 µg/m ³
	- Moyenne	:	entre 2,5 et 15 µg/m ³ d'une durée ≥ 0,5 an à < 10 ans
	- Forte	:	≥ 10 ans à plus de 15 µg/m ³

Résultats

Les résultats de cette étude sont présentés à l'annexe 2 du présent document. Dans cette annexe, pour les sous-catégories moyenne et forte des deux catégories d'exposition présentées au tableau 11, le risque relatif (RR) de décès pour tous les types de cancers étudiés est calculé en comparant le taux de décès observé avec celui de la sous-catégorie faible correspondante. Dans cette étude, on note l'absence d'excès de décès par cancers du poumon et de l'estomac en relation avec l'exposition aux nitrosamines NDMA et NMOR dans ces industries.

Par contre, des excès statistiquement significatifs de décès ont été observés et sont dus :

- aux cancers de l'œsophage dans la sous-classe « exposition forte » des catégories d'exposition 1 (RR 7,3 : IC95 % 1,9-27,8) et 2 (RR 9,1 : IC95 % 2,1-38,8).
- aux cancers du pharynx dans la sous-classe « exposition forte » de la catégorie d'exposition 1 (RR 4,1 : IC95 % 1,0-17,2).
- aux cancers du groupe « lèvre, cavité orale et pharynx » pour les sous-classes « exposition moyenne » (RR 3,6, IC95 % 1,1-11,7) et « forte » (RR 5,1, IC95 % 1,2-20,6) de la catégorie 2 et la sous-classe « exposition forte » de la catégorie 1.

Commentaires en lien avec l'étude de Straif et collab., 2000a

Dans cette étude, seuls les travailleurs embauchés après 1950 sont inclus dans l'analyse. À notre avis, ceci a pour effet de sous-estimer le risque chez les retraités à cause d'une exposition plus importante à divers contaminants ambiants avant cette date.

Toutefois, si on s'intéresse au risque des travailleurs d'aujourd'hui, les données de cette cohorte sont certainement plus représentatives que celles qui incluent les travailleurs embauchés avant 1950. Idéalement, dans cette optique, il aurait été préférable d'avoir seulement les travailleurs embauchés après 1970, toutefois, le peu de temps de latence empêcherait d'obtenir des résultats représentatifs du risque encouru par cette population.

Dans ce type d'industrie en Allemagne, les mesures des concentrations de nitrosamines n'avaient pas été effectuées avant 1979. L'estimation de l'exposition depuis cette date a été réalisée sur la base des mesures effectuées au début des années 1980 dans le cadre d'une vaste étude de surveillance du milieu dans l'industrie du caoutchouc, incluant plusieurs des usines d'où la cohorte fut constituée. L'exposition rétrospective aux nitrosamines antérieure à 1979 a été estimée sur la base du jugement d'hygiénistes industriels et d'experts qui avaient participé à ces mesures et qui avaient une bonne connaissance des technologies et des procédés utilisés dans cette industrie au cours des décennies précédentes. Straif et collab., (2000a) rapportent plusieurs observations que nous considérons très pertinentes pour notre analyse concernant les diverses sources d'exposition aux nitrosamines :

- a) Les concentrations de nitrosamines dans l'air ambiant les plus élevées étaient détectées dans les zones de vulcanisation où on utilisait la N-nitrosodiphenylamine comme élément retardant (NDMA : 15-140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), (remplacée au début des années 1980) et dans la zone de séchage avec bains de sel (NDMA : 1-130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) qui utilisaient des accélérateurs aux dérivés aminés à l'exception des bains où on utilisait des accélérateurs au peroxyde plutôt que des dérivés aminés.
- b) Les concentrations moyennes étaient détectées dans la zone de vulcanisation et dans celles des étapes subséquentes, dans les lignes de production dans lesquelles ni la N-nitrosodiphenylamine ni des bains de sel avec peroxyde n'étaient utilisés (NDMA : 1-4,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).
- c) Dans les zones des travaux qui précédaient la vulcanisation, tels la manipulation des poudres, des produits chimiques, le mélange, etc., zones où les concentrations en nitrosamines étaient faibles (NDMA : 0,1-2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

On constate plusieurs chevauchements entre les sous-classes et catégories d'exposition pour lesquelles ces excès sont observés dans cette étude. En effet :

- a) Les individus de la cohorte qui ont travaillé plus de 10 ans dans ces usines appartiennent tous à une ou l'autre des sous-classes « exposition forte » des catégories 1 et 2 (voir tableau 11).
- b) Un certain nombre de travailleurs appartenant à la sous-classe « exposition moyenne » de la catégorie d'exposition 2 (voir tableau 11) peuvent avoir été exposés à une dose cumulative supérieure à celle de certains travailleurs appartenant à la sous-classe « forte » de la catégorie 1. Par exemple, un individu qui aurait travaillé pendant neuf années en étant exposé à une concentration moyenne de $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de nitrosamines (sujet inclus dans la sous-classe moyenne de catégorie 2) aurait été exposé à une dose cumulative supérieure à celle d'un travailleur exposé à une concentration moyenne de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de nitrosamines pendant une année (sujet inclus dans la sous-classe « forte » de la catégorie 1).
- c) Précisons également que l'étendue de la sous-classe « exposition moyenne » de la catégorie d'exposition 1 (entre $2,5$ et $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'une durée > 1 an) est incluse dans la sous-classe « exposition moyenne » de la catégorie d'exposition 2 (entre $2,5$ et $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'une durée $\geq 0,5$ an à < 10 ans). Ainsi, on doit conclure que ces deux types de cancers sont associés à des expositions de plus d'un an à des concentrations en (NDMA + NMOR) de plus de $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Sur la base de ces données, nous allons tenter de déterminer un seuil d'apparition d'excès de décès par cancers du pharynx et de l'œsophage dans la cohorte étudiée en relation avec l'exposition aux nitrosamines (LOAEL¹⁰) dans cette cohorte.

1. Les décès par cancers du pharynx étaient en excès dans la classe « exposition forte » de la catégorie 1 et cet excès était statistiquement non significatif. Dans la classe « exposition forte » de la catégorie 2 un excès était observé, mais cet excès était statistiquement non significatif. Cette observation suggère qu'un certain nombre de cancers s'est ajouté pour des expositions de moins de 10 ans à des concentrations supérieures à plus de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le nombre total de décès par cancer du pharynx observé dans cette cohorte de 8 933 travailleurs est seulement de neuf cas.

En analysant l'article de Straif et collab. (1998) dans lequel ils avaient analysé le risque de décès par cancers (autres que les cancers du larynx, poumon et plèvre) dans de la cohorte initiale de 11 633 travailleurs en fonction de six catégories de zones de travail, on note que :

- il y avait 20 décès sur 11 633 travailleurs par cancer du pharynx alors que dans l'étude de Straif et collab. (2000a), il n'y a que neuf cas pour 8 933 travailleurs. Puisque seuls les sujets embauchés après 1950 font partie de cette dernière étude, on n'en déduit

¹⁰ LOAEL : *Lowest Observed Adversed Effect Level*. Cet acronyme est généralement utilisé dans les documents de toxicologie au Canada écrits soit en anglais ou en français parce qu'il est utilisé dans tous les articles scientifiques publiés dans la langue anglaise. C'est devenu un terme consacré chez tous les toxicologues francophones. En France ils utilisent l'expression Dose Minimale avec Effet Nocif Observé (DMENO).

que 11 des 20 décès par cancers sont survenus chez les employés embauchés avant 1950;

- parmi les 20 décès de la cohorte de l'étude de Straif et collab. (1998), neuf des décès sont survenus chez des travailleurs ayant œuvré dans cette industrie pendant plus de 10 ans et 11 chez ceux ayant œuvré durant la période de un an à neuf ans.

À noter qu'il n'y a pas de correspondance entre les cas indiqués dans ce paragraphe et ceux dans le paragraphe précédent. Les mêmes nombres (9 et 11 cas) sont le fruit du hasard;

- des excès non statistiquement significatifs de décès par cancer du pharynx, observés dans les sous-classes « exposition moyenne et forte » de la catégorie d'exposition 2, incitent à la prudence. Dans la sous-classe « exposition moyenne » : RR 3,54 : IC95 % 0,7 -19,9 » et dans la sous-classe « exposition forte » : RR 4,7 IC95 % 0,6-35,5). Bien sûr, les grandes étendues des IC95 % sont une indication d'un manque de puissance associé à la rareté des cancers (*seulement neuf cas au total*), conséquence d'un manque de précision. Mais, puisqu'une augmentation significative a été observée dans la classe « exposition forte » de la catégorie 1, on est en droit de se demander ce qui serait arrivé dans la catégorie 2 si la cohorte avait été plus importante, compte tenu des chevauchements entre les catégories (catégorie 2 : exposition moyenne : d'une durée $\geq 0,5$ an à < 10 entre 2,5 et 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et exposition forte ≥ 10 ans à plus de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

En recoupant les données de la distribution du nombre de membres de la cohorte par zone de travail et par date d'embauche avec celles de la distribution du nombre de personnes-années à risque pour les différentes classes d'âges des travailleurs dans les six catégories de zones de travail (voir Weiland et collab. (1998), on en déduit que le temps moyen passé par les travailleurs de ces usines variait entre 9 et 10 ans selon les catégories de zones de travail auxquelles ils appartenaient.

