

Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs du cycle de l'uranium

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Paris Sud

École doctorale n°570 Santé Publique
Spécialité de doctorat: Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Fontenay-aux-Roses, le 21/09/2018, par

Ségolène Bouet

Composition du Jury :

M Jean Bouyer Directeur de Recherche, INSERM	Président
Mme Catherine Luccioni Professeur des universités, CNAM	Rapporteur
M Pascal Wild Docteur en Sciences, INRS	Rapporteur
Mme Béatrice Fervers Professeur associé, Centre Léon Bérard	Examinatrice
Mme Ausrele Kesminiene Docteur en médecine, CIRC	Examinatrice
M Olivier Laurent Docteur en Sciences, IRSN	Directeur de thèse
Mme Sophie Ancelet Docteur en Sciences, IRSN	Co-encadrante de thèse

A la mémoire de mon grand-père, Louis RIVOAL.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je voudrais remercier Dominique Laurier, chef du LEPID à mon arrivée à l'IRSN. Merci de m'avoir accueillie au sein du laboratoire et d'avoir supervisé le début de mon travail de thèse. Je tiens à remercier l'IRSN pour le financement de ma thèse.

Je souhaiterais remercier Klervi Leuraud, responsable du LEPID, pour sa bienveillance et sa disponibilité.

Je tiens également à remercier mes deux encadrants de thèse : Olivier Laurent et Sophie Ancelet. Merci Olivier de m'avoir donné ma chance. Merci de ta disponibilité et de ton soutien tout au long de la thèse, de ton investissement et de m'avoir permis de perfectionner ma rigueur scientifique.

Merci à toi Sophie de m'avoir permis de découvrir la statistique bayésienne. Merci pour tous ce que tu m'as appris, pour ta gentillesse et tes encouragements.

Je voudrais remercier Eric Samson et Iris Jovanovic pour leur aide à la collection et à la mise en forme des données. Eric, merci pour ta bienveillance, pour ta disponibilité et ton aide précieuse. Iris, merci pour toutes ces pâtisseries qui m'ont remonté le moral plus d'une fois. Je retiendrais également notre mission à Pierrelatte comme un des meilleurs souvenirs de cette thèse. Merci à tous les deux de m'avoir permis de découvrir la réalité du terrain.

Je voudrais remercier Estelle Davesne, Eric Blanchardon et Cécile Challeton-de Vathaire pour les calculs de dose interne et leurs expertises dosimétriques. Merci à toi en particulier Estelle pour ton investissement dans mon travail de thèse, pour ta disponibilité pour répondre à mes multiples questions et bien évidemment pour ta relecture attentive de mon manuscrit.

Je voudrais remercier le Dr Derek Bingham, le Pr Chantal Guihenneuc et le Dr Irina Guseva Canu d'avoir accepté d'être membres de mon comité de thèse.

Je souhaite remercier le Dr Catherine Luccioni et le Dr Pascal Wild d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, le Dr Jean Bouyer, le Pr Beatrice Fervers et le Dr Ausrele Kesminiene d'avoir accepté d'en être examinateurs.

Je souhaite remercier mes deux co-bureaux pendant mes deux premières années de thèse. Lucie merci pour ta gentillesse et ton écoute. Sabine merci pour les mojitos, les noix de cajou au curry et

pour toutes nos discussions de pauses thés.

Je voudrais remercier les membres du LEPID que je n'ai pas cité jusqu'alors pour leur bonne humeur et leur aide: Enora Cléro, Sabrina Cossais, Estelle Rage, Sylvaine Caër-Lorho, Thierno Bah, Sarra Abaoubida, Valentin Walker, Sophie Jacob, Julie Méline et Marie-Odile Bernier. Je souhaite en particulier remercier Marion Belloni pour son aide avec Python et sa bonne humeur quotidienne qui m'a aidée à survivre à cette fin de thèse.

Je remercie mes parents pour leur soutien et leur encouragement, ainsi que mon frère pour ses conseils musicaux qui m'ont permis de me détendre lorsque j'en avais besoin. Et comment ne pas te remercier toi, Guillaume, qui me soutient dans mes choix depuis le début et qui me pousse pour toujours aller plus loin.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

Publications

Laurent O, Gomolka M, Haylock R, Blanchardon E, Giussani A, Atkinson W, Baatout S, Bingham D, Cardis E, Hall J, Tomasek L, Ancelet S, Badie C, Bethel G, Bertho JM, **Bouet S**, Bull R, Challeton-de Vathaire C, Cockerill R, Davesne E, Ebrahimian T, Engels H, Gillies M, Grellier J, Grison S, Gueguen Y, Hornhardt S, Ibanez C, Kabacik S, Kotik L, Kreuzer M, Lebacqz AL, Marsh J, Nosske D, O'Hagan J, Pernot E, Puncher M, Rage E, Riddell T, Roy L, Samson E, Souidi M, Turner MC, Zhivin S, Laurier D. Concerted Uranium Research in Europe (CURE): toward a collaborative project integrating dosimetry, epidemiology and radiobiology to study the effects of occupational uranium exposure. *J Radiol Prot* (2016) 36(2):319-345

Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O. First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-Millers), period 1968-2013. *International archives of occupational and environmental health* (2018) 91:23-33.

Bouet S, Davesne E, Samson E, Jovanovic I, Blanchardon E, Challeton-de-Vathaire C, Richardson D, Leuraud K, Laurier Dominique, Laurent O. Analysis of the association between ionizing radiation and mortality for uranium workers from five companies involved in the nuclear fuel production cycle in France (Soumis à *International archives of occupational and environmental health*)

Samson E., Leuraud K., Rage E., Caër-Lorho S., Ancelet A., **Bouet S.**, Hoffmann S., Fournier L., Belloni M., Jovanovic I., Bah T., Davesne E., Blanchardon E., Challeton-de Vathaire C., Laurier D., Laurent O. Bilan de la surveillance épidémiologique des travailleurs du cycle électronucléaire en France (*Radioprotection, sous presse*)

Bouet S., Davesne E., Belloni M., Laurent O., Ancelet S. Development of a Bayesian hierarchical approach to account for dose uncertainty when analyzing the association between internal dose from uranium exposure and mortality (En préparation)

Présentations orales

Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O. « Première analyse de la mortalité de la cohorte Française des travailleurs du traitement du minerai d'uranium (F-MILLERS, période 1968-2013.) » 24-25 novembre 2016. 17^{ème} colloque de l'ADEREST, Brest

Bouet S. « Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs surveillés pour contamination interne à l'uranium » 28 mars 2017. Séminaire de suivi des thèses de l'EDSP, Villejuif.

Bouet S. « Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs surveillés pour contamination interne à l'uranium » 29 mars 2017. Journées des thèses de l'IRSN, Carry-le-Rouet.

Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O. « Première analyse de la mortalité de la cohorte Française des travailleurs du traitement du minerai d'uranium (F-MILLERS, période 1968-2013.) » 4-6 octobre 2017. Congrès ADELFSFSP, Amiens.

Bouet S. « Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs surveillés pour contamination interne à l'uranium » 19-22 mars 2018.

Journées des thèses de l'IRSN, Annecy.

