

# Depuis juin 2012, les échappements de moteurs Diesel sont classés « cancérigènes » : analyse critique de deux études épidémiologiques récentes

Période : avril 2012 à août 2012

**Christelle MONTEIL**

Université de Rouen – Laboratoire ABTE, équipe Toxemac EA4651 – Rouen – France

**Mots clés : émissions Diesel, cancer pulmonaire, épidémiologie, pollution de l'air, milieu professionnel**

La question du potentiel cancérogène des gaz d'échappements se pose depuis le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, avec en particulier l'incrimination des particules des moteurs Diesel (ED), suscitant une recherche intense dans le domaine de l'évaluation du risque après exposition aux gaz d'échappements de ces moteurs. Malgré de nombreux travaux, les indications de leur cancérogénicité pour l'homme sont restées limitées, amenant le CIRC<sup>(2)</sup> à classer en 1989 les ED<sup>(1)</sup> comme « probablement cancérogènes pour l'homme ». Compte tenu de l'augmentation du parc automobile et de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire (CP)<sup>(3)</sup>, de nombreuses études ont été réalisées amenant la réévaluation de la cancérogénicité des ED<sup>(1)</sup> par le CIRC<sup>(2)</sup> et leur classement en juin dernier comme « cancérogènes » (1). Deux des études qui ont contribué à cette réévaluation font l'objet de la présente note. Il s'agit de deux études épidémiologiques investiguant le risque de CP<sup>(3)</sup>, effectuées à partir d'une vaste cohorte de mineurs aux États-Unis (« DEMS » Diesel Exhaust in Miners Study).

## Gaz d'échappements de moteurs Diesel chez des mineurs : une étude de cohorte sur la mortalité et un focus sur le cancer pulmonaire

Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Cohort Mortality Study With Emphasis on Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:869–883

### Résumé

Cette publication présente les résultats d'une étude de mortalité rétrospective réalisée sur une cohorte de 12 315 personnes ayant été exposées à des ED<sup>(1)</sup> dans le cadre de leur activité professionnelle dans huit installations minières de ressources chimiques (calcaire, potasse, sel gemme, sels de carbonate). L'introduction des moteurs Diesel dans ces mines s'est échelonnée sur 20 ans, de 1947 à 1967. Le suivi de la mortalité a été réalisé jusqu'en 1997. L'estimation quantitative de l'exposition aux ED<sup>(1)</sup> a été réalisée rétrospectivement sur la base d'une estimation d'exposition en carbone élémentaire respirable (CE)<sup>(4)</sup>, publiée précédemment (2-6). La localisation du travailleur a été prise en compte dans l'estimation des expositions pour distinguer les travailleurs de surface (S)<sup>(5)</sup>, des travailleurs en souterrain (ST)<sup>(6)</sup>. Les analyses ont porté sur l'évaluation des taux standardisés de mortalité (SMR<sup>(7)</sup> pour *Standardized Mortality Ratio*) par cancer et sur l'évaluation des associations entre l'exposition au CE et la mortalité par CP<sup>(3)</sup>, en prenant en compte l'intensité moyenne d'exposition et l'exposition cumulée, avec et sans un décalage temporel de 15 ans entre la période d'exposition et le décès. L'intensité moyenne de l'exposition au CE<sup>(4)</sup> a été