Ainsi, dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne, du moins dans la cohorte analysée, on en déduit que le LOAEL pour le cancer du pharynx correspond à une concentration moyenne en NDMA + NMOR se situant entre 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air ambiant pour une période d'exposition moyenne d'environ à 10 ans.

2. Un excès de décès a été observé pour le groupe de cancers « lèvre, cavité orale et pharynx » dans les sous-classes « exposition forte » des catégories 1 (RR 3,9; IC95 % 1,4 à 11,1) et 2 (RR 5,1; IC95 % 1,2 à 20,6) et dans la sous-classe « exposition moyenne » de la catégorie d'exposition 2 (RR 5,1; IC95 % 1,2-20,6). Rappelons que cette sous-classe est définie comme suit : exposition d'une durée $\geq 0,5$ an à < 10 ans à des concentrations variant entre 2,5 et 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Des 17 décès par cancer attribuables à ce groupe, neuf sont causés par les cancers du pharynx déjà mentionnés, ce qui peut expliquer en bonne partie, les excès observés dans ce groupe « lèvre, cavité orale et pharynx ». En raison de l'excès observé dans la sous-classe moyenne d'exposition dans la catégorie d'exposition 2, on ne peut exclure totalement un effet cancérigène dû aux nitrosamines pour les cancers des lèvres et de la cavité orale aux concentrations entre

2,5 et 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Toutefois, si un excès significatif d'un de ces types de cancers avait été observé, il serait surprenant que les auteurs n'en fassent pas mention.

Ainsi, dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne, du moins dans la cohorte analysée, on en déduit que le LOAEL pour groupe de cancers « lèvre, cavité orale et pharynx » correspond à une concentration moyenne se situant entre 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à 15 μg (NDMA + NMOR)/ m^3 d'air ambiant pour une période d'exposition moyenne d'environ 10 ans.

3. Pour le cancer de l'œsophage, 13 décès ont été observés dans cette cohorte de 8 933 travailleurs embauchés après 1950. Un excès de décès est observé dans la sous-classe « exposition forte » des 2 catégories d'exposition.

Dans la catégorie 1, le RR = 7,3 (IC95 % 1,9-27,8) et dans la catégorie 2, le RR = 9,1 (IC95 % 2,1-38,8). Aucun excès n'est observé dans la sous-classe « exposition moyenne » des deux catégories.

Dans l'analyse globale du risque de décès par cancer dans l'industrie du caoutchouc réalisée par Weiland et collab., (1996), dans laquelle ni l'exposition à des substances spécifiques, ni la zone de travail n'étaient considérées, sur un total de 21 décès par cancer de l'œsophage, aucun excès statistiquement significatif de décès n'était observé dans la cohorte initiale de 11 633 travailleurs (comprenant les sujets embauchés avant 1950).

Qui plus est, parmi les travailleurs embauchés après 1960, soit la plupart des sujets appartenant à la cohorte de travailleurs actifs après 1981, aucun excès, même non significatif de cancer de l'œsophage, n'était observé. Ces données démontrent clairement que le risque de décès attribuable à ce cancer était beaucoup plus élevé chez les travailleurs ayant œuvré dans cette industrie avant 1950.

Compte tenu des améliorations apportées entre 1950 et 1970 pour réduire l'exposition des travailleurs aux divers contaminants dans ce type d'industrie, on peut penser que le risque ait graduellement diminué durant cette période.

Toutefois, on ne peut ignorer l'association observée par Straif et collab. (2000a) dans la cohorte de travailleurs embauchés après 1950 entre le risque de décès par cancer de l'œsophage et des expositions supérieures à 15 μg (NDMA + NMOR)/ m^3 . Dans l'étude de Straif et collab. (1998) où le risque d'excès de cancers était analysé en fonction des zones de travail des travailleurs de la cohorte initiale (11 766 travailleurs), un excès de décès par cancers de l'œsophage avait été observé dans la catégorie III (production de pneus : 11 cas observés pour un SMR 227 : IC95 % 114-407). Dans ce dernier cas, les retraités embauchés avant 1950 faisaient toutefois partie de l'étude.

Rappelons que dans la vaste étude réalisée chez des rats par Peto en 1991, la NDEA était associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs de l'œsophage, mais la NDMA n'affectait pas cet organe. Dans cette étude, les animaux étaient exposés par voie orale. On sait que la NDEA est toujours présente dans tous les types d'industrie du caoutchouc, mais à des niveaux généralement inférieurs à la NDMA (Oury et collab., 1997). Il est difficile de

comprendre la raison pour laquelle le cancer de l'œsophage fut observé en excès seulement dans l'industrie du pneu. Est-ce que la NDEA était en plus grande concentration dans ce type d'industrie avant 1960? Compte tenu du fait que chez l'humain, les mécanismes d'action des nitrosamines sont les mêmes que ceux observés chez le rat, il est possible que les concentrations en NDEA aient été élevées durant cette période, ce qui expliquerait les excès observés pour des expositions supérieures à $15 \mu\text{g (NDMA + NMOR)/m}^3$. Malheureusement, la molécule de NDEA n'a pas été mesurée par Straif et collab. (2000a).

Ainsi, dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne, du moins dans la cohorte analysée, on en déduit que le LOAEL du cancer de l'œsophage correspond à une concentration moyenne supérieure à $15 \mu\text{g (NDMA + NMOR)/m}^3$ d'air ambiant pour une période d'exposition moyenne d'environ à 10 ans.

4. L'augmentation du RR (variant de 3,5 à 6) pour les cancers du « cerveau et SNC » dans les sous-classes d'exposition « moyenne et forte » pour les 2 catégories d'exposition analysées par Straif et collab. (2000a) a attiré notre attention, même si les augmentations n'étaient pas statistiquement significatives. Dans la cohorte étudiée, il faut noter qu'il n'y a eu seulement six décès attribuables à ces cancers, et ces six décès sont répartis dans les deux sous classes « moyenne et forte » de chacune des catégories d'exposition. A priori, le manque de précision dû à la rareté de ces cancers nous empêche de tirer une conclusion sur un lien causal potentiel.

Ainsi, pour mieux cerner ce problème, nous sommes retournés aux études antérieures réalisées par Weiland et collab. (1996 et 1998). Dans cette étude, on note l'absence d'augmentation de décès par cancer du cerveau dans les deux sous-cohortes (membres retraités avant 1981 et membres encore actifs après cette date) prises globalement, c.-à-d. sans stratification pour l'année d'embauche ou pour la durée écoulée entre l'année d'embauche et le décès ou encore, pour le nombre d'années à l'emploi de cette d'industrie.

Les SMR pour chacune des sous-cohortes et la cohorte totale étaient tous inférieurs à 100. En fonction de l'année d'embauche, les SMR étaient inférieurs à 100 pour les strates des années d'embauche des travailleurs touchés par ces cancers au-delà de 1950 (soit les strates de 1950-1959 et ≥ 1960).

Pour la strate des travailleurs embauchés avant 1950, seul le SMR de la sous-cohorte des retraités est augmenté, mais cette augmentation n'était pas significative (SMR 156; IC95 % : 32-456). Ici encore, cette observation suggère que le risque était plus important avant 1950. Sur la base de cette analyse, on conclut que dans cette cohorte un lien causal entre l'exposition aux nitrosamines et les cancers du cerveau et du SNC ne peut être totalement exclu. Les RR observés sont possiblement le fruit du hasard.

Étude de Straif et collab., 2000b

Dans cette étude, les auteurs cherchaient à identifier les facteurs ayant provoqué des excès de décès par cancers du poumon, de l'estomac et du larynx, déjà observés dans l'industrie du caoutchouc en Allemagne et ailleurs dans le monde. Pour ce faire, ils ont estimé la distribution de la cohorte des 8 933 travailleurs (les mêmes que ceux de l'étude de Straif et

collab., 2000a) en fonction de l'exposition des travailleurs aux nitrosamines, à l'amiante, au talc et au noir de carbone.