Présentations affichées

Bouet S. « Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs surveillés pour contamination interne à l'uranium » Mars 2016, Journées des thèses de l'IRSN, Le Croisic.

Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O. « First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-MILLERS), period 1968-2013. » 1-4 septembre 2016. ISEE 2016, Rome.

Présentations soumises

Bouet S, Davesne E, Samson E, Jovanovic I, Blanchardon E, Challeton-de-Vathaire C, Richardson D, Leuraud K, Laurier D, Laurent O. Analysis of the association between ionizing radiation and mortality in uranium workers from five plants involved in the nuclear fuel production cycle in France (Soumis, « 64th Annual Meeting of the Radiation Research Society and Conference on Radiation & Health », 23-26 Septembre 2018, Chicago, USA).

Bouet S, Davesne E, Samson E, Jovanovic I, Blanchardon E, Challeton-de-Vathaire C, Richardson D, Leuraud K, Laurier D, Laurent O. Analysis of the association between internal exposure and mortality in uranium workers from 5 French plants (Soumis, Health Effects of Incorporated Radionuclides, 8-10 octobre 2018, Fontenay-aux-Roses).

Davesne E, Laurent O, Samson E, Jovanovic S, **Bouet S,** Challeton-de-Vathaire C, Blanchardon E. Internal dose assessment for the French cohort of uranium workers. (Soumis, Health Effects of Incorporated Radionuclides, 8-10 octobre 2018, Fontenay-aux-Roses).

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE	5
Publications.....	5
Présentations orales	5
Présentations affichées.....	6
Présentations soumises	6
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABBREVIATIONS	12
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	13
1.1 Exposition aux rayonnements ionisants : généralités	13
1.1.1 Le phénomène de la radioactivité.....	13
1.1.2 Principaux types de rayonnements ionisants et quantités dosimétriques fondamentales	13
1.1.3 Sources d'exposition aux rayonnements ionisants	17
1.1.4 Effets sanitaires des rayonnements ionisants chez l'homme: connaissances établies et système de radioprotection.....	18
1.1.5 Questions ouvertes en radioprotection	22
1.2 Cas des travailleurs du cycle du combustible nucléaire et de l'exposition à l'uranium ..	23
1.2.1 L'uranium.....	23
1.2.2 Le cycle du combustible nucléaire	26
1.2.3 Surveillance de l'exposition des travailleurs du cycle de l'uranium et principes des estimations dosimétriques	30
1.2.4 Revue des études épidémiologiques chez les travailleurs du cycle du combustible nucléaire.....	33
1.2.5 Incertitudes sur la dose interne, conséquences sur les estimations de risques, approches récentes et alternative hiérarchique bayésienne.....	48
1.3 Questions de recherche de la thèse	54
CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES	57
2.1 Descriptions des cohortes de travailleurs utilisées dans le cadre de la thèse.....	57

2.1.1	Cohorte des travailleurs du traitement du minerai d'uranium (cohorte F-MILLERS)	57
2.1.2	Cohorte TRACY et sous-cohortes d'intérêt	58
2.2	Suivi épidémiologique	62
2.3	Dosimétrie	63
2.3.1	Reconstruction de la dose externe	63
2.3.2	Reconstruction de la dose interne	64
2.4	Méthodes d'analyses épidémiologiques	71
2.4.1	Analyse de la mortalité par calcul de ratios de mortalité standardisés	71
2.4.2	Analyse de la relation dose-risque : modélisation et estimation fréquentiste	74
2.4.3	Développement et inférence d'un modèle hiérarchique bayésien	78
CHAPITRE 3 : RESULTATS		91
3.1	Analyse de la mortalité chez les travailleurs du traitement du minerai d'uranium (cohorte F-MILLERS)	91
3.1.1	Analyse descriptive de la cohorte	91
3.1.2	Résultats de l'analyse de la mortalité	93
3.2	Analyse fréquentiste de l'association entre la dose interne et la mortalité par maladies cancéreuses et non cancéreuses dans 5 usines incluses dans la cohorte TRACY U	99
3.2.1	Analyse descriptive de la cohorte	99
3.2.2	Résultats de l'analyse de mortalité	102
3.2.3	Résultats de l'analyse de la relation dose-risque	104
3.3	Application d'une approche hiérarchique bayésienne pour tenir compte des incertitudes dans l'estimation de la dose interne, et <i>in fine</i> dans l'estimation du risque radio-induit chez les travailleurs de l'uranium	111
3.3.1	Analyse descriptive de la cohorte d'analyse	111
3.3.2	Descriptif des données disponibles pour la définition de la loi <i>a priori</i> sur m_p^I	113
3.3.3	Résultats de l'étude par simulations	114
3.3.4	Résultats fournis par le modèle hiérarchique bayésien pour le calcul de dose interne	115
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES		123
4.1	Analyse de la mortalité de la cohorte F-MILLERS	123
4.2	Analyse de la relation dose-risque (approche fréquentiste)	131
4.3	Approche hiérarchique bayésienne pour tenir compte des incertitudes dans l'estimation de la dose interne, et <i>in fine</i> dans l'estimation du risque radio-induit chez les travailleurs de l'uranium	137

4.4	Conclusion générale et apports de la thèse par rapport à la problématique initiale	141
4.5	Perspectives	143
BIBLIOGRAPHIE	145
ANNEXES	154

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française (Bilan IRSN 2015).....	17
Figure 2 : Cycle simplifié du combustible nucléaire en France	26
Figure 3 : Localisation des usines de traitement du minerai d'uranium, et des départements utilisés pour définir les populations de référence locales	73
Figure 4 : Diagramme acyclique orienté (DAG) du modèle hiérarchique d'incorporation. δ_{iq}^k est un indicateur binaire de non-censure (égal à 1 si Z_{iq}^k observée, égal à 0 si Z_{iq}^k censurée)	82
Figure 5 : Diagramme acyclique orienté du modèle hiérarchique bayésien.	88
Figure 6 : Graphiques des trois chaînes de Markov associées aux paramètres m_p^l du modèle hiérarchique bayésien.	116
Figure 7 : Graphiques des autocorrélations intra-chaîne associées aux paramètres m_p^l du modèle hiérarchique bayésien en sélectionnant uniquement 1 itération sur 20.	117
Figure 8 : Densités a priori (en rouge) et a posteriori (en noir) associées aux paramètres m_p^l du modèle hiérarchique bayésien d'incorporation.	118
Figure 9 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « supérieurs au seuil » durant toutes leurs sous-périodes d'exposition.....	119
Figure 10 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « inférieurs au seuil » durant toutes leurs sous-périodes d'exposition.....	120
Figure 11 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs ne présentant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « inférieurs au seuil » durant une seule de leurs sous-périodes d'exposition.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs recommandées pour les facteurs de pondération (W_R) suivant le type de rayonnement (ICRP 2007).....	16
Tableau 2 : Descriptif des effets déterministes suivant la dose reçue*	18
Tableau 3 : Limites d'expositions annuelles définies par la CIPR dans ses recommandations de 2007	21
Tableau 4 : Valeurs limites d'exposition chez les travailleurs pour 12 mois consécutifs en France	21
Tableau 5 : Etudes épidémiologiques chez les travailleurs du traitement du minerai d'uranium..	38
Tableau 6 : Etudes épidémiologiques chez les travailleurs du cycle de l'uranium (hors mineurs et millers).....	41
Tableau 7 : Postes de Travail Génériques (PTG) et paramètres de la loi a priori sur m_p^I * avant et après l'année 1990.....	86
Tableau 8 : Postes de Travail Génériques (PTG) et paramètres de la loi a priori sur m_p^I *	87
Tableau 9 : Descriptif de la cohorte F-MILLERS.....	92
Tableau 10 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) dans la cohorte F-MILLERS	94
Tableau 11 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) par type d'activité dans la cohorte F-MILLERS	97
Tableau 12 : Descriptif des sous-groupes d'analyses issus de la cohorte TRACY U.....	101
Tableau 13 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) dans les sous-groupes d'analyses issus de la cohorte TRACY U	103
Tableau 14 : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 1: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%# .	105
Tableau 15 : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 2 (avec prise en compte des données des dossiers médicaux): Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%#	107
Tableau 16 : Associations entre la dose interne et la mortalité dans le sous-groupe 3 (avec prise en compte des données des dossiers médicaux): Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%#	109
Tableau 17 : Descriptif de la cohorte FBFC France.....	112
Tableau 18 : Descriptif des Postes de Travail Génériques (PTG) et mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques dans la cohorte FBFC France	114

