



RÉSUMÉ

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

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

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 : 978-2-550-59317-1 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-59318-8 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

Avant-propos

La présente analyse de risque fait suite à une demande adressée le 4 avril 2008 par la docteure Louise Soulière, directrice de santé publique et de l'évaluation à l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie, au docteur Richard Massé, président-directeur général de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Dre Soulière 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.

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 50 % des travailleurs de cette industrie dans la province de Québec. Les usines établies en Estrie se spécialisent surtout dans la fabrication de bandes d'étanchéité pour le secteur automobile.

Dans sa demande, Dre Soulière mentionne que dans les dernières années, des évaluations environnementales effectuées par le réseau de santé publique dans cinq usines de l'Estrie démontraient une exposition significative des travailleurs aux fumées de caoutchouc. La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) était nettement prédominante dans la majorité des échantillons prélevés dans ces milieux. Des concentrations jusqu'à $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ^a 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 d'abaisser, dans la majorité des situations, les concentrations de nitrosamines à des niveaux inférieurs à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les usines de production.

Cependant, l'émission de nitrosamines à partir de produits en caoutchouc refroidi, principalement en milieu d'entreposage des produits finis, et l'impact de cette exposition sur la santé des travailleurs, demeuraient une source de préoccupation pour l'équipe de santé publique de l'Estrie.

^a Nous parlons ici de mètre cube d'air.

En effet, 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 $2,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, alors que la concentration moyenne en NDMA était de $2,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. 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 estimés de risque disponibles dans la littérature et des normes établies ailleurs dans le monde, ainsi que sur la base de la notation EM pour le NDMA dans la réglementation québécoise, le réseau de la santé publique et la CSST de l'Estrie jugèrent ces résultats préoccupants et qu'ils méritent d'être approfondis dans une perspective de prévention d'un risque potentiel de cancer à long terme. C'est dans ce cadre que s'inscrit la demande de support que la Dre Soulière a adressée à l'INSPQ.

Introduction

Objectifs

Le but de cette analyse 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, molécules considérées cancérigènes par plusieurs organismes de santé publique dans le monde. Si ce risque s'avérait réel, proposer un niveau maximum d'exposition visant à le rendre négligeable.

Nitrosamines : définition

Les nitrosamines sont des molécules essentiellement composés d'azote et d'oxygène. Elles représentent une grande famille de centaines de molécules dont les mélanges varient selon la source. Elles sont formées à partir d'amines et de composés nitrosants tels les nitrites et les NOx. Les caractéristiques des nitrosamines varient d'une molécule à l'autre.

Sources d'exposition aux nitrosamines

L'être humain est exposé à la fois aux nitrosamines d'origine endogène et aux nitrosamines d'origine exogène.

L'exposition endogène provient de l'alimentation. Après absorption de précurseurs contenus dans les aliments (amines et agents nitrosants), les nitrosamines sont formées dans l'estomac des humains par réaction chimique dans le milieu acide du suc gastrique. Dans l'alimentation, les éléments précurseurs de nitrosamines se retrouvent dans les aliments de salaison tels les nitrites et les nitrates utilisés comme agents de conservation, dans les amines contenus dans les viandes, les fromages et les légumes, dans les aliments conservés par le fumage des viandes et du poisson et les aliments déshydratés par les gaz de combustion tel le malt dans la bière et le whisky (Liteplo et Meek M.E., 2002). Les pays industrialisés ont imposé aux fabricants des mesures les obligeant à réduire l'apport d'éléments précurseurs de nitrosamines dans les aliments. Aujourd'hui, les aliments ont une contribution mineure dans l'exposition totale des humains aux nitrosamines.

Dans la population générale, le tabac, chez les fumeurs, et l'alimentation, chez les non-fumeurs, sont les principales sources d'exposition exogène aux nitrosamines. Ces substances peuvent également être synthétisées dans l'organisme à partir de leurs précurseurs, soit en milieu acide, soit par médiation biologique.

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 vulcanisation 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 ou des nitrites et nitrates contenus dans des bains de sel ou de sources inconnues (Oury et collab., 1997; Iavicoli et Carelli, 2006). Les accélérateurs et les stabilisateurs chimiques les plus utilisés comme agents de vulcanisation sont le tetraméthylthiurame disulfure (TMTD), le zinc diéthylthiocarbamate (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 de 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 quantités beaucoup plus faibles dans ce type d'industrie, soit la N-nitrosodiisopropylamine (NDiPA), la nitrosodibutylamine (NDPA), la N-nitrosopipéridine (NPip), la N-nitrosopyrrolidine (NPyr) et la N-nitrosométhylphénylamine (NEPhA).

Dans tous les pays où des mesures de concentrations de nitrosamines dans l'air 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.

N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

La NDMA 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.

