

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 avril 2017

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

**relative aux émissions des véhicules routiers diesel en France considérant la monographie n°105
du CIRC sur la cancérogénicité des émissions d'échappement**

(saisine liée n°2014-SA-0156)

L'Anses a été saisie le 31 juillet 2014 par la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques et la Direction générale de l'énergie et du climat afin d'investiguer la problématique de la composition chimique des particules de l'air ambiant et définir l'évolution des émissions de particules selon le parc roulant français (saisine 2014-SA-0156 en annexe 1). Dans le cadre de cette saisine, il était également demandé à l'Anses « *son avis quant à la transposition des conclusions émises en 2012 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) sur les émissions d'échappement des moteurs diesel, aux émissions émises par les véhicules routiers à moteur diesel en France* ».

Une expertise collective est actuellement en cours pour répondre à la saisine. Cette note d'appui scientifique et technique présente la réponse de l'agence concernant la question spécifique relative aux émissions des véhicules routiers à moteur diesel.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

En juin 2012, le CIRC a classé les émissions d'échappement des moteurs diesel comme cancérogènes pour l'Homme (groupe 1) et les émissions d'échappement des moteurs à essence comme possiblement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2B). En octobre 2013, le CIRC a également classé la pollution de l'air extérieur dans son ensemble et les particules en suspension, composante de cette pollution, comme cancérogènes pour l'Homme (groupe 1).

Compte tenu du retentissement engendré par les classifications du CIRC et de la présence majoritaire de véhicules diesel dans le parc roulant français, les ministères en charge de la santé et de l'environnement commanditaires de la saisine ont été fortement mobilisés sur le sujet.

Dans ce contexte, la présente note vise à fournir aux commanditaires de la saisine des éléments de réponse et de synthèse incluant :

- un résumé de l'évaluation du CIRC sur la cancérogénicité des émissions d'échappement des moteurs diesel et essence (monographie n°105) (§ 3.1. pages 2 à 6),
- un « questions-réponses » sur les émissions des véhicules routiers à moteurs diesel circulant en France considérant les conclusions de la monographie n°105 du CIRC (§ 3.2. pages 7 à 11).

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

La présente note d'appui scientifique et technique a été réalisée par l'unité d'évaluation des risques liés à l'air de la Direction de l'évaluation des risques. Pour son élaboration, l'Anses s'est appuyée sur son comité d'experts spécialisé (CES) en charge de l'évaluation des risques liés aux milieux aériens (CES « Air »). Trois experts rapporteurs, membres du CES « Air » ont été mandatés afin d'apporter leur appui. Elle a été présentée au CES pour commentaires lors de la séance du 9 mars 2017.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Résumé de l'évaluation du CIRC sur la cancérogénicité des échappements des moteurs diesel et essence (monographie n°105)

Sont résumés dans cette partie l'objectif et la méthode suivie dans les monographies du CIRC, les conclusions de la monographie n°105 du CIRC ainsi que les données de la monographie relatives aux émissions des véhicules routiers.

Pour plus de détails, la monographie n°105 (CIRC 2014) est disponible à l'adresse suivante :

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/>

3.1.1. Objectif et méthode suivie par les monographies du CIRC

Les monographies du CIRC ont pour objectif d'examiner l'ensemble des informations pertinentes afin d'évaluer le niveau de preuve disponible sur le potentiel cancérogène chez l'Homme d'une substance chimique, d'un mélange, d'une exposition professionnelle, d'un agent physique, d'un agent biologique ou d'un facteur lié au mode de vie (ci-après regroupé sous le terme « agent »). Le potentiel cancérogène d'un agent est défini comme sa faculté, dans certaines circonstances, à induire un cancer, c'est à dire à augmenter l'incidence de tumeurs malignes, à réduire le délai d'apparition de ces tumeurs ou à augmenter leur sévérité ou leur nombre. Le potentiel cancérogène correspond donc au danger de l'agent et non au risque (probabilité) d'apparition de l'effet lié à l'exposition à cet agent dans une population ou des conditions spécifiques. Les monographies du CIRC n'ont donc pas vocation à évaluer le risque de développer un cancer lors d'une exposition à un agent dans une situation donnée, mais à évaluer la capacité intrinsèque de l'agent à induire un cancer chez l'Homme.

Afin d'évaluer le niveau de preuve disponible sur le potentiel cancérogène chez l'Homme d'un agent, un groupe de travail réunissant des experts internationaux du domaine procède à l'examen des données scientifiques disponibles : les études relatives à la survenue de cancer dans la population humaine (études épidémiologiques), les études relatives à la survenue de cancer chez l'animal (études toxicologiques) et les études relatives aux mécanismes de survenue de cancer (études mécanistiques).

Suite à l'analyse de ces données, le groupe de travail attribue un classement en groupe 1, 2A, 2B, 3 ou 4 selon le schéma général ci-dessous (cf. Figure 1).

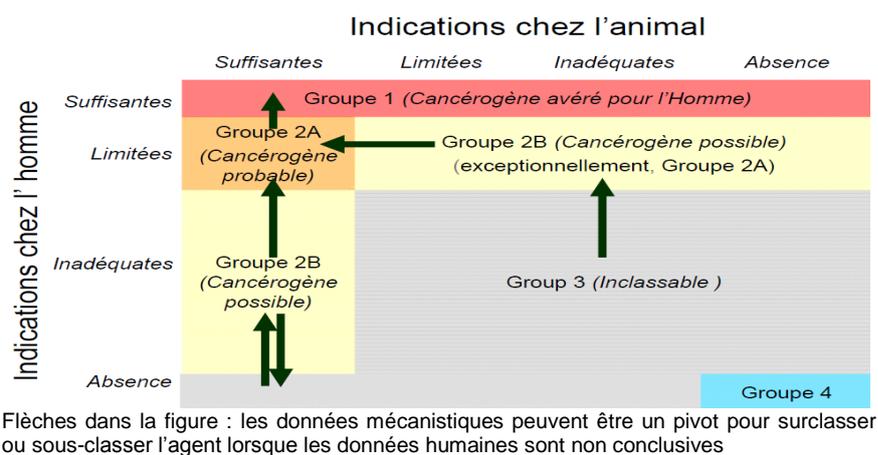


Figure 1 : Schéma général de classification du CIRC (CIRC 2013)

Les objectifs, la méthode suivie par le CIRC et notamment la définition des degrés d'indications de cancérogénicité d'un agent pour les études portant sur l'homme ou chez l'animal (texte intégral en anglais du CIRC pour les définitions) sont détaillés en annexe 2.

3.1.2. Conclusions de la monographie n°105 du CIRC

En 1988, le CIRC avait classé les émissions d'échappement des moteurs diesel comme étant probablement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2A) et les émissions d'échappement des moteurs à essence comme possiblement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2B).

Suite à la publication de nouvelles études épidémiologiques chez des professionnels exposés aux émissions d'échappement de moteurs diesel, et après examen en 2012 de l'ensemble des données disponibles, le CIRC a conclu que les émissions d'échappement des moteurs diesel provoquaient le cancer du poumon (indications suffisantes) et a noté une association positive (indications limitées) avec la survenue de cancer de la vessie (CIRC 2014).

Pour conclure sur les émissions des moteurs diesel, l'évaluation du CIRC s'est appuyée notamment sur trois grandes études de cohortes rétrospectives de travailleurs (études référencées et synthétisées en annexe 3). Il s'agit d'une première étude sur 12 315 mineurs nord-américains exposés aux émissions diesel entre 1947 et 1967, dont la mortalité a été suivie jusqu'en 1997, incluant une étude cas-témoin nichée dans la cohorte sur 760 mineurs (198 cas et 562 témoins), d'une deuxième étude sur 54 973 employés de chemins de fer américains suivis entre 1959 et 1996, et d'une troisième étude sur 31 135 employés de l'industrie des transports américaine dont la mortalité a été suivie entre 1985 et 2000. Plusieurs de ces études comportent une quantification de l'exposition aux émissions diesel et un ajustement sur le tabagisme à l'échelle individuelle. Ces trois études, les plus informatives selon l'évaluation du CIRC, indiquent, malgré des biais potentiels, une association entre cancer du poumon et émissions d'échappement des moteurs diesel, y compris après ajustement sur le tabagisme. Elles montrent toutes un excès de risque modéré (SMR, OR, HR ou RR¹ généralement inférieurs à 1,5) mais significatif. Cet excès de risque est significatif pour différentes situations professionnelles et différents designs d'études, ce qui limite le risque de résultats fortuits et biaisés. L'étude chez les mineurs de fond les plus exposés montre un excès de risque encore plus élevé (OR de 3,2). Les trois études indiquent une relation exposition-risque notamment avec l'exposition cumulée aux émissions diesel. L'étude cas-témoin nichée chez les mineurs indique également un risque augmenté chez les non-fumeurs avec l'augmentation de l'exposition cumulée au carbone élémentaire (risque 3 fois supérieur pour le tercile supérieur comparé au tercile le plus faible).

¹ SMR : Standard Mortality Ratio/ rapport de mortalité standardisé ; OR : Odds Ratio/ rapport de cotes ; HR : Hazard Ratio/ indice de risque ; RR : Relative Risk/ risque relatif

Plusieurs autres études de cohortes ont été considérées comme moins informatives par le CIRC du fait notamment de définitions moins précises des expositions, de l'utilisation d'expositions auto-rapportées, de la mise en relation de données populationnelles basées sur l'intitulé du métier avec des données de registres nationaux de mortalité ou d'incidence de cancers, de l'absence de données sur le tabagisme et/ou de l'absence d'historique sur la vie professionnelle. Ces études vont également dans le sens d'une association positive entre cancer du poumon et exposition aux émissions d'échappement de moteurs diesel.

L'ensemble de ces données épidémiologiques a contribué à ce que le CIRC évalue comme « suffisantes » les indications chez l'Homme d'une cancérogénicité des émissions d'échappement des moteurs diesel.

Les études d'expérimentation animale sur lesquelles est basée l'évaluation du CIRC ont été réalisées avec des carburants et des technologies diesel datant du début des années 80 à la fin des années 90. Plusieurs études d'exposition chronique par inhalation chez des rats ont montré que les émissions d'échappement des moteurs diesel (émissions entières incluant les phases particulaire et gazeuse) avaient induit une augmentation significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes. Les études d'exposition aux particules d'échappement des moteurs diesel par instillation intratrachéale ont montré que les particules avaient causé une augmentation significative des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes chez des rats ; une étude chez la souris montrant une augmentation non significative des tumeurs pulmonaires et des lymphomes. Les extraits organiques des particules ont également causé des carcinomes pulmonaires chez des rats et des sarcomes au site d'injection chez des souris. Globalement, les augmentations des tumeurs pulmonaires étaient observées aux doses d'exposition les plus élevées (concentrations en particules $\geq 2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les résultats des études étaient négatifs chez le hamster. Les résultats des études étaient également négatifs pour la phase gazeuse des émissions diesel quelle que soit l'espèce animale testée (rat, souris, hamster).

Sur cette base, les indications d'une cancérogénicité en expérimentation animale ont été évaluées par le CIRC comme « suffisantes » pour les émissions d'échappement des moteurs diesel dans leur ensemble, les particules d'échappements et la fraction organique de ces particules d'échappements. Concernant la fraction gazeuse, les indications ont été évaluées comme « inadéquates ».