estimée à 87 µg/m<sup>3</sup> pour tous les travailleurs, à 128,2 µg/m<sup>3</sup> pour les travailleurs ST<sup>(6)</sup> et 1,7 µg/m<sup>3</sup> pour les travailleurs S<sup>(5)</sup>. Les résultats montrent pour la totalité de la cohorte une légère sous-mortalité par rapport à la population de référence avec un SMR<sup>(7)</sup> toutes causes confondues légèrement inférieur à 1 (0,93 pour un intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) de 0,89 à 0,97). Par contre, il existe une légère surmortalité lorsque l'on prend en compte uniquement les décès par cancer (SMR<sup>(7)</sup> = 1,10, IC<sub>95%</sub> = [1,01; 1,20]). Cette surmortalité est largement due au CP<sup>(3)</sup> pour lequel on observe un SMR<sup>(7)</sup> significativement supérieur à 1 pour la totalité de la cohorte (1,26 ; IC<sub>95%</sub> = [1,09; 1,44]), pour les travailleurs ST<sup>(6)</sup> (1,21 ; IC<sub>95%</sub> = [1,01; 1,45]) et pour les travailleurs S<sup>(5)</sup> (1,33 ; IC<sub>95%</sub> = [1,06; 1,66]). De même, une surmortalité a également été retrouvée dans la cohorte générale lorsque l'on considère les décès liés au cancer de l'œsophage (SMR<sup>(7)</sup> = 1,83, IC<sub>95%</sub> = [1,16; 2,75]) et par pneumoconioses (SMR<sup>(7)</sup> = 12,20 ; IC<sub>95%</sub> = [6,82; 20,12]). Concernant les estimations de risque effectuées sur la totalité de la cohorte, les résultats n'ont pas permis de montrer de relation significative entre la mortalité liée au CP<sup>(3)</sup> et l'exposition aux ED<sup>(1)</sup>. Par contre, pour la catégorie des travailleurs ST<sup>(6)</sup>, les risques relatifs (exprimé en ratio de risque ou *Hazard Ratio* HR<sup>(8)</sup>) calculés avec un décalage temporel de 15 ans entre la période d'exposition et le décès deviennent significatifs (>1) et augmentent avec l'intensité de l'exposition cumulée atteignant un HR<sup>(8)</sup> de 5,01 (IC<sub>95%</sub> = [1,97; 12,76]) pour des valeurs de 640 à moins de 1280 µg/m<sup>3</sup>-années. Ce risque, cependant, diminue pour des valeurs d'exposition plus hautes. Les auteurs en concluent que cette étude apporte une preuve supplémentaire d'un risque de mortalité par CP<sup>(3)</sup> liée à des expositions aux ED<sup>(1)</sup>.

### Commentaire

Il s'agit d'une étude réalisée sur une cohorte, dont les effectifs sont importants et qui a permis d'obtenir une puissance statistique indéniable avec une évaluation quantitative rétrospective de l'exposition, alors que la majorité des études ne se fondaient avant que sur une estimation déduite par l'intitulé du poste de travail. Cependant, les différentes approches de modélisation rendent parfois la lecture difficile et l'interprétation délicate. Dans ces conditions, on peut s'interroger sur l'exactitude de la conclusion des auteurs concernant la relation entre l'exposition aux ED<sup>(1)</sup> et le risque de mortalité par CP<sup>(3)</sup>, relation ayant été mise en évidence à partir d'un modèle restrictif, limité à certaines valeurs d'expositions, et pour des personnes ayant travaillé uniquement en milieu fermé.

L'estimation de l'exposition aux ED<sup>(1)</sup> prend en compte le CE<sup>(4)</sup> mesuré ou estimé. Seules 85 mesures ont en fait été réalisées et uniquement après 1998. Les autres valeurs de CE<sup>(4)</sup> ont été extrapolées à partir de mesures de monoxyde de carbone (CO)<sup>(9)</sup> réalisées après 1976 ou estimées lorsque ces mesures n'existaient pas avant cette période. Sachant que les résultats observés ici montrent un risque significatif dans le modèle retardé, c'est-à-dire pour des expositions au plus tard 15 ans avant l'arrêt du suivi en 1997, soit une fin d'expositions aux ED<sup>(1)</sup> située en 1982 au plus tard, ce qui revient à dire que l'estimation de CE<sup>(4)</sup> est basée essentiellement sur une estimation du CO<sup>(9)</sup>.

On peut également regretter, comme les auteurs l'ont d'ailleurs signalé, que des facteurs liés au mode de vie et en particulier l'absence d'ajustement sur le tabac dans les estimations de risque de décès par cancer n'a pas été prise en compte ; C'est une limitation qui a été rectifiée dans une étude de cas réalisée par la même équipe et présentée ci-dessous.

### Gaz d'échappements de moteurs Diesel chez des mineurs : une étude cas-témoins imbriquée sur le risque de décès par cancer pulmonaire

Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Rothman N, Schleiff PL, Travis WD, Ziegler RG, Wacholder S, Attfield MD. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Nested Case – Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:855–868.

