

UNIVERSITÉ PARIS XI

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année : **2008**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI

Champ disciplinaire : Epidémiologie et intervention en santé publique

Ecole Doctorale de rattachement : Santé publique Paris 11 Paris 5

Présentée et soutenue publiquement par

Blandine Vacquier

Le 15 Octobre 2008

<p>ANALYSE DE LA MORTALITE DANS LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM</p>

Directeur de Thèse : Madame Luccioni Catherine

Responsable Scientifique : Monsieur Laurier Dominique

JURY

Président : Monsieur Hémon Denis

Madame Momas Isabelle, PU (Rapporteur)

Monsieur Goldberg Marcel, PU-PH (Rapporteur)

Monsieur Brochard Patrick, PU-PH (Examinateur)

Monsieur Auriol Bernard, Médecin du travail (Examinateur)

REMERCIEMENTS

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur Dominique Laurier qui est l'instigateur du projet et qui m'a aidée par sa disponibilité, ses conseils et son soutien tout au long de ce travail. Je remercie également Madame Margot Tirmarche de m'avoir accueillie au sein du laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants de l'IRSN (LEPID).

Je tiens à remercier Madame Catherine Luccioni pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse, ainsi que pour ses remarques pertinentes et instructives tout au long de ce travail.

Je remercie Madame Isabelle Momas d'avoir accepté de participer au jury de thèse en qualité de rapporteur et de m'avoir encouragée à effectuer cette thèse. Je remercie également Monsieur Marcel Goldberg d'avoir accepté d'être rapporteur et Messieurs Patrick Brochard et Bernard Auriol, d'être examinateurs. J'adresse ma reconnaissance à Monsieur Denis Hémon de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

J'associe à ces remerciements Mesdames Agnès Rogel et Klervi Leuraud pour le temps qu'elles ont consacré à m'aider lors des analyses statistiques, ainsi que pour leur disponibilité et leur soutien de tous les instants. Je remercie également Madame Sylvaine Caër-Lhoro pour m'avoir formée au traitement des bases de données et pour son soutien tout au long de cette thèse.

Je remercie l'ensemble du personnel des archives des mines de Bessines-sur-Gartempe, de la Société Algade et de l'Association Interprofessionnelle pour la Santé au Travail (AIST 87) pour leur collaboration dans le recueil des données et plus particulièrement Messieurs Guy Lauret, Jean-Claude Hyvernaud, Christian Martinet, Sylvain Bernhard et Jean-Claude Filloux. Je remercie également les Docteurs Benoit Quesnes et Alain Acker de m'avoir apporté leurs soutiens scientifiques.

J'adresse mes remerciements à Madame Camille Metz pour tous ces conseils, son soutien et sa disponibilité de tous les instants. Je remercie également Marie-Odile Bernier pour son soutien et son écoute matinale durant cette thèse. J'associe à ces remerciements Mesdames Caroline Ringard et Stéphanie Lamart et Messieurs Olivier Couason, Olivier Catelinois et Eric Blanchardon pour leur bonne humeur.

Je tiens à remercier également Monsieur Bertrand Gagnière qui m'a permis d'intégrer le laboratoire et qui m'a vivement encouragé à effectuer cette thèse.

J'adresse aussi ma profonde reconnaissance à tous les collègues qui ont participé de près ou de loin à ce travail, et particulièrement Myriam Feurprier, Marie-Eve Remy, Jean-Christophe Amabile, Madeleine Valenty, Sophie Jacob, Simon Nusinovici et Magalie Lesage.

Je remercie les organismes financeurs de ma thèse : l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire et la Région Ile-de-France.

Je ne peux pas finir sans remercier tout particulièrement mon mari Cyril qui a su faire preuve d'une grande patience durant ces quatre longues années et pour son soutien lors de la rédaction du manuscrit. Enfin, je dédie cette thèse à mes parents, ma sœur Julia et à tous mes ami(e)s.

TABLE DES MATIÈRES

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE.....	1
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
CHAPITRE I: INTRODUCTION	13
CHAPITRE II: ETAT DES CONNAISSANCES	15
II.1. PREAMBULE	15
II.2. LES RAYONNEMENTS IONISANTS ET LES EFFETS SANITAIRES RADIOINDUITS.....	16
II.2.1 Rayonnements ionisants.....	16
II.2.2 Effets sanitaires radio-induits.....	18
II.2.3 Effets cancérogènes des rayonnements ionisants	19
II.2.4 Indicateurs d'exposition en radioprotection.....	20
II.2.5 Les sources d'expositions humaines	23
II.2.6 Le radon et ses descendants.....	24
II.2.7 Effets sanitaires du radon.....	29
II.3. ETUDES DE COHORTES EN MILIEU PROFESSIONNEL	43
II.3.1 Critères de qualité	43
II.3.2 Avantages et limites	44
II.4. LES MINEURS D'URANIUM EN FRANCE	46
II.4.1 Les mines d'uranium françaises	46
II.4.2 La cohorte des mineurs d'uranium.....	52
CHAPITRE III: MATERIELS ET METHODES	57
III.1. PREAMBULE	57
III.2. POPULATION D'ETUDE	57
III.2.1 Critères d'inclusion.....	57
III.2.2 Période de suivi.....	58
III.2.3 Données administratives	58
III.2.4 Localisation et type d'activité professionnelle	60
III.2.5 Données d'expositions	61
III.3. ANALYSE STATISTIQUE.....	64
III.3.1 Estimation du risque de décès.....	64
III.3.2 Estimation de l'effet du travailleur sain.....	66
III.3.3 Test de tendance.....	66
III.3.4 Estimation de la relation exposition-risque	67
III.3.5 Prise en compte des facteurs modifiants	68
III.3.6 Délai de latence.....	71

III.3.7	Analyse des données.....	71
CHAPITRE IV:	CONSTITUTION DE LA COHORTE.....	73
IV.1.	PREAMBULE.....	73
IV.2.	MISE A JOUR DE LA COHORTE.....	73
IV.2.1	Effet de la mise à jour des données administratives	74
IV.2.2	Effet de la mise à jour des statuts vitaux.....	75
IV.2.3	Effet de la mise à jour des expositions	76
IV.2.4	Apports des nouvelles données.....	76
IV.2.5	Effet de la mise à jour des causes de décès.....	76
IV.3.	DESCRIPTION DE LA COHORTE	79
IV.3.1	Caractéristiques de la cohorte.....	79
IV.3.2	Description de l'exposition au radon.....	80
IV.3.3	Description des caractéristiques liées à l'emploi	82
IV.4.	DISCUSSION	83
IV.4.1	Mise à jour de la cohorte	83
IV.4.2	Avantages et limites de la cohorte des mineurs d'uranium français.....	84
CHAPITRE V:	ANALYSE DE LA MORTALITE.....	87
V.1.	PREAMBULE.....	87
V.2.	RESULTATS	87
V.2.1	Analyse du risque de décès.....	87
V.2.2	Variations du risque de mortalité.....	90
V.2.3	Analyse de tendance	99
V.3.	DISCUSSION	100
V.3.1	Analyse de l'effet du travailleur sain.....	100
V.3.2	Analyse par pathologie.....	104
CHAPITRE VI:	ANALYSE DE LA RELATION EXPOSITION-RISQUE	109
VI.1.	PREAMBULE.....	109
VI.2.	ANALYSE DE LA RELATION EXPOSITION-RISQUE	109
VI.2.1	Cancer du poumon.....	109
VI.2.2	Autres pathologies.....	111
VI.3.	ANALYSE DES FACTEURS MODIFIANTS DE LA RELATION	111
VI.4.	ANALYSE DES FACTEURS MODIFIANTS APRES PRISE EN COMPTE DE LA PERIODE D'EXPOSITION	113
VI.5.	DISCUSSION	114
VI.5.1	Méthodes de prise en compte des facteurs modifiants	116
VI.5.2	Période d'exposition	116
VI.5.3	Délai depuis l'exposition et l'âge à l'exposition.....	117
VI.5.4	Débit d'exposition.....	118
VI.5.5	Localisation de la mine, pénibilité de l'emploi et type de travail	118
VI.5.6	Autres facteurs	120

CHAPITRE VII: ANALYSE DU RISQUE DE MORTALITE ASSOCIE AUX EXPOSITIONS MULTIPLES	123
VII.1. PREAMBULE	123
VII.2. COHORTE POST-56	123
<i>VII.2.1 Caractéristiques de la cohorte</i>	<i>123</i>
<i>VII.2.2 Description des expositions.....</i>	<i>124</i>
<i>VII.2.3 Analyse de la mortalité.....</i>	<i>129</i>
VII.3. DISCUSSION	135
<i>VII.3.1 Caractéristiques de la cohorte post-56</i>	<i>136</i>
<i>VII.3.2 Prise en compte des trois expositions.....</i>	<i>137</i>
<i>VII.3.3 Analyse de mortalité.....</i>	<i>138</i>
CHAPITRE VIII: CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	145
ANNEXES.....	153

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU **TRAVAIL DE THESE**

PUBLICATIONS

Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caër S, Acker A, Laurier D. Radon associated lung cancer risk among French uranium miners : modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiation and Environmental Biophysics*. (Acceptée)

Vacquier B, Caër S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, Quesne B, Acker A, Laurier D. Mortality risk in the French cohort of uranium miners : extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med*. 2008, 65 (9) : 597-604

Laurier D, Vacquier B, Leuraud K, Caër S, Acker A, Tirmarche M. Risques associés au radon : l'apport des études de mineurs. *Bull Epidemiol Hebdo*. 2007, 18-19 : 146-149.

RESUMES PUBLIES

Vacquier B, Rogel A, Acker A, Caër S, Laurier D. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. *Occup Environ Med*. 2008; 65 (9) : 577-646, DC1 (We-0-5).

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Facteurs modifiants du risque de cancer du poumon associé au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2008; 56: P12-9.

Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Analyse de la mortalité de la cohorte des mineurs français d'uranium après prolongation du suivi jusqu'en 1999. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2006; 54: HS2.

Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Radon exposure and mortality risk among French miners cohort: extended follow-up 1946-1999. *Epidemiology*. 2006; 17(6) Suppl: S174-S175.

Vacquier B, Laurier D, Rogel A, Caër S, Quesne B, Tirmarche M. Updated mortality in the French cohort of uranium miners : 1946-1999. *Occup Environ Med*. 2005; 62:e25 (O12.4).

Vacquier B, Laurier D, Rogel A, Caer S, Quesne B. Risk of death in the French cohort of uranium miners : extended follow-up 1946-1999. *RGN*. 2005; N°6: p17.

COMMUNICATIONS

Orales :

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. 18th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Costa Rica, 2008.

Vacquier B, Caër S, Rogel A, Acker A, Tirmarche M, Laurier D. Analyse de la mortalité des travailleurs des mines d'uranium françaises sur la période de suivi de 30 ans. Congrès de l'Association pour le Développement des Etudes et des Recherches Epidémiologiques sur la Santé et le Travail (ADEREST), Nantes, France, 2007.

Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Analyse de la mortalité de la cohorte des mineurs français d'uranium après prolongation du suivi jusqu'en 1999. Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF), Dijon, France, 2006.

Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Radon exposure and mortality risk among French miners cohort: extended follow-up 1946-1999. November 2006. International Conference on Environmental Epidemiology and Exposure (ISEE-ISEA), Paris, France, 2006.

Vacquier B, Laurier D, Rogel A, Caër S, Quesne B, Tirmarche M. Updated mortality in the French cohort of uranium miners: 1946-1999. 18th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Bergen, Norvège, 2005.

Vacquier B, Laurier D, Rogel A, Caër S, Quesne B. Risk of death in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. European Nuclear Conference (ENC), Versailles, France, 2005.

Affichées :

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Lung cancer among the French cohort of uranium miners: radon-associated risk at low exposure rate and modifying effects. 36th annual meeting of the European Radiation Research Society (ERR), Tours, France, 2008.

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Modifying factors of lung cancer risk in the French uranium miners. International Radiation Protection Association (IRPA), Buenos Aires, Argentine, 2008.

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Lung cancer among the French cohort of uranium miners: radon-associated risk at low exposure rate and modifying effects. 18th IEA World Congress of Epidemiology (EPI 2008), Porto Alegre, Brésil, 2008.

Vacquier B, Rogel A, Caër S, Acker A, Laurier D. Facteurs modifiants du risque de cancer du poumon associé au radon au sein de la cohorte Française des mineurs d'uranium. Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF), Paris, France, 2008.

Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Radon exposure and mortality among the French cohort of uranium miners: 1946-1999. Second European International Radiation Protection Association (IRPA), Paris, France, 2006.

RAPPORTS INTERNES IRSN

Vacquier B, Billon S, Caër S, Laurier D. Cohorte française des mineurs d'uranium : Mise à jour de la dosimétrie sur la période 1995-1999. (2005). IRSN, Note technique DRPH/SRBE/LEPID/05-228.

Vacquier B, Billon S, Caër S, Laurier D. Cohorte française des mineurs d'uranium : Mise à jour du suivi jusqu'en 1999. (2005). IRSN, Note technique DRPH/SRBE/LEPID/05-227.

Vacquier B, Analyse de la mortalité au sein de la cohorte des mineurs français d'uranium. (2004). IRSN, Note technique DRPH/SRBE/04-685.

Vacquier B, Valenty M. Mise à jour des taux de mortalité de la population française de 1950-1999: Base Cancer 2004. (2004). IRSN, Note Technique DRPH/SRBE/04-714

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des expositions aux rayonnements ionisants de la population en France	24
Figure 2 : Chaîne de désintégration du radon	25
Figure 3 : Dosimètre passif mesurant le radon durant plusieurs semaines dans l'habitat	28
Figure 4 : Localisation des sites miniers du groupe CEA-COGEMA en métropole .	48
Figure 5 : Schéma d'une mine à ciel ouvert et de mines souterraines accessibles, l'une par puits, l'autre par descendrière (extrait de [95]).....	49
Figure 6 : Schéma des phases : foration, tir, chargement, boulonnage en galerie à partir de 1970 (d'après un croquis de C. Caleix / COGEMA ; extrait de [95]).....	50
Figure 7 : Modalités d'enregistrement des expositions radiologiques dans les mines françaises d'uranium (1946-1999).....	63
Figure 8 : Distribution des personnes-années de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999.....	75
Figure 9 : Distribution des décès de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999	77
Figure 10 : Distribution de l'exposition annuelle au radon et du nombre de mineurs exposés chaque année dans la cohorte française des mineurs d'uranium de 1945 à 1999.....	81
Figure 11 : Distribution des débits d'exposition au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium sur les périodes 1946-1955 (a) et 1956-1999 (b)..	81
Figure 12 : Distribution du nombre de décès attendus et observés pour toutes les causes dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	91
Figure 13 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par pathologies cardio-vasculaires dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999	92
Figure 14 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par pathologies respiratoires dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	93
Figure 15 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par silicose dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	94

Figure 16 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par causes externes dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	95
Figure 17 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	96
Figure 18 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	97
Figure 19 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer du rein dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	98
Figure 20 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par leucémie dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999.....	99
Figure 21 : Représentation graphique des SMR par catégories d'exposition cumulée au radon et des modèles d'excès de risque relatif linéaire associés à l'exposition cumulée avant 1956 et après 1955.	111
Figure 22 : Distribution de l'exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés au radon, 1956-1999.....	125
Figure 23 : Distribution de l'exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés aux rayonnements gamma, 1956-1999.....	127
Figure 24 : Distribution de l'exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés aux poussières d'uranium, 1959-1999.....	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques générales des 11 cohortes incluses dans l'analyse conjointe du BEIR VI (extrait de [17])	32
Tableau II : Caractéristiques des études de cohortes de mineurs disponibles en 2008	34
Tableau III : Estimation des ERR/WLM (%) des études de cohortes de mineurs disponibles en 2008.....	36
Tableau IV : Caractéristiques de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999	74
Tableau V : Distribution du statut vital avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999.....	76
Tableau VI : Effectif des décès observés avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999	78
Tableau VII : Effectif des décès par cancers observés avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999	79
Tableau VIII : Caractéristiques de l'exposition au radon de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999	80
Tableau IX : Personnes-années d'exposition au radon et moyenne de l'exposition annuelle au radon par type de mine, localisation de la mine et pénibilité de l'emploi au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium suivis jusqu'en 1999	83
Tableau X : SMR par cause de décès et test de tendance avec la durée de l'emploi et l'exposition cumulée au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999	88
Tableau XI : SMR par cause de décès par cancer et test de tendance avec la durée de l'emploi et l'exposition cumulée au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999.....	89
Tableau XII : Estimation du risque de mortalité par cancer du poumon associé à l'exposition au radon (WLM) dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999	110

Tableau XIII : Excès de Risque Relatif (ERR) associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon les facteurs modifiants dépendant du temps dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 086)	112
Tableau XIV : Excès de Risque Relatif associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon les caractéristiques de la mine et de l'emploi dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 066).....	113
Tableau XV : Excès de Risque Relatif (ERR) associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon la période d'exposition, l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition, la durée d'exposition et le débit d'exposition après 1955 au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 086)	114
Tableau XVI : Caractéristiques de la cohorte post-56, 1956-1999	124
Tableau XVII : Caractéristiques des expositions au radon de la cohorte post-56, 1956-1999.....	125
Tableau XVIII : Caractéristiques des expositions aux rayonnements gamma dans la cohorte post-56, 1956-1999.....	126
Tableau XIX : Caractéristiques des expositions aux poussières d'uranium dans la cohorte post-56, 1959-1999.....	128
Tableau XX : Analyse de corrélation entre l'exposition au radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium	129
Tableau XXI : SMR par cause de décès et test de tendance avec la durée de l'emploi, et les expositions cumulées au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium dans la cohorte post-56	131
Tableau XXII : ERR (%) par unité d'exposition associé au radon (WLM), aux rayonnements gamma (mSv), et aux poussières d'uranium (Bq.m ⁻³ h) pour différentes pathologies dans la cohorte post-56 : Régression interne	133
Tableau XXIII : ERR (%) par unité d'exposition associé au radon (WLM), aux rayonnements gamma (mSv), et aux poussières d'uranium (Bq.m ⁻³ h) pour différentes pathologies dans la cohorte post-56 : Régression externe.....	134
Tableau XXIV : ERR associé aux fenêtres d'exposition au radon selon les facteurs dépendants du temps dans la cohorte post-56 des mineurs d'uranium, 1956-1999 (n = 3 377).....	135

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Adénocarcinomes

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Bq : Bequerel

BEIR Committee : Committee on Biological Effects of Ionising Radiation

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique

CépiDC : Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COGEMA : COmpagnie GENérale des MATières Nucléaires

DGS : Direction Générale de la Santé

ERR : Excès de Risque Relatif

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IC : Intervalle de Confiance

IPSN : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (devenu l'IRSN en 2002)

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LEPID : Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants

MeV : Méga électron Volt

NSCLC : Non-Small Cell Lung Carcinomas (carcinomes à « non petites cellules »)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

RR : Risque Relatif

SCLC : Small Cell Lung Carcinomas (carcinomes à petites cellules)

SIDI : Système Individuel de Dosimétrie Intégré

SMR : Ratio standardisé de mortalité (Standardized Mortality Ratio)

SMT : Service de Médecine du Travail

SqCC : Carcinomes à cellules squameuses

Sv : Sievert

UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations

WL : Working Level

WLM : Working Level Month

Résumé

Objectifs: L'objectif de cette thèse est de contribuer à l'estimation des risques radio-induits aux faibles débits de dose en s'appuyant sur la cohorte des mineurs d'uranium français qui présente des expositions multiples, par contaminations internes (radon et poussières d'uranium) et par expositions externes (rayonnements gamma). Les analyses antérieures ont mis en évidence un excès de mortalité par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon. Ce travail repose sur une analyse du risque de décès et de la relation exposition-risque au sein de la cohorte des mineurs d'uranium après prolongation du suivi jusqu'en 1999, pour des pathologies cancéreuses et non cancéreuses. De plus, une analyse prenant en compte des expositions multiples aux rayonnements ionisants a été effectuée dans le cadre de cette thèse.

Matériel et méthodes: La cohorte inclut tous les mineurs employés au moins 1 an dans le groupe CEA-COGEMA entre 1946 et 1990. L'exposition au radon et à ses descendants radioactifs, exprimée en Working Level Month (WLM), a été enregistrée annuellement pour chaque individu. Avant 1956, l'exposition a été reconstituée rétrospectivement par un groupe d'experts. Depuis 1956, l'exposition est estimée à partir d'enregistrements individuels. L'exposition individuelle et annuelle aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium a été enregistrée respectivement depuis 1956 et 1959. La mortalité des mineurs est comparée à celle de la population masculine française par standardisation indirecte en estimant des Ratios Standardisés de Mortalité (SMR). La relation exposition-risque est estimée par régression de Poisson avec un modèle linéaire d'Excès de Risque Relatif (ERR). Les facteurs modifiants analysés sont : l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition, la période, la durée, le débit d'exposition, le type de mine, la localisation et la pénibilité de l'emploi. Une analyse de mortalité a été effectuée sur une sous-cohorte constituée des mineurs embauchés à partir de 1956 afin de prendre en compte l'ensemble des expositions aux rayonnements ionisants mesurées dans la cohorte.

Résultats: Cette cohorte comprend 5 086 mineurs suivis entre 1946 et 1999 avec une durée moyenne de suivi de 30 ans. L'exposition cumulée moyenne au radon est de 36,6 WLM avec 4 132 mineurs exposés. La moyenne de l'exposition annuelle a fortement diminué passant de 21,3 à 1,7 WLM respectivement avant et après 1956, suite à la mise en place de ventilations forcées dans les mines. Il n'apparaît pas d'excès de mortalité « toutes causes connues ». Des excès significatifs de mortalité par cancer du poumon, par cancer du rein et par silicose ont été mis en évidence. Une augmentation significative du risque relatif de décès avec l'exposition au radon est observée uniquement avec le cancer du poumon (ERR par WLM = 0,58 % ; IC₉₅ % = 0,2-1,17). L'ERR associé à la période d'exposition est 10 fois plus élevé après 1956 qu'avant 1956. Une diminution du risque a été observée avec le délai depuis l'exposition et le débit d'exposition, mais elle disparaît lorsque la période d'exposition est prise en compte. En revanche, l'augmentation du risque par cancer du poumon persiste avec la pénibilité de l'emploi. L'analyse de mortalité de la cohorte post-56 confirme un excès de mortalité par cancer du poumon et par silicose. De plus, un excès de mortalité est observé par tumeur du système nerveux central. Une augmentation significative du risque relatif de décès avec l'exposition au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium est observée uniquement avec le cancer du poumon. L'analyse des facteurs modifiants de la cohorte post-56 confirme les résultats observés pour l'ensemble de la cohorte.

Conclusion: La mortalité globale de la cohorte n'est pas différente de celle de la population générale et aucun effet du travailleur sain n'est mis en évidence. La prolongation du suivi sanitaire des travailleurs des mines d'uranium françaises a amélioré les connaissances sur leur risque de mortalité lié à l'exposition professionnelle au radon. De plus, cette analyse a permis de confirmer et de quantifier plus précisément la relation entre l'exposition au radon et la mortalité par cancer du poumon à de faibles niveaux d'exposition.

CHAPITRE I: INTRODUCTION

Parmi les expositions aux rayonnements ionisants, le radon et ses descendants sont aujourd'hui considérés comme étant la source principale d'exposition de la population générale [1]. En 1988, le radon a été reconnu cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [2]. Cette classification a été basée sur des résultats d'études expérimentales et surtout d'études épidémiologiques chez les mineurs d'uranium. La démonstration du caractère cancérigène reposant sur des expositions relativement fortes d'origine professionnelle, de nouvelles études ont été développées afin de s'intéresser aux effets cancérigènes pour des faibles niveaux d'exposition chronique au radon présent dans l'habitat. Ainsi, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées en population générale en Europe, en Amérique du Nord et en Chine ; elles ont permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du poumon associée à la concentration de radon dans l'habitat [3-5]. Cependant, ce type d'étude ne permet pas d'avoir une bonne précision des expositions individuelles, et de prendre en compte des facteurs dépendant du temps tels que l'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition pouvant modifier la relation exposition-risque. Pour pallier ces difficultés, certaines études de mineurs d'uranium peuvent apporter des réponses

et plus particulièrement la cohorte française des mineurs d'uranium. En effet, parmi l'ensemble des cohortes de mineurs, la cohorte française présente un certain nombre d'avantages, tels que l'enregistrement individuel annuel de l'exposition au radon et des niveaux d'exposition au radon proches de ceux retrouvés dans l'habitat.

Au-delà des questions relatives à l'estimation du risque de cancer du poumon pour de faibles expositions, il apparaît de nombreuses interrogations sur l'existence d'une relation entre les pathologies, autres que le cancer pulmonaire, et l'exposition au radon.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était d'estimer les risques radio-induits aux faibles débits de dose en s'appuyant sur la cohorte des mineurs d'uranium français, qui présente des faibles niveaux d'exposition au radon. Ce travail de thèse a permis de poursuivre et d'approfondir les travaux antérieurs effectués sur la cohorte, et a permis des développements nouveaux, en particulier pour ce qui est de l'étude des risques de pathologies non cancéreuses, de l'analyse des facteurs modifiant la relation entre l'exposition au radon et le cancer du poumon, et de la prise en compte de la nature composite des expositions des mineurs dans les analyses de risque.

CHAPITRE II: ETAT DES CONNAISSANCES

II.1. PREAMBULE

Ce chapitre a pour objectif de réaliser un bilan des connaissances acquises dans le domaine des rayonnements ionisants et de leurs effets sur la santé, en s'appuyant sur les études épidémiologiques existantes et en s'intéressant plus particulièrement aux effets du radon et de ses descendants. Après un bref rappel des définitions relatives aux rayonnements ionisants et aux notions fondamentales utilisées en radioprotection, nous aborderons les différentes problématiques relatives à l'exposition au radon et à ses descendants. Puis nous caractériserons l'exposition au radon et ses effets sur la santé dans différentes populations d'étude. Plus particulièrement, nous nous intéresserons aux études épidémiologiques chez les mineurs d'uranium. Enfin, nous présenterons brièvement l'historique de l'exploitation des mines d'uranium en France et la cohorte française des mineurs d'uranium.

II.2. LES RAYONNEMENTS IONISANTS ET LES EFFETS SANITAIRES RADIOINDUITS

II.2.1 RAYONNEMENTS IONISANTS

II.2.1.1 Définitions

Certains rayonnements sont dits ionisants car l'énergie transférée est suffisante pour arracher un ou plusieurs électrons aux atomes de la matière qu'ils rencontrent. Les rayonnements ionisants sont ainsi capables d'altérer les liaisons chimiques des molécules constituant les cellules vivantes, et peuvent ainsi entraîner des effets biologiques nocifs plus ou moins graves.

II.2.1.2 Nature des rayonnements ionisants

Il existe différents types de rayonnements ionisants : les rayonnements alpha, bêta et gamma, X et les neutrons. L'efficacité biologique de ces rayonnements dépend de la manière dont la quantité d'énergie est transférée aux cellules et aux tissus. Celle-ci ne se répartit pas de la même façon selon le type de rayonnement car elle dépend du pouvoir d'ionisation de chaque type de rayonnement et de son parcours dans la matière traversée.

Les rayonnements alpha (α), de nature particulaire, sont des noyaux d'hélium constitués de deux protons et deux neutrons. Ces particules sont libérées lors de la désintégration de différents radionucléides, par exemple l'uranium, le plutonium ou le radon. Elles sont hautement ionisantes mais leur parcours dans la matière est faible ; ainsi une feuille de papier suffit à arrêter ce type de particule. Le parcours dans la matière vivante est de quelques dizaines de microns. En pratique, elles s'ont une action biologique seulement, lorsque les radionucléides sont incorporés dans l'organisme par ingestion ou inhalation. Les particules alpha font partie des rayonnements qui présentent la nocivité la plus élevée.

Les rayonnements bêta (β), de nature particulaire, sont issus de la transformation dans le noyau d'un neutron en proton (radioactivité β^-) ou d'un proton en neutron (radioactivité β^+). Ces particules sont faiblement ionisantes par rapport aux particules alpha. Le parcours des particules bêta dans la matière dépend de leur énergie, mais elles cèdent toute leur énergie au long d'un parcours de moins de un centimètre dans la matière vivante. Elles traverseront une feuille de papier, mais seront stoppées par une feuille d'aluminium.

Les rayonnements gamma (γ), de nature électromagnétique, sont souvent précédés de l'émission de particules alpha ou bêta qui laissent le noyau dans un état excité. Le retour vers un état plus stable du noyau se fait par l'émission d'un rayonnement gamma. Les rayons X proviennent de désexcitation au niveau du cortège électronique. Les rayons gamma et X sont plus pénétrants que les rayonnements alpha et bêta, mais sont moins ionisants. Ils peuvent parcourir des centaines de mètres dans l'air et il faut du béton ou du plomb pour les atténuer.

Les neutrons, de nature particulaire, ne présentent aucune charge électrique. Ils interagissent avec les noyaux des atomes de la matière traversée. Les neutrons sont fortement ionisants. La nocivité biologique des neutrons est élevée ; elle dépend fortement de leur énergie. Une des caractéristiques des mécanismes d'interactions des neutrons est qu'ils peuvent rendre radioactifs certains atomes de la matière traversée. Il faut du béton, de l'eau ou de la paraffine pour atténuer les neutrons.

II.2.1.3 Les modes d'expositions humaines

L'exposition aux rayonnements ionisants peut être d'origine externe ou interne. Lors d'une exposition externe, la source de rayonnement est située à l'extérieur de l'organisme. L'exposition est aussi d'origine externe s'il y a présence de substances radioactives sur la peau. Il s'agit alors d'une contamination externe.

Lors d'une exposition interne, aussi appelée contamination interne, les radioéléments pénètrent dans l'organisme soit par inhalation (gaz, aérosols), par ingestion, par voie oculaire ou par voie percutanée. L'exposition interne perdure tant que les substances radioactives demeurent dans le corps, mais diminue, avec le temps, en fonction de la décroissance radioactive des radioéléments incorporés et de leur élimination naturelle par excrétion. Les expositions d'origine externe ou interne peuvent être d'origine naturelle ou artificielle.

II.2.2 EFFETS SANITAIRES RADIO-INDUITS

De fortes expositions aux rayonnements ionisants entraînent une mort cellulaire massive pouvant résulter en des lésions tissulaires, dont l'altération de l'organe. Dans les cas extrêmes, ces expositions peuvent provoquer le décès de l'individu exposé. Il s'agit d'effets déterministes, caractérisés par une dose seuil propre à chaque tissu, la gravité étant d'autant plus grande que la dose est élevée et par une cinétique généralement rapide, de quelques heures à quelques mois.

De faibles expositions vont entraîner des altérations de l'ADN cellulaire pouvant engendrer à leur tour des cancers et des effets héréditaires. Il s'agit d'effets stochastiques, caractérisés par l'absence de seuil et un délai de latence de plusieurs années. Les effets stochastiques vont dépendre de nombreux facteurs : la dose, la nature du rayonnement, la voie d'exposition, le débit d'exposition (dose aiguë, fractionnée, chronique) et la partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité, latence selon l'organe), ainsi que les facteurs individuels (sexe, âge, comportement (tabac)). Quel que soit le niveau d'exposition, il est communément admis qu'il existe une probabilité non nulle d'apparition d'effets stochastiques. Au-delà des effets cancérogènes, de nouvelles hypothèses émergent sur l'association entre des pathologies non cancéreuses et des expositions aux faibles doses de rayonnements

ionisants avec des délais de latence de plusieurs années. Ainsi, des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et digestives ainsi que des cataractes ont été observées chez des populations ayant reçu de faibles expositions [1, 6, 7].

Si les fortes expositions aux rayonnements ionisants produisent clairement des effets délétères chez l'homme, les effets sanitaires aux faibles expositions sont moins évidents. L'estimation des risques aux faibles doses fait pourtant partie des priorités de santé publique car la majorité de la population y est exposée. Ainsi, les effets sanitaires associés aux faibles niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants ont fait l'objet de nombreuses recherches et de nombreux débats scientifiques au cours des 50 dernières années [1, 8].

II.2.3 EFFETS CANCEROGENES DES RAYONNEMENTS IONISANTS

L'existence d'effets stochastiques radio-induits a été démontrée par de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques. Les études épidémiologiques se sont intéressées à différentes populations exposées aux rayonnements ionisants tels que : les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, des populations exposées professionnellement (mineurs d'uranium, travailleurs de l'industrie nucléaire, radiologues, etc.), des populations ayant reçu des expositions médicales thérapeutiques ou diagnostiques, des populations ayant été exposées accidentellement (Tchernobyl) ou encore des populations ayant une exposition environnementale (radon domestique). Régulièrement, les résultats de ces études sont évalués et synthétisés par des organismes internationaux tels que l'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations) [1] ou le BEIR Committee (Committee on Biological Effects of Ionising Radiation) [9]. Certaines de ces études, disposant de données d'exposition et sanitaires fiables, ont

permis de mettre en évidence l'existence d'une relation dose-réponse entre l'exposition aux rayonnements ionisants et certains cancers.

Parmi ces études épidémiologiques, l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki a permis de mettre en évidence une relation dose-réponse significative entre l'exposition externe aux rayonnements ionisants et la probabilité d'apparition de la plupart des types de cancers pour des doses supérieures à 100 mGy [10]. Pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 mGy, les études épidémiologiques ne peuvent ni affirmer l'existence d'un excès de cancer, ni exclure son éventualité. Certaines études présentant des niveaux de doses de l'ordre de quelques dizaines de mGy ont montré des augmentations significatives du risque de cancer [11, 12]. Toutefois la relation entre la dose reçue et la probabilité d'apparition de cancers radioinduits est beaucoup moins bien établie que pour les fortes doses. De plus, la majorité de ces résultats épidémiologiques provient de populations ayant été exposées à des expositions externes corps entier, reçues sur une courte période avec de forts débits de dose.

II.2.4 INDICATEURS D'EXPOSITION EN RADIOPROTECTION

La radioprotection est un ensemble de mesures destinées à assurer la protection de la population, des patients et des travailleurs, mais aussi de l'environnement, contre les effets néfastes des rayonnements ionisants. Les indicateurs d'exposition utilisés afin de quantifier l'exposition aux rayonnements ionisants ainsi que leurs effets biologiques sont au nombre de quatre : l'exposition, la dose absorbée, la dose équivalente et la dose efficace.

II.2.4.1 Exposition aux rayonnements ionisants

Afin d'estimer l'exposition pour les sources radioactives, il est nécessaire de connaître l'activité ou la concentration de la source radioactive. L'activité d'une source radioactive correspond au nombre de désintégrations spontanées de noyaux par seconde et s'exprime en Becquerel (Bq), un Bq correspondant donc à une désintégration par seconde. Elle ne dépend ni de la nature des désintégrations, ni du type de rayonnement émis, ni de l'énergie de ces rayonnements. L'activité massique d'une source dépend de la période radioactive du radionucléide, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que l'activité d'une source diminue de moitié ; ainsi, un Bq représente l'activité d'environ 0,10 milligramme d'uranium 238.

La concentration de la radioactivité s'exprime en $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ dans l'air, en $\text{Bq}\cdot\text{L}^{-1}$ dans l'eau et en $\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour les matériaux solides. Pour les radionucléides gazeux, le débit d'exposition s'exprime en $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{h}^{-1}$ dans l'air.

II.2.4.2 Dose absorbée

L'effet d'une irradiation sur l'organisme dépend de la quantité d'énergie absorbée dans les cellules, les tissus ou l'organisme entier. La dose absorbée en un point est définie par la quantité d'énergie déposée en ce point par unité de masse. Elle s'applique à tous les matériaux et à tous les rayonnements. L'unité de la dose absorbée est le Gray (Gy) et correspond à une énergie déposée de 1 Joule (J) par kilogramme (kg). La valeur de la dose absorbée varie en fonction de la nature et de l'énergie des rayonnements émis. Cette grandeur est utilisée, par exemple, pour décrire la dose reçue ou prescrite en radiothérapie. La dose absorbée n'est pas utilisable directement en radioprotection car elle ne tient pas compte des différences d'effets selon le type et l'énergie des rayonnements, ni des différences dans le risque de survenue d'effets stochastiques selon les tissus.

II.2.4.3 Dose équivalente

Pour une dose absorbée donnée, tous les rayonnements n'ont pas les mêmes effets biologiques. Ainsi, la dose équivalente est une grandeur qui permet de quantifier le dommage biologique à l'organe. Afin de tenir compte de la différence d'effet liée à la nature du rayonnement émis, la Commission Internationale de la Protection Radiologique (CIPR) a défini un facteur de pondération radiologique, noté « w_R » et s'appliquant à la dose absorbée moyenne [13]. Ainsi, la dose équivalente correspond au produit de la dose absorbée par le facteur de pondération radiologique. Comme tout est normalisé par rapport à la nocivité des rayons électromagnétiques, le facteur de pondération est de un pour les rayonnements gamma ; par contre, il est égal à 20 pour les rayonnements alpha. Cependant, de nombreuses incertitudes persistent autour des valeurs recommandées par la CIPR [13]. L'unité de la dose équivalente est le Sievert (Sv).

II.2.4.4 Dose efficace

La dose efficace correspond au risque « intrinsèque » de détriment sanitaire tardif, quels que soient la source, le volume irradié et le débit de dose. Pour une même dose équivalente, le risque de survenue d'effets stochastiques dû aux rayonnements ionisants est plus ou moins élevé selon l'organe et le tissu. La dose efficace est calculée en multipliant la dose équivalente reçue au niveau de chaque organe par un coefficient de risque appelé « facteur de pondération tissulaire » et noté « w_T », propre à chaque organe, et en faisant la somme des résultats obtenus sur l'ensemble des organes. Les valeurs du facteur « w_T » ont été déterminées principalement à partir des résultats obtenus dans le suivi de la cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki. La dose efficace s'exprime également en Sievert. Ce calcul de dose efficace s'applique à l'ensemble de l'organisme et

constitue uniquement un indicateur de gestion dans le domaine de la radioprotection. Ainsi en France, la dose efficace individuelle moyenne s'élève à 2,4 mSv par an [14].

Dans les études épidémiologiques, la dose efficace ne doit pas être utilisée car elle ne permet pas de mettre en évidence un effet spécifique du radioélément étudié. La notion de dose efficace n'est pas utilisée car elle est calculée à partir de facteurs de pondération établis d'après les résultats épidémiologiques de la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Dans ce contexte, les indicateurs à utiliser sont les grandeurs relatives à l'exposition, la dose absorbée et la dose équivalente.

II.2.5 LES SOURCES D'EXPOSITIONS HUMAINES

Les sources naturelles correspondent au rayonnement cosmique, qui provient des étoiles, et au rayonnement tellurique provenant de la Terre, notamment de l'uranium, du thorium ainsi que du radon. Les sources artificielles de rayonnements ionisants sont de nature et d'importance très diverses. Elles sont utilisées dans le domaine médical, industriel et militaire.

Les rayonnements naturels ont été l'unique source d'exposition de l'homme jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle. Le développement et l'utilisation par l'homme de sources artificielles dans divers domaines ont entraîné une augmentation des expositions aux rayonnements ionisants, venant ainsi s'ajouter à l'exposition naturelle.

Les sources naturelles constituent encore aujourd'hui la majeure partie de l'irradiation globale de la population française (73 %), auxquelles viennent s'ajouter les irradiations pour raisons médicales (26 %) et les irradiations d'origine industrielle et accidentelle (1 %) [14]. L'exposition aux rayonnements ionisants d'origine naturelle est due pour 59 % au radon, 19 % aux rayonnements gamma d'origine

tellurique, 12 % aux rayonnements cosmiques et 10 % à l'eau et aux aliments. Au total, l'irradiation moyenne atteint 3,3 mSv par an pour chaque individu.

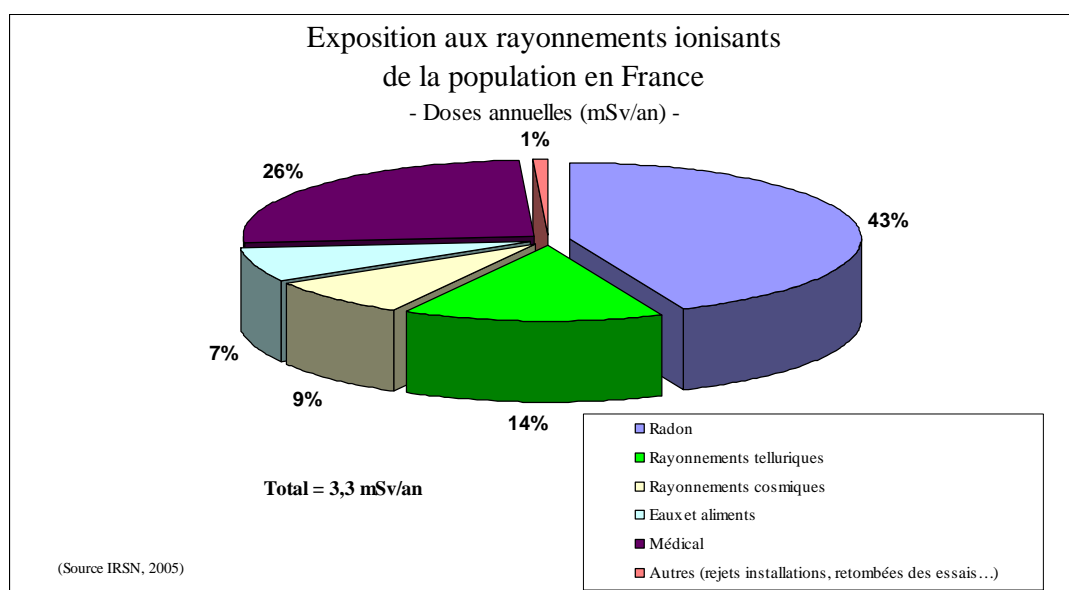


Figure 1 : Répartition des expositions aux rayonnements ionisants de la population en France

Dans le cadre du code de travail, un travailleur doit bénéficier d'une surveillance médicale renforcée lorsqu'il reçoit une dose efficace, sur douze mois consécutifs, supérieure à 1 mSv. Pour certains groupes professionnels, l'exposition naturelle aux rayonnements ionisants peut être qualifiée de « renforcée » (mineurs, employés d'établissements thermaux, personnel navigants, etc.). Le code du travail prévoit alors la prise en compte de l'augmentation notable de leur exposition.

II.2.6 LE RADON ET SES DESCENDANTS

Le radon est aujourd'hui considéré comme la source principale d'exposition aux rayonnements naturels pour l'homme. D'après le rapport de l'UNSCEAR, il représente à l'échelle internationale en moyenne plus de 50 % de l'exposition annuelle globale due aux rayonnements naturels [15].

II.2.6.1 Définition

Le radon est un gaz radioactif ubiquitaire, émetteur de particules alpha [15]. La proportion de l'isotope 222 est prépondérante rapportée à celle de l'isotope 220 ; celle de l'isotope 219, étant considérée comme négligeable. Ce gaz est produit par la désintégration du radium 226 ou du radium 224, descendants respectifs de l'uranium 238 et du thorium 232 présents dans la croûte terrestre (Figure 2). Par la suite, nous nous intéresserons uniquement à l'isotope 222 du radon. Ce gaz possède une demi-vie de quatre jours, ce qui est suffisant pour permettre sa diffusion à travers le sol vers l'air, avant désintégration, par émission d'une particule alpha en une série de produits de filiation radioactifs de courte durée de vie. Les produits de filiation du radon sont des particules solides dont le comportement diffère de celui du radon.

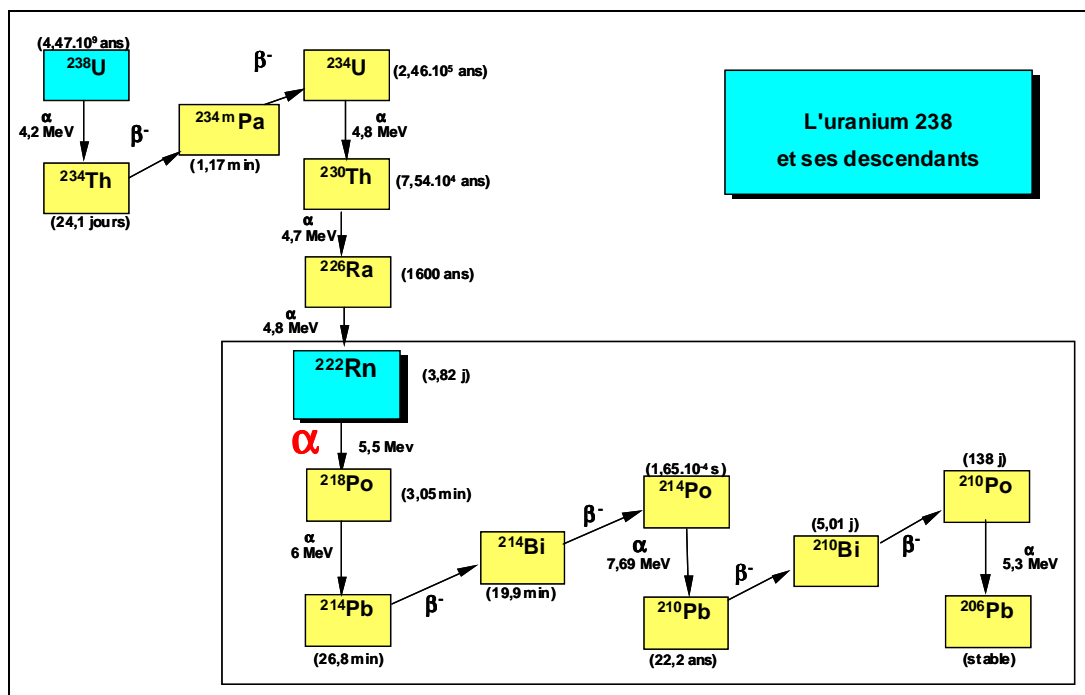


Figure 2 : Chaîne de désintégration du radon

Deux de ces derniers produits de filiation, le polonium 218 et le polonium 214, constituent la « fraction libre » des produits de filiation du radon. Ils se désintègrent également en émettant des particules alpha dont la taille varie de quelques dixièmes

de nanomètres à quelques nanomètres. Outre leur petite taille, les produits de filiation sous forme de « fraction libre » se caractérisent par un coefficient de diffusion élevé dans l'air. Ils ont tendance à se fixer sur les particules des aérosols ambiants et constituent alors la « fraction attachée ». Il s'agit de la partie dominante des produits de filiation du radon, avec un diamètre aérodynamique médian en activité aux alentours de 0,2 μm . Qu'ils soient attachés ou non, les produits de filiation du radon peuvent se déposer sur les parois en contact avec l'atmosphère. Dans l'atmosphère, les produits de filiation sont donc très rarement à l'état d'équilibre radioactif avec leur père. Ils ne contribuent cependant pas tous à l'exposition et ne sont pas directement mesurables.

Pour quantifier cet état de déséquilibre, le facteur d'équilibre « F » est estimé et correspond au rapport entre l'énergie alpha potentielle d'un mélange de descendants du radon et l'énergie alpha potentielle relative au mélange s'il était à l'état d'équilibre avec le radon [16]. Le facteur d'équilibre varie entre 0 et 1. Il a tendance à diminuer avec la ventilation et le renouvellement de l'air, et à augmenter avec le taux de poussières.

II.2.6.2 Localisation

Le radon est omniprésent dans notre environnement, mais les niveaux d'exposition sont plus importants dans les régions ayant des sous-sols granitiques et volcaniques. Il migre du sol jusqu'à l'atmosphère où sa concentration varie fortement dans l'espace et dans le temps principalement en fonction de la géologie et des conditions météorologiques. Ce gaz a tendance à s'accumuler dans les espaces clos, tels que les exploitations minières et les habitations. Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées dans des ambiances souterraines, notamment dans les exploitations minières (étain, fer, uranium). Dans les habitats, la principale source de radon est le

sol sur lequel le bâtiment est construit. Les concentrations de radon dans les habitations dépendent de l'architecture, des paramètres d'ambiance de cette dernière (température, pression, etc.) mais également du mode de vie de ses occupants (ex. ouverture plus ou moins fréquente des portes et des fenêtres).

II.2.6.3 Métrologie du radon

II.2.6.3.1 Unités

Les techniques de mesure du radon et de ses descendants ont été développées au cours des années 1950 et ont permis de mieux caractériser les expositions au radon. Les concentrations de radon dans l'air sont communément exprimées en Bq.m^{-3} . Cette unité est utilisée pour exprimer l'exposition domestique. L'exposition au radon peut être exprimée en WLM (Working Level Month) dans les milieux professionnels et plus particulièrement chez les mineurs d'uranium. Le WLM est le produit d'une concentration en énergie potentielle de particules alpha, s'exprimant en WL (Working Level), et du temps d'exposition exprimé en nombre de mois de 170 heures de travail. Cette unité est issue des premières études épidémiologiques ayant étudié la relation entre l'exposition au radon et le cancer du poumon chez les mineurs d'uranium. Pour faire le parallèle avec les expositions domestiques, $1 \text{ WLM} = 3\,700 \text{ Bq.m}^{-3} \times 170 = 6,29 \cdot 10^5 \text{ Bq.m}^{-3}$.

Le Comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants (BEIR) indique qu'une exposition au radon pendant un an à 1 WLM dans une mine équivaut à une exposition domestique pendant 1 an à 230 Bq.m^{-3} [17]. Ces valeurs tiennent compte de plusieurs facteurs dont le débit respiratoire et la durée de séjour dans une atmosphère donnée (2 000 heures par an pour les mineurs et 7 000 à 8 000 heures par an pour la population générale).