Résumé des résultats de cette étude

- Après contrôle pour les facteurs confondants (amiante, talc et noir de carbone), les nitrosamines ne sont associées à aucun des cancers analysés : poumon, estomac et larynx.
- L'excès de décès par cancers du poumon est associé à l'exposition à l'amiante : catégorie exposition moyenne par rapport à faible (RR = 1,3, IC95 % : 0,9-1,9) et catégorie exposition élevée par rapport à faible (RR = 2,0, IC95 % : 0,9-4,1).
- Un excès de décès par cancers de l'estomac est associé à l'exposition combinée du talc et l'amiante.
- Les décès par cancers du larynx semblent corrélés avec les cancers du poumon, cependant les auteurs mentionnent que le faible nombre de décès ne permet pas tirer une conclusion claire sur un lien spécifique de causalité.

Commentaire

Compte tenu du haut degré de spécificité entre le cancer de la plèvre et l'exposition à l'amiante et de l'observation par Weiland et collab. (1998) d'une forte corrélation entre les excès des décès par cancers du poumon et de la plèvre dans les catégories I (préparation des matériaux), II (production de divers produits techniques en caoutchouc autres que le pneu) et V (maintenance), le lien observé par de Straif et collab., 2000b entre l'amiante et le cancer du poumon nous paraît plausible.

À noter, que pour les cancers de la vessie et pour les leucémies, les chercheurs n'ont pas cherché à vérifier le lien avec des facteurs spécifiques. On suppose qu'ils ne mettaient pas en cause les conclusions des experts du CIRC sur le lien causal entre les amines aromatiques et le cancer de la vessie et entre le benzène et les leucémies.

3.2.4 Analyse d'une étude anglaise portant sur des travailleurs ayant débuté leur emploi après 1982 dans l'industrie du caoutchouc

Cette étude, publiée par Dost, Straughan et Sorahan en 2007, concerne seulement des travailleurs (hommes et femmes) employés récemment dans l'industrie du caoutchouc en Grande-Bretagne. La cohorte ayant fait l'objet de l'étude provenait de 41 usines situées en Angleterre, au pays de Galles et en Écosse, tous membres de la British Rubber Manufacturers' Association (BRMA) qui représente l'industrie du pneu ou de la British Rubber and polyurethane Products Association (BRPPA) qui représente le secteur des produits en caoutchouc en général (GRG : *General Rubber Goods*). La cohorte est composée de 7 561 hommes et de 1 090 femmes qui ont travaillé dans une de ces usines pendant au moins un an, entre 1982 et 1991. Les auteurs ont comparé l'incidence de décès par cancers apparus entre 1983 et 2004 dans cette cohorte avec le taux national attendu.

Résultat

Les taux standardisés de mortalité (SMR) par cancers du poumon et de l'estomac étaient inférieurs à ceux attendus dans la population générale, et ce, pour les deux sexes. On note toutefois que ces taux sont basés sur un faible nombre de cas. Pour le cancer du poumon, chez les hommes, il y avait 22 décès observés pour un SMR 93, et chez les femmes seulement deux décès pour un SMR 70. Pour le cancer de l'estomac, il y avait chez les hommes quatre décès pour un SMR 86 et aucun chez les femmes. Notons que les auteurs ont contrôlé pour le tabagisme avec trois classes (fumeur, ex-fumeur et non-fumeur de longue date).

Concernant ces deux types de cancers, ils concluent qu'il est rassurant de constater que ces résultats vont dans le sens contraire à ceux généralement observés dans ce type d'industrie. Cependant, le temps de latence limité et le faible taux de cancers incitent à la prudence avant de tirer des conclusions définitives.

Dans le secteur des produits en caoutchouc en général, les auteurs ont observé une augmentation significative de décès dus à des myélomes multiples et ce, sur un faible nombre de décès enregistrés chez les hommes (observés 5, SMR 385) et chez les femmes (observés 2, SMR 952).

Ce résultat est plutôt inattendu et les auteurs indiquent qu'ils doivent être interprétés avec prudence. Cependant, ils ajoutent que le taux élevé du nombre de décès dus à des myélomes multiples pourrait être le reflet d'un facteur de risque lié à des activités professionnelles inconnues dans le secteur des produits en caoutchouc, excluant les pneus.

Cette étude ne comporte aucune information sur :

- l'âge des sujets impliqués, leur exposition et l'historique des emplois antérieurs à 1982;
- l'âge des industries, leurs activités, le type de technologie utilisée, etc.

Commentaire

À notre avis, sur le plan méthodologique, nous qualifierions ce type d'étude d'exploratoire. Elle permet d'identifier des situations potentiellement problématiques et d'émettre des hypothèses que mériteraient d'être vérifiées par des études plus approfondies. Souhaitons, que ces travaux aient une suite afin d'élucider ce problème potentiel.

4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans cette analyse, nous avons vu que plusieurs études animales ont montré que les nitrosamines, incluant la NDMA et la NDEA, étaient cancérigènes. Des effets cancérigènes étaient observés pour des expositions par voie orale et respiratoire. Autrement dit, les types de cancers induits ont une corrélation avec la voie d'entrée. En effet, les principaux cancers observés suite à une exposition par voie orale sont les cancers de l'œsophage (associés à la NDEA) et le cancer du foie (associé à la NDMA et la NDEA). Pour ce qui est des expositions par inhalation, ce sont les cancers nasaux-pharyngés (en lien avec la NDMA seulement) et pulmonaires qui ont été observés.

Plusieurs recherches suggèrent que les cancers seraient initiés par certains métabolites des nitrosamines qui ont le pouvoir de produire des mutations de l'ADN par un mécanisme de type oxydatif. Les cellules humaines métabolisent les nitrosamines d'une façon semblable à celle observée dans les cellules animales et des études *in vitro* ont montré que les métabolites de la NDMA produits chez les rongeurs sont également produits chez l'humain. Plusieurs tissus humains peuvent métaboliser la NDMA (foie, reins, poumons, cerveau). D'ailleurs, dans les lymphocytes humains, on détecte les mêmes adduits ADN que ceux observés dans les études expérimentales animales (Donaven Reh. 2000). À l'instar des rongeurs, les humains absorbent facilement les nitrosamines par les voies orales et respiratoires.

Des études démontrent de grandes différences entre les espèces dans la capacité de biotransformation et de réparation des mutations induites par diverses substances toxiques. Des différences interindividuelles existent également chez une même espèce. Ce qui peut expliquer, du moins en partie, les importantes différences inter-espèces et intra-espèces dans la susceptibilité au risque de cancers. Cependant, même si le risque varie entre les espèces, la présence des mécanismes induisant des mutations amène à conclure que ce risque ne peut être nul.

Sur la base de ces observations, il était raisonnable d'anticiper que la NDMA soit cancérigène chez l'humain.

Par ailleurs, des recherches épidémiologiques ont été réalisées pour vérifier cette hypothèse. Ainsi, dans leur dernière mise à jour sur l'évaluation du risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc en 1998, les experts mandatés par le CIRC établissaient que dans cette industrie, il y avait un degré d'évidence suffisant quant à l'existence d'un lien causal entre le cancer de la vessie et la présence d'amines aromatiques et entre la leucémie et les solvants présents. Ils indiquaient également que les données des études épidémiologiques suggéraient la possibilité d'existence d'un lien entre les activités de préparation, mixage et moulage des produits en caoutchouc et l'augmentation de cancers du poumon et de l'estomac.

Ils mentionnaient également que même si des excès de cancers du côlon, de la prostate et de lymphomes étaient occasionnellement observés dans certaines études, les données étaient inadéquates pour établir un lien causal avec le milieu de travail. Cependant, selon les

auteurs de cette évaluation, les études épidémiologiques publiées présentaient plusieurs limites qui imposaient la prudence dans leur conclusion.

Par exemple, l'absence de mesures de concentrations de contaminants dans les milieux de travail ne permettait pas d'établir un lien causal avec des facteurs de risques spécifiques.

De plus, les facteurs confondants potentiellement associés aux types de cancers observés n'étaient pas contrôlés dans ces études. Une méta-analyse réalisée par Kogevinas et collab. (1998) arrivait à des conclusions similaires.

En 1990, en Allemagne, il fut décidé d'initier une importante investigation épidémiologique qui permettrait d'étudier les facteurs de risque de cancers présents dans cette industrie. Ces recherches épidémiologiques ont conduit à la publication de cinq articles entre 1996 et 2000 portant sur le suivi d'une cohorte de quelque 11 000 travailleurs œuvrant, entre 1910 et 1991, dans cinq usines différentes affectées à la fabrication de divers produits en caoutchouc tels les pneus et les joints d'étanchéité utilisés dans l'industrie de l'automobile et des électroménagers.

Dans ces études allemandes, les cancers étudiés étaient les suivants : cancers de la lèvre, de la cavité orale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du rectum, du foie et des cavités biliaires, du pancréas, du larynx, du poumon, de la prostate, de la vessie, du rein, du cerveau, lymphome et les leucémies. En général, à l'exception du cancer du larynx, les excès observés étaient ceux identifiés par les experts du CIRC et par Kogevinas et collab. en 1998. Ces études ont permis d'être plus spécifique en matière de lien de causalité entre les cancers et les substances cancérigènes présentes dans l'industrie du caoutchouc.