Cette molécule n'est pas bioaccumulable dans l'environnement et dans les organismes biologiques et elle est très volatile. L'absorption de la NDMA se fait surtout par les voies respiratoire et digestive, parfois cutanée (*Canadian Environmental Protection Act*, 1999; Liteplo et Meek M.E., 2002).

Chez l'animal, la NDMA est classée cancérigène. Plusieurs organismes lui ont respectivement attribué une classe dans leur grille de classification relative au risque de cancers chez l'humain (tableau 1).

Tableau 1 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 nitrosodiéthylamine (NDEA) la classe 2A, soit « probablement cancérigène pour l'humain ». Le CIRC classe 2B également plusieurs autres 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.

Au Québec, il n'y a aucune valeur d'exposition admissible établie, mais le RSST désigne la NDMA 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 réduite au plus faible niveau possible. Il existerait toutefois des normes dans certains pays européens. Ainsi, aux Pays-Bas, le Dutch Expert Committee, (1999) propose une limite de 0,2 µg/m³ pour la NDMA, alors que la Suisse suggère 1 µg/m³.

En Allemagne, les valeurs moyennes permises en milieu de travail varient selon le secteur industriel et sont exprimées en nitrosamines totales : 1 µg/m³ dans l'industrie chimique (fibres de polyacrylonitrile), dans l'industrie du pneu (entreposage), des produits en caoutchouc et dans l'industrie du cuir; 0,5 µg/m³ dans l'industrie chimique (amines) et l'industrie du pneu (vulcanisation); 0,2 µg/m³ 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).

Méthodologie

La démarche suivie pour cette analyse de risque 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.

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

Volet 3 : Estimation du risque de cancer encouru par les travailleurs œuvrant dans ces entrepôts.

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

- Peut-on rejeter l'hypothèse reposant sur l'existence d'un lien causal entre l'exposition aux nitrosamines et l'induction de cancers chez l'humain?
- 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?
- Dans l'hypothèse qu'un risque non nul existerait dans les conditions actuelles, quel serait le seuil d'exposition considéré négligeable?

Résultats

Exposition à la NDMA

Exposition professionnelle aux nitrosamines recensée dans la littérature

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 allant de 1983 à 2009, seuls sept articles traitant spécifiquement d'échantillonnage, de nitrosamines en milieu de travail dans divers pays, ont été recensés dans la littérature. Différentes nitrosamines ont été échantillonnées dans ces études (NDBA, NDEA, NDMA, NMOR, NPIP, NPYR et nitrosamines totales). Toutefois, la NDMA et la NMOR sont les molécules retrouvées en plus grandes concentrations.

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, des 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 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'articles 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 fonction de la durée d'exposition ou du temps écoulé depuis le premier contact. D'autres articles mentionnaient des expositions ou des catégories d'exposition estimées à partir d'avis d'experts ou sur la base de l'historique de l'exposition dans chaque type d'industrie.

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

Entre 2005 et 2008, l'équipe de santé au travail du Centre de santé et de services sociaux (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, soit 15 prélèvements individuels (préposés et caristes), 19 prélèvements ambiants (divers emplacements dans l'entrepôt, à proximité ou à l'intérieur des remorques) et cinq prélèvements ambiants (bureaux).

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. Conséquemment, il était possible de les jumeler pour attribuer une exposition cumulative à la NDMA et aux nitrosamines totales dans l'entrepôt. Par contre, la comparaison de ces 34 résultats avec les 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 chambres à air, en Allemagne (0,2 à 19 µg/m³). En combinant les 34 résultats, on note que la moitié se situe en bas de 2,5 µg/m³, avec une moyenne arithmétique globale de 3,1 µg/m³.

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.

Soulignons que la NDMA représente près de 80 % des nitrosamines totales mesurées dans l'entrepôt de l'Estrie ce qui explique les niveaux relativement comparables indiqués ci-dessus.

Estimation de la dose d'exposition cumulative des travailleurs

En se basant sur les mesures réalisées dans les entrepôts, nous avons estimé les doses cumulatives de NDMA et de nitrosamines totales auxquelles les travailleurs sont susceptibles d'être exposés au cours de leur carrière. La dose cumulative d'exposition est exprimée en µg/kg de poids corporel (pc) et est calculée à l'aide de la formule suivante :

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

* 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, selon le cas et en excluant les employés de bureau, les doses moyennes d'exposition quotidienne à la NDMA et aux nitrosamines totales des travailleurs de l'entrepôt de l'Estrie varient respectivement de 0,27 à 0,47 µg/kg pc, et de 0,36 à 0,57 µg/kg pc.