Les données mécanistiques indiquent que les émissions d'échappement des moteurs diesel, les particules d'échappement et les extraits des particules d'échappement avaient induit *in vitro* et *in vivo* diverses formes d'altérations de l'ADN. Les mécanismes génotoxiques incluent des altérations de l'ADN, des mutations géniques et chromosomiques, des modifications d'expressions géniques, la production d'espèces réactives de l'oxygène et des réponses inflammatoires. Les mécanismes sont multiples du fait de la complexité des émissions d'échappement des moteurs diesel. Des augmentations des concentrations biologiques de biomarqueurs d'exposition et d'effets génotoxiques ont également été observées chez des personnes exposées aux émissions d'échappement de moteurs diesel, comme l'induction d'aberrations chromosomiques chez des travailleurs exposés. Les effets co-carcinogènes, de proliférations cellulaires et/ou de promotion des tumeurs liées à d'autres agents cancérogènes connus ou suspectés présents dans les émissions d'échappement des moteurs diesel contribuent probablement au potentiel cancérogène des émissions.

L'évaluation du CIRC en conclut qu'il existe des indications mécanistiques fortes tendant à démontrer que les émissions d'échappement des moteurs diesel et plusieurs des constituants peuvent induire chez l'Homme des cancers du poumon *via* des mécanismes génotoxiques.

In fine, l'ensemble de ces indications chez l'Homme et l'animal d'expérimentation, appuyée par les données mécanistiques, est en faveur de l'existence d'un lien de causalité entre les émissions d'échappement des moteurs diesel et le cancer du poumon.

Concernant les émissions d'échappement des moteurs à essence, les indications d'une cancérogénicité ont été évaluées par le CIRC comme « inadéquates » chez l'Homme. En expérimentation animale, les indications d'une cancérogénicité ont été évaluées comme « inadéquates » pour les émissions dans leur ensemble et comme « suffisantes » pour les condensats d'émission des moteurs à essence.

En 2012, le CIRC a conclu qu'il disposait d'indications suffisantes pour classer les émissions d'échappement des moteurs diesel dans le groupe 1 comme agent cancérogène pour l'Homme, les émissions d'échappement des moteurs à essence demeurant classées dans le groupe 2B comme agent possiblement cancérogène pour l'Homme.

3.1.3. Emissions des moteurs des véhicules routiers et impact des technologies de contrôle des émissions

Dans sa monographie, le CIRC discute l'évolution des émissions diesel et l'impact des nouvelles technologies de réduction des émissions.

Les moteurs diesel sont présents partout dans le monde et constituent une source d'émissions polluantes : transports routiers, transports non routiers (maritime, ferroviaire), engins de travaux publics (mines, construction), générateurs électriques. Les moteurs à essence sont utilisés pour les transports routiers et des équipements manuels (par exemple tronçonneuses).

Les moteurs diesel et essence sont tous deux des moteurs à combustion interne mais diffèrent fondamentalement en termes de préparation du mélange air-carburant, d'allumage et de carburants utilisés. Dans les moteurs diesel, les conditions de combustion entraînent la formation de carbone élémentaire, de carburant partiellement brûlé, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et de monoxyde de carbone. Aux bords extérieurs du jet de carburant brûlé, l'excès d'air entraîne des fortes températures et la formation d'oxydes d'azote. Dans les moteurs à essence, les conditions de combustion produisent peu de suie mais entraînent la formation de monoxyde de carbone, d'oxydes d'azote et d'hydrocarbures imbrûlés et partiellement oxydés.

Les émissions à l'échappement des moteurs à combustion comprennent donc un mélange complexe et varié, composé de gaz (monoxyde de carbone et oxydes d'azote par exemple), de particules (incluant du carbone élémentaire et organique, des suies, des sulfates et des métaux), divers composés volatils (benzène par exemple) et semi-volatils et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) incluant des dérivés oxygénés et nitrés. La composition qualitative et quantitative des émissions à l'échappement dépend notamment du type et de la qualité du carburant, de l'huile de lubrification, de l'âge et du type de moteur, du dispositif de réduction des émissions à l'échappement, des réglages du moteur, de son état de maintenance et du profil d'utilisation (charge et accélération). Les sous-produits de combustion présents dans ces émissions représentent des milliers de composés chimiques présents dans les phases gazeuses et/ou particulaires et dont certains sont classés 1, 2A ou 2B par le CIRC (cf. annexe 4). Historiquement, les émissions des moteurs diesel contenaient des quantités plus importantes de particules, tandis que celles des moteurs à essence contenaient des niveaux élevés de certains gaz tels que le monoxyde de carbone.

La composition du diesel et les technologies de motorisation ont évolué depuis de nombreuses années en vue de diminuer l'impact des émissions des moteurs des véhicules diesel sur la qualité de l'air. La diminution dans les carburants de la concentration en soufre [obligatoirement inférieure à 10 mg/kg depuis 2009 en France], la mise en place de catalyseurs d'oxydation [à partir de 1996 en France] et de filtres à particules de type « *wall-flow* »² [à partir de 2000 en France] ont permis une réduction importante de certaines émissions polluantes, et ont modifié la composition des émissions. Le CIRC rapporte ainsi

² Le filtre à particules de type « *wall-flow* » est le plus commun des types de filtres à particules appliqués au transport. Il est réalisé à partir d'une structure en nid d'abeilles. Cette configuration du nid d'abeilles permet, en obstruant un canal sur deux, de créer un chemin de filtration pour les gaz, en les forçant à traverser les parois poreuses des canaux.

des réductions par ces technologies récentes des émissions de particules totales (typiquement de 99% en masse), de sulfate/nitrate, de carbone élémentaire, de suie, d'hydrocarbures, de HAP et nitro-HAP³ (52%-99%), de dioxines et furanes⁴ (60%-80%, 99% avec filtre à particules catalysé et système SCR⁵), de particules en nombre⁶ (89% d'après une étude sur cinq moteurs) et d'oxydes d'azote⁷.

Le carburant et les technologies pour les moteurs à essence ont également évolué. Ainsi dans les carburants essence, le plomb tétraéthyle a été interdit en tant qu'additif au carburant [à partir de 2000 en France] et la teneur en benzène, classé cancérigène pour l'Homme (groupe 1), a été limitée [obligatoirement inférieure à 1 % v/v depuis 2000 en France⁸]. La plupart des automobiles à essence sont maintenant équipées de systèmes complexes de commande électronique à rétroaction, de systèmes d'injection de carburant *via* le port essence⁹ et de catalyseurs à trois voies qui ont réduit les émissions de particules, d'oxydes d'azote, de monoxyde de carbone, d'hydrocarbures non-méthaniques, ainsi que d'émissions non réglementées. Pour améliorer leur efficacité, les moteurs à essence les plus récents ont été équipés du système d'injection directe dans le cylindre, qui peut cependant augmenter les émissions de particules.

³ En revanche, plusieurs études récentes montrent des résultats contradictoires avec parfois des augmentations des émissions de certains nitro-HAP avec certains systèmes de filtres à particules.

⁴ En revanche, certaines études ont rapporté une augmentation des émissions de dioxines/furanes avec l'utilisation d'additifs catalytiques au carburant à base de cuivre en présence de niveaux élevés de chlore dans le carburant.

⁵ SCR : système de réduction catalytique sélective (*Selective Catalytic Reduction*)

⁶ En revanche pour certains systèmes de filtres à particules (filtre à particules non catalysé avec un catalyseur d'oxydation en amont), bien que les émissions en nombre de particules solides soient fortement réduites par les filtres à particules, les émissions en nombre total de particules peuvent être augmentées avec ces filtres à particules, le sulfate et l'ammonium étant probablement les constituants majoritaires des particules.

⁷ En revanche, il a été observé sur des véhicules routiers dont la norme est antérieure à Euro 6/VI que certaines technologies associant un renforcement de la catalyse d'oxydation au filtre à particules pour gérer sa régénération (filtres à particules catalysés) entraînaient une augmentation des émissions de NO₂ (Afsset, 2009).

⁸ Directive européenne n° 98/70/CE entrée en vigueur le 1er janvier 2000.

⁹ Avec le système d'injection de carburant *via* le port essence, le mélange air/carburant est formé à l'extérieur du cylindre du moteur, dans le collecteur d'admission.

3.2. « Questions-réponses » sur les émissions des véhicules routiers diesel circulant en France considérant les conclusions du CIRC

Q1 : Doit-on considérer que les émissions du parc des véhicules routiers diesel circulant actuellement en France sont cancérigènes, alors que la classification du CIRC en groupe 1 (cancérigène pour l'Homme) est basée notamment sur des études en milieu professionnel avec des expositions élevées à des émissions issues de motorisations diesel anciennes ?

Oui, les émissions du parc roulant de véhicules diesel circulant actuellement en France doivent être considérées comme cancérigènes étant donné que :

- Les études les plus récentes portant sur des cohortes européennes ou nord-américaines suivies depuis le début des années 90 indiquent des associations positives entre des indicateurs de l'exposition à la pollution de l'air du trafic, et la survenue de cancers du poumon et d'autres cancers ;
- Le parc roulant actuel de véhicules diesel inclut des véhicules non équipés de technologies telles que les filtres à particules « *wall-flow* » et les catalyseurs d'oxydation. En 2016, 42 % du parc de véhicules particuliers diesel en circulation n'était pas encore équipé d'un filtre à particules (38 % en véhicules.km)¹⁰ et les véhicules utilitaires lourds restent très peu équipés en filtres à particules. Des générations de moteurs antérieures aux années 2000, pour lesquelles un potentiel cancérigène des émissions a été mis en évidence dans des études d'expérimentation animale, sont encore présentes dans le parc roulant ;
- Les émissions du parc roulant actuel de véhicules diesel se caractérisent toujours par la présence de composés cancérigènes. Outre les particules diesel, trente-cinq agents chimiques, classés par le CIRC en groupe 1, 2A ou 2B, ont été recensés dans les émissions des moteurs diesel et/ou essence incluant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des nitro-HAP, du benzène, de l'éthylbenzène, de l'acétaldéhyde, du formaldéhyde, des dioxines et dibenzofuranes, d'autres composés organiques (1,3 butadiène, oxyde de propylène et phtalate de di-2-éthylhexyle) et des métaux. Ces composés ont été évalués par le CIRC parmi les milliers de sous-produits de combustion présents dans les phases gazeuse et particulaire. Plusieurs de ces agents sont génotoxiques et peuvent donc être considérés comme ayant un potentiel cancérigène sans seuil de dose.

Concernant spécifiquement les émissions d'échappement des nouvelles technologies diesel mises sur le marché, les connaissances sont trop limitées pour conclure à une absence de cancérigénicité des émissions d'échappement de l'ensemble des nouvelles technologies diesel mises sur le marché. Bien que celles-ci réduisent fortement les émissions de polluants incluant les particules et les HAP, les émissions restent un mélange complexe dont la toxicité est difficilement prédictible. Les connaissances actuelles se limitent principalement aux résultats d'un programme d'études expérimentales chez des rats et *in vitro* n'indiquant pas de potentiel cancérigène, mutagène et génotoxique des émissions d'échappement d'un moteur diesel de poids lourd récent¹¹. Il s'agit de la seule étude importante de cancérigénicité incluant une exposition chronique par inhalation aux émissions d'un moteur diesel récent et réalisée sur une seule technologie diesel nord-américaine.