Sur la base de notre analyse de l'ensemble de ces études, nous avons établi que, dans la cohorte allemande analysée, le niveau minimal, pour lequel un excès de risque de décès par cancers associé à une exposition aux nitrosamines, correspondait à une exposition pendant environ 10 ans à une concentration moyenne qui se situe entre 2,5 µg/m³ à 15 µg/m³ du total (NDMA + NMOR). Précisons toutefois que ce seuil (LOAEL) est établi sur la base d'observation de deux cancers très rares dans cette cohorte de 8 933 travailleurs embauchés après 1950, soit le cancer du pharynx et de l'œsophage. Pour ces deux cancers, des excès statistiquement significatifs ont été observés seulement pour des expositions d'une durée de plus d'un an à des concentrations supérieures à 15 µg (NDMA +NMOR)/m³. Les excès observés pour des expositions entre 2,5 et < 15 µg (NDMA +NMOR)/m³ n'étaient pas statistiquement significatifs. Cependant, le manque de puissance nous incite à la prudence, d'autant plus que la durée moyenne de l'exposition de ces travailleurs n'était qu'environ 10 ans.

Évidemment, la capacité à détecter précisément un LOAEL statistiquement significatif dépend du nombre de sujets faisant l'objet de l'étude et du nombre de décès survenus durant la période d'observation. Malheureusement, il nous est impossible de déterminer un seuil sans effet à l'intérieur de cette étendue (2,5 µg/m³ à 15 µg/m³).

Il nous est également impossible de vérifier si ce sont les travailleurs exposés durant une période supérieure à la durée moyenne d'exposition (valeur moyenne de 11 ans) qui ont principalement contribué aux excès de décès observés, même si théoriquement cette hypothèse nous semble plus probable.

Considérant que dans l'industrie du caoutchouc en général, la combinaison « NDMA + NMOR » représente environ 85 % des nitrosamines totales (Oury et collab., 1997), on en conclut que pour cette cohorte, la valeur d'un LOAEL basée seulement sur la concentration en NDMA serait semblable à celle obtenue avec la combinaison « NDMA + NMOR ».

Les résultats de l'étude de Peto et collab. (1991), réalisée en exposant des rats par voie orale, suggère la présence d'un seuil de dose quotidienne sans effet qui semble assez élevé (de l'ordre de 100 µg NDMA/kg pc).

Rappelons que la fraction d'absorption de la NDMA par voie orale chez le rat est de l'ordre de 8 % seulement alors que chez l'humain on s'attend à une fraction d'au moins 80 %, soit 10 fois supérieures à celle du rat. Dans l'étude de Klein et collab. (1999), où des rats sont exposés par inhalation, des effets cancérigènes sont apparus à la plus faible dose quotidienne administrée (10 µg NDMA/kg pc). Ainsi, les études animales ne permettent pas d'établir un LOAEL et un NOAEL. Il est cependant rassurant de constater que pour les concentrations en NDMA mesurées dans les entrepôts de produits en caoutchouc en Estrie, la dose quotidienne moyenne des travailleurs (environ 0,4 µg NDMA/kg pc) pour des concentrations moyennes en NDMA dans l'air ambiant de l'ordre de 3 µg NDMA/m³, est beaucoup plus faible que celle des études animales précitées. On a également indiqué que les espèces de rats utilisés dans ces études semblent plus sensibles que l'humain de contracter les types de cancers observés par ces auteurs.

Un cancer est le résultat de plusieurs mutations spécifiques de l'ADN non réparées par les mécanismes de réparation existants dans nos cellules, qui aboutissent à la conversion d'une tumeur maligne. Le risque de mutations spécifiques (non réparées) dépend de plusieurs facteurs personnels (phénotype enzymatique des enzymes impliqués dans le métabolisme des substances toxiques et la réparation cellulaire, état de santé) et extérieurs (niveau et durée d'exposition à des substances cancérigènes).

En effet, puisque l'induction d'un cancer dans un tissu donné, nécessite la présence de plusieurs mutations différentes et spécifiques à ce cancer (entre quatre et six mutations selon les généticiens) (Klug, Cummings et Spencer, 2006), et que l'apparition de chaque mutation spécifique non réparée est le fait du hasard, le risque de la présence de toutes ces mutations augmente avec le temps et le degré de l'exposition à un cancérigène capable d'induire des mutations. Ainsi, en ce qui concerne le risque de cancer associé à un agent mutagène, la dose cumulative semble être le meilleur indicateur du risque. Conséquemment, pour les travailleurs exposés chroniquement, plus la dose d'exposition quotidienne moyenne aux nitrosamines sera faible, plus le risque attribuable à cette exposition sera négligeable.

Un type de cancer donné est rarement dû à un facteur unique. Autrement dit, il est plutôt rare que la part attribuable à un facteur de risque donné approche 100 %. Une exception bien documentée est l'association « cancer de la plèvre et exposition à l'amiante ». Par exemple, dans la population générale, les cancers du pharynx et de l'œsophage sont associés à des facteurs de risque autres que les nitrosamines (alcool, tabagisme et causes inconnues). Ainsi, pour pouvoir évaluer précisément la proportion de ces cancers attribuable à l'exposition aux nitrosamines en milieu de travail, il faudrait éliminer la part de tous les autres facteurs causals. Ce qui, sur le plan méthodologique, implique d'en tenir compte lors de l'élaboration du protocole de l'étude pour en contrôler les effets.

En théorie, une telle démarche a pour effet de comparer une population exposée aux nitrosamines à une population non exposée à cette substance, qui, par ailleurs, seraient exposées de façon quasi identique aux autres facteurs de risques pouvant causer ces cancers. Dans l'étude de Straif et collab. (2000a) le taux de décès observé dans la cohorte exposée a été comparé avec celui attendu dans la population allemande sans contrôler pour des facteurs de risque tels l'alcool et le tabagisme. Ils ont toutefois contrôlé pour les facteurs sexe et âge dans leur comparaison. En fait, l'absence de contrôle du tabagisme et de l'alcool revient à considérer que les travailleurs étaient consommateurs de tabac et d'alcool dans des proportions similaires à celles des hommes de même répartition d'âge dans la population générale allemande.

Ce qui est possible, mais non démontré. Ainsi, des incertitudes persistent quant à l'association causale entre l'exposition aux nitrosamines et les cancers du pharynx et de l'œsophage dans cette étude. Malheureusement, la possibilité que les excès de décès observés soient principalement dus aux nitrosamines ne peut être exclue.

Malgré certaines limites, les études allemandes ont au moins le mérite d'être celles qui ont le mieux étudié le lien entre les excès de décès par cancers observés dans l'industrie du caoutchouc et divers facteurs de risque présents dans cette industrie.

5 RECOMMANDATIONS

Les concentrations de nitrosamines mesurées en milieu d'entreposage de produits finis dans l'industrie du caoutchouc en Estrie se situent à la limite inférieure de la zone dans laquelle des effets cancérigènes ont été statistiquement associés à une augmentation de décès dus aux cancers dans la cohorte allemande pour une durée d'exposition moyenne d'environ 10 ans à des concentrations de nitrosamines variant de 2,5 à 15 µg/m³ d'air.

Étant donné que la carrière de certains travailleurs peut s'étendre sur une période d'une durée allant jusqu'à 40 ans, il nous apparaît raisonnable que la valeur limite de la concentration ambiante moyenne en NDMA pour une exposition de 40 ans soit inférieure à 2,5 µg NDMA/m³ d'air afin de protéger la santé de tous les travailleurs.

Ainsi, les valeurs des normes Allemandes (1 µg/m³ de nitrosamines totales) et celles proposées en Suisse (1 µg/m³ pour le NDMA) et dans les Pays-Bas (0,2 µg/m³) dans l'industrie du caoutchouc nous paraissent raisonnables. En effet, selon notre analyse, l'excès de décès par cancers attribuables aux nitrosamines dans l'industrie du caoutchouc pour une exposition d'une durée de 40 ans à une concentration moyenne égale ou inférieure à 1 µg NDMA/m³, 8 heures par jour et 40 heures par semaine nous paraît négligeable. Il est malheureusement impossible de prouver à 100 % que le risque est nul, puisqu'aucune donnée épidémiologique n'existe pour des expositions moyennes aussi prolongées à cette concentration moyenne quotidienne.

Ainsi, à la lumière de notre analyse, nous recommandons que des efforts soient déployés pour réduire l'exposition des travailleurs aux nitrosamines totales à des concentrations moyennes quotidiennes inférieures à 1 µg/m³ d'air (8 heures par jour, 40 heures par semaine).

6 RÉFÉRENCES

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) U.S. Public Health Service In collaboration with U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological Profile for N-Nitrosodimethylamine. December 1989.