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMD : Activité Minimale Détectable
APA : Appareils de Prélèvement permanent d'Aérosols
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Bq : Becquerel
CEA : Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives
CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM : Classification International des Maladies
CIPR : Commission International de Protection Radiologique
CSP : Catégories socio-professionnelles
CURE: projet « Concerted Uranium Research in Europe »
ERR : Excès de Risque Relatif
eV : électronVolt
Gy : Gray
HWE : Healthy Worker Effect
IC : Intervalle de Confiance
IG : Indice Glycémique
IMC : Indice de Masse Corporelle
Inserm : Institut National de la santé et de la recherche médicale
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
LD : Limite de Détection
LI : Limite d'Interprétation
LSS : Life Span Study
MEE: Matrice Emploi-Exposition
NRC : National Research Council
PA : Pression Artérielle
PD : Pression Diastolique
PS : Pression Systolique
PTG : Poste de Travail Générique
RI : Rayonnements Ionisants
RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RPO : Radioprotection Opérationnelle
RR : Risque Relatif
SES: Socio-Economic Status
SET : Société d'Enrichissement du Tricastin
SIMO : Société Industrielle des Minerais de l'Ouest
SMJ : Société des Mines de Jouac
SMR : Standardized Mortality Ratio
Sv : Sievert
TLE : Transfert Linéique d'Energie
TRACY: Cohorte française des TRAvailleurs du CYcle de l'Uranium
UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
WHO : World Health Organization
WLM : Work Level Month

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1 Exposition aux rayonnements ionisants : généralités

1.1.1 Le phénomène de la radioactivité

Un atome est composé d'un noyau autour duquel gravitent un ou plusieurs électrons. Le noyau contient des protons chargés positivement et des neutrons qui eux n'ont pas de charge. Les électrons sont chargés négativement. Dans la nature, la plupart des noyaux d'atomes sont stables mais certains atomes ont des noyaux instables. Cela peut être dû à un excès de protons, de neutrons, ou encore à un excès des deux. Pour acquérir une meilleure stabilité, ces derniers – qu'on appelle radionucléides – expulsent à un moment donné (appelé désintégration) une quantité d'énergie sous forme de rayonnements et/ou de particules : ce phénomène est appelé « radioactivité ». Le becquerel (Bq) est l'unité du Système International d'unités (SI) pour quantifier la radioactivité (aussi appelée « activité ») d'une certaine quantité de matière radioactive. Une activité de 1 Bq signifie qu'une désintégration par seconde s'y produit.

1.1.2 Principaux types de rayonnements ionisants et quantités dosimétriques fondamentales

On distingue 5 principaux types de rayonnements ionisants qui peuvent être émis suite à une désintégration radioactive:

- Les particules alpha, noyaux d'hélium formés de 2 protons et 2 neutrons, sont émises par les noyaux d'atomes trop chargés en protons et en neutrons (noyaux lourds). Ce rayonnement peut parcourir quelques centimètres dans l'air et être arrêté par un écran de papier.
- Les particules bêta proviennent de la transformation d'un neutron en proton par l'émission d'un électron et d'un antineutrino (radioactivité bêta-moins) ou de la

transformation d'un proton en neutron par l'émission d'un positon et d'un neutrino (radioactivité bêta-plus). Les rayonnements bêta peuvent parcourir quelques mètres dans l'air et être arrêtés par un écran d'aluminium.

- Les rayons gamma sont souvent émis à la suite d'une désintégration alpha ou bêta lors de la désexcitation du noyau nouvellement formé. En effet, le noyau libère un trop plein d'énergie par émission d'un rayonnement gamma qui parcourt quelques kilomètres dans l'air et peut être atténués par un écran de plomb ou de béton. Ces rayonnements sont des ondes électromagnétiques comme la lumière visible ou les rayons X (décrits ci-dessous) mais l'énergie qu'ils transportent est beaucoup plus élevée : de quelques dizaines de milliers à plusieurs millions d'électronvolts (eV).
- Les rayons X sont émis par le réarrangement des électrons autour du noyau. Ils sont de même nature que les rayons gamma mais ils diffèrent de par leur origine et leur énergie: les rayons X sont émis par des électrons alors que les rayons gamma sont émis directement par le noyau.
- Les neutrons peuvent être émis suite à la fission spontanée ou non de noyaux très lourds. Cette fission, en plus de générer des neutrons, crée deux noyaux plus légers appelés produits de fission. Les rayonnements neutroniques peuvent parcourir quelques kilomètres dans l'air et sont atténués par un mur de béton dopés en absorbants neutroniques (bore).

Une personne peut être exposée aux rayonnements ionisants de deux manières différentes :

- Par exposition externe : la source radioactive est alors située à l'extérieur de l'organisme. L'exposition peut concerner le corps entier ou seulement une partie de celui-ci, selon le

champ d'irradiation. L'exposition s'arrête dès que l'organisme n'est plus situé dans le champ de la source de rayonnements ionisants.

- Par contamination interne : la matière radioactive est alors présente dans l'organisme après avoir été incorporée par ingestion, inhalation, injection ou plaie. L'irradiation des tissus cesse lorsque le(s) radionucléide(s) contaminant(s) est (sont) éliminé(s) de l'organisme.

La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) dans ses recommandations 2007 définit différentes quantités dosimétriques chez l'Homme. (ICRP 2007) Nous évoquerons ici trois d'entre elles: la dose absorbée, la dose équivalente et la dose efficace. Les grandeurs définies pour les besoins de radioprotection permettent de déterminer des limites d'exposition visant à garantir que les réactions tissulaires soient évitées et que la survenue d'effets stochastiques sur la santé (qui seront définis en 1.1.4) ne dépassent pas des niveaux définis comme inacceptables (ICRP 2007).