Dans les habitations, le facteur d'équilibre moyen varie entre 0,3 et 0,6, et, en l'absence de valeur exacte, est communément admis comme égal à 0,4 [18]. Dans les mines d'uranium françaises, un facteur d'équilibre de 0,22 a été retenu [19]. La valeur du facteur d'équilibre considéré dans les habitations et les mines diffère, car les caractéristiques de l'air ambiant ne sont pas identiques.

II.2.6.3.2 Mesure du radon

Selon l'objectif de la mesure qui peut être le dépistage rapide des situations d'activité volumique élevée ou l'estimation des niveaux d'exposition, les méthodes de dosimétrie active (lecture en temps réel) ou passive (lecture différée) peuvent être utilisées. En général, pour des raisons de coût et de mise en œuvre, les dosimètres passifs sont utilisés et mis en place sur de longues durées. Ainsi, dans les habitats, les dosimètres passifs sont placés plusieurs mois dans les pièces les plus fréquentées de l'habitation (Figure 3). Il s'agit généralement d'un film photo constitué d'un polymère de nitrate de cellulose ou de polycarbonate ayant la particularité d'être sensible aux particules alpha. Lors de leur parcours dans le matériau, les particules alpha issues de la désintégration du radon et de ses descendants à vie courte, transfèrent leur énergie en ionisant ou excitant les atomes de polymères. Elles créent sur leur parcours des zones de dommages appelées « traces latentes ». Après révélation des traces latentes, leur dénombrement permet d'estimer l'activité volumique de l'air et donc l'exposition au radon.

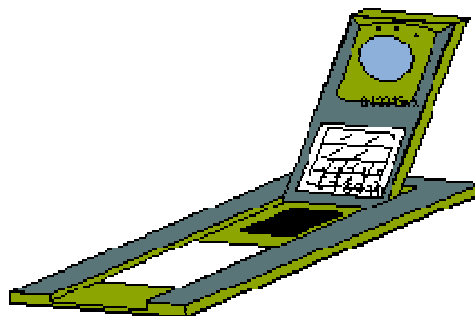


Figure 3 : Dosimètre passif mesurant le radon durant plusieurs semaines dans l'habitat

II.2.6.3.3 Niveaux d'exposition

En France, une campagne de mesure du radon dans l'habitat a été mise en place par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN) et la Direction Générale de la Santé (DGS) au début des années 1980. En 2002, cette campagne de mesure a permis de recueillir 12 261 mesures de concentration en radon domestique avec une concentration moyenne corrigée de l'effet saison de 87 Bq.m^{-3} [20]. Les résultats de cette campagne ont mis en évidence une variabilité géographique importante des niveaux de radon en France. Certaines habitations présentaient des concentrations du même ordre de grandeur que celles observées dans les mines d'uranium soit quelques WLM. Les niveaux de concentrations mesurés dans les mines d'uranium sont très variables car ils dépendent de la teneur en uranium du minerai, de l'empoussièrement, du type de roche, du type de mine et des conditions de ventilation de la mine. Les niveaux d'exposition cumulés en radon dans les mines d'uranium peuvent être de quelques WLM à plusieurs centaines de WLM [17].

II.2.7 EFFETS SANITAIRES DU RADON

II.2.7.1 Mécanisme physiopathologique

Le pouvoir pathogène n'est pas dû au radon gazeux lui-même mais à ses dérivés à vie courte qui sont des atomes solides radioactifs susceptibles de se fixer à la surface des particules présentes dans l'air ambiant. Lors de son inhalation, le radon lui-même est en grande partie exhalé immédiatement. Cependant, ses produits de filiation, qui sont solides, se déposent souvent sur l'épithélium bronchique. L'inhalation permanente d'aérosols radioactifs entraîne leurs dépôts dans les voies respiratoires

où, par désintégration alpha, ils vont délivrer leur énergie aux tissus sous-jacents. Ainsi le radon et ses descendants peuvent endommager les cellules de l'épithélium bronchique et provoquer des cancers du poumon.

II.2.7.2 Apports des études épidémiologiques

En 1988, le radon a été classé cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le CIRC à partir d'études expérimentales chez l'animal et des études épidémiologiques des mineurs d'uranium [2]. La démonstration du caractère cancérigène repose sur des expositions relativement fortes et d'origine professionnelle. La possibilité d'un risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique pour la population générale a été évoquée à la suite des résultats observés chez les mineurs d'uranium et des niveaux d'expositions mesurés dans l'habitat. Ainsi, l'estimation du risque sanitaire liée à l'inhalation du radon a été réalisée chez des populations ayant une exposition au radon de différentes origines : professionnelle ou domestique. Nous présenterons les principaux résultats des différents types d'études ayant quantifié ce risque à partir :

- des enquêtes en milieu professionnel chez les mineurs,
- et des enquêtes en population générale.

II.2.7.2.1 Enquêtes en milieu professionnel chez les mineurs

Les premières études épidémiologiques s'intéressant aux effets stochastiques de l'inhalation du radon ont été mises en place dans les années 1960 sur les populations de mineurs. Une analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs d'uranium, soit l'ensemble des études disponibles en 1994, a été effectuée pour estimer une relation exposition-risque à partir de données de mortalité [21]. En 1999, le Comité sur les Effets Biologiques des Rayonnements Ionisants a publié le rapport BEIR VI qui synthétise les effets cancérigènes du radon et présente une revue de la littérature sur

les études de cohortes de mineurs [17]. De plus, ce rapport fournit les résultats détaillés de l'analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs mise à jour. Depuis 1999, le suivi de certaines cohortes a été poursuivi et de nouveaux résultats ont été publiés [22-26]. Au total, une vingtaine d'études de cohortes [17, 24, 26-31] a été menée dans le monde dont quatorze permettent d'estimer une relation exposition-risque [17, 26].

Données disponibles

L'analyse conjointe des 11 cohortes inclut l'ensemble des études disponibles en 1999, comportant des données d'exposition individuelles au radon et permettant l'analyse de la relation exposition-risque. Cette analyse conjointe réunissait les 11 cohortes de mineurs suivantes : les mineurs d'uranium américains du Plateau du Colorado, les mineurs d'uranium de République Tchèque, les mineurs du Canada (mines d'uranium de l'Ontario, de Port Radium et de Beaverlodge et les mines de fluor spath de Terre-Neuve), les mineurs d'uranium de France, les mineurs d'étain de Chine, les mineurs de fer de Suède, les mineurs d'uranium du Nouveau-Mexique et les mineurs d'uranium de Radium Hill en Australie [17, 21]. Le Tableau I présente les principales caractéristiques des 11 cohortes incluses dans l'analyse conjointe de 1999. Cette analyse était basée sur une population de plus de 60 000 mineurs suivis pendant environ 15 ans en moyenne et exposés à environ 164 WLM sur une durée moyenne d'exposition de 6 ans. Parmi les différentes populations incluses, il s'agissait principalement de mineurs d'uranium et plus particulièrement de mineurs de fond. Parmi l'ensemble des études, seules six d'entre-elles fournissaient des données sur la consommation tabagique des mineurs : les cohortes du Colorado, de Suède, de Chine, du Nouveau Mexique, de Terre-Neuve et de Radium Hill. Concernant l'exposition au radon, il existait une grande hétérogénéité sur les

modalités d'enregistrement des expositions. Dans la majorité des études, l'exposition a été reconstituée à partir de mesures d'ambiance et des caractéristiques des mines. Seules trois études disposaient de mesures de radon individuelles pour les 30 dernières années : les cohortes de Terre-Neuve, de l'Ontario et de France.

Tableau I : Caractéristiques générales des 11 cohortes incluses dans l'analyse conjointe du BEIR VI (extrait de [17])

Etudes	Nombre de mineurs	Période de suivi	Nombre de personnes-années	Nombre de cancers du poumon ^a	Moyenne des expositions cumulées (WLM)	Moyenne des durées d'exposition (années)	Moyenne des débits de dose (WL) ^b
Chine	13 649	1976-87	134 842	936	286,0	12,9	1,7
République Tchèque	4 320	1952-90	102 650	701	196,8	6,7	2,8
Colorado	3 347	1950-90	79 556	334	578,6	3,9	11,7
Ontario	21 346	1955-86	300 608	285	31,0	3,0	0,9
Terre-Neuve	1 751	1950-84	33 795	112	388,4	4,8	4,9
Suède	1 294	1951-91	32 452	79	80,6	18,2	0,4
Nouveau Mexique	3 457	1943-85	46 800	68	110,9	5,6	1,6
Beaverlodge	6 895	1950-80	67 080	56	21,2	1,7	1,3
Port Radium	1 420	1950-80	31 454	39	243,0	1,2	14,9
Radium Hill	1 457	1948-87	24 138	31	7,6	1,1	0,7
France	1 769	1948-86	39 172	45	59,4	7,2	0,8
Total	60 606	-	888 906	2 674	164,4	5,7	2,9

^a chez les mineurs exposés

^b pondérées par les personnes-années et tenant compte du temps de latence de 5 ans

Depuis 1999, de nouvelles cohortes ont été analysées et parmi les 11 cohortes de l'analyse conjointe, certaines études ont amélioré la qualité de leurs données, élargi leur population d'étude et prolongé le suivi. Le [Tableau II](#) présente une mise à jour des caractéristiques des études de cohortes disponibles en 2008. Parmi les études incluses dans l'analyse conjointe, le suivi de quatre cohortes a été prolongé de cinq à dix ans (France, Eldorado, République Tchèque et Newfoundland) [22, 23, 25, 32]. La cohorte des mineurs de l'Eldorado correspond à la fusion des cohortes de Port Radium et Beaverlodge [23]. La population d'étude a été élargie dans la cohorte française en incluant plus de 3 000 mineurs supplémentaires [33]. De plus, deux nouvelles études de cohortes sont disponibles depuis que l'analyse conjointe a été réalisée : la cohorte des mineurs d'étain du Nord de la Bohême et la cohorte

allemande des mineurs d'uranium de Wismut [24, 26, 32]. La cohorte de Wismut est composée de près de 60 000 mineurs, soit le même effectif que la population de l'analyse conjointe. Cette étude présente une longue durée d'exposition, soit 11,4 ans en moyenne, par rapport à l'analyse conjointe [24]. Cependant, elle présente des niveaux d'expositions cumulés au radon parmi les plus forts des cohortes. La cohorte du nord de la Bohême est composée de 2 466 mineurs avec une longue durée de suivi, soit 27 ans [26]. Cette cohorte présente une faible exposition cumulée au radon et une courte durée d'exposition avec respectivement, 54 WLM et 4,6 ans. Les résultats d'une étude conjointe européenne sont disponibles incluant les cohortes Française et Tchèque soit 10 100 mineurs [34]. L'objectif était d'analyser l'association entre l'inhalation du radon aux faibles niveaux d'exposition et les effets à long terme sur la santé.

Tableau II : Caractéristiques des études de cohortes de mineurs disponibles en 2008

Pays	Localisation minière	Type de mine	Effectif	Période de suivi	Durée de suivi (années)	Personnes-Années	Décès par cancer du poumon	Exposition cumulée (WLM)	Moyenne des durées d'exposition au radon (années)
Allemagne** [24]	Wismut	Uranium	59 001	1946-1998	30	1 801 630	2 388	241 [0,01-3 224]	11,3
Chine [17]	Yunnan	Etain	13 649	1976-1987	10	134 842	936	286,0 [nc-nc]	12,9
République Tchèque, France [32]	Bohême occidentale, CEA-COGEMA	Uranium	10 100	1946-1995	24	248 782	574	46,8 (0,1-960)	10,3
République Tchèque* [32]	Bohême occidentale	Uranium	5002	1956-1995	23	115 261	449	57,3 (0,3-387)	9,1
Canada* [23]	Eldorado	Uranium	16 236	1950-1999	31	508 743	618	48 (ds182)	nc
USA [17]	Colorado	Uranium	3 347	1950-1990	26	79 556	334	578,6 [nc-nc]	3,9
Canada [17]	Ontario	Uranium	21 346	1955-1986	18	300 608	285	31,0 [nc-nc]	3,0
République Tchèque** [26]	Bohême du nord	Etain	2 466	1953-1999	27	66 418	205	54 [nc-nc]	4,6
Canada* [22]	Newfoundland (Terre-Neuve)	Fluorine	1 742	1950-2001	34	59 597	191	378 [0,1-6175]	5,5
Suède 24	Malmberget	Fer	1 294	1951-1991	26	32 452	79	80,6 [nc-nc]	18,2
France* [33]	CEA-COGEMA	Uranium	5 098	1946-1994	26	133 521	125	36,5 [0,1-960,1]	11,5
USA [17]	Nouveau Mexique	Uranium	3 457	1943-1985	17	46 800	68	110,9 [nc-nc]	5,7
Australie [17]	Radium Hill	Uranium	1 457	1948-1987	22	24 138	31	7,6 [nc-nc]	1,1

nc : non communiquée, ds : déviation standard, * : Etude mise à jour depuis l'analyse conjointe de 1999, ** : Etude non incluse dans l'analyse conjointe de 1999.

Relation exposition-risque

L'analyse conjointe des 11 cohortes confirme l'existence d'une association entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon. L'estimation de la relation exposition-risque était basée sur 2 674 décès par cancer du poumon. Le modèle de risque retenu dans cette analyse conjointe était basé sur l'hypothèse d'un effet linéaire sans seuil de l'exposition au radon. Ce modèle permet d'estimer un Excès de Risque Relatif (ERR) qui correspond à l'augmentation imputable au facteur de risque étudié. Ainsi, un ERR de 0 indique une absence de pente, donc aucune augmentation de risque avec l'exposition. Un ERR de 0,5 indique une augmentation du risque de 50 % par unité d'exposition. Cette analyse conjointe confirme une augmentation significative du risque de décès par cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon dont l'ERR est de 0,59 % par WLM. Les estimations de risque sont très hétérogènes d'une étude de cohorte à l'autre mais toutes indiquent une augmentation du risque avec l'exposition cumulée au radon [17]. Le Tableau III présente l'estimation de risque pour les différentes études de cohortes disponibles en 2008. Dans l'ensemble des études, l'ERR augmente significativement par WLM en utilisant le même modèle de risque que dans l'analyse conjointe des 11 cohortes [17]. Parmi les cohortes mises à jour depuis 1999, l'hétérogénéité de l'estimation de risque reste entre les études, variant de 0,21 à 3,30 % par WLM. Ceci peut être en partie expliqué par les variations des débits de dose et des caractéristiques démographiques des études et par les erreurs aléatoires liées à l'estimation des expositions.

Tableau III : Estimation des ERR/WLM (%) des études de cohortes de mineurs disponibles en 2008

Auteur Année, [réf.]	Pays	Localisation minière	ERR moyen (%/WLM)	Effet des facteurs modifiants significatifs
Grosche 2006, [24]	Allemagne**	Wismut	0,21 [0,18-0,24]	▼ ERR avec AA ▼ ERR avec débit d'exposition ▲ ERR avec TSE
Lubin 1999, [17]	Chine	Yunnan	0,16 [0,1-0,2]	▼ ERR avec AA ▲ ERR avec DE ▼ ERR avec débit d'exposition ▼ ERR avec TSLE
Tomasek 2008, [32]	République Tchèque, France	Bohême occidentale CEA- COGEMA	1,6 [1,0-2,4]	▼ ERR avec AA ▼ ERR avec TSE Aucun effet observé en dessous de 4 WL pour le débit d'exposition
Tomasek 2008, [32]	République Tchèque	Bohême occidentale	3,3 [1,7-7,3]	▼ ERR avec TSE ▼ ERR avec AA
Howe 2006, [23]	Canada*	Eldorado	0,55 [0,37-0,78]	▼ ERR avec TSE
Lubin 1999, [17]	USA	Colorado	0,42 [0,3-0,7]	▼ ERR avec AA ▲ ERR avec DE ▼ ERR avec débit d'exposition ▼ ERR avec TSE
Lubin 1999, [17]	Canada	Ontario	0,89 [0,5-1,5]	▼ ERR avec débit d'exposition
Tomasek, 2004, [26]	République Tchèque**	Bohême du nord	1,1 [0,7-1,5]	▼ ERR avec AA ▼ ERR avec TSE
Villeneuve 2007, [22]	Canada*	Newfoundland (Terre-Neuve)	0,43 [0,23-0,62]	▼ ERR avec AA ▼ ERR avec TSE ▼ ERR avec débit d'exposition
Lubin 1999, [17]	Suède	Malmberget	0,95 [0,1-4,1]	▼ ERR avec AA ▲ ERR avec TSE
Rogel 2002, [33]	France*	CEA- COGEMA	0,8 [0,3-1,4]	▲ ERR avec la période d'exposition
Lubin 1999, [17]	USA	Nouveau Mexique	1,72 [0,6-6,7]	▼ ERR avec AA ▼ ERR avec DE
Lubin 1999, [17]	Australie	Radium Hill	5,06 [1,0-12,2]	Aucun effet observé

* : Etude mise à jour depuis l'analyse conjointe, ** : Etude non incluse dans l'analyse conjointe ; nc : non communiqué ; TSE : Délai depuis l'exposition, AA : Age atteint, DE : Durée d'exposition, TSLE : Délai depuis la fin d'exposition

Prise en compte des facteurs modifiants

Le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon chez les mineurs d'uranium peut être modifié par différents facteurs, autres que les facteurs de

confusion. Il ne s'agit pas d'éliminer leur effet, mais d'estimer leur impact sur la relation exposition-risque : ils peuvent notamment permettre de mieux prendre en compte la composante temporelle. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence des facteurs modifiant la relation entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon. Les facteurs modifiants qui ont été étudiés dans le BEIR VI sont : l'âge atteint, la durée d'exposition, le débit d'exposition, l'âge à la première exposition et le délai depuis la première exposition (Tableau III). Cette analyse a permis de conclure à une augmentation du risque par unité d'exposition (WLM) associée à une diminution du débit d'exposition (effet de « débit de dose-inverse ») ou à une augmentation de la durée d'exposition pour une même exposition cumulée [17]. Ce phénomène appelé « effet de débit de dose-inverse », signifie que pour une exposition cumulée identique, un faible débit reçu sur une longue période semble induire un risque plus élevé qu'un fort débit reçu sur une courte période. Néanmoins, les résultats restent contradictoires sur l'effet d'un débit de dose-inverse [22-24, 26, 32, 33]. Cet effet n'est pas retrouvé lorsque l'analyse exclut les expositions de plus de 50 WLM [17]. L'étude conjointe Franco-Tchèque observe un effet de débit de dose-inverse qui disparaît pour des débits inférieurs à 4 WL [32].

Par ailleurs, le risque associé à une exposition donnée diminue avec l'augmentation de l'âge lors de cette exposition et avec le délai depuis cette exposition [17]. Depuis 1999, de nombreuses études confirment une diminution du risque avec le délai depuis l'exposition [22, 23, 26, 32] et l'âge atteint [22, 26, 32].

Interactions avec d'autres cancérigènes pulmonaires

Les mineurs d'uranium sont exposés à de nombreux agents chimiques, connus comme cancérigènes certains ou probables (l'arsenic, les fumées de diesel et la silice), et dont certains d'entre eux peuvent entraîner une inflammation de l'appareil

bronchique (fumée des explosions et de diesel). De plus, les mineurs peuvent être exposés à d'autres sources radioactives telles que les rayonnements gamma et les poussières d'uranium. Ces différentes expositions peuvent modifier l'estimation de risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon. Dans l'analyse conjointe du BEIR VI, peu d'études disposaient de données d'exposition autres que le radon. Pour les expositions à l'arsenic, seules les cohortes de Chine et de l'Ontario disposaient d'informations permettant de quantifier leurs niveaux. L'exposition à la silice a été estimée uniquement chez des mineurs de fer suédois dans le cadre d'une étude cas-témoins [35]. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association avec le risque de décès par cancer du poumon. Depuis 1999, la qualité des données a été nettement améliorée dans certaines cohortes, en particulier pour ce qui est des expositions à la silice, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium [23, 24].

Interaction tabac-radon

Le tabagisme est la première cause de cancers du poumon au niveau mondial [36]. Certaines études de mineurs ont permis, au moins partiellement, de reconstituer le statut tabagique des mineurs [17]. Des études cas-témoins chez les mineurs d'uranium ont été conduites dans certains pays afin d'étudier l'interaction entre l'exposition cumulée au radon et la consommation tabagique sur le risque de cancer du poumon [37-42]. Ces études ont permis de mettre en évidence l'existence d'une interaction sub-multiplicative entre le tabac et le radon pour ce qui est du risque du cancer du poumon.

Histologie

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « à non-petites cellules », (Non-Small Cell Lung Carcinomas, NSCLC), qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules » (Small Cell Lung Carcinomas, SCLC) qui regroupent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultra structurales communes. Parmi les cohortes de mineurs d'uranium, plusieurs études se sont intéressées aux types histologiques des cancers du poumon associés à l'exposition cumulée au radon [41, 43-45]. Trois types ont été étudiés : les adénocarcinomes (AC), les carcinomes à cellules squameuses (SqCC) spécifiques aux NSCLC ainsi que les carcinomes à petites cellules (SCLC). Ces différentes études ne mettent pas en évidence de types histologiques associés à une exposition au radon. Cependant, il est tout même intéressant de noter que les cohortes des mineurs allemande et du Plateau du Colorado ont observé une proportion plus importante de type SCLC dans les premières années d'exploitation, diminuent avec le temps [45, 46]. Les auteurs supposaient que le type SCLC apparaît plus rapidement dans le temps que les autres types. D'autres facteurs, tels que les expositions à la silice et au tabac, pourraient avoir un rôle dans la détermination du type histologique. En effet, ce type d'exposition pourrait avoir un effet de confusion et ne permettrait pas de différencier un type histologique spécifique au radon [43].

Estimation du risque de décès pour des pathologies extra-pulmonaires

Actuellement, le seul effet reconnu de l'inhalation de radon est une augmentation du risque de cancer du poumon [47]. Plusieurs études épidémiologiques ont observé des excès de mortalité par myélomes multiples, par cancers du pancréas et de l'estomac et par pathologies respiratoires non cancéreuses telles que la silicose [48-52].

Cependant aucune de ces études n'a mis en évidence une association positive avec l'exposition cumulée au radon.

Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse [53]. Jusqu'à la fin des années 1990, aucune étude de cohorte n'a pu mettre en évidence une association entre l'exposition cumulée au radon et le risque de leucémie [50, 51]. Une analyse récente des données de mortalité de la cohorte des mineurs d'uranium tchèques a mis en évidence un excès de décès par leucémie, associée à la durée d'exposition et à la dose reçue au niveau de la moelle osseuse. Néanmoins, cette association apparaissait principalement due à l'exposition externe et aux poussières d'uranium présentes dans les mines, et peu à l'effet propre du radon [54]. Une autre étude s'intéressant à l'incidence des mineurs d'uranium tchèques a mis en évidence une association significative entre le risque de leucémie et l'exposition cumulée au radon. Cependant, cette étude ne permettait pas de considérer les autres sources d'exposition présentes dans les mines [48]. Une étude cas-témoins de grande taille portant sur les mineurs d'uranium allemands ne retrouvait pas d'association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie [55]. L'existence d'un risque de leucémie associé à l'inhalation de radon n'est pas démontrée à ce jour.

Depuis quelques années, de nouvelles hypothèses émergent sur une éventuelle association entre les pathologies cardiovasculaires et les rayonnements ionisants [10]. Parmi les cohortes de mineurs d'uranium, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à la mortalité par pathologies cardiovasculaires et l'exposition cumulée au radon [56-59]. Seule la cohorte du Newfoundland a montrée une association positive entre les pathologies cardiovasculaires et l'exposition cumulée

au radon [56] ; association qui n'a toutefois pas été confirmée lors d'une seconde analyse.

Avantages et limites actuels

L'intérêt majeur des études de mineurs est de disposer de données individuelles sur l'exposition professionnelle au radon. En effet, peu d'études de cohortes disposent de données individuelles d'exposition pour des périodes de suivi aussi longues. Cependant, les études présentent généralement des niveaux d'exposition élevés au radon. De plus, l'une des critiques émises face à ces résultats vient du fait qu'il s'agit souvent d'exposition ancienne dont l'évaluation rétrospective est probablement moins précise que celle des expositions plus faibles mesurées durant les dernières décennies. Durant les 10 dernières années, la qualité des données a été améliorée dans certaines cohortes, en particulier pour ce qui est de l'historique des expositions professionnelles au radon, la prise en compte de la consommation tabagique et l'exposition à d'autres polluants.

A l'heure actuelle, ces études de cohortes ont permis de confirmer l'existence d'un risque de cancer du poumon radio-induit associé à l'exposition cumulée au radon. De plus, des facteurs modifiant la relation exposition-risque ont été mis en évidence, tels que l'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition. Un effet inverse du débit d'exposition a été observé dans l'analyse conjointe, mais cet effet n'est pas retrouvé lorsque l'analyse exclut les expositions fortes. De nombreuses incertitudes demeurent sur l'estimation des expositions. Un projet européen de recherche en cours devrait permettre d'apporter de nouvelles connaissances dans la prise en compte des incertitudes associées aux expositions.

Concernant les pathologies extra-pulmonaires, l'existence d'un risque de leucémie associé à l'inhalation de radon n'est pas démontrée. Cependant, des recherches complémentaires sont nécessaires, en particulier en tenant compte des différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants.

II.2.7.2.2 Enquêtes en population générale

Du fait du caractère ubiquitaire du radon, la question de l'extrapolation des risques observés dans les mines d'uranium aux habitats s'est très vite posée. Cependant, l'extrapolation des résultats observés en milieu professionnel à la population générale comporte certaines limites : l'absence de données pour les femmes et les enfants, l'incertitude autour des débits d'exposition et l'absence de prise en compte de certains facteurs de confusion, tels que les poly-expositions rencontrées dans les mines. Ainsi, deux types d'études en population générale ont été mises en place : les études cas-témoins et les études écologiques.

A partir des années 1980, des études cas-témoins de grande ampleur ont été lancées dans de nombreux pays afin de vérifier l'existence d'un risque associé aux expositions domestiques au radon [60-68]. L'ensemble de ces études a fait l'objet d'une synthèse bibliographique en 2004 [69]. Ces études reposent sur des mesures directes des concentrations en radon dans les habitations, et permettent d'avoir des données détaillées de la consommation tabagique des sujets. En revanche, elles ne permettent pas de prendre en compte les facteurs dépendant du temps, contrairement aux études de cohortes de mineurs. Globalement, les études cas-témoins suggéraient une augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition domestique au radon, mais peu d'entre elles avaient une puissance statistique suffisante pour conclure à une augmentation significative du risque. Pour pallier cette limite, des analyses conjointes ont été mises en place en Europe, en Amérique du Nord et en

Chine [3-5]. Ces études ont permis d'obtenir suffisamment de puissance en incluant plusieurs milliers de cas. Les résultats observés dans ces différentes études conjointes sont très proches. Elles confirment, après prise en compte de la consommation de tabac, l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition au radon. L'ERR estimé est de l'ordre de 10 % pour 100 Bq.m⁻³.

Près d'une quinzaine d'études écologiques a été mise en place, afin de tester une association entre l'exposition domestique au radon et le cancer du poumon au niveau géographique, en comparant les taux de cancer du poumon dans les régions fortement et faiblement exposées au radon [70-82]. Les résultats de ces études sont discordants du fait de multiples biais méthodologiques : facteur confondant tel que le tabac, difficulté d'évaluer le niveau d'exposition d'un individu, variabilité de concentration de radon et erreurs de la mesure. Pour l'ensemble de ces biais, ces études sont vivement critiquées par la communauté scientifique.

Il est cependant important de noter qu'une association entre l'exposition au radon dans l'habitat et le risque de leucémie est régulièrement retrouvée dans les études écologiques en population générale [83-85]. Une telle association a également été retrouvée dans une étude cas-témoins récente portant sur une population d'enfants au Danemark [86].

II.3. ETUDES DE COHORTES EN MILIEU PROFESSIONNEL

II.3.1 CRITERES DE QUALITE

Plusieurs critères vont déterminer l'intérêt de chacune des études de cohortes pour quantifier l'association entre l'exposition au radon et les risques à long terme, en particulier la taille de la population, la qualité du suivi, la précision des estimations

d'exposition ou la possibilité de contrôler l'effet éventuel de facteurs confondants [87].

Des différences apparaissent également entre les études pour ce qui est de la qualité du suivi des individus et de la détermination des causes de décès, reflétées respectivement par les critères du pourcentage d'individus perdus de vue et du pourcentage de causes de décès manquantes. La durée de suivi est également un élément particulièrement important pour analyser l'expression du risque au cours de la vie et l'effet modifiant éventuel de l'âge. La taille des cohortes constitue souvent une limite importante pour l'analyse de risques faibles. Pour contourner cette limite, des analyses conjointes des données de plusieurs études peuvent être mises en place.

II.3.2 AVANTAGES ET LIMITES

Les études de cohortes en milieu professionnel présentent de nombreux avantages par rapport aux études en population générale. En effet, ces populations sont généralement suivies par la médecine du travail et il est plus aisé de les suivre dans le temps. Cependant, ce type d'étude peut présenter des phénomènes de sélection, lorsque la population observée diffère de la population cible éligible en raison des phénomènes liés au recrutement ou au suivi des sujets [88]. Dans le cadre des études de cohortes impliquant un suivi longitudinal, ce type d'effets peut entraîner des biais sur l'estimation des associations entre facteurs de risque et maladies.

Dans les cohortes professionnelles, la sélection intervient lors de l'embauche et durant la période d'emploi. Elle est généralement liée aux modes de vie et à l'état de santé. Ce processus de sélection est caractérisé par l'« effet du travailleur sain ». En terme statistique, l'effet du travailleur sain se traduit par un Ratio de Mortalité Standardisé (SMR) significativement inférieur à 1 [89, 90]. Ceci correspond à un déficit de mortalité significatif dans la population d'étude par rapport à la population

de référence. Il est défini à partir de deux composantes, l'une étant « la bonne santé lors de l'embauche » ou « Healthy Hire Effect », et l'autre étant « la bonne santé durant la période d'emploi » ou « Healthy Survivor Effect ». Ainsi le « Healthy Hire Effect » correspond au fait que les travailleurs lors de leur embauche sont en meilleure santé que la population générale, considérée comme la population de référence [91]. La sélection lors de l'embauche peut s'expliquer par le fait que les personnes qui sont en bonne santé recherchent plus facilement du travail. De plus, lors de l'embauche, une visite médicale est généralement effectuée en vue de dépister d'éventuelles pathologies. Dans le domaine des rayonnements ionisants, les visites médicales sont obligatoires pour les travailleurs car ils doivent être aptes à travailler avec des sources de rayonnements ionisants. Ainsi certaines pathologies semblent faire l'objet d'une sélection : les bronchites chroniques, les pathologies cardiovasculaires, l'obésité, l'alcoolisme et les troubles psychologiques.

Concernant le « Healthy Survivor Effect », l'effet de sélection consiste à garder comme travailleurs les personnes qui sont en meilleure santé. Ainsi les travailleurs les plus fragiles, à cause des conditions de travail difficiles ou des expositions spécifiques, quittent leur emploi de manière prématurée [88, 91]. Le monde du travail est associé à des facteurs favorisant un bon état de santé. Au cours de leur activité professionnelle, les travailleurs sont suivis régulièrement par la médecine du travail où des dépistages systématiques sont effectués. L'accès au soin et le niveau de vie sont généralement meilleurs chez les personnes actives que chez les inactives. Un autre facteur pouvant intervenir est l'activité physique réalisée de façon modérée dans le cadre professionnel [92]. L'ensemble de ces facteurs participe aux effets bénéfiques apportés par le travail. En revanche, une sélection liée à l'état de santé

des travailleurs intervient lorsqu'un individu développe une maladie au cours de son emploi et qu'il doit quitter cet emploi.

L'effet du travailleur sain peut être mis en évidence en étudiant l'évolution des SMR en fonction de plusieurs facteurs associés à l'emploi et à l'exposition tels que l'âge et la durée d'emploi, et en fonction de la pathologie étudiée [93]. Cet effet de sélection est plus facile à mettre en évidence pour des pathologies présentant une symptomatologie clinique précoce, alors que l'effet est moins net pour le risque de cancer dont la période de latence est longue. Mais la nature des biais de sélection étant multiple, il est généralement difficile de déterminer la part de chacun dans l'estimation de l'association [88].

Pour minimiser l'effet du travailleur sain, il est possible d'utiliser une population de référence plus proche de la population d'étude telle qu'une autre population de travailleur, une population géographique plus proche ou une population interne à la population d'étude. Cependant il faut être prudent sur l'utilisation d'une population de référence interne car les individus non exposés peuvent être très différents des individus exposés.

II.4. LES MINEURS D'URANIUM EN FRANCE

II.4.1 LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES

En France, l'industrie de l'uranium s'est développée au lendemain de la seconde guerre mondiale [94]. En 1946, la prospection de l'uranium en France est lancée par le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA).) A partir de 1976, pour des raisons économiques, l'exploitation de l'uranium a été prise en charge par la Compagnie Générale des Matières Nucléaires (COGEMA) devenue depuis AREVA NC. Suite à ces remaniements de propriétaires, nous parlerons par la suite des mines du groupe

CEA-COGEMA. Parmi l'ensemble des exploitations françaises, le groupe CEA-COGEMA en exploite près de 65 %. Durant l'exploitation des mines, il y a eu deux pics d'embauche ; le premier lors de l'ouverture des mines au début des années 1950, et le second, lors de la relance de l'industrie de l'uranium suite au choc pétrolier de 1973. L'exploitation des mines d'uranium du groupe a vécu son apogée au cours des années 1980 pour décliner ensuite. La dernière mine d'uranium française a cessé son activité en mai 2001. Actuellement, l'uranium utilisé en France provient des mines exploitées par les filiales de COGEMA installées principalement au Canada et au Niger.

II.4.1.1 Localisation des mines d'uranium du groupe CEA-COGEMA

Au total, quatre grands districts miniers, appelés divisions minières, ont été exploités en France par le groupe CEA-COGEMA (Figure 4) :

- La division de La Crouzille, exploitée de 1949 à 1995. Cette division est localisée dans le département de la Haute-Vienne et regroupe les gisements de Montulat, Le Brugeaud, Bellezane, Chanteloube, le Fraisse, les Gorces, Augères, Fanay, Peny, Vénachat, Margnac, la Betoulle, Henriette et Bonnac [95].
- La division du Forez, exploitée de 1953 à 1978. Cette division est localisée près de Vichy et regroupe principalement les mines du Bois-Noirs (Loire) et de Grury (Saône-et-loire) [95].
- La division de la Vendée, exploitée de 1954 à 1991. Cette division est localisée près de Nantes et regroupe les gisements de l'Ecarpière, de la Commanderie, du Charbon, de la Dorgissière, des Herbiers, du Retail, de la Chapelle-Largeau et de Pen Ar Ran [95].

- La division de l'Hérault, exploitée de 1978 à 1997. Cette division est localisée près de Lodève, au sud du Massif Central français et regroupe les gisements de Mas d'Alary, Mas Lavayre et Rabejac [95].

Parallèlement, des mines ont été exploitées par le groupe CEA-COGEMA au Gabon, au Niger, au Canada et à Madagascar.

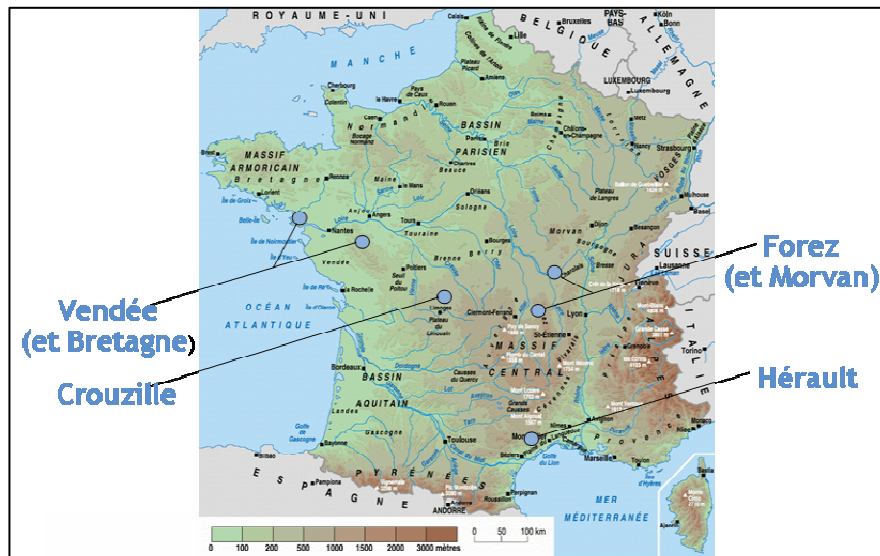


Figure 4 : Localisation des sites miniers du groupe CEA-COGEMA en métropole

II.4.1.2 Caractéristiques des mines d'uranium

Les types de gisements rencontrés dans ces divisions sont les suivants :

- Gisements granitiques pour la division de la Vendée, la Crouzille et le Forez,
- Gisements sédimentaires pour la division de l'Hérault.

Les caractéristiques du gisement vont permettre de déterminer le mode d'exploitation des gisements et indirectement l'exposition des mineurs. Dans le cas d'un gisement filonien, les galeries suivent le filon, et les mineurs sont face au minerai. Dans le cas d'un gisement en amas ou sédimentaire, les galeries sont creusées dans le gisement, et les mineurs sont donc au milieu du minerai. De plus, historiquement, les premiers gisements exploités étaient filoniens alors que les plus récents sont de types

sédimentaires. Ces différences vont donc s'ajouter à l'évolution des méthodes d'extraction.

En fonction de la profondeur du gisement, le minerai d'uranium était extrait soit dans une mine à ciel ouvert soit dans une mine souterraine (Figure 5). Les mines à ciel ouvert permettent aux mineurs de travailler avec des niveaux d'exposition au radon plus faibles que les mines souterraines, car la ventilation est plus importante que dans les mines souterraines. L'infrastructure minière a considérablement évolué au cours du temps avec la généralisation de la mécanisation (camions, chargeuses, jumbos, etc.).

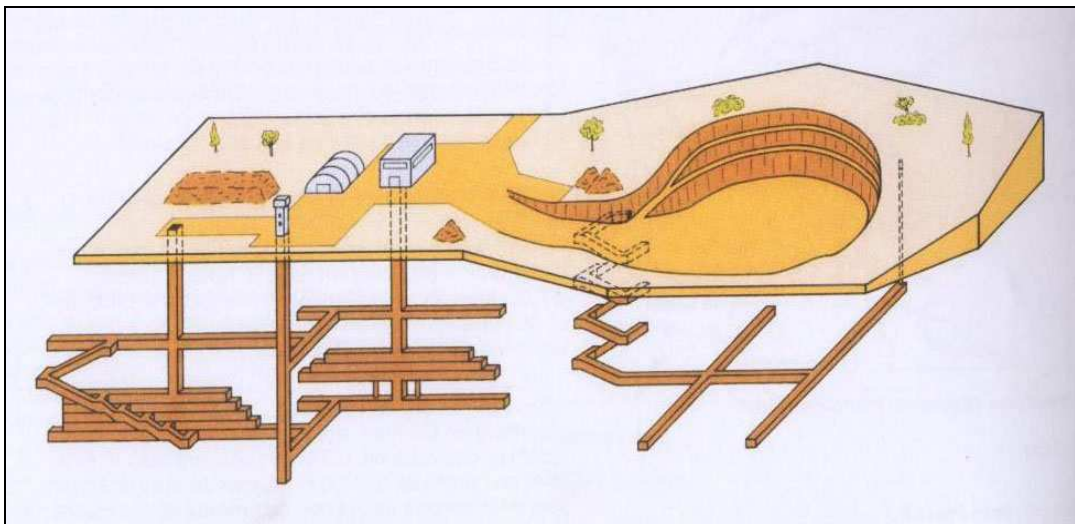


Figure 5 : Schéma d'une mine à ciel ouvert et de mines souterraines accessibles, l'une par puits, l'autre par descenderie (extrait de [95])

L'extraction de l'uranium dans les mines souterraines peut être décomposée en quatre phases : la foration, le tir, le chargement et le boulonnage (Figure 6). Lors de ces différentes phases, il existe de très grandes variations des niveaux d'empoussièremment, d'humidité, de concentration en radon et de particules diesel dans l'air ambiant. Afin de réduire les niveaux d'empoussièremment, la foration s'effectue sous injection d'eau, et le déblayage suivant le tir s'effectue sous arrosage. Dans les années 1970, la mise en place de la mécanisation a fortement modifié les

méthodes d'extraction du minerai et les conditions de travail des mineurs. En effet, la mécanisation a permis de construire des descenderies (Figure 5) qui ont permis d'avoir de forts niveaux de ventilation.

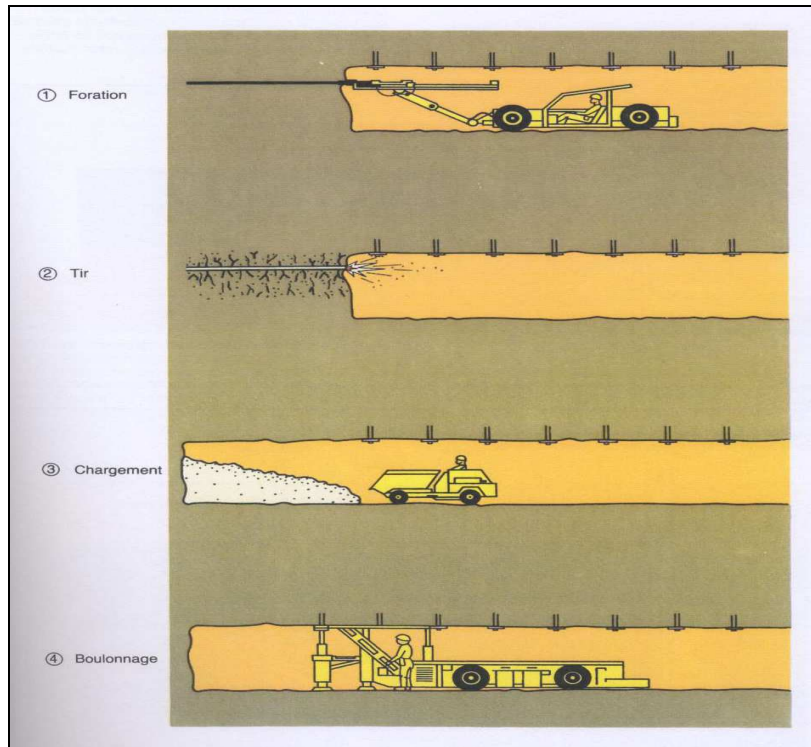


Figure 6 : Schéma des phases : foration, tir, chargement, boulonnage en galerie à partir de 1970 (d'après un croquis de C. Caleix / COGEMA ; extrait de [95])

II.4.1.3 Types d'emplois dans les mines

De nombreux métiers ont été exercés dans les mines d'uranium : mineur, géologue, mécanicien, électricien, topographe, dessinateur, secrétaire, gestionnaire, etc. Ces différents métiers pouvaient être exercés à des niveaux de qualification différents : ouvrier, employé, technicien, agent de maîtrise ou ingénieur.

II.4.1.4 Expositions professionnelles dans les mines d'uranium

Les mineurs d'uranium sont non seulement exposés aux nuisances communes à d'autres exploitations minières, mais aussi aux risques spécifiques liés à la radioactivité. Les nuisances classiques sont dues à l'effort physique intense, aux

niveaux sonores dus à l'utilisation d'explosifs et d'engins de forages, aux vibrations des engins, à la présence possible de silice, de diesel et d'arsenic. Les nuisances radiologiques sont dues au radon et à ses descendants, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma. Il est important de noter que les poussières d'uranium ont principalement une toxicité chimique.

II.4.1.5 Radioprotection dans les mines d'uranium

Des mesures de radioprotection ont été mises en place au début des années 1950. Les premières campagnes de mesures des niveaux de radioactivité comportaient des mesures des niveaux d'empoussièrement et de radon. Parallèlement, les mineurs furent munis de badges dotés de films dosimètres pour la mesure de l'exposition aux rayonnements gamma [95]. Les normes de radioprotection ont été modifiées en 1956, en rendant obligatoire, d'une part la ventilation des mines (mesure ayant permis de diminuer fortement les niveaux d'exposition au radon) et d'autre part l'enregistrement des expositions aux rayonnements ionisants de chaque travailleur à partir des mesurages d'ambiance. La surveillance dosimétrique se traduit par la mise en place pour chaque travailleur d'une fiche dosimétrique où sont répertoriées les expositions mensuelles aux trois nuisances radiologiques (Annexe 1). Pour chaque poste de travail, une mesure était effectuée lors de la foration, après le tir et lors du chargement du minerai. Plusieurs milliers de mesures de radon ont ainsi été effectués chaque année, avec 18 834 mesures de radon en 1956 et entre 30 000 et 45 000 mesures par an entre 1958 et 1982 [19]. A partir de ces données d'ambiances, du lieu de travail et du temps passé, le service de radioprotection détermine pour chaque mineur la quantité de radon et de poussières d'uranium inhalées.

Depuis 1983, les relevés d'exposition individuels mensuels sont opérés au moyen d'un dosimètre opérationnel individuel, le Système Individuel de Dosimétrie Intégré

(SIDI), qui permet de mesurer le radon et ses descendants, les poussières d'uranium et les rayonnements gamma ([Annexe 2](#)). La médecine du travail détient les données individuelles d'exposition de l'ensemble du personnel.

II.4.2 LA COHORTE DES MINEURS D'URANIUM

II.4.2.1 Historique de la constitution de la cohorte

La cohorte française des mineurs d'uranium a été mise en place en 1982 par l'IPSN, en collaboration avec le Service de Médecine du Travail (SMT) de COGEMA. Cette étude avait pour but d'évaluer le risque de mortalité des mineurs en relation avec l'exposition au radon et à ses descendants. Elle portait sur 1 785 mineurs de fond, embauchés avant 1972, exposés au moins deux ans et qui ont été suivis de 1945 à 1985. L'exposition des mineurs a été évaluée à partir d'une reconstitution historique de l'exposition individuelle entre 1946 et 1955, puis à partir d'un suivi prospectif de la dosimétrie. Il s'agissait de la première étude épidémiologique sur les mineurs français d'uranium mise en place en France. Ce suivi de cohorte a donné lieu à une première analyse, qui a permis d'estimer le risque de cancer du poumon associé à une exposition cumulée au radon [96].

Ensuite, une extension de la cohorte a été effectuée jusqu'en décembre 1994. De plus, cette cohorte a été élargie aux mineurs embauchés après 1971 et à ceux ayant des faibles niveaux d'exposition au radon. Cela a donc permis d'inclure de nouveaux travailleurs et de prolonger le suivi des mineurs. La cohorte totale élargie comprenait 5 098 mineurs d'uranium avec une durée moyenne de suivi de plus de 26 ans [33]. Cette prolongation a permis une augmentation de la puissance de la cohorte.

II.4.2.2 Recherche des statuts vitaux et des causes de décès

Lors de la prolongation du suivi jusqu'en 1985, la recherche des statuts vitaux a été effectuée auprès du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), entre 1985 et 1990. En revanche, lors de la prolongation jusqu'en 1994, il n'était plus possible d'interroger directement le RNIPP, lors du recueil des statuts vitaux effectué entre 1997 et 1998, car la législation avait été modifiée. Pour pallier cette situation, un courrier a été envoyé aux mairies de naissance par les services de COGEMA pour les sujets dont le statut vital n'était pas connu. Dans certains cas particuliers, les informations ont été complétées par une recherche individualisée (recueil d'informations auprès de proches, recherche des adresses par Minitel). Pour les personnes nées à l'étranger, le recueil des statuts vitaux a été effectué auprès du Ministère des Affaires Etrangères de Nantes. Les individus décédés non déclarés par la mairie de naissance ont été considérés comme vivants à la date de point.

La recherche des causes de décès a été effectuée uniquement par le SMT de COGEMA pour la première analyse [96]. Ce mode de recueil a été utilisé jusqu'en 1990. Pour les travailleurs en activité, les causes de décès ont été recueillies dans le cadre du suivi médical du travail. Pour le reste des individus, les informations ont été recueillies auprès des médecins et des hôpitaux du lieu de décès. Le codage des différentes causes de décès a été effectué par l'IPSN, avec la 8^{ème} version de la Classification Internationales des Maladies (CIM) pour les décès antérieurs à 1979 et la 9^{ème} version pour les années suivantes.

Lors de la deuxième analyse, les causes de décès ont été obtenues, en 1998-1999, en interrogeant la base des données nationales de mortalité gérée par une unité (SC8) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

L'interrogation de ce fichier a permis de rechercher les causes de décès en France entre 1968 et 1994 sur la base des certificats de décès. Les données fournies par le SC8 sont anonymes. Pour obtenir la cause de décès, un appariement a été effectué sur différents critères. Le taux d'appariement final de la cohorte était de 96 % [97]. A partir des deux modes de recueil présentés ci-dessus, la concordance des causes de décès sur la période 1968-1990 a été évaluée. Lorsque la cause de décès était discordante pour un individu, une règle de décision était appliquée. Cette règle privilégiait la cause fournie par le SC8, référence nationale qui sert de base pour le calcul du nombre de décès attendus, mais quand la cause était imprécise, elle prenait en compte les informations du SMT de COGEMA, lorsqu'elles s'avéraient plus complètes [98].

II.4.2.3 Recueil des mesures d'exposition au radon

Durant l'ensemble de la période d'emploi dans le groupe CEA-GOGEMA en tant que mineur, un enregistrement annuel des expositions au radon a été effectué pour chaque individu. Les modalités d'enregistrement des expositions au radon sont développées dans le chapitre suivant.