Exposition non professionnelle à la NDMA au Canada

En septembre 2001, dans le cadre de la Loi canadienne sur la Protection de l'Environnement LCPE (1999), sur la liste des substances prioritaires, Santé Canada et Environnement Canada publiaient conjointement un rapport d'évaluation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la nitrosamine généralement retrouvée en plus grande quantité comme contaminant de l'environnement. Ces organismes rapportaient une faible teneur de 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 d'une personne adulte à la NDMA est d'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 à la 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 moyennes quotidiennes en NDMA variant de 0,12 à 0,47 µg/kg pc/jour.

Analyse de la cancérogénicité de la NDMA

La cancérogénicité de la NDMA a été étudiée en analysant les données publiées dans la littérature sur ce sujet. Cette évaluation comprenait les éléments suivants :

- 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.
- Analyse de l'influence des différences pharmacocinétiques (absorption, distribution, biotransformation et élimination) et pharmacodynamiques (mécanismes d'action) inter-espèces de la NDMA et de ses métabolites^b sur le risque de cancer
- Analyse des études épidémiologiques en mettant l'accent sur celles qui ont cherché à vérifier le lien spécifique entre l'exposition aux nitrosamines dans l'industrie du caoutchouc et le cancer (Weiland et collab., 1996, 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b).

^b Produit résultant de la biotransformation d'une substance chimique dans l'organisme des mammifères au cours du processus métabolique visant à éliminer cette substance hors de l'organisme. Certains métabolites peuvent être la cause d'effets indésirables pouvant entraîner des problèmes de santé.

Études expérimentales portant sur le cancer

Plusieurs études animales montrent que les nitrosamines, incluant la NDMA et la NDEA sont cancérigènes chez l'animal. Des effets cancérigènes sont observés pour des expositions orales et respiratoires. Le type de cancers induits est fonction de la voie d'entrée. Les principaux cancers observés suite à une exposition par voie orale sont les cancers de l'œsophage (associés à la NDEA) et du foie (associés à la NDMA et à la NDEA), alors que par inhalation, ce sont les cancers nasaux-pharyngés (associés à la NDMA seulement) et pulmonaires. L'incidence de cancers est fonction de la dose d'administration quotidienne et de la durée de l'exposition. Dans l'étude de Peto (1991 a et b) où les rats étaient exposés par voie orale, il a été possible d'observer la présence d'un seuil sans effet cancérigène. Cependant, le manque de puissance des études ne permet pas d'exclure qu'un seuil plus faible puisse exister en exposant un nombre beaucoup plus grand d'animaux. Par contre, pour des expositions par inhalation, un seuil sans effet n'a pu être observé parce que la dose la plus faible testée démontrait un effet cancérigène (10 µg NDMA/kg pc.)

Différences pharmacocinétiques

La NDMA est facilement absorbée par les voies orale et pulmonaire chez tous les mammifères, incluant l'humain. Toutefois, concernant la voie orale, des différences importantes existent dans la fraction de NDMA absorbée entre les espèces. Selon Gombar et collaborateurs (1988), elle augmenterait chez les espèces de mammifères les plus évoluées, suggérant que chez l'humain, elle serait plus élevée que chez le chien (93 %), le cochon (67 %) et le rat (8 %). 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 le même niveau de risque. Par ailleurs, la fraction d'absorption par inhalation des nitrosamines serait de l'ordre de 70 à 80 % chez les mammifères (Klein et Schmezer., 1984; Sidebec et collab., 1981).

Mécanismes d'action

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 (Reh. 2000). Dans certaines études, des tumeurs ont également été observées dans des tissus autres que le foie et les voies respiratoires, c'est-à-dire dans les reins, le sang (leucémies) et les testicules.

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 est raisonnable d'anticiper que la NDMA soit cancérigène chez l'humain. Des recherches épidémiologiques ont été réalisées pour vérifier cette hypothèse.

Études épidémiologiques

Dans sa dernière mise à jour de 1998 sur l'évaluation du risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc, 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 de présence d'un lien entre les activités de préparation, de mélange et de moulage dans l'industrie des produits en caoutchouc et l'augmentation de cancers du poumon et de l'estomac. Ils mentionnaient 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 données sur les concentrations de contaminants dans les milieux de travail ne permettait pas d'établir un lien causal avec des facteurs de risques spécifiques. De plus, certains facteurs confondants potentiellement associés aux types de cancers observés n'étaient pas contrôlés dans ces études, comme le tabagisme et l'alimentation.

Une méta-analyse réalisée par Kogevinas et collab., 1998 montraient que le risque de cancer était plus élevé parmi les travailleurs ayant œuvré dans l'industrie du caoutchouc avant 1960 qu'après cette date. À l'instar du groupe de travail du CIRC, ces auteurs notaient la présence d'un excès modéré du risque de cancers de la vessie, du poumon et de leucémies dans une majorité d'études, et ce, dans différentes régions du monde.