La **dose absorbée** $D_{R,T}$ correspond à l'énergie moyenne absorbée dans un tissu T due à un rayonnement R par unité de masse et s'exprime en gray (Gy ; 1 Gy= 1 Joule par kg). (ICRP 2007) Elle est utilisée pour tous les types de rayonnement ionisants et pour toutes les géométries d'irradiation. Contrairement à la dose absorbée qui est une quantité physique, le concept de **dose équivalente** vise à intégrer la notion de dommages biologiques relatifs causés par différents types de rayonnements, lesquels sont fortement liés à leur transfert linéique d'énergie. (IARC 2001) La **dose équivalente** H_T pour un organe ou tissu T est la somme pondérée des doses absorbées $D_{R,T}$ pour chaque rayonnement R multipliées par un facteur de pondération W_R correspondant au type de rayonnement R et qui reflète l'efficacité biologique relative de celui-ci par rapport à celle des photons (rayon X et gamma). La dose équivalente s'exprime en Sievert (Sv). (Tableau 1)

Tableau 1 : Valeurs recommandées pour les facteurs de pondération (W_R) suivant le type de rayonnement (ICRP 2007)

Type de rayonnement	Facteur de pondération pour les rayonnements (W_R)
Photons	1
Electrons et muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alphas, ions lourds, fragment de fission	20
Neutrons $E_n < 1$ MeV $1 \text{ MeV} < E_n \leq 50$ MeV $E_n > 50$ MeV	$2,5 + 18,2e^{-[\ln(E_n)]^2/6}$ $5,0 + 17,0e^{-[\ln(2E_n)]^2/6}$ $2,5 + 3,25e^{-[\ln(0,04E_n)]^2/6}$

E_n : énergie des neutrons exprimée en Mégaélectron-Volt (MeV)

Pour intégrer les différents effets induits dans les tissus par les différents types de rayonnement, mais aussi la radiosensibilité variable des différents tissus du corps humain, la CIPR a développé le concept de **dose efficace** E définie comme suit:

$$E = \sum_T w_T H_T \equiv \sum_T \sum_R w_T w_R D_{R,T}$$

où w_T est le facteur de pondération reflétant la radiosensibilité spécifique du tissu T (qui a été principalement déterminée à partir des connaissances sur les effets sanitaires des rayonnements ionisants issues des études épidémiologiques menées chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, comme cela sera décrit dans le chapitre 1.1.4) et H_T est la dose équivalente au tissu T . (ICRP 2007) La dose efficace étant une somme pondérée des doses équivalentes dans tous les tissus du corps, elle est donc estimée à l'échelle du corps entier et s'exprime en Sievert (Sv). La

publication 103 de la CIPR (ICRP 2007) fournit des valeurs de références pour les facteurs w_T .

1.1.3 Sources d'exposition aux rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants peut être due à trois grandes catégories de sources, définies selon leurs origines et usages : l'exposition naturelle qui concerne la population générale et les travailleurs (notamment, en cas d'exposition naturelle renforcée), l'exposition artificielle (hors médicale) qui concerne les travailleurs et le public, et l'exposition médicale (pour raisons diagnostiques ou thérapeutiques) qui concerne une catégorie spécifique de public, à savoir les patients. (Figure 1)

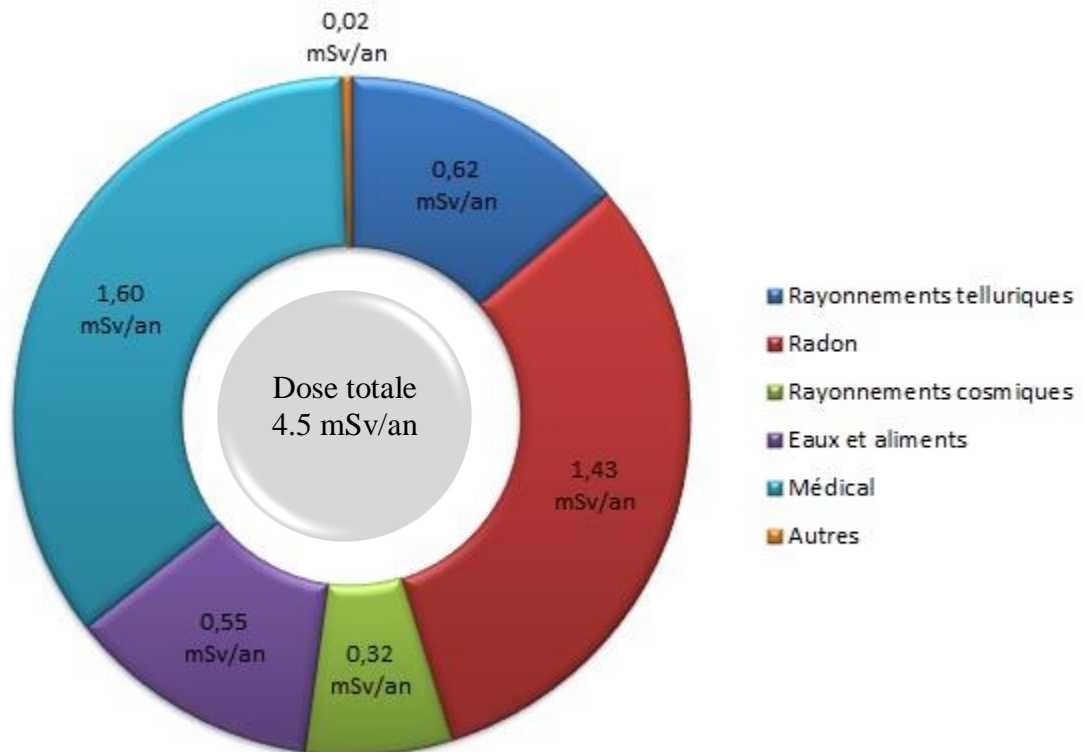


Figure 1 : Sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française (Bilan IRSN 2015)

1.1.4 Effets sanitaires des rayonnements ionisants chez l'homme: connaissances établies et système de radioprotection

L'exposition aux rayonnements ionisants peut donner lieu à deux types d'effets chez l'homme, dits : déterministes et stochastiques.

Les effets déterministes

Les effets déterministes ou obligatoires, apparaissent au bout de quelques jours à quelques semaines après l'irradiation à une dose de rayonnement ionisant dépassant un certain seuil (variable selon les effets considérés). Au-delà de celui-ci, au moins 1% des personnes présenteront un effet et la gravité de cet effet augmentera avec la dose.(ICRP 2012) Ces effets sont dit déterministes car pour une dose donnée, ils sont prévisibles.

Parmi ces effets, on retrouve des effets précoces tels que l'inflammation des tissus et des effets plus tardifs tels que les brûlures radiologiques, la nécrose ou la fibrose des tissus. Un résumé des effets déterministes est présenté dans le tableau 2.

*Tableau 2 : Descriptif des effets déterministes suivant la dose reçue**

Organe irradié	Effet	Dose (Gy)
Moelle osseuse	trouble de l'hématopoïèse	~ 0.5
	mortalité	~ 1-3 ^a
Intestin	mortalité précoce	~ 6
Rein	défaillance rénale	~ 7 – 18 ^a
Poumon	pneumonie	~ 6 – 18 ^a
Corps entier (Dose létale 50 ^b)	mortalité	~ 4.5

* d'après la publication 118 de la CIPR (ICRP 2012)

^a suivant le fractionnement de la dose et les soins médicaux

^b On appelle la dose létale 50 % (DL50), la dose absorbée, pour l'organisme entier (donc une exposition globale), pour laquelle la probabilité de décéder soixante jours après l'exposition, sans traitement médical, est de 50 %.