II.4.2.4 Principaux résultats obtenus

L'analyse de la cohorte initiale a mis en évidence un excès de mortalité par cancer du poumon, et une augmentation du risque avec l'exposition cumulée au radon [96]. De plus, un excès de mortalité par cancer du larynx a été observé, mais il n'est pas associé à l'exposition au radon. La deuxième analyse de la cohorte a permis de confirmer l'excès de mortalité par cancer du poumon associée à l'exposition cumulée au radon (ERR par WLM = 0,8 % ; IC_{95%} : 0,2-1,4). Cependant, l'excès de mortalité par cancer du larynx n'est pas confirmé [33, 97].

II.4.2.5 Etude cas-témoins nichée dans la cohorte

Le risque accru de cancer du poumon associé au tabagisme a été clairement démontré. Malheureusement, nous ne disposons pas de données individuelles relatives aux habitudes tabagiques pour notre cohorte. Il s'agit d'une limite récurrente au sein des études de cohortes de mineurs [17]. Ainsi une étude cas-témoins nichée dans la cohorte des mineurs français a été réalisée afin de prendre en compte des informations relatives au tabagisme [42]. Après ajustement pour le tabagisme, l'effet de l'exposition au radon sur le risque de cancer du poumon persiste (ERR par WLM = 0,85 % ; IC_{95%} : 0,12-2,79). Le coefficient de risque estimé est proche de celui trouvé dans l'analyse des cohortes sans ajustement.

II.4.2.6 Analyse conjointe internationale

Cette étude française a été intégrée dans l'analyse conjointe internationale des cohortes de mineurs [21, 50, 99]. Comparativement aux autres études internationales, la cohorte française présente l'avantage d'avoir un enregistrement individuel précis de la dosimétrie, et constitue une population avec un niveau d'exposition cumulée relativement faible reçue sur une longue période ; ces niveaux étant proches de ceux reçus par la population générale exposée au radon domestique. Le Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID) est également coordinateur d'un projet de recherche européen « Alpha-Risk », visant à quantifier les risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses associés aux expositions chroniques multiples aux rayonnements ionisants en s'appuyant en particulier sur les cohortes de mineurs européennes [100-102].

CHAPITRE III: MATERIELS ET METHODES

III.1. PREAMBULE

Ce troisième chapitre a pour objectif de décrire les données disponibles concernant la cohorte française des mineurs d'uranium et les différentes méthodes statistiques utilisées pour analyser leur mortalité. Dans un premier temps, nous présenterons les critères de sélection de la population d'étude ainsi que le périmètre de l'étude. Dans un deuxième temps, nous détaillerons l'ensemble des données administratives et d'exposition utilisées pour effectuer cette analyse. Enfin, nous décrirons les différentes méthodes statistiques qui ont été appliquées afin d'analyser la mortalité de la cohorte par rapport à celle de la population française ainsi que la relation exposition-risque.

III.2. POPULATION D'ETUDE

III.2.1 CRITERES D'INCLUSION

Les individus inclus dans la cohorte devaient répondre aux critères suivants :

- Sexe masculin,
- Mineurs employés par le groupe CEA-COGEMA,
- Activité professionnelle dans le groupe d'une durée minimale de 12 mois entre 1946 et 1990.

III.2.2 PERIODE DE SUIVI

La date d'inclusion dans la cohorte est définie comme la date de premier anniversaire de l'embauche dans le groupe CEA-COGEMA. La date de point, qui correspond à la date de fin de l'étude, a été fixée au 31 décembre 1999.

III.2.3 DONNEES ADMINISTRATIVES

Les données administratives ont été fournies par les coordinateurs des services médicaux du groupe CEA-COGEMA. Les données suivantes étaient disponibles pour chaque mineur :

- Nom et prénom,
- Date et lieu de naissance,
- Période d'emploi dans le groupe CEA-COGEMA,
- Type et lieu d'emploi pour chaque année passée dans le groupe.

Lorsque les individus sont décédés, la cause et la date du décès sont fournies par les services médicaux du groupe CEA-COGEMA. L'ensemble de ces données a été mis à jour pour chacun des mineurs de la cohorte jusqu'en 1999.

III.2.3.1 Définition des statuts vitaux

Le statut vital des mineurs a été défini à la date de point selon l'une des modalités suivantes :

- Vivant et âgé de moins de 85 ans à la date de point,
- Vivant et âgé de plus de 85 ans avant la date de point,
- Décédé avant la date de point,
- Perdu de vue avant la date de point.

III.2.3.2 Recherche des statuts vitaux et des causes de décès

Depuis 1998, l'INSERM a mis en place une nouvelle procédure qui permet d'optimiser la recherche des statuts vitaux et des causes de décès en effectuant une demande auprès d'un seul organisme (décret n°98-37 du 16 janvier 1998). Dans un premier temps, la recherche des statuts vitaux est effectuée en croisant les données individuelles recherchées avec les données du RNIPP de l'INSEE. Cet organisme enregistre pour tous les individus nés en France : le nom, le prénom, la date et le lieu de naissance, le statut décédé ou présumé vivant ainsi que la date et le lieu de décès. A la suite de cette première étape, les informations sur les individus déclarés décédés au RNIPP sont transmises automatiquement au Centre d'Epidémiologie sur les causes de décès de l'INSERM (CépiDC). Cet organisme permet d'obtenir les causes de décès pour les individus décédés en France depuis 1968.

Cette démarche a été utilisée lors de la mise à jour des statuts vitaux jusqu'en 1999. Avant 1998, la procédure concernant la recherche des statuts vitaux était plus complexe car cette recherche des statuts vitaux devait être effectuée auprès des mairies de naissance (demandes transmises par courrier ou effectuées par téléphone). Ainsi la mise en place de cette nouvelle procédure a permis d'avoir accès aux données plus rapidement et de bénéficier d'une meilleure exhaustivité. Cependant, elle ne permet pas d'obtenir les causes de décès des individus décédés à l'étranger et de ceux décédés avant 1968.

Chaque cause de décès a été codée selon la CIM, avec la 8^{ème} version pour les décès antérieurs à 1979, et avec la 9^{ème} version pour les décès postérieurs à 1978.

III.2.3.3 Mise à jour des statuts vitaux et des causes de décès

La recherche des statuts vitaux et des causes de décès pour les individus décédés avant 1995 a été effectuée lors de la mise en place de la cohorte initiale et de la

précédente mise à jour de la cohorte [96, 98]. Dans le cadre de la prolongation du suivi de la cohorte jusqu'en 1999, cette recherche a été effectuée pour les individus n'étant pas connus comme « décédés » au 31 décembre 1994, ainsi que pour les individus décédés ayant une cause de décès manquante à cette même date et les perdus de vue. Pour certains individus, la procédure mise en place par INSERM n'a pas permis d'obtenir de réponse. Pour pallier ce problème, des informations complémentaires ont été recherchées auprès des médecins du travail et de l'administration du groupe CEA-GOGEMA et ont permis d'obtenir le statut vital et la cause de décès de plusieurs mineurs, en particulier pour tous les individus décédés avant 1968.

La recherche du statut vital et des causes des décès a nécessité l'obtention préalable de l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

III.2.4 LOCALISATION ET TYPE D'ACTIVITE PROFESSIONNELLE

La majorité des mineurs de la cohorte a travaillé dans l'une des quatre grandes divisions minières d'uranium du groupe CEA-COGEMA suivantes : la Crouzille, le Forez, la Vendée et l'Hérault. Quelques mineurs ont travaillé dans des mines du groupe CEA-COGEMA localisées à l'étranger, à Madagascar, au Niger et au Gabon. Les caractéristiques de ces différents sites d'exploitation ont été détaillées dans le Chapitre II.

Lors de la mise à jour du suivi de la cohorte jusqu'en 1999, des investigations supplémentaires ont été effectuées dans les archives d'AREVA afin de recueillir de nouvelles données relatives aux caractéristiques de la mine et à la pénibilité de l'emploi exercé par les mineurs. Les données relatives aux caractéristiques de la mine ont permis de définir pour chaque mineur, annuellement, le type de mine (souterraine ou à ciel ouvert) dans lequel il exerçait son activité. La pénibilité de

l'emploi correspond à l'activité physique que requiert l'emploi exercé par le mineur afin d'estimer son débit respiratoire. Ainsi, la pénibilité de l'emploi annuelle a été reconstituée à partir du type et de la période d'emploi de chaque mineur, et classée en trois catégories :

- Faible : employés administratifs, conducteurs d'engin, laborantins, etc.
- Intermédiaire : mineurs ne travaillant pas directement à l'extraction
- Forte : mineurs travaillant directement au contact du minerai (mineurs de fond)

Ainsi trois nouvelles variables sont disponibles dans le cadre de la prolongation du suivi jusqu'en 1999. Il s'agit de la localisation de la mine, le type de mine et la pénibilité de l'emploi.

III.2.5 DONNEES D'EXPOSITIONS

Un suivi dosimétrique a été effectué individuellement pour l'ensemble des mineurs durant leur période d'emploi dans le groupe CEA-COGEMA. Les données sont disponibles sur la période 1946-1999.

III.2.5.1 Type d'exposition mesurée

Trois expositions radiologiques sont mesurées en parallèle dans les mines françaises d'uranium :

- le radon et ses descendants de 1946 à 1999, qui s'expriment en WLM⁽¹⁾
- les poussières d'uranium de 1959 à 1999, qui s'expriment en Bq.m⁻³.h
- les rayonnements gamma de 1956 à 1999, qui s'expriment en mSv

¹ Le WLM est le produit des Working Levels (WL) et du temps d'exposition exprimé en nombre de mois de 170 heures de travail. Un WL est égal à toute combinaison de descendants du radon qui, dans 1 litre d'air, émet 130 000 MegaélectronVolt d'énergie potentielle des particules alpha.

L'exposition à ces trois types de polluants est estimée pour chaque année individuellement. L'indicateur d'exposition utilisé dans cette étude est « l'exposition cumulée » pour chaque type d'exposition : au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma. Un autre indicateur d'exposition a été utilisé, il s'agit du « débit d'exposition » qui s'exprime en Working Level (WL) et se calcule en divisant l'exposition cumulée au radon par le nombre de mois d'exposition.

III.2.5.2 Modalités d'enregistrement des expositions

Le mode d'enregistrement des expositions a évolué au cours du temps (Figure 7). Ainsi, l'exposition au radon, pour la période 1946-1956, a été reconstituée par un groupe d'experts, en 1980, à l'aide de l'historique des divisions minières et sur la base de quelques mesures d'ambiance [103, 104]. A partir de 1956, lors de la mise en place des normes de radioprotection, un enregistrement individuel systématique des expositions annuelles, basé sur des mesures d'ambiance, réalisé à l'aide de fioles scintillantes. Plus spécifiquement de 1956 à 1982, des enregistrements hebdomadaires ont été effectués au moyen de capteurs d'ambiance dans les différentes divisions minières en tenant compte du poste de travail. La saisie des fichiers individuels sur cette période a été effectuée par l'IPSN. A partir de 1983, l'exposition individuelle annuelle a été fournie à l'aide des Dosimètres Individuels de Dosimétrie Intégrée (SIDI). Depuis 1985, l'enregistrement des expositions a été effectué sur la base de fichiers informatiques annuels de surveillance dosimétrique envoyés par la société « Algade ». La gestion de ces données et leur intégration dans la base de données ont été effectuées par la société COGEMA.

Les niveaux d'exposition aux poussières d'uranium sont mesurés depuis 1959 avec les mêmes modalités d'enregistrement que pour l'exposition au radon. Ainsi de 1959 à 1983, il s'agissait d'un enregistrement individuel systématique du niveau calculé à

partir de capteurs d'ambiance. A partir de 1983, les niveaux d'exposition des mineurs ont été mesurés avec des SIDI, comme pour les niveaux d'exposition au radon.

L'exposition externe aux rayonnements gamma a été mesurée de la même manière entre 1956 et 1985 grâce à des badges individuels, intégrant un film, portés par les mineurs. Il s'agit d'un enregistrement individuel systématique des expositions annuelles, qui sont la somme des doses reçues sur l'ensemble de l'année, mesurées de façon hebdomadaire par les équipes de radioprotection. Depuis 1986, l'exposition aux rayonnements gamma est enregistrée systématiquement avec des SIDI.

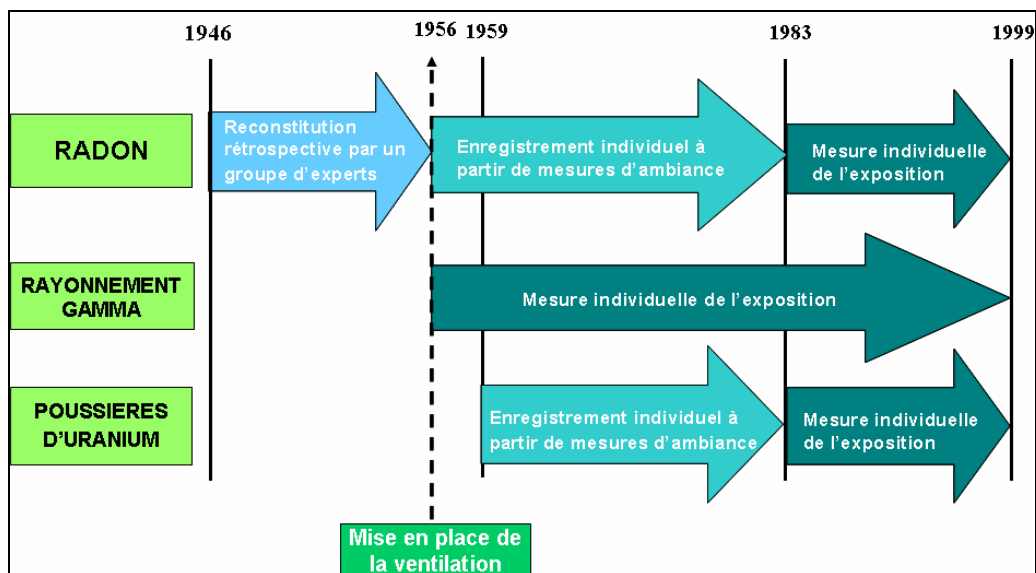


Figure 7 : Modalités d'enregistrement des expositions radiologiques dans les mines françaises d'uranium (1946-1999)

III.2.5.3 Mise à jour des données d'exposition

Dans le cadre de la prolongation du suivi de la cohorte, la dosimétrie a été complétée pour l'ensemble des individus ayant été en activité entre 1995 et 1999. Ce travail, effectué durant la première année de thèse, a consisté à fusionner les fichiers d'exposition annuelle, fournis par COGEMA, aux données des années antérieures à 1995. De plus, une analyse de concordance a été effectuée sur la dosimétrie de

l'année 1995 car les données ont été fournies lors des mises à jour de 1994 et de 1999 [105]. Des différences notables ont été mises en évidence entre les deux fichiers des données fournies par COGEMA. Après concertation avec le SMT de COGEMA, il a été décidé de prendre en compte les mesures dosimétriques de la dernière mise à jour car l'ensemble de ces données a été validé par leur fournisseur. Notons également que pour chaque mineur, une investigation supplémentaire a été effectuée afin de vérifier que sa dosimétrie était complète sur l'ensemble de sa carrière professionnelle dans le groupe. Au total, 96 mineurs présentaient une dosimétrie incomplète, qui a toutefois pu être complétée à partir des fiches individuelles dosimétriques de la société « Algade ». Ce travail long et fastidieux a permis de corriger et de valider l'ensemble de la dosimétrie de ces mineurs.

III.3. ANALYSE STATISTIQUE

III.3.1 ESTIMATION DU RISQUE DE DECES

Le risque de décès dans la cohorte a été évalué par la méthode des SMR. Par définition, le SMR est le rapport du nombre observé de décès sur le nombre attendu de décès dans la population étudiée [106].

Les données des individus inclus dans la cohorte sont stratifiées sur les périodes calendaires et les classes d'âge, soit « j » l'indice de stratification. Ainsi, les périodes calendaires sont construites en 11 catégories de tranche de cinq ans : [1945-1950[, [1950-1955[, [1955-1960[, [1960-1965[, [1965-1970[, [1970-1975[, [1975-1980[, [1980-1985[, [1985-1990[, [1990-1995[, [1995-2000[; les classes d'âge sont construites en cinq catégories : [15-40 ans[, [40-50 ans[, [50-60 ans[, [60-70 ans[et [70-85 ans[.

La mortalité attendue a été calculée en appliquant les taux de mortalité nationaux de la population masculine française au nombre de personnes-années par strate.

Le nombre de personnes-années à risque correspond, pour un individu donné, au nombre d'années durant lesquelles cet individu a fait partie de la cohorte. En d'autres termes, cela représente le nombre d'années à risque de décès, qui correspond au délai entre la date d'entrée dans la cohorte et la date de fin de suivi (date de décès, date de point ou date des dernières nouvelles pour les perdus de vue). Ainsi le nombre total de personnes-années par strate est obtenu en faisant la somme du nombre d'années à risque de décès pour l'ensemble des individus contribuant à la période d'étude. Le calcul des SMR est estimé à partir de la formule suivante :

$$\text{SMR} = \frac{\sum d_j}{\sum n_j \lambda_j} = \frac{O}{A}$$

avec d_j : nombre de décès observés dans la strate j
 n_j : nombre de personnes-années dans la strate j
 λ_j : taux de mortalité de la population de référence dans la strate j
 O : nombre de décès observés
 A : nombre de décès attendus

Le calcul du SMR suppose que le nombre observé de décès O suit une loi de Poisson de moyenne et de variance A . Pour le calcul de l'intervalle de confiance (IC), d'autres hypothèses sont nécessaires. Ainsi lorsque les effectifs sont grands, la loi normale est une approximation de la loi de Poisson. En revanche, lorsque les effectifs sont faibles, il est nécessaire d'apporter une correction afin de mieux approximer la loi de Poisson. L'intervalle de confiance du SMR a été calculé à partir de l'approximation de Byar [106] qui permet de tenir compte des faibles effectifs de décès pour certaines pathologies. Le risque de première espèce a été défini à 5 %. Ainsi l'intervalle de confiance à 95 % est défini à partir des formules suivantes :

Borne inférieure

$$\text{SMR}_i = \frac{O}{A} \times \left(1 - \frac{1}{9 \cdot O} \frac{Z_{\alpha/2}}{3 \cdot \sqrt{O}} \right)^3$$

Borne supérieure

$$\text{SMR}_s = \frac{O+1}{A} \times \left(1 + \frac{1}{9 \cdot (O+1)} \frac{Z_{\alpha/2}}{3 \cdot \sqrt{(O+1)}} \right)^3$$

avec $Z_{\alpha/2}$: valeur de la variable aléatoire suivant une loi normale centrée réduite pour un risque de première espèce (α)

III.3.2 ESTIMATION DE L'EFFET DU TRAVAILLEUR SAIN

Afin d'étudier l'effet du travailleur sain, les SMR ont été calculés en fonction de plusieurs paramètres. L'étude a porté sur les décès : « toutes causes connues », « pathologies respiratoires », « pathologies cardiovasculaires » et « causes externes ». Dans un premier temps, l'évolution des SMR a été analysée selon les facteurs de standardisation : groupe d'années calendaire et classe d'âge. Puis l'analyse des SMR a été effectuée pour des facteurs relatifs à la période d'emploi : durée d'emploi et l'âge à l'embauche. La plupart de ces facteurs sont des variables dépendantes du temps ; caractéristique qui a été prise en compte lors de la distribution des personnes-années dans les différentes catégories de chacun de ces facteurs.

III.3.3 TEST DE TENDANCE

Des tests de tendance des SMR ont été effectués afin de mettre en évidence des facteurs de risque associés à une exposition professionnelle. Ainsi, la durée d'emploi et l'exposition cumulée au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma ont été testées en utilisant la méthode du test de tendance de Mantel-Haenszel [106]. Le risque de décès a été estimé pour les catégories suivantes d'exposition cumulée au radon : 0 ,]0-10[, [10-50[, [50-100[, [100-200[, ≥ 200 WLM, les catégories suivantes pour la durée d'emploi : [1-5[, [5-10[, [10-

15[, [15-20[, [20-25[, [25-30[, [30-35[, ≥ 35 ans, les catégories suivantes d'exposition cumulée aux poussières d'uranium : 0 ,]0-1000[, [1000-2000[, [2000-3000[, ≥ 4000 Bq.m⁻³.h et les catégories suivantes d'exposition cumulée aux rayonnements gamma : 0 ,]0-10[, [10-50[, [50-100[, [100-200[et ≥ 200 mSv. A titre illustratif, l'Annexe 3 présente pour un individu, l'estimation de l'exposition cumulée au radon pour chaque année, calculée à l'aide du logiciel Epicure, ainsi que l'estimation de nombreuses autres variables dépendantes du temps telles que l'âge atteint, la durée d'emploi, etc.

III.3.4 ESTIMATION DE LA RELATION EXPOSITION-RISQUE

Les analyses de la relation exposition-risque ont été effectuées en utilisant un modèle linéaire en Excès de Risque Relatif (ERR). Pour les trois types d'exposition mesurée, le Risque Relatif à l'instant t (RR(t)) est de la forme :

$$\boxed{RR(t) = 1 + \beta w(t)} \quad (\text{Modèle 1})$$

avec $w(t)$: exposition cumulée calculée de façon dépendante du temps

β : ERR par unité d'exposition

Ce modèle est classiquement utilisé dans le domaine des rayonnements ionisants [1, 17]. Le Risque Relatif (RR) est le risque de décès chez les personnes exposées à un certain niveau d'exposition cumulée w à un instant t , relatif au risque de base. Le paramètre β représente l'ERR, qui correspond à l'augmentation du RR associée à une unité d'exposition. Ainsi, un ERR égal à zéro indique qu'il n'y a pas d'augmentation du risque avec l'exposition. Un ERR égal à 0,5 indique que le risque relatif augmente de 50 % par unité d'exposition, ce qui correspond à un RR de 1,5.

Les paramètres du modèle sont estimés à partir d'une régression de Poisson. Le risque de base peut être estimé à partir de deux méthodes : la régression interne ou

externe. La régression interne consiste à utiliser des informations internes à la population d'étude. Dans notre cohorte, le risque de base est stratifié par année calendaire et par l'âge atteint. La régression externe utilise des informations externes à la population d'étude. Le risque de base est supposé proportionnel au nombre de décès attendus en prenant la population masculine française comme référence externe. Ces deux méthodes présentent des avantages et des inconvénients. En utilisant une régression externe, il peut apparaître un biais dans l'estimation de risque dû aux différences qui existent entre la population d'étude et la population de référence. Cependant, cette méthode présente l'intérêt d'estimer, à partir d'un nombre restreint de paramètres, un « intercept » correspondant au SMR du groupe des non exposés. En effet, par cette méthode, toutes les informations utilisées sont fournies par les données de la cohorte ainsi que les variations du taux de base entre les strates. La régression externe présente une capacité réduite pour démontrer une association entre l'exposition et le risque de décès. Lors de l'utilisation d'une régression interne, l'inconvénient majeur concerne la puissance de l'étude. En effet, lorsque la cohorte contient de faibles effectifs dans certaines strates, il est difficile d'estimer un taux de base stable.

Pour l'estimation de la relation exposition-risque dans notre cohorte, nous avons utilisé les deux types de régression de façon à vérifier la cohérence des résultats. L'analyse de la relation exposition-risque a été effectuée pour les pathologies les plus pertinentes en s'appuyant sur les résultats obtenus par les tests de tendances et les données de la littérature.

III.3.5 PRISE EN COMPTE DES FACTEURS MODIFIANTS

Le risque de décès associé à l'exposition professionnelle peut être modifié au cours du temps par différents facteurs. Contrairement aux facteurs de confusion pour

lesquels l'objectif est d'éliminer leurs effets, il s'agit dans ce cas d'estimer l'impact des facteurs modifiants sur la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer du poumon. Les facteurs modifiants pris en compte dans cette analyse sont : la période d'exposition (avant 1956 et après 1955), l'âge à l'exposition (< 30 et ≥ 30 ans), le délai depuis l'exposition ([5-15[, [15-25[et ≥ 25 ans), le débit d'exposition (0,2, [0,2-0,4[, [0,4-1,0[et ≥ 1,0 WL), le type de mine (Souterraine / Ciel ouvert / Inconnu), la localisation de la mine (Vendée / Cruzille / Forez / Hérault / Autres / Inconnue), la pénibilité de l'emploi (Forte / Intermédiaire / Faible / Inconnue). Ces facteurs dépendent tous du temps. A titre illustratif, l'Annexe 3 présente pour un individu type, l'estimation annuelle de l'exposition cumulée au radon pour différentes fenêtres : avant l'âge de 30 ans, depuis l'âge de 30 ans, depuis les 5 à 14 années passées, depuis les 15 à 24 années passées et au-delà des 25 années passées. Dans la littérature, les facteurs modifiants sont introduits dans les modèles en variables catégorielles ou continues, excepté le délai depuis l'exposition introduit en fenêtres [17]. Dans le cadre de cette thèse, il a été décidé que les facteurs modifiants seraient analysés en utilisant des fenêtres. Cette méthode est plus complexe à mettre en place, mais permet de prendre en compte chaque composante du facteur modifiant étudié en tenant compte du temps. Ces facteurs modifiants ont été introduits dans le modèle d'ERR comme :

- fenêtre d'exposition cumulée associée aux valeurs du facteur modifiant considéré :

$$\boxed{RR(t) = 1 + \sum \beta_j w_j(t)} \quad (\text{Modèle 2})$$

avec β_j : ERR pour chaque catégorie « j » du facteur modifiant, avec $w(t) = \sum w_j(t)$

Pour exemple, une application du modèle 2 pour l'âge à l'exposition est présentée ci-dessous :

$$RR(t) = 1 + \beta_{<30} w_{<30}(t) + \beta_{\geq 30} w_{\geq 30}(t)$$

avec $\beta_{<30}$: ERR associé à l'exposition reçue avant 30 ans
 $\beta_{\geq 30}$: ERR associé à l'exposition reçue à partir de 30 ans
 avec $w(t) = w_{<30}(t) + w_{\geq 30}(t)$

- fenêtre d'exposition cumulée associée aux valeurs du facteur modifiant considéré en tenant compte de la période d'exposition :

$$RR(t) = 1 + \beta_{<1956} w_{<1956}(t) + \sum \beta_{\geq 1956, k} w_{\geq 1956, k}(t) \quad (\text{Modèle 3})$$

avec $\beta_{<1956}$: ERR par unité d'exposition associée à l'exposition reçue avant 1956
 $\beta_{\geq 1956, k}$: ERR par unité d'exposition associée à l'exposition reçue après 1955 pour chaque fenêtre des facteurs modifiants « k » étudiés
 avec $w(t) = w_{<1956}(t) + \sum w_{\geq 1956, k}(t)$

Pour exemple, une application du modèle 3 pour l'âge à l'exposition est présentée ci-dessous :

$$RR(t) = 1 + \beta_{<1956} w_{<1956}(t) + \beta_{\geq 1956, <30} w_{\geq 1956, <30}(t) + \beta_{\geq 1956, \geq 30} w_{\geq 1956, \geq 30}(t)$$

avec $\beta_{\geq 1956, <30}$: ERR par unité d'exposition associée à l'exposition reçue après 1955 avant l'âge de 30 ans
 $\beta_{\geq 1956, \geq 30}$: ERR par unité d'exposition associée à l'exposition reçue après 1955 à partir de 30 ans
 avec $w(t) = w_{<1956}(t) + w_{\geq 1956, <30}(t) + w_{\geq 1956, \geq 30}(t)$

Les paramètres des modèles estimés par une régression de Poisson seront présentés avec la référence interne [106]. Les modèles 2 et 3 sont emboîtés dans le modèle 1 par décomposition du paramètre β . Le test du rapport de vraisemblance entre les modèles emboîtés est utilisé pour tester la signification ou l'hétérogénéité des paramètres [107].

L'analyse des facteurs modifiants dans la relation exposition-risque a été effectuée uniquement pour le cancer du poumon et l'exposition cumulée au radon.

III.3.6 DELAI DE LATENCE

Un délai de latence a été fixé pour les pathologies étudiées. Il reflète le délai minimum entre l'exposition et l'apparition de la maladie lié au mécanisme de cancérogénèse. Ainsi pour les trois types d'exposition, un délai de latence a été pris en compte dans la survenue des décès selon les pathologies étudiées. Pour l'ensemble des décès par cancer, le délai de latence a été fixé à 5 ans [21] ainsi que pour les décès toutes causes. Concernant les décès par leucémie, le délai a été fixé à 2 ans comme le suggère les données de la littérature [108]. Aucun délai de latence n'a été fixé, que ce soit pour les décès par causes externes, ou pour les facteurs associés à l'emploi.

III.3.7 ANALYSE DES DONNEES

Le traitement des données pour la mise à jour de la population d'étude et l'analyse descriptive de la cohorte ont été effectués avec le logiciel SAS. Les taux de mortalité de la population française ont été mis à jour avec le logiciel ACCESS. La distribution des personnes-années, des décès observés et le calcul des décès attendus suivant les différents facteurs de variation ont été effectués grâce au module DATAB d'Epicure. La relation exposition-risque a été analysée avec le module AMFIT d'Epicure. Enfin, l'ensemble de ce traitement statistique a été réalisé au cours de cette thèse.

CHAPITRE IV: CONSTITUTION DE LA COHORTE

IV.1. PREAMBULE

Ce quatrième chapitre a pour objectif de décrire les effets de la prolongation du suivi de la cohorte des mineurs de 1994 à 1999 ainsi que les caractéristiques de cette cohorte sur la période 1946-1999. Dans un premier temps, il s'agira de présenter les effets de la prolongation relatifs à la période d'emploi, aux statuts vitaux, aux causes de décès et aux données d'expositions professionnelles. Dans un deuxième temps, nous décrirons les caractéristiques de la cohorte ainsi que l'exposition au radon des mineurs. En dernier lieu, nous discuterons l'ensemble de ces résultats.

IV.2. MISE A JOUR DE LA COHORTE

Lors de la prolongation du suivi jusqu'en 1999, le SMT d'AREVA, en collaboration avec le LEPID, a mis à jour les données administratives relatives à la période d'emploi, aux statuts vitaux et aux causes de décès. Dans le cadre de la première année de thèse, un important travail de mise à jour a été effectué concernant les taux de référence de mortalité française et les données d'expositions professionnelles des mineurs. Ceci a permis de mettre en évidence des incohérences qui ont donné lieu à des recherches complémentaires. De plus, des données supplémentaires ont été

recueillies afin de définir annuellement pour chaque mineur en activité dans le groupe, sa mine d'affectation, le type de mine (souterraine ou à ciel ouvert) et la pénibilité de son emploi.

IV.2.1 EFFET DE LA MISE A JOUR DES DONNEES ADMINISTRATIVES

L'effectif total des mineurs inclus dans l'étude est passé de 5 098 à 5 086 entre 1994 et 1999 (Tableau IV). Lors de cette mise à jour, le groupe CEA-COGEMA nous a fourni des données administratives plus précises. Au total, 12 individus ont été exclus de la cohorte, car ils ne répondaient plus aux critères d'inclusion définis dans cette étude. La prolongation de suivi jusqu'en 1999 a permis d'augmenter le nombre de personnes-années de 14,6 % soit 19 542 personnes-années supplémentaires. La durée moyenne de suivi a augmenté de quatre années. L'âge à la sortie de l'étude a augmenté de 7,1% passant ainsi 55 à 58,9 ans.

Tableau IV : Caractéristiques de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

	Suivi jusqu'en 1994	Suivi jusqu'en 1999	Δ (%)
Nombre de mineurs	5 098	5 086	-0,2
Personnes-années	133 521	153 063	+14,6
Durée moyenne de suivi (années)	26,2	30,1	+14,9
Age à la sortie (années)	55,0	58,9	+7,1

La [Figure 8](#) présente la distribution des personnes-années de 1946 à 1999 et l'effet de la mise à jour jusqu'en 1999. L'actualisation du suivi de la cohorte a également permis d'obtenir 1 488 personnes-années supplémentaires pour la période 1960-1994. Il est intéressant de noter que le nombre de personnes-années diminue depuis les années 1980 reflétant l'arrêt des recrutements et le vieillissement de la population d'étude.

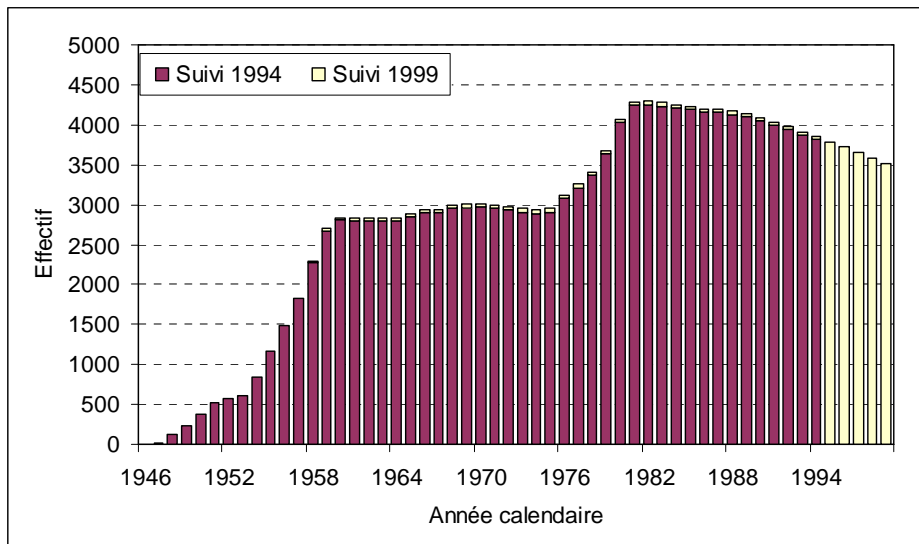


Figure 8 : Distribution des personnes-années de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

IV.2.2 EFFET DE LA MISE A JOUR DES STATUTS VITAUX

Le Tableau V présente les statuts vitaux en 1994 et lors de la prolongation du suivi jusqu'en 1999. Parmi l'ensemble des mineurs, le nombre d'individu vivant a diminué de 7,7 % passant ainsi de 3 782 à 3 492. A l'inverse, le nombre de décès a augmenté de 26,2 % passant ainsi de 1 162 à 1 467. Le nombre de perdus de vue est passé de 117 à 61 individus soit 1,2 % de la cohorte totale. Cette diminution s'explique car les nouvelles données administratives fournies par le groupe CEA-COGEMA étaient plus précises.

Tableau V : Distribution du statut vital avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

	Suivi jusqu'en 1994	Suivi jusqu'en 1999
Total	5 098	5 086
Vivant	3 782 (74,2 %)	3 492 (68,7 %)
Décédé	1 162 (22,8 %)	1 467 (28,8 %)
Perdu de vue	117 (2,3 %)	61 (1,2 %)
Plus de 85 ans	37 (0,7 %)	66 (1,3 %)

IV.2.3 EFFET DE LA MISE A JOUR DES EXPOSITIONS

La mise à jour des données d'expositions concerne l'ensemble des mineurs de la cohorte portant un dosimètre sur la période 1995-1999. Cela a permis d'obtenir un certain nombre de données supplémentaires : 1 021 relatives à l'exposition au radon, 1 029 concernant l'exposition aux rayonnements gamma et 1 014 relatives à l'exposition aux poussières d'uranium.

IV.2.4 APPORTS DES NOUVELLES DONNEES

Dans le cadre de la prolongation du suivi jusqu'en 1999, trois nouvelles variables ont été créées : la mine d'affectation, le type de mine et la pénibilité de l'emploi. Dans les anciennes analyses, les données individuelles concernant la mine d'affectation étaient disponibles mais n'ont jamais été analysées. Au total, 48 609 nouvelles données sont disponibles pour chacune des trois variables sur la période 1946-1999, excepté pour 20 mineurs soit 97 personnes-années.

IV.2.5 EFFET DE LA MISE A JOUR DES CAUSES DE DECES

Le nombre de décès a augmenté de 26,2 % dans le cadre du suivi de la cohorte jusqu'en 1999. La [Figure 9](#) illustre l'effet de la mise à jour des causes de décès. La fréquence des décès augmente avec le temps ce qui reflète le vieillissement de la population.

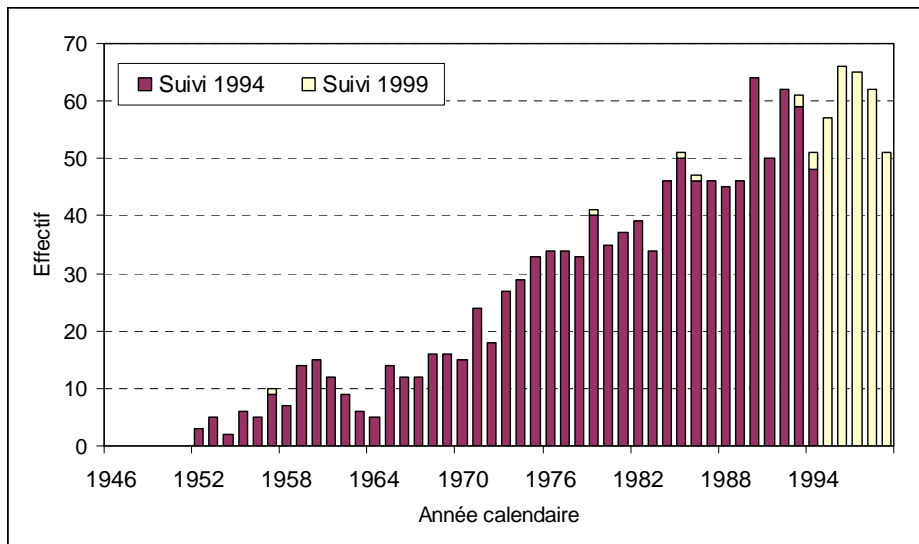


Figure 9 : Distribution des décès de la cohorte avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

Le Tableau VI présente le nombre de décès observés aux 31 décembre 1994 et 1999. Le nombre de causes de décès connues a augmenté de 29 % avec 96 % des causes connues en 1999. Parmi les grands regroupements de causes de décès, les décès par pathologies respiratoires ont augmenté de plus de 100 % en cinq ans. Les décès par cancers, par pathologies circulatoires et par causes externes ont augmenté respectivement de 37, 27 et 38 % entre 1994 et 1999. En revanche, les décès par silicose représentent la plus faible augmentation avec 15 % soit trois décès supplémentaires depuis 1994.

Tableau VI : Effectif des décès observés avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

Causes de décès (CIM 9)	Décès observés jusqu'en 1994	Décès observés jusqu'en 1999	Δ	
Toutes causes	1 162	1 467	305	26 %
Toutes causes connues (1-E999)	1 096	1 411	315	29 %
Tous cancers (140-208)	398	544	146	37 %
Système circulatoire (390-459)	251	319	68	27 %
Système respiratoire (460-519) (hors silicose)	34	80	46	135 %
Silicose (502)	20	23	3	15 %
Système digestif et maladies liées à l'alcool (520-579 ; 291 ; 303)	91	116	25	27 %
Causes externes (E800-E999)	142	196	54	38 %

Le Tableau VII présente le nombre de décès par localisation de cancer lors de la mise à jour de 1994 et de 1999. Le nombre de décès par cancer a augmenté de 37 % avec 146 cas supplémentaires. Les cancers pulmonaires sont les plus représentés avec 30 % des décès par cancers et ont augmenté de 27 % depuis 1994. Parmi les fortes augmentations de décès suite à la prolongation, les décès par cancers de la prostate et du système lymphatique et hématopoïétique (hors leucémie) ont augmenté respectivement de 100 et 113 % depuis 1994. Les décès par cancer du rein ont augmenté de 54 % avec sept décès supplémentaires depuis 1994. Tandis que le nombre de décès par cancer de l'œsophage et par leucémie n'ont augmenté respectivement que de 10 et 7 %.

Tableau VII : Effectif des décès par cancers observés avant et après prolongation du suivi jusqu'en 1999

Causes de décès (CIM 9)	Décès observés jusqu'en 1994	Décès observés jusqu'en 1999	Δ	
Tous cancers (140-208)	398	544	146	37 %
Cancer de la cavité buccale (140-149)	24	33	9	38 %
Cancer de l'œsophage (150)	20	22	2	10 %
Cancer de l'estomac (151)	20	26	6	30 %
Cancer de l'intestin, du colon et du rectum (152-154 ; 159)	36	45	9	25 %
Cancer du foie, du pancréas et de la vésicule biliaire (155-157 (exc.: 155,2))	39	44	5	13 %
Cancer du larynx (161)	24	29	5	21 %
Cancer du poumon (162)	125	159	34	27 %
Cancer des os (172-173 ; 187,7)	3	3	0	0 %
Cancer du rein (189)	13	20	7	54 %
Cancer de la vessie (188)	14	17	3	21 %
Cancer de la prostate (185)	16	32	16	100 %
Tumeur du système nerveux central (191-192 ; 239,6 ; 255)	16	21	5	31 %
Cancer du système lymphatique, hématopoïétique (hors leucémie) (200-203)	8	17	9	113 %
Leucémie (204-208)	14	15	1	7 %

IV.3. DESCRIPTION DE LA COHORTE

IV.3.1 CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

L'étude inclut 5 086 mineurs d'uranium, soit 153 063 personnes-années. Le Tableau V présente les statuts vitaux de la cohorte suivie jusqu'en 1999. Au total, il y a 3 492 (68,7 %) mineurs vivants à la date de point, 1 467 (28,8 %) décédés, 61 (1,2 %) ayant atteint 85 ans, et 66 (1,3 %) perdus de vue. L'âge moyen à la date du décès est de 61,2 ans. Le Tableau IV présente les caractéristiques de la cohorte mise à jour jusqu'en 1999. Les mineurs sont suivis environ 30 ans avec une durée moyenne d'emploi d'environ 16 ans. L'âge moyen à l'embauche est de 27,8 ans sur la période 1945-1989, et la durée moyenne d'emploi en tant que mineur dans le groupe est de 15,7 ans. La date de fin d'emploi est répartie sur la période 1947-1994 et l'âge moyen à la fin de l'emploi est de 44,2 ans.

IV.3.2 DESCRIPTION DE L'EXPOSITION AU RADON

Au total, 4 133 mineurs ont été exposés au radon sur la période 1946-1999 (Tableau VIII). La durée moyenne d'exposition est de 13,1 ans avec une exposition cumulée moyenne de 36,6 WLM. L'âge moyen lors de la première exposition est d'environ 30 ans. Au total, l'exposition cumulée supérieure à 100 WLM ne représente que 6,7 % du total des personnes-années. Les niveaux d'exposition annuels au radon ont fortement diminué depuis 1956 passant de 21,3 à 1,7 WLM.

Tableau VIII : Caractéristiques de l'exposition au radon de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999

Nombre de mineurs exposés au radon (%)	4 133 (81)
Moyenne (min-max) parmi les mineurs exposés	
Durée d'exposition (année)	13,1 (1-38)
Age à la première exposition (année)	29,1 (15-63)
Exposition cumulée (WLM)	36,6 (0,01-960,1)
Personnes-années par catégories d'exposition cumulée (WLM) (délai de latence de 5 ans)	
0	52 552 (34,3)
]0;10[44 311 (28,9)
[10;50[32 979 (21,5)
[50;100[13 013 (8,5)
[100;200[7 002 (4,6)
≥ 200	3 206 (2,1)
Exposition annuelle positive (WLM)	
< 1956	21,3 (0,02-99,0)
≥ 1956	1,7 (0,01-15,3)
Débit annuel d'exposition (WL/an)	
< 1956	2,53 (0,1-11,0)
≥ 1956	0,16 (0,1-8,0)

La Figure 10 présente la distribution de l'exposition annuelle au radon sur la période 1946-1999. En 1956, il apparaît une forte diminution du niveau d'exposition qui correspond à la mise en place des normes de radioprotection avec la ventilation forcée dans les mines. Les niveaux moyens d'exposition au radon varient entre 5 à 31 WLM pour les années antérieures à 1956 et sont inférieurs à 4 WLM après 1955. A partir de 1982, les niveaux moyens sont inférieurs à 1 WLM. La forte diminution

du nombre d'individus exposés à partir des années 1990 est la conséquence de la fermeture des derniers sites miniers en France.

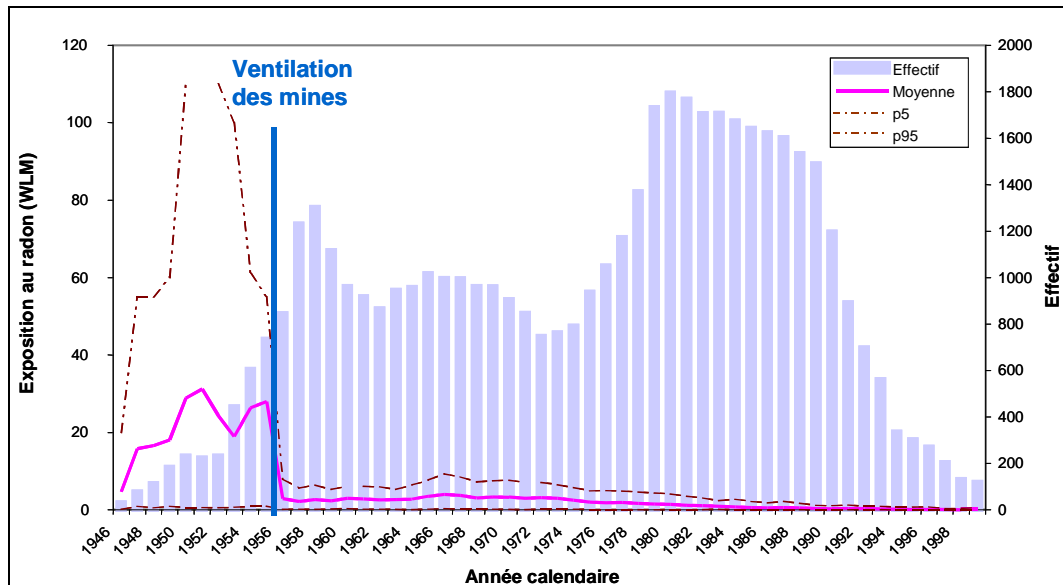


Figure 10 : Distribution de l'exposition annuelle au radon et du nombre de mineurs exposés chaque année dans la cohorte française des mineurs d'uranium de 1945 à 1999

La Figure 11 présente la distribution de la fréquence des débits annuels d'exposition au radon (WL) avant 1956 (a) et après 1955 (b). Le nombre de personnes-années d'exposition est de 2 873 avant 1956 et de 45 736 après 1955. La répartition des débits d'exposition avant et après 1955 est très différente. La médiane des débits annuels d'exposition est de 1,0 WL avant 1956 et de 0,1 WL après 1955.

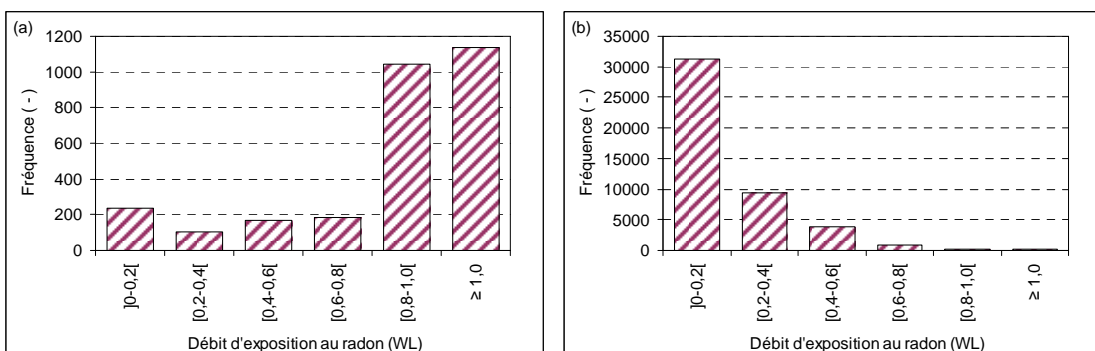


Figure 11 : Distribution des débits d'exposition au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium sur les périodes 1946-1955 (a) et 1956-1999 (b)

IV.3.3 DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES LIEES A L'EMPLOI

Parmi les 4 133 mineurs exposés au radon, 1 386 ont travaillé dans les mines souterraines, 845 dans des mines à ciel ouvert et 1 902 ont travaillé alternativement d'une année sur l'autre dans les deux types de mine. Pour cette raison, il paraissait plus pertinent de s'intéresser à la répartition des personnes-années en fonction du type de mine, de la localisation de la mine et de la pénibilité du travail.

Le Tableau IX présente la répartition des personnes-années et la moyenne annuelle d'exposition pour les différentes catégories de caractéristiques d'emploi (type de mine, localisation de la mine et pénibilité du travail) selon la période d'exposition. La majorité des mineurs exposés a travaillé dans les mines souterraines ce qui représente 2 380 personnes-années avant 1956 et 33 367 après 1955. Pour ces mineurs, l'exposition annuelle moyenne a diminué de 26,4 WLM/an au cours de la période 1946-1955 à 2,2 WLM/an après 1955. La localisation principale est la division de la Crouzille avec 40 % du total des personnes-années d'exposition. Les mineurs ayant une « pénibilité du travail » dite « forte » représentent 70 % des personnes-années avant 1956 et 30 % après 1955.