Althoff J, Pour P, Grandjean C, et collab. 1977. Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters. 3. Dimethyl- and dipropylnitrosamine. *Z Krebsforsch Klin Onkol* 90:79-86.

Anderson TM, Harrington GW, Pylypiw HM Jr, et collab. (1986). Tissue levels and biological effects of N-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol. *Drug Metab Dispos* 14:733-739.

Autrup, H., and Stoner, G. D. Metabolism of N-nitrosamines by cultured human and rat oesophagus. *Cancer Res.*, 42: 1307-1311, 1982.

Autrup, H., Harris, C. C., and Trump, B. F. Metabolism of acyclic and cyclic N-nitrosamines by cultured human colon. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 759: 111-115, 1978.

Autrup, H., Harris, C. C., Stoner, G. D., Jesudason, M. L., and Trump, B. F. Binding of chemical carcinogens to macromolecules in cultured human colon. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59:351-354, 1977.

Bartsch, H., Camus, H., and Malaveille, C. Comparative mutagenicity of N-nitrosamines in a semi-solid and in a liquid incubation system in the presence of rat or human tissue fractions. *Mutat. Res.*, 37:149-162, 1976.

Bek. des BMA, *General technical regulations for hazardous materials: N-nitrosamines* (no.552) *Bundesarbeitsblatt*. No.6, 1994.

Belinsky, S.A., Foley, J.F., White, C.M., Anderson, M.W. and Maronpot, R.R. (1990) Dose-response relationship between O6-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in the rat by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res.*, 50, 3772-3780. [Abstract/Free Full Text].

Bogovski P, Bogovski S. Animal species in which N-nitroso compounds induce cancer. *Int J Cancer* 1981;27:471-4.

BGIA/GESTIS-database on hazardous substances (2009). Occupational exposure limits (OELs). http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp.

Boucheron, J.A., Richardson, F.C., Morgan, P.H. and Swenberg, J.A. (1987) Molecular dosimetry of O4-ethyldeoxythymidine in rats continuously exposed to diethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 47, 1577-1581.

Brambilla G, Cavanna M, Pino A, et collab. 1981. Quantitative correlation among DNA damaging potency of six N-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis* 2:425-429.

Burak ES, Harrington GW, Koseniauskas R, Gombar CT. Estimation of the fraction of the dose of N-nitrosodimethylamine metabolized to methylamine in rats. *Cancer Lett.* 1991 Jun 14;58(1-2):1-6.

Camus AM, Béréziat JC, Shuker DE, Hietanen E, Wild CP, Montesano R, Bartsch H. Effects of a high fat diet on liver DNA methylation in rats exposed to N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis.* 1990 Dec;11(12):2093-5.

Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority substances list assessment report – N-nitrosodimethylamine (NDMA). Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services.

Carlson G.P, *Induction of N-nitrosodimethylamine metabolism in rat liver and lung by ethanol*, *Cancer Letters.*, 54 (1990) 153-156.

Czygan P, Greim H, Garro AJ, et collab. 1973. Microsomal metabolism of dimethylnitrosamine and the cytochrome P-450 dependency of its activation to a mutagen. *Cancer Res* 33:2983-2986.

Daugherty JP, Clapp NK. 1976. Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of ¹⁴C)dimethylnitrosamine. *Life Sciences* 19:265-271.

De Vocht F, Burstyn I, Straif K, Vermeulen R, Jakobsson K, Nichols L, Peplonska B, Taeger D, Kromhout H. Occupational exposure to NDMA and NMor in the European rubber industry. *J Environ Monit.* 2007 Mar;9(3):253-9. Epub 2007 Jan 8.

Deal,F.H., Richardson,F.C. and Swenberg,J.A. (1989) Dose response of hepatocyte replication in rats following continuous exposure to diethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 49, 6985–6988.

Beth Donovan Reh4, D.Gayle DeBord, Mary Ann Butler, Thomas M. Reid, Charles Mueller and John M. Fajen (2000). O6-methylguanine DNA adducts associated with occupational nitrosamine exposure. *Carcinogenesis*, Vol. 21, No. 1, 29-33.

Dost A, Straughan J, Sorahan T. A cohort mortality and cancer incidence survey of recent entrants (1982-91) to the UK rubber industry: findings for 1983-2004. *Occup Med (Lond).* 57(3):186-90, 2007.

Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Committee of the Health Council of the Netherlands, N-nitrosodimethylamine (1999): Health based calculated occupational cancer risk values,. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; *publication no.1999/12OSH*. ISBN 90-5549-298-1 No.1999/12OSH, The Hague, 1999.

EPA. 1988. Integrated Risk Information System (IRIS). Risk Estimate for carcinogenicity for N-Nitrosodimethylamine. Online. (Verification data 03/01/88.) Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH.

Fajen, J.M.; Carson, G.A.; Rounbehler, D.P.; Fan, T.Y.; Vita, R.; Goff, V.E.; Wolf, M.H.; Edwards, G.S.; Fine, D.H.; Reinhold, V. and Biemann, K. N-Nitrosamines in robber rubber and tire industry, *Science* 205 1262-1264 (1979).

Gombar CT, Harrington GW, Pylypiw HM Jr, Bevill RF, Thurmon JC, Nelson DR, Magee PN. *Pharmacokinetics of N-nitrosodimethylamine in swine*. *Carcinogenesis*. 1988 Aug;9(8):1351-4.

Gombar CT, Pylypiw HM Jr, Harrington GW. Pharmacokinetics of N-nitrosodimethylamine in beagles., *Cancer Res*. 1987 Jan 15;47(2):343-7.

Hadley, W. M., and Dahl, A. R. (1983). Cytochrome P-450-dependent monooxygenase activity in nasal membranes of six species. *Drug Metab Disp* 11, 275–76.

Harris, C. C., Autrup, H., Stoner, G. D., McDowell, E. M., Trump, B. F., and Schafer, P. Metabolism of acyclic acid and cyclic N-nitrosamines in cultured human bronchi. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59:1401-1406, 1977.

Harris, C. C., Autrup, H., Stoner, G. D., Trump, B. F., Hillman, E., Schafer, P. W., and Jeffrey, A. M. Metabolism of benzo(a)pyrene, N-nitrosodimethylamine, and N-nitrosopyrrolidine and identification of the major carcinogen-DNA adducts formed in cultured human oesophagus. *Cancer Res.*, 39:4401 -4406, 1979.

Herron, D. C., and Shank, R. C. Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. *Cancer Res.*, 40: 3116-3117, 1980.

IARC IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. 1978 May;17:125-75. Review.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *Volume 28 The Rubber Industry Summary of Data Reported and Evaluation.*, World Health Organization, 1998.

Iavicoli I., Carelli G., *Evaluation of occupational exposure to N-nitrosamines in a rubber-manufacturing industry*, JOEM Volume 48, number 2, 2006. 195-198.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1982) The rubber industry, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 28. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon.

Jeffrey A.M., Michael, J., Williams I. and G.M. Nasal Cytotoxic and Carcinogenic Activities of Systemically Distributed Organic Chemicals. *Toxicologic Pathology*, Vol. 34, No. 7, 827-852 (2006).

Johansson EB, Tjalve H. 1978. The distribution of (14C)dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of (14C)formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 45:565-575.

Jonsson LS, Lindh CH, Bergendorf U, Axmon A, Littorin M, Jonsson BA. N-nitrosamines in the southern Swedish rubber industries - exposure, health effects, and immunologic markers. *Scand J Work Environ Health* 2009 May;35(3):203-11.

Keefer LK, Anjo T, Heur YH, Yang CS, Mico BA. Potential for metabolic deactivation of carcinogenic N-nitrosodimethylamine in vivo. *IARC Sci Publ.* 1987;(84):113-6.

Klein RG., Schmezer P, Quantitative measurement of the exhalation rate of volatile N-nitrosamines in inhalation experiments with anaesthetized Sprague-Dawley rats. *IARC Sci Publ.* 1991; (57):513-7.

Klug William, Cummings Michael, Spencer Charlotte. Génétique. Édition: PEARSON /EDUCATION. (2006). ISBN 10 : 2744071528; ISBN 13 : 9782744071522.

Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. *Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence.* *Occup Environ Med.* 1998 Jan;55(1):1-12.

Lambert R (2009). DOSSIER THÉMATIQUE : CANCER DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. IARC. *Cancéro dig.* Vol. 1 N° 2 - 2009 - 86-90.

Liteplo R.G., Meek M.E., *N-nitrosodimethylamine*, World Health Organization, Geneva, 2002 (Liteplo R.G., 2002).

Loi canadienne sur la Protection de l'Environnement LCPE (1999), rapport d'évaluation de la NDMA", Environnement Canada, 2000.

Lotlikar PD, Baldy WJ Jr, Dwyer EN. 1975. Dimethylnitrosamine demethylation by reconstituted liver microsomal cytochrome P-450 enzyme system. *Biochem J* 152:705-708.