Les effets stochastiques

Les effets stochastiques, ou probabilistes, peuvent survenir suite à une exposition à des doses plus

faibles de rayonnements ionisants. La probabilité d'apparition de ces effets augmente avec la dose reçue. Parmi ces effets, qui ne peuvent apparaître que plusieurs années, voire plusieurs décennies après l'exposition, on retrouve les cancers.(UNSCEAR 2010) C'est l'épidémiologie qui va permettre de quantifier et caractériser ces effets stochastiques dus à une exposition aux rayonnements ionisants.

Dans le domaine de la radioprotection, l'étude épidémiologique des survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki (Life Span Study (LSS)) est celle de référence depuis plusieurs décennies. L'*Atomic Bomb Casualty Commission* (ABCC) a été créé en 1947 par l'Académie des Sciences des Etats-Unis afin d'étudier les effets tardifs de l'exposition aux rayonnements ionisants chez ces survivants. L'ABCC a mis en place plusieurs études dont la LSS qui regroupe environ 86 000 survivants des bombardements. Cette étude avait pour but la caractérisation des risques de décès de cette population sur la vie entière. La LSS a permis d'estimer les effets sanitaires d'une exposition externe aux rayonnements gamma et neutrons survenus lors de l'explosion. Chaque survivant bénéficie d'une reconstruction individuelle de la dose reçue basée sur le lieu où il se trouvait au moment de l'explosion et sur sa protection face aux rayonnements émis (ex : bâtiments). La LSS a donc permis d'observer une relation dose-réponse significative pour les cancers solides (augmentation du risque de décès de 42% par Gy de dose absorbée au côlon pour un âge à l'exposition de 30 ans et un âge atteint de 70 ans) et pour certains sites spécifiques de cancer : cancers du côlon, de l'œsophage, du foie, de l'estomac, de la vésicule biliaire, du poumon, du sein, de l'ovaire, de la vessie et de la thyroïde.(Grant et al. 2017; Ozasa et al. 2012) Les différences obtenues en termes de force des associations entre les expositions aux rayonnements ionisants et les risques pour ces différents sites de cancers sont à l'origine des coefficients w_T utilisés dans le calcul de la dose efficace

(décrite dans le chapitre 1.1.2). Une relation dose-effet significative a également été observée pour les leucémies (Hsu et al. 2013; Richardson et al. 2009), les maladies de l'appareil circulatoire (Shimizu et al. 2010), les maladies respiratoires et les maladies sanguines non cancéreuses (Ozasa et al. 2012). La LSS a permis également d'étudier la forme de la relation dose-réponse et les facteurs pouvant modifier la relation tel que le sexe, l'âge à l'exposition et l'âge atteint.

Depuis lors, de nombreuses autres études épidémiologiques ont été réalisées chez des populations exposées aux rayonnements ionisants selon des modalités différentes (ex : expositions chroniques plutôt qu'aigues, contaminations internes plutôt qu'expositions externes). La plupart d'entre elles comparent leurs résultats à ceux de l'étude de référence que constitue la LSS.

Jusqu'à présent, la comparaison des résultats entre les différentes études réalisées n'a pas mené à une remise en cause de l'utilisation des résultats de la LSS pour justifier les fondements du système de radioprotection (ICRP 2007; NRC 2006; UNSCEAR 2006), mais cette possibilité demeure ouverte (NCRP 2018), notamment du fait de la persistance de questionnements scientifiques susceptibles d'impacter la radioprotection (voir 1.1.5).

La radioprotection

L'objectif de la radioprotection est d'éviter les effets déterministes et de limiter à un niveau jugé comme acceptable le risque d'effets stochastiques. La gestion des risques sanitaires pour l'homme se fait de manière différente suivant les effets attendus. (ICRP 2007)

Pour les effets déterministes, si le niveau d'exposition est inférieur au seuil, il est considéré qu'il n'y a pas de risque de tels effets. Une marge de sécurité par rapport au seuil est appliquée pour définir la limite d'exposition.

Pour les effets stochastiques (cancers et effets héréditaires), une relation linéaire sans seuil est

considérée. Pour estimer le risque encouru, on multiplie la dose reçue par un coefficient d'accroissement de risque par unité de dose qui correspond à la pente de la droite de la relation dose-risque estimée dans la LSS.

Sur la base des considérations énoncées ci-dessus, les limites d'expositions annuelles définies par la CIPR dans ses recommandations de 2007 sont décrites dans le tableau 3. (ICRP 2007)

Tableau 3 : Limites d'expositions annuelles définies par la CIPR dans ses recommandations de 2007

Type de limite	Travailleurs	Public
Dose efficace	20 mSv par an	1 mSv par an
Dose équivalente pour:		
Cristallin	150 mSv	15 mSv
Peau	500 mSv	50 mSv
Main et pieds	500 mSv	-

En France, les limites d'exposition annuelles réglementaires pour les travailleurs définies par la version applicable au 1^{er} juillet 2018 de l'article R.4451-6 du code du travail sont résumées dans le tableau 4.(Code du travail Version à venir au 1er juillet 2018)

Tableau 4 : Valeurs limites d'exposition chez les travailleurs pour 12 mois consécutifs en France

	Corps entier (Dose efficace)	Main, poignet pied, cheville (Dose équivalente)	Peau (Dose équivalente sur tout cm ²)	Cristallin (Dose équivalente)
Travailleur	20 mSv	500 mSv	500 mSv	20 mSv**
Jeune Travailleur*	6 mSv	150 mSv	150 mSv	15 mSv

*De 15 à moins de 18 ans

** Du 1er juillet 2018 au 30 juin 2023, la valeur limite cumulée pour le cristallin est fixée à 100 mSv, pour autant que la dose reçue au cours d'une année ne dépasse pas 50 mSv.

*** (Code du travail Version à venir au 1er juillet 2018)

Aujourd'hui, sauf situation accidentelle, les expositions professionnelles annuelles des travailleurs du nucléaire en France sont généralement beaucoup plus faibles que 20 mSv. Le

dernier bilan des expositions des travailleurs du nucléaire en France montre qu'aucun cas de dépassement de la limite de dose corps entier de 20 mSv n'a été enregistré en 2016, ni pour la dose interne, ni pour la dose externe. (IRSN 2016) Cependant les doses reçues pouvaient être plus importantes durant les décennies précédentes, d'où l'intérêt de réaliser des études épidémiologiques rétrospectives chez les travailleurs du secteur nucléaire. (Samson et al. 2018)

1.1.5 Questions ouvertes en radioprotection

En 2009, un groupe d'experts appelé *High Level and Expert Group* (HLEG) a identifié 5 thématiques de recherche à étudier en priorité pour améliorer la connaissance des effets sanitaires des faibles doses de rayonnements ionisants (typiquement, doses inférieures à 100 mSv), et contribuer ainsi à la consolidation du système de radioprotection. (HLEG 2009) Parmi ces questions, qui demeurent d'actualité, figurent notamment :

- La caractérisation des relations dose-effets et de la sensibilité des différents tissus pour les cancers radio-induits.
- Les effets des différents types de rayonnements (en particulier : rayonnements hauts versus faibles transferts linéiques d'énergie).
- Les effets non-cancéreux des rayonnements ionisants, notamment des pathologies du système circulatoire.
- Les effets des contaminations internes par différents radionucléides.
- Les effets des expositions chroniques (par comparaison avec les expositions très brèves, à haut débit de dose, subies par les survivants d'Hiroshima et Nagasaki).