Tableau IX : Personnes-années d'exposition au radon et moyenne de l'exposition annuelle au radon par type de mine, localisation de la mine et pénibilité de l'emploi au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium suivis jusqu'en 1999

	1946-1955		1956-1999	
	Personnes-années (%)	Moy. (min-max) WLM	Personnes-années (%)	Moy. (min-max) WLM
Total	2 873	21,3 (0,02-99,0)	45 736	1,7 (0,01-15,3)
Type de mine				
Souterraine	2 380 (82,8)	26,4 (0,01-110,0)	33 367 (72,9)	2,2 (0,02-55,0)
Ciel ouvert	493 (17,2)	16,5 (0,01-110,0)	12 272 (26,9)	0,5 (0,01-40,0)
Inconnu	0	/	97 (0,2)	0,1 (0,01-0,67)
Localisation de la mine				
Crouzille	920 (32,0)	46,1 (0,01-110,0)	20 211 (44,2)	1,7 (0,01-55,0)
Vendée	380 (13,2)	35,8 (0,15-55,0)	12 516 (27,4)	2,1 (0,01-25,0)
Forez	1 451 (50,5)	8,8 (0,01-61,0)	4 947 (10,8)	3,1 (0,01-12,0)
Hérault	0	/	6 579 (14,4)	0,3 (0,01-7,36)
Autres	122 (4,3)	16,8 (0,01-100,0)	1 386 (3,0)	2,4 (0,01-40,0)
Inconnue	0	/	97 (0,2)	0,1 (0,01-0,67)
Pénibilité du travail				
Forte	2 016 (70,2)	27,8 (0,01-110,0)	13 481 (29,5)	3,1 (0,01-40,0)
Intermédiaire	449 (15,6)	17,7 (0,01-110,0)	21 939 (48,1)	1,1 (0,01-55,0)
Faible	408 (14,2)	16,8 (0,01-110,0)	10 219 (22,3)	1,5 (0,01-40,0)
Inconnue	0	/	97 (0,2)	0,1 (0,01-0,67)

IV.4. DISCUSSION

IV.4.1 MISE A JOUR DE LA COHORTE

L'analyse présentée ici regroupe près de trois fois plus de mineurs que la cohorte initiale [96]. La nouvelle extension de suivi jusqu'en 1999 a permis d'augmenter sensiblement le nombre de personnes-années et de décès, de 15 % et 36 % respectivement, et ce, par rapport à la précédente analyse, dont le suivi ne s'étendait que jusqu'en 1994 [98]. Le très faible pourcentage de mineurs perdus de vue (1,3 % ; n = 63) et le faible pourcentage de décès pour lesquels la cause est inconnue (4 % ; n = 56) témoignent de la bonne qualité du suivi réalisé. Notons que la nouvelle procédure de recueil des statuts vitaux et des causes de décès a également contribué à obtenir des données de qualité.

La mise à jour des données d'exposition a permis de disposer de cinq années supplémentaires de dosimétrie. Dans les précédentes analyses, les données d'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium n'ont jamais été analysées ; et c'est pourquoi il a été nécessaire d'effectuer un important travail de validation. Les données relatives aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma sont présentées dans le Chapitre VII. Ce travail de validation a également été effectué pour l'exposition au radon et a permis de renforcer la qualité des données.

IV.4.2 AVANTAGES ET LIMITES DE LA COHORTE DES MINEURS D'URANIUM FRANÇAIS

La cohorte des mineurs d'uranium français se caractérise par de très faibles niveaux d'exposition cumulée délivrée à faible débit de dose sur une longue période. Par rapport à la plupart des études de cohortes, l'importante durée du suivi (supérieure à 30 ans) et l'enregistrement de la dosimétrie individuelle pour chaque mineur font des données de cette cohorte des éléments particulièrement utiles, et ce, pour l'analyse des risques associés à de faibles niveaux d'exposition cumulée au radon sur de longues périodes d'exposition [17, 21, 22, 44, 109]. Cette cohorte est également notable pour la haute qualité de l'évaluation de l'exposition individuelle, en particulier après 1956.

Notons que l'utilisation de différentes sources d'informations sur les causes observées et attendues de décès peut biaiser les résultats de calcul des SMR [98]. Dans la présente analyse, 97,4 % des causes de décès observés après 1968 ont été fournies par le CépiDC, qui est également la source des taux de référence utilisés pour le calcul des décès attendus. Les données provenant du SMT ont été utilisées uniquement comme données complémentaires.

Cette cohorte de population est encore relativement jeune. Près de 68 % des mineurs étaient encore en vie à la fin de l'année 1999 et leur moyenne d'âge était alors de 58,9 ans.

Ainsi, ce travail de mise à jour des données de la cohorte jusqu'en 1999 a fourni la base sur laquelle a pu être réalisée une nouvelle analyse de mortalité des mineurs, en prenant en compte de nouvelles données concernant, l'exposition aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma, la localisation de la mine, le type de mine et la pénibilité du travail.

CHAPITRE V: ANALYSE DE LA MORTALITE

V.1. PREAMBULE

Ce chapitre a pour objectif de faire le bilan de mortalité de la cohorte française des mineurs d'uranium. Nous présenterons les SMR pour les pathologies cancéreuses et non cancéreuses. Par la suite, nous nous intéresserons aux variations des SMR afin d'étudier un éventuel effet du travailleur sain ainsi que les pathologies présentant un excès de mortalité par rapport à la population française. Enfin, nous présenterons les résultats des tests de tendance avec la durée d'emploi et l'exposition cumulée au radon. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Occupational and Environmental Medicine* [25] (Annexe 4).

V.2. RESULTATS

V.2.1 ANALYSE DU RISQUE DE DECES

Au total, 1 467 décès ont été enregistrés avant l'âge de 85 ans et avant le 1^{er} janvier 2000, dont 96 % avec une cause connue soit 1 411 décès. Le Tableau X présente les SMR pour les différentes causes de décès. Globalement, la mortalité des mineurs ne diffère pas de celle de la population générale masculine française (SMR = 1,03 ; IC_{95 %} : 0,98-1,08). Toutefois, on observe un excès significatif du nombre de décès

par cancer (SMR = 1,19 ; IC_{95 %} : 1,09-1,29). S'agissant des maladies non malignes, l'excès significatif de mortalité est imputable aux maladies respiratoires, et principalement à la silicose (SMR = 7,12 ; IC_{95 %} : 4,51-10,69). Lorsque les décès par silicose sont exclus, il n'y a plus d'excès de mortalité par maladies respiratoires (SMR = 0,98 ; IC_{95 %} : 0,74-1,27). Pour l'ensemble des pathologies étudiées, aucun déficit de mortalité significatif n'a été observé dans cette analyse.

Tableau X : SMR par cause de décès et test de tendance avec la durée de l'emploi et l'exposition cumulée au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999

Causes de décès	CIM 9	Nombre de décès observés	SMR	(IC _{95 %})	Test de tendance	
					Durée d'emploi	Expo. cumulée au radon
Toutes causes connues	1-E999	1411	1,03	(0,98-1,08)	< 0,001	< 0,001
Cancers	140-208	544	1,19	(1,09-1,29)	> 0,50	0,002
Toutes causes (exc. cancers)	1-E999 (exc. 140-208)	867	0,95	(0,89-1,02)	< 0,001	0,12
Pathologies du système circulatoire	390-459	319	1,05	(0,93-1,17)	0,07	0,15
Pathologies respiratoires	460-519	80	1,31	(1,04-1,62)	0,10	> 0,50
Pathologies respiratoires (exc. silicose)	460-519 (exc. 502)	57	0,98	(0,74-1,27)	0,14	0,49
Silicose	502	23	7,12	(4,51-10,7)	> 0,50	0,03
Pathologies du système digestif (inc. alcoolisme)	520-579 ; 291 ; 303	116	1,03	(0,85-1,24)	0,12	> 0,50
Causes externes	E800-E999	196	1,08	(0,94-1,24)	0,003	> 0,50

CIM 9 : Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} version ; SMR : Standardized Mortality Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; inc. : inclus ; exc. : exclus.

Le Tableau XI présente les SMR par localisation de cancer. Parmi l'ensemble de ces localisations, il existe un excès de mortalité par cancer du poumon (SMR = 1,43 ; IC_{95 %} : 1,22-1,68) et cancer du rein (SMR = 2,00 ; IC_{95 %} : 1,22-3,09). Lorsque les décès par cancer du poumon ou du rein sont exclus, il n'apparaît plus d'excès significatif de mortalité pour « toutes localisations » de cancer (SMR = 1,09 ; IC_{95 %} : 0,98-1,20). Aucun excès significatif de mortalité par cancer du larynx (SMR = 1,24 ; IC_{95 %} : 0,83-1,78) et par leucémie (SMR = 1,20 ; IC_{95 %} : 0,67-1,98) n'est observé dans cette analyse.

Tableau XI : SMR par cause de décès par cancer et test de tendance avec la durée de l'emploi et l'exposition cumulée au radon au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999

Causes de décès	CIM 9	Nombre de décès observés	SMR	(IC ₉₅ %)	Test de tendance	
					Durée d'emploi	Expo. cumulée au radon
Cancers						
Toutes localisations	140-208	544	1,19	(1,09-1,29)	> 0,50	0,002
Cavité buccale	140-149	33	0,91	(0,63-1,28)	0,24	0,20
Œsophage	150	22	0,72	(0,45-1,10)	0,34	0,32
Estomac	151	26	1,16	(0,76-1,70)	0,14	> 0,50
Intestin, colon et rectum	152-154 ; 159,0	45	1,11	(0,81-1,49)	> 0,50	> 0,50
Foie, vésicule biliaire et pancréas	155-157 (exc. 155,2)	44	1,28	(0,93-1,72)	0,11	> 0,50
Foie	155	21	0,86	(0,53-1,31)	> 0,50	0,26
Vésicule biliaire	156	3	1,09	(0,22-3,17)	0,37	> 0,50
Pancréas	157	20	1,18	(0,72-1,83)	0,11	0,47
Péritoine	158-159 (exc. 159,0)	7	1,06	(0,43-2,19)	0,16	0,21
Nez	160	13	1,27	(0,67-2,16)	0,40	> 0,50
Larynx	161	29	1,24	(0,83-1,78)	0,08	0,45
Poumon	162	159	1,43	(1,22-1,68)	0,49	< 0,001
Os	172-173 ; 187,7	3	0,90	(0,18-2,62)	> 0,50	> 0,50
Système Nerveux Central	191-192 ; 239,6 ; 225	21	1,44	(0,89-2,20)	> 0,50	0,44
Prostate	185	32	1,27	(0,87-1,79)	> 0,50	0,37
Vessie	188	17	1,23	(0,72-1,97)	> 0,50	0,25
Rein	189	20	2,00	(1,22-3,09)	> 0,50	0,35
Système lymphatique et hématopoïétique (exc. leucémie)	200-203	17	1,20	(0,70-1,92)	0,12	> 0,50
Lymphome non-Hodgkinien	200, 202	12	1,28	(0,66-2,23)	0,30	> 0,50
Myélome multiple	203	5	1,23	(0,40-2,86)	> 0,50	0,17
Leucémie	204-208	15	1,20	(0,67-1,98)	> 0,50	0,46
Leucémie (exc. LLC)	204-208 (exc. 204,1; 204,9)	13	1,56	(0,83-2,66)	0,27	0,47
Leucémie myéloïde	205	4	0,84	(0,23-2,15)	0,11	> 0,50
Toutes localisations (exc. poumon et rein)	140-208 (exc. 162 ; 189)	365	1,08	(0,98-1,20)	0,32	> 0,50

CIM 9 : Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} version ; SMR: Standardized Mortality Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; exc. : exclus ; inc. : inclus ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique.

V.2.2 VARIATIONS DU RISQUE DE MORTALITE

Des analyses détaillées ont été effectuées sur les facteurs de variation suivants : la classe d'âge, l'année calendaire, l'âge à l'embauche et la durée d'emploi. L'objectif était d'étudier l'effet du travailleur sain ainsi que les variations de mortalité pour des pathologies cancéreuses présentant un excès de mortalité lors de cette analyse. Malgré l'absence d'un déficit de mortalité pouvant mettre en évidence l'effet du travailleur sain, il paraissait intéressant d'étudier les facteurs de variation relatifs à cet effet.

V.2.2.1 Analyse de l'effet du travailleur sain

V.2.2.1.1 Mortalité toutes causes

La Figure 12 présente les variations de mortalité pour les décès observés et attendus toutes causes en fonction de la classe d'âge, la période calendaire, l'âge à l'embauche et la durée d'emploi. La moitié des décès se situe au niveau des classes d'âge comprises entre 55 et 75 ans. La mortalité des mineurs ne diffère pas de celle de la population générale, à part pour les classes d'âge supérieures à 60 ans pour lesquelles le nombre de décès observés est supérieur au nombre de décès attendus. Il n'apparaît pas de différence notable entre la mortalité de la cohorte et de la population générale en fonction de l'âge, de la période ou de l'âge à l'embauche (Figure 12 a, b, c). Il est intéressant de noter qu'un excès de mortalité des mineurs est observé pour des durées d'emploi inférieures à cinq ans (Figure 12 d).

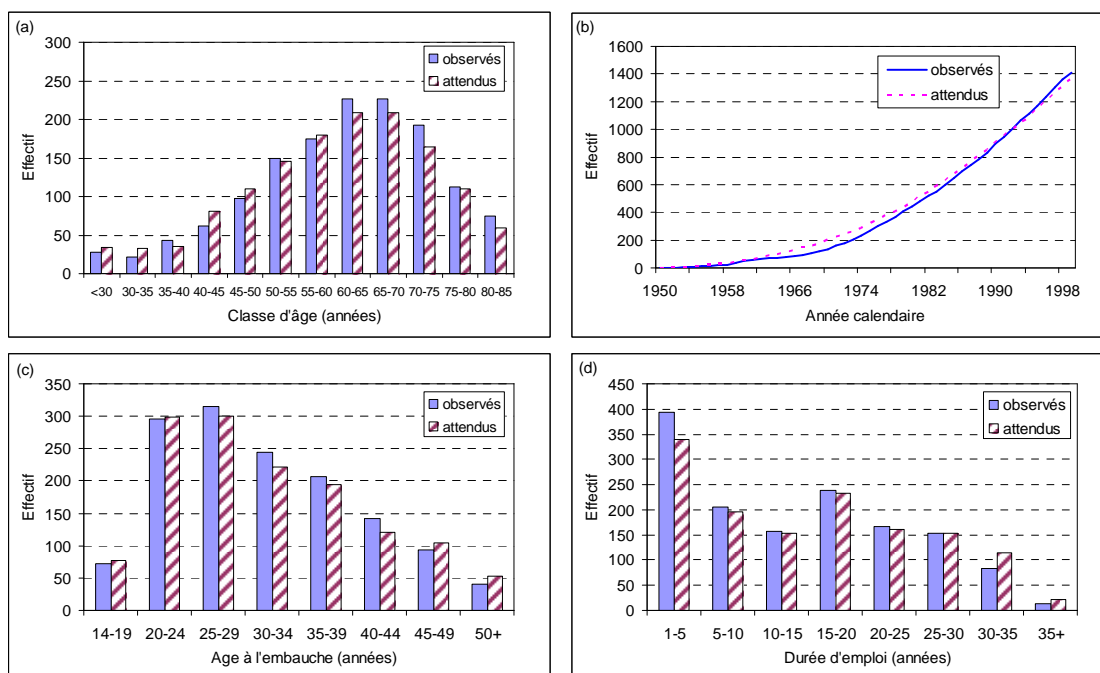


Figure 12 : Distribution du nombre de décès attendus et observés pour toutes les causes dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.1.2 Mortalité par pathologies cardio-vasculaires

L'analyse des variations de mortalité par pathologies cardio-vasculaires ne permet pas de mettre en évidence de différence entre les mineurs et la population générale (Figure 13 a, c, d). La mortalité cumulée augmente continuellement au cours du temps à partir des années 1960 (Figure 13 b). Le nombre de décès observés devient supérieur au nombre de décès attendus au cours des cinq dernières années du suivi. La prolongation du suivi des mineurs permettra d'étudier l'évolution de cette tendance.

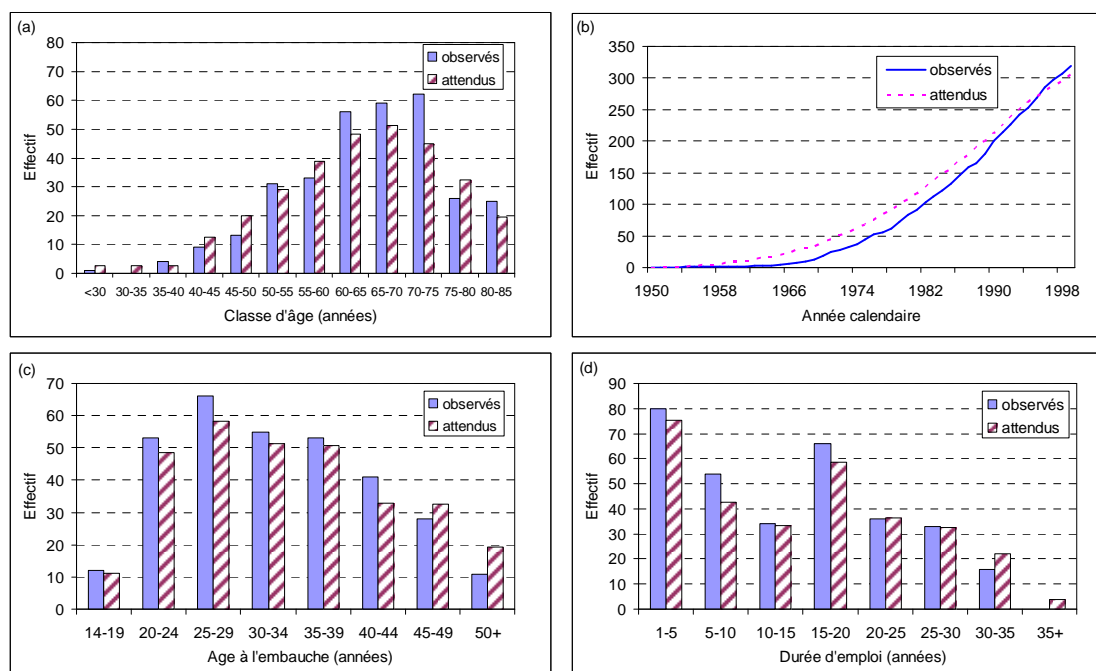


Figure 13 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par pathologies cardiovasculaires dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.1.3 Mortalité par pathologies respiratoires

La [Figure 14](#) met en évidence un excès de mortalité par pathologies respiratoires en fonction de différents facteurs de variation. L'excès de mortalité est principalement dû aux classes d'âge inférieures à 45 ans et supérieures à 70 ans ([Figure 14 a](#)). La mortalité cumulée augmente continuellement au cours du temps dès le début du suivi ([Figure 14 b](#)). Un excès de mortalité chez les mineurs est observé pour l'ensemble des catégories d'âge à l'embauche excepté pour la catégorie 35-39 ans ([Figure 14 c](#)). Concernant la durée d'emploi, l'excès de mortalité est aussi observé pour l'ensemble des catégories ([Figure 14 d](#)).

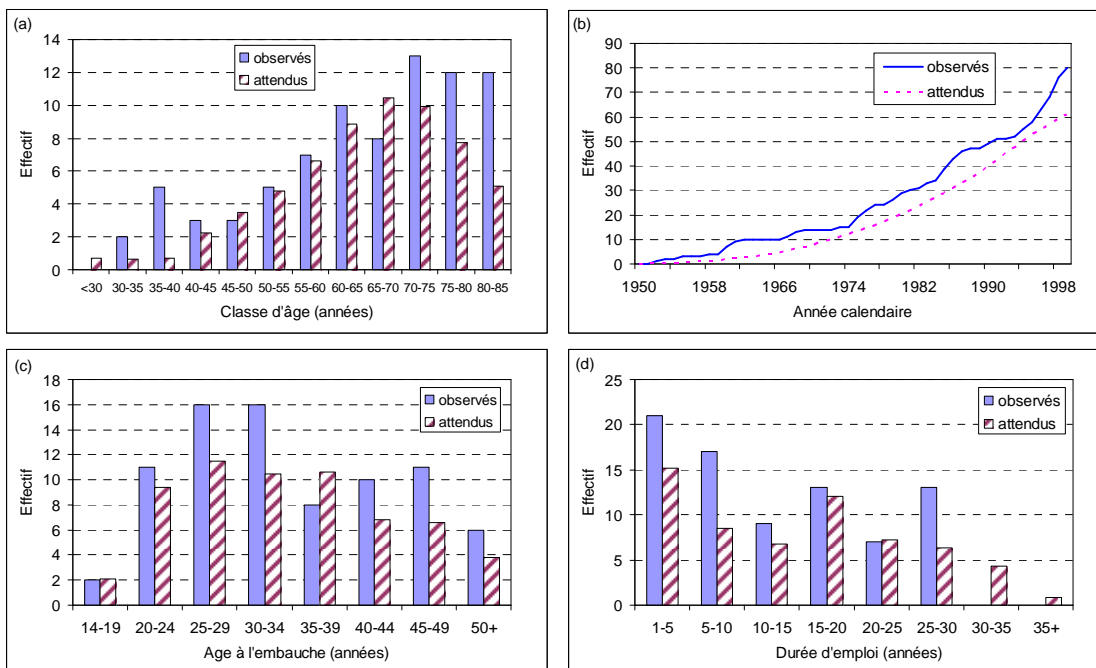


Figure 14 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par pathologies respiratoires dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.1.4 Mortalité par silicose

La Figure 15 présente les variations de mortalité pour les décès observés et attendus par silicose. L'excès de mortalité est observé pour les mineurs ayant été embauchés avant 35 ans (Figure 15 c). La mortalité cumulée augmente continuellement au cours du temps dès les premières années de suivi (Figure 15 b).

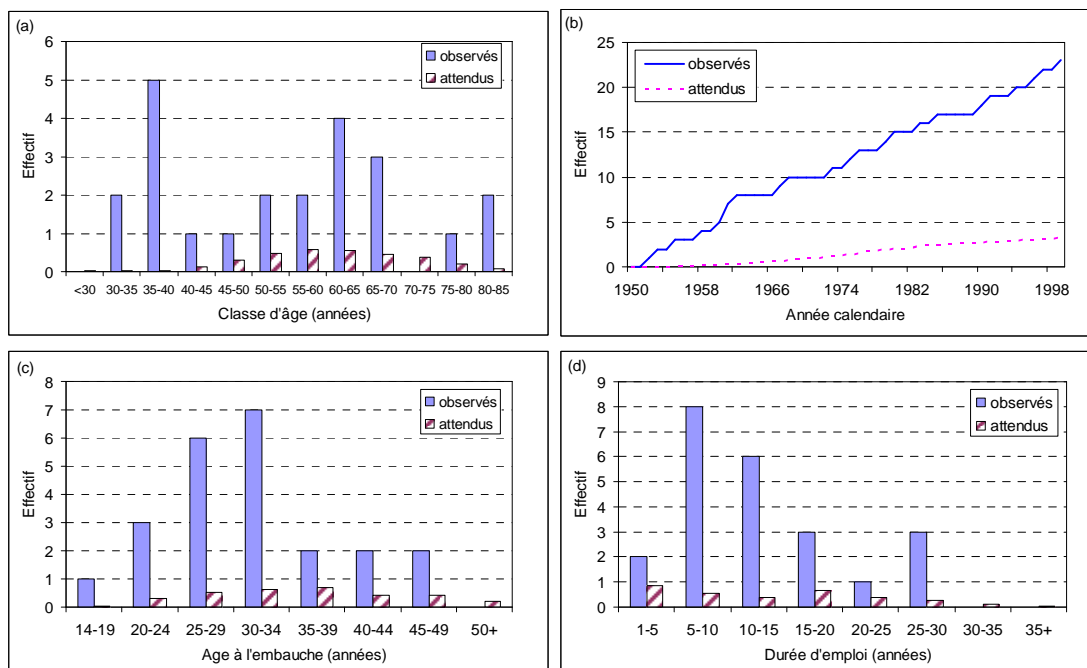


Figure 15 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par silicose dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.1.5 Mortalité par causes externes

La Figure 16 présente les variations de mortalité pour les décès observés et attendus par causes externes. Un excès de mortalité est observé chez les mineurs dans les classes d'âge inférieures à 60 ans correspondant à leur période d'activité professionnelle (Figure 16 a). La mortalité cumulée augmente continuellement dès les premières années de suivi (Figure 16 b). Il apparaît un excès de mortalité des mineurs sur la totalité de la période de suivi. Un excès de mortalité est observé pour les mineurs ayant une durée d'emploi inférieure à cinq ans (Figure 16 d), ce qui explique l'excès de mortalité pour les décès toutes causes pour cette même catégorie (Figure 12 d).

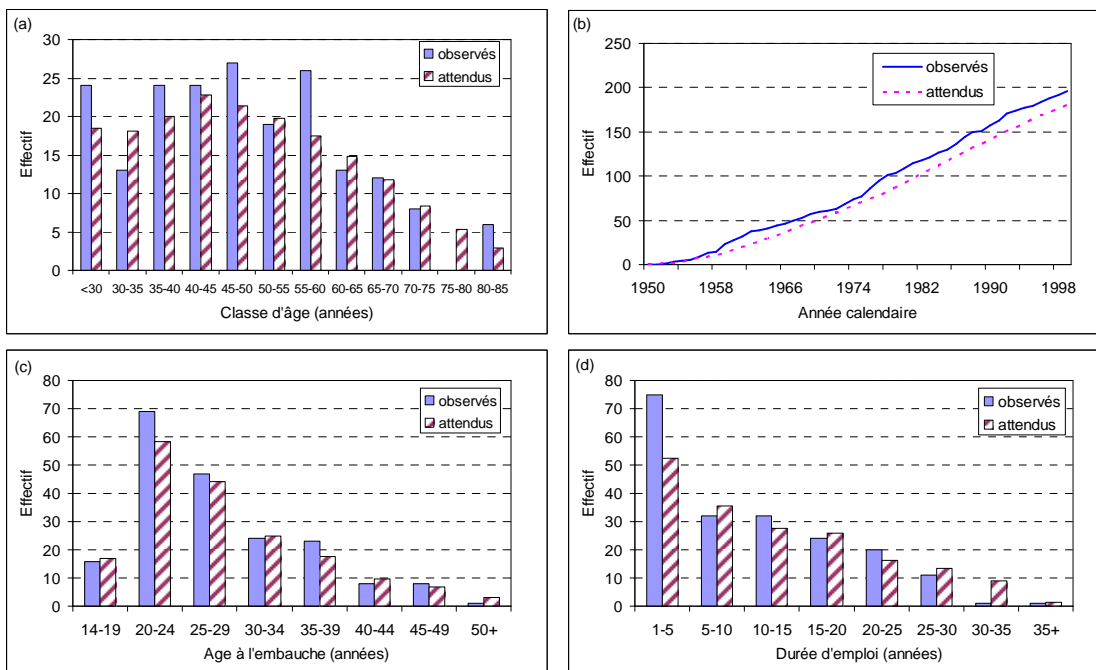


Figure 16 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par causes externes dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.2 Variation de la mortalité par cancer

Des analyses détaillées portant sur les variations de la mortalité ont été effectuées pour les décès par « tous cancers », « cancer du poumon », « cancer du rein » et leucémie. Nous avons volontairement restreint les analyses à ces localisations pour lesquelles un excès significatif de mortalité a été observé dans notre analyse et également retrouvé dans la littérature.

V.2.2.2.1 Tous cancers

La Figure 17 présente les variations de mortalité pour les décès observés et attendus par cancer en fonction de la classe d'âge, la période calendaire, l'âge à l'embauche et la durée d'emploi. La Figure 17 b montre que la mortalité cumulée augmente continuellement suivant la période calendaire. Il est intéressant de noter que l'excès de mortalité s'accroît avec le temps. L'écart relatif entre le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus augmente continuellement entre 1984 et

1999. Notons enfin que l'excès de mortalité apparaît à partir de 1979 (Figure 17 b). Concernant l'âge à l'embauche, un excès de mortalité est observé pour l'ensemble des catégories excepté pour les mineurs embauchés à partir de 45 ans (Figure 17 c).

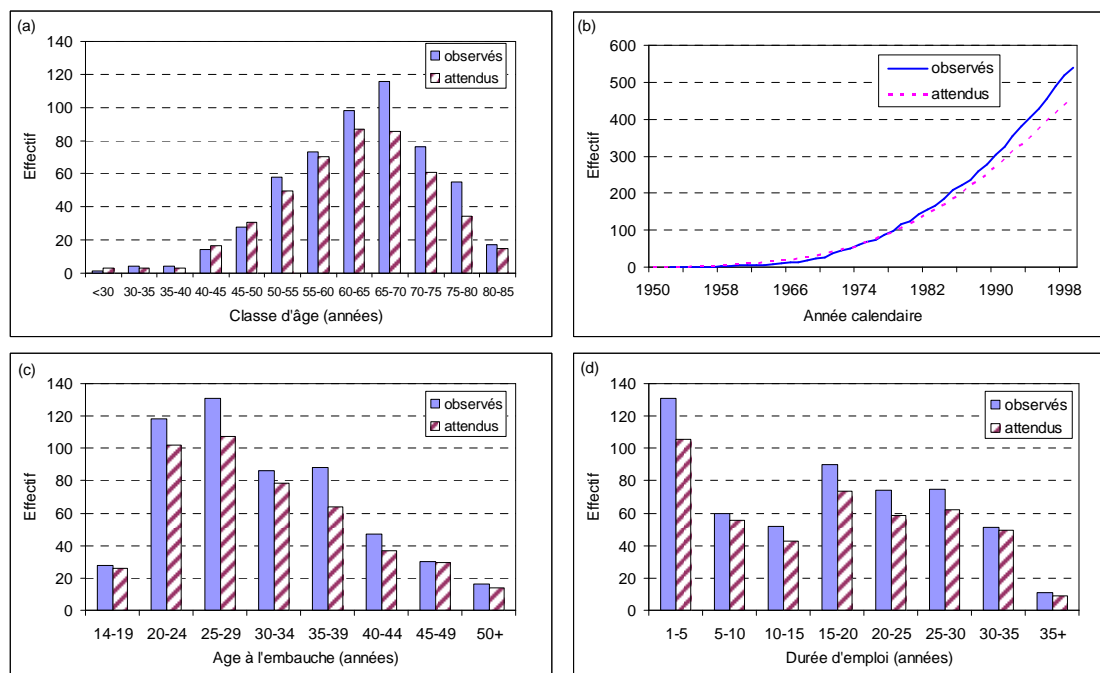


Figure 17 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.2.2 Cancer du poumon

La Figure 18 b montre que la mortalité cumulée par cancer du poumon augmente continuellement suivant la période calendaire. Le nombre de décès observés est 30 à 40 % supérieur au nombre de décès attendus depuis 1975. Notons également que cet écart relatif est relativement stable au cours du temps. Un excès significatif de décès a été observé pour les mineurs ayant eu une durée d'emploi comprise entre 10 et 30 ans (Figure 18 d), et pour ceux âgés de 25 à 39 ans lors de leur embauche dans le groupe CEA-COGEMA (Figure 18 c).

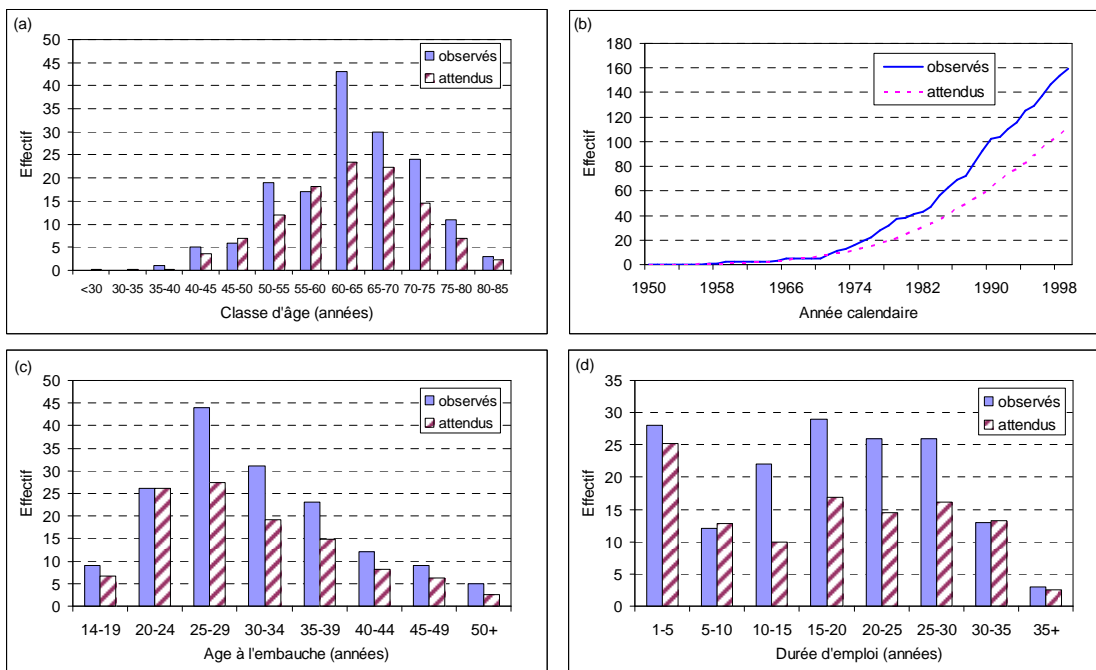


Figure 18 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.2.3 Cancer du rein

Les variations de la mortalité par cancer du rein ont également été analysées en détails, et ne concernent que 20 observations (Figure 19). Les caractéristiques des mineurs décédés d'un cancer du rein sont comparables à celles des autres mineurs. L'évolution avec la période calendaire paraît surprenante (Figure 19 b). En effet, aucun décès par cancer du rein n'a été observé avant 1978, mais par la suite, le nombre observé de décès a fortement augmenté avec la période calendaire. Notons qu'un excès de mortalité par cancer du rein est observé parmi les mineurs dont la durée d'emploi est inférieure à cinq ans et comprise entre 25 et 30 ans (Figure 19 d).

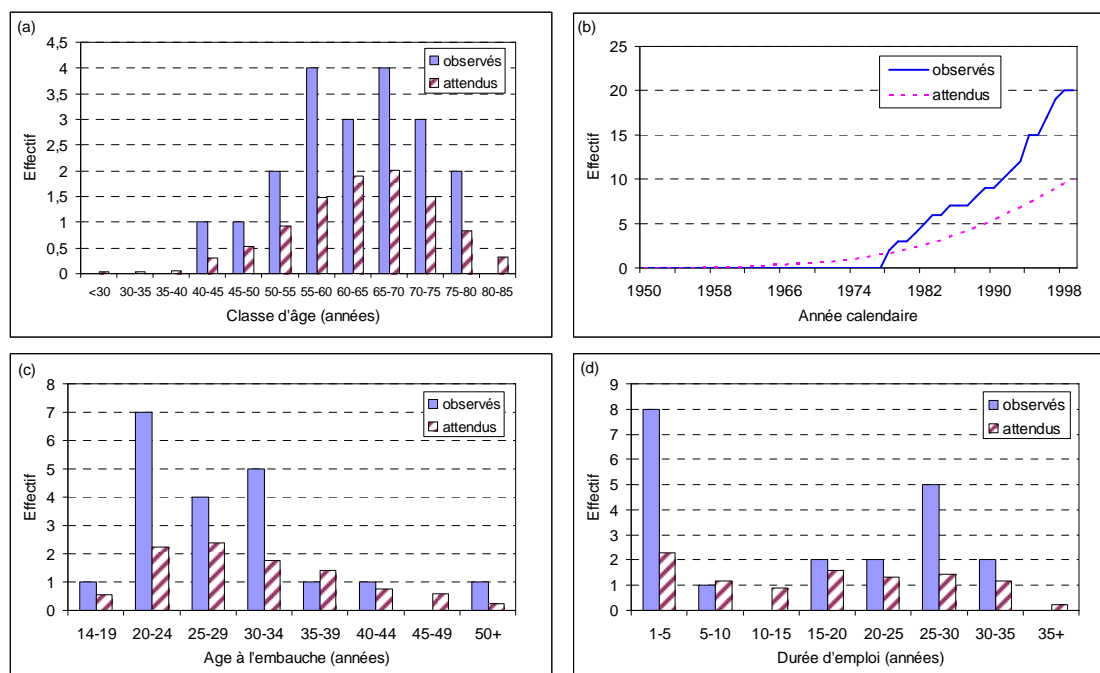


Figure 19 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par cancer du rein dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.2.2.4 Leucémie

La Figure 20 présente les variations de mortalité pour les décès observés et attendus par leucémie. Aucun excès de mortalité global n'a été observé par leucémie dans l'analyse. Cependant, un excès de mortalité est observé chez les mineurs ayant un âge à l'embauche inférieur à 30 ans (Figure 20 c) et ceux ayant une durée d'emploi inférieur à 10 ans (Figure 20 d). La Figure 20 b montre que la mortalité cumulée augmente continuellement suivant la période calendaire.

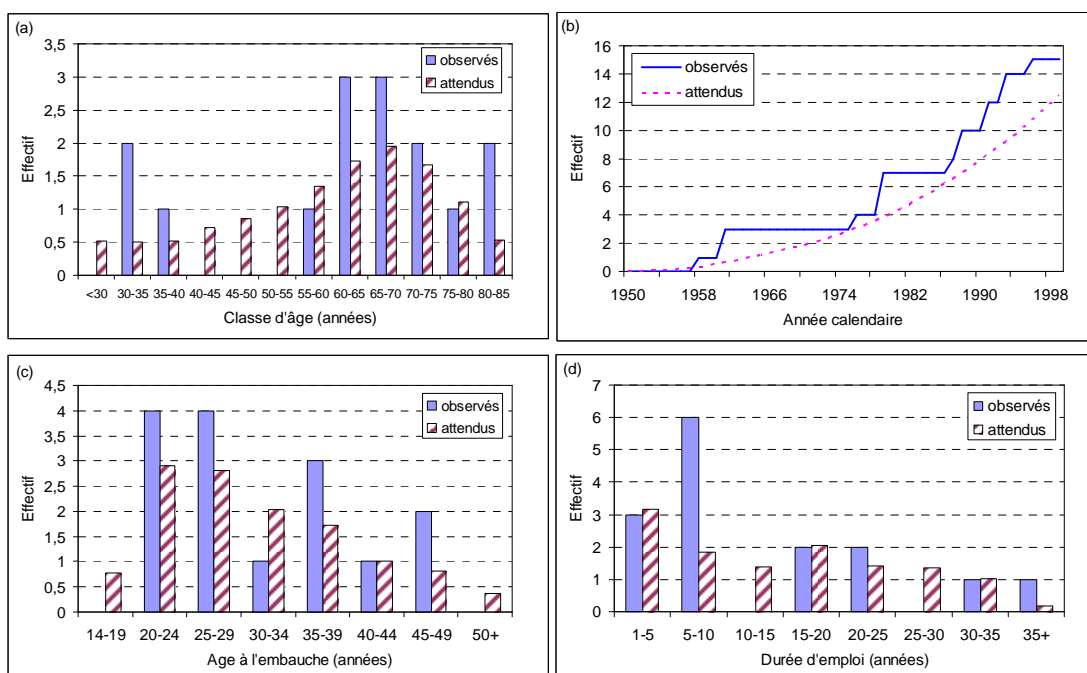


Figure 20 : Distribution du nombre de décès attendus et observés par leucémie dans la cohorte française des mineurs, 1946-1999

V.2.3 ANALYSE DE TENDANCE

V.2.3.1 Durée d'emploi

Les Tableau X et Tableau XI présentent les résultats des tests de tendance avec la durée d'emploi pour chaque cause de décès. Une tendance négative significative de la mortalité globale est observée avec la durée d'emploi. Celle-ci s'explique essentiellement par les causes externes ($p = 0,003$). La tendance négative observée pour les causes externes de décès est due à un excès significatif de mortalité pour les mineurs ayant une durée d'emploi inférieure à 5 ans (Figure 16).

V.2.3.2 Exposition au radon

Les Tableau X et Tableau XI présentent également les résultats des tests de tendance avec l'exposition cumulée au radon pour les différentes causes de décès. Une tendance positive significative pour la mortalité globale est observée ($p < 0,001$). Celle-ci s'explique essentiellement par les décès par cancer ($p = 0,001$), en raison

principalement du cancer du poumon ($p < 0,001$). Parmi les décès par pathologies non cancéreuses étudiées, seule la silicose présente une association significative avec l'exposition cumulée au radon avec une tendance positive ($p = 0,03$).

V.3. DISCUSSION

L'analyse confirme l'existence d'un excès de risque de décès par silicose et par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium français [97, 98, 110]. Nous avons également observé un excès de risque de décès par cancer du rein, qui n'avait jamais été observé dans les analyses précédentes, ni reporté dans la littérature.

V.3.1 ANALYSE DE L'EFFET DU TRAVAILLEUR SAIN

L'analyse de l'effet du travailleur sain a été réalisée pour répondre à une problématique récurrente sur le choix de la population de référence dans le cadre de la cohorte des mineurs d'uranium français. Dans les cohortes professionnelles, l'analyse de la mortalité est généralement effectuée en comparant la population étudiée à une population de référence. L'indice le plus ancien et le plus fréquemment utilisé est le ratio standardisé de mortalité (SMR) [111]. Son usage permet de pallier l'effet de l'âge et des périodes calendaires afin d'éliminer un éventuel effet de confusion sur ces facteurs. En revanche, cet indice présente des limites lorsque la population d'étude diffère de la population de référence. C'est le cas particulièrement dans les études en milieu professionnel où la population de travailleurs est sélectionnée. Le choix de la population générale comme population de référence n'est alors plus un bon reflet des individus non exposés. L'effet travailleur sain a en générale pour conséquence de sous estimer le risque relatif potentiel associé à l'exposition.

La démarche, que nous avons utilisée pour analyser l'existence ou non de ce biais au sein de la cohorte des mineurs d'uranium, a consisté à étudier de manière détaillée les facteurs de variation des SMR. La littérature s'intéresse à de nombreux facteurs et plus particulièrement aux facteurs associés à l'emploi et la catégorie socio-économique [88-91, 107]. Le choix des facteurs associés à l'emploi a été défini d'après les résultats présentés dans la littérature [89-91, 107]. Généralement, les pathologies étudiées dans des populations de travailleurs présentent un SMR global inférieur à 1, l'effet de sélection étant différent entre les pathologies ayant une symptomatologie clinique précoce et celles ayant une longue période de latence. Notre analyse a porté sur la mortalité toutes causes confondues pour laquelle il est plus facile de mettre en évidence un effet de sélection que pour les décès par cancer [91]. Nous nous sommes aussi intéressés aux décès associés à des pathologies du système circulatoire et respiratoire, car elles sont plus facilement dépistables dans le cadre de la médecine du travail. Notre choix a aussi porté sur les décès liés à une cause externe car ce type de décès n'est pas associé généralement aux facteurs d'exposition étudiés. Les facteurs de variation retenus ne sont pas indépendants entre eux. Par exemple, l'exposition cumulée au radon est associée à l'ensemble des facteurs de variation liés à l'emploi, tels que la durée d'emploi et l'âge à l'embauche. Lors de l'analyse, il faut donc rester prudent sur les interprétations car il s'agit de phénomènes complexes.

Pour l'ensemble des pathologies étudiées, le SMR global n'est pas significativement inférieur à 1. Quelles que soient les causes de décès, les mineurs ne semblent pas être en meilleure santé que la population générale. D'autres études sur les mineurs d'uranium présentent des SMR similaires [51]. En revanche, dans les études sur les travailleurs français du domaine du nucléaire, on retrouve classiquement un effet du travailleur sain très marqué avec des SMR de l'ordre de 0,48 à 0,59 [112, 113]. Cette

absence d'effet du travailleur sain global n'est pas surprenant car les mineurs de fond sont des travailleurs de force avec, au moins pour les années plus anciennes, des conditions de travail difficiles.

Néanmoins, l'analyse détaillée des SMR pour toutes les causes de mortalité confondues montre des résultats intéressants. Ainsi on observe une augmentation significative du SMR avec le temps écoulé depuis l'embauche. Les individus de la cohorte sont en meilleure santé que la population générale au cours des 10 premières années après l'embauche (résultats non présentés). Ceci peut être expliqué par une sélection sur la santé lors de l'embauche, effet communément appelé « HHE ». Ce type d'effet peut aussi être mis en évidence avec l'âge à l'embauche. La littérature fait état d'un possible effet de sélection sur la santé : les travailleurs embauchés plus tardivement seraient en meilleure santé car ils seraient plus résistants [88, 91]. Ce type d'effet peut sous estimer la relation entre la cause de décès étudiée et l'exposition. En effet, plus l'âge à l'embauche est élevé, plus la durée d'exposition au radon est courte. Pour la mortalité toutes causes confondues, on observe une diminution non significative du SMR lorsque l'âge à l'embauche est supérieur à 40 ans.

Le deuxième résultat notable est la diminution significative du SMR, pour toutes causes de mortalité confondues, avec la durée d'emploi. On retrouve également le même résultat pour la mortalité tous cancers, par pathologies cardio-vasculaires, par pathologies respiratoires et causes externes. La littérature présente des résultats similaires. Ainsi les courtes durées d'emploi pourraient être associées à des niveaux de mortalité plus forts que les longues périodes d'emploi. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les travailleurs ayant eu des courtes durées d'emploi ont eu des conduites plus à risque par rapport à leur santé. En effet les personnes ayant un

emploi depuis plusieurs années ont une vie plus stable et bénéficient d'un meilleur suivi médical [88, 91]. Ainsi, nos résultats peuvent être le reflet de la seconde composante de l'effet du travailleur sain, dénommée « Healthy Survivor Effect ». Néanmoins, un biais de confusion peut intervenir dans la relation entre la durée d'emploi et l'exposition cumulée au radon.

Pour l'ensemble des facteurs étudiés, la variation du SMR pour les pathologies du système circulatoire ne diffère pas de celle de toutes causes confondues. Pour les pathologies respiratoires, les analyses font généralement apparaître des variations des SMR assez différentes des autres causes de décès considérés. Ainsi, un excès de risque significatif est observé pour les classes d'âge supérieures à 75 ans. Malgré quelques différences entre certaines pathologies, les variations des SMR sont similaires et quelques éléments sont en faveur d'un effet du travailleur sain.

D'autres méthodes auraient pu être utilisées pour limiter l'effet du travailleur sain. Ainsi, la population étudiée aurait pu être comparée simultanément à plusieurs populations de référence. Ces populations auraient pu être plus proches de la population étudiée : population composée uniquement d'actifs ou bien choisir une population géographiquement plus proche [88, 114]. Cette solution n'a pas pu être envisagée car les données de mortalité de la population active française ne sont pas disponibles sur l'ensemble de la période 1950-1999. Une autre méthode qui aurait également pu être utilisée est la comparaison à une population de référence « interne », c'est-à-dire la population des non exposés au facteur de risque étudié. Le choix d'une référence interne permet d'avoir des populations comparables sur les caractéristiques socio-économiques et les modes de vie. En revanche, il faut être prudent sur le choix de celle-ci, car les sujets non exposés peuvent différer des

exposés, du fait par exemple, d'une sélection sur la santé lors de l'attribution du poste de travail.

V.3.2 ANALYSE PAR PATHOLOGIE

V.3.2.1 Silicose

Un excès de mortalité par silicose a été observé dans la cohorte initiale des mineurs d'uranium français [96], ainsi que dans cette nouvelle analyse. La plupart des décès observés concerne des mineurs ayant commencé à travailler avant 1956 (n = 19 sur 23). Une tendance significative est observée avec l'exposition cumulée au radon. Elle devra être confirmée par régression, ce qui sera abordé dans le Chapitre VI.

Une association entre la silicose et le risque de cancer du poumon a été observée dans la littérature [115], sans que toutefois une association de cause à effet entre l'exposition au radon et la silicose ait été suggérée. Le principal facteur de risque pour la silicose est l'inhalation de silice cristalline. Dans les mines françaises, les forages humides n'étant pas une pratique courante jusqu'en 1956, la concentration de particules en suspension dans l'air était élevée. Malheureusement, aucune donnée relative à la teneur en silice n'est disponible durant cette période. L'excès de mortalité par silicose apparaissant dès les premières années de suivi, cet excès pourrait être également expliqué par les professions antérieures des mineurs. Plus précisément, certains d'entre eux pourraient avoir travaillé avant leur embauche dans le groupe CEA-COGEMA dans des mines de charbon où le niveau d'exposition aux poussières de silice est élevé [116]. En effet, l'âge moyen à la première embauche dans le groupe CEA-COGEMA était supérieur pour les mineurs qui moururent par silicose que pour l'ensemble de la cohorte (31,8 ans *versus* 27,8 ans). Dans le cadre de la thèse, les dossiers médicaux ont été consultés pour 21 de ces mineurs et

comprenaient des informations sur leur activité professionnelle passée pour neuf d'entre eux, dont sept avaient déjà travaillé dans des mines de charbon.

V.3.2.2 Pathologies cardio-vasculaires

Aucun excès de mortalité n'a été observé pour les pathologies cardio-vasculaires dans cette analyse. Cependant, l'émergence de nouvelles hypothèses sur une éventuelle association entre les pathologies cardio-vasculaires et les rayonnements ionisant a attiré notre attention. Dans ce contexte, une analyse détaillée a été effectuée dans le cadre d'un stage de Master II.

V.3.2.3 Cancer du larynx

Un excès de risque de décès par cancer du larynx avait été observé dans la cohorte initiale (SMR = 2,35 ; IC_{95%} : 1,37-3,76 ; n = 17) [96], mais aucune association avec l'exposition cumulée au radon n'avait été observée. Ce résultat n'est reporté dans aucune autre cohorte de mineurs [23, 50, 51]. Par la suite, une analyse a montré que cet excès était finalement dû à une surestimation du nombre de décès observés par le SMT de COGEMA ; sachant que cet excès n'apparaissait plus lorsque l'analyse s'appuyait sur les causes de décès fournies par le CépiDC [98]. La présente analyse confirme l'absence d'un excès significatif de mortalité par cancer du larynx. De plus, le test de tendance n'est pas significatif avec la durée d'emploi ni avec l'exposition cumulée au radon.