Bien que la question porte ici sur les véhicules diesel, il est rappelé que les émissions d'échappement des moteurs à essence sont classées par le CIRC comme possiblement cancérigènes pour l'Homme (groupe 2B).

¹⁰ Données HBEFA v3.2 parc France

¹¹ Technologie respectant des standards US EPA de 2007.

Compte tenu de la complexité des émissions des moteurs à combustion et des systèmes biologiques qui interagissent avec elles, et compte tenu des rapides changements de la composition des émissions dus aux nouvelles technologies, il est improbable que la toxicité de ces émissions puisse être prédite à partir de leur composition dans un futur proche. Par ailleurs, compte tenu du temps nécessaire à l'obtention de résultats épidémiologiques, l'absence de cancérogénicité chez l'Homme des émissions liées aux nouvelles technologies ne peut être établie.

Pour aller plus loin :

Une revue systématique récente incluant une méta-analyse sur la relation entre cancer du poumon et exposition au NO₂ et au trafic conclut à « une preuve robuste d'une relation entre NO₂, en tant que proxy de l'exposition à la pollution de l'air par la source trafic, et cancer du poumon » en parallèle du fait que « les études utilisant comme indicateur la proximité résidentielle aux axes routiers et l'exposition aux NO_x suggèrent également un risque augmenté de cancer du poumon qui peut être attribuable en partie à l'exposition à la pollution de l'air » (Hamra et al. 2015). Les résultats de cette méta-analyse étaient cohérents avec une autre méta-analyse sur la relation entre cancer du poumon et exposition à la pollution de l'air par le trafic (Chen et al. 2015). Une étude publiée plus récemment portant sur une cohorte néerlandaise suivie de 1986 à 2003 indique également des associations positives et statistiquement significatives entre des proxy de l'exposition à la pollution de l'air du trafic (carbone suie, NO₂, proximité et intensité du trafic) et la survenue de cancers du poumon (Hart et al. 2015). Une étude quasi-expérimentale à Tokyo suggère que l'ordonnance sur le contrôle des émissions diesel introduite en 2003 a réduit le taux de mortalité par cancer pulmonaire (-4,9% entre 2000-2003 et 2009-2012) (Yorifuji, Kashima, and Doi 2016). Les études récentes portant sur d'autres formes de cancer dans des populations européennes ou nord-américaines indiquent des associations positives mais plus rarement significatives (Cohen et al. 2016, Danysh et al. 2015, Pedersen et al. 2017, Raaschou-Nielsen, Pedersen, et al. 2016) à l'exception des leucémies aiguës myéloblastiques pour lesquelles des associations statistiquement significatives sont rapportées chez l'enfant notamment (Boothe et al. 2014, Carlos-Wallace et al. 2016, Janitz et al. 2016, Raaschou-Nielsen, Ketznel, et al. 2016, Symanski et al. 2016). Du point de vue mécanistique, des analyses de l'expression génétique à partir du génome entier de salariés non-fumeurs de terminaux de transport routier ont apporté des données supplémentaires sur un lien mécanistique entre l'exposition à des polluants de l'air émis par le trafic et la survenue de cancer (Chu et al. 2016). En effet, de multiples transcriptions génétiques étaient fortement et statistiquement associées aux concentrations d'exposition des polluants : 48, 260 et 49 transcriptions pour le carbone élémentaire, le carbone organique et les PM_{2,5} respectivement, incluant 63 transcriptions corrélées à au moins 2 des 3 indicateurs d'exposition. Nombre de ces gènes ont été impliqués dans le cancer du poumon et dans d'autres pathologies liées à la pollution de l'air. Une étude transversale chez des travailleurs d'un centre de tests de véhicules poids lourds diesel indique des concentrations lymphocytaires élevées dans le sang périphérique des travailleurs plus exposés par rapport au groupe contrôle, y compris après stratification sur le tabagisme, ainsi qu'une relation exposition-réponse (Lan et al. 2015). Les concentrations lymphocytaires élevées jouent un rôle clé dans le processus de l'inflammation qui est de plus en plus reconnue comme un contributeur à l'étiologie du cancer du poumon. Une autre étude chez des travailleurs d'un centre de tests de véhicules poids lourds diesel indique une augmentation de la fréquence des micronoyaux, des ponts nucléoplasmiques et des bourgeonnements nucléaires dans les lymphocytes du sang périphérique (Zhang et al. 2015). Ces études apportent également des indications mécanistiques supplémentaires.

Les implications en termes de cancérogénicité sont encore mal connues pour les émissions des technologies récentes de motorisations diesel et essence. Les études expérimentales de cancérogénicité sur lesquelles est basée l'évaluation du CIRC ont été réalisées avec des carburants et des technologies diesel antérieurs aux années 2000. Concernant les technologies plus modernes, il n'existe pas à ce jour d'études humaines permettant une comparaison directe du potentiel cancérogène avec les technologies plus anciennes. Les résultats d'un programme de recherche incluant des études expérimentales chez des rats dont une étude d'évaluation de la cancérogénicité d'une exposition par inhalation vie entière, et des études in vitro, n'indiquent pas de potentiel cancérogène, mutagène et génotoxique des émissions d'échappement d'un moteur diesel de poids lourd respectant les standards 2007 de l'US EPA et équipé d'un filtre à particules et d'autres technologies de réduction des émissions (McDonald et al. 2015, Bemis, Torous, and Dertinger 2015, Hallberg et al. 2015). Il s'agit néanmoins de la seule étude importante de cancérogénicité incluant une exposition chronique par inhalation aux émissions d'un moteur diesel récent et réalisée sur une seule technologie diesel nord-américaine. Idéalement, ce type d'étude nécessite d'être reproduit en considérant les autres technologies récentes pour en tirer une conclusion généralisable. Une étude in vitro indique que les particules contribuent faiblement à la génotoxicité des émissions à l'échappement d'un moteur diesel Euro 3 testé, contrairement à la phase gazeuse qui apparaît mutagène en sortie directe du moteur diesel testé (Andre et al. 2015). Après les traitements combinés du catalyseur d'oxydation et du filtre à particules, les émissions du moteur testé avec un biodiesel (ester méthylique d'huile de colza) apparaissent faiblement mais encore significativement mutagènes.

Pour aller plus loin (suite) :

Les technologies modernes diesel peuvent diminuer les niveaux de polluants génotoxiques et cancérigènes à l'échappement (CIRC 2014, Claxton 2015a). Ceci n'empêche en rien de considérer comme cancérigènes les émissions du parc des véhicules diesel circulant composé qui plus est de véhicules non équipés d'un filtre à particules. En effet, l'extrapolation des effets aux faibles doses est une pratique admise et non spécifique aux émissions diesel. Cette extrapolation est confortée 1/ par l'impossibilité d'identifier une dose sans effet cancérigène, 2/ par une relation exposition-risque qui semble linéaire (Garshick et al. 2012) sauf aux plus fortes expositions (Silverman et al. 2012), 3/ par les mécanismes génotoxiques des émissions des moteurs diesel et de plusieurs de ses constituants dont les HAP et les nitro-HAP permettant de considérer que les effets sont sans seuil de dose, et 4/ par une gamme inférieure de l'intervalle des concentrations d'exposition dans les études épidémiologiques utilisées par le CIRC très proche des niveaux rapportés dans l'air ambiant (McDonald et al. 2015, Bemis, Torous, and Dertinger 2015, Hallberg et al. 2015). En outre, le CIRC rappelle que d'autres substances telles que le radon nous ont appris que les premières études démontrant un risque chez des groupes professionnels fortement exposés étaient suivies de résultats comparables dans la population générale (CIRC 2012).

Il convient aussi de rappeler que des composés génotoxiques peuvent être générés à partir de polluants non génotoxiques émis à l'échappement durant les processus de transformation atmosphérique (Claxton 2015b). Par ailleurs, des filtres à particules peuvent générer d'autres types de particules ultrafines (PUF) comme des PUF de sulfate d'ammonium, des PUF acides dont la pollution serait néanmoins limitée aux zones à proximité immédiate des émissions et des PUF d'oxydes métalliques (CIRC 2014, Habert and Garnier 2015).

Globalement, la toxicité des émissions produites par les formulations de carburants et les technologies introduites depuis 2000 en France reste donc mal caractérisée et nécessite des études complémentaires (Claxton 2015a, Habert and Garnier 2015). Compte tenu de la complexité des émissions des moteurs à combustion et des systèmes biologiques qui interagissent avec elles, il est néanmoins improbable que la toxicité de ces émissions puisse être prédite à partir de leur composition dans un futur proche (Steiner et al. 2016). La nécessité d'études toxicologiques détaillées va devenir de plus en plus critique, vus les rapides changements de la composition des émissions dus aux nouvelles technologies. Les récents développements dans le champ de la toxicologie in vitro combinée à des systèmes sophistiqués d'exposition aux aérosols laissent espérer que même si la toxicité n'est pas prédictible, des évaluations rapides et fiables des nouvelles technologies seront possibles et pourront contribuer à une réglementation sur les émissions qui protège plus efficacement la santé publique (Steiner et al. 2016).

42 % du parc de véhicules particuliers diesel en circulation n'est pas encore équipé d'un filtre à particules en 2016 (38 % en véhicules.km) d'après les données du Handbook Emission Factors for Road Transport (HBEFA v3.2 parc France), les véhicules utilitaires lourds, dont la durée de vie est plus longue, restant très peu équipés en filtres à particules. Le taux d'équipement en filtres à particules augmente avec l'introduction des nouveaux véhicules Euro 5 et Euro 6 dans le parc roulant et pourrait atteindre 96 % à l'horizon 2030 (André, Roche, and Bourcier 2014). Néanmoins ce renouvellement du parc ralentit d'année en année. L'âge moyen du parc automobile des ménages est ainsi passé de 7,3 ans en 2000 à 8,9 ans en 2015 (CCFA 2016). Les véhicules pré-Euro 3 (pré-Euro III pour les véhicules lourds) représentent en 2015, 7 % du trafic routier de véhicules particuliers diesel (en véhicules.km), 9 % pour les véhicules utilitaires légers diesel, 4 % pour les poids lourds diesel et 9 % pour les bus et cars diesel (données CITEPA 2017). Les émissions de particules et de HAP totaux (phases particulaire et gazeuse) par le parc roulant ont diminué de manière significative depuis le début des années 90 du à l'introduction des nouvelles technologies et aux modifications de formulations des carburants (Keyte, Albinet, and Harrison 2016). Néanmoins, les émissions d'échappement des moteurs diesel restent probablement un contributeur majeur aux concentrations de HAP cancérigènes dans l'air ambiant extérieur en France. Aux Etats-Unis, une étude indique que les émissions diesel contribuent majoritairement aux concentrations ambiantes de HAP d'après le ratio des concentrations journalières fluorène/(fluorène+pyrène) (Liu et al. 2017). Les concentrations étaient mesurées entre 1990 et 2014 sur 169 stations distribuées sur le territoire nord-américain. Pour certains nitro-HAP cancérigènes tels que le 1-nitropyrene (groupe 2A), les émissions par le parc roulant n'ont pas diminué depuis le début des années 90 à Londres, ce qui est probablement aussi le cas d'agglomérations urbaines françaises (Keyte, Albinet, and Harrison 2016).

Q2 : Quel est l'impact des émissions des véhicules routiers circulant en France sur le risque de cancer dans la population générale ?