Il y avait également une indication d'une possibilité d'excès de lymphomes, de cancers du pancréas et du cerveau, mais il y avait inconsistance entre les études. Pour ces auteurs, il y avait peu d'évidence d'un excès de cancers de l'estomac associé à ces milieux de travail. Sur la base de l'absence de données sur les niveaux d'exposition en milieu de travail dans presque toutes les études publiées, les auteurs concluaient à cette époque que l'estimation du risque de cancer attribuable à des substances spécifiques ou à un procédé spécifique dans l'industrie du caoutchouc n'était pas possible.

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. Cette investigation a conduit à la publication de plusieurs 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 les électroménagers (Weiland et collab., 1996, 1998; Straif et collab., 1998; Straif et collab., 2000a et b).

Les premiers travaux publiés par Weiland et collab. (1996), permettaient d'observer des excès de cancers chez les travailleurs de ces industries en relation avec la durée de l'emploi et l'âge des travailleurs. Par la suite, pour cette même cohorte, Weiland et collab. (1998), Straif et collab. (1998) et Straif et collab. (2000a et b) ont poursuivi la recherche dans le but de vérifier si un

lien existait entre les excès de cancers, les zones où les travailleurs ont œuvré et des facteurs de risques spécifiques tels les nitrosamines, l'amiante et le talc.

Dans ces études allemandes les cancers étudiés sont 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 leucémies. En général, à l'exception du cancer du larynx, les excès observés étaient les mêmes que ceux identifiés par les experts du CIRC et par Kogevinas et collaborateurs en 1998. Toutefois, les études allemandes ont permis de préciser le lien de causalité entre les cancers et les substances cancérigènes présentes dans l'industrie du caoutchouc.

Concernant l'exposition aux nitrosamines dans la cohorte allemande, des excès de décès par cancers du larynx et de l'œsophage ont été observés au-delà de certaines doses d'exposition cumulatives. Pour ces deux cancers rares, des excès statistiquement significatifs ont été observés pour des expositions d'une durée de plus d'un an à des concentrations supérieures à $15 \mu\text{g}$ (NDMA + NMOR)/ m^3 . Pour ces mêmes cancers, des excès non statistiquement significatifs de décès ont été observés chez un groupe de travailleurs exposés durant une durée moyenne de 11 ans entre 2,5 et $< 15 \mu\text{g}$ (NDMA + NMOR)/ m^3 . Même si ces excès ne sont pas statistiquement significatifs, le manque de puissance nous incite à la prudence, d'autant plus que la durée moyenne de l'exposition de ces travailleurs était relativement courte. À ces niveaux, un excès significatif de décès ne peut être exclu pour des durées moyennes supérieures à 11 ans.

La capacité à détecter précisément un seuil d'un effet 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, à l'intérieur de cette étendue ($2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$), il nous est 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. Bien sûr, 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 seuil basée seulement sur la concentration en

NDMA serait semblable à celle obtenue avec la combinaison « NDMA + NMOR ».

Discussion et conclusion

Les résultats de l'étude de Peto et collaborateurs (1991), réalisée en exposant des rats par voie orale, suggèrent 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 90 %, soit un peu plus de 10 fois supérieures à celle du rat. Dans l'étude de Klein et collaborateurs (1999), où des rats ont été 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^c et un NOAEL^d. 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 0,5 µg NDMA/kg pc pour des concentrations moyenne en NDMA dans l'air de l'ordre de 3 µg NDMA/m³ d'air ambiant) 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 à 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 que l'induction d'un cancer dans un tissu donné, nécessite la présence de plusieurs mutations différentes et spécifiques à ce cancer (entre 4 et 6 mutations selon les généticiens) (Klug, Cummings, 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 attribuables 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 avec une population non exposée à cette substance. Par ailleurs, ces deux populations 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. Les auteurs 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'âges 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.

^c 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 correspond à la dose minimale induisant un effet nocif.

^d NOAEL : *No Observed Adversed Effect Level*. Cet acronyme correspond à la dose maximale pour laquelle aucun effet nocif n'est observé ou détecté statistiquement.

Recommandations

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

Étant donné que la carrière de certains travailleurs peut s'étendre sur une période 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 afin de protéger la santé de tous les travailleurs.

Ainsi, dans l'industrie du caoutchouc, 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), nous paraissent raisonnables. En effet, il ressort de notre analyse que le risque de décès par cancers attribuables à une exposition aux nitrosamines, à des concentrations moyennes égales ou inférieures à 1 µg NDMA/m³, durant 8 heures par jour, 40 heures par semaine, pendant 40 ans, 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 aussi prolongées à cette concentration quotidienne moyenne.

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

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 14Cdimethylnitrosamine. *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 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, Benemanskiĭ 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 1, 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.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