V.3.2.4 Cancer du rein

Cette analyse met en évidence un excès de mortalité par cancer du rein dans la cohorte des mineurs d'uranium français. Un tel résultat n'avait jamais été mis en évidence dans les analyses antérieures [96, 98]. Les premiers décès par cancer du rein apparaissent à la fin des années 1970 et augmentent très rapidement selon la

période calendaire. Dans la littérature, les principaux facteurs de risque pour le cancer du rein sont le tabagisme, l'obésité, et l'hypertension [117]. Dans le cadre de la thèse, une analyse détaillée des dossiers médicaux a pu être effectuée pour 15 des 20 mineurs décédés du cancer du rein. Ils n'ont pas permis de fournir d'informations pertinentes concernant ces facteurs de risque ou maladies antérieures. L'activité professionnelle antérieure à celle effectuée dans le groupe CEA-COGEMA a pu être extraite des données de l'administration pour 12 d'entre eux, mais le type d'emploi n'était pas mentionné.

Les calculs dosimétriques dans la littérature indiquent que les doses de radon peuvent être absorbées dans d'autres organes que les poumons, en particulier dans le rein [53]. Les études chez l'animal mettent en évidence un excès de risque de cancer du rein, associé à l'exposition au radon [118, 119]. Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune association entre l'exposition cumulative au radon et le risque de cancer du rein dans notre cohorte. À notre connaissance, aucune autre des études de mineurs d'uranium n'a montré un excès de décès par cancer du rein [23, 50, 51]. Un excès non significatif de décès par maladie rénale chronique a été observé dans la cohorte des mineurs d'uranium du Plateau du Colorado (SMR = 1,6 ; IC_{95 %} : 0,7-3,0 ; n = 9), mais n'était pas lié à la durée d'emploi [49]. D'autres facteurs peuvent être associés à un risque accru de cancer du rein, tels que le diabète et l'exposition à des gaz d'échappement de moteur diesel, à des solvants, au cadmium, au plomb et à l'amiante. Malheureusement, les informations sur ces facteurs de risque ne sont pas disponibles pour notre cohorte. Un autre facteur de risque connu pour avoir une toxicité chronique sur le rein est l'uranium. Au cours de leur emploi, les mineurs ont été exposés à des poussières, en particulier les poussières d'uranium et de silice. Des études portant sur les fraiseurs exposés aux mêmes types de poussière que les mineurs d'uranium n'ont montré aucun excès de mortalité par cancer du rein [120],

bien qu'un excès non significatif de décès par maladie rénale chronique ait été observé [120, 121]. Des excès de maladies rénales ont été observés parmi les travailleurs exposés à la silice, mais aucun excès de mortalité par cancer du rein n'a jamais été mis en évidence [122, 123].

V.3.2.5 Leucémie

La présente analyse ne montre pas d'excès significatif de décès par leucémie. De plus, le risque de décès par leucémie n'apparaît pas associé ni à l'exposition cumulée au radon, ni à la durée d'emploi. Des travaux dosimétriques indiquent qu'une partie de la dose par inhalation de radon pourrait être distribuée à d'autres organes, y compris à la moelle osseuse et aux tissus hématopoïétiques [53]. L'étude conjointe des 11 cohortes de mineurs n'avait pas mis en évidence d'association entre l'exposition cumulée au radon et le risque de leucémie [50]. Néanmoins, plusieurs publications récentes présentent des résultats discordants dans l'analyse conjointe [50, 51]. Une étude d'incidence pour les mineurs d'uranium tchèques a montré une association positive significative entre le risque de leucémie et l'exposition cumulée au radon [48]. Une autre étude de la mortalité des mineurs d'uranium tchèques a également mis en évidence un excès de risque de leucémie, associé de manière significative à la dose équivalente cumulée à la moelle osseuse. Néanmoins, ces doses étaient majoritairement attribuables aux expositions aux poussières d'uranium présentes au sein des particules en suspension dans l'air, et la contribution estimée du radon à la dose équivalente de la moelle osseuse était négligeable [54]. Une importante étude cas-témoins portant sur les mineurs d'uranium allemands n'a déterminé aucune relation dose-réponse entre le risque de leucémie et le radon [55]. Globalement, nous pouvons seulement conclure que l'association entre le risque de leucémie et l'exposition au radon n'est pas encore confirmée.

CHAPITRE VI: ANALYSE DE LA RELATION EXPOSITION-RISQUE ASSOCIEE AU RADON

VI.1. PREAMBULE

Ce chapitre a pour objectif de présenter une analyse détaillée de la relation exposition-risque associée à l'exposition cumulée au radon et plus particulièrement pour le cancer du poumon. Les facteurs modifiants classiquement analysés chez les mineurs d'uranium ont été pris en compte d'une manière originale en utilisant des fenêtres d'exposition. De plus, notons que de nouveaux facteurs modifiants, jamais étudiés jusqu'alors, ont été considérés dans cette analyse. Ce travail a fait l'objet d'une publication acceptée dans la revue *Radiation and Environmental Biophysics* ([Annexe 4](#)).

VI.2. ANALYSE DE LA RELATION EXPOSITION-RISQUE

Les relations exposition-risque ont été estimées pour les pathologies pour lesquelles l'association avec l'exposition cumulée au radon est connue ou suspectée.

VI.2.1 CANCER DU POUMON

Le [Tableau XII](#) synthétise les résultats des analyses de régression de Poisson externe et interne effectuées sur la mortalité par cancer du poumon et l'exposition cumulée au

radon. Une relation exposition-risque significative a été estimée à partir du modèle 1 (développé p67), en régression externe et interne. Le risque de décès par cancer du poumon augmente significativement de 0,71 % par WLM avec une régression externe et de 0,58 % par WLM avec une régression interne. Le modèle 2 met en évidence un effet significatif de la période d'exposition. Avec la régression externe, l'ERR estimé est six fois plus élevé pour l'exposition reçue après 1955 (ERR par WLM = 1,81 % ; IC_{95 %} : 0,81-3,27) que pour celle reçue avant 1956 (ERR par WLM = 0,31 % ; IC_{95 %} : -0,03-0,89). Des résultats similaires ont été obtenus avec la régression interne où l'ERR est dix fois plus élevé pour l'exposition reçue après 1955 (ERR par WLM = 2,09 % ; IC_{95 %} : 0,91-3,65) que pour celle reçue avant 1956 (ERR par WLM = 0,21 % ; IC_{95 %} : *-0,70).

Tableau XII : Estimation du risque de mortalité par cancer du poumon associé à l'exposition au radon (WLM) dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999

Type de régression	Modèle	Intercept		Paramètre	ERR (%) par WLM		
		Estimé	IC _{95 %}		Estimé	IC _{95 %}	P
Externe	Modèle 1	1,11	0,90-1,37	β	0,71	0,29-1,35	
	Modèle 2	1,02	0,80-1,28	$\beta < 1956$	0,31	-0,03-0,89	
				$\beta \geq 1956$	1,81	0,81-3,27	0,006
Interne	Modèle 1	-	-	β	0,58	0,20-1,17	
	Modèle 2	-	-	$\beta < 1956$	0,21	*-0,70	
				$\beta \geq 1956$	2,09	0,92-3,68	0,001

IC : Intervalle de confiance ; p : test du LRT (valeur du modèle 2 comparée à celle du modèle 1) ;

* : non estimé.

La Figure 21 illustre ces résultats en représentant la distribution des SMR par catégorie d'exposition cumulée au radon et l'estimation de l'ERR en utilisant la régression externe pour le cancer du poumon.

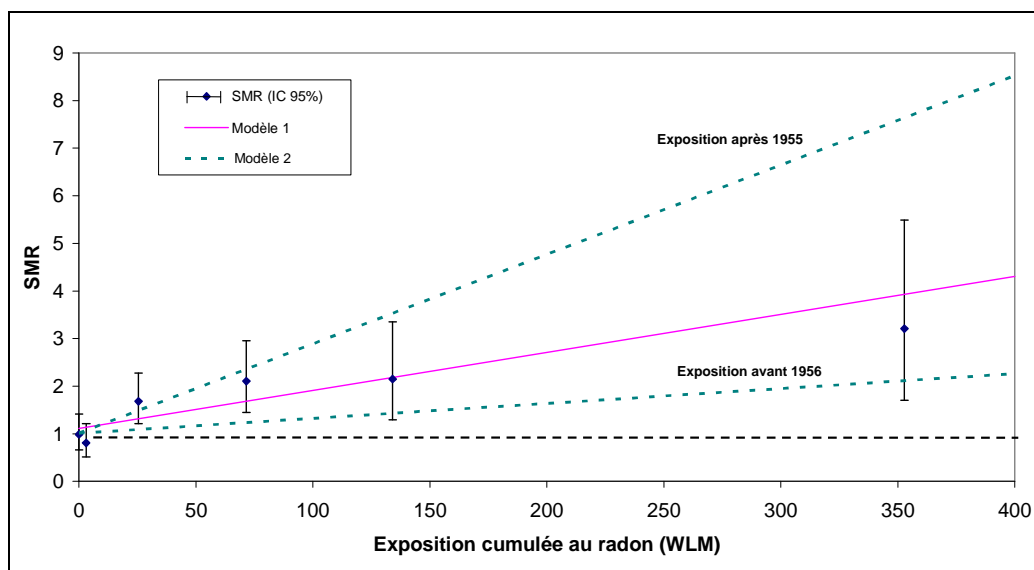


Figure 21 : Représentation graphique des SMR par catégories d'exposition cumulée au radon et des modèles d'excès de risque relatif linéaire associés à l'exposition cumulée avant 1956 et après 1955.

VI.2.2 AUTRES PATHOLOGIES

Aucune association entre l'exposition cumulative au radon et le risque de décès par silicose n'a été confirmée, que ce soit par la régression externe (ERR (%) par WLM = 1,55 ; IC_{95 %} : *- 9,86) ou interne (ERR par WLM = 4,85 % ; IC_{95 %} : *-131,4). Cependant, la borne inférieure de l'intervalle de confiance ne peut être estimée car l'estimation est égale à « -1/exposition cumulée maximum », ce qui correspond à la contrainte du modèle.

Aucune tendance significative n'a été observée entre l'exposition cumulée au radon pour les décès par cancer du rein ou par leucémie. Ces résultats sont confirmés à la fois en régression externe et interne.

Au regard de ces résultats, l'analyse des facteurs modifiants a été effectuée uniquement pour le cancer du poumon.

VI.3. ANALYSE DES FACTEURS MODIFIANTS DE LA RELATION

Le Tableau XIII présente l'estimation des ERR par WLM associés aux fenêtres d'exposition cumulée définies en fonction des facteurs modifiants suivants : période

d'exposition, âge à l'exposition, délai depuis l'exposition, durée d'exposition et débit d'exposition. Les facteurs modifiant significativement la relation exposition-risque sont la période d'exposition ($p = 0,001$) et le délai depuis l'exposition ($p = 0,04$). L'ERR par WLM estimé est dix fois plus élevé pour l'exposition reçue après 1955 qu'avant 1956. L'ERR par WLM diminue avec le délai depuis l'exposition, et particulièrement après 25 ans. Les résultats observés avec le débit d'exposition et la durée d'exposition semblent suggérer un possible effet de débit de dose-inverse. En particulier, une forte diminution de l'ERR par WLM apparaît pour un débit d'exposition supérieur à 1 WL/an. Aucun effet modifiant n'a été observé pour l'âge à l'exposition ($p = 0,20$).

Tableau XIII : Excès de Risque Relatif (ERR) associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon les facteurs modifiants dépendant du temps dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 086)

Covariable	ERR/WLM (%)	Ecart-type	P
Modèle 1	0,58	0,20	
Modèle 2			
Période d'exposition			0,001
<1956	0,21	0,22	
≥ 1956	2,09	0,68	
Age à l'exposition (ans)			0,20
< 30	0,32	0,31	
≥ 30	0,92	0,33	
Délai depuis l'exposition (ans)			0,04
[5-15[3,94	1,79	
[15-25[0,16	0,45	
≥ 25	0,35	0,22	
Durée d'exposition (ans)			0,06
<5	0,22	0,27	
[5-15[0,45	0,67	
≥ 15	3,62	1,69	
Débit d'exposition (WL/an)			0,001
< 0,2	2,13	3,30	
[0,2-0,4[1,75	1,97	
[0,4-1,0[3,30	1,56	
≥ 1,0	0,14	0,20	

p : test du rapport des vraisemblances (valeur du modèle 2 comparée à celle du modèle 1).

Le Tableau XIV présente l'ERR par WLM estimé par fenêtres d'exposition cumulée définies en fonction de la localisation de la mine, de la pénibilité de l'emploi et du type de mine, pour les 5 066 mineurs pour lesquels ces informations ont pu être

reconstituées année par année. La localisation de la mine ne montre pas d'effet modifiant significatif ($p = 0,36$). L'estimation de l'ERR par WLM est vingt fois plus élevée dans les mines situées dans l'Hérault que dans les autres mines. Toutefois, il existe une très grande incertitude de l'estimation, qui n'est pas significative. Une modification importante du risque est observée avec la pénibilité de l'emploi ($p = 0,01$). En effet, l'ERR par WLM estimé est plus élevé lorsque la pénibilité de l'emploi est dite « forte ». Un effet modifiant significatif est également observé pour le type de mine ($p = 0,02$), avec un ERR par WLM supérieur pour les mines souterraines, par rapport aux mines à ciel ouvert.

Tableau XIV : Excès de Risque Relatif associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon les caractéristiques de la mine et de l'emploi dans la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 066)

Covariable	ERR/WLM (%)	Ecart-type	p
Modèle 1	0,61	0,22	
Modèle 2			
Type de mine			0,02
Souterraine	0,77	0,25	
Ciel ouvert	-0,24	0,01	
Localisation de la mine			0,36
Crouzille	0,64	0,25	
Vendée	0,46	0,36	
Forez	0,65	0,55	
Hérault	20,6	25,2	
Autres	-0,27	0,01	
Pénibilité de l'emploi			0,01
Forte	0,85	0,27	
Faible/Intermédiaire	-0,11	0,17	

p : test du rapport des vraisemblances (valeur du modèle 2 comparée à celle du modèle 1).

VI.4. ANALYSE DES FACTEURS MODIFIANTS APRES PRISE EN COMPTE DE LA PERIODE D'EXPOSITION

Le Tableau XV présente les résultats de l'estimation de l'ERR par fenêtres d'exposition cumulée obtenus avec le modèle 3, en tenant compte de la période d'exposition. Lorsque la période d'exposition est prise en compte dans le modèle,

aucune modification significative n'est observée pour l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition, la durée d'exposition et le débit d'exposition.

Le modèle 3 n'a pas pu être estimé pour les fenêtres d'exposition définies en fonction de la localisation de la mine et du type de mine après 1955. Une modification importante est observée avec la pénibilité de l'emploi ($p = 0,001$). En effet lorsque la pénibilité de l'emploi est « forte », l'ERR/WLM est égal à 2,95 % (IC₉₅ % : 1,51-5,09), ce qui est trois fois plus élevé que celui obtenu pour la catégorie de pénibilité de l'emploi « faible ou intermédiaire ».

Tableau XV : Excès de Risque Relatif (ERR) associé aux fenêtres d'exposition au radon définies selon la période d'exposition, l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition, la durée d'exposition et le débit d'exposition après 1955 au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, 1946-1999 (n = 5 086)

Covariable	ERR/WLM (%)	Ecart-type	P
Modèle 2			
< 1956	0,21	0,22	
≥ 1956	2,09	0,68	
Modèle 3			
Age à l'exposition (ans)			> 0,50
≥ 1956 < 30	4,56	4,53	
≥ 30	1,83	0,69	
Délai depuis l'exposition (ans)			> 0,50
≥ 1956 [5-15[1,50	1,77	
≥ 15	2,18	0,87	
Durée d'exposition (ans)			> 0,50
≥ 1956 < 5	4,98	3,33	
[5-15[0,28	1,46	
≥ 15	3,16	2,06	
Débit d'exposition (WL/an)			> 0,50
≥ 1956 < 0,2	1,24	3,19	
[0,2-0,4[3,92	1,89	
≥ 0,4	0,97	0,99	

p : test du rapport des vraisemblances (valeur du modèle 2 comparée à celle du modèle 1).

VI.5. DISCUSSION

L'analyse confirme une augmentation significative du risque de cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon. La période d'exposition et la pénibilité de l'emploi apparaissent comme les deux principaux facteurs modifiants de la relation exposition-risque. La diminution du risque observé avec le délai depuis l'exposition

et le débit d'exposition disparaît lorsque la période d'exposition est prise en compte. Aucun effet modifiant n'a été observé pour la localisation de la mine et le type de mine. Enfin l'effet de la pénibilité de l'emploi persiste lorsque la période d'exposition est considérée.

Au regard des analyses précédentes, nous avons tenu compte de nouvelles informations concernant les caractéristiques du travail et des mines: type de mine, localisation de la mine et la pénibilité de l'emploi. Ces informations ont été reconstruites pour tous les mineurs d'uranium exposés au radon, à l'exception de 20 d'entre eux pour qui les informations n'étaient pas disponibles.

Cette analyse confirme l'existence d'un excès de risque relatif de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon. L'ERR estimé est de l'ordre de 0,71 % par WLM en utilisant une régression externe. Cette valeur est similaire à celles obtenues lors les précédentes analyses de la cohorte française [33, 96, 98]. A titre de comparaison, l'estimation de l'ERR de l'analyse conjointe des 11 études de mineurs de fond s'élevait à 0,59 % par WLM [21]. Des résultats plus récents obtenus dans les cohortes tchèque et allemande donnent des ERR estimés respectivement de 1,86 et 0,21 % par WLM [24, 26]. D'après le rapport BEIR VI, les variations de l'ERR relatives à l'exposition au radon varient sensiblement entre les cohortes [17]. Cela pourrait s'expliquer en partie par la précision des estimations des expositions individuelles annuelles de chaque cohorte et les caractéristiques des cohortes (durée de suivi, âge de la population, etc.). Comparativement aux autres cohortes publiées, la cohorte française se caractérise à la fois par sa haute qualité d'évaluation de l'exposition et ses faibles niveaux d'exposition au radon.

VI.5.1 METHODES DE PRISE EN COMPTE DES FACTEURS MODIFIANTS

Dans le rapport BEIR VI, les analyses de la relation exposition-risque sont basées sur des modèles de risque linéaire. Les facteurs modifiants sont traités comme des variables catégorielles ou continues, à l'exception du délai depuis l'exposition pour lequel les fenêtres d'exposition au radon ont été utilisées [48]. Au sein de ce travail, l'approche des fenêtres d'exposition a été élargie à tous les facteurs dépendant du temps, y compris la période d'exposition, l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition, la durée d'exposition et le débit d'exposition. De plus, la localisation de la mine, la pénibilité de l'emploi et le type de mine ont été pris en compte année par année. Cette approche originale permet d'estimer la relation exposition-risque en tenant compte de chaque composante des facteurs modifiants.

VI.5.2 PERIODE D'EXPOSITION

Cette cohorte ne peut pas être considérée comme historiquement homogène s'agissant de l'exposition, dans la mesure où les conditions de travail et les techniques d'enregistrement de l'exposition ont varié selon la période d'entrée dans les mines. La précision de l'estimation de l'exposition individuelle annuelle a été nettement améliorée après 1955, et ce, principalement grâce à l'introduction de mesures de radioprotection dans les mines et à l'enregistrement systématique mensuel de l'exposition individuelle. Avant 1956, l'estimation des expositions au radon a été reconstituée en définissant quatre niveaux d'exposition par année (1, 2, 5 ou 10 WL/an).

Cette analyse de la cohorte française montre que l'excès de risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon après 1955 est six à dix fois plus élevé que l'ERR associé à l'exposition au radon avant 1956. Une meilleure précision des estimations de l'exposition peut expliquer cette association [25, 33, 98]. D'autres

facteurs, tels que le délai depuis l'exposition et l'âge à l'exposition, peuvent également expliquer cette différence dans l'estimation de risque. Il est toutefois difficile de déterminer la part relative de chacun des facteurs dans les différences observées.

VI.5.3 DELAI DEPUIS L'EXPOSITION ET L'AGE A L'EXPOSITION

Les effets relatifs à l'âge et au temps dans la relation exposition-risque ont été pris en compte grâce à des fenêtres d'exposition cumulée au radon définies en fonction du délai depuis l'exposition et de l'âge à l'exposition.

De nombreuses études s'intéressant aux mineurs ont montré que l'ERR par WLM diminuait de manière significative avec le délai depuis l'exposition [23, 44, 124-126]. L'analyse des 11 cohortes de mineurs confirmait ces résultats [21]. Les analyses précédentes de la cohorte française ont également permis d'observer une décroissance de l'ERR par WLM avec le délai depuis l'exposition [32, 33]. Nos résultats confirment ceux-ci avec une très nette diminution de l'ERR par WLM, 25 ans après l'exposition. Toutefois, cet effet du délai depuis l'exposition disparaît lorsque la période d'exposition est considérée dans le modèle.

Dans notre analyse, aucun effet modifiant significatif n'a été observé pour l'âge à l'exposition. Ce résultat est cohérent avec les résultats antérieurs obtenus sur la cohorte française [32, 33]. Dans la cohorte tchèque, un effet de l'âge à l'exposition a été observé, l'ERR par WLM diminuant avec l'âge à l'exposition au radon [32, 44]. Dans d'autres études de cohortes, l'estimation du risque en fonction de l'âge est généralement analysée à l'aide de l'âge atteint [17].

VI.5.4 DEBIT D'EXPOSITION

Depuis 1990, une controverse persiste concernant l'existence d'un effet de débit de dose-inverse concernant la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer du poumon. Un effet de débit de dose-inverse a été observé dans l'analyse conjointe des 11 cohortes de mineurs [21]. Ce résultat suggère que les expositions prolongées à de faibles niveaux d'exposition seraient plus cancérigènes que les expositions à court terme à des niveaux élevés de rayonnement alpha. Néanmoins, un effet de débit de dose n'était plus observé à des expositions cumulées inférieures à 50 WLM [17, 127]. Plus récemment, dans une analyse combinée des cohortes tchèque et française des mineurs d'uranium, caractérisées par de faibles niveaux d'exposition, aucun effet de débit de dose-inverse n'a été observé au-dessous de 4 WL [34].

Dans la présente analyse, un possible effet de débit de dose-inverse est suggéré par les résultats observés avec la durée de l'exposition et le débit d'exposition à de faibles niveaux d'exposition. En particulier, une forte diminution de l'ERR par WLM apparaît pour un débit d'exposition supérieur à 1 WL/an. Néanmoins, cet effet disparaît lorsque la période d'exposition est prise en compte. Les forts débits d'exposition ayant été reçus avant 1956, période au cours de laquelle la qualité de l'exposition était fondée sur des expositions reconstruites, l'association entre le débit d'exposition et la période d'exposition pourrait expliquer cet effet.

VI.5.5 LOCALISATION DE LA MINE, PENIBILITE DE L'EMPLOI ET TYPE DE TRAVAIL

À notre connaissance, aucune autre étude de mineurs d'uranium ne s'est intéressée à l'impact potentiel des facteurs modifiants, tels que la localisation de la mine, la pénibilité de l'emploi et le type de mine. L'exposition individuelle étant reconstituée

rétrospectivement dans un grand nombre d'études de mineurs, ces facteurs ont été utilisés pour attribuer des estimations de valeurs individuelles d'exposition [17]. Par conséquent, ces facteurs n'ont pas pu être étudiés comme des facteurs modifiants. Jusqu'à maintenant, ces trois facteurs n'ont de plus jamais été étudiés au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Au cours de la prolongation du suivi jusqu'en 1999, des informations sur la localisation de la mine, la pénibilité de l'emploi et le type d'emploi ont été reconstruites individuellement pour chaque année de travail en utilisant des données issues des archives du groupe CEA-COGEMA. Dans la cohorte française, ces facteurs peuvent être étudiés comme facteurs modifiants du fait que l'estimation de l'exposition au radon soit fondée sur des données individuelles.

Dans notre analyse, aucun effet modifiant significatif n'est observé pour la localisation de la mine. Notons que l'ERR estimé est très élevé pour l'exposition reçue dans les mines situées dans l'Hérault. Ce résultat est à prendre avec précaution car cette estimation est entachée d'une très grande incertitude. La pénibilité de l'emploi et du type de mine ont un effet significatif dans la présente étude. L'ERR estimé avec les emplois souterrains et la pénibilité de l'emploi forte sont plus élevés que l'ERR par WLM issu du modèle 1, dont les valeurs sont respectivement 0,77 et 0,85 % par WLM. L'effet de la pénibilité de l'emploi persiste de manière significative lorsque la période d'exposition est prise en compte. L'estimation de l'ERR associé à une pénibilité d'emploi dite « forte » après 1955 est de 2,95 % par WLM. Sachant que la pénibilité de l'emploi est associée au débit respiratoire, ce résultat suggère que pour une même exposition au radon, la dose à l'organe est plus importante lorsque le débit respiratoire est élevé. Une analyse complémentaire devra être réalisée seulement avec les mineurs employés après 1955.

VI.5.6 AUTRES FACTEURS

Le risque accru de cancer du poumon associé à l'exposition au radon a été clairement démontré dans de nombreux pays à travers le monde [17]. Néanmoins, il convient de noter que les mineurs sont exposés à de nombreux agents cancérigènes pulmonaires. Parmi ceux-ci, le tabac, dont la consommation est connue pour être le principal facteur de risque pour le cancer du poumon. Les types de cancers regroupés dans ce que nous avons appelé « cancers liés au tabagisme » (excepté le cancer du poumon) sont les suivants : les cancers de la vessie, de la bouche et des lèvres, du pharynx, de l'œsophage, du larynx, du pancréas, de l'estomac et du foie [128]. Aucun excès de mortalité n'a été observé pour ce groupe de cancers (SMR = 1,01 ; IC_{95 %} : 0,86-1,17 ; n = 121). Notons que nous ne disposons pas de données individuelles relatives aux habitudes tabagiques pour notre cohorte. Il s'agit d'une limite récurrente au sein des études de cohortes de mineurs [17]. Afin de tenir compte tout de même d'une information relative au tabagisme, une étude cas-témoins nichée a été mise en place à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium [42]. Cette étude a permis de montrer que l'effet de l'exposition au radon sur le risque de cancer du poumon persiste après prise en compte du tabac, et que le coefficient de risque estimé est proche de celui trouvé lors de l'analyse de la cohorte sans ajustement sur le tabagisme.

D'autres substances présentes en environnement souterrain pourraient avoir contribué à modifier la relation exposition-risque. Dans la plupart des mines souterraines, ces substances regroupent des aérosols et des fumées de gaz d'échappement de moteur diesel, étant chacun un facteur de risque du cancer du poumon, en particulier dans des environnements autres que ceux des mines. Les mineurs d'uranium ont pu être également exposés à des rayonnements externes gamma, aux poussières de minerai, à la silice et à l'arsenic. Toutefois, il n'existe que très peu de cohortes qui aient

suffisamment de données disponibles pour pouvoir prendre ces risques en compte [54, 57]. Pour les mineurs d'uranium français, des données sur l'exposition individuelle aux rayonnements gamma et aux poussières au minerai d'uranium sont disponibles respectivement depuis 1956 et 1959. La nature composite des expositions et les incertitudes associées à ces expositions seront des aspects importants à examiner dans le cadre de futures analyses du risque de décès chez les mineurs.

CHAPITRE VII: ANALYSE DU RISQUE DE MORTALITE ASSOCIE AUX EXPOSITIONS MULTIPLES

VII.1. PREAMBULE

Il s'agit de la première analyse de mortalité de la cohorte post-56 incluant l'ensemble des mineurs embauchés à partir de 1956, c'est-à-dire après l'introduction de la ventilation forcée dans les mines et la mise en place d'un suivi individuel systématique de l'exposition des mineurs. Cette sous-population permet de prendre en compte des expositions multiples : exposition cumulée au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma. Ce travail a été effectué au cours de la dernière année de thèse. Nous présenterons dans ce chapitre les caractéristiques de la cohorte, un bilan de la mortalité, et l'analyse de la relation exposition-risque associée aux différentes expositions pour plusieurs pathologies.

VII.2. COHORTE POST-56

VII.2.1 CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Le Tableau XVI présente les caractéristiques de la cohorte post-56. Cette cohorte inclut 3 377 mineurs embauchés dans le groupe CEA-COGEMA entre 1956 et 1989. La période de suivi s'étend quant à elle de 1957 à 1999, pour un total de 89 406

personnes-années. Au total, 2 703 (80,0 %) mineurs sont vivants à la date de point, 627 (18,6 %) sont décédés, 14 (0,4 %) ont atteint 85 ans, et 33 (1,0 %) sont perdus de vue. L'âge moyen à la date du décès est de 58,6 ans. Les mineurs sont suivis environ 26 ans avec une durée moyenne d'emploi d'environ 15,8 ans. L'âge moyen à l'embauche est de 27,3 ans, et l'âge moyen à la fin de l'emploi est de 44,2 ans.

Tableau XVI : Caractéristiques de la cohorte post-56, 1956-1999

Période du suivi	1957-1999
Nombre de mineurs	3 377
Personnes-années	89 598
Statut vital n (%)	
Vivant	2 703 (80,0)
Décédé	627 (18,6)
Agé de plus de 85 ans	14 (0,4)
Perdu de vue	33 (1,0)
Moyenne (min-max) en années	
Age à l'entrée dans l'étude	28,3 (16,9-57,7)
Durée du suivi	26,5 (0,1-43,0)
Age à l'embauche	27,3 (15,9-56,7)
Durée d'emploi	15,8 (1,0-43,5)
Age à la sortie de l'étude	54,8 (19,5-84,9)

VII.2.2 DESCRIPTION DES EXPOSITIONS

VII.2.2.1 Exposition au radon

Au total, 2 909 mineurs ont été exposés au moins une année au radon (Tableau XVII). La durée moyenne d'exposition est de 12,8 ans avec une exposition cumulée moyenne de 17,8 WLM. L'âge moyen lors de la première exposition est de 28,7 ans. Au total, seulement 37,3 % et 0,7 % des personnes-années correspondent respectivement à une exposition cumulée supérieure à 50 WLM et 100 WLM. Aucune exposition cumulée au radon n'est supérieure à 128,4 WLM.

Tableau XVII : Caractéristiques des expositions au radon de la cohorte post-56, 1956-1999

Nombre de mineurs d'exposés (%)	2 909 (86,1)
Moyenne (min-max) au sein des exposés	
Durée d'exposition (années)	12,8 (1,0-35,0)
Age à la première exposition (années)	28,7 (16,0-63,0)
Exposition cumulée (WLM)	17,8 (0,03-128,4)
Personnes-années par catégories d'exposition cumulée (WLM) (délai de latence de 5 ans)	
0	28 478 (31,8 %)
]0;10[36 054 (40,2 %)
[10;50[18 729 (20,9 %)
[50;100[5 726 (6,4 %)
≥ 100	611 (0,7 %)

La Figure 22 présente la distribution de l'exposition annuelle au radon entre 1956 et 1999. Une diminution de l'exposition est observée depuis les années 1970. La majorité des individus a été exposée au radon entre 1980 et 1990, ce qui correspond au second pic d'embauche dans le groupe CEA-COGEMA.

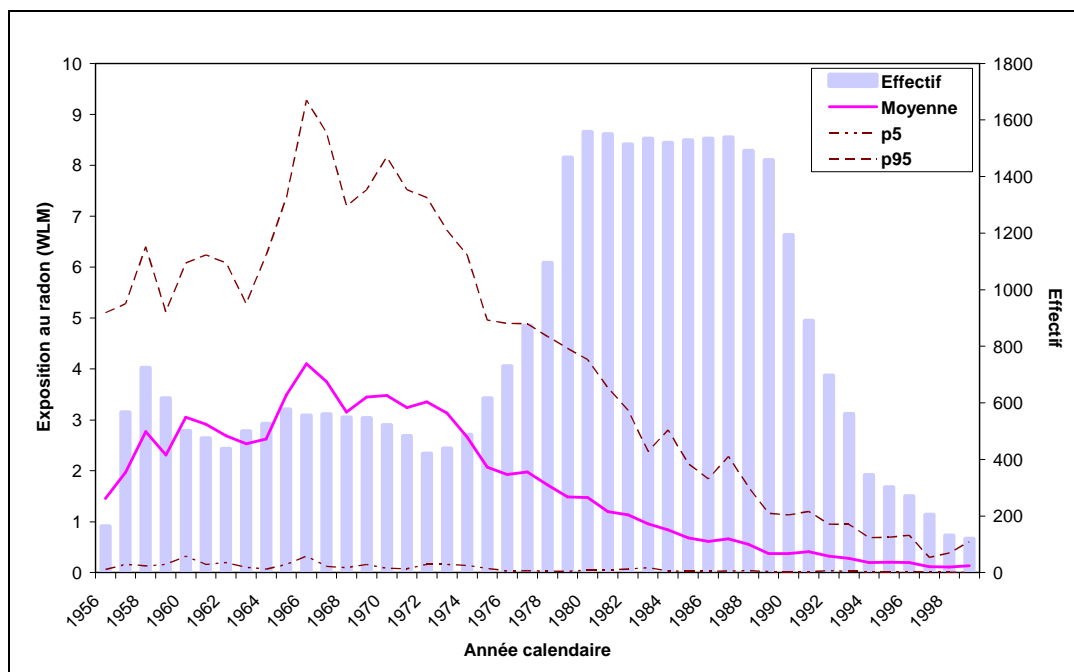


Figure 22 : Distribution de l'exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés au radon, 1956-1999

VII.2.2.2 Exposition aux rayonnements gamma

Au total, 3 240 (96,0 %) mineurs ont été exposés aux rayonnements gamma (Tableau XVIII). L'exposition cumulée moyenne est de 54,7 mSv avec une durée moyenne d'exposition de 11,6 ans. Tout comme pour l'exposition au radon, l'âge moyen lors de la première exposition aux rayonnements gamma est d'environ 28 ans. Au total, 50 % des personnes-années ont une exposition cumulée inférieure à 10 mSv. La plus forte exposition cumulée aux rayonnements gamma est de 470 mSv. Elle a été enregistrée dans la division de la Crouzille.

Tableau XVIII : Caractéristiques des expositions aux rayonnements gamma dans la cohorte post-56, 1956-1999

Nombre de mineurs d'exposés (%)	3 240 (96,0)
Moyenne (min-max) au sein des exposés	
Durée d'exposition (années)	11,6 (1,0-34,0)
Age à la première exposition (années)	28,6 (16,0-59,0)
Exposition cumulée (mSv)	54,7 (0,2-470,0)
Personnes-années par catégories d'exposition cumulée (mSv) (délai de latence de 5 ans)	
0	18 356 (20,8)
]0;5[24 630 (28,0)
[5;10[23 859 (27,1)
[10;50[9 233 (10,5)
[50;100[7 718 (8,8)
≥ 100	4 251 (4,8)

La Figure 23 présente la distribution de l'exposition annuelle aux rayonnements gamma de 1956 à 1999. Il apparaît une décroissance de l'exposition avec le temps. Avant 1962, l'exposition annuelle moyenne était de l'ordre de 5 à 11 mSv, et depuis 1985, elle est inférieure à 2 mSv.

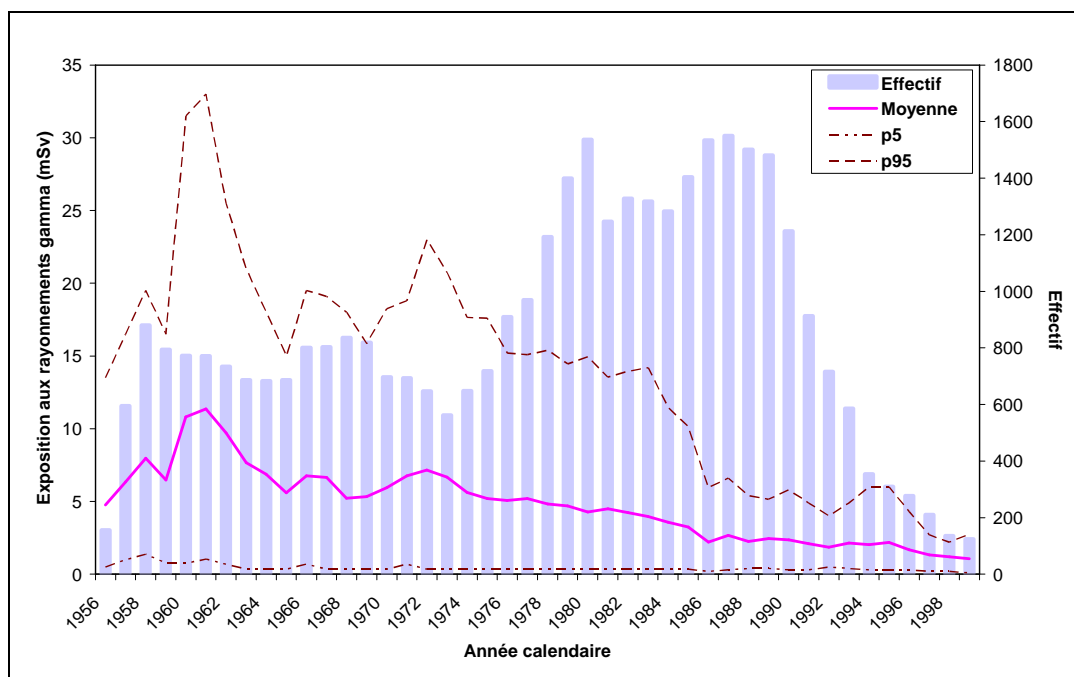


Figure 23 : Distribution de l'exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés aux rayonnements gamma, 1956-1999

VII.2.2.3 Exposition aux poussières d'uranium

Le nombre de mineurs ayant été exposés au moins une année aux poussières d'uranium est de 2 746 individus soit plus de 80 % de la cohorte post-56 (Tableau XIX). L'exposition cumulée moyenne est de 1 561,6 Bq.m⁻³.h avec une durée moyenne d'exposition d'environ 12 ans. L'âge lors de la première exposition aux poussières d'uranium est d'environ 29 ans. Au total, près de 15 % des personnes-années ont une exposition cumulée supérieure à 2 000 Bq.m⁻³.h. La plus forte exposition cumulée est de 10 014 Bq.m⁻³.h. Elle a été enregistrée dans la division de la Vendée.

Tableau XIX : Caractéristiques des expositions aux poussières d’uranium dans la cohorte post-56, 1959-1999

Nombre de mineurs d’exposés (%)	2 746 (81,3)
Moyenne (min-max) au sein des exposés	
Durée d’exposition (années)	11,9 (1,0-31,0)
Age à la première exposition (années)	29,2 (18,0-59,0)
Exposition cumulée (Bq.m ⁻³ .h)	1 561,6 (0,4-10 015)
Personnes-années par catégories d’exposition cumulée (Bq.m⁻³.h) (délai de latence de 5 ans)	
0	26 945 (30,1)
]0;1 000[34 740 (38,8)
[1 000;2 000[15 435 (17,2)
[2 000;4 000[9 860 (11,0)
≥ 4 000	2 618 (2,9)

La Figure 24 présente la distribution de l’exposition annuelle aux poussières d’uranium de 1959 à 1999. La décroissance de l’exposition avec le temps est moins marquée que celle observée pour l’exposition au radon et aux rayonnements gamma.

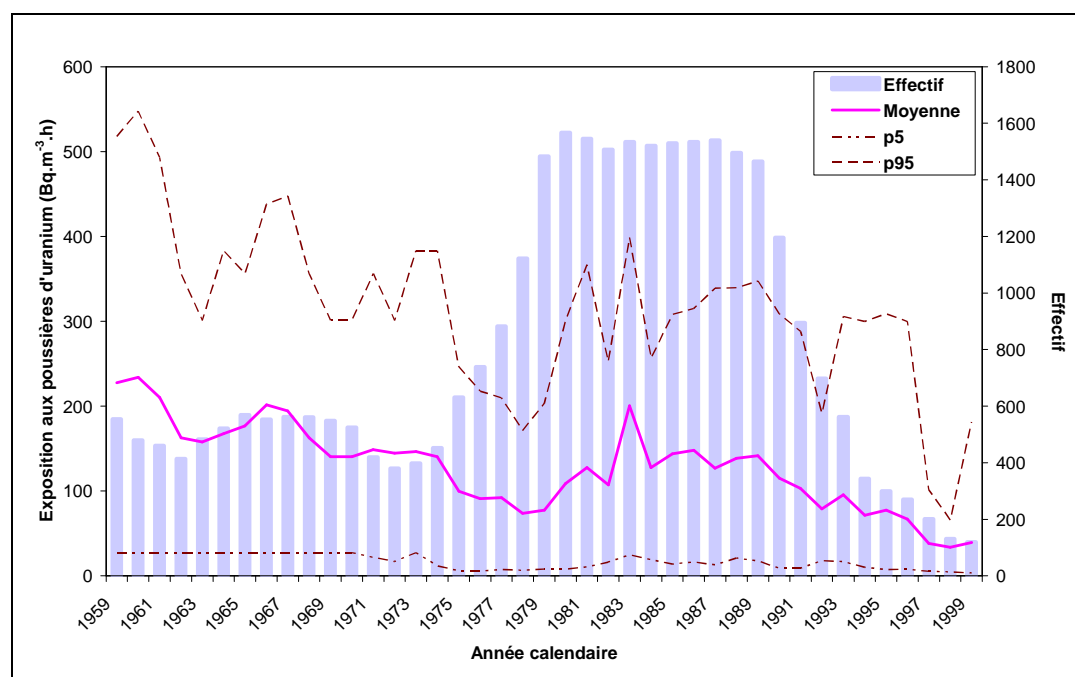


Figure 24 : Distribution de l’exposition annuelle et du nombre de mineurs exposés aux poussières d’uranium, 1959-1999

VII.2.2.4 Analyse de corrélation

Le Tableau XX présente les valeurs des coefficients de corrélation de Pearson, après transformation logarithmique et correction sur l'effet individuel, pour les trois expositions mesurées : radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium. Cette analyse de corrélation a été effectuée à partir des mesures individuelles annuelles pour l'ensemble des expositions non nulles. Pour l'ensemble des expositions, il existe une corrélation positive très significative ($p < 0,001$). Le coefficient de corrélation entre l'exposition au radon et les rayonnements gamma est de 0,53 correspondant à un pourcentage de variance partagée de 28 %. Entre l'exposition au radon et les poussières d'uranium, le coefficient de corrélation est de 0,48 correspondant à un pourcentage de variance partagée de 23 %. Le coefficient de corrélation entre l'exposition aux poussières d'uranium et les rayonnements gamma est du même ordre de grandeur ($r = 0,40$), correspondant à une variance partagée de 16 %. L'analyse de corrélation, sans transformation logarithmique, permet d'obtenir des résultats similaires (résultats non présentés).

Tableau XX : Analyse de corrélation entre l'exposition au radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium

	Rayonnements gamma	Poussières d'uranium
Radon	0,53*	0,48*
Rayonnements gamma	-	0,40*

* : $p < 0,001$

VII.2.3 ANALYSE DE LA MORTALITE

Au total, 627 décès ont été enregistrés avant l'âge de 85 ans et avant le 1^{er} janvier 2000 dont 97,4 % (611 décès) avec une cause connue. Le Tableau XXI présente les SMR pour les différentes causes de décès. Globalement, la mortalité des mineurs de la cohorte post-56 est similaire à celle de la cohorte totale. Un excès significatif de mortalité par cancer du poumon persiste (SMR = 1,30 ; IC_{95%} : 1,01-1,65). Cet excès

reste proche de celui observé dans la cohorte totale. Un excès de mortalité par cancer du rein est aussi retrouvé, mais il est à la limite de la significativité (SMR = 2,01 ; IC_{95 %} : 0,92-3,83). Toutefois, on observe un excès significatif du nombre de décès par tumeur du système nerveux central (SMR = 2,00 ; IC_{95 %} : 1,09-3,35), non observé dans la cohorte totale. S'agissant des maladies non malignes, un excès significatif de mortalité apparaît pour les maladies respiratoires, et principalement pour la silicose avec quatre décès observés (SMR = 3,68 ; IC_{95 %} : 0,99-9,42). Lorsque les décès par silicose sont exclus, il n'y a plus d'excès de mortalité par maladies respiratoires (SMR = 0,97 ; IC_{95 %} : 0,61-1,47). Pour l'ensemble des pathologies étudiées, aucun déficit de mortalité significatif n'a été observé dans cette analyse.

Tableau XXI : SMR par cause de décès et test de tendance avec la durée de l'emploi, et les expositions cumulées au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium dans la cohorte post-56

Causes de décès	CIM 9	Nombre de décès observés	SMR	(IC ₉₅ %)	Durée d'emploi	Test de tendance (p)		
						Exposition cumulée (a)		
						Radon	Rayons Gamma	Poussière d'uranium
Toutes causes connues	1-E999	611	1,01	(0,93-1,09)	0,03 (▼)	0,23	0,03 (▲)	0,36
Cancers								
Toutes localisations	140-208	229	1,12	(0,98-1,28)	0,45	0,20	0,02 (▲)	0,36
ORL	140-149	18	1,04	(0,62-1,64)	0,91	0,74	0,98	0,65
Œsophage	150	7	0,52	(0,21-1,07)	0,85	0,86	0,35	0,62
Estomac	151	7	0,79	(0,32-1,63)	0,46	0,50	0,56	0,18
Intestin, colon et rectum	152-154 ; 159,0	19	1,13	(0,68-1,76)	0,35	0,41	0,32	0,55
Foie, vésicule biliaire et pancréas	155-157	19	1,22	(0,73-1,91)	0,09	0,82	0,50	0,33
Foie	155	6	0,56	(0,21-1,23)	0,65	0,48	0,52	0,51
Pancréas	157	12	1,60	(0,82-2,78)	0,15	0,88	0,90	0,60
Péritoine	158	5	1,83	(0,59-4,27)	0,07	0,16	0,34	0,07
Nez	160	11	1,98	(0,99-3,54)	0,51	0,63	0,34	0,90
Larynx	161	10	0,97	(0,47-1,79)	0,41	0,53	0,92	0,90
Poumon	162	66	1,30	(1,01-1,65)	0,82	0,001 (▲)	0,001 (▲)	0,03 (▲)
SNC	191-192 ; 239,6 ; 225	14	2,00	(1,09-3,35)	0,34	0,29	0,37	0,11
Prostate	185	12	1,25	(0,65-2,19)	0,38	0,54	0,84	0,46
Vessie	188	9	1,57	(0,72-2,97)	0,35	0,92	0,84	0,62
Rein	189	9	2,01	(0,92-3,83)	0,20	0,82	0,70	0,74
SLH (exc. leucémie)	200-203	6	0,91	(0,33-1,98)	0,79	0,26	0,47	0,41
LNH	200 ; 202	5	1,16	(0,38-2,72)	0,74	0,34	0,68	0,56
Toutes localisations (exc. poumon)	140-208 (exc. 162)	163	1,06	(0,91-1,24)	0,42	0,53	0,52	0,72
Toutes causes (exc. cancers)	1-999 (exc. 140-208)	382	0,95	(0,86-1,05)	0,01 (▼)	0,76	0,41	0,78
Causes externes	800-999	103	1,05	(0,86-1,28)	0,05 (▲)	0,10	0,04 (▲)	0,17
Pathologies du système circulatoire	390-459	124	1,03	(0,86-1,23)	0,74	0,43	0,80	0,94
Pathologies respiratoires	460-519	26	1,10	(0,72-1,61)	0,54	0,50	0,62	0,44
Pathologies respiratoires (exc. silicose)	460-519 (exc. 502)	22	0,97	(0,61-1,47)	0,25	0,56	0,83	0,97
Silicose	502	4	3,68	(0,99-9,42)	0,13	0,82	0,07	0,03 (▲)
Pathologies du système digestif (inc. alcoolisme)	520-579 ; 291 ; 303	51	1,05	(0,78-1,38)	0,48	0,22	0,38	0,44

CIM 9 : Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} version ; SMR: Standardized Mortality Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; exc. : exclus ; inc. : inclus ; SLH : Système lymphatique et hématopoïétique ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; SNC : Système Nerveux Central, LNH : Lymphome non-Hodgkinien ; a : délai de latence de 5 ans

VII.2.3.1 Analyses de tendance

Le Tableau XXI présente les résultats des tests de tendance avec la durée d'emploi, l'exposition cumulée au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements

gamma pour chaque cause de décès. Un délai de latence de 5 ans a été appliqué pour les expositions cumulées.

VII.2.3.1.1 Durée d'emploi

Une tendance négative significative de la mortalité globale est observée avec la durée de l'emploi. Celle-ci s'explique essentiellement par les maladies non malignes, et principalement les causes externes ($p = 0,05$).

VII.2.3.1.2 Exposition au radon

Une tendance positive significative est observée pour les décès par cancer du poumon ($p < 0,001$) et pour les causes externes ($p = 0,04$). Aucune autre tendance n'a été observée parmi l'ensemble des pathologies étudiées.

VII.2.3.1.3 Exposition aux rayonnements gamma

Une tendance positive significative est observée pour la mortalité globale ($p < 0,03$). Celle-ci s'explique essentiellement par l'évolution des décès par cancer ($p = 0,002$), en raison principalement du cancer du poumon ($p < 0,001$). Parmi les décès par pathologies non cancéreuse étudiées, une tendance positive significative est observée pour les causes externes ($p = 0,04$).

VII.2.3.1.4 Exposition aux poussières d'uranium

Parmi les pathologies cancéreuses, une tendance positive significative est observée uniquement pour les décès par cancer du poumon ($p = 0,03$). Une tendance positive significative est observée pour les décès par silicose parmi les pathologies non cancéreuses ($p = 0,03$). Il est important de noter que ce test a été effectué sur un petit échantillon ($n = 4$), et que par conséquent ce résultat doit être considéré avec prudence.