Les récentes études observationnelles humaines et les études expérimentales sont en faveur d'un impact de la pollution de l'air ambiant extérieur et de la pollution de l'air par le trafic routier sur le risque de cancer du poumon des populations exposées. Une majorité de la population est exposée aux émissions du trafic routier en France, 85 % de la population résidant dans les aires urbaines telles que définies par l'INSEE. De plus les concentrations atmosphériques de polluants cancérigènes tels que les particules (en masse et en nombre), le carbone suie, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le benzène sont élevées en proximité des axes routiers et dans les habitacles des véhicules circulants.

Il n'existe pas à notre connaissance d'estimation de l'excès de risque et du nombre de cas de cancers attribuables aux émissions des véhicules routiers circulant en France. L'estimation quantitative est complexe à réaliser étant donné notamment le manque de relation exposition-risque spécifique aux émissions automobiles.

De telles estimations ont en revanche été réalisées dans d'autres pays comme les Etats-Unis et à l'échelle européenne. D'après ces estimations récentes, l'excès de risque de décès par cancer du poumon est supérieur au repère d'acceptabilité du risque admis par des institutions internationales de un cas en excès pour 100 000 individus exposés, du fait de l'exposition de la population générale aux émissions d'échappement des moteurs diesel aux Etats-Unis et en Europe, caractérisée par la concentration moyenne en carbone élémentaire. Ces chiffres sont basés sur des relations exposition-risque dont la pertinence pour une évaluation quantitative du risque fait encore débat (motorisations diesel relativement anciennes, évaluation rétrospective des expositions considérée trop imprécise, facteurs temporels et âge non pris en compte). Les auteurs estiment qu'environ 4,8% des décès annuels par cancer du poumon à l'âge de 70 ans aux Etats-Unis et au Royaume-Uni sont dus aux expositions environnementales passées aux émissions d'échappement de moteurs diesel. De précédentes estimations pour la fraction de cancers du poumon attribuable à la pollution de l'air du trafic dans les années 2000 se situaient entre 5 % et 7 %.

Si une estimation précise restera toujours inaccessible compte tenu du temps nécessaire à l'obtention de résultats d'études épidémiologiques dans la population exposée, les ordres de grandeur fournis par les estimations existantes de la fraction de cancers attribuables à cette source de pollution permettent de situer les enjeux de santé publique et donc l'opportunité d'actions.

Les effets cancérigènes des émissions d'échappement de moteurs diesel et les modes d'action génotoxiques (donc sans seuil de dose *a priori*) justifient d'adopter toute mesure visant à réduire l'exposition à ces émissions. L'introduction des nouvelles technologies diesel est susceptible de réduire le risque de cancer attribuable aux émissions des véhicules routiers diesel circulant en France, à nombre de kilomètres parcourus équivalents. D'autres mesures possibles incluent par exemple le développement des transports durables¹². De nombreuses lignes directrices existent dans ce domaine comme par exemple celles de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE)¹³ et le programme THE PEP¹⁴ porté conjointement par la Commission Economique des Nations Unies pour l'Europe (CEE-ONU) et par l'OMS-Europe.

¹² Selon la définition de l'OCDE, un transport durable est un transport qui ne met pas en danger la santé publique et les écosystèmes, respecte les besoins de mobilité tout en étant compatible avec une utilisation des ressources renouvelables à un taux inférieur à celui nécessaire à leur régénération et une utilisation des ressources non renouvelables à un taux inférieur à celui nécessaire à la mise au point de ressources renouvelables de remplacement.

¹³ <http://www.oecd.org/env/greening-transport/oecdguidelinstowardsenvironmentallysustainabletransport.htm>

¹⁴ <https://www.unece.org/thepep/en/welcome.html>

Pour aller plus loin :

Il n'existe pas à notre connaissance d'estimation de l'impact sanitaire des véhicules routiers circulant en France. L'estimation quantitative est aujourd'hui complexe à réaliser étant donné notamment le manque de relation exposition-risque spécifique aux émissions automobiles. Elle est d'autant plus complexe pour les estimations prospectives étant données également l'évolution relativement rapide de la composition technologique du parc roulant et les implications en termes de cancérogénicité mal connues pour les émissions des technologies les plus récentes.

Une étude estime qu'aux Etats-Unis l'exposition de la population générale aux émissions d'échappement des moteurs diesel est lié à un excès de risque vie entière de 21 décès par cancer du poumon pour 10 000 individus exposés à une concentration moyenne en carbone élémentaire de $0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, soit un dépassement des seuils d'acceptabilité du risque admis de un cas en excès pour 100 000 ou 1 000 000 individus exposés (Vermeulen et al. 2014). Cette estimation de risque est basée sur une méta-analyse des relations exposition-risque des principales études de cohorte considérées par le CIRC, soit des relations exposition-risque liées à des motorisations diesel relativement anciennes. Elle est à considérer aussi avec prudence dans la mesure notamment où elle ne prend pas en compte l'évolution des carburants et des technologies et où elle ne fait pas d'extrapolation à des personnes sensibles (enfants, personnes âgées, personnes ayant des pathologies à risque) (HEI Diesel Epidemiology Panel 2015). De plus, la pertinence de ces relations exposition-risque fait encore débat pour une évaluation quantitative du risque étant donné notamment l'évaluation rétrospective des expositions considérée trop imprécise et l'absence de prise en compte d'un effet potentiel de facteurs temporels et de l'âge (Crump, Van Landingham, and McClellan 2016, Crump et al. 2015, Moolgavkar et al. 2015)¹⁵. Selon Vermeulen et al. (2014), l'estimation de la pente du risque était grossièrement cohérente avec le risque de mortalité par cancer pulmonaire lié à l'exposition à long terme de la population au carbone élémentaire estimé précédemment par Janssen et al. (2011) à partir d'une conversion du carbone suie en carbone élémentaire pour deux études européennes.

Une étude plus récente s'est basée sur la méta-analyse de Vermeulen et al. (2014) et sur des analyses de sensibilité supplémentaires intégrant d'autres relations exposition-risque publiées (Vermeulen and Portengen 2016). Cette étude indique que les niveaux médians en carbone élémentaire situés entre $0,5$ et $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air ambiant urbain en Europe et aux Etats-Unis sont supérieurs à l'intervalle des concentrations $0,009$ – $0,017 \mu\text{g}/\text{m}^3$ calculé pour un seuil d'acceptabilité du risque admis de quatre cas en excès pour 100 000 individus exposés¹⁶. En milieux professionnels, les niveaux usuels rapportés d'exposition au carbone élémentaire varient de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (travailleurs des parkings), 2 – $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (chauffeurs routiers), 5 – $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (mécanique et construction) et $>100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (mines souterraines). Ils dépassent largement ce seuil d'acceptabilité du risque et ils sont proches ou supérieurs comparé à l'intervalle des concentrations $0,85$ – $1,67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ calculé pour un seuil maximal tolérable de 4 cas en excès pour 10 000 individus exposés.

Les auteurs estiment grossièrement qu'environ 4,8% des décès annuels par cancer du poumon à l'âge de 70 ans aux Etats-Unis et au Royaume-Uni sont dus aux expositions environnementales passées aux émissions d'échappement de moteurs diesel (Vermeulen et al. 2014). De précédentes estimations pour la fraction de cancers du poumon attribuable à la pollution de l'air du trafic dans les années 2000 se situaient entre 5 et 7 % (Cohen et al. 2005, Vineis, Hoek, and Krzyzanowski 2007).

Dr Roger Genet

¹⁵ Les auteurs des publications (Crump, Van Landingham, and McClellan 2016, Crump et al. 2015, Moolgavkar et al. 2015) ont déclaré des conflits d'intérêts comme le fait de travailler pour le compte de, ou d'être financé par des industries de l'automobile, des mines, des chemins de fer ou du pétrole.

¹⁶ Seuil établi pour un scénario d'exposition professionnelle sur 40 ans, de l'âge de 20 ans à 60 ans, et non sur la vie entière.

MOTS-CLES

Cancer, Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), Emission polluant, Gaz échappement, Moteur diesel, Moteur essence, Trafic routier, France, Evaluation risque
Cancer, International Agency for Research on Cancer (IARC), Pollutant emission, Exhaust gas, Diesel engine, Gasoline engine, Road traffic, France, Risk assessment

BIBLIOGRAPHIE

- André, M., A-L. Roche, and L. Bourcier. 2014. "Statistiques de parcs et trafic pour le calcul des émissions de polluants des transports routiers en France." *Rapport final de l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (IFSTTAR) pour le compte de l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) de janvier 2013 (révision 2014) disponible en ligne* : <http://www.ademe.fr/statistiques-parcs-traffic-calcul-emissions-polluants-transports-routiers-france>.
- Andre, V., C. Barraud, D. Capron, D. Preterre, V. Keravec, C. Vendeville, F. Cazier, D. Pottier, J. P. Morin, and F. Sichel. 2015. "Comparative mutagenicity and genotoxicity of particles and aerosols emitted by the combustion of standard vs. rapeseed methyl ester supplemented bio-diesel fuels: impact of after treatment devices: oxidation catalyst and particulate filter." *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 777:33-42. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.11.007.
- Attfield, M. D., P. L. Schleiff, J. H. Lubin, A. Blair, P. A. Stewart, R. Vermeulen, J. B. Coble, and D. T. Silverman. 2012. "The Diesel Exhaust in Miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer." *J Natl Cancer Inst* 104 (11):869-83. doi: 10.1093/jnci/djs035.
- Bemis, J. C., D. K. Torous, and S. D. Dertinger. 2015. "Part 2. Assessment of micronucleus formation in rats after chronic exposure to new-technology diesel exhaust in the ACES bioassay." *Res Rep Health Eff Inst* (184):69-82; discussion 141-71.
- Boothe, V. L., T. K. Boehmer, A. M. Wendel, and F. Y. Yip. 2014. "Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis." *Am J Prev Med* 46 (4):413-22. doi: 10.1016/j.amepre.2013.11.004.
- Carlos-Wallace, F. M., L. Zhang, M. T. Smith, G. Rader, and C. Steinmaus. 2016. "Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis." *Am J Epidemiol* 183 (1):1-14. doi: 10.1093/aje/kwv120.
- CCFA. 2016. "L'industrie automobile française : analyse & statistiques 2016." *Rapport du Comité des Constructeurs Français d'Automobiles disponible en ligne* : <http://www.ccfa.fr/Edition-2016>.
- Chen, G., X. Wan, G. Yang, and X. Zou. 2015. "Traffic-related air pollution and lung cancer: A meta-analysis." *Thorac Cancer* 6 (3):307-18. doi: 10.1111/1759-7714.12185.
- Chu, J. H., J. E. Hart, D. Chhabra, E. Garshick, B. A. Raby, and F. Laden. 2016. "Gene expression network analyses in response to air pollution exposures in the trucking industry." *Environ Health* 15 (1):101. doi: 10.1186/s12940-016-0187-z.
- CIRC. 2012. "Press release n°213: IARC: Diesel engine exhaust carcinogenic. ." *Disponible en ligne* : https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2012/pdfs/pr213_E.pdf.
- CIRC. 2013. "Cancérogénicité des Echappements des Moteurs Diesel et Essence et de Certains Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques Nitrés." *Programme des Monographies du CIRC : Présentation powerpoint par Tallaa, L aux assises de l'air en 2013*.
- CIRC. 2014. "Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 105:9-699, disponible en ligne : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/>.
- Claxton, L. D. 2015a. "The history, genotoxicity, and carcinogenicity of carbon-based fuels and their emissions. Part 3: Diesel and gasoline." *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 763:30-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.09.002>.