Les questions portant sur les effets des expositions chroniques et par contaminations internes à faibles doses sont d'autant plus importantes en radioprotection que la plupart des expositions environnementales et professionnelles aux rayonnements ionisants correspondent à ces modes

d'exposition. (IRSN 2016; UNSCEAR 2008)

1.2 Cas des travailleurs du cycle du combustible nucléaire et de l'exposition à l'uranium

1.2.1 L'uranium

L'uranium (U) est présent naturellement dans l'environnement. C'est l'élément le plus lourd trouvé naturellement. Il fait partie de la famille des actinides et se rencontre sous différentes formes minéralogiques. Sa concentration moyenne dans la croûte terrestre est de 2 mg/kg. (ATSDR 2013) Il est retrouvé aussi bien dans le sol, l'air et l'eau que dans l'ensemble de la chaîne alimentaire.

L'uranium possède 17 isotopes, parmi lesquels trois sont présents à l'état naturel : l' ^{238}U est le plus abondant en termes de masse (99.2742%), tandis que l' ^{235}U et l' ^{234}U représentent seulement 0.7204% et 0.0054% en masse, respectivement. (UNSCEAR 2016) Ces isotopes, tous radioactifs, se désintègrent principalement par émission de particules alpha et possèdent des périodes de demi-vie très longues (ICRP 2008):

- ^{238}U : période de 4.5 milliards d'années.
- ^{235}U : période de 704 millions d'années.
- ^{234}U : période de 246000 années

L'isotope ^{235}U est fissible : sous l'impact d'un neutron, son noyau se scinde en deux noyaux plus petits. Cette fission s'accompagne d'un grand dégagement d'énergie et d'une libération de deux ou trois neutrons. Les neutrons ainsi libérés peuvent produire à leur tour la fission d'autres noyaux d' ^{235}U , entraînant à nouveau la libération d'une nouvelle quantité d'énergie et d'autres neutrons. C'est en raison de cette propriété dite de réaction en chaîne que l' ^{235}U est à l'origine du développement de l'industrie nucléaire (réacteurs nucléaires) et est utilisé à des fins militaires (armes nucléaires). La plupart des réacteurs nucléaires utilisent de l'uranium enrichi, c'est-à-dire

dont la teneur en ^{235}U a été augmentée jusqu'à un niveau de 3 à 5% en masse pour l'utiliser comme combustible ou jusqu'à 90% pour des réacteurs de recherche ou pour les applications militaires.

Le mélange restant après séparation de l'uranium enrichi est appelé uranium « appauvri » car il ne contient plus en moyenne que 0.3% d' ^{235}U en masse. Ce résidu de l'industrie nucléaire est employé pour des utilisations civiles et militaires non nucléaires (ex : lest dans les avions, matériel médical utilisé pour les radiothérapies, munitions).(Bleise et al. 2003; Souidi et al. 2009)

Exposition et toxicité de l'uranium

Les modes de contamination interne par l'uranium sont l'ingestion, l'inhalation et la blessure. L'ingestion par l'alimentation peut être une source importante d'exposition du public.(UNSCEAR 2006) L'apport annuel par l'alimentation (exprimé en activité) est de 5,7 Bq pour l' ^{238}U , 5,7 Bq pour l' ^{234}U et de 0,2 Bq pour l' ^{235}U . (UNSCEAR 2000) L'inhalation ou la blessure, concernent principalement des personnes exposées à leurs postes de travail dans l'industrie électronucléaire, ou des soldats exposés à des fragments de projectiles contenant de l'uranium appauvri.(Souidi et al. 2009; UNSCEAR 2016)

La toxicité de l'uranium résulte à la fois de ses propriétés chimiques (métal lourd) et radiologiques (émission de rayonnements ionisants). La toxicité radiologique de l'uranium naturel est relativement faible du fait des longues périodes radioactives des isotopes qui le constituent, en particulier celle de l' ^{238}U prépondérant en masse dans l'U naturel. La toxicité radiologique varie toutefois en fonction de l'isotopie et donc du degré d'enrichissement en ^{235}U , mais surtout en ^{234}U qui présente une plus forte activité spécifique (UNSCEAR 2016). Alors que les particules alpha sont classées comme cancérigènes par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) (IARC 2001), l'uranium n'a à ce jour pas été classé comme cancérigène

par cette agence (contrairement au radon par exemple (IARC 1988)), faute d'éléments suffisamment concordants et robustes à ce jour. (UNSCEAR 2016) Le risque chimique potentiel associé une exposition à l'U reste le même quel que soit l'isotope. Lors d'une contamination par de l'uranium appauvri ou naturel, la toxicité chimique est considérée comme majoritaire. Plus l'activité spécifique du composé uranifère est importante (comme cela l'est pour l'uranium enrichi) plus le risque radiotoxique est à prendre en considération. (Souidi et al. 2009)

On parle d'exposition aiguë quand il s'agit d'une exposition pendant un temps court et d'une exposition chronique lors d'une exposition à long terme (généralement à des concentrations plus faibles). (ICRP 2015) Les effets chimiques de l'uranium observés après une exposition aiguë sont une atteinte de la fonction rénale et à des concentrations plus élevées, la perturbation de la croissance et du renouvellement osseux. Pour les effets radiologiques de l'uranium, une association de faible magnitude avec le cancer du poumon a été suggérée par certaines études épidémiologiques mais les résultats actuellement disponibles ne sont pas suffisants pour conclure à une relation de causalité. Il persiste donc de nombreuses incertitudes, concernant notamment les effets des expositions chroniques à de faibles doses d'uranium (cancer du poumon, autres cancers, effets cardiovasculaires, cognitifs...) (UNSCEAR 2016)