VII.2.3.2 Analyse de la relation exposition-risque pour les trois types d'exposition

L'analyse de la relation exposition-risque a été estimée pour les pathologies où l'association avec l'un des trois types d'exposition est connue ou suspectée. Le modèle 1 a été appliqué aux différentes causes de décès par régression interne (Tableau XIII) et par régression externe (Tableau XXIII). Parmi l'ensemble des causes de décès étudiées, une association positive significative est observée uniquement pour le cancer du poumon avec les trois expositions. Aucune association avec l'exposition cumulée au radon et les rayonnements gamma n'a été retrouvée pour les causes externes. Les résultats sont concordants entre la régression interne et externe.

Tableau XXII : ERR (%) par unité d'exposition associé au radon (WLM), aux rayonnements gamma (mSv), et aux poussières d'uranium (Bq.m³h) pour différentes pathologies dans la cohorte post-56 : Régression interne

Causes de décès	Type d'exposition	ERR (%)	p
Toutes causes connues	Radon	0,07 (-0,25-0,39)	> 0,50
	Gamma	0,06 (-1,04-1,15)	> 0,50
	Poussières d'uranium	-0,05 (-0,06-0,05)	> 0,50
Tout cancer	Radon	0,33 (-0,16-1,02)	0,21
	Gamma	1,19 (-0,61-3,80)	0,22
	Poussières d'uranium	0,01 (-0,01-0,02)	> 0,50
Cancer du poumon	Radon	2,05 (-0,03-4,14)	0,003
	Gamma	7,12 (-0,88-15,2)	0,005
	Poussières d'uranium	0,03 (0,01-0,06)	0,020
Cancer du rein	Radon	-0,32 (-2,02-1,38)	> 0,50
	Gamma	-1,37 (-6,70-3,97)	> 0,50
	Poussières d'uranium	-0,01 (-0,02-0,01)	> 0,50
Tumeur du SNC	Radon	2,03 (-2,77-6,84)	0,22
	Gamma	4,87 (-9,72-19,42)	0,36
	Poussières d'uranium	0,02 (-0,04-0,09)	0,48
Causes externes	Radon	1,32 (-0,40-3,04)	0,08
	Gamma	2,69 (-2,42-7,80)	0,27
	Poussières d'uranium	0,01 (-0,01-0,04)	0,30

SNC : Système Nerveux Central.

Tableau XXIII : ERR (%) par unité d'exposition associé au radon (WLM), aux rayonnements gamma (mSv), et aux poussières d'uranium (Bq.m⁻³h) pour différentes pathologies dans la cohorte post-56 : Régression externe

Causes de décès	Type d'exposition	Intercept	ERR (%)	p
Toutes causes connues	Radon	0,97 (0,88-1,07)	0,22 (0,93-1,09)	0,168
	Gamma	0,97 (0,87-1,07)	0,69 (-0,47-1,86)	0,226
	Poussières d'uranium	0,98 (0,88-1,08)	0,02 (-0,03-0,09)	0,398
Tout cancer	Radon	1,05 (0,89-1,24)	0,34 (-0,13-0,98)	0,19
	Gamma	1,03 (0,86-1,23)	1,33 (-0,44-3,82)	0,16
	Poussières d'uranium	1,10 (0,93-1,30)	0,01 (-0,01-0,02)	0,30
Cancer du poumon	Radon	0,91 (0,63-1,32)	2,03 (0,10-3,97)	0,002
	Gamma	0,83 (0,55-1,30)	7,84 (-0,04-15,7)	0,002
	Poussières d'uranium	0,98 (0,67-1,43)	0,03 (0,01-0,06)	0,019
Cancer du rein	Radon	2,05 (0,93-4,55)	-0,18 (-2,14-1,78)	> 0,50
	Gamma	2,08 (0,90-4,77)	-0,80 (-7,25-5,69)	> 0,50
	Poussières d'uranium	2,24 (1,06-4,75)	-0,01 (-0,03-0,02)	> 0,50
Tumeur du SNC	Radon	1,45 (0,67-3,15)	2,10 (-2,30-6,51)	0,18
	Gamma	1,47 (0,64-3,36)	5,95 (-8,51-20,40)	0,26
	Poussières d'uranium	1,52 (0,70-3,34)	0,03 (-0,04-0,10)	0,33
Causes externes	Radon	0,93 (0,73-1,18)	1,11 (-0,27-2,48)	0,09
	Gamma	0,96 (0,75-1,23)	2,25 (-1,87-6,37)	0,263
	Poussières d'uranium	0,98 (0,76-1,24)	0,01 (-0,01-0,03)	0,329

SNC : Système Nerveux Central

VII.2.3.3 Analyse détaillée de la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon

Le Tableau XXIV présente l'ERR pour 100 WLM pour chaque fenêtre d'exposition cumulée au radon définie en fonction des facteurs modifiants considérés. Une relation exposition-risque significative est estimée avec le modèle 1 (ERR par WLM = 2,28 % ; IC_{95%} : 0,08-4,65 ; p < 0,01). Parmi les facteurs modifiants considérés, seule la pénibilité de l'emploi montre un effet significatif (p = 0,001), avec un ERR pour 100 WLM nettement plus élevé lorsque la pénibilité de l'emploi est forte (ERR par WLM = 4,14 % ; IC_{95%} : 0,86-7,41).

Tableau XXIV : ERR associé aux fenêtres d'exposition au radon selon les facteurs dépendants du temps dans la cohorte post-56 des mineurs d'uranium, 1956-1999 (n = 3 377)

Covariable	ERR/WLM (%)	Ecart-type	p
Modèle 1	2,28	1,15	
Modèle 2			
Age à l'exposition (ans)			> 0,50
< 30	1,02	4,97	
≥ 30	2,34	1,21	
Délai depuis l'exposition (ans)			> 0,18
[5-15[-1,24	1,68	
[15-25[3,49	2,81	
≥ 25	4,56	3,56	
Durée d'exposition (ans)			> 0,50
< 5	6,23	5,77	
[5-15[0,31	2,75	
≥ 15	2,05	4,44	
Débit d'exposition (WL/an)			> 0,50
< 0,2	-2,56	3,59	
[0,2-0,4[3,13	2,83	
≥ 0,4	2,44	2,06	
Localisation de la mine			> 0,50
Crouzille	3,35	1,71	
Vendée	0,82	0,99	
Forez	1,42	1,64	
Hérault	1,03	2,91	
Autres	5,07	6,77	
Pénibilité de l'emploi			0,001
Faible	-0,71	0,50	
Intermédiaire	0,46	1,86	
Forte	4,14	1,67	
Type de mine			0,15
Souterraine	2,45	1,17	
Ciel ouvert	-1,20	0,01	

p : test du rapport des vraisemblances (comparaison des modèles 1 et 2).

VII.3. DISCUSSION

L'analyse de la cohorte post-56 a permis de confirmer certains résultats observés dans la cohorte totale. Ainsi, seul l'excès de mortalité par cancer du poumon persiste chez les mineurs d'uranium français embauchés à partir de 1956. En revanche, un nouvel excès de mortalité a été observé par tumeur du système nerveux central. Cet excès n'a été observé ni dans les analyses précédentes, ni reporté dans les autres cohortes de mineurs [17, 50]. L'analyse de la relation exposition-risque a permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de décès uniquement pour le cancer du poumon associé aux trois expositions : radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium. L'analyse des trois expositions n'a jamais été

effectuée dans les analyses précédentes, ni dans les autres cohortes. Une analyse détaillée des facteurs modifiants de la relation exposition-risque a été effectuée entre le radon et le cancer du poumon. La pénibilité de l'emploi apparaît comme le principal facteur modifiant et confirme les résultats obtenus dans la cohorte totale.

VII.3.1 CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE POST-56

La cohorte post-56 est constituée de 3 377 mineurs soit 89 598 personnes-années et représente respectivement 58 et 66 % des mineurs et des personnes-années de la cohorte totale. Cette cohorte présente des caractéristiques spécifiques par rapport à celles de la cohorte totale. Il s'agit de mineurs ayant reçu des expositions au radon à des niveaux de concentration annuelle beaucoup plus faibles que ceux embauchés avant 1956 et dont l'exposition cumulée au radon avant 1956 et après 1955 était respectivement de 36,6 et 17,8 WLM. Cette diminution s'explique par la mise en place des mesures de ventilation dans les mines à partir de 1956. De plus, dans la cohorte post-56, les données d'exposition sont enregistrées annuellement et individuellement pour les expositions au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium.

En revanche, cette cohorte présente certaines limites dont le faible nombre de décès ($n = 627$). En effet, il s'agit d'une cohorte constituée de jeunes mineurs et dont près de 80 % de la population d'étude est vivante à la date de point. Cependant, cette population présente une durée moyenne d'emploi et d'exposition respectivement de 14,6 et 11,6 ans, ce qui est proche des valeurs de la cohorte totale. La cohorte post-56 présente d'autres caractéristiques similaires à celles de la cohorte totale, telles que l'âge à l'embauche et l'âge à la première exposition. Ainsi cette cohorte a l'avantage de permettre d'étudier la mortalité pour de faibles niveaux d'exposition au radon et sur une longue durée d'exposition.

VII.3.2 PRISE EN COMPTE DES TROIS EXPOSITIONS

Seule la cohorte post-56 permet d'analyser les trois expositions à partir de mesures annuelles et individuelles. Cette analyse n'a jamais été effectuée dans les analyses précédentes [25, 96, 98]. Parmi l'ensemble des cohortes de mineurs d'uranium, seule la cohorte française dispose de données mesurées individuellement et annuellement pour ces trois expositions. Les cohortes des mineurs tchèques et allemands disposent de données sur ces trois expositions, mais elles sont de moins bonne qualité (matrice emploi exposition, estimation sur la base de données géologiques). L'exposition aux rayonnements gamma a été analysée uniquement dans une cohorte [23].

Les niveaux moyens d'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium enregistrés dans la cohorte sont du même ordre de grandeur que ceux des cohortes allemandes et tchèques.

Une analyse de corrélation a été effectuée afin de quantifier la relation qui existe entre les différents types d'exposition. Cette analyse met en évidence une association positive significative pour l'ensemble des expositions. Cette association est peu modifiée par la prise en compte du facteur « individu ». Bien que significatives, ces corrélations sont relativement faibles ($0,4 < r < 0,5$) lorsque l'on analyse les données annuelles. Néanmoins, lorsque l'exposition cumulée est prise en considération dans l'analyse de risque, l'association entre les trois expositions devient plus importante. Ce phénomène de colinéarité des expositions cumulées limite les capacités d'analyse des effets propres de chacune des expositions. Ainsi, cette analyse ne permet pas de prendre en compte simultanément les trois expositions dans les analyses cherchant à quantifier la relation exposition-risque. Dans le cadre de ce travail, la relation exposition-risque a été quantifiée, de manière individuelle, pour les différents types d'exposition.

VII.3.3 ANALYSE DE MORTALITE

VII.3.3.1 Silicose

Un excès de mortalité par silicose a été observé dans la cohorte totale. Cet excès persiste dans la cohorte post-56 mais il reste à la limite de la significativité. Une tendance significative est observée avec l'exposition cumulée aux poussières d'uranium. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de décès par silicose est faible ($n = 4$). Cependant, ce résultat confirme que la majeure partie de l'excès de mortalité est due aux mineurs embauchés avant 1956.

VII.3.3.2 Tumeur du système nerveux central

Un excès significatif de mortalité par tumeur du système nerveux central a été observé dans la cohorte post-56 ($SMR = 2,00$; $IC_{95\%} : 1,09-3,35$; $n = 14$). Cet excès significatif n'a jamais été observé auparavant dans la cohorte totale, ni dans d'autres analyses de cohorte [17, 50]. Cependant, un excès de mortalité, non significatif, a été observé dans une analyse antérieure sur la cohorte post-56 ($SMR = 2,83$; $IC_{95\%} : 0,91-6,59$; $n = 5$) [96]. Dans l'analyse de la cohorte totale de la cohorte française suivie jusqu'en 1999, aucun excès de mortalité significatif a été observé ($SMR = 1,44$; $IC_{95\%} : 0,89-2,20$; $n = 21$). Dans la littérature, il existe une hétérogénéité dans la définition des tumeurs cérébrales. En effet, certaines études s'intéressent uniquement aux tumeurs malignes système nerveux central, tandis que d'autres études prennent en compte l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (malignes et bénignes) [50, 51]. Dans la cohorte post-56, il est intéressant de noter que si les tumeurs bénignes du système nerveux central sont exclues, il n'apparaît plus d'excès de mortalité. Ainsi, le choix des regroupements des pathologies est très important car il peut modifier les conclusions de l'analyse. Ces

résultats ont conduit à mettre en place une analyse spécifique de la mortalité par tumeurs cérébrales. Ce travail a été effectué dans le cadre d'un stage de master [129]. L'analyse des facteurs de variations du SMR a révélé quelques excès ponctuels. On peut retenir une surmortalité chez les personnes embauchées entre 1956 et 1960 et chez les personnes jeunes au début de l'emploi (entre 20 et 34 ans). Aucune augmentation de décès associée significativement avec la durée d'emploi ni avec l'exposition au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma a été observé.

VII.3.3.3 Cancer du rein

L'excès de mortalité par cancer du rein observé dans la cohorte totale n'est plus significatif dans la cohorte post-56 [25]. Aucune association significative entre les décès par cancer du rein et l'exposition cumulée au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium n'a été observée. Ces résultats sont à considérer avec précaution car le nombre de décès par cancer du rein est faible ($n = 9$). La prolongation du suivi permettra d'apporter des éléments de réponse supplémentaires confirmant ou non la présence d'un excès de mortalité par cancer du rein dans la cohorte post-56.

VII.3.3.4 Leucémie

Aucun excès de mortalité par leucémie n'a été observé dans la cohorte totale. Le calcul du SMR n'a pas été effectué dans la cohorte post-56 car l'effectif est très faible ($n = 3$). Plusieurs publications récentes se sont intéressées au risque de leucémie chez les mineurs d'uranium, mais les résultats sont discordants [48, 54, 55]. Ces études ne permettent pas de confirmer une association entre le risque de leucémie et l'exposition cumulée au radon. Parmi ces études, une association

significative a été observée avec la dose équivalente cumulée à la moelle osseuse, dose majoritairement attribuable aux expositions aux poussières d'uranium [54]. Dans notre analyse, la cohorte française des mineurs ne permet pas d'apporter d'éléments de réponse, c'est pourquoi il est important de prolonger la cohorte. De plus, des études supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir réduire l'incertitude des estimations de la dose à l'organe et quantifier l'impact de ces incertitudes dans l'estimation de la relation dose-risque.

VII.3.3.5 Cancer du poumon

L'excès de mortalité par cancer du poumon observé dans la cohorte totale persiste dans la cohorte post-56 malgré le faible nombre de décès par cancer du poumon (SMR = 1,30 ; IC_{95 %} : 1,01-1,65 ; n = 66). Une tendance positive significative est observée pour l'exposition cumulée au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium ($p < 0,001$).

Cette analyse confirme l'existence d'un excès de risque relatif de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon. L'ERR associé à l'exposition cumulée au radon est de l'ordre de 2,05 % par WLM, ce qui est nettement plus élevé que dans la cohorte totale. Ce résultat est très proche de celui observé dans la cohorte totale avec la fenêtre de période d'exposition supérieure à 1955. L'analyse détaillée des facteurs modifiants confirme les résultats observés dans la cohorte totale et suggère l'importance de considérer la pénibilité de l'emploi dans les analyses futures.

L'analyse de la cohorte post-56 confirme la persistance d'une association significative entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon, même à de très faibles niveaux d'exposition.

CHAPITRE VIII: CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse ont permis de contribuer à améliorer les connaissances en matière d'estimation des risques radio-induits aux faibles débits de dose.

Cette thèse avait comme premier objectif de prolonger le suivi de la cohorte française des mineurs d'uranium jusqu'en 1999. Ce travail de thèse a permis d'augmenter la puissance de l'étude et d'améliorer la qualité des données d'exposition afin d'estimer plus précisément la relation exposition-risque.

Le deuxième objectif de cette thèse était d'effectuer une analyse du risque de décès et d'estimer la relation exposition-risque pour certaines pathologies au sein de la cohorte. Ainsi, cette analyse a permis de confirmer l'excès de mortalité par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon. Au-delà de ce résultat, cette analyse a mis en évidence une association avec l'exposition au radon pour de faibles niveaux d'exposition, et plus particulièrement avec une exposition cumulée moyenne de 17 WLM. Ces résultats apportent des éléments supplémentaires pour estimer le risque associé à l'exposition cumulée au radon en population générale car les

niveaux d'exposition cumulés moyens retrouvés dans la cohorte post-56 sont très proches de ceux retrouvés dans les habitations. Ainsi, une exposition cumulée de 17 WLM correspond à une concentration de radon dans l'habitat de 200 Bq.m^{-3} durant 20 ans.

La prise en compte des facteurs modifiants dans l'analyse de la relation exposition-risque a permis de considérer des facteurs, tels que le type de mine, la localisation et la pénibilité du travail, qui n'ont jamais été étudiés que ce soit lors des analyses antérieures ou dans les analyses référencées dans la littérature. Les résultats mis en évidence suggèrent l'importance de considérer la pénibilité de l'emploi dans les analyses futures. Si ces résultats se confirment dans le futur, il serait intéressant de les prendre en compte lors des prochaines analyses.

La thèse avait également pour objectif d'analyser non seulement le risque de cancer du poumon, mais également de nombreuses autres causes de décès. Ainsi, l'analyse de mortalité a aussi permis de mettre en évidence un excès de mortalité par cancer du rein. Il est intéressant de noter que cet excès n'avait jamais été identifié dans les analyses antérieures. Ainsi, ce résultat montre qu'il est important de suivre des populations de travailleurs, et plus largement les cohortes, sur de longues années car l'émergence de nouvelles pathologies peut apparaître plus tardivement. De plus, un excès significatif de décès par tumeur du système nerveux central a été observé dans la cohorte post-56.

Cette thèse avait pour dernier objectif d'analyser la mortalité en prenant en compte des expositions multiples aux rayonnements ionisants. Cette analyse a permis de mettre en évidence une forte colinéarité entre ces trois expositions (radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium), ce qui limite la capacité d'estimation

des effets propres de chaque exposition dans l'estimation de la relation exposition-risque. L'estimation de la dose à l'organe reçue par chacune de ces expositions permettrait de pallier ce phénomène. Notons que le projet européen Alpha-Risk, intégrant la cohorte des mineurs allemands, tchèques et français, a pour objectif de calculer la dose à différents organes afin d'estimer le risque de décès associé la dose globale due aux trois expositions [100].

Au vu de ces résultats, il paraît intéressant de prolonger le suivi de cette cohorte. En effet, cette population de travailleurs est encore jeune, avec 80 % de la population vivante à la date de point. La prolongation du suivi de la cohorte devrait permettre d'apporter des éléments de réponse concernant l'excès de mortalité par cancer du rein et tumeur du système nerveux central ; excès mis en évidence durant la thèse. De plus, la prolongation du suivi permettrait d'analyser plus précisément la relation-exposition risque à de faibles niveaux d'exposition, et les effets modifiants des facteurs dépendants du temps tels que l'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition.

Enfin, ces résultats pourraient avoir des implications concrètes dans le domaine de la santé au travail et de la radioprotection, à l'heure où la production d'uranium ne cesse de progresser dans le monde, entraînant l'ouverture de nouvelles mines d'uranium. Les niveaux d'exposition au radon dans notre étude étant relativement faibles, il serait intéressant d'estimer le risque vie entière des mineurs travaillant dans les mines d'uranium en activité actuellement à partir de nos résultats. De tels estimateurs de risque pourraient servir de base à d'éventuelles évolutions de la radioprotection dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] UNSCEAR (2000) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the general Assembly, with Annexes New York: United Nations
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC) (1988) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Manmade Fibres and Radon. France: International Agency for research on Cancer
- [3] Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. (2005) Residential radon and risk of lung cancer. A combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 16:137-45
- [4] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330(7485):223-7
- [5] Lubin JH, Wang JZ, Boice J (2004) Risk of lung cancer and residential radon in China : pooled results of two studies. *Int J Cancer* 109:132-7
- [6] Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, et al. (2007) Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res* 168(4):404-8
- [7] Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K, Holm LE (1999) Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res* 152(2):190-5
- [8] Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB (2003) Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(24):1 3761-6
- [9] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (2005) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII Phase 2: Washington DC: National Academy Press
- [10] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160(4):381-407
- [11] Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. (2007) The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167(4):396-416
- [12] Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, Epifanova S, Degteva M, Preston D, et al. (2007) Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *International journal of epidemiology* 36(5):1038-46
- [13] ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 37 (2-4)
- [14] Rannou A, Aubert B, Scanniff P (Mars 2006) Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses Rapport DRPH/SER 2006-02 (<http://www.irsn.org>)
- [15] UNSCEAR (1993) Sources and effects of ionising radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1993 Report to the general Assembly, with annexes New York: United Nations
- [16] Métivier H, Robé MC (1998) Le radon de l'environnement à l'homme. EDP Sciences, Institut de Radioprotection et de sûreté nucléaire

- [17] Committee on Health Risks of Exposure to Radon - National Research Council. (1999) Health effects of exposure to radon (BEIR VI): Washington DC: National Academy Press
- [18] ICRP (1993) Protection against radon 222 and radon 222 at home and at work. ICRP Publication 65 Ann ICRP 23 (2)
- [19] Zettwoog P-R (1981) Radiation hazards in mining: Control, Measurement, and Medical Aspects. State of the art of the art of the alpha individual dosimetry in France. Manuel Gomez ed. International Conference Golden CO (USA)
- [20] Billon S, Morin A, Caer S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, et al. (2005) French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosimetry* 113(3):314-20
- [21] Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung R, Howe GK, E. Kusiak R (1994) Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miners studies. National Institutes of Health, National Cancer Institute ed. Washington,DC: NIH Publication N°94-3644
- [22] Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane R (2007) Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys* 92(2):157-69
- [23] Howe GR (2006) Updated analysis of Eldorado uranium miners' cohort: Part I of the Saskatchewan uranium miners' cohort study. Columbia University, New York, NY 10033, USA
- [24] Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A (2006) Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 95(9):1280-7
- [25] Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. (2008) Mortality risk in the French cohort of uranium miners : extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med* 65(9):597-604
- [26] Tomasek L, Zarska H (2004) Lung cancer risk among Czech tin and uranium miners--comparison of lifetime detriment. *Neoplasma* 51(4):255-60
- [27] Veiga LH, Amaral EC, Colin D, Koifman S (2006) A retrospective mortality study of workers exposed to radon in a Brazilian underground coal mine. *Radiat Environ Biophys* 45(2):125-34
- [28] Apostolova D. A cohort study of lung cancer mortality of uranium miners in southern Bulgaria (Town Bansko). *International conference on low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control (IAEA)*. Seville 1997.
- [29] Skowronek J, Zemla B (2003) Epidemiology of lung and larynx cancers in coal mines in Upper Silesia--preliminary results. *Health Phys* 85(3):365-70
- [30] Saurov MM, Gneusheva GI (2004) Working conditions, dust and radiation situation and broncho-pulmonary diseases of iron-uranium miners. *Medical Radiology and Radiation Safety* 49(1):5-13
- [31] Wen JA, Jiang RY, Chang WQ, Gao ZD, Sun YC, Yu L, et al. (2004) Study on mortality of a cohort miners in Jiangxi province during 1958-2001. *Radiat Prot Bulletin* 24(6):14-8
- [32] Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169:125-37
- [33] Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B (2002) Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 22(3A):A101-6
- [34] Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, Billon S, Brueske-Hohlfed I, Collier C, et al. (2003) Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure

rate: Synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000-July 2003 Contract FIGH-CT 1999-00013, European Commission, Brussels

[35] Radford EP, ST Clair Renard KG (1984) Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. *N Engl J Med* 310(23):1485-94

[36] Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. (1992) Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 339(8804):1268-78

[37] Qiao YL, Taylor PR, Yao SX, Schatzkin A, Mao BL, Lubin J, et al. (1989) Relation of radon exposure and tobacco use to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Am J Ind Med* 16(5):511-21

[38] Lubin JH, Qiao YL, Taylor PR, Yao SX, Schatzkin A, Mao BL, et al. (1990) Quantitative evaluation of the radon and lung cancer association in a case control study of Chinese tin miners. *Cancer research* 50(1):174-80

[39] Bruske-Hohlfeld I, Rosario AS, Wolke G, Heinrich J, Kreuzer M, Kreienbrock L, et al. (2006) Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys* 90(3):208-16

[40] L'Abbe KA, Howe GR, Burch JD, Miller AB, Abbatt J, Band P, et al. (1991) Radon exposure, cigarette smoking, and other mining experience in the beaverlodge uranium miners cohort. *Health Phys* 60(4):489-95

[41] Yao SX, Lubin JH, Qiao YL, Boice JD, Jr., Li JY, Cai SK, et al. (1994) Exposure to radon progeny, tobacco use and lung cancer in a case-control study in southern China. *Radiat Res* 138(3):326-36

[42] Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B, et al. (2007) Lung cancer risk, exposure to radon and smoking in case-control study of French uranium miners. *Health Phys* 92(4):371-8

[43] Taeger D, Fritsch A, Wiethège T, Johnen G, Eisenmenger A, Wesch H, et al. (2006) Role of Exposure to Radon and Silicosis on the Cell Type of Lung Carcinoma in German Uranium Miners. *Cancer* 106(4):881-9

[44] Tomasek L, Placek V (1999) Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. *Radiat Res* 152(6 Suppl):S59-63

[45] Saccomanno G, Archer V, Saunders R, James L, Beeson WL (1964) Lung cancer of uranium miners. *Health Phys*:1195-201

[46] Kreuzer M, Muller KM, Brachner A, Gerken M, Grosche B, Wiethège T, et al. (2000) Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 89(12):2613-21

[47] International Agency for Research on Cancer (IARC) (2001) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing Radiation, Part 2: Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon, France: World Health Organisation, IARC

[48] Rericha V, Kulich M, Rericha R, Shore DL, Sandler DP (2006) Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 114(6):818-22

[49] Roscoe RJ (1997) An update of mortality from all causes among white uranium miners from the Colorado Plateau Study Group. *Am J Ind Med* 31(2):211-22

[50] Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. (1995) Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 87(5):378-84

- [51] Tomasek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V, Kunz E (1993) Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet* 341(8850):919-23
- [52] Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J, Muller J (1993) Mortality from stomach cancer in Ontario miners. *Br J Ind Med* 50(2):117-26
- [53] Kendall GM, Smith TJ (2002) Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 22(4):389-406
- [54] Tomasek L, Malatova I. Leukaemia and lymphoma among czech uranium miners. Proceedings of the 2nd European International Radiation Protection Association (IRPA); May 2006; Paris: P-044; May 2006.
- [55] Mohner M, Lindtner M, Otten H, Gille HG (2006) Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. *Am J Ind Med* 49(4):238-48
- [56] Villeneuve PJ, Morrison HI (1997) Coronary heart disease mortality among Newfoundland fluorspar miners. *Scand J Work Environ Health* 23(3):221-6
- [57] Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B (2006) Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946-1998. *Radiat Environ Biophys* 45(3):159-66
- [58] Xuan XZ, Lubin JH, Li JY, Yang LF, Luo AS, Lan Y, et al. (1993) A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. *Health Phys* 64(2):120-31
- [59] Villeneuve PJ, Lane RS, Morrison HI (2007) Coronary heart disease mortality and radon exposure in the Newfoundland fluorspar miners' cohort. *Radiat Environ Biophys* 46(3):159-66
- [60] Blot WJ, Xu ZY, Boice JD, Jr., Zhao DZ, Stone BJ, Sun J, et al. (1990) Indoor radon and lung cancer in China. *J Natl Cancer Inst* 82(12):1025-30
- [61] Pershagen G, Liang ZH, Hrubec Z, Svensson C, Boice JD, Jr. (1992) Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys* 63(2):179-86
- [62] Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, et al. (1994) Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 330(3):159-64
- [63] Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, et al. (1994) Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* 140(4):310-22
- [64] Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J, Boice JD, Jr. (1994) Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 86(24):1829-37
- [65] Auvinen A, Makelainen I, Hakama M, Castren O, Pukkala E, Reisbacka H, et al. (1996) Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst* 88(14):966-72
- [66] Ruostenoja E, Makelainen I, Rytomaa T, Hakulinen T, Hakama M (1996) Radon and lung cancer in Finland. *Health Phys* 71(2):185-9
- [67] Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, et al. (1998) Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer* 78(3):394-408
- [68] Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. (2000) Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 151(11):1091-102
- [69] Baysson H, Tirmarche M, Tymen G (2005) Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon : les résultats d'une étude épidémiologique menée en France. *Rev Mal Respir* 22:587-94

- [70] Forastiere F, Valesini S, Arca M, Magliola ME, Michelozzi P, Tasco C (1985) Lung cancer and natural radiation in an Italian province. *Sci Total Environ* 45:519-26
- [71] Haynes R (1988) The distribution of domestic radon concentrations and lung cancer mortality in England and Wales. *Radiat Prot Dosim* 25:93-6
- [72] Elding C, Comba O, Axelson O, Flodum U (1982) Effects of low-dose radiation - a correlation study. *Scand J Work Environ Health* 8:59-64
- [73] Dousset M, Jammet H (1985) Comparison of cancer mortality in Limousin and Poitou-Charentes. *Radioprotection* 20:61-7
- [74] Létourneau E, Mao Y, McGregor RG, Semenciw R, Smith M, Wigle D (1983) Lung cancer mortality and indoor radon concentrations in 18 Canadian cities. In: *Proceedings of the sixteenth midyear topical meeting of the health physics society; Albuquerque, NM*
- [75] Stranden E (1987) Radon 222 in Norwegian dwellings. In: Hopke PK ed *Radon and its decay products: Occurrence, properties, and health effects* Washington, DC: American Chemical Society 70-83
- [76] Ruosteenoja E (1991) Indoor radon and risk of lung cancer: an epidemiological study in Finland. Helsinki, Finland: Finnish Center for Radiation and Nuclear Safety, report STUK-A99
- [77] Hofman W, Katz R, Zhang CX (1985) Lung cancer incidence in a Chinese high background area - epidemiological results and theoretical interpretation. *Sci Total Environ* 45:527-34
- [78] Fleischer RL (1986) A possible association between lung cancer and geological outcrop. *Health Phys* 50(6):171-5
- [79] Hess CT, Weiffenbach CV (1983) Environmental radon and cancer correlations in Maine. *Health Phys* 45(2):339-48
- [80] Archer VE (1987) Association of lung cancer mortality with precambrian granite. *Arch Environ Health* 42(2):87-91
- [81] Cohen BL (1990) A test of linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis. *Environ Res* 53(2):193-220
- [82] Vonstille W, Sacarello H (1990) Radon and cancer: Florida study finds no evidence of increased risk. *J Environ Health* 94:61-5
- [83] Evrard AS, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, et al. (2006) Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using a Geographic Zoning based on Gaseous Release Dose Estimates *Br J Cancer* 94:1342-7.
- [84] Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, et al. (2006) Childhood leukemia incidence and exposure to Indoor radon, terrestrial and cosmic gamma Radiation. *Health Phys* 90:569-79
- [85] Laurier D, Valenty M, Tirmarche M (2001) Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 81(3):272-88
- [86] Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, et al. (2008) Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 19(4):536-43
- [87] Laurier D, Vacquier B, Leuraud K, Caër S, Acker A, Tirmarche M (15 mai 2007) Risques associés au radon: l'apport des études de mineurs. *BEH N°18-19*:146-8
- [88] Goldberg M, Luce D (2001) Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences. *Rev Epidemiol Santé Publique* 49(5):477-92

- [89] Choi BC (1992) Definition, sources, magnitude, effect modifiers, and strategies of reduction of the healthy worker effect. *J Occup Med* 34(10):979-88
- [90] Li C, Sung FC (1999) A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med* 49:225-9
- [91] Baillargeon J (2001) Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med* 16(2):359-66
- [92] Kunst AE, Groenhof F, Borgan JK, Costa G, Desplanques G, Faggiano F (1998) Socio-economic inequalities in mortality. Methodological problems illustrated with three examples from Europe. *Rev Epidemiol Sante Publique* 46:467-79
- [93] Gilbert ES (1982) Some confounding factors in the study of mortality and occupational exposures. *Am J Epidemiol* 116(1):177-88
- [94] Lefebvre V (2005) Médecine de l'atome. L'histoire de la santé au travail au CEA et à la COGEMA. Paris, Le Cherche Midi/Public Histoire
- [95] CEA (1985) L'industrie minière française de l'uranium. Commissariat à l'énergie atomique
- [96] Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P (1993) Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer* 67(5):1090-7
- [97] Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Gelas JM, Richard P, Poveda S (1999) Etude de la mortalité par cancer dans la cohorte des mineurs d'uranium français. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (Fontenay-aux-Roses) Note technique SEGR/LEADS/99-63
- [98] Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S, et al. (2004) An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 19(2):139-46
- [99] Lubin JH, Tomasek L, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, et al. (1997) Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. *Radiat Res* 147(2):126-34
- [100] European Commission (2006) Alpha-Risk: risks related to internal and external exposures. In Euratom Research Projects and Training Activities. ISBN 92-79-00064-0.EUR21229.
http://europa.eu.int/comm/research/energy/pdf/nuclear_fission_2_en.pdf (Volume 1).
- [101] Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, Billon S, Brueske-Hohlfeld I, Collier C, et al. (Oct 2003) Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000- July 2003. Contract FIGH-CT1999-0013, Brussels, Belgium : European Commission DG XII
- [102] Tirmarche M, Grosche B, Laurier D, Moenher M, Muirhead C, L T (Dec 1999) Uranium miners studies in Europe. Final report in the frame of the European contract n° FI4-CT95-0031, period 1996-1999. Brussels, Belgium : European Commission DG XII
- [103] Pradel J (1981) Compte-Rendu de la réunion des 10 et 11 août 1981 sur la détermination des doses à affecter aux agents de 1946 à 1955 dans le cadre de l'étude épidémiologique. Note CEA/IPSN/DPr/STEP/81-2699
- [104] Bernhard S, Pradel J, Tirmarche M, Zettwoog P (1992) Bilan et enseignement de la radioprotection dans les mines d'uranium depuis 45 ans (1948-1992). *Revue Générale Nucléaire* 6:491-7
- [105] Billon S, Caër S, Laurier D (2004) Discordance sur la dosimétrie de 1995. Cohorte française des mineurs d'uranium. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Note technique SRBE/LEPID/04-964

- [106] Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical methods in cancer research. vol II - The design and analysis of cohort studies*. IARC Scientific Publications 82
- [107] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, et al. (1993) *Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Paris, Editions INSERM
- [108] Salvan A, Stayner L, Steenland K, Smith R (1995) Selecting an Exposure Lag Period. *Epidemiology* 6(4):387-90
- [109] Hornung RW (2001) Health effects in underground uranium miners. *Occup Med* 16(2):331-44
- [110] Tirmarche M, Raphalen A, Chameaud J (1992) Epidemiological study of French uranium miners. *Cancer Detect Prev* 16(3):169-72
- [111] Bouvier-Colle MH (1986) Mortalité et profession : problème théoriques et illustration concrète. *Rev Epidemiol Santé Publique* 34:269-79
- [112] Rogel A, Carré N, Amoros E, Bonnet-Belfais M, Goldberg M, Imbernon E, et al. (2005) Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med* 47:72-82
- [113] Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, et al. (2007) External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* 64:694-700
- [114] Valenty M, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D, Gelas JM, Quesne B (2003) Causes de décès des travailleurs actifs de la COGEMA, 1980-1995. *Rev Epidemiol Santé Publique* 51(5):461-8
- [115] Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M (2005) Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 31(6):450-8
- [116] Ross MH, Murray J (2004) Occupational respiratory disease in mining. *Occup Med (Lond)* 54(5):304-10
- [117] Moore LE, Wilson RT, Campleman SL (2005) Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 23(3):240-55
- [118] Masse JP, Morlier M, Morin J, Chameaud P, Bredon J, Lafuma. (1992) Animals exposed to Radon
Radiat Prot Dosimetry 45:603-9
- [119] Cross FT, Buschbom RL, Dagle GE, Gideon KM, Gies RA, Gilbert ES (1990) Inhalation hazards to uranium miners. PNL-7200: Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1989 to the DOE Office of Energy Research, Part 1, Biomedical Sciences
- [120] Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM (2004) Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occup Environ Med* 61(1):57-64
- [121] Waxweiler RJ, Archer VE, Roscoe RJ, Watanabe A, Thun MJ (1983) Mortality patterns a retrospective cohort of uranium mill workers. *Epidemiology applied to Health Physics* Proceeding of the Sixteenth Midyear Topical Meeting of the Health Physics society:428-35
- [122] McDonald JC, McDonald AD, Hughes JM, Rando RJ, Weill H (2005) Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update. *Ann Occup Hyg* 49(5):367-73
- [123] Steenland K, Brown D (1995) Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med* 27(2):217-29
- [124] Tomášek L (2002) Czech miner studies of lung cancer risk from radon. *J Radiol Prot* 22(3A):A107-12

- [125] Luebeck EG, Heidenreich WF, Hazelton WD, Paretzke HG, Moolgavkar SH (1999) Biologically based analysis of the data for the Colorado uranium miners cohort: age, dose and dose-rate effects. *Radiat Res* 152(4):339-51
- [126] Howe GR, Nair RC, Newcombe HB, Miller AB, Burch JD, Abbatt JD (1987) Lung cancer mortality (1950-80) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Port Radium uranium mine: possible modification of risk by exposure rate. *J Natl Cancer Inst* 79(6):1255-60
- [127] Morrison HI, Villeneuve PJ, Lubin JH, Schaubel DE (1998) Radon-progeny exposure and lung cancer risk in a cohort of Newfoundland fluorspar miners. *Radiat Res* 150(1):58-65
- [128] International Agency for Research on Cancer (IARC) (2004) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: ed. France: World Health Organisation, IARC
- [129] Lesage M (2006) Etude de la mortalité par cancer du cerveau chez les mineurs français d'uranium. Rapport de stage de L3 (licence génie Informatique et Statistique) Université de Bretagne Sud DRPH/SRBE 2006-04

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche dosimétrique individuelle des expositions mensuelles au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma p. 154

Annexe 2 : Préleveur individuel : système individuel de dosimétrie intégrée p. 155

Annexe 3 : Estimation des différents facteurs de variation étudiés au cours du temps pour un individu type (effectuée à l'aide du logiciel Epicure) p. 157

Annexe 4 : Publications produites durant cette thèse p. 158

Annexe 1 : Fiche dosimétrique individuelle des expositions mensuelles au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma

C. E. A.		FICHE INDIVIDUELLE				STEP	
N° MATRICULE	NOM - PRÉNOMS			N° DOSIMÉTRIE	DIVISION		
1674	ROBERT			10798	LA CROUZILLE		
ANNÉE	IRRADIATIONS					SILICOSE	
1969	IRRADIATIONS (MILLIREMS)	DOSES POSTES				TYPE CHANT.	INDICE KONIOT.
		IRRADIATIONS	RADON	POUSSIÈRES	CUMUL		
Janvier	130	2,60	10,04	1,61	14,25	3A	2,9
Février	130	2,60	8,66	1,89	13,15	3A	2,9
Mars	130	2,60	20,53	3,30	26,43	3A	2,9
1 ^{er} TRIMESTRE	390				53,83		
Avril	130	2,60	19,68	2,20	24,48	3A	2,9
Mai			11,29	2,20	13,49	3A	2,9
Juin	130	2,60	14,66	0,63	17,89	3A	2,9
2 ^e TRIMESTRE	260				55,86		
Juillet			33,22	0,75	33,97	3A	2,9
Août	180	3,60			3,60		
Septembre			15,05	1,54	16,60	3A	2,9
3 ^e TRIMESTRE	180				54,17		
Octobre							
Novembre							
Décembre							
4 ^e TRIMESTRE							
Année							
		A	B	C			
DOSES MOYENNES ANNUELLES		IRRADIATIONS A/15000	RADON B/264	POUSSIÈRES C/264	CUMUL		

Annexe 2 : Préleveur individuel : système individuel de dosimétrie intégrée

**CENTRE DE
RADIO PROTECTION
DANS LES MINES**

GROUPE 

**SYSTÈME INTÉGRÉ DE DOSIMÉTRIE
PRÉLEVEUR INDIVIDUEL**

**INTEGRATED SYSTEM FOR DOSIMETRY
INDIVIDUAL SAMPLER**



ASSISTANCE TECHNIQUE : **CRPM**
Laboratoire d'Instrumentation Minière
Fanay, Saint-Sylvestre, 87240 AMBAZAC - FRANCE

TÉL. (16) 55.71.02.79
TÉLÉFAX (16) 55.71.02.70
TÉLEX 580061

TYPE

Appareil individuel de prélèvement d'air.

DESCRIPTION

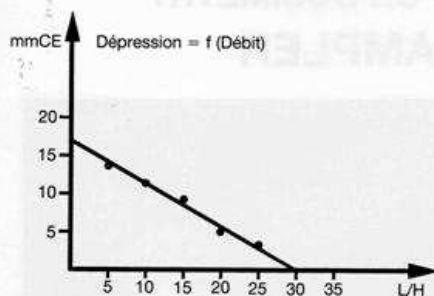
Associé à la tête de mesure, cet appareil constitue le dosimètre individuel.

Il est constitué :

- d'une pompe centrifuge entraînée par un moteur à courant continu;
- d'un module électronique rassemblant :
 - une batterie Cadmium Nickel, 1,2 V - 1,2 Ah;
 - un chargeur à courant constant (I = 120 mA) alimenté par induction par l'alvéole de charge;
 - une diode électroluminescente allumée pendant la charge de la batterie;
 - un commutateur contrôlant le fonctionnement du moteur (moteur arrêté dans l'alvéole de charge, en fonctionnement hors alvéole);
 - un aimant commandant la mise en service du chargeur;
- le tout est assemblé dans un boîtier moulé en polycarbonate comportant un passant pour le ceinturon;
- la tête de mesure est protégée par un couvercle fixé par 2 clous cannelés;
- l'étanchéité entre la pompe et la tête est assurée par un joint triangulaire.

CARACTÉRISTIQUES

Débit de prélèvement : donné par la courbe ci-dessous.



- Autonomie : supérieure à 10 heures.
- Temps de recharge de la batterie : 14 heures.
- Dimensions : 94 x 79 x 63 mm.
- Masse : 230 g (sans la tête de mesure).
- Température d'utilisation : — 10 °C à 45 °C.
- Humidité relative : 0 à 100 % HR protégé contre les jets d'eau (Indice de protection : IP 556).

L'appareil, en version spéciale a reçu l'agrément CENELEC n° 86-7018, daté du 21-8-1986, pour utilisation en mine grisouteuse.

UTILISATION

En début de poste de travail, le préleveur est extrait de son alvéole de charge. Le prélèvement démarre alors automatiquement.

L'appareil est prévu pour être fixé au ceinturon.

En fin de poste, l'appareil est replacé dans l'alvéole de charge. Il doit y être enfoncé jusqu'à l'allumage de la diode électroluminescente. Le prélèvement s'arrête alors automatiquement.

Le contrôle du fonctionnement correct de l'appareil est assuré périodiquement par mesure du débit au moyen d'une cloche de mesure spécialisée.

PRÉSENTATION

L'appareil est fourni avec :

- un couvercle de protection;
- 2 clous de fixation du couvercle;
- 2 joints triangulaires d'étanchéité;
- 1 notice technique.

Le CRPM, dans sa politique d'amélioration de la qualité de ses produits, se réserve le droit d'en modifier les caractéristiques sans préavis.

TYPE

Individual air-sampling equipment.

DESCRIPTION

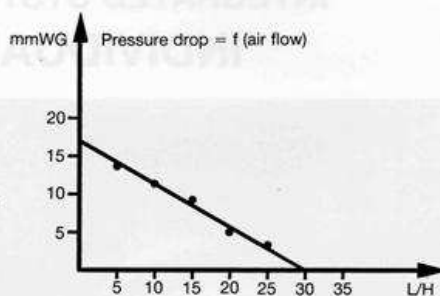
In conjunction with a measuring head this equipment constitutes an individual dosimeter.

It comprises:

- a centrifuge pump driven by a dc motor;
- an electronic module embodying:
 - a nickel-cadmium battery, 1.2 V; 1.2 Ah;
 - a constant-current charger (I = 120 mA) energized by means of induction by the charging cell;
 - a switch controlling the motor operation (the motor is stopped inside the charging cell and starts when outside the cell);
 - a light-emitting diode illuminated when the battery is charging;
 - a magnet controlling the start-up of the charger;
- the system is housed in a moulded polycarbonate box with a loop for the belt;
- the measuring head is protected by a cover retained by 2 fluted nails;
- the sealing between the pump and the head is effected by a triangular gasket.

CHARACTERISTICS

Sampling flow : see curve below.



- Operating time: over 10 hours.
- Battery recharging time: 14 hours.
- Dimensions: 94 x 79 x 63 mm.
- Weight: 230 g (excluding measuring head).
- Operating temperature: — 10 °C to 45 °C.
- Relative humidity: 0 to 100 % RH, protected against water jet (Protection index: PI 556).

A special version of the equipment has received approval under CENELEC n° 86-7018 dated 21-8-1986 for use in damp fired mines.

USE

At the start of the working shift the sampler is removed from its charging cell. The sampling operation starts automatically.

The instrument is designed for attachment to the carrier's belt.

After use the equipment is replaced in the charging cell. It must be firmly pushed until the light-emitting diode lights up. Sampling is then automatically stopped.

A check on the correct operation of the equipment is periodically effected by flow measurement by means of a special drag cup.

SUPPLY

The equipment is supplied with:

- a protective cover;
- 2 nails for fixing the cover;
- 2 triangular sealing joints;
- 1 operation and maintenance manual.

The CRPM, in line with its policy of continuous products improvement reserves the right to modify the specifications without notice.

Annexe 3 : Estimation des différents facteurs de variation étudiés au cours du temps pour un individu type (effectuée à l'aide du logiciel Epicure)

Evènement	Jour	Mois	Année	Age atteint	Pers.-année	Nombre de mois employés	Durée d'emploi (années)	Expo annuelle au radon (WLM)	Expo cumulée au radon*	Débit d'expo* (WL)	Durée de l'expo* (années)	Age à la première expo	Age à la dernière expo	Délai depuis la première exposition (années)	Délai depuis la dernière exposition (années)	Exposition cumulée au radon*				
																Avant l'âge de 30 ans	Depuis l'âge de 30 ans	Délai depuis l'expo de 5 à 14 années passées	Délai depuis l'expo de 15 à 24 années passées	Délai depuis l'expo au-delà 25 ans
Naissance	8	4	1918																	
Embauché	16	12	1953			1,0														
Entrée dans cohorte	16	12	1954	36,7	0,04	11,0	1,09	55,0	0,0	0	0	35,7	43,2	1,0	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	0
			1955	37,2	1,0	11,0	2,09	55,0	0,0	0	0	35,7	43,2	1,5	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
			1956	38,2	1,0	11,0	3,09	3,4	0,0	0	0	35,7	43,2	2,5	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
			1957	39,2	1,0	11,0	4,09	3,4	0,0	0	0	35,7	43,2	3,5	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
			1958	40,3	1,0	11,0	5,09	3,3	0,0	0	0	35,7	43,2	4,6	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
			1959	41,2	1,0	11,0	6,09	4,5	55,0	4,5833	1	35,7	43,2	5,5	0,0	0,00	55,0	55,0	0,0	0,0
			1960	42,2	1,0	11,0	7,09	5,0	110,0	4,7826	2	35,7	43,2	6,5	0,0	0,00	110,0	110,0	0,0	0,0
			1961	43,2	1,0	11,0	8,09	3,6	113,4	3,3347	3	35,7	43,2	7,5	0,0	0,00	113,4	113,4	0,0	0,0
			1962	44,2	1,0	11,0	9,09	0,0	116,8	2,5947	4	35,7	43,2	8,5	1,0	0,00	116,8	116,8	0,0	0,0
Fin d'emploi	5	6	1963	45,3	1,0	6,0	9,64	120,0	2,1436	5	35,7	43,2	9,6	2,1	0,00	120,0	120,0	0,0	0,0	
			1964	46,2	1,0		9,64	124,5	1,8583	6	35,7	43,2	10,5	3,0	0,00	124,5	124,5	0,0	0,0	
			1965	47,2	1,0		9,64	129,5	1,6607	7	35,7	43,2	11,5	4,0	0,00	129,5	129,5	0,0	0,0	
			1966	48,2	1,0		9,64	133,1	1,4959	8	35,7	43,2	12,5	5,0	0,00	133,1	133,1	0,0	0,0	
			1967	49,2	1,0		9,64	133,1	1,3314	8	35,7	43,2	13,5	6,0	0,00	133,1	133,1	0,0	0,0	
			1968	50,3	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	14,6	7,1	0,00	133,1	133,1	0,0	0,0	
			1969	51,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	15,5	8,0	0,00	133,1	78,1	55,0	0,0	
			1970	52,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	16,5	9,0	0,00	133,1	23,1	110,0	0,0	
			1971	53,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	17,5	10,0	0,00	133,1	19,8	113,4	0,0	
			1972	54,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	18,5	11,0	0,00	133,1	16,4	116,8	0,0	
			1973	55,3	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	19,6	12,1	0,00	133,1	39,3	120,0	0,0	
			1974	56,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	20,5	13,0	0,00	133,1	8,6	124,5	0,0	
			1975	57,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	21,5	14,0	0,00	133,1	3,6	129,5	0,0	
			1976	58,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	22,5	15,0	0,00	133,1	0,0	133,1	0,0	
			1977	59,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	23,5	16,0	0,00	133,1	0,0	133,1	0,0	
			1978	60,3	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	24,6	17,1	0,00	133,1	0,0	133,1	0,0	
			1979	61,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	25,5	18,0	0,00	133,1	0,0	78,1	55,0	
			1980	62,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	26,5	19,0	0,00	133,1	0,0	23,1	110,0	
			1981	63,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	27,5	20,0	0,00	133,1	0,0	19,8	113,4	
			1982	64,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	28,5	21,0	0,00	133,1	0,0	16,4	116,8	
			1983	65,3	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	29,6	22,1	0,00	133,1	0,0	39,3	120,0	
			1984	66,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	30,5	23,0	0,00	133,1	0,0	8,6	124,5	
			1985	67,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	31,5	24,0	0,00	133,1	0,0	3,6	129,5	
			1986	68,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	32,5	25,0	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
			1987	69,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	33,5	26,0	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
			1988	70,3	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	34,6	27,1	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
			1989	71,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	35,5	28,0	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
			1990	72,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	36,5	29,0	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
			1991	73,2	1,0		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	37,5	30,0	0,00	133,1	0,0	0,0	133,1	
Décès	8	4	1992	73,9	0,3		9,64	133,1	1,256	8	35,7	43,2	38,1	30,6	0,00	133,1	0,0	0,0	0,0	

* Application d'un délai de latence de 5 ans

Risques associés au radon : l'apport des études de mineurs

Dominique Laurier (dominique.laurier@irsn.fr)¹, Blandine Vacquier¹, Kleirvi Leuraud¹, Sylvaine Caër², Alain Acker², Margot Tirmarche¹

1 / Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France 2 / Conseil médical Groupe Areva, Paris, France

Résumé / Abstract

Cet article présente les études épidémiologiques effectuées sur des populations de mineurs pour analyser les risques associés à l'exposition au radon. Il recense les données disponibles, en détaillant plus particulièrement l'étude française. Il résume les résultats acquis et présente les questions actuelles. Au total, une quinzaine d'études de cohorte ont été mises en place dans le monde depuis les années 1960, notamment sur des mineurs d'uranium. Ces études ont apporté de nombreux résultats sur le risque de cancer du poumon. Elles ont en particulier permis de quantifier la relation exposition-réponse et de mettre en évidence l'effet de facteurs modifiants de cette relation, tels que l'âge ou le délai depuis l'exposition. Aujourd'hui, la qualité des données dosimétriques individuelles et la possibilité de reconstituer l'ensemble de leur l'historique professionnel font des études de mineurs un complément important aux études conduites en population générale. Les projets de recherche en cours, en particulier au niveau européen, permettront de prendre en compte les expositions multiples présentes dans les mines et d'analyser les risques pour d'autres causes de décès que le cancer du poumon.