- Claxton, L. D. 2015b. "The history, genotoxicity, and carcinogenicity of carbon-based fuels and their emissions: Part 5. Summary, comparisons, and conclusions." *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 763:103-147. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.10.001.
- Cohen, A. J., H. Ross Anderson, B. Ostro, K. D. Pandey, M. Krzyzanowski, N. Kunzli, K. Gutschmidt, A. Pope, I. Romieu, J. M. Samet, and K. Smith. 2005. "The global burden of disease due to outdoor air pollution." *J Toxicol Environ Health A* 68 (13-14):1301-7. doi: 10.1080/15287390590936166.
- Cohen, Gali, Ilan Levy, Yuval, Jeremy D. Kark, Noam Levin, David M. Broday, David M. Steinberg, and Yariv Gerber. 2016. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and cancer among survivors of myocardial infarction: A 20-year follow-up study." *European Journal of Preventive Cardiology* 24 (1):92-102. doi: 10.1177/2047487316669415.
- Crump, K. S., C. Van Landingham, and R. O. McClellan. 2016. "Influence of Alternative Exposure Estimates in the Diesel Exhaust Miners Study: Diesel Exhaust and Lung Cancer." *Risk Anal* 36 (9):1803-12. doi: 10.1111/risa.12556.
- Crump, K. S., C. Van Landingham, S. H. Moolgavkar, and R. McClellan. 2015. "Reanalysis of the DEMS nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust: suitability for quantitative risk assessment." *Risk Anal* 35 (4):676-700. doi: 10.1111/risa.12371.
- Danysh, H. E., L. E. Mitchell, K. Zhang, M. E. Scheurer, and P. J. Lupo. 2015. "Traffic-related air pollution and the incidence of childhood central nervous system tumors: Texas, 2001-2009." *Pediatr Blood Cancer* 62 (9):1572-8. doi: 10.1002/pbc.25549.
- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, M. E. Davis, E. A. Eisen, and T. J. Smith. 2012. "Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers." *Environ Health Perspect* 120 (9):1301-6. doi: 10.1289/ehp.1204989.
- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, B. Rosner, T. J. Smith, D. W. Dockery, and F. E. Speizer. 2004. "Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust." *Environ Health Perspect* 112 (15):1539-43.
- Habert, C, and R Garnier. 2015. "[Health effects of diesel exhaust: a state of the art]." *Rev Mal Respir* 32 (2):138-54. doi: 10.1016/j.rmr.2014.07.012.
- Hallberg, L. M., J. B. Ward, C. Hernandez, B. T. Ameredes, and J. K. Wickliffe. 2015. "Part 3. Assessment of genotoxicity and oxidative damage in rats after chronic exposure to new-technology diesel exhaust in the ACES bioassay." *Res Rep Health Eff Inst* (184):87-105; discussion 141-71.
- Hamra, G. B., F. Laden, A. J. Cohen, O. Raaschou-Nielsen, M. Brauer, and D. Loomis. 2015. "Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Environ Health Perspect* 123 (11):1107-12. doi: 10.1289/ehp.1408882.
- Hart, J. E., D. Spiegelman, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, L. J. Schouten, and P. van den Brandt. 2015. "Long-Term Ambient Residential Traffic-Related Exposures and Measurement Error-Adjusted Risk of Incident Lung Cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer." *Environ Health Perspect* 123 (9):860-6. doi: 10.1289/ehp.1408762.
- HEI Diesel Epidemiology Panel. 2015. "Diesel Emissions and Lung Cancer: An Evaluation of Recent Epidemiological Evidence for Quantitative Risk Assessment." *Res Rep Health Eff Inst.* (Spec n°19):1-149.
- Janitz, Amanda E., Janis E. Campbell, Sheryl Magzamen, Anne Pate, Julie A. Stoner, and Jennifer D. Peck. 2016. "Traffic-related air pollution and childhood acute leukemia in Oklahoma." *Environmental Research* 148:102-111. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.036>.
- Keyte, Ian J., Alexandre. Albinet, and Roy M. Harrison. 2016. "On-road traffic emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxy- and nitro- derivative compounds measured in road tunnel environments." *Science of The Total Environment* 566-567:1131-1142. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.152>.
- Lan, Q., R. Vermeulen, Y. Dai, D. Ren, W. Hu, H. Duan, Y. Niu, J. Xu, W. Fu, K. Meliefste, B. Zhou, J. Yang, M. Ye, X. Jia, T. Meng, P. Bin, C. Kim, B. A. Bassig, H. D. Hosgood, 3rd, D. Silverman, Y. Zheng, and N. Rothman. 2015. "Occupational exposure to diesel engine exhaust and alterations in lymphocyte subsets." *Occup Environ Med* 72 (5):354-9. doi: 10.1136/oemed-2014-102556.
- Liu, Bian, Zhuqing Xue, Xianlei Zhu, and Chunrong Jia. 2017. "Long-term trends (1990-2014), health risks, and sources of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the U.S." *Environmental Pollution* 220, Part B:1171-1179. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.018>.

- McDonald, J. D., M. Doyle-Eisele, J. Seagrave, A. P. Gigliotti, J. Chow, B. Zielinska, J. L. Mauderly, S. K. Seilkop, and R. A. Miller. 2015. "Part 1. Assessment of carcinogenicity and biologic responses in rats after lifetime inhalation of new-technology diesel exhaust in the ACES bioassay." *Res Rep Health Eff Inst* (184):9-44; discussion 141-71.
- Moolgavkar, S. H., E. T. Chang, G. Luebeck, E. C. Lau, H. N. Watson, K. S. Crump, P. Boffetta, and R. McClellan. 2015. "Diesel engine exhaust and lung cancer mortality: time-related factors in exposure and risk." *Risk Anal* 35 (4):663-75. doi: 10.1111/risa.12315.
- Pedersen, Marie, Zorana J. Andersen, Massimo Stafoggia, Gudrun Weinmayr, Claudia Galassi, Mette Sørensen, Kirsten T. Eriksen, Anne Tjønneland, Steffen Loft, Andrea Jaensch, Gabriele Nagel, Hans Concin, Ming-Yi Tsai, Sara Grioni, Alessandro Marcon, Vittorio Krogh, Fulvio Ricceri, Carlotta Sacerdote, Andrea Ranzi, Ranjeet Sokhi, Roel Vermeulen, Kees de Hoogh, Meng Wang, Rob Beelen, Paolo Vineis, Bert Brunekreef, Gerard Hoek, and Ole Raaschou-Nielsen. 2017. "Ambient air pollution and primary liver cancer incidence in four European cohorts within the ESCAPE project." *Environmental Research* 154:226-233. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.006>.
- Raaschou-Nielsen, O., M. Ketzler, A. Harbo Poulsen, and M. Sorensen. 2016. "Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population." *Int J Cancer* 138 (5):1111-7. doi: 10.1002/ijc.29867.
- Raaschou-Nielsen, O., M. Pedersen, M. Stafoggia, G. Weinmayr, Z. J. Andersen, C. Galassi, J. Sommar, B. Forsberg, D. Olsson, B. Oftedal, N. H. Krog, G. M. Aasvang, A. Pyko, G. Pershagen, M. Korek, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, M. Sorensen, K. T. Eriksen, A. Tjønneland, P. H. Peeters, B. Bueno-de-Mesquita, M. Plusquin, T. J. Key, A. Jaensch, G. Nagel, B. Fogger, M. Wang, M. Y. Tsai, S. Grioni, A. Marcon, V. Krogh, F. Ricceri, C. Sacerdote, E. Migliore, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, R. Sokhi, I. Kooter, K. de Hoogh, R. Beelen, M. Eeftens, R. Vermeulen, P. Vineis, B. Brunekreef, and G. Hoek. 2016. "Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts." *Int J Cancer*. doi: 10.1002/ijc.30587.
- Silverman, D. T., C. M. Samanic, J. H. Lubin, A. E. Blair, P. A. Stewart, R. Vermeulen, J. B. Coble, N. Rothman, P. L. Schleiff, W. D. Travis, R. G. Ziegler, S. Wacholder, and M. D. Attfield. 2012. "The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust." *J Natl Cancer Inst* 104 (11):855-68. doi: 10.1093/jnci/djs034.
- Steiner, S., C. Bisig, A. Petri-Fink, and B. Rothen-Rutishauser. 2016. "Diesel exhaust: current knowledge of adverse effects and underlying cellular mechanisms." *Arch Toxicol* 90 (7):1541-53. doi: 10.1007/s00204-016-1736-5.
- Symanski, E., P. G. Tee Lewis, T. Y. Chen, W. Chan, D. Lai, and X. Ma. 2016. "Air toxics and early childhood acute lymphocytic leukemia in Texas, a population based case control study." *Environ Health* 15 (1):70. doi: 10.1186/s12940-016-0154-8.
- Vermeulen, R., D. T. Silverman, E. Garshick, J. Vlaanderen, L. Portengen, and K. Steenland. 2014. "Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts." *Environ Health Perspect* 122 (2):172-7. doi: 10.1289/ehp.1306880.
- Vermeulen, Roel., and Lützen. Portengen. 2016. "Is diesel equipment in the workplace safe or not?" *Occupational and Environmental Medicine* 73 (12):846.
- Vineis, P., G. Hoek, and M. Krzyzanowski. 2007. "Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study." *Environ Health* 6. doi: 10.1186/1476-069X-6-7.
- Yorifuji, T., S. Kashima, and H. Doi. 2016. "Fine-particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-experimental Study." *Epidemiology* 27 (6):769-78. doi: 10.1097/ede.0000000000000546.
- Zhang, X., H. Duan, F. Gao, Y. Li, C. Huang, Y. Niu, W. Gao, S. Yu, and Y. Zheng. 2015. "Increased micronucleus, nucleoplasmic bridge, and nuclear bud frequencies in the peripheral blood lymphocytes of diesel engine exhaust-exposed workers." *Toxicol Sci* 143 (2):408-17. doi: 10.1093/toxsci/kfu239.

ANNEXES

Annexe 1 : Courrier de saisine

Annexe 2 : Monographies du CIRC : objectif et méthode d'évaluation

Annexe 3 : Synthèse des études sur la cancérogénicité chez l'Homme des émissions des moteurs diesel

Annexe 4 : Substances chimiques et métaux évalués par le CIRC et recensés dans les émissions de moteurs diesel et essence (CIRC, 2014)

Annexe 1 : Courrier de saisine

2014 -SA- 0 1 5 6



COURRIER ARRIVE
01 JUL. 2014
DIRECTION GENERALE

MINISTÈRE DES AFFAIRES ET SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la santé

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU
DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE

Direction générale de la prévention des risques

Direction générale de l'énergie et du climat

Paris, le 30 JUIN 2014

Le Directeur général de la santé

La Directrice générale de la prévention des
risques

Le Directeur général de l'énergie et du climat

à

**Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du
travail (ANSES)**

27-31 avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort cedex

Objet : Etat des connaissances sur les particules de l'air ambiant (composition chimique et émissions du trafic routier)

Les particules de l'air ambiant représentent un enjeu majeur de santé publique. De très nombreuses publications scientifiques montrent, de par le monde, que l'exposition à court et long terme aux particules de l'air est clairement associée à des effets délétères sur la santé. Durant ces deux dernières années, différentes études, revues et classements confirment l'impact sanitaire des particules, notamment :

- En 2012, les résultats du projet Aphekom¹ montrent que le dépassement de la valeur guide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les particules PM_{2,5}² (10 µg/m³ en moyenne annuelle) se traduit chaque année dans 25 grandes villes européennes (39 millions d'habitants) par :

- o 19000 décès prématurés, dont 2900 pour les 9 villes françaises concernées,
- o 31,5 milliards d'euros en dépense de santé et coûts associés.