### Résumé

Il s'agit d'une étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte décrite dans l'article précédent, le but étant d'évaluer ici la relation exposition-risque à partir des estimations quantitatives d'exposition à des ED<sup>(1)</sup> et la mortalité par CP<sup>(3)</sup> après ajustement sur le tabagisme et d'autres facteurs de confusion probables qui n'étaient pas disponibles dans l'étude de cohorte de Attfield MD *et al.* (2012). Dans cette cohorte, les auteurs ont pu identifier 198 cas de décès par CP<sup>(3)</sup> et ont sélectionné 562 sujets témoins appariés sur la base du lieu de travail (installation minière), le sexe, la race/l'origine ethnique, l'année de naissance. L'estimation du risque de décès par CP<sup>(3)</sup> après exposition aux ED<sup>(1)</sup> a été réalisée par le calcul du risque relatif approché (RR)<sup>(10)</sup> et un IC<sub>95%</sub> à l'aide de différents modèles statistiques permettant

de considérer des facteurs de confusion potentiels comme le tabagisme, l'occupation pendant au moins 10 ans d'un emploi considéré comme étant à haut risque pour développer un CP<sup>(3)</sup> ainsi que l'existence de maladies respiratoires non néoplasiques diagnostiquées plus de cinq ans avant le décès. Les résultats montrent une augmentation du risque de CP<sup>(3)</sup> pour les travailleurs ayant travaillé au moins dix ans dans un environnement à risque (RR<sup>(10)</sup> = 1,75 ; IC<sub>95%</sub> = [1,06 ; 2,91]) ainsi que pour ceux présentant une maladie respiratoire chronique (RR<sup>(10)</sup> = 2,15 ; IC<sub>95%</sub> = [1,21 ; 3,82]). De même, le risque de CP<sup>(3)</sup> est statistiquement associé à la durée ainsi qu'à l'intensité du tabagisme lorsque les cas sujets sont combinés aux contrôles correspondants. Pour la catégorie de fumeurs intensifs (2 paquets ou plus/jour), le RR<sup>(10)</sup> est plus marqué chez les travailleurs S<sup>(5)</sup> exposés à des concentrations de CE<sup>(4)</sup> estimées entre 0 et 8 µg/m<sup>3</sup> (RR<sup>(10)</sup> = 16,30 ; IC<sub>95%</sub> = [3,55 ; 74,82]) mais plus faible chez les travailleurs ST<sup>(6)</sup> (RR<sup>(10)</sup> = 2,70 ; IC<sub>95%</sub> = [0,72 ; 10,12]). À noter toutefois que le nombre de cas et de témoins est faible dans le groupe S comparé au groupe ST. Il n'y a pas d'effet combiné lorsque l'on prend en compte le tabagisme intensif et l'exposition au CE<sup>(4)</sup> cumulé : alors que les travailleurs, fumeurs intensifs exposés au tercile inférieur (0 à <8 µg/m<sup>3</sup>-années) ont un risque 27 fois supérieur de décéder par CP<sup>(3)</sup> par rapport aux non-fumeurs exposés aux mêmes taux de CE<sup>(4)</sup>, les travailleurs fumeurs exposés au tercile supérieur (≥304 µg/m<sup>3</sup>-années), quant à eux, ne présentent plus qu'un risque 2,5 fois supérieur. Un effet combiné est cependant observé pour les deux autres catégories de fumeurs (moins de 1 paquet et de 1 à 2 paquets/jour). Pour les non-fumeurs, le RR<sup>(10)</sup> augmente en fonction de l'augmentation du CE<sup>(4)</sup> cumulé (15 ans de décalage) : 1,0, 1,47 (IC<sub>95%</sub> = [0,29 ; 7,50]), et 7,30 (IC<sub>95%</sub> = [1,46 ; 36,57]) pour respectivement <8, 8 à <304, et ≥304 µg/m<sup>3</sup>-années. Après ajustement aux facteurs de confusion potentiels cités ci-dessus, les auteurs ont évalué le RR<sup>(10)</sup> en fonction des niveaux d'exposition aux ED<sup>(1)</sup> (intensité et durée d'exposition) et montré une évolution du risque en fonction des niveaux d'exposition, la plus forte association ayant été retrouvée pour les valeurs de CE<sup>(4)</sup> estimées et cumulées les plus fortes, soit plus de 536 µg/m<sup>3</sup>-années avec un décalage de 15 entre la période d'exposition et le décès. Globalement, les travailleurs les plus fortement exposés (CE<sub>1</sub> ≥ 1005 µg/m<sup>3</sup>-années) ont un RR<sup>(10)</sup> environ trois fois supérieur aux travailleurs les plus faiblement exposés (quartile le plus faible). Les auteurs en déduisent que l'exposition aux ED<sup>(1)</sup> augmente le risque de mortalité par CP<sup>(3)</sup>. Se basant sur ces résultats en milieu professionnel, ils suggèrent que le risque de CP<sup>(3)</sup> pourrait être significativement augmenté chez les populations exposées à la pollution de l'air engendrée par les ED<sup>(1)</sup> dans les zones urbaines.