Radon-associated risks: contribution from miners studies

This article presents epidemiological studies conducted among populations of miners to analyse the risks associated to radon exposure. It reviews the available data, and details the characteristics of the French cohort of miners. It summarises the obtained results and introduces the current research issues. In all, around fifteen cohort studies on miners, mainly uranium miners, have been performed in the world since the 1960's to analyse the risks associated to radon exposure. These studies have provided many results on the risk of lung cancer. More specifically, they allowed to quantify the exposure-risk relationship, and to demonstrate the importance of modifying factors of this relationship, such as age and time since exposure. Today, the quality of individual dosimetric data and the possibility to reconstruct the miners professional history make these studies a considerably important tool to complement surveys performed in the general population. Ongoing research projects, at the European level in particular, will allow to consider the multiple exposures existing in mines, and to analyse the risks for causes of death other than lung cancer.

Mots clés / Key words

Radon, mineurs, épidémiologie, cancer du poumon, leucémie / Radon, miners, epidemiology, lung cancer, leukaemia

Introduction

Le radon est un gaz radioactif naturellement présent à la surface de la Terre en concentration variable, dépendant de la nature du sol et du degré de confinement des lieux. Des concentrations particulièrement élevées peuvent être rencontrées dans les mines de minerai (étain, uranium, fer). C'est pourquoi des études épidémiologiques sur des populations de mineurs ont été mises en place dès les années 1960 afin d'analyser les risques associés à l'inhalation de radon et de ses descendants radioactifs. Le présent article recense les données aujourd'hui disponibles, en détaillant en particulier les caractéristiques de l'étude française des mineurs d'uranium. Il résume les résultats acquis, en présentant les avantages de ceux-ci et leur complémentarité par rapport à ceux issus des études effectuées en population générale.

Données disponibles

Au total, une quinzaine d'études de cohorte ont été effectuées à travers le monde. Le tableau 1 présente les caractéristiques principales de l'ensemble des données actuellement disponibles. Plusieurs critères vont déterminer l'intérêt de chacune des études pour quantifier l'association entre l'exposition au radon et les risques à long terme, en particulier la taille de la population, la qualité du suivi, la précision des estimations d'exposition ou la

pourcentage d'individus perdus de vue et du pourcentage de causes de décès manquantes. La durée de suivi est également un élément particulièrement important pour analyser l'expression du risque au cours de la vie et l'effet modifiant éventuel de l'âge. La taille des cohortes constitue souvent une limite importante pour l'analyse de risques faibles. Pour contourner cette limite, des analyses conjointes des données de plusieurs études peuvent être mises en place une fois que certains critères de compatibilité ont été vérifiés. Une analyse conjointe a été effectuée à la fin des années 1990 incluant l'ensemble des études comportant des données d'exposition individuelles au radon et permettant l'analyse de la relation exposition-risque. Cette analyse réunit 11 cohortes, et porte au total sur plus de 60 000 mineurs [1,2]. Un nouveau projet d'étude conjointe est en cours au niveau européen, axé sur des populations de mineurs ayant reçu des expositions faibles sur de longues durées et disposant de données de dosimétrie de qualité [3,4].

Cohorte française des mineurs d'uranium

La cohorte française des mineurs d'uranium est conduite en collaboration entre l'IRSN et AREVA NC (ex-Cogema) depuis plus de 20 ans [5]. Elle comporte aujourd'hui 5 086 mineurs qui ont été

employés au moins un an dans le groupe CEA-Cogema depuis 1946. L'exposition annuelle au radon et à ses descendants radioactifs a été enregistrée pour chaque mineur. Le suivi de la mortalité a été complété jusqu'en 1999 et la durée moyenne de suivi est aujourd'hui de plus de 30 ans. Le pourcentage d'individus perdus de vue est faible (<2 %). Par rapport aux autres études de mineurs, la cohorte française présente une des plus longues durées de suivi et repose sur une dosimétrie de très bonne qualité, en particulier pour les années après 1956. Au total, 1 467 décès ont été enregistrés au sein de cette cohorte, dont 159 par cancer du poumon.

L'analyse ne montre pas d'excès de mortalité toutes causes. En revanche, un risque élevé de décès a été observé pour le cancer du poumon, le cancer du rein et la silicose [6]. L'analyse confirme l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon, avec un excès de risque relatif de l'ordre de 0,6 à 0,9 pour 100 WLM [7,8]. Un effort particulier fourni durant ces dernières années a permis de reconstituer la consommation de tabac d'un sous-ensemble des mineurs dans le cadre d'une étude cas-témoins nichée. L'analyse de ces données montre que cette relation persiste après prise en compte du tabagisme [9]. Les recherches se poursuivent dans le

possibilité de contrôler l'effet éventuel de facteurs confondants...

Un intérêt majeur des études de mineurs est de disposer de données individuelles sur l'exposition professionnelle au radon. L'unité d'exposition utilisée dans les mines est le « Working Level Month » (WLM), correspondant au produit de la concentration de radon par la durée de travail. Un WLM est égal à 3,5 mJ.h.m⁻³. La reconstitution de ces expositions au radon repose généralement sur des mesures d'ambiance effectuées dans les mines et sa qualité varie sensiblement selon les études. Durant les 10 dernières années, les travaux effectués sur certaines cohortes ont amélioré la qualité des données, en particulier pour ce qui est de l'historique des expositions professionnelles au radon, mais aussi à d'autres polluants tels que les rayonnements gamma, les poussières de minerai d'uranium ou la silice.

Des différences apparaissent également entre les études pour ce qui est de la qualité du suivi des individus et de la détermination des causes de décès, reflétée respectivement par les critères du

cadre d'un projet de recherche européen regroupant plus de 50 000 mineurs suivis sur plusieurs dizaines d'années et pour lesquels une reconstitution précise des expositions professionnelles a été effectuée [3,4]. Les prochaines analyses permettront de prendre en compte les informations recueillies sur les autres expositions présentes dans les mines [4] (www.alpha-risk.org).

Résultats acquis : exposition au radon et risque de cancer du poumon

Les études épidémiologiques effectuées sur des populations de mineurs montrent de façon concordante un excès de mortalité par cancer du poumon et une augmentation du risque de décès par cancer du poumon associée à l'exposition cumulée au radon durant la vie professionnelle. Cette relation est compatible avec un modèle linéaire (figure 1). La relation estimée chez les mineurs apparaît tout à fait cohérente avec celle obtenue dans le cadre des études menées en population générale sur le risque de cancer du poumon et l'inhalation du radon dans les habitations (figure 2).

Plusieurs auteurs ont mis en évidence des facteurs modifiants de cette relation : le risque associé à une exposition donnée diminue avec l'augmentation de l'âge lors de cette exposition et avec le délai depuis cette exposition [2]. Ces résultats sont illustrés par la figure 3, sur la base des résultats d'une analyse franco-tchèque, reposant sur plus de 10 000 mineurs : après la fin de l'exposition au radon, le risque associé à cette exposition diminue d'un facteur 2 par décennie, et 30 ans après la fin de l'exposition, il redevient très proche du risque d'un individu non exposé. Le délai de latence moyen estimé entre l'exposition au radon et à ses descendants radioactifs et la survenue des décès est de l'ordre de 20 à 25 ans.

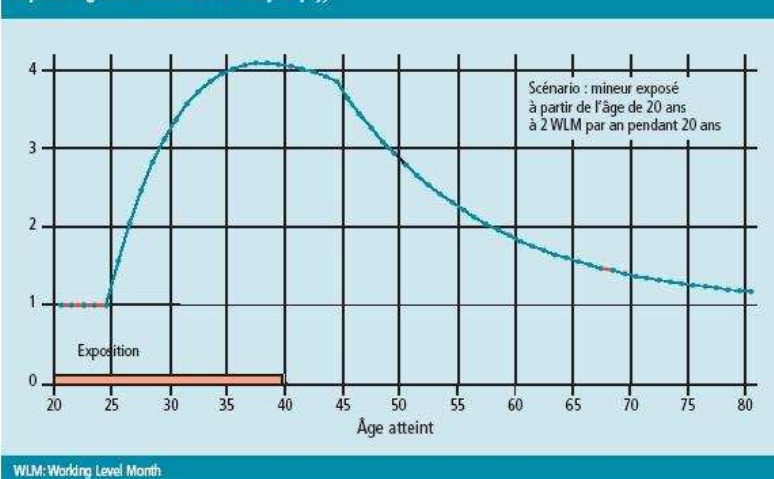
L'analyse conjointe des 11 cohortes avait montré un effet inverse du débit d'exposition : pour une même exposition cumulée, le risque associé était plus élevé si cette exposition était reçue sur une longue durée. Néanmoins, cet effet n'est pas retrouvé lorsque l'analyse exclut les expositions plus élevées [2,3].

Tableau 1. Caractéristiques des études de cohortes de mineurs disponibles en 2006
Table 1. Characteristics of miners cohort studies available in 2006

Nom-localisation	Pays	Type	Nombre de mineurs	Période de suivi	Durée de suivi (années)	Nombre d'années de suivi	Décès par cancer du poumon
Yunnan	Chine	Etain	13 649	1976-87	10	134 842	936
West-Bohemia	Répub. Tchèque	Uranium	9 979	1952-99	26	262 507	922
Colorado	USA	Uranium	3 347	1950-90	26	79 556	334
Ontario	Canada	Uranium	21 346	1955-86	18	300 608	285
Newfoundland	Canada	Fluorspath	1 742	1950-01	34	59 597	191
Malmberget	Suède	Fer	5 487	-	26	32 452	79
New Mexico	USA	Uranium	3 457	1943-85	17	46 800	68
Eldorado *	Canada	Uranium	17 660	1950-99	23	408 477	639
Radium Hill	Australie	Uranium	1 457	1948-87	22	24 138	31
Cea-Cogema	France	Uranium	5 086	1946-99	30	153 063	159
Cornwall	Grande Bretagne	Etain	2 535	1941-89	26	66 920	-
Wismut	Allemagne	Uranium	59 001	1946-98	30	1 801 630	2 388
North-Bohemia	Répub. Tchèque	Etain	2 466	1953-99	27	66 418	205
Hunan	Chine	Uranium	5 285	1970-01	29	155 440	123
Yellow River	Russie	Uranium	2 582	1943-84	28	73 000	101
Total			155 079			> 3 633 196	> 6 382

* Cohorte issue du regroupement de cohortes initialement séparées (Beaverlodge, Port Radium...)

Figure 3. Facteurs modifiants de la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium : effet de l'âge et du délai depuis l'exposition (étude conjointe franco-tchèque [3]) / Figure 3. Modifying factors of the relationship between cumulated radon exposure and lung cancer mortality risk among uranium miners: effects of age and time since exposure (joint French-Czech analysis [3])



Certaines études ont permis, au moins partiellement, de reconstituer le statut tabagique des mineurs. Les résultats actuels indiquent une interaction sub-multiplicative entre le tabac et le radon pour ce qui est du risque de cancer du poumon [2].

Question ouverte : exposition au radon et risque de leucémie

Le seul effet actuellement reconnu de l'inhalation de radon est l'induction de cancer du poumon [10]. Néanmoins, des études dosimétriques indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse [11]. De plus, une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie est régulièrement retrouvée dans les études écologiques en population générale [12,13].

Les études effectuées chez les mineurs jusqu'à la fin des années 90 n'avaient pas conclu à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie [14]. Cependant plusieurs travaux récents

apportent de nouveaux éléments sur ce point. Une étude cas-témoins chez des mineurs d'uranium allemands ne montre pas d'association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie [15]. Une analyse de la cohorte des mineurs d'uranium tchèques indique un excès de décès par leucémie, associé à la durée d'exposition et à la dose à la moelle osseuse. Néanmoins, les auteurs attribuent cette association plus à l'exposition externe aux radiations et à l'inhalation de poussières d'uranium présentes dans les mines qu'au radon [16]. Une autre étude, portant sur des données d'incidence chez les mineurs d'uranium tchèques, a conclu à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie, mais elle ne permettait pas de considérer les autres sources d'exposition présentes dans les mines [17]. En conclusion, l'existence d'un risque de leucémie associé à l'inhalation de radon n'est pas démontrée. Des recherches complémentaires sont nécessaires, en tenant compte de l'ensemble des expositions de ces mineurs, en particulier les différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants.

Figure 1 Relation entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition cumulée au radon chez les mineurs d'uranium [1]
Figure 1 Relationship between cumulated radon exposure and lung cancer mortality risk among miners [1]

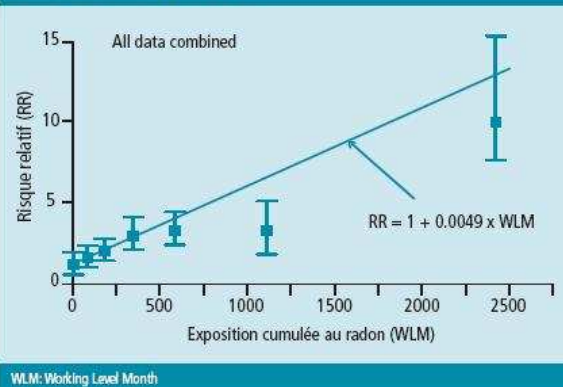
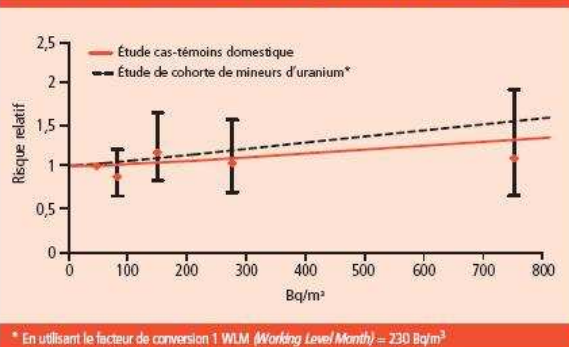


Figure 2 Comparaison des relations entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon obtenues en France dans l'étude de cohorte des mineurs d'uranium et dans l'étude cas-témoins en population générale [18]
Figure 2 Lung cancer risk associated to radon exposure: comparison of the relationships obtained in France from the cohort study of uranium miners and from the case-control study among the general population [18]



Remerciements

Cette étude bénéficie d'un soutien financier de la part d'AREVA-NC et de la Commission Européenne (projet AlphaRisk).

Références

- [1] Lubin J, Boice JD, Edling JC, et al. Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miner studies. National Institute of Health (NCI), 1994.
- [2] National Research Council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. BEIR VI report. Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.
- [3] Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, et al. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000- July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013. Brussels: European Commission DG XII, 2003.
- [4] Alpha-Risk: risks related to internal and external exposures. In Euratom Research Projects and Training Activities (Volume I). ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. Catalogue KI-NA-21229-EN-C, 2006.
- [5] Tirmarche M, Raphaelen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed

to relatively low radon concentrations. Br J Cancer 1993; 67:1090-7.

- [6] Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Radon exposure and mortality risk among French miners cohort: extended follow-up 1946-1999. ISEE-ISEA congress. Paris, Sept 2006.
- [7] Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. J Radiol Prot 2002; 22:A101-6.
- [8] Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, et al. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. Eur J Epidemiol 2004; 19:139-46.
- [9] Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caër S, Quesne B, Laurier D. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. Health physics 2007; 92:371-8.
- [10] International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part II: Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001.
- [11] Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. J Radiol Prot 2002; 22:389-406.

[12] Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. Health Phys 2001; 81:272-88.

- [13] Evrard AS, Hénon D, Billon S, et al. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. Eur J Cancer Prev 2005; 14:147-57.
- [14] Darby SC, Whitley E, Howe GR, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. J Natl Cancer Inst 1995; 87:378-84.
- [15] Möhner M, Lindtner M, Otten H, Gille HG. Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. Am J Ind Med 2006; 49: 238-48.
- [16] Tomasek L, Malatova I. Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners. Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress on Radiation Protection. Paris, May 2006.
- [17] Rericha V, Kulich M, Rericha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. Environ Health Perspect 2006; 114:818-22.
- [18] Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, et al. Indoor Radon and Lung Cancer in France. Epidemiology 2004; 15:709-16.



Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946 1999

B Vacquier, S Caer, A Rogel, M Feurprier, M Tirmarche, C Luccioni, B Quesne, A Acker and D Laurier

Occup. Environ. Med. 2008;65:597-604; originally published online 20 Dec 2007; doi:10.1136/oem.2007.034959

Updated information and services can be found at:
<http://oem.bmj.com/cgi/content/full/65/9/597>

These include:

References

This article cites 30 articles, 6 of which can be accessed free at:
<http://oem.bmj.com/cgi/content/full/65/9/597#BIBL>

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://oem.bmj.com/cgi/eletter-submit/65/9/597>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Notes

To order reprints of this article go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Occupational and Environmental Medicine* go to:
<http://journals.bmj.com/subscriptions/>

Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946–1999

B Vacquier,¹ S Caer,² A Rogel,¹ M Feurprier,¹ M Tirmarche,¹ C Luccioni,³ B Quesne,² A Acker,² D Laurier¹

¹Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire BP17, F92262 Fontenay aux Roses, France; ²AREVA-NC, Paris, France; ³Conservatoire des Arts et Métiers, Paris, France

Correspondence to:
Blandine Vacquier, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, BP17, F92262 Fontenay aux Roses, France; blandine.vacquier@irsn.fr

Accepted 14 December 2007
Published Online First
20 December 2007

ABSTRACT

Objectives: This paper presents the risk of death from lung cancer and from other causes of death for the French cohort of uranium miners through 1999 and estimates associations with radon exposure.

Methods: The cohort includes men employed as uranium miners for at least 1 year between 1946 and 1990. For each miner, vital status and cause of death were obtained from the national registry, and radon exposure was reconstructed for each year. Standardised mortality ratios were computed with national mortality rates as references. Exposure–risk relationships were estimated by Poisson regression, with a linear excess relative risk (ERR) model and a 5-year lag.

Results: The cohort included 5086 miners and 153 063 person-years of exposure. The mean duration of follow-up was 30.1 years. In all 4140 miners exposed to radon, the average cumulative exposure was 36.6 working level months (WLM). There were 1411 deaths of miners <85 years of age. The miners did not differ significantly in overall mortality from the general male population. The analysis confirmed an excess risk of lung cancer death ($n = 159$; SMR = 1.43; 95% CI: 1.22 to 1.68), which increased significantly with cumulative radon exposure (ERR per 100 WLM = 0.71; 95% CI: 0.29 to 1.35). The ERR per unit exposure was much higher after 1955, when the accuracy of exposure measurement improved substantially (ERR per 100 WLM = 2.00; 95% CI: 0.91 to 3.65). A significant excess of kidney cancer deaths was observed ($n = 20$; SMR = 2.0; 95% CI: 1.22 to 3.09), which was not associated with cumulative radon exposure. No excess was observed for other causes of death, except silicosis ($n = 23$; SMR = 7.12; 95% CI: 4.51 to 10.69).

Conclusions: The analysis confirmed the excess risk of death from lung cancer associated with low radon exposure. An excess risk of death from kidney cancer was also observed, apparently not associated with cumulative radon exposure.

Studies began in the 1970s to explore the relationship between exposure to radon and its radioactive decay products and lung cancer risk among cohorts of miners.^{1,2} These studies concluded that cumulative exposure to radon is associated with an increased risk of death from lung cancer. In 1988, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified radon as a known pulmonary carcinogen in humans.³ Several studies have suggested that radon may cause leukaemia, multiple myeloma, pancreas and stomach cancers, and other non-malignant respiratory diseases, as well as lung cancer.^{4–6} Previous analysis of the French cohort of uranium miners observed excess deaths

from lung cancer, laryngeal cancer and respiratory diseases.^{9,10} Nonetheless, the only significant positive association reported for any cause of mortality and cumulative radon exposure is for lung cancer.

The French cohort is one of the few published uranium miner cohorts that has undergone long-term exposure to low levels of radon, similar to household exposure.¹¹ Consequently, data from this cohort are particularly well suited for use in estimating the risks of such exposure. Recently, we analysed mortality including 5 additional years of follow-up, through 1999, and estimated the association with radon exposure and occupational characteristics for several categories of causes of death. The aim of this study is to place the risk of lung cancer in the context of the overall mortality. This paper presents the risk of death from lung cancer and from all other causes of death for the French cohort of uranium miners through 1999 and estimates associations with radon exposure.

METHODS

Description of mines

Uranium mining in France started in 1946 with exploratory operations that continued through 1948, when the Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) began extensive extraction. Mines were located mainly in four regions of France: Limousin, Vendée, Forez and Hérault. Since 1976, the Compagnie Générale des Matières Nucléaires (COGEMA) has operated the mines. Mining and milling at these sites ended in 2001.

Study population

The initial cohort of French uranium miners included 1785 miners who first began working underground between 1946 and 1972 and had at least 2 years of radon exposure. They were followed up to the end of 1985.⁹ These miners worked underground. The cohort was expanded to include individuals employed as uranium miners for at least 1 year between 1946 and 1990 at CEA or COGEMA, working at the surface or underground and with no restriction on the duration of exposure. This enlarged group comprised 5098 miners and was followed up through to the end of 1994.^{12,13} This paper presents results from a second extension of the follow-up period, through the end of 1999. Access to more precise administrative data allowed us to improve the accuracy of miners' duration of work. After 11 individuals who had worked as a miner for less than 1 year and one miner with incorrect gender coding were excluded,

Original article

the cohort included 5086 miners. The French Data Protection Authority (CNIL) approved this study.

Follow-up and vital status

The follow-up period began on 1 January 1946 and ran until 31 December 1999. The date of cohort entry for each individual is defined as the date of first employment as a uranium miner plus 1 year. The vital status of each miner was obtained from the French national vital status registry and recorded through the end of 1999 in one of the following four categories: alive, dead, alive at 85 years and lost to follow-up.

Causes of deaths

Information on causes of death was collected from two complementary sources, according to the period. For the first period (1946–1967), data on causes of death were collected through an active search by the occupational medical department of COGEMA. For the second period (1968–1999), data came from anonymous linkage with the French national mortality database which collects all information from death certificates in France. The COGEMA occupational medical department also served as a supplementary source of information for deaths after 1968 when the French national mortality database data were missing or uninformative.¹⁰ Causes of death were coded according to the International Classification of Diseases (ICD), the 8th revision for deaths before 1979, and the 9th revision for subsequent deaths. This paper presents all results according to ICD-9.

Occupational history and exposure data

Exposure to radon and its radioactive decay products was estimated individually for each year of employment by methods that changed over time. In the first period (1946–1955), individual annual exposure was reconstructed retrospectively in 1981 by a group of mining experts. Assessment was based on environmental measurements in the mine and on information about the place, period and type of job for each miner.⁹ Exposure from 1956 through 1982 was estimated from individual records. Exposure for each miner was routinely recorded each month in files, based on measurements of ambient radon gas concentration at work sites, time worked and type of job. Beginning in 1983, individual radon exposure was determined from the potential alpha energy of radon decay products measured by individual dosimeters worn by each miner.¹⁴

Exposure to radon and its radioactive decay products is expressed in working level months (WLM). The working level (WL) is defined as the concentration of short-lived radon daughters per litre of air that gives rise to 1.3×10^5 MeV of alpha energy after complete decay. One WLM of cumulative exposure corresponds to exposure to 1 WL during 1 month (170 h) and is equivalent to 3.5 mJ.h.m^{-3} .

Statistical methods

For each miner, the number of person-years was calculated as the time between entry into and exit from the cohort. Person-years were distributed into a five-dimensional table: attained age (5-year intervals), calendar year (1-year intervals), duration of employment (eight categories), age at first employment (eight categories) and cumulative radon exposure (six categories). Expected numbers of deaths were calculated by multiplying person-years by the appropriate cause-specific mortality rates. National mortality rates for the general population of French men were used as reference rates. Risk of death for cohort members

was assessed with standardised mortality ratios (SMRs). We calculated the 95% confidence intervals (CI) for the SMRs with Byar's approximation.¹⁵ Trends in SMR with cumulative radon exposure and with duration of employment were tested by using Mantel's trend tests.¹⁵ The risk of death was estimated for the following categories of cumulated radon exposure: 0, 0–10, 10–50, 50–100, 100–200 and ≥ 200 WLM and the following categories of duration of employment: 1–5, 5–10, 10–15, 15–20, 20–25, 25–30, 30–35 and >35 years.¹³ A 5-year lag was applied for cumulated radon exposure to take into account a minimum latent period between exposure and effect. No lag time was applied to duration of employment.

Exposure-risk relations were estimated with a linear excess relative risk (ERR) model, where the relative risk (RR) has the form:

$$RR = 1 + \beta w \text{ (model 1),}$$

with w the cumulative radon exposure in WLM lagged by 5 years and β the ERR per WLM.

Because previous analyses of the French cohort showed a strong effect of period of exposure (used as a surrogate for method of exposure assessment),¹³ model 2 separates cumulative exposure w in two exposure windows:

$$RR = 1 + \beta_{<1956} w_{<1956} + \beta_{\geq 1956} w_{\geq 1956} \text{ (model 2),}$$

where $w_{<1956}$ is radon exposure accumulated before 1956 and $w_{\geq 1956}$ the cumulative radon exposure since 1956, such that $w = w_{<1956} + w_{\geq 1956}$. $\beta_{<1956}$ is the ERR per WLM before 1956 and $\beta_{\geq 1956}$ the ERR per WLM after 1955.

In the analysis presented here, we estimated models 1 and 2 with both internal and external regressions. In the internal regression, the baseline risk was stratified by calendar year and attained age. In the external regression, the baseline risk was assumed to be proportional to the expected number of deaths derived from national mortality rates.

Poisson regression was used to fit these models. Maximum likelihood parameter estimates, likelihood-based confidence intervals (CI) and likelihood ratio tests for nested models were obtained with the AMFIT module of Epicure. The SAS and Epicure packages were used for statistical analyses.^{16 17}

RESULTS

Characteristics of the cohort

The study included 5086 uranium miners who contributed 153 063 person-years of exposure. Overall, 3492 (68.7%) miners were still alive, 1467 (28.8%) had died, 61 (1.2%) had reached the age of 85, and 66 (1.3%) were lost to follow-up. Cause-of-death information was available for 1411 deaths (96%). Mean age at death was 61.2 years. The follow-up was relatively long with a mean duration of 30 years (min–max: 0.1–53.6 years). Mean age at first employment was 28.8 years and mean duration of employment was 16.4 years. In all 4133 miners exposed to radon, the average cumulative exposure was 36.6 WLM (min–max: 0.1–960.1 WLM). The mean duration of radon exposure was 13.1 years and mean age at first exposure was 29.1 years. Overall, cumulative radon exposure exceeded 100 WLM in only 6.7% of all person-years. Figure 1 presents the annual distribution of the number of exposed miners and of radon exposure, expressed in WLM. Individual annual radon exposure has been reduced considerably since 1956. Mean positive annual exposure before 1956 and since 1956 was 21.3 and 1.7 WLM, respectively.

Mortality risk

Table 1 reports the SMRs for different categories of causes of death. Overall mortality for miners did not differ from that of

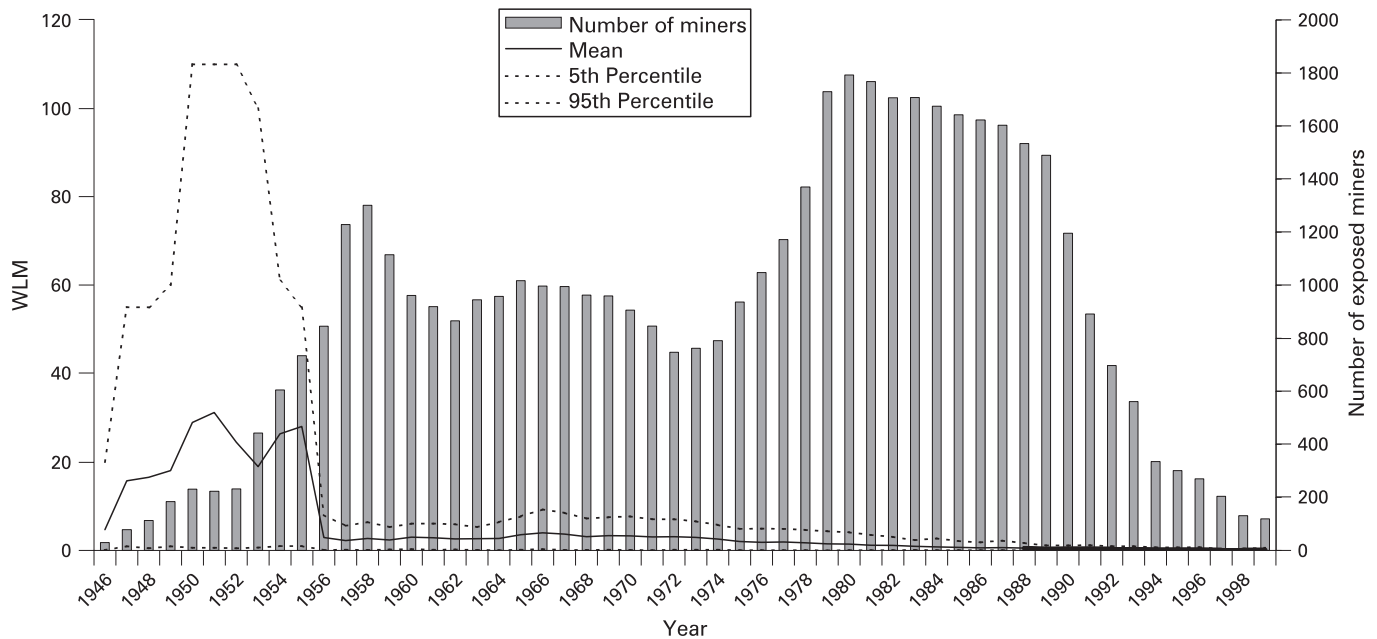


Figure 1 Distribution of the number of exposed miners and of radon exposure per year from 1946 to 1999 in the French cohort of uranium miners. WLM, working level months.

the French male population (SMR = 1.03; 95% CI: 0.98 to 1.08). There was a significant excess of deaths from cancer (SMR = 1.19; 95% CI: 1.09 to 1.29): significant increases in mortality were observed for lung cancer (SMR = 1.43; 95% CI: 1.22 to 1.68) and kidney cancer (SMR = 2.00; 95% CI: 1.22 to 3.09). All-cancer mortality was not significant when lung cancer and kidney cancer deaths were subtracted (SMR = 1.09; 95% CI: 0.98 to 1.20). Non-significant excess in mortality was observed for laryngeal cancer (SMR = 1.24; 95% CI: 0.83 to 1.78) and leukaemia (SMR = 1.20; 95% CI: 0.67 to 1.98). Of the non-malignant diseases, significant excess mortality was due to respiratory diseases, mainly silicosis (SMR = 7.12; 95% CI: 4.51 to 10.69). When silicosis deaths were excluded, no excess mortality was observed from respiratory diseases (SMR = 0.98; 95% CI: 0.74 to 1.27).

Variations of mortality risk

Table 1 also reports the results of the trend tests with duration of employment for each cause of death. A significant decreasing trend was observed for overall mortality with duration of employment. This trend was explained by non-malignant diseases ($p < 0.001$) and external causes ($p = 0.003$).

Complementary detailed analyses of variations of mortality were restricted to cancer sites for which a global excess of death was observed. Variations in lung cancer mortality were examined by calendar period, attained age, duration of employment and age at first employment (fig 2). Figure 2A shows that cumulative deaths increased continuously with calendar period. After 1971, the number of observed deaths was higher than the number of expected deaths. Significant excess mortality was observed among miners with a duration of employment of between 10 and 30 years (fig 2C) and among those aged 25–39 years at first employment (fig 2D). ERR models, however, did not show any association between risk of lung cancer mortality and either duration of employment or age at first employment (results not shown).

Variations in kidney cancer mortality have also been analysed in detail according to calendar period, attained age, duration of

employment and age at first employment. The characteristics of the miners who died from kidney cancer did not differ from those of other miners. No kidney cancer death was observed before 1978, but thereafter the number of observed deaths increased steeply with calendar period. Excess kidney cancer deaths were observed among miners whose duration of employment was less than 5 years. ERR models did not find that the risk of kidney cancer mortality was associated with either duration of employment or age at first employment (results not shown).

Radon exposure and mortality risk

Table 1 also reports the results of the trend tests with cumulative radon exposure for different causes of deaths. A significant positive trend was observed for overall mortality ($p < 0.001$). This trend was explained essentially by a trend in cancer deaths ($p = 0.001$), due mainly to lung cancer ($p < 0.001$). Of the non-malignant diseases, a significant positive trend with cumulative radon exposure was observed only for silicosis ($p = 0.03$).

Exposure–risk relationships were estimated for sites known or suspected to be associated with radon exposure. Table 2 shows the results of external and internal Poisson regression analyses for lung cancer mortality and cumulative radon exposure. A significant exposure–risk relationship was estimated from model 1 with both external (ERR per 100 WLM = 0.71; 95% CI: 0.29 to 1.35) and internal (ERR per 100 WLM = 0.58; 95% CI: 0.20 to 1.17) regression. Figure 3 presents SMR distribution by cumulative radon exposure categories and the estimated linear excess relative risk model for lung cancer deaths by external regression. Model 2 fits significantly better than model 1 and indicates that period of exposure had an effect. With external regression, estimated ERR per unit exposure was six times higher for exposure received after 1955 (ERR per 100 WLM = 1.81; 95% CI: 0.81 to 3.27) than before 1956 (ERR per 100 WLM = 0.31; 95% CI: –0.03 to 0.89). Similar results were obtained with internal regression; the ERR per unit exposure was ten times higher for exposure received after 1955

Original article

Table 1 Standardised mortality ratios by cause of death and trend tests with cumulative radon exposure and duration of employment in the French cohort of uranium miners, 1946–1999

Cause of death	ICD-9	Observed deaths	SMR (95% CI)	p Value (trend)	
				Duration of employment*	Cumulative radon exposure‡
All known causes	1-E999	1411	1.03 (0.98 to 1.08)	<0.001 (▼)	<0.001 (▲)
Cancer					
All sites	140–208	544	1.19 (1.09 to 1.29)	>0.50	0.002 (▲)
Oral and pharynx	140–149	33	0.91 (0.63 to 1.28)	0.24	0.20
Oesophagus	150	22	0.72 (0.45 to 1.10)	0.34	0.32
Stomach	151	26	1.16 (0.76 to 1.70)	0.14	>0.50
Intestine, colon and rectum	152–154, 159.0	45	1.11 (0.81 to 1.49)	>0.50	>0.50
Liver, gallbladder and pancreas	155–157 (exc 155.2)	44	1.28 (0.93 to 1.72)	0.11	>0.50
Liver	155	21	0.86 (0.53 to 1.31)	>0.50	0.26
Gallbladder	156	3	1.09 (0.22 to 3.17)	0.37	>0.50
Pancreas	157	20	1.18 (0.72 to 1.83)	0.11	0.47
Peritoneum	158–159 (exc 159.0)	7	1.06 (0.43 to 2.19)	0.16	0.21
Nose	160	13	1.27 (0.67 to 2.16)	0.40	>0.50
Larynx	161	29	1.24 (0.83 to 1.78)	0.08	0.45
Lung	162	159	1.43 (1.22 to 1.68)	0.49	<0.001 (▲)
Bone	172–173, 187.7	3	0.90 (0.18 to 2.62)	>0.50	>0.50
Brain and central nervous system	191–192, 239.6, 225	21	1.44 (0.89 to 2.20)	>0.50	0.44
Prostate	185	32	1.27 (0.87 to 1.79)	>0.50	0.37
Bladder	188	17	1.23 (0.72 to 1.97)	>0.50	0.25
Kidney	189	20	2.00 (1.22 to 3.09)	>0.50	0.35
Lymphatic and haematopoietic excluding leukaemia	200–203	17	1.20 (0.70 to 1.92)	0.12	>0.50
Non-Hodgkin's lymphoma	200, 202	12	1.28 (0.66 to 2.23)	0.30	>0.50
Multiple myeloma	203	5	1.23 (0.40 to 2.86)	>0.50	0.17
Leukaemia	204–208	15	1.20 (0.67 to 1.98)	>0.50	0.46
Leukaemia exc CLL	204–208 (exc 204.1; 204.9)	13	1.56 (0.83 to 2.66)	0.27	0.47
Myeloid leukaemia	205	4	0.84 (0.23 to 2.15)	0.11	>0.50
All sites excluding lung and kidney	140–208 (exc 162;189)	365	1.08 (0.98 to 1.20)	0.32	>0.50
All causes (excluding cancer and external causes)	1–799 (exc 140–208)	671	0.92 (0.85 to 0.99)	<0.001 (▼)	0.12
Circulatory diseases	390–459	319	1.05 (0.93 to 1.17)	0.07	0.15
Respiratory diseases	460–519	80	1.31 (1.04 to 1.62)	0.10	>0.50
Respiratory diseases excluding silicosis	460–519 (exc 502)	57	0.98 (0.74 to 1.27)	0.14	0.49
Silicosis	502	23	7.12 (4.51 to 10.69)	>0.50	0.03 (▲)
Digestive diseases including alcoholism	520–579, 291, 303	116	1.03 (0.85 to 1.24)	0.12	>0.50
External causes	E800–E999	196	1.08 (0.94 to 1.24)	0.003 (▼)	>0.50

*Six categories; †eight categories.

(▼), Negative significant trend; (▲), positive significant trend; CLL, chronic lymphoid leukaemia; CI, confidence interval; ICD, International Classification of Diseases; p Value: degree of significant of Mantel's trend tests; SMR, standardised mortality ratio.

(ERR per 100 WLM = 2.00; 95% CI: 0.91 to 3.65) than before 1956 (ERR per 100 WLM = 0.20; 95% CI: – to 0.70).

An association between cumulative radon exposure and the risk of silicosis death was not confirmed, either by external (ERR per 100 WLM = 1.55; 95% CI: – to 9.86) or internal (ERR per 100 WLM = 4.85; 95% CI: – to 131.4) regression. However, lower confidence bounds cannot be estimated (the estimate equals –1/maximum cumulative exposure, which corresponds to the constraint of the model).

No significant trend was observed between cumulated radon exposure and kidney cancer or leukaemia. These results are confirmed by those from external and internal regressions.

DISCUSSION

Extension of follow-up

The analysis presented here includes nearly three times as many miners as the initial cohort.⁹ The further extension of follow-up through 1999 substantially increased the number of person-years and of deaths, by 15% and 36%, respectively, compared with the previous analysis, which followed miners through

1994.¹⁰ The high quality of the follow-up is shown by the very low percentage of miners lost to follow-up (1.3%, n = 63) and the low percentage of deaths for which the cause of death is missing (4%, n = 56).

Advantages and limitations of the French cohort of uranium miners

The cohort of French uranium miners is characterised by very low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period. The longer duration of follow-up and the individual dosimetric recording in this study, compared with most such cohort studies, make data from this cohort particularly useful for the analysis of risks associated with low levels of long-term cumulative radon exposure.^{1 2 18–20} This cohort is also notable for the high quality of exposure assessment, especially after 1955.

The use of different sources of information for observed and expected causes of death can bias SMR estimates.¹⁰ In the present analysis, 97.4% of causes for observed deaths after 1968 were provided by the French national mortality database, the

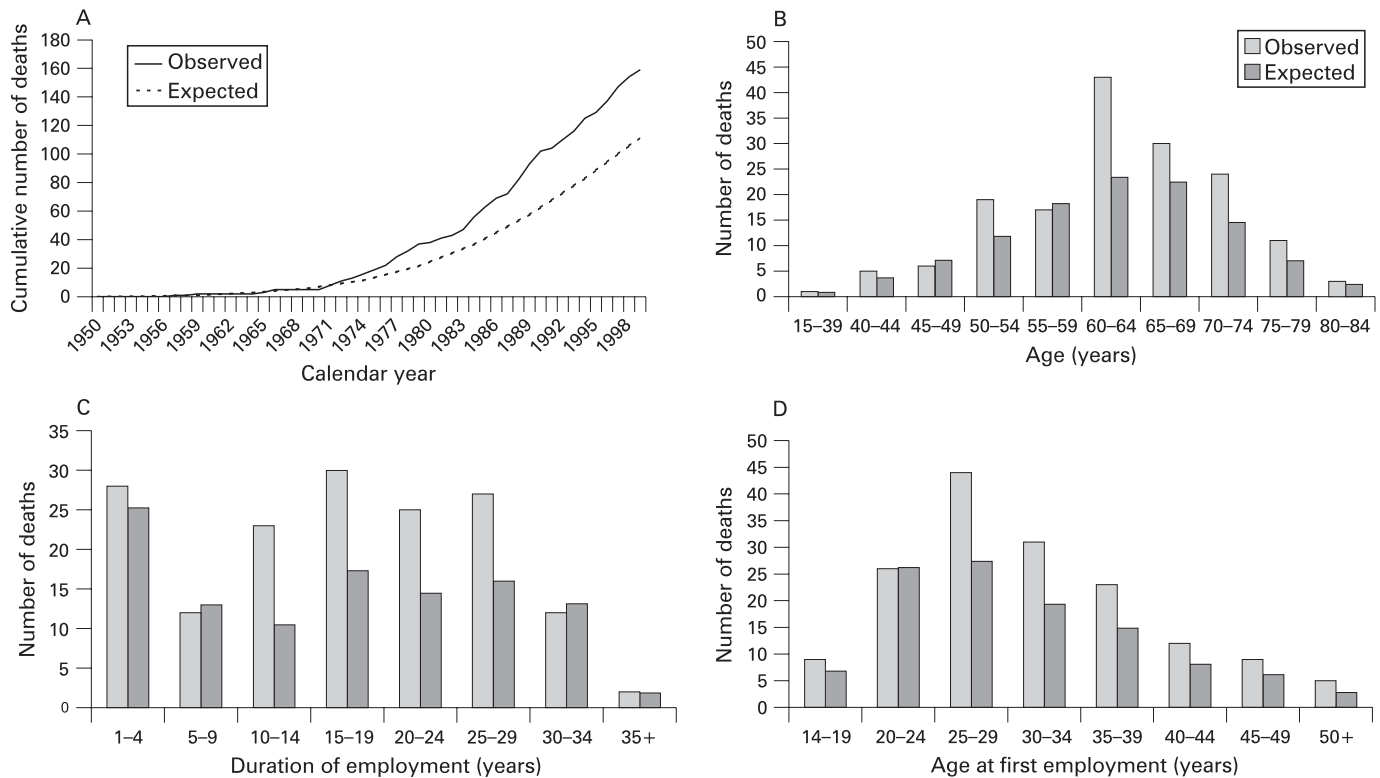


Figure 2 Expected and observed numbers of lung cancer deaths from 1945 to 1999 in the French cohort of uranium miners.

same source used for expected deaths. Information from the occupational medical department was used only as a supplementary source.

This cohort population is still relatively young. Nearly 68% of the miners were still alive at the end of 1999 and their mean age then was 58.9 years.

Mortality risk

The analysis confirms the existence of an excess risk of death from silicosis and lung cancer among French uranium miners. We also observed an excess risk of death from kidney cancer, which has not previously been reported.

All-cause mortality

Mortality from all causes in this cohort did not differ from that in the general population of French men. Specifically, contrary to what is classically observed in industrial cohort studies, the mortality rate was not lower in the cohort than in the general population. This difference of mortality risk, due to selection bias, is known as the healthy worker effect (HWE).²¹ It has generally not been found in uranium miner cohorts.^{5 22-24} In the present study, a significant decreasing trend was observed for overall mortality with duration of employment. In most industries, individuals employed for very short periods of time have substantially higher mortality than those employed for longer periods.²¹ In our study, decreasing trends with duration of employment are observed for both external causes and non-malignant diseases. Detailed analyses show that these trends are due to a significant excess of mortality in the first 5 years of employment for external causes and in the category of 5-10 years of employment for circulatory, respiratory and digestive diseases, considered together.

Silicosis

Excess mortality from silicosis was observed in the initial cohort of French uranium miners⁹ and persists in the present analysis. Most of these deaths were observed among miners who started work before 1956 ($n = 19$). This excess mortality appeared to be associated with cumulative radon exposure. An association between silicosis and lung cancer risk has been reported,²⁵ but a causal association between radon exposure and silicosis has not been suggested in the literature. We consider that it may be due to some confounding effect. The principal risk factor for silicosis is inhalation of respirable crystalline silica. Because wet drilling was not used routinely in French mines until 1956, the concentration of airborne particles was elevated before that. Unfortunately, adequate data about its silica content during this period are not available. The excess may also be explained by the miners' previous occupations. Specifically, some of them may have worked in coal mines with high levels of silica dust exposure before being hired by COGEMA.²⁶ The mean age at first employment by COGEMA was higher for miners who died of silicosis than for the total cohort (31.8 vs 27.8 years). Medical records were available for 21 of these miners and included information about past occupation for nine: seven had previously worked in coal mines.

Laryngeal cancer

An excess risk of death from laryngeal cancer was observed in the initial cohort (SMR = 2.35; 95% CI: 1.37 to 3.76; $n = 17$),⁹ but it was not associated with cumulative radon exposure. Nor has excess mortality from this cancer been observed in other studies.^{6 7 27} The initial information about observed deaths was actually an incorrect overestimation; when the observed numbers from the national mortality database were used, this excess disappeared when the analysis used causes of death

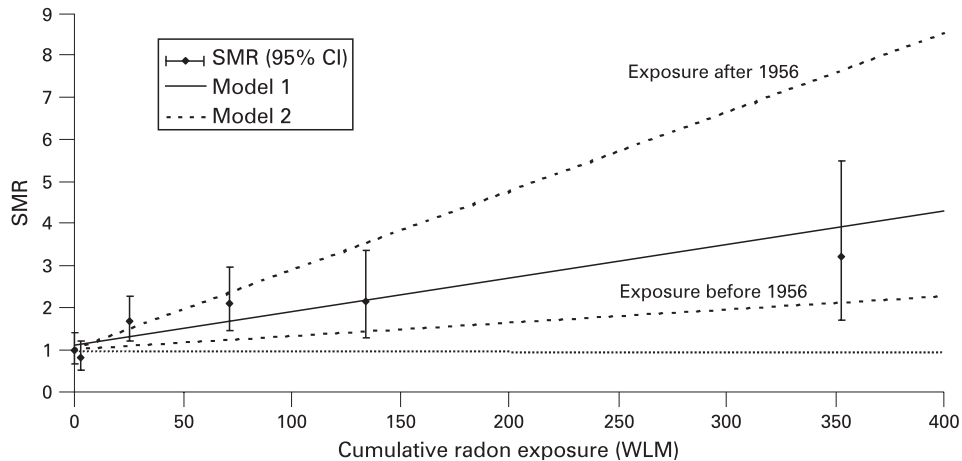


Figure 3 Lung cancer mortality risk associated to cumulative radon exposure (WLM) in the French cohort of uranium miners, 1946–1999 (linear ERR model). ERR, excess relative risk; SMR, standardised mortality ratio; WLM, working level months.

provided by the national mortality database.¹⁰ The present analysis confirms the absence of any significant excess mortality from cancer of the larynx. Moreover, the risk of death from this cancer was not associated with either cumulative radon exposure or duration of employment.

Kidney cancer

This analysis observed excess deaths from kidney cancer in the French miners' cohort, which had not been shown in the earlier analyses. Some risk factors for kidney cancer identified in the literature include cigarette smoking, obesity and hypertension.²⁸ Medical records were available for 15 of the 20 miners who died from kidney cancer but provided no relevant information about these risk factors or previous diseases. Previous occupation was collected for 12 of these miners from administrative data, but the specific types of jobs were not mentioned.