- En juin 2012, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), instance spécialisée de l'OMS, a classé les effluents d'échappement des moteurs Diesel comme cancérogènes pour l'Homme (groupe 1) et les effluents d'échappement des moteurs essence comme possiblement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2B). Et en octobre 2013, il a classé, la pollution de l'air extérieur dans son ensemble et les particules en suspension composant cette pollution comme agents cancérogènes pour l'Homme (groupe 1).

- En 2013, l'OMS-Europe dans sa revue de la littérature REVIHAAP (Review of evidence on health aspects of air pollution) met notamment en avant, pour les particules :

- o un lien de causalité renforcé entre l'exposition aux PM_{2,5} et mortalité cardiovasculaire et respiratoire,

¹ Cf. le site Internet : www.aphekom.org.

² Particules PM_{2,5} : particules en suspension de taille inférieure à 2,5 micromètres.

o des publications supplémentaires reliant l'exposition à long terme aux PM_{2,5} et l'athérosclérose, des issues indésirables de la grossesse et de maladies respiratoires chez l'enfant,

o des études émergentes sur l'altération de la fonction cognitive et le diabète,

o l'absence de seuil en deçà duquel les particules n'auraient pas d'effet,

Par ailleurs, plusieurs études récentes renforcent également la connaissance des impacts sanitaires potentiellement associés avec le fait de résider à proximité d'un axe à fort trafic routier (asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructive, etc.).

Selon l'inventaire national des émissions du CITEPA³, les émissions primaires de particules par le trafic routier sont principalement liées au parc de véhicules particuliers Diesel. Les véhicules Diesel constituent aujourd'hui environ 60% du parc français de véhicules légers et 72% des ventes en 2011 contre 50% des ventes en 2000. Si les inventaires font état, en France métropolitaine, d'une diminution globale des émissions de PM₁₀⁴ et de PM_{2,5} depuis le début des années 1990, celle-ci s'est cependant ralentie depuis une dizaine d'années. Les concentrations de particules (PM₁₀ et PM_{2,5}) dans l'air mesurées par les différentes stations de mesure françaises restent stables depuis le milieu des années 2000, notamment en raison des particules secondaires, la pollution transfrontalière, les conditions météorologiques, et supérieures aux valeurs guides recommandées par l'OMS, respectivement de 20 et 10 µg/m³ en moyenne annuelle pour les PM₁₀ et les PM_{2,5}. Enfin, la France, dont les seuils d'information et d'alerte fixés respectivement en 2010 à 50 et 80 µg/m³ de PM₁₀ en moyenne journalière, connaît chaque année plusieurs épisodes de pollution d'ampleur vis-à-vis des particules.

Des interrogations subsistent quant aux effets sanitaires potentiellement associés à la composition de l'aérosol particulaire dont l'évolution au cours des dernières années est vraisemblable, ainsi qu'aux enjeux sanitaires spécifiques associés, le cas échéant, aux particules diesel.

Face à ces constats, le ministère chargé de l'Ecologie (Direction générale de la prévention des risques, DGPR, et Direction générale de l'énergie et du climat, DGEC) et le ministère en charge de la Santé (Direction générale de la santé, DGS) sollicitent l'expertise de l'Anses afin de compléter, sur des volets précis, l'état de l'art actuel sur les enjeux sanitaires que représentent les particules en vue, le cas échéant, d'orienter au mieux le gestionnaire via des recommandations ciblées.

Il est ainsi demandé à l'Anses :

A) D'investiguer la problématique de la composition chimique des particules :

- en compilant les études/données existantes sur la composition des particules de l'air ambiant en France, en tenant compte si possible de la granulométrie et de leur évolution spatio-temporelle, via le recueil de l'ensemble des données auprès du Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) et notamment au travers du dispositif CARA (CARActérisation des particules) et des différents documents de référentiel en la matière ;

- en mettant en perspective cette analyse avec les données toxicologiques et épidémiologiques en lien avec la composition chimique, la granulométrie des particules et son évolution.

Au regard des conclusions que l'agence sera amenée à formuler, il est attendu, le cas échéant, des recommandations ciblées qui permettraient de privilégier les mesures de réduction relatives aux sources d'émission, quelles qu'elles soient, afin de diminuer les conséquences sanitaires tant en situation d'exposition chronique que d'épisode de pollution.

.../...

³ Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique.

⁴ Particules PM₁₀ : particules en suspension de taille inférieure à 10 micromètres.

B) Concernant la source « trafic routier », à l'instar des travaux d'expertise de l'agence de 2009 sur les émissions de dioxyde d'azote par les motorisations Diesel, de conduire une expertise visant à :

- définir l'évolution rétrospective et prospective des émissions de particules selon le parc roulant français et des cycles se rapprochant d'usage réel en considérant différents scénarios ;
- d'identifier les impacts différenciés des technologies de dépollution sur les émissions de particules par la source « trafic ».

Ces éléments pourront être mis en regard avec les données d'émission disponibles concernant les autres sources de particules.

Pour ces deux axes, A et B, il est demandé à l'agence d'être particulièrement vigilante à la prise en compte de la formation de particules secondaires.

Enfin, il est demandé à l'Anses son avis quant à la transposition des conclusions émises en 2012 par le CIRC sur les effluents d'échappement des moteurs Diesel, aux émissions émises par les véhicules routiers à moteur Diesel circulant en France.

Nous vous remercions de bien vouloir nous indiquer, dans les meilleurs délais, les modalités de réponse à cette saisine dont le rendu final est attendu pour la fin du premier trimestre de 2016, avec un rendu intermédiaire pour la mi-2015.

Le Directeur général de la
santé

Pr. Benoît VALLET

La Directrice générale de la
prévention des risques

Patricia BLANC

Le Directeur général de
l'énergie et du climat

Laurent MICHEL

Annexe 2 : Monographies du CIRC - Objectif et méthode d'évaluation

L'objectif et la méthode sont résumés ici. Plus détails sont disponibles sur le site du CIRC :
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>

Objectif :

Le programme des monographies du CIRC a été initié au début des années 70, peu après la création du CIRC en 1965. Les monographies du CIRC ont pour objectif d'examiner l'ensemble des informations pertinentes afin d'évaluer le niveau de preuve disponible sur le potentiel cancérigène chez l'Homme d'une substance chimique, d'un mélange, d'une exposition professionnelle, d'un agent physique, d'un agent biologique ou d'un facteur lié au mode de vie (ci-après regroupé sous le terme « agent »). Le potentiel cancérigène d'un agent est défini comme sa faculté, dans certaines circonstances, à causer un cancer, c'est à dire à augmenter l'incidence de tumeurs malignes, à réduire le délai d'apparition de ces tumeurs ou à augmenter leur sévérité ou leur nombre.

Le potentiel cancérigène correspond donc au « danger » de l'agent et non au risque (probabilité) d'apparition de l'effet lié à l'exposition à cet agent dans une population ou des conditions spécifiques. Ainsi, même si le risque de développer un cancer, aux niveaux d'exposition habituellement rencontrés par la population générale, est très faible pour tel ou tel agent, cela ne signifie pas que cet agent ne sera pas classé par le CIRC dans le groupe 1, à savoir agent cancérigène pour l'Homme.

Les monographies du CIRC n'ont donc pas vocation à évaluer le risque de développer un cancer lors d'une exposition à un agent mais à évaluer la capacité intrinsèque de l'agent à causer un cancer chez l'Homme. Les monographies peuvent également indiquer où se situent les besoins de recherche lorsque les données pertinentes à l'évaluation d'un agent sont indisponibles. Les monographies sont utilisées par les autorités nationales et internationales afin de réaliser des évaluations de risque, de formuler des décisions concernant les mesures de prévention, de fournir des programmes de contrôle efficace du cancer et de décider parmi différentes options de décision en santé publique.

Méthode d'évaluation :

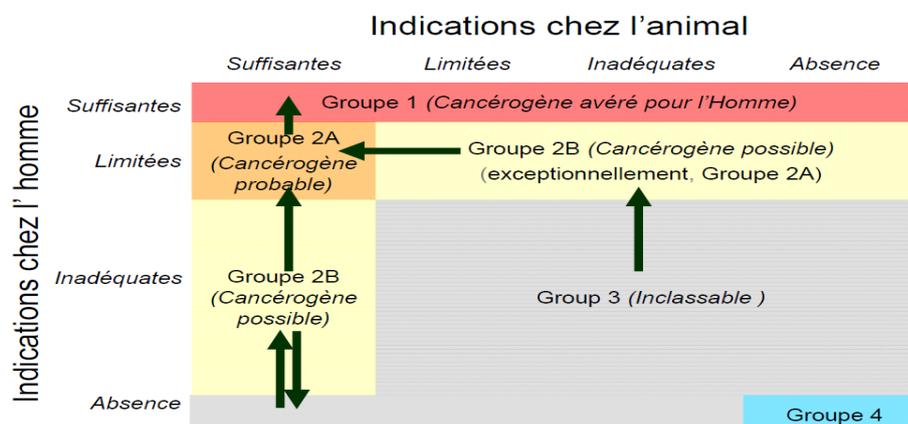
Afin d'évaluer le niveau de preuve disponible sur le potentiel cancérigène chez l'Homme d'un agent, le CIRC, en collaboration avec des experts internationaux du domaine, procède dans un premier temps à la collecte des données scientifiques disponibles et à l'élaboration de documents de travail. Dans un second temps, un groupe de travail réunissant des experts internationaux est chargé de réaliser la relecture critique des données disponibles et l'évaluation. Les membres du groupe de travail sont sélectionnés sur la base de leurs connaissances et de leur expérience, de l'absence de conflit d'intérêts réels ou apparents. Une considération est également donnée à la diversité démographique représentée et à un équilibre des observations et opinions scientifiques. Le groupe de travail est assisté par les agents du CIRC, ainsi que des spécialistes ayant également une connaissance critique et une expérience sur le sujet mais présentant des conflits d'intérêts réels ou apparents, des représentants d'agences sanitaires internationales et nationales et des observateurs.

Le groupe de travail procède à l'examen des données scientifiques disponibles concernant un agent, à savoir :

- Les études permettant une description contextuelle des sources et des expositions à cet agent ;
- Les études relatives à la survenue de cancer chez l'Homme en lien avec cet agent ;
- Les études relatives à la survenue de cancer chez l'animal en lien avec cet agent ;
- Les études relatives aux effets biologiques de cet agent sur les organismes humain, animal et cellulaire et notamment aux mécanismes de survenue de cancer en lien avec cet agent.