### Commentaire

Les remarques concernant l'estimation des expositions sont les mêmes que celles émises précédemment. Cette étude montre sans surprise que le tabagisme a une influence plus forte sur le RR<sup>(10)</sup> de CP<sup>(3)</sup> que l'exposition aux ED<sup>(1)</sup>, mais que l'exposition aux ED<sup>(1)</sup> augmente le RR<sup>(10)</sup> de CP<sup>(3)</sup> comme le montrent les résultats chez les non-fumeurs. La diminution de l'effet observé chez les

travailleurs ST<sup>(6)</sup> montre qu'il n'y a pas d'effet additif, mais à noter toutefois que le nombre de cas et de témoins est plus faible dans le groupe S<sup>(5)</sup> comparé au groupe ST<sup>(6)</sup>, ce qui limite, voire interdit, cette comparaison. Après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, cette étude cependant montre des relations expositions-risques significatives et plus robustes que celles présentées dans la première étude (Attfield *et al.*, 2012).

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux publications montrent toute la difficulté et la complexité de l'évaluation du risque dans le domaine de la pollution aux gaz d'échappements, domaine majeur puisqu'il concerne non seulement le milieu professionnel mais aussi la population générale. Le lecteur pourra compléter l'analyse faite ici par la lecture de la monographie du CIRC qui sera prochainement publiée (vol 105) et qui permet de considérer toutes les études prises en compte pour la classification des ED<sup>(1)</sup> mais aussi par la lecture de revues récentes qui témoignent du débat qui existe autour de cette problématique et de la controverse que soulèvent ces études réalisées sur cette cohorte de mineurs (7-11).

Il est clairement important de considérer les évolutions qu'a connues la technologie Diesel en particulier dans le domaine de la dépollution avec, par exemple, l'introduction du filtre à particules. Le développement de ces nouvelles technologies a contribué fortement à modifier le profil qualitatif et quantitatif des échappements du parc automobile actuel (10-12) qui ne peut pas être comparé à la motorisation des années 1940-1960. Ces évolutions et la distinction entre Diesel traditionnel et nouvelles technologies doivent être prises en compte dans les études futures.

### Lexique

- (1) ED : émissions des moteurs Diesel : il s'agit d'un mélange complexe et variant, constitué d'une phase particulaire et d'une phase gazeuse composée de diverses molécules telles que du dioxyde de carbone, du monoxyde de carbone, des oxydes d'azote, des hydrocarbures, des composés organiques volatils et semi-volatils, ainsi que des métaux, cendres, sulfates etc. La contribution de ces polluants ou familles de polluants a été profondément modifiée avec l'évolution technologique (type de motorisation, présence de systèmes de dépollution, carburant utilisé)
- (2) CIRC : Centre international de recherche sur le cancer : organisme qui émane de l'Organisation mondiale de la santé
- (3) CP : cancer broncho-pulmonaire
- (4) CE : carbone élémentaire, utilisé comme marqueur d'exposition aux émissions Diesel
- (5) S : travailleurs à l'air libre
- (6) ST : travailleurs dans les galeries des installations minières
- (7) SMR : le « Standardized Mortality Ratio » est un indice comparatif de mortalité. Il s'agit du rapport d'un nombre observé de décès sur le nombre attendu de décès d'une population de référence. Un SMR supérieur à 1 indique une mortalité plus élevée dans la zone étudiée par rapport à la population de référence.
- (8) HR : « Hazard Ratio » : il s'agit d'une estimation du risque relatif qui s'applique ici aux comparaisons de décès par cancer broncho-pulmonaire
- (9) CO : monoxyde de carbone
- (10) RR : risque relatif approché ou « Odds Ratio » : il s'agit d'une mesure statistique ayant une signification proche de celle du risque relatif et utilisée surtout dans les enquêtes cas-témoins dans lesquelles l'enquêteur fixe le nombre de cas avec un témoin par exemple