Dosimetric calculations indicate that radon doses can be absorbed in organs other than the lungs, in particular, the kidneys.²⁹ Animal studies report an excess risk of kidney cancer associated with radon exposure.^{30–31} Nevertheless, we found no association between cumulative radon exposure and risk of kidney cancer in this cohort. To our knowledge, no other studies of uranium miners report an excess of deaths from kidney cancer.^{6–7, 27} A non-significant excess of deaths from chronic renal disease was observed among Colorado Plateau uranium miners (SMR = 1.6; 95% CI: 0.7 to 3.0; n = 9) but was not related to duration of employment.⁵ Other factors that may be associated with increased risk of kidney cancer are diabetes and exposure to diesel exhaust, solvents, cadmium, lead and

asbestos. Information about these risk factors is not available for this cohort. Nevertheless, during their employment the miners were exposed to ore dust, including long-lived radionuclides. Studies of milling workers exposed to such dust and silica reported no excess mortality from kidney cancer,³² although a non-significant excess of deaths from chronic kidney disease was observed.^{32–35} Kidney diseases have been observed among silica-exposed workers, but no excess mortality from kidney cancer was reported.^{34–35}

Leukaemia

The present analysis did not identify a significant excess of deaths from leukaemia. Moreover, the risk of leukaemia death was not associated with either cumulative radon exposure or duration of employment. A portion of the irradiation by radon inhalation may be distributed to other organs, including the haematopoietic bone marrow.²⁹ Not until the 1990s did cohort studies of miners, based on individual data, indicate any significant association between radon exposure and leukaemia risk.^{6–7} Some evidence of increased risk of leukaemia among cohorts of miners has emerged in recent years. An incidence study of Czech uranium miners reported a significant association between leukaemia risk and cumulative radon exposure.⁴ A mortality study of the Czech miners also reported an excess risk of leukaemia and showed that the risk of death from leukaemia was significantly associated with cumulative red bone marrow equivalent dose. Nevertheless, these doses were dominated by exposure to long-lived alpha radionuclides in airborne particles, and the estimated contribution of radon to red bone marrow

Table 2 Lung cancer mortality risk associated with cumulative radon exposure (WLM) in the French cohort of uranium miners, 1946–1999: parameter estimates and associated 95% confidence intervals (CI) from internal and external regression based on an excess relative risk (ERR) model

Regression type	Model	Intercept	ERR per 100 WLM		
		Estimate (95% CI)	Parameter	Estimate (95% CI)	p Value
External	Model 1	1.11 (0.90 to 1.37)	β	0.71 (0.29 to 1.35)	
	Model 2	1.02 (0.80 to 1.28)	$\beta < 1956$	0.31 (–0.03 to 0.89)	
			$\beta \geq 1956$	1.81 (0.81 to 3.27)	0.006
Internal	Model 1	–	β	0.58 (0.20 to 1.17)	
	Model 2	–	$\beta < 1956$	0.20 (–* to 0.70)	
			$\beta \geq 1956$	2.00 (0.91 to 3.65)	0.001

*Not estimated.

β : ERR per 100 WLM; $\beta < 1956$: ERR per 100 WLM before 1956; $\beta \geq 1956$: ERR per 100 WLM from 1956; CI, confidence interval; ERR, excess relative risk; p Value: likelihood ratio test (LRT) of model 2 compared to model 1; WLM, working level month.

dose was negligible.³⁶ A large-scale case-control study among German uranium miners found no dose-response relationship between leukaemia risk and radon progeny.³⁷ Overall, we can only conclude that an association between leukaemia risk and radon exposure is not yet confirmed. Further studies are needed to reduce the uncertainty in organ dose estimates and to quantify the impact of these uncertainties in the estimated dose-risk relationship.

Lung cancer

This analysis confirms the existence of an excess risk of death from lung cancer associated with radon exposure; the estimated ERR was in the order of 0.71 per 100 WLM. This ERR is similar to values obtained in previous analyses of the French cohort.^{9 10 13} The estimation of the ERR from a joint analysis of 11 studies of underground miners was 0.49 per 100 WLM.¹ More recent results from the Czech and German cohorts indicated estimated ERR of 1.86 and 0.21 per 100 WLM, respectively.^{38 39} The BEIR VI report showed that estimates of the ERR due to radon exposure varied substantially among the cohorts.² These variations were partly explained by the precision of the estimates from cohort to cohort.

The French cohort, compared with other published cohorts, is characterised by a high quality of exposure assessment and low levels of radon exposure, particularly after 1955. The average cumulative radon exposure was 36.6 WLM. This cohort cannot be considered historically homogeneous in terms of exposure, since working conditions and exposure recording techniques differed according to the period of entry into the mines. Accuracy in estimating individual annual exposure improved substantially after 1955. In this analysis, the excess risk of death from lung cancer associated with radon exposure after 1955 was six to ten times higher than the ERR associated with radon exposure before 1956. Better precision in exposure estimates may explain this association.¹⁵

The increased risk of lung cancer associated with radon exposure has been demonstrated clearly throughout the world.² Nevertheless, it is worth noting that miners are exposed to many potential pulmonary carcinogens. Tobacco consumption is known to be a strong risk factor for lung cancer. The analysis pooled causes of death from smoking-related cancers (except lung cancer): cancers of the bladder, oral cavity, pharynx, nasal cavity and paranasal sinuses, oesophagus, larynx, pancreas, stomach, kidney, myeloid leukaemia and liver.⁴⁰ No excess mortality was observed for this group of cancers (SMR = 1.07; 95% CI: 0.93 to 1.22; n = 205). Individual information on smoking habits in our cohort is not available. Limited information on smoking is a recurrent problem in miner cohort studies.² A case-control study nested in the French miners' cohort was conducted to take smoking information into account.⁴¹ After adjustment for smoking, the effect of radon exposure on lung cancer risk persisted, and the estimated risk coefficient was close to that found in the cohort analysis without adjustment for smoking.

Exposures other than radon

Other hazardous substances are present in the underground environment and these miners may have been exposed to them. In most underground mines these substances include aerosols and fumes from diesel exhaust, each of which has been linked to lung cancer, especially in non-mining environments. The miners were also exposed to external gamma radiation and ore dust, but only a few cohorts had sufficient data available to take these

Main messages

- ▶ Data from the French cohort of uranium miners allows analysis of the mortality risks in this population with a Long duration of follow-up and precise reconstruction of protracted exposure to radon and its radioactive decay products.
- ▶ This study confirms the existence of excess mortality from lung cancer associated with low levels of cumulated radon exposure.
- ▶ The relationship between lung cancer risk and cumulative radon exposure differs according to the period of exposure.
- ▶ Excess mortality from kidney cancer is also observed but is not associated with radon exposure.
- ▶ The overall mortality of uranium miners does not differ significantly from that of the general male population in France.

Policy implications

- ▶ These results will be useful for the definition of radiation protection in current uranium miners.
- ▶ Follow-up must continue to improve the characterisation of life time risk associated with low levels of long-term exposure in today's mines.
- ▶ Additional research is required on the global risks associated with mining environments.

exposures into account.^{36 42} For the French uranium miners, information about individual exposure to gamma radiation and to ore dust of long-lived radionuclides is available since 1956 and 1959, respectively. Consideration of the composite nature of the exposures and the associated uncertainties will be an important point for future analyses of the risk of death among miners.

CONCLUSION

This paper examines the mortality risks in the updated French cohort of uranium miners. Relationships between duration of employment, cumulative radon exposure and mortality were assessed for several categories of causes of death. This analysis confirms the existence of excess mortality from lung cancer associated with exposure radon. The extension of the follow-up made it possible to improve estimates of the relationship between lung cancer risk and cumulative radon exposure. This analysis also confirms that lung cancer risk differs according to period of exposure. Besides lung cancer, an excess mortality was observed from kidney cancer, but it was not associated with radon exposure. No excess was observed for other causes of death, except silicosis. No significant increased trend was observed with duration of employment for any cause of death. Nearly 68% of these miners were still alive at the end of 1999, and the follow-up of this cohort continues. This study is part of the European research project "Alpha-Risk" within the European Commission Sixth Framework Program for Research and Technological Development (<http://www.alpha-risk.org>). The project will make it possible to quantify the mortality risk in relation to calculated organ dose, including dust and gamma exposure.

Original article

Acknowledgements: We thank the following from the Bessines sur Gartempe site, for their assistance with data collection from the mines' archives and their helpfulness: G Lauret, JC Hyvernaud, C Martinet from AREVA-NC, S Bernhard from Algade and JC Filloux from the Association Interprofessionnelle pour la Santé au Travail (AIST 87).

Funding: This work was partly supported by AREVA-NC in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC agreement and by the European Commission in the framework of the 6th Framework Program for Research and Technological Development with the Alpha-Risk project.

Competing interests: None.

REFERENCES

- Lubin JH, Boice JD, Edling C, *et al*. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. NIH Publication No 94-3644. Washington, DC: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1994.
- Committee on Health Risks of Exposure to Radon - National Research Council. *Health effects of exposure to radon (BEIR VI)*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: man-made mineral fibres and radon*. Vol 43. Lyon, France: IARC, 1988.
- Rericha V, Kulich M, Rericha R, *et al*. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 2006;**114**(6):818–22.
- Roscoe RJ. An update of mortality from all causes among white uranium miners from the Colorado Plateau Study Group. *Am J Ind Med* 1997;**31**(2):211–22.
- Darby SC, Whitley E, Howe GR, *et al*. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995;**87**(5):378–84.
- Tomasek L, Darby SC, Swerdlow AJ, *et al*. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet* 1993;**341**(8850):919–23.
- Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J, *et al*. Mortality from stomach cancer in Ontario miners. *Br J Ind Med* 1993;**50**(2):117–26.
- Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, *et al*. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer* 1993;**67**(5):1090–7.
- Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, *et al*. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**(2):139–46.
- Tirmarche M, Baysson H, Telle-Lamberton M. [Uranium exposure and cancer risk: a review of epidemiological studies]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;**52**(1):81–90.
- Laurier D, Monchaux G, Rogel A, *et al*. Lung cancer risk associated with low chronic radon exposure: results from epidemiology and animal experiments in France. CD-ROM IRPA11: full paper 1f7. Presented at the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA), Madrid (Spain), 2004.
- Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, *et al*. Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 2002;**22**(3A):A101–6.
- Zettwoog PR. Radiation hazards in mining: control, measurement, and medical aspects. State of the art of the art of the alpha individual dosimetry in France. In: Gomez M, ed. *Radiation hazards in mining: control, measurements and medical aspects*. Proceedings of the International Conference; 1981 October 4–9; Golden, Colorado. New York: AIMMPE, 1981:321–30.
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol II. The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987;**82**:1–406.
- Preston DL, Lubin JH, Pierce DA. *EPICURE user's guide*. Seattle, WA: HiroSoft International Corporation, 1990.
- SAS/STAT. *User's guide (version 8)*. Cary, NC: SAS Institute, 2000.
- Tomasek L, Placek V. Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. *Radiat Res* 1999;**152**(6 Suppl):S59–63.
- Hornung RW. Health effects in underground uranium miners. *Occup Med* 2001;**16**(2):331–44.
- Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane R. Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys* 2007;**92**(2):157–69.
- Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med* 2001;**16**(2):359–66.
- Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners 1941–86. *Br J Ind Med* 1990;**47**(10):665–76.
- Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, *et al*. Cancer mortality among a group of fluorspar miners exposed to radon progeny. *Am J Epidemiol* 1988;**128**(6):1266–75.
- Tomasek L, Swerdlow AJ, Darby SC, *et al*. Mortality in uranium miners in West Bohemia: a long-term cohort study. *Occup Environ Med* 1994;**51**(5):308–15.
- Lacasse Y, Martin S, Simard S, *et al*. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2005;**31**(6):450–8.
- Ross MH, Murray J. Occupational respiratory disease in mining. *Occup Med (Lond)* 2004;**54**(5):304–10.
- Howe GR. *Updated analysis of Eldorado uranium miners' cohort: part I of the Saskatchewan uranium miners' cohort study*. RSP-0205. New York: Columbia University, 16 March 2006.
- Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005;**23**(3):240–55.
- Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 2002;**22**(4):389–406.
- Masse JP, Morlier M, Morin J, *et al*. Animals exposed to radon. *Radiat Prot Dosimetry* 1992;**45**:603–9.
- Cross FT, Buschborn RL, Dagle GE, *et al*. Inhalation hazards to uranium miners. Pacific Northwest Laboratory annual report for 1989 to the DOE Office of Energy Research. Part 1: biomedical sciences. PNL-7200. Richland, WA: Pacific Northwest Laboratory, 1990:47–52.
- Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, *et al*. Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occup Environ Med* 2004;**61**(1):57–64.
- Waxweiler RJ, Archer VE, Roscoe RJ, *et al*. Mortality patterns among a retrospective cohort of uranium mill workers. In: *Epidemiology applied to health physics*. Proceedings of the Sixteenth Midyear Topical Meeting of the Health Physics Society, Albuquerque, New Mexico, January 9–13, 1983. Springfield, VA: National Technical Information Service, 1983:428–35.
- McDonald JC, McDonald AD, Hughes JM, *et al*. Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update. *Ann Occup Hyg* 2005;**49**(5):367–73.
- Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med* 1995;**27**(2):217–29.
- Tomasek L, Malatova I. Leukaemia and lymphoma among Czech uranium miners. P-044. Poster presented at the Second European IRPA Congress on Radiation Protection 15–19 May 2006, Paris, France.
- Mohner M, Lindtner M, Otten H, *et al*. Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. *Am J Ind Med* 2006;**49**(4):238–48.
- Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, *et al*. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *Br J Cancer* 2006;**95**(9):1280–7.
- Tomasek L, Zarska H. Lung cancer risk among Czech tin and uranium miners—comparison of lifetime detriment. *Neoplasma* 2004;**51**(4):255–60.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 83. Lyon, France: IARC, 2004.
- Leuraud K, Billon S, Bergot D, *et al*. Lung cancer risk, exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys* 2007;**92**(4):371–8.
- Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, *et al*. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. *Radiat Environ Biophys* 2006;**45**(3):159–66.

Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure–risk relationship

Blandine Vacquier · Agnès Rogel · Klervi Leuraud ·
Sylvaine Caer · Alain Acker · Dominique Laurier

Received: 16 May 2008 / Accepted: 20 September 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract Radon is classified as a known pulmonary carcinogen in humans. A better understanding of the effects of low exposure and time-dependent factors, modifying the lung cancer risk is of continued interest. We present analyses of the exposure–risk relationship in the French cohort of uranium miners updated until 1999 and including five additional years of follow-up. These new analyses provide a better opportunity to look at low radon exposures with longer follow-up intervals, and allow consideration of new modifying factors, such as physical activity, mine location and job type. The cohort includes 5,086 miners, and 159 lung cancer deaths have been observed among these over a follow-up of more than 30 years. The exposure–risk relationship was estimated using excess relative risk models, which allow investigation of several modifying factors such as period of exposure, time since exposure, age at exposure, duration of exposure, exposure rate, job type, mine type and physical activity. The analysis confirms the association between radon exposure and lung cancer risk (ERR per 100 WLM = 0.58, $P < 0.01$). Period of exposure and physical activity appear as major modifying factors. Higher risks are observed for hard physical activity works. The effect of hard physical activity persists

when the period of exposure is taken into account (ERR per 100 WLM = 2.95, $P < 0.01$).

Introduction

Radon is a radioactive gas produced as a consequence of the disintegration of uranium 238, which is ubiquitous in the ground. It was classified as a known pulmonary carcinogen in humans by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 1988 [1]. The association between cumulative radon exposure and an increased risk of lung cancer death has been well documented in the studies of underground miners exposed to radon [2–14]. All these studies have found a significant relationship between cumulative radon exposure and lung cancer risk. Moreover, the cohorts combined have allowed complex modelling of the exposure–risk relationship including factors likely to modify it [4]. These factors include attained age, time since exposure, exposure rate and period of exposure. Recently, the results of several cohorts have confirmed a decrease in the radon-associated risk with time since exposure and attained age [7, 8, 10, 11, 15].

The French cohort of uranium miners provides an important source of information regarding the lung cancer risk associated with exposure to low levels of radon [3, 14]. When compared to other cohorts of miners, the French cohort is characterised by very low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period [16]. A previous analysis of this cohort focused on time-dependent modifying factors. This analysis confirmed a strong effect of period exposure on the exposure–risk relationship. No decrease in risk with time since exposure and exposure rate were observed when period of exposure

B. Vacquier · A. Rogel · K. Leuraud · D. Laurier (✉)
Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire,
BP 17, 92262 Fontenay aux Roses, France
e-mail: dominique.laurier@irsn.fr

B. Vacquier
e-mail: blandine.vacquier@irsn.fr

S. Caer · A. Acker
AREVA NC 33, Rue Lafayette,
75442 Paris Cedex 09, France

was taken into account [14]. An analysis combining the Czech and French uranium miners observed that time since exposure and simultaneously age at exposure were most important effect modifiers. Moreover, no inverse exposure rate effect below 4 working level (WL) was observed [3]. The results were consistent with estimates of the BEIR VI report using the concentration model at an exposure rate below 0.5 WL [4].

Recently, the mortality in the French cohort of uranium miners was updated including five additional years of follow-up [16]. The analysis confirmed an increased risk of lung cancer death associated with radon exposure, even at low levels of exposure, and an effect of period of exposure. Collection of additional information from mine archives allowed a detailed description of job characteristics.

Here, updated analysis of the exposure–risk relationship in the French cohort of uranium miners is presented. This study aims at investigating how time-dependent factors including period of exposure, age at exposure, time since exposure and exposure rate may modify the risk of lung cancer associated with low radon exposure, on the basis of the follow-up extended by 5 years when compared to previous analyses [14]. Also, other potential modifiers such as mine type, mine location and job characteristics were considered.

Materials and methods

Cohort definition and follow-up

The French cohort includes 5,086 miners [16]. The cohort has been defined from CEA and COGEMA administrative files, the companies in charge of uranium extraction in France. This cohort includes all males, employed as uranium miners for at least 1 year between 1946 and 1990. The follow-up period ranges from 1 January 1946 to 31 December 1999. Date of entry into the cohort for each individual is defined as the date of first employment as a uranium miner plus 1 year. Vital status of each miner was obtained from the French national vital status registry and recorded through the end of 1999. Information on causes of death was collected from two complementary sources, depending on the period. For the first period (1946–1967), causes of death were collected through an active search by the occupational medical department of COGEMA. For the second period (1968–1999), data were obtained through an anonymous linkage with the French national mortality database, in which all information from death certificates in France are collected. The COGEMA Occupational Medical Department also provided supplementary information for deaths after 1968, when data from the French national mortality database were missing or uninformative. Causes

of death are coded according to the International Classification of Diseases (ICD); the eighth revision was used for deaths before 1979 and the ninth revision for deaths after 1979. Lung cancers are primary cancers (ICD code: 162). Individual information on smoking habits and cancer histology are not available in the cohort. The French Data Protection Authority (CNIL) approved this study (see [17, 18] for more details on cohort construction).

Type of mines and type of work

The mines were located in four regions of France with different periods of activity: Limousin (1946–1995), Vendée (1949–1991), Forez (1946–1978) and Hérault (1978–1997). The cohort includes underground miners, open-pit miners and miners working both on the surface and at the underground. Working histories of miners were reconstructed using occupational records. For each miner, the annual physical activity was assessed on the basis of information on type and period of job for each miner. Each year, miners were classified as “low”, “intermediate” or “hard” physical activity worker. Low physical activity corresponds to administrative, driver or laboratory works. Intermediate physical activity corresponds to works in the mine not directly related to extraction such as electrician or carpenter. Hard physical activity corresponds to driller or hewer jobs, up to the end of the 70s, when intensive mechanisation was implemented in the mines. This information was reconstructed for 5,066 uranium miners.

Exposure to radon

Exposure to radon and its radioactive decay products was estimated individually for each year of employment. Methods of data collection have been described earlier in detail [3, 17, 18]. Three periods must be distinguished in the methods of exposure assessment. For the first period (1946–1955), individual annual exposure was reconstructed retrospectively in 1981 by a group of experts. Assessment was based on environmental historical measurements in the mine and on information about the place and period of job for each miner [18]. In 1956, important changes occurred regarding radiation protection, especially with the introduction of forced ventilation in each mine, an increase in the number of ambient measurements in the mines, and a systematic control of individual exposures. These changes led to a sharp decrease in annual exposures after 1955. From 1956 to 1982, the exposure for each miner was routinely recorded monthly on the basis of measurements of ambient radon gas concentrations at work sites, time worked and types of job. Estimated yearly individual exposure was based on these records and included a much

better precision than those estimated before 1956. Between 20,000 and 50,000 measurements were performed per year. After 1982, individual radon exposure was determined from the potential alpha energy of radon decay products measured by individual dosimeters worn by each miner [19].

Exposure to radon and its radioactive decay products is expressed in working level months (WLM). One working level is defined as the concentration of short-lived radon daughters per litre of air that gives rise to 1.3×10^5 MeV of alpha energy after complete decay. One WLM of cumulative exposure corresponds to exposure to 1 WL during 1 month (170 h) and is equivalent to 3.5 mJ h m^{-3} .

Statistical analyses

Risk of death for cohort members was assessed with standardised mortality ratios (SMRs) and was described elsewhere in detail [16]. Analyses of the association between risk of lung cancer and cumulative radon exposure are based on an excess relative risk (ERR) model, where the relative risk (RR) has the form [3, 14, 16, 17]:

$$RR = 1 + \beta w \tag{1}$$

where w is the cumulative radon exposure in WLM and β is the ERR per 100 WLM.

Variations in the ERR per 100 WLM are evaluated for several time-dependent factors. For each of them, the effect of cumulative radon exposure is assessed for several “windows” of exposure using Model 2:

$$RR = 1 + \sum_j \beta_j w_j \tag{2}$$

where w_j is the cumulative radon exposure received for windows j of the time-dependent factor under consideration; β_j is the ERR per 100 WLM associated with windows j and $\sum_j w_j = w$.

In each window, the corresponding “continuous” exposure is cross-classified under categories 0, 0–9, 10–49, 50–99, 100–199 and ≥ 200 WLM. Time-dependent factors studied are period of exposure in two windows (<1956 , ≥ 1956), age at exposure in two windows (<30 , ≥ 30 years), time since exposure in three windows (<15 , $15–25$, ≥ 25 years), duration of exposure in three windows (<5 , $5–15$, ≥ 15 years), exposure rate in four windows (<0.2 , $0.2–0.4$, $0.4–1.0$, ≥ 1.0 WL/year), mine location in five windows (Crouzille, Vendée, Forez, Hérault and other locations), physical activity in three windows (hard, intermediate and low) and mine type in two windows (underground and open pit). For each factor, modification in the exposure–risk relationship is assessed by fitting Model 2 and comparing its deviance to that of Model 1.

For illustration, the application of Model 2 to the period of exposure is presented below:

$$RR = 1 + \beta_{<1956} w_{<1956} + \beta_{\geq 1956} w_{\geq 1956}$$

where $w_{<1956}$ is the cumulative radon exposure before 1956 and $w_{\geq 1956}$ the cumulative radon exposure after 1955, such that $w = w_{<1956} + w_{\geq 1956}$. The parameter $\beta_{<1956}$ is the ERR per 100 WLM associated with exposure before 1956 and $\beta_{\geq 1956}$ is the ERR per 100 WLM associated with exposure after 1955.

Model 3 analyses the effect of additional modifying factors on exposure received after 1956. The RR has the form

$$RR = 1 + \beta_{<1956} w_{<1956} + \sum_k \beta_{\geq 1956,k} w_{\geq 1956,k} \tag{3}$$

where $w_{<1956}$ is the radon exposure accumulated before 1956 and $\sum_k \beta_{\geq 1956,k} w_{\geq 1956,k}$ corresponds to the decomposition of cumulative radon exposure after 1955 in k different windows of the additional modifying factor.

In Model 3, time-dependent factors studied are age at exposure in two windows (<30 , ≥ 30 years), time since exposure in two windows (<15 , ≥ 15 years), duration of exposure in three windows (<5 , $5–15$, ≥ 15 years), exposure rate in four windows (<0.2 , $0.2–0.4$, ≥ 0.4 WL/year), mine location in five windows (Crouzille, Vendée, Forez, Hérault and other locations), physical activity in three windows (hard, intermediate and low) and mine type in two windows (underground and open pit). Modification in the exposure–risk relationship is assessed by fitting Model 3 and comparing its deviance with Model 2.

A 5-year lag time is used for cumulated radon exposure to take into account a minimum latent period between exposure and effect. Models 1–3 are estimated using the internal Poisson regression with stratification by calendar year and attained age. Maximum likelihood parameter estimates, likelihood-based confidence intervals (CI) and likelihood ratio tests for nested models are obtained with the AMFIT module of Epicure. The SAS and Epicure packages were used for statistical analyses [20, 21].

Results

Table 1 presents the cohort’s characteristics. The cohort included 5,086 uranium miners who contributed to 153,063 person–years. The mean duration of follow-up was 30 years. The percentage of subjects lost to follow up was low (1.3%). A total of 1,467 deaths were observed and of these 159 were from lung cancer. The mean age at lung cancer death was 63.3 years.

Among the 4,133 French miners with positive radon exposure, the mean cumulative exposure is 36.6 WLM. The mean duration of radon exposure is 13.1 years for a

Table 1 Characteristics of the French cohort of uranium miners followed-up through 1999

	Mean (min–max) (years)
Among all miners ($n = 5,086$)	
Duration of follow-up (years)	30.1 (0.1–53.6)
Age at the entry into the cohort (year)	28.8 (15.0–68.4)
Age at the end of follow-up (year)	58.9 (19.5–85.0)
Among radon-exposed miners ($n = 4,133$)	
Duration of exposure (years)	13.1 (1–38)
Age at the first exposure (years)	29.1 (15–63)
Cumulative exposure (WLM)	36.6 (0.1–960.1)
Positive annual exposure rate (WL)	
<1956	2.53 (0.1–11.0)
≥1956	0.16 (0.1–8.0)

total of 48,609 person–years with positive radon exposure. The mean annual exposure rate decreases from 2.53 WL/year during the period 1946–1955 to 0.16 WL/year after 1955.

Figure 1 presents the frequency distribution of radon exposure rates (WL) before 1956 (a) and after 1955 (b). The number of person–years of exposure is 2,873 before 1956 and 45,736 after 1955. A strong difference appears in the distribution of exposure rates before and after 1955. The median of exposure rates is 1.0 WL before 1956 and 0.1 WL after 1955.

Among the 4,133 miners exposed to radon, 1,386 have worked only underground, 845 only in open-pit mines, and 1,902 have worked successively both on the surface and at the underground. Table 2 reports the distribution of person–years and the mean annual exposure for different categories of job characteristics (mine type, mine location and physical activity) according to period of exposure. Missing data regarding job characteristics represent only 97 person–years of exposure (20 miners). The majority of exposed miners have worked underground with 2,380

person–years before 1956 and 33,367 person–years after 1955. Among underground miners, the mean annual exposure decreases from 26.4 WLM/year during the period 1946–1955 to 2.2 WLM/year after 1955. The main location is the mine of Crouzille with 40% of the total persons–years of exposure. Hard physical activity represents 70% of persons–years before 1956 and 30% after 1955.

A significant exposure–risk relationship is estimated from Model 1 (ERR per 100 WLM = 0.58, $P < 0.01$). Table 3 presents the estimated ERR per 100 WLM associated with windows of cumulated exposure defined according to the modifying factors considered. The most significant modifier of the exposure–risk relationship is the period of exposure ($P = 0.001$). The estimated ERR per 100 WLM is ten times higher for exposure received after 1955 than before 1956. Age at exposure shows no significant modifying effect ($P = 0.20$). The ERR per 100 WLM decreases with time since exposure ($P = 0.04$) and there is a very strong decrease after 25 years. Possible inverse exposure rate effect is suggested by the significant results observed with duration of exposure ($P = 0.06$) and exposure rate ($P = 0.001$). Especially, a strong decrease of the ERR per 100 WLM appears for exposure rate greater than 1 WL/year.

Table 4 presents the estimated ERR per 100 WLM by windows of cumulated exposure defined according to mine location, physical activity and mine type for 5,066 miners. Mine location does not show a significantly modifying effect ($P = 0.36$). A very high ERR per 100 WLM is observed for exposure received in the Hérault mines; however, this estimate is associated with a very large uncertainty and is not significant with ERR per 100 WLM equals 20.6 (95% CI –28.8 to 70.0). A significant modification of the risk is observed with physical activity ($P = 0.01$), the estimated ERR per 100 WLM being higher for “hard physical activity”. A significant modifying effect is also observed for the mine type ($P = 0.02$), with a higher ERR per 100 WLM for underground mines.

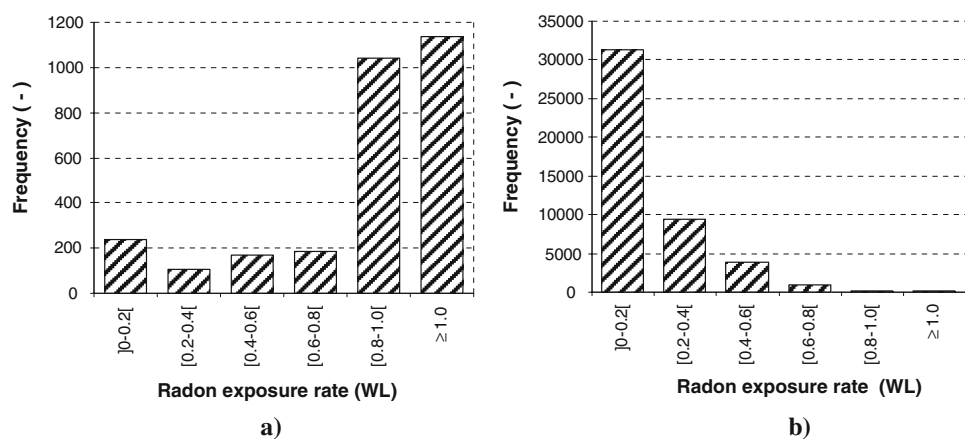
Fig. 1 Distribution of radon exposure rates in the cohort of French uranium miners over the period 1946–1955 (a) and 1956–1999 (b)

Table 2 Person–years of radon exposure and mean of annual radon exposure by mine and job characteristics

	1946–1955		1956–1999	
	Person–years (%)	Mean WLM (min–max)	Person–years (%)	Mean WLM (min–max)
Total	2,873	21.3 (0.02–99.0)	45,736	1.7 (0.01–15.3)
Mine type				
Underground	2,380 (82.8)	26.4 (0.01–110.0)	33,367 (72.9)	2.2 (0.02–55.0)
Open pit	493 (17.2)	16.5 (0.01–110.0)	12,272 (26.9)	0.5 (0.01–40.0)
Unknown	0	/	97 (0.2)	0.1 (0.01–0.67)
Mine location				
Crouzille	920 (32.0)	46.1 (0.01–110.0)	20,211 (44.2)	1.7 (0.01–55.0)
Vendée	380 (13.2)	35.8 (0.15–55.0)	12,516 (27.4)	2.1 (0.01–25.0)
Forez	1,451 (50.5)	8.8 (0.01–61.0)	4,947 (10.8)	3.1 (0.01–12.0)
Hérault	0	/	6,579 (14.4)	0.3 (0.01–7.36)
Other locations	122 (4.3)	16.8 (0.01–100.0)	1,386 (3.0)	2.4 (0.01–40.0)
Unknown	0	/	97 (0.2)	0.1 (0.01–0.67)
Physical activity				
Hard	2,016 (70.2)	27.8 (0.01–110.0)	13,481 (29.5)	3.1 (0.01–40.0)
Intermediate	449 (15.6)	17.7 (0.01–110.0)	21,939 (48.1)	1.1 (0.01–55.0)
Low	408 (14.2)	16.8 (0.01–110.0)	10,219 (22.3)	1.5 (0.01–40.0)
Unknown	0	/	97 (0.2)	0.1 (0.01–0.67)

Table 3 Excess relative risk (ERR) associated with windows of radon exposure defined according to time-dependent modifying factors in the French cohort of uranium miners, 1946–1999 ($n = 5,086$)

Covariate	ERR per 100 WLM	Standard error	<i>P</i> value
Model 1	0.58	0.20	
Model 2			
Period of exposure			0.001
<1956	0.21	0.22	
≥1956	2.09	0.68	
Age at exposure (year)			0.20
<30	0.32	0.31	
≥30	0.92	0.33	
Time since exposure (year)			0.04
[5–15[3.94	1.79	
[15–25[0.16	0.45	
≥25	0.35	0.22	
Duration of exposure (year)			0.06
<5	0.22	0.27	
[5–15[0.45	0.67	
≥15	3.62	1.69	
Exposure rate (WL/year)			0.001
<0.2	2.13	3.30	
[0.2–0.4[1.75	1.97	
[0.4–1.0[3.30	1.56	
≥1.0	0.14	0.20	

WLM working level month

P value: likelihood ratio test (LRT) of Model 2 compared to Model 1

Table 4 Excess relative risk (ERR) associated with windows of radon exposure defined according to mine and job characteristics in the French cohort of uranium miners, 1946–1999 ($n = 5,086$)

Covariate	ERR per 100 WLM	Standard error	<i>P</i> value
Model 1	0.61	0.22	
Model 2			
Mine type			0.02
Underground	0.77	0.25	
Open pit	–0.24	0.01	
Mine location			0.36
Crouzille	0.64	0.25	
Vendée	0.46	0.36	
Forez	0.65	0.55	
Hérault	20.6	25.2	
Other locations	–0.27	0.01	
Physical activity			0.01
Hard	0.85	0.27	
Low/intermediate	–0.11	0.17	

WLM working level month

P value: likelihood ratio test (LRT) of Model 2 compared to Model 1

Table 5 presents the results obtained with Model 3 taking into account both the period of exposure and the additional modifying factor for exposure received after 1955. When the period of exposure is already considered in the model, no significant modifying effect is observed for age at exposure, time since exposure, duration of exposure,

Table 5 Excess relative risk (ERR) associated with windows of radon exposure defined according to period of exposure, and to age at exposure, time since exposure, duration of exposure and exposure rate after 1955 in the French cohort of uranium miners, 1946–1999 ($n = 5,086$)

Covariate	ERR per 100 WLM	Standard error	<i>P</i> value
Model 2			
<1956	0.21	0.22	
≥1956	2.09	0.68	
Model 3			
Age at exposure (year)			>0.50
≥1956			
<30	4.56	4.53	
≥30	1.83	0.69	
Time since exposure (year)			>0.50
≥1956			
[5–15[1.50	1.77	
≥15	2.18	0.87	
Duration of exposure (year)			>0.50
≥1956			
<5	4.98	3.33	
[5–15[0.28	1.46	
≥15	3.16	2.06	
Exposure rate (WL/year)			>0.50
≥1956			
<0.2	1.24	3.19	
[0.2–0.4[3.92	1.89	
≥0.4	0.97	0.99	

WLM working level month

P value: likelihood ratio test (LRT) of Model 3 compared to Model 2

or exposure rate. Model 3 could not be fitted for windows of exposure defined according to mine location and mine type after 1955 (not shown). A significant modification is observed with physical activity ($P < 0.01$): the ERR per 100 WLM estimated for the windows “hard physical activity” equals 2.95 (95% CI 1.51–5.09), which is higher than that for “low or intermediate physical activity” (with ERR per 100 WLM = 0.03; 95% CI –0.90 to 0.83).

Discussion

The analysis confirms a significant increase in lung cancer risk with cumulative radon exposure. The period of exposure and the physical activity appear as major modifying factors of the exposure–risk relationship. A decrease in risk with time since exposure and exposure rate disappears when period of exposure is taken into account. No significant modifying effect was observed for mine location and

mine type. The effect of physical activity persists when the period of exposure is taken into account.

Characteristics of the French cohort

The extension of the French cohort allowed an important increase in statistical power. The extension of the follow-up through 1999 substantially increased the number of lung cancer deaths by 27% when compared with previous analyses on the basis of a follow-up through 1994 [14]. Moreover, when compared to the previous analyses, new information for job and mine characteristics, namely, mine type, mine location and physical activity was now considered. This information was reconstructed for all uranium miners exposed to radon, except 20.

The cohort of French uranium miners is characterised by very low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period of time. This cohort is notable for the high quality of exposure assessment, especially after 1955. When compared with most other miner studies, the characteristics of this cohort make it particularly useful for the analysis of risks associated with low levels of long-term cumulative radon exposure [2, 4, 6, 10, 22]. Furthermore, the follow-up is long, exceeding 30 years and allows a better analysis of the effects of time modifiers of exposure–risk relationship than previous analyses.

Time-dependent modifying factors

In the BEIR VI report, analyses of the exposure–risk relationship were based on linear relative-risk models. The modifying factors were treated as categorical or continuous variables, except for time since exposure for which windows of cumulative radon exposure were used [4]. In the present work, the exposure–windows approach has been expanded to all time-dependent factors, including period of exposure, age at exposure, time since exposure, duration of exposure, exposure rate, mine location, physical activity and mine type. This approach allows estimation of the exposure–risk relationship taking account of each component of modifying factors. Moreover, results of internal and external regression models were in agreement. A large number of tests were performed in this cohort, although the cohort size and the number of cases are rather small. It turned out that the results obtained should be considered with caution when *P* values are higher than 0.001.

Period of exposure

This analysis confirms that the ERR of death from lung cancer associated with radon exposure is ten times higher after 1955 than to before 1956 [14, 16, 17]. These results, as well as those from previous analyses, indicate that

period of exposure is a major modifier of the exposure risk relationship. Not only the level of exposure was sharply reduced due to ventilation but also the method of exposure reconstruction was totally changed. Before 1956, exposure was reconstructed retrospectively more than 25 years later by a group of experts. A category of exposure rate was attributed to a given mine for a given year, and individual exposure of the miners was calculated by multiplying the estimated exposure rate by the number of months. Since 1956, exposure relies on monthly individual records kept in the mines archives. This strong difference may explain most of the differences observed in the estimated ERR per 100 WLM. Before 1956, the exposure was greatly over-estimated. This could explain the lower risk estimates for this period. Nevertheless, of course, other factors are also potential modifiers.

Time since exposure and age at exposure

A large number of miners studies have shown that the estimate ERR per 100 WLM decreases significantly with time since exposure [6, 7, 11, 23, 24]. The analysis of 11 miner cohorts confirmed such a time since exposure effect [2]. Previous analyses of the French cohort also observed a significant negative effect of time since exposure [3, 14]. Our results confirm these results with a very strong decrease of the ERR per 100 WLM 25 years after exposure. However, this time since exposure effect disappears when the period of exposure is considered in the model. The time since exposure modifying effect is not significant because the temporal modifying effect is affected by the quality of exposure, which itself may be correlated with period of exposure.

In our analysis, no significant modifying effect was observed for age at exposure. This result is similar to results obtained in previous analyses [3, 14]. In contrast, however, in the Czech cohort, an effect of age at exposure was observed, the ERR per 100 WLM decreasing with increasing age at radon exposure [3, 6]. This difference may be explained by a higher statistical power in the Czech cohort when compared to the French cohort. In other cohort studies, the dependence of risk on age is generally analysed by using attained age [4].

Exposure rate

An inverse exposure-rate effect was displayed in the joint analysis of 11 miner cohorts [2]. This result suggested that long-term protracted exposures at low exposure rates were more carcinogenic than short-term exposures to high levels of alpha radiation, both showing a similar level of cumulative exposure. Nevertheless, the absence of an exposure-rate effect at cumulated exposures below 100 WLM has

also been reported [4, 25]. More recently, in a combined analysis of the Czech and French uranium miner cohorts, characterised by low levels of exposure, no inverse exposure-rate effect was observed below 4 WL [3].

In the present analysis, a possible inverse exposure-rate effect is suggested by the significant results observed with duration of exposure and exposure rate with low levels of exposure. Especially, a strong decrease of the ERR per 100 WLM appears for an exposure rate greater than 1 WL/year. Nevertheless, this effect disappears when period of exposure is taken into account. High exposure rates existed only before 1956, a period during which the quality of exposure was based on reconstructed exposures. Accordingly, the association between the exposure rate and the period of exposure may explain this effect.

Mine localisation, physical activity and job type

To our knowledge, no other study of uranium miners investigates the potential impact of modifying factors such as mine location, physical activity and mine type. A large number of miner studies used these factors to assign individual values of exposure estimates [4]. Accordingly, these factors have not been studied as modifying factors. Up to now, these three modifying factors have never been studied in the French cohort of uranium miners. During the extension of follow-up until 1999, information on mine localisation, physical activity and job type was reconstructed individually for each year of employment using data from CEA-COGEMA archives. In the French cohort, these factors can be studied as modifying factors because the estimation of radon exposure was based on individual records.

In the present analysis, no significant modifying effect is observed for mine location. While the estimated ERR value is very high for exposure received in the Hérault mines, it is associated with a very large uncertainty. The effects of physical activity and mine type in the present study are significant; the estimated ERR per 100 WLM values deduced for underground jobs and hard physical activity are higher than the ERR per 100 WLM from Model 1, with ERR of 0.77 and 0.85 per 100 WLM, respectively. The effect of physical activity remains significant when period of exposure is taken into account; the estimated ERR associated with hard physical activity after 1955 is 2.95 per 100 WLM. This result suggests that the estimated risk coefficient might be modified by the respiratory flow of the individual miner. Indeed, a high physical activity should be associated with an increased respiratory flow, and hence, with an increased penetration of radon progeny into the different parts of the lung. As a consequence, this may lead to an increased dose to the lung [26]. A complementary analysis has been performed only with miners employed

after 1955. This second analysis shows no significant effect with mine location and mine type and confirmed the results obtained with physical activity (results not shown). No adjustment could be made on non-occupational physical activity levels and smoking habits. The results presented here should therefore be considered with caution.

Other factors

The exposure–risk relationship can also be modified by other factors. Actually, miners are exposed to many potential pulmonary carcinogens. Tobacco consumption is known to be the main risk factor for lung cancer. Unfortunately, information on smoking habits is not available individually for all workers. A case–control study nested in the cohort of French miners was conducted by taking smoking information into account [27]. After adjustment for smoking, the radon exposure effect on lung cancer risk persisted, and the estimated risk coefficient was close to that found in the cohort analysis without adjustment for smoking. Other hazardous substances present in the underground environment may also have contributed to modify the exposure–risk relationship. In the French cohort, information about individual exposure to gamma radiation and to ore dust including long-lived radionuclides is available after 1955 and 1958, respectively. Consideration of the composite nature of the exposures and the associated uncertainties will be an important point for future analyses of the exposure–risk relationship among miners.

Conclusions

In summary, the present study confirms the existence of an excess risk of mortality from lung cancer associated with radon exposure. The period of exposure and the physical activity appear as major modifying factors. No inverse exposure–rate and time since exposure effects appear when period of exposure is taken into account. Mine characteristics do not appear to be considered as modifying factors.

The effect of physical activity persists when the period of exposure is taken into account. This result suggests that the estimated risk coefficient might be modified by the respiratory flow of air in the miner lungs. Thus, calculation of doses to the lung including the influence of the respiratory flow and the aerosol type are expected to provide a more reliable dose–risk relationship.

The present study stresses that the quality of exposure estimates is an important factor that may influence the results substantially. This factor is strongly correlated with time since exposure and exposure rate. To isolate this

strong effect, future studies will focus on the sub-cohort of miners firstly employed after 1955. They received very low exposures at low exposure rates with a very good quality of individual exposure measurements. Considering the composite nature of the exposures and the associated uncertainties will also be an important point for future analyses of the risk of death among miners. Continuation of this work is included in a European collaborative research project [28], which aims at synthesising the effects of radon at low levels of exposure by integrating smoking data and considering exposures other than radon in uranium mines (<http://www.alpha-risk.org>).

Acknowledgments This work was partly supported by AREVA-NC, in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC agreement, and by the European Commission in the framework of the 6th Framework Program for Research and Technological Development (“Alpha-Risk project”, contract: FI6R 516483). The authors are grateful to: G. Lauret, J.C. Hyvernaud, C. Martinet from AREVA NC, S. Bernhard from Algade and J.C. Filloux from Association Inter-professionnelle pour la Santé au Travail (AIST 87) for their help in our data collection in the mines’ archives.

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1988) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Manmade Fibres and Radon. International Agency for research on Cancer, France
2. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung R, Howe GK, E. Kusiak R (1994) Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. NIH Publication N. National Institutes of Health, National Cancer Institute edition. Washington, DC, pp 94–3644
3. Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169:125–137
4. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. National Research Council (1999) Health effects of exposure to radon (BEIR VI). National Academy Press, Washington DC
5. Hornung RW, Deddens J, Roscoe R (1995) Modifiers of exposure–response estimates for lung cancer among miners exposed to radon progeny. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 2):49–53
6. Tomasek L, Placek V (1999) Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. *Radiat Res* 152(6 Suppl):S59–S63
7. Tomášek L (2002) Czech miner studies of lung cancer risk from radon. *J Radiol Prot* 22(3):A107–A112
8. Hornung RW, Deddens JA, Roscoe RJ (1998) Modifiers of lung cancer risk in uranium miners from the Colorado Plateau. *Health Phys* 74(1):12–21
9. Langholz B, Thomas D, Xiang A, Stram D (1999) Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am J Ind Med* 35(3):246–256
10. Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane R (2007) Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys* 92(2):157–169
11. Howe GR (2006) Updated analysis of Eldorado uranium miners’ cohort: Part I of the Saskatchewan uranium miners’ cohort study. Columbia University, New York

12. Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, Billon S, Brueske-Hohlfed I, Collier C, Grosche B, Bijwaard H, Hammer G, Wichmann HE (2003) Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000–July 2003. Contract FIGH-CT 1999-00013, European Commission, Brussels
13. Archer VE, Coons T, Saccomanno G, Hong DY (2004) Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners. *Health Phys* 87(5):480–489
14. Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B (2002) Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 22(3A):A101–A106
15. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A (2006) Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *Br J Cancer* 95(9):1280–1287
16. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, Quesne B, Acker A, Laurier D (2008) Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946–1999. *Occup Environ Med* 65(9):597–604
17. Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S et al (2004) An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 19(2):139–146
18. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P (1993) Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer* 67(5):1090–1097
19. Zettwoog P-R (1981) Radiation hazards in mining: control, measurement, and medical aspects. State of the art of the art of the alpha individual dosimetry in France. In: Gomez M (ed) International conference golden, CO, USA
20. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA (1990) EPICURE user's guide. Seattle, WA
21. SAS/STAT (2000) User's guide (version 8). SAS Institute, Cary, NC
22. Hornung RW (2001) Health effects in underground uranium miners. *Occup Med* 16(2):331–344
23. Luebeck EG, Heidenreich WF, Hazelton WD, Paretzke HG, Moolgavkar SH (1999) Biologically based analysis of the data for the Colorado uranium miners cohort: age, dose and dose–rate effects. *Radiat Res* 152(4):339–351
24. Howe GR, Nair RC, Newcombe HB, Miller AB, Burch JD, Abbatt JD (1987) Lung cancer mortality (1950–80) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Port radium uranium mine: possible modification of risk by exposure rate. *J Natl Cancer Inst* 79(6):1255–1260
25. Morrison HI, Villeneuve PJ, Lubin JH, Schaibel DE (1998) Radon-progeny exposure and lung cancer risk in a cohort of Newfoundland fluorspar miners. *Radiat Res* 150(1):58–65
26. Marsh JW, Bessa Y, Birchall A, Blanchardon E, Hofmann W, Nosske D, Tomasek L (2008) Dosimetric models used in the alpha-risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. *Radiat Prot Dosim*, May 29 2008 [Epub ahead of print]
27. Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B et al (2007) Lung cancer risk, exposure to radon and smoking in case–control study of French uranium miners. *Health Phys* 92(4):371–378
28. European Commission (2006) Alpha-risk: risks related to internal and external exposures. In: Euratom research projects and training activities, vol 1. ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. http://europa.eu.int/comm/research/energy/pdf/nuclear_fission_2_en.pdf

Résumé

L'objectif de cette thèse est de contribuer à l'estimation des risques radio-induits aux faibles débits de dose. Ce travail s'appuie sur la cohorte des mineurs d'uranium français qui présente des expositions multiples, par contaminations internes (radon et poussières d'uranium) et par expositions externes (rayonnements gamma). Une analyse du risque de décès et de la relation exposition-risque a été effectuée après prolongation du suivi jusqu'en 1999, pour des pathologies cancéreuses et non cancéreuses. De plus, une analyse prenant en compte des expositions multiples aux rayonnements ionisants a été effectuée dans le cadre de cette thèse. Cette analyse a permis d'améliorer les connaissances sur le risque de mortalité lié à de faibles niveaux d'exposition au radon.

Mot-Clés : radon, rayonnements ionisants, étude de cohorte, mineurs d'uranium, mortalité, cancer

Abstract

The objective of this thesis is to contribute to the estimation of radiation-induced risks at low dose rates. This work is based on the cohort of uranium miners French presenting multiple exposures, contamination by internal (radon and uranium dust) and external exposure (gamma radiation). An analysis of the risk of death and the relationship risk exposure was carried out within the cohort of uranium miners after extension of the monitoring until 1999, for cancers diseases and non-cancers. In addition, an analysis taking into account multiple exposures to ionizing radiation was carried out within the framework of this thesis. This analysis has improved knowledge on the risk of mortality associated with low levels of exposure to radon.

Keywords: radon, ionizing radiation, cohort study, uranium miners, mortality, cancer

Intitulé et adresse de l'unité où a été préparée la thèse

Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID)

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN)

IRSN/DRPH/SRBE

BP 17

92 262 Fontenay-aux-Roses Cedex