Après une analyse de ces données disponibles sur l'agent et de leur qualité, le niveau de preuve de la cancérigénicité de l'agent chez l'Homme est évalué par le Groupe de Travail qui attribue un classement parmi les classes suivantes (Figure 1) :

- groupe 1 : Agent cancérogène pour l'Homme
- groupe 2A : Agent probablement cancérogène pour l'Homme
- groupe 2B : Agent peut-être cancérogène pour l'Homme
- groupe 3 : Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme
- groupe 4 : Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme



Flèches dans la figure : Les données mécanistiques peuvent être un pivot pour surclasser ou sous-classer l'agent lorsque les données humaines sont non conclusives

Figure 1 : Schéma général de classification du CIRC (CIRC 2013)

Définition des degrés d'indications de cancérogénicité d'un agent pour les études portant sur l'homme :

- Indications suffisantes (sufficient evidence) : *The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and human cancer. That is, a positive relationship has been observed between the exposure and cancer in studies in which chance, bias and confounding could be ruled out with reasonable confidence. A statement that there is sufficient evidence is followed by a separate sentence that identifies the target organ(s) or tissue(s) where an increased risk of cancer was observed in humans. Identification of a specific target organ or tissue does not preclude the possibility that the agent may cause cancer at other sites.*
- Indications limitées (limited evidence) : *A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence.*
- Indications inadéquates (inadequate evidence) : *The available studies are of insufficient quality, consistency or statistical power to permit a conclusion regarding the presence or absence of a causal association between exposure and cancer, or no data on cancer in humans are available.*
- Absence (evidence suggesting lack of carcinogenicity) : *There are several adequate studies covering the full range of levels of exposure that humans are known to encounter, which are mutually consistent in not showing a positive association between exposure to the agent and any studied cancer at any observed level of exposure. The results from these studies alone or combined should have narrow confidence intervals with an upper limit close to the null value (e.g. a relative risk of 1.0). Bias and confounding should be ruled out with reasonable confidence, and the studies should have an adequate length of follow-up. A conclusion of evidence suggesting lack of carcinogenicity is inevitably limited to the cancer sites, conditions and levels of exposure, and length of observation covered by the available studies. In addition, the possibility of a very small risk at the levels of exposure studies can never be excluded.*

Définition des degrés d'indications de cancérogénicité d'un agent pour les études chez l'animal :

- Indications suffisantes (sufficient evidence) : *The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide sufficient evidence.*

A single study in one species and sex might be considered to provide sufficient evidence of carcinogenicity when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, type of tumour or age at onset, or when there are strong findings of tumours at multiple sites.

- Indications limitées (limited evidence) : *The data suggest a carcinogenic effect but are limited for making a definitive evaluation because, e.g. (a) the evidence of carcinogenicity is restricted to a single experiment; (b) there are unresolved questions regarding the adequacy of the design, conduct or interpretation of the studies; (c) the agent increases the incidence only of benign neoplasms or lesions of uncertain neoplastic potential; or (d) the evidence of carcinogenicity is restricted to studies that demonstrate only promoting activity in a narrow range of tissues or organs.*
- Indications inadéquates (inadequate evidence) : *The studies cannot be interpreted as showing either the presence or absence of a carcinogenic effect because of major qualitative or quantitative limitations, or no data on cancer in experimental animals are available.*
- Absence (evidence suggesting lack of carcinogenicity) : *Adequate studies involving at least two species are available which show that, within the limits of the test used, the agent is not carcinogenic. A conclusion of evidence suggesting lack of carcinogenicity is inevitably limited to the species, tumour sites, age at exposure, and conditions and levels of exposure studied.*

Depuis 1971, plus de 900 agents ont été évalués, parmi lesquels plus de 100 classés en groupe 1, et plus de 300 en groupe 2A ou 2B.

Bibliographie :

- CIRC. 2006. "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Preamble."
Disponible en ligne : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>
- CIRC. 2013. "Cancérogénicité des Echappements des Moteurs Diesel et Essence et de Certains Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques Nitrés." *Programme des Monographies du CIRC : Présentation powerpoint par Tallaa, L aux assises de l'air en 2013.*

Annexe 3 : Synthèse des études sur la cancérogénicité chez l'Homme des émissions des moteurs diesel

Pour conclure au classement des émissions d'échappement des moteurs diesel dans le groupe 1 (agent cancérogène pour l'Homme), le CIRC s'est appuyé sur 119 études épidémiologiques et notamment sur trois grandes études de cohortes rétrospectives de travailleurs (mineurs, cheminots, travailleurs de l'industrie du transport) avec pour plusieurs d'entre elles une quantification de l'exposition aux émissions diesel et un ajustement sur le tabagisme à l'échelle individuelle. La synthèse ci-dessous de ces études s'appuie sur une revue des connaissances des effets sur la santé des émissions diesel (Habert, 2015), sur la monographie n°105 (CIRC 2014) et sur des publications plus récentes ré-analysant les données de ces études (Crump, Van Landingham, and McClellan 2016, Crump et al. 2015, Moolgavkar et al. 2015)

Une première étude de cohorte porte sur 12315 mineurs américains exposés aux émissions diesel entre 1947 et 1967, dont la mortalité a été suivie jusqu'en 1997 (Attfield et al. 2012). Une étude cas-témoin nichée dans la cohorte porte sur 760 mineurs (198 cas et 562 témoins) et prend en compte des facteurs de confusion potentiels, notamment le tabagisme et les co-expositions à la silice, le radon, l'amiante, les HAP non émis par des moteurs diesels et les poussières respirables (Silverman et al. 2012). Les expositions aux émissions diesel ont été évaluées à partir d'une estimation rétrospective des expositions au carbone élémentaire respirable (CER) aux postes de travail en distinguant les travailleurs exerçant en surface des travailleurs en souterrain. Les concentrations de ces expositions passées au CER ont été estimées à partir d'un ajustement des concentrations en CER mesurées entre 1998 et 2001 sur les concentrations de monoxyde de carbone mesurées dans le même temps et mesurées ou modélisées pour la période avant 1976. Les deux études ont montré une augmentation du risque de développer un cancer du poumon lorsque l'exposition aux échappements diesel augmentait. Principalement, l'étude de cohorte (Attfield et al. 2012) montre un ratio de mortalité standardisé (SMR) par cancer du poumon significativement élevé sur l'ensemble de la cohorte (SMR = 1,26 ; IC 95% : 1,09-1,44) et également pour l'analyse restreinte aux mineurs exerçant en surface, et des rapports de danger (HR) augmentant avec l'exposition cumulée au carbone élémentaire. Le risque était maximal et significatif pour les expositions cumulées plus fortes comprises entre 640 et 1280 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{an}$ (HR = 5,01 ; IC 95% : 1,97-12,76) par rapport à la référence (0-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{an}$). Cependant, le risque apparaissait plus faible et non significatif (HR = 2,39 ; IC 95% : 0,82-6,94) pour la classe d'exposition la plus élevée ($\geq 1280 \mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{an}$). L'étude cas témoin nichée (Silverman et al. 2012) montrait un risque trois fois plus élevé pour la catégorie de travailleurs ayant l'exposition moyenne et cumulée la plus forte par rapport à la catégorie d'exposition la plus faible (OR = 3,20 ; IC 95% : 1,33-7,69) et une association statistiquement significative entre le risque de cancer pulmonaire et les expositions cumulée et moyenne au carbone élémentaire. Chez les non-fumeurs, le risque augmentait aussi avec l'augmentation de l'exposition cumulée au carbone élémentaire, avec un risque 3 fois supérieur pour le tercile supérieur comparé au tercile le plus faible.

Une deuxième étude de cohorte porte sur 54973 employés de chemins de fer nord-américains suivis entre 1959 et 1996 (Garshick et al. 2004, Garshick et al. 2006, Laden et al. 2006) et ne comporte pas de mesures métrologiques de l'exposition ni d'ajustement sur d'autres facteurs de risques professionnels. Dans la première analyse, les expositions étaient classées en fonction du métier (Garshick et al. 2004). Une augmentation du risque de cancer du poumon a été retrouvée chez les conducteurs/opérateurs logistiques exposés (RR = 1,40 ; IC 95% : 1,30-1,51), ces résultats n'étant pas ajustés sur le tabagisme ni sur des expositions passées à des facteurs de risques tels que l'amiante et les produits de combustion du charbon émis par les locomotives à vapeur jusqu'en 1959. Dans la seconde analyse, les résultats ont été ajustés sur le tabagisme et le risque était légèrement plus faible mais demeurait augmenté chez les conducteurs/opérateurs logistiques exposés (RR = 1,22 ; IC 95% : 1,12-1,32). Dans ces deux analyses, il n'a pas été observé de relation avec le nombre d'années de travail au poste, les auteurs expliquant cela par un « effet travailleur sain » et/ou par la co-exposition aux produits de combustion du charbon.

Dans la troisième analyse (Laden et al. 2006), une estimation de l'exposition aux émissions diesel a été intégrée dans le groupe des conducteurs/opérateurs logistiques afin de réduire le risque de mauvaise classification des expositions. Un coefficient de probabilité de l'exposition a été calculé pour chaque année et chaque entreprise ferroviaire afin de tenir compte des évolutions techniques entre 1945 et 1986. Les risques étaient significativement augmentés chez les conducteurs/opérateurs logistiques embauchés après 1945, date du début d'exploitation des locomotives diesel (RR = 1,77 ; IC 95% : 1,50-2,09) et une association a été observée avec le nombre d'année de travail au poste, mais pas avec l'intensité cumulée. Les résultats n'ont été ajustés ni sur le tabagisme ni sur les co-expositions à l'amiante et aux produits de combustion du charbon.

Une troisième étude de cohorte portant sur 31135 employés de l'industrie des transports américaine dont la mortalité a été suivie entre 1985 et 2000 (Garshick et al. 2008) a montré une association significative entre la survenue de cancers du poumon et le nombre d'année de travail dans les métiers régulièrement exposés aux émissions des véhicules motorisés, y compris après ajustement sur le tabagisme, et avec un doublement du risque après 20 ans d'exposition (sauf pour les conducteurs de camion longue distance). Les données de cette cohorte ont fait l'objet d'une seconde analyse (Garshick et al. 2012) intégrant une estimation rétrospective des expositions au carbone élémentaire basée sur la concentration en carbone élémentaire mesurée entre 2001 et 2006 aux postes de travail et sur l'historique des expositions passées. Une association significative a été observée entre la survenue de cancers du poumon et l'exposition cumulée au carbone élémentaire suggérant une relation exposition-risque linéaire, cette association était plus forte après ajustement sur le nombre d'années de travail (facteur de confusion négatif). Les résultats n'étaient pas ajustés sur le tabagisme considérant son influence non significative dans l'analyse précédente (Garshick et al. 2008) un risque faible d'association différentielle avec l'exposition ainsi que des facteurs de confusion pris en compte généralement corrélés avec le tabagisme (âge, année de naissance).

Une analyse poolée d'études cas-témoins (10 européennes et 1 canadienne) comportant un total de 29586 sujets (Olsson et al. 2011), s'appuyant sur une réévaluation de l'historique des expositions entre 1985 et 2005 aux émissions diesel (matrice emploi-exposition) a mis en évidence, pour le quartile d'exposition le plus élevé comparé au quartile le plus faible, une association entre émissions des moteurs diesel et cancer du poumon, après ajustement sur le tabagisme.