1.2.2 Le cycle du combustible nucléaire

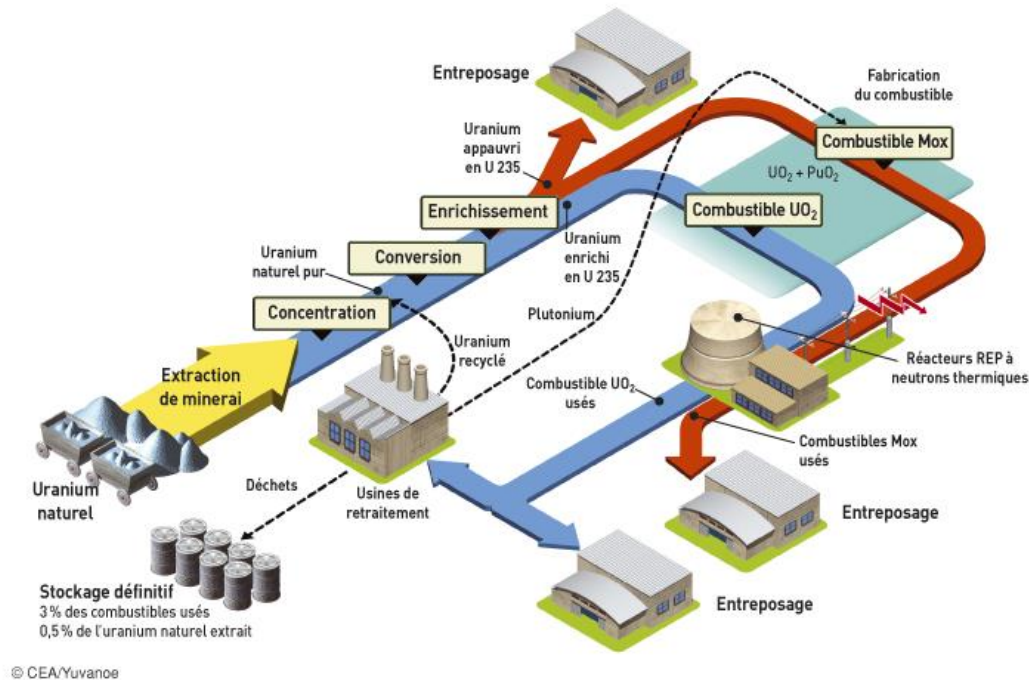


Figure 2 : Cycle simplifié du combustible nucléaire en France

Le cycle du combustible nucléaire se résume en 7 étapes principales:

- L'extraction de l'uranium : le minerai d'uranium est extrait de gisements souterrains ou à ciel ouvert. En France, la prospection minière puis l'extraction du minerai d'uranium a commencé après la création du CEA (18 octobre 1945) et s'est poursuivie jusqu'en 2001, année de la fermeture de la dernière mine à Jouac (Haute-Vienne). Le suivi épidémiologique des travailleurs des mines d'uranium françaises est réalisé via la cohorte française des mineurs d'uranium. (Rage et al. 2018)
- Le traitement du minerai d'uranium : Chaque division minière du CEA possédait son usine de traitement (post-extraction) du minerai. Ces usines de traitement étaient

exploitées par la Société Industrielle des Minerais de l'Ouest (SIMO) à Bessines-sur-Gartempe, Saint-Priest, Gétigné et Lodève. A Jouac, la Société des Mines de Jouac (SMJ) exploitait sa propre usine. A cette étape, le minerai était concassé, finement broyé puis dissout par voie alcaline ou acide. Une fois séché, le concentré d'uranium (pur à 75%) se présente sous forme d'une pâte jaune, appelée « yellowcake ». Il contient 99,27% d'²³⁸U, 0,7% d'²³⁵U et 0,03 % d'²³⁴U en masse. Le « yellowcake » est alors dirigé vers les usines de conversion et de raffinage. La dernière usine française de traitement du minerai d'uranium a fermé à Jouac en 2001 en même temps que le dernier puits de mine. Les travailleurs des cinq usines de traitement du minerai d'uranium sont inclus dans la cohorte F-Millers, mise en place en 2014, et dont la première analyse épidémiologique a été réalisée dans le cadre de la présente thèse. (Bouet et al. 2017)

- La conversion chimique : En France, le « yellowcake » est acheminé jusqu'à l'usine COMURHEX de Malvézi (Aude) où il est purifié (pur à 99%), et transformé successivement en nitrate d'uranyle, en diuranate d'ammonium, puis en trioxyde d'uranium et enfin en dioxyde d'uranium. Le dioxyde d'uranium (UO₂), très pur est ensuite converti en tétrafluorure d'uranium (UF₄). Ce dernier est ensuite transféré à l'usine de COMURHEX de Pierrelatte (Drôme) où sa réaction avec du fluor gazeux permet d'obtenir l'hexafluorure d'uranium (UF₆) solide à température ambiante mais gazeux au-dessus de 60°C. Les travailleurs des deux usines de conversion chimique de Malvézi et Pierrelatte sont inclus dans la cohorte TRACY (TRAVailleurs du Cycle de l'uranium). (Samson et al. 2016)
- L'enrichissement par ultracentrifugation ou diffusion gazeuse : Comme expliqué précédemment, l'uranium naturel est principalement composé de 3 isotopes (²³⁸U, ²³⁵U,

^{234}U). L'enrichissement consiste à augmenter la part de l'isotope ^{235}U qui est l'élément fissile utilisé par la filière française des Réacteurs à Eaux sous Pression (REP). Pour optimiser le combustible, la teneur en ^{235}U doit être augmentée jusqu'à 3-4% en masse. En France, de 1978 à 2012, la société EURODIF, située sur le site du Tricastin à Pierrelatte enrichissait l'uranium à des fins civiles par la technique de la diffusion gazeuse. Depuis 2012, c'est la Société d'Enrichissement du Tricastin (SET) qui est en charge d'enrichir l'uranium sur le site de Pierrelatte, via la technique de l'ultracentrifugation. En parallèle, le CEA a exploité sur le site du Tricastin entre 1964 et 1996 une usine de diffusion gazeuse qui enrichissait l'uranium à différents degrés (jusqu'à 93%) à des fins principalement militaires. Les travailleurs d'EURODIF et ceux du CEA impliqués dans l'enrichissement sont déjà inclus dans la cohorte TRACY (Samson et al. 2016), alors que les travailleurs de la SET sont en cours d'intégration.

- La fabrication du combustible : Les premiers réacteurs ayant fonctionné en France sont ceux de la filière graphite-gaz. Ils fonctionnaient avec de l'uranium naturel sous forme de lingots métalliques. La fabrication de ce type de combustible a notamment été opérée par COMURHEX à l'usine de Malvési à partir des années 1960. La filière des REP a progressivement pris le relais et le dernier réacteur de la filière graphite-gaz a été arrêté en 1994. Le combustible pour les réacteurs REP se présente sous forme de pastilles d'oxyde d'uranium (UO_2). Les pastilles sont empilées dans des tubes en alliage de zirconium, appelés « crayons ». Les pastilles qui alimentent les réacteurs de production d'électricité sont fabriquées à Romans-sur-Isère depuis 1976 par la société Franco-Belge de fabrication du Combustible (FBFC) à partir d' UF_6 gazeux enrichi à 3-4 % qui est transformé en UO_2 après sa défluoration dans un four à haute température (800°C). Ces

pastilles ont également été produites par l'usine FBFC de Pierrelatte entre 1984 et 1998. Pour les réacteurs de recherche, c'est la Compagnie pour l'étude et la réalisation de combustibles atomiques (CERCA), basée à Romans-sur-Isère depuis 1959, qui fabrique le combustible à base d'uranium enrichi dont le degré d'enrichissement varie et a pu atteindre 93%. Pour les réacteurs des centres nucléaires de production d'électricité fonctionnant au MOX (mélange d'oxyde d'uranium appauvri et d'oxyde de plutonium issu du retraitement), le combustible est fabriqué depuis 1995 par la société MELOX basée à Marcoule. Les travailleurs de COMURHEX, FBFC, CERCA et MELOX sont inclus dans la cohorte TRACY. (Samson et al. 2016)