Lotlikar PD, Hong YS, Baldy WS Jr. 1978. Effect of dimethylnitrosamine concentration on its demethylation by liver microsomes from control and 3-methylcholanthrene pretreated rats, hamster and guinea pigs. *Cancer Lett* 4:355-361.

Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *BMJ* 1956;10:114-22.

Meskar A. et collab., *Interactions alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1*, *Pathol Biol* 2001; 49 : 696-702, 2000.

Mico B.A., Swagzdis JE., Hu HS., Keefer L.K., Oldfield NF., Garland WA., *Low-dose in vivo pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies of N-nitrosodimethylamine in rats.*, *Cancer Res.* 1985 Dec; 45(12 Pt 1): 6280-5.

Moiseev GE, Benemanskiï VV : The carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine when inhaled. *Vopr Onkol.* 1975; 21(6):107-9. Article en russe.

Montesano, R., and Magee, P. N. Metabolism of dimethylnitrosamine by human liver slices in vitro. *Nature (Lond.)*, 288:173-174, 1970.

O'Connor PJ, Chu Y-H, Cooper DP, Maru GB, Smith RA Margison GP. 1982. Species difference in the inducibility of hepatic O⁶-alkylguanine repair in rodents. *Biochimie* 64:769-773.

Oesch F. and Klein S. F. Relevance of Environmental Alkylating Agents to Repair Protein O⁶-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase: Determination of Individual and Collective Repair Capacities of O⁶Methylguanine. *CANCER RESEARCH* 52. 1801-1803. April I, 1992.

Oury B, Protois JC. N-nitrosamines volatiles dans l'industrie du caoutchouc : évaluation de l'exposition professionnelle sur trente-six lignes de vulcanisation continue. *Cahiers de notes documentaires* 1997;(168):441-52.

Oury, B., Limasset, J.C. and Protois, J.C.: Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70(4): 261-271, 1997.

Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JAH, Peters A. Cancer mortality in the british rubber industry. *Br. J. Ind. Med.* 1982: 39; 209-20.

Pegg AE, Hui G. 1978. Removal of methylated purines from rat liver DNA after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res* 38:2011-2017.

Pegg AE, Perry W. 1981. Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res* 41:3128-3132.

Peto R., Gray R., Brantom P., Grasso P., Effets on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosoethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.*, 51 :6415-6451, 1991a.

Peto R., Gray R., Brantom P., Grasso P., Dose and time relationship for tumor induction in the live rand esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosoethylamine or N-nitrosodimethylamine.. *Cancer Res.*, 51 :6452-6469, 1991b.

Preussmann R. Public health significance of environmental N-nitroso compounds. *IARC Sci Publ* 1983;45:3-17.

Reh B.D., Fajen J.M., *Worker exposure to nitrisamines in a rubber vehicle sealing plant*, American industrial hygiene association journal, 1996; 57 :918-923.

Reh BD, DeBord DG, Butler MA, Reid TM, Mueller C, Fajen JM. O(6)-methylguanine DNA adducts associated with occupational nitrosamine exposure. *Carcinogenesis* 2000 Jan;21(1):29-33.Reh BD, Fajen JM. (1996): Worker exposures to nitrosamines in a rubber vehicle sealing plant.. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996 Oct;57(10):918-23.

Reichl., (1984): Guide pratique de toxicologie, deuxième édition. Editeur De Boeck & Larcier s.a. page 120.

Rounbehler DP, Fajen JM, eds. N-nitroso compounds in the factory environment. Cincinnati:National Institute for Occupational Safety and Health, 1983.

Saffhill,R., Badawi,A.F. and Hall,C.N. (1988) Detection of O6-methylguanine in human DNA. In Bartsch,H., Hemminki,K. and O'Neill,I.K. (eds) *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. IARC Scientific Publications no. 89, IARC, Lyon, pp. 301–305.

Sedivec, V., Mraz, M., and Flek, J. (1981). Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 257-271.

SIMDUT : Fiche signalétique.

Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, Straughan JK, Nutt A. *Mortality in the British rubber industry 1946-85*. *Br J Ind Med*. 1989 Jan;46(1):1-10.

Spiegelhalter B, Preussmann R. Occupational nitrosamine exposure. 1. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* 1983 Sep;4(9):1147-52.

Spiegelhalter B. Carcinogens in the workroom air in the rubber industry. *Scand J Work Environ Health* 1983;9 Suppl 2:15-26.

Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, Weiland SK. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol*. 2000b. Aug 15;152 (4):297-306.

Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U. Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med*. 2000a Mar;57(3):180-7.

Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med*. 1998 May;55(5):325-32.

Straughan JK. Cancer risk in the rubber industry: a review of recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 1998 Sep;55(9):646-7.

Streeter AJ, Nims RW, Sheffels PR, Heur YH, Yang CS, Mico BA, Gombar CT, Keefer LK. Metabolic denitrosation of N-nitrosodimethylamine in vivo in the rat. *Cancer Res*. 1990 Feb 15;50(4):1144-50.

Stumpf R, Margison GP, Montesano R, Pegg AE. 1979. Formation and loss of alkylated purines from DNA of hamster liver after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res* 39:50-54.

Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposures, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6 :226-268.

Umbenhauer,D., Wild,C.P., Montesano,R., Saffhill,R., Boyle,J.M., Huh,N., Kirstein,U., Thomale,J., Rajewsky,M.F. and Lu,S.H. (1985) O6-methylguanine in oesophageal DNA among individuals at high risk of oesophageal cancer. *Int. J. Cancer*, 37, 661–665.

Weiland S K, Mundt K A, Keil U, Kraemer B, Birk T, Person M, Bucher A M, Straif K, Schumann J and Chambless L. Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-1991. *Occup. Environ. Med.* 1996; 53: 289-298.

Weiland SK, Straif K, Chambless L, Werner B, Mundt KA, Bucher A, Birk T, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 1. Mortality from respiratory cancers. *Occup Environ Med.* 1998 May;55(5):317-24.

Zhang ZF, Yu SZ, Li WX, Choi BCK. Smoking, occupational exposure to rubber and lung cancer. *Br J Ind Med.* 1989. 46: 12-15.

ANNEXE 1

MESURES DE CONCENTRATIONS OBSERVÉES DANS L'INDUSTRIE DE PRODUITS EN CAOUTCHOUC DANS DIVERS PAYS DANS LE MONDE

Tableau 1a

Référence	Jonsson LS, Lindh CH, Bergendorf U, Axmon A, Littorin M, Jonsson BA. N-nitrosamines in the southern Swedish rubber industries: exposure, health effects, and immunologic markers. Scand J Work Environ Health <u>2009</u> May;35(3):203-11.				
Pays	Suède	Activités des entreprises visées	Fabrication de divers produits en caoutchouc		
Type d'étude	Évaluation environnementale des concentrations de nitrosamines; mesure d'association avec le risque d'apparition de divers symptômes non spécifiques et les modifications des niveaux de marqueurs biologiques				
	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Étendue des résultats (µg/m³)
Résultats	Fonctions non précisées dans 8 usines (pour un total de 96 travailleurs)	Personnels	96	NDMA	< LD-28
				NDEA	< LD-4,6
				NDBA	< LD-0,53
				NMor	< LD-2,0
				NPip	< LD-2,8
				NPyr	< LD-1,9
	Compression/extrusion	Personnels	63	Nitrosamines totales	Médiane : 0,24 µg/m³ Étendue : [< LD-2,9]
Vulcanisation par air chaud/micro-ondes/lit fluide	Personnels	15	Nitrosamines totales	1,3 µg/m³ [< LD-13]	
Vulcanisation par bains de sels	Personnels	16	Nitrosamines totales	4,2 µg/m³ [< LD-36]	
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Les substances ayant le plus de résultats < LD sont la NMor, NPip et NPyr. • Les 8 usines ont été considérées comme 12 zones d'exposition; les auteurs ont assigné une catégorie d'exposition à chacune de ces zones selon la concentration de nitrosamines totales : faible (< 0,3 µg/m³), intermédiaire (entre 0,3 et 3 µg/m³) et élevé (> 3 µg/m³). • Selon cette catégorisation, l'exposition était considérée faible dans 5 zones, intermédiaire dans 5 zones et élevée dans 2 zones. • 52 % des 63 travailleurs œuvrant à la compression/extrusion avaient une catégorie d'exposition faible contre 42 % avec exposition intermédiaire. • Pour les 15 travailleurs œuvrant à la vulcanisation par air chaud/micro-ondes/lit fluide, les proportions étaient : 13 % faible, 47 % intermédiaire et 40 % élevée. • Pour les 16 travailleurs œuvrant à la vulcanisation par bains de sels, les proportions étaient : 13 % faible, 13 % intermédiaire et 75 % élevée. • Les auteurs reconnaissent que les niveaux d'exposition mesurés sont assez élevés et que des efforts doivent être déployés pour les abaisser; toutefois ils n'ont pu établir une association entre les symptômes ou les marqueurs biologiques et les niveaux de nitrosamines mesurés. 				