En dehors de l'évaluation du CIRC, les résultats de ces quatre études ont fait l'objet d'analyses et de critiques avec certains biais méthodologiques qui pourraient biaiser ces résultats (Crump, Van Landingham, and McClellan 2016, Crump et al. 2015, Gamble, Nicolich, and Boffeta 2012, Hesterberg et al. 2012 Moolgavkar et al. 2015), principalement :

- l'absence d'ajustement sur le tabagisme, l'exclusion de l'analyse du groupe le plus exposé, l'absence de prise en compte d'un effet potentiel de facteurs temporels et de l'âge sur la relation-exposition-risque dans l'étude de cohorte chez les mineurs (Attfield et al. 2012) ainsi qu'une évaluation rétrospective des expositions au carbone élémentaire considérée trop imprécise (Attfield et al. 2012, Silverman et al. 2012),
- l'absence d'ajustement sur les principaux facteurs de confusion comme le tabagisme (Garshick et al. 2012) et les expositions professionnelles aux autres facteurs de risque de cancer du poumon (produits de combustion du charbon et amiante) dans l'étude sur les cheminots (Garshick et al. 2012, Garshick et al. 2004),
- l'ajustement insuffisant sur les autres facteurs de risque professionnel de cancer du poumon (amiante, silice cristalline, ...) et une classification des expositions historiques les plus anciennes qui manquerait de fiabilité dans l'analyse poolée d'études cas-témoins (Olsson et al. 2011).

Les auteurs de ces analyses critiques ont néanmoins déclaré des conflits d'intérêts comme le fait de travailler pour le compte de, ou d'être financé par des fabricants de véhicules et moteurs diesel (Navistar Inc., Truck and Engine Manufacturers Association, European Automobile Manufacturers Association, American Trucking Association, Alliance of Automobile Manufacturers, International Organization of Motor Vehicle Manufacturers, Alliance of European Research Group on Environment and Health in the Transport Sector, Internal Combustion Engine Manufacturers), des associations d'équipementiers

automobiles (Association of Equipment Manufacturers), des associations d'industriels pétroliers (CONCAWE, American Petroleum Institute), des associations d'industriels miniers et de fabricants de moteurs diesel (MARG, Tronox Specialty Alkali Corporation) et des associations d'industriels des chemins de fer (Association of American Railroads).

En conclusion, ces études les plus informatives pour l'évaluation du CIRC montrent, malgré des biais potentiels, une association entre cancer du poumon et émissions d'échappement des moteurs diesel, y compris après ajustement sur le tabagisme. Elles indiquent toutes un excès de risque modéré (SMR, OR, HR ou RR généralement inférieurs à 1,5) mais significatif pour différentes situations professionnelles et différents design d'étude, ce qui limite le risque de résultats fortuits et biaisés, l'étude chez les mineurs de fond les plus exposés montrant un excès de risque encore plus élevé (OR de 3,2). De plus, elles montrent souvent une relation exposition-risque notamment avec l'exposition cumulée aux émissions diesel ainsi qu'avec l'intensité moyenne d'exposition. Plusieurs autres études de cohortes allaient dans le sens d'une association positive entre cancer du poumon et exposition aux émissions d'échappement de moteurs diesel, le CIRC les considérant cependant comme moins informatives du fait notamment de définitions moins précises des expositions ou de l'utilisation d'expositions auto-rapportées, de la mise en relation de données populationnelles basées sur l'intitulé du métier avec des données de registres nationaux de mortalité ou d'incidence de cancer, de l'absence de données sur le tabagisme et/ou de l'absence d'historique sur la vie professionnelle.

L'ensemble de ces données épidémiologiques a contribué à ce que le CIRC évalue comme « suffisantes » les indications chez l'Homme d'une cancérogénicité des émissions d'échappement des moteurs diesel. Compte tenu également des indications « suffisantes » d'un potentiel cancérogène à partir des études d'expérimentation animale et des données mécanistiques confirmant un potentiel cancérogène chez l'Homme des émissions des moteurs diesel et de leurs composés *via* notamment des mécanismes génotoxiques, le CIRC a donc classé les émissions d'échappement des moteurs diesel comme « cancérogènes pour l'Homme » (groupe 1).

Bibliographie :

- Attfield, M. D., P. L. Schleiff, J. H. Lubin, A. Blair, P. A. Stewart, R. Vermeulen, J. B. Coble, and D. T. Silverman. 2012. "The Diesel Exhaust in Miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer." *J Natl Cancer Inst* 104 (11):869-83. doi: 10.1093/jnci/djs035.
- CIRC. 2014. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. disponible en ligne : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/>*.
- Crump, K. S., C. Van Landingham, and R. O. McClellan. 2016. "Influence of Alternative Exposure Estimates in the Diesel Exhaust Miners Study: Diesel Exhaust and Lung Cancer." *Risk Anal* 36 (9):1803-12. doi: 10.1111/risa.12556.
- Crump, K. S., C. Van Landingham, S. H. Moolgavkar, and R. McClellan. 2015. "Reanalysis of the DEMS nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust: suitability for quantitative risk assessment." *Risk Anal* 35 (4):676-700. doi: 10.1111/risa.12371.
- Gamble, John F., Mark J. Nicolich, and Paolo Boffetta. 2012. "Lung cancer and diesel exhaust: an updated critical review of the occupational epidemiology literature." *Critical Reviews in Toxicology* 42 (7):549-598. doi: 10.3109/10408444.2012.690725.
- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, M. E. Davis, E. A. Eisen, and T. J. Smith. 2012. "Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers." *Environ Health Perspect* 120 (9):1301-6. doi: 10.1289/ehp.1204989.
- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, B. Rosner, T. J. Smith, D. W. Dockery, and F. E. Speizer. 2004. "Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust." *Environ Health Perspect* 112 (15):1539-43.

- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, B. Rosner, M. E. Davis, E. A. Eisen, and T. J. Smith. 2008. "Lung cancer and vehicle exhaust in trucking industry workers." *Environ Health Perspect* 116 (10):1327-32. doi: 10.1289/ehp.11293.
- Garshick, E., F. Laden, J. E. Hart, B. Rosner, T. J. Smith, D. W. Dockery, and F. E. Speizer. 2004. "Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust." *Environ Health Perspect* 112 (15):1539-43.
- Hesterberg, Thomas W., Christopher M. Long, William B. Bunn, Charles A. Lapin, Roger O. McClellan, and Peter A. Valberg. 2012. "Health effects research and regulation of diesel exhaust: an historical overview focused on lung cancer risk." *Inhalation Toxicology* 24 (s1):1-45. doi: 10.3109/08958378.2012.691913.
- Laden, F., J. E. Hart, A. Eschenroeder, T. J. Smith, and E. Garshick. 2006. "Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of U.S. railroad workers and lung cancer." *Cancer Causes Control* 17 (7):911-9. doi: 10.1007/s10552-006-0027-5.
- Moolgavkar, S. H., E. T. Chang, G. Luebeck, E. C. Lau, H. N. Watson, K. S. Crump, P. Boffetta, and R. McClellan. 2015. "Diesel engine exhaust and lung cancer mortality: time-related factors in exposure and risk." *Risk Anal* 35 (4):663-75. doi: 10.1111/risa.12315.
- Olsson, A. C., P. Gustavsson, H. Kromhout, S. Peters, R. Vermeulen, I. Bruske, B. Pesch, J. Siemiatycki, J. Pintos, T. Bruning, A. Cassidy, H. E. Wichmann, D. Consonni, M. T. Landi, N. Caporaso, N. Plato, F. Merletti, D. Mirabelli, L. Richiardi, K. H. Jockel, W. Ahrens, H. Pohlmann, J. Lissowska, N. Szeszenia-Dabrowska, D. Zaridze, I. Stucker, S. Benhamou, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, P. Rudnai, E. Fabianova, R. S. Dumitru, I. M. Gross, B. Kendzia, F. Forastiere, B. Bueno-de-Mesquita, P. Brennan, P. Boffetta, and K. Straif. 2011. "Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (7):941-8. doi: 10.1164/rccm.201006-0940OC.
- Silverman, D. T., C. M. Samanic, J. H. Lubin, A. E. Blair, P. A. Stewart, R. Vermeulen, J. B. Coble, N. Rothman, P. L. Schleiff, W. D. Travis, R. G. Ziegler, S. Wacholder, and M. D. Attfield. 2012. "The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust." *J Natl Cancer Inst* 104 (11):855-68. doi: 10.1093/jnci/djs034.

Annexe 4 : Substances chimiques et métaux évalués par le CIRC et recensés dans les émissions de moteurs diesel et essence (CIRC, 2014)

Agent	CAS No.	Evaluation	Volume (reference)
<i>Metals</i>			
Antimony compounds	1309-64-4 (Trioxide)	2B	47 (IARC, 1989b)
Arsenic and inorganic arsenic compounds	007440-38-2	1	100C (IARC, 2012a)
Beryllium and beryllium compounds	007440-41-7	1	100C (IARC, 2012a)
Cadmium and cadmium compounds	007440-43-9	1	100C (IARC, 2012a)
Chromium (VI)	018540-29-9	1	100C (IARC, 2012a)
Cobalt and cobalt compounds	007440-48-4	2B	52 (IARC, 1991)
Lead compounds	Inorganic/organic	2A/3	87 (IARC, 2006)
Nickel	Metallic/compounds	2B/1	100C (IARC, 2012a)
<i>Organic chemicals</i>			
1,3-Butadiene	106-99-0	1	100F (IARC, 2012b)
Acetaldehyde	75-07-0	2B	71 (IARC, 1999)
Benzene	71-43-2	1	100F (IARC, 2012b)
Bis(ethylhexyl)phthalate	117-81-7	2B	101 (IARC, 2012c)
Ethylbenzene	100-41-4	2B	77 (IARC, 2000)
Formaldehyde	50-00-0	1	100F (IARC, 2012b)
Propylene oxide	75-56-9	2B	60 (IARC, 1994)
<i>Halogenated and other chemicals</i>			
Dioxin/dibenzofurans	1746-01-6 (TCDD)	1	100F (IARC, 2012b)
<i>Polycyclic aromatic hydrocarbons</i>			
Benz[a]anthracene	56-55-3	2B	92 (IARC, 2010)
Benzo[b]fluoranthene	205-99-2	2B	92 (IARC, 2010)
Benzo[k]fluoranthene	207-08-9	2B	92 (IARC, 2010)
Benzo[a]pyrene	5-32-8	1	100F (IARC, 2012b)
Chrysene	218-01-9	2B	92 (IARC, 2010)
Dibenz[a,h]anthracene	53-70-3	2A	92 (IARC, 2010)
3,7-Dinitrofluoranthene	105735-71-5	2B	This volume
3,9-Dinitrofluoranthene	22506-53-2	2B	This volume
1,3-Dinitropyrene	75321-20-9	2B	This volume
1,6-Dinitropyrene	42397-64-8	2B	This volume
1,8-Dinitropyrene	42397-64-9	2B	This volume
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	193-39-5	2B	92 (IARC, 2010)
Naphthalene	91-20-3	2B	82 (IARC, 2002)
3-Nitrobenzanthrone	17 117-34-9	2B	This volume
6-Nitrochrysene	7496-02-8	2A	This volume
2-Nitrofluorene	607-57-8	2B	This volume
1-Nitropyrene	5522-43-0	2A	This volume
4-Nitropyrene	57835-92-4	2B	This volume
Styrene	100-42-5	2B	82 (IARC, 2002)

TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin

Bibliographie :

CIRC. 2014. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* disponible en ligne : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/>.