### Publications de référence

- (1) Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, *et al.* Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012, **13**(7):663-664.
- (2) Stewart PA, Coble JB, Vermeulen R, *et al.* The diesel exhaust in miners study: I. Overview of the exposure assessment process. *Ann Occup Hyg* 2010, **54**(7):728-746.
- (3) Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, *et al.* The Diesel Exhaust in Miners Study: V. Evaluation of the Exposure Assessment Methods. *Ann Occup Hyg* 2012, in press.
- (4) Vermeulen R, Coble JB, Yereb D, *et al.* The Diesel Exhaust in Miners Study: III. Interrelations between respirable elemental carbon and gaseous and particulate components of diesel exhaust derived from area sampling in underground non-metal mining facilities. *Ann Occup Hyg* 2010, **54**(7):762-773.
- (5) Vermeulen R, Coble JB, Lubin JH, *et al.* The Diesel Exhaust in Miners Study: IV. Estimating historical exposures to diesel exhaust in underground non-metal mining facilities. *Ann Occup Hyg* 2010, **54**(7):774-788.
- (6) Coble JB, Stewart PA, Vermeulen R, *et al.* The Diesel Exhaust in Miners Study: II. Exposure monitoring surveys and development of exposure groups. *Ann Occup Hyg* 2010, **54**(7):747-761.
- (7) Morfeld P. Diesel exhaust in miners study: how to understand the findings? *J Occup Med Toxicol* 2012, **7**(1):10.
- (8) Gamble JF, Nicolich MJ, Boffetta P. Lung cancer and diesel exhaust: an updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol* 2012, **42**(7):549-598.
- (9) Crump K, Van Landingham C. Evaluation of an exposure assessment used in epidemiological studies of diesel exhaust and lung cancer in underground mines. *Crit Rev Toxicol* 2012, **42**(7):599-612.
- (10) McClellan RO, Hesterberg TW, Wall JC. Evaluation of carcinogenic hazard of diesel engine exhaust needs to consider revolutionary changes in diesel technology. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **63**(2):225-258.

- (11) **Pallapies D, Taeger D, Bochmann F, et al.** Comment: Carcinogenicity of diesel-engine exhaust (DE). *Arch Toxicol. in press*
- (12) **Hesterberg TW, Long CM, Bunn WB, et al.** Health effects research and regulation of diesel exhaust: an historical overview focused on lung cancer risk. *Inhal Toxicol* 2012, **24** Suppl 1:1-45.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;  
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

## Revue de la littérature

**Crump K, Van Landingham C.** Evaluation of an exposure assessment used in epidemiological studies of diesel exhaust and lung cancer in underground mines. *Crit Rev Toxicol* 2012, **42**(7):599-612.

**Gamble JF, Nicolich MJ, Boffetta P.** Lung cancer and diesel exhaust: an updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol* 2012, **42**(7):549-598.

**Hesterberg TW, Long CM, Bunn WB, et al.** Health effects research and regulation of diesel exhaust: an historical overview focused on lung cancer risk. *Inhal Toxicol* 2012, **24** Suppl 1:1-45.

**McClellan RO, Hesterberg TW, Wall JC.** Evaluation of carcinogenic hazard of diesel engine exhaust needs to consider revolutionary changes in diesel technology. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **63**(2):225-258.

**Tsoi CT, Tse LA.** Professional drivers and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012, in press

## Autres publications identifiées

**Pintos J, Parent ME, Richardson L, et al.** Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of lung cancer: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Occup Environ Med* 2012. *in press*

*Il s'agit d'une publication à paraître. Le résumé décrit brièvement l'étude réalisée qui porte sur deux groupes de travailleurs exposés dans le cadre de leur activité professionnelle entre 1979-1986 et 1996-2001. Leur conclusion est identique à celle présentée par les deux articles de la note, à savoir qu'il existe une association entre exposition aux émissions Diesel et risque de cancer pulmonaire, avec ici la précision concernant le type de carcinome observé.*

**Garshick E, Laden F, Hart JE, et al.** Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers. *Environ Health Perspect* 2012, **120**(9):1301-1306.

*Il s'agit ici d'une étude rétrospective, américaine, réalisée sur des travailleurs de l'industrie du camionnage, en utilisant le carbone élémentaire pour estimer l'exposition aux émissions Diesel dans les années 1980. Les résultats de l'étude montrent une association entre la mortalité par cancer pulmonaire et l'exposition cumulative au carbone élémentaire.*