Tableau 1b

Référence	Iavicoli I, Carelli G. Evaluation of occupational exposure to N-nitrosamines in a rubber-manufacturing industry. J Occup Environ Med <u>2006</u> Feb;48(2):195-8.				
Pays	Italie	Activités des entreprises visées	Fabrication de courroie de transmission pour moteurs		
Type d'étude	Caractérisation environnementale de l'exposition et monitoring biologique (urine)				
	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Résultats
Résultats	Tous les départements de l'usine 1	Personnels	-	NDMA	11/15 < LD [0,08, 0,07, 0,07 et 0,35 µg/m³]
				NDEA	15/15 < LD
				NDBA	15/15 < LD
				MNOR	15/15 < LD
	Tous les départements de l'usine 2	Personnels	-	NDMA	8/9 < LD – [0,10 µg/m³]
				NDEA	7/9 < LD – [0,08 et 0,10 µg/m³]
				NDBA	8/9 < LD – [0,06 µg/m³]
				MNOR	9/9 < LD
	Tous les départements de l'usine 3	Personnels	-	NDMA	5/5 > LD – [0,14 ± 0,07 µg/m³]
				NDEA	5/5 > LD – [0,15 ± 0,03 µg/m³]
				NDBA	5/5 < LD
				MNOR	4/5 > LD – [0,16 ± 0,05 µg/m³]
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Majorité des prélèvements dans l'air en dessous de la limite de détection (0,06 µg/m³). • Des concentrations de nitrosamines urinaires ont été décelées chez 8/34 travailleurs seulement (LD : 0,1 µg/L). • Les concentrations de nitrosamines urinaires ne seraient pas influencées par des sources non reliées au travail. • Les expositions les plus élevées ont été observées chez les travailleurs affectés à la vulcanisation. 				

Tableau 1c

Référence	Reh BD, DeBord DG, Butler MA, Reid TM, Mueller C, Fajen JM. O(6)-methylguanine DNA adducts associated with occupational nitrosamine exposure . Carcinogenesis <u>2000</u> Jan;21(1):29-33.				
Pays	ÉU	Activités des entreprises visées	Fabrication de bandes d'étanchéité pour l'automobile (usine cas - A) et fabrication d'autres produits en caoutchouc pour l'automobile (usine contrôle - B)		
Type d'étude	Monitoring biologique (sang) suite à une exposition environnementale				
Résultats	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Moyenne ± écart type (µg/m³)
	Préposés aux lignes de bains de sels – fabrication de bandes d'étanchéité (usine A – catégorie I)	Personnels	17	NDMA	2,54 ± 1,37
				NPIP	1,59 ± 0,73
				NMOR	0,30 ± 0,15
	Préposés à la fabrication de bandes d'étanchéité – pas à proximité des bains de sels (usine A – catégorie II)	Personnels	15	NDMA	1,22 ± 0,60
				NPIP	1,05 ± 0,27
				NMOR	0,70 ± 0,70
	Travailleurs ne fabricant pas de bandes d'étanchéité mais œuvrant à proximité ou dans la zone de fabrication de bandes d'étanchéité (usine A – catégorie III)	Personnels	20	NDMA	1,27 ± 0,85
				NPIP	0,88 ± 0,51
				NMOR	0,17 ± 0,13
	Travailleurs ne fabricant pas de bandes d'étanchéité et œuvrant loin de la zone de fabrication de bandes d'étanchéité (usine A – catégorie IV)	Personnels	12	NDMA	0,42 ± 0,52
				NPIP	0,21 ± 0,24
				NMOR	0,05 ± 0,05
Travailleurs de l'usine B (catégorie V)	Personnels	21	NDMA	ND (< 0,01 µg/m³)	
			NPIP	ND (< 0,01 µg/m³)	
			NMOR	ND (< 0,01 µg/m³)	
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Étendue des résultats concentration de nitrosamines totales 0,4 à 9,3 µg/m³ avec 54 % dépassant 2,5 µg/m³ (I à III). L'étude n'a pas permis d'établir un lien entre les résultats d'exposition et les adduits retenus; quelques hypothèses sont avancées par les auteurs. 				

Tableau 1d

Référence	Oury B, Limasset JC, Protois JC. Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry. Int Arch Occup Environ Health 1997;70(4):261-71.				
Pays	France	Activités des entreprises visées	Fabrication de divers produits en caoutchouc		
Type d'étude	Caractérisation environnementale de l'exposition				
	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Résultats
Résultats	Tous les départements confondus (mélange, vulcanisation aux bains de sels, vulcanisation par UHF, vulcanisation par air chaud, finition, entreposage et autre)	Fixes en majorité	180	Nitrosamines totales	Médiane : 3,54 µg/m ³ [0,07-104,37 µg/m ³]
	Vulcanisation aux bains de sels	Fixes en majorité	96	Nitrosamines totales	Médiane : 11,24 µg/m ³ [0,61-104,37 µg/m ³]
	Préposé à la réception des bandes à la fin de la ligne de vulcanisation	Inconnu	-	Nitrosamines totales	Valeur maximale : 20 µg/m ³
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Seuls les résultats de prélèvements à proximité de bains de sels lors de la fabrication de bandes d'étanchéité ont été détaillés dans ce tableau. • Les cinq nitrosamines identifiées sont : NDMA, NDEA, NDBA, NPIP, NMOR. • Pas de résultats > 2,5 µg/m³ pour les opérations de mélange et quelques résultats (13 %) pour la finition et (7 %) pour l'entreposage. • Quelques recommandations concernant les méthodes de prévention et de contrôle de l'exposition. 				

Tableau 1e

Référence	Oury B, Protois JC. N-nitrosamines volatiles dans l'industrie du caoutchouc : évaluation de l'exposition professionnelle sur trente-six lignes de vulcanisation continue. Cahiers de notes documentaires 199Z;(168):441-52.				
Pays	France	Activités des entreprises visées	Fabrication de produits en caoutchouc		
Type d'étude	Caractérisation environnementale de l'exposition en lien avec trois types de vulcanisation en continue (bains de sels, UHF et air chaud)				
	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Moyenne ± écart type (Min-Max)
Résultats	Divers postes de travail en lien avec la vulcanisation par bains de sels	Fixes	59	Nitrosamines totales	8,1 ± 6,6 µg/m ³ (0,5-22,1)
	↓ →→→→ À la sortie de l'extrudeuse	Fixes	12	Nitrosamines totales	4,4 ± 3,5 µg/m ³ (0,5-10,3)
	→→→→ À proximité des bains de sels	Fixes	26	Nitrosamines totales	5,8 ± 4,9 µg/m ³ (0,6-20,3)
	→→→→ Rinçage du profilé	Fixes	9	Nitrosamines totales	12,2 ± 8,8 µg/m ³ (1,5-22,1)
	→→→→ À proximité des équipements annexes (perçage, marquage, pliage, coupage, tronçonnage, etc.)	Fixes	12	Nitrosamines totales	13,9 ± 5,3 µg/m ³ (1,9-21,6)
	Préposés à diverses tâches en lien avec la vulcanisation par bains de sels	Personnels	14	Nitrosamines totales	10,3 ± 7,5 µg/m ³ (0,3-26,1)
	Réception et stockage du profilé à la sortie des bains de sels	Fixes	21	Nitrosamines totales	13,8 ± 9,9 µg/m ³ (0,8-34,6)
	Préposés à la réception et au stockage du profilé à la sortie des bains de sels	Personnels	13	Nitrosamines totales	18,9 ± 13,0 µg/m ³ (0,6-42,9)
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Étude pour comparer l'exposition des trois procédés de vulcanisation. • Les auteurs indiquent que les nitrosamines suivantes ont été identifiées dans les prélèvements selon le type d'accélérateurs utilisés dans les divers bains de vulcanisation : NDMA, NDEA, NDBA, NPiP et NMOR, et que les concentrations de NDMA sont souvent les plus élevées. • Ils accordent une attention particulière au poste de réception et de stockage du profilé qui est « encore plus au moins chaud ». Ils précisent « qu'à ce stade, les concentrations en polluants sont d'autant plus importantes qu'il y a accumulation de caoutchouc fraîchement vulcanisé. ». • Ils concluent que « (...) la génération de nitrosamines n'est pas instantanée mais perdure au-delà de la phase de vulcanisation (...) La circulation et le stockage à l'air libre du profilé fraîchement vulcanisé est sources de fortes émissions (de nitrosamines) particulièrement lorsque le profilé présente une partie creuse et s'il y a perçage ou tronçonnage. » 				