- La production d'énergie par fission nucléaire : comme expliqué précédemment, dans le réacteur, des noyaux d'uranium fissile, d'²³⁵U, sont scindés par des neutrons. Cette fission du combustible libère de l'énergie et des neutrons entretenant la réaction en chaîne. L'énergie libérée chauffe l'eau du circuit primaire maintenue liquide sous pression et va vaporiser l'eau du circuit secondaire ce qui actionne les turbines pour générer l'électricité. Parallèlement, certains noyaux d'²³⁸U, fertile, capturant un neutron, se transforment en plutonium 239 (²³⁹Pu). Les travailleurs impliqués dans ces différentes étapes en France sont inclus dans la cohorte nationale des travailleurs CEA-AREVA-EDF.(Leuraud et al. 2017)
- Le retraitement du combustible : après 4 ans en réacteur pour produire de l'électricité, le combustible usé contient 3,5% de déchets et 96% de matières recyclables, récupérées par séparation chimique sur le site d'AREVA NC de La Hague. Les déchets sont vitrifiés puis confiés à l'ANDRA pour être stockés, à terme, en profondeur. L'uranium, dit de « retraitement », est récupéré sous forme de nitrate d'uranyle. Il reste légèrement plus

enrichi que l'uranium naturel et est envoyé à Pierrelatte où il est transformé puis stocké sous une forme stable (U_3O_8) afin de servir à la fabrication de nouveau combustible. Ces transformations ont été assurées par l'usine AREVA NC de Pierrelatte. De même, l'uranium appauvri (résidu de l'étape d'enrichissement) est transformé en U_3O_8 à Pierrelatte pour être utilisé par la suite sous forme de combustible MOX. Pour finir, toujours sur le site de Pierrelatte, la SOCIÉTÉ Auxiliaire du TRICASTIN (SOCATRI) réalise des opérations de maintenance et de démantèlement, ainsi que de la décontamination. Les travailleurs d'AREVA NC de Pierrelatte et ceux de SOCATRI sont inclus dans la cohorte TRACY (Samson et al. 2016), et ceux de la Hague dans la cohorte des travailleurs CEA-AREVA-EDF (Leuraud et al. 2017).

1.2.3 Surveillance de l'exposition des travailleurs du cycle de l'uranium et principes des estimations dosimétriques

Mesures de l'exposition externe et de la contamination interne

Les travailleurs du cycle du combustible nucléaire peuvent être exposés aux rayonnements ionisants (RI) à la fois par exposition externe et par contamination interne, notamment par l'uranium se présentant sous différentes formes physiques et chimiques.

Le suivi dosimétrique est adapté au type de risque d'exposition du travailleur. Si celui-ci est exposé à un risque d'**exposition externe**, il bénéficie d'un suivi par une dosimétrie externe passive. L'objectif est alors d'estimer les doses reçues par le travailleur exposé dans un champ de rayonnements ionisants générés par une source extérieure à la personne. L'estimation est réalisée par la lecture de dosimètres passifs portés par le travailleur, qui sont individuels et nominatifs. Ils permettent de déterminer directement la dose reçue au « corps entier » (dosimètres portés à la poitrine) ou par une partie du corps (peau, doigts, cristallin).

Si le travailleur est exposé à un risque de **contamination interne**, le suivi individuel est effectué (en complément de la surveillance des niveaux de contamination des ateliers par des Appareils de Prélèvements d'Atmosphère ou APA) par des mesures radiotoxicologiques (dosages réalisés sur des excréta : selles, urines) et/ou anthroporadiométriques (mesures directes de la contamination interne corporelle). Le choix et l'efficacité de chaque procédure sont déterminés selon la voie d'absorption, le type d'exposition, la forme physique et chimique du radionucléide, le temps écoulé entre la contamination et la mesure, et la limite de détection de la méthode analytique utilisée. (ICRP 1997; ISO 2006; SFMT 2011)

La principale difficulté rencontrée pour la surveillance de la contamination interne est qu'elle nécessite une combinaison de techniques de dosages biologiques en particulier sur les lieux de travail où sont manipulés des composés uranifères de solubilité différentes (Juliao et al. 2007) ainsi qu'une connaissance des conditions d'expositions (temps de l'exposition, formes physico-chimiques des composés contaminants). En effet, chaque étape du cycle est associée à des caractéristiques spécifiques d'exposition (Davesne 2010; Davesne and Blanchardon 2014).

Par conséquent, les méthodes de surveillance individuelle de la contamination interne varient d'une étape à une autre : mesure de l'exposition ambiante, dosage biologique de l'uranium excrété, mesures anthroporadiométriques. Les dosimètres pour la mesure de la dose externe font partie de la surveillance réglementaire par défaut.

Estimations dosimétriques suite à des contaminations internes

Alors que la dose résultant d'une exposition externe est estimée à partir d'une valeur enregistrée par un dosimètre, la dose résultant d'une exposition interne doit être estimée de manière plus indirecte. Seules les activités corporelles ou excrétées (voire des valeurs pondérales) sont mesurables et celles-ci évoluent avec le temps passé depuis l'incorporation tant en valeur totale

dans le corps qu'en distribution relative entre les différents tissus biologiques.(Blanchardon et al. 2007) Ainsi, pour estimer la dose absorbée à partir de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques, des hypothèses concernant le comportement du radionucléide depuis son incorporation jusqu'à son élimination doivent être adoptées. Elles reposent sur les informations obtenues à partir de l'expérimentation animale, mais aussi du suivi de contaminations humaines naturelles, volontaires ou accidentelles. La CIPR a synthétisé ces informations dans des modèles biocinétiques de référence (Human Respiratory tract Model (ICRP 1994), Gastro-intestinal tract model (ICRP 1979), Human alimentary tract model (ICRP 2006), uranium systemic model (ICRP 1995)...). Ces modèles identifient les tissus et/ou organes où le radionucléide est retenu, définissent des « compartiments » correspondant et les taux de transfert entre ces compartiments pour représenter la cinétique de rétention et d'excrétion du radionucléide. Ainsi, pour l'uranium :

- Après inhalation ou blessure, la quantité absorbée dépend de la forme chimique : très faible pour des composés insolubles comme les oxydes (l'uranium inhalé peut alors être retenu longtemps dans le poumon, qui reste aussi longtemps irradié et constitue alors un organe cible) ou importante pour les composés très solubles comme l'hexafluorure d'uranium. (ICRP 1997)
- Une fois dans le sang, l'uranium est rapidement distribué aux autres organes cibles (l'os, le foie et le rein) et majoritairement excrété par les urines. Quelques jours après son passage dans la circulation générale, l'uranium se retrouve principalement (environ 90%) dans l'os et au niveau du cortex rénal et une partie plus faible se retrouve dans les tissus mous dont le foie. (ICRP 1995)

Pour utiliser correctement les modèles biocinétiques, de nombreux paramètres liés à la contamination interne doivent être connus: le ou les radionucléides incorporés, le rythme

d'incorporation (chronique ou aigu), la date d'exposition (ou les dates de début et de fin de la période d'exposition, si celle-ci est chronique), la forme chimique et en cas d'inhalation, la taille des particules dans l'aérosol. Par conséquent, lorsque l'