Tableau 1f

Référence	Reh BD, Fajen JM. Worker exposures to nitrosamines in a rubber vehicle sealing plant. Am Ind Hyg Assoc J 1996 Oct;57(10):918-23.				
Pays	ÉU	Activités des entreprises visées	Fabrication de bandes d'étanchéité pour l'automobile		
Type d'étude	Caractérisation environnementale de l'exposition				
	Fonction ou poste de travail	Type de prélèvements	N	Substances	Moyenne ± écart type (µg/m³)
Résultats	Opérateurs de bains de sels (Tous les prélèvements de NDPA et NDBA étaient non décelés)	Personnels	8	NDMA	4,28 ± 1,87
				NDEA	0,32 ± 0,26
				NPIP	2,05 ± 0,78
				NPYR	0,06 ± 0,02
				NMOR	0,11 ± 0,05
	Aides-opérateurs de bains de sels (Tous les prélèvements de NDPA et NDBA étaient non décelés)	Personnels	9	NDMA	4,41 ± 3,05
				NDEA	0,11 ± 0,06
				NPIP	2,11 ± 1,03
				NPYR	0,06 ± 0,03
				NMOR	0,15 ± 0,06
	Préposés au chargement des bains de sels (<i>salt bath feeder</i>) (Tous les prélèvements de NDPA et NDBA étaient non décelés)	Personnels	3	NDMA	1,59 ± 1,22
				NDEA	0,16 ± 0,15
				NPIP	0,70 ± 0,46
				NPYR	0,01 ± 0,003
				NMOR	0,07 ± 0,05
	Préposés au moulage et à la finition de bandes (Tous les prélèvements de NDPA et NDBA étaient non décelés)	Personnels	8	NDMA	1,23 ± 0,40
NDEA				0,10 ± 0,13	
NPIP				1,16 ± 0,47	
NPYR				0,04 ± 0,02	
NMOR				0,38 ± 0,83	
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats des prélèvements fixes (pondérés sur environ 4h) à divers sites de l'usine étaient : (NDMA) 6,3 à 37,7 µg/m³ (NPIP) 3,9 à 7,6 µg/m³ (NMOR) 0,2 à 0,37 µg/m³ (NDEA) 0,16 et 0,38 µg/m³. Les résultats moyens des six prélèvements fixes à proximité des lignes de perçage étaient : (NDMA) 23,20 ± 32,62 µg/m³ (NDEA) 0,05 ± 0,07 µg/m³ (NPIP) 4,24 ± 3,04 µg/m³ (NPYR) 0,13 ± 0,04 µg/m³ (NMOR) 0,23 ± 0,19 µg/m³. Les bains de sels sont la principale source d'exposition; certains stocks de caoutchouc qui semblaient généré les concentrations de nitrosamines les plus élevées contenaient du dinitrosopentaméthylène tetramine. 				

Tableau 1g

Référence	Spiegelhalter B, Preussmann R. Occupational nitrosamine exposure. 1. Rubber and tyre industry. Carcinogenesis <u>1983</u> Sep;4(9):1147-52.					
Pays	Allemagne	Activités des entreprises visées	Fabrication de divers produits en caoutchouc (pneus, chambres à air, bandes d'étanchéité pour l'automobile, semelles de chaussures, tuyaux d'arrosage...)			
Type d'étude	Portrait de l'exposition professionnelle aux nitrosamines dans divers milieux de la fabrication de produits en caoutchouc					
	Activité	Département	Type de prélèvements	N	Substances	Étendue de résultats (µg/m³)
Résultats	Fabrication de pneus et de produits divers en caoutchouc	Mélange, extrusion et laminage	Personnels et fixes	-	NDMA	0,1-2
					NMOR	0,1-9
		Assemblage et moulage	Personnels	-	NDMA	0,1-1
					NMOR	0,5-3
	Non précisée	Vulcanisation aux bains de sels	Personnels	-	NDMA	1-130
					NDEA	0,1-5
					NMOR	0,1-3
					NDPhA	5-8
	Fabrication de bandes d'étanchéité pour l'automobile	Vulcanisation aux bains de sels	Fixes (procédé)	-	NDMA	1-3,5
					NMOR	3-9
Fabrication de pneus et de chambres à air	Inspection et finition	Fixes (procédé)	-	NDMA	0,1-≤ 10	
				NMOR	0,1-20	
	Entreposage et distribution	Fixes (procédé)	-	NDMA	0,2-19	
				NMOR	0,3-17	
Données complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Il est difficile de départager précisément les données liées à chaque secteur d'activité et type de procédé. L'article fournit néanmoins un portrait général de l'exposition; des valeurs maximales, en prélèvements fixes de 1060 et 4700 µg/m³ en NDMA et NMOR ont été rapportées lors de la fabrication de courroies d'entraînement. Selon les auteurs, l'industrie des pneus comporterait des expositions aux NDMA et NMOR dans tous les cas, et aux NDMA, NDEA, NDBA, NPIP et NMOR dans l'industrie de la fabrication de produits divers en caoutchouc. 					

ANNEXE 2

RÉSULTAT DE L'ÉTUDE DE STRAIF ET COLLAB. (2000a)

Tableau 1 Exposition à la nitrosamine et mortalité par cancer chez les travailleurs (n = 8 933) embauchés entre 1950 et 1981 dans l'industrie du caoutchouc (adapté de Staif et collab. (2000a))

Cancer	ICD-9	Décès	Catégorie* d'exposition 1				Catégorie* d'exposition 2			
			Moyenne		Forte		Moyenne		Forte	
			RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Toutes causes	000-999	1429	1,2	1,1-1,4	1,3	1,1-1,4	1,2	1,0-1,5	1,4	1,0-1,8
Tous cancers	140-208	444	1,2	0,9-1,5	1,3	1,1-1,7	1,2	1,0-1,5	1,4	1,0-1,8
<i>Cancers spécifiques</i>										
Lèvre, cavité orale et pharynx	140-149	17	0,8	0,2-4,1	3,9	1,4-11,1	3,6	1,1-11,7	5,1	1,2-20,6
Cavité orale	141,143-145	7	0,9	0,1-8,6	2,9	0,6-14,4	3,4	0,6-18,8	2,9	0,3-33,3
Pharynx	146-149	9	0,8	0,1-7,9	4,1	1,0-17,2	3,8	0,7-19,9	4,7	0,6-33,5
Œsophage	150	13	1,7	0,3-10,3	7,3	1,9-27,8	2,7	0,7-11,5	9,1	2,1-38,8
Estomac	151	44	0,8	0,4-1,8	1,2	0,5-2,5	0,9	0,5-1,8	1,2	0,5-3,2
Côlon	153	21	0,4	0,1-1,7	1,5	0,6-3,8	0,6	0,2-1,8	1,5	0,5-4,7
Rectum	154	19	0,8	0,2-2,3	0,6	0,2-2,3	0,8	0,3-2,2	0,8	0,2-3,9
Foie, v. biliaires	155-156	9	0,9	0,2-4,5	1,1	0,2-5,7	0,9	0,2-3,8	1,0	0,1-8,3
Pancréas	157	15	0,7	0,2-2,7	0,5	0,1-2,4	0,9	0,3-2,6	0,5	0,1-4,4
Larynx	161	8	0,4	0,0-3,1	0,4	0,0-3,0	0,5	0,1-2,3	0,0	
Poumons	162	147	1,0	0,6-1,5	1,0	0,7-1,6	1,0	0,7-1,5	1,1	0,6-1,8
Prostate	185	26	1,4	0,5-3,8	2,2	0,9-5,6	1,6	0,7-3,7	2,1	0,7-6,2
Vessie	188	21	1,1	0,4-3,3	1,5	0,5-4,2	1,2	0,5-3,0	1,3	0,4-5,0
Rein	189	10	1,2	0,3-4,7	0,4	0,0-3,5	1,0	0,3-3,6	0,0	
Cerveau, SNC	191-192	6	3,9	0,3-42,6	6,0	0,6-57,6	5,1	0,6-45,6	3,5	0,2-56,2
Lymphome	200-203	14	2,0	0,7-6,2	0,3	0,0-2,8	2,0	0,7-5,9	0,0	
Leucémie	204-208	20	1,3	0,5-3,6	1,2	0,4-3,5	1,3	0,5-3,4	0,8	0,2-3,5

* Catégories d'exposition aux nitrosamines (NDMA et NMOR).

Catégorie 1 : - **Faible** : < 1 an entre 2,5 µg/m³ et 15 µg/m³

- **Moyenne** : entre 2,5 et 15 µg/m³ d'une durée > 1an

- **Forte** : ≥ 1 an à plus de 15 µg/m³

Catégorie 2 : - **Faible** : < 0,5 an à moins de 2,5 µg/m³

- **Moyenne** : exposé entre 2,5 et 15µg/m³ d'une durée ≥ 0,5 an à < 10 ans

- **Forte** : ≥ 10 ans à plus de 15 µg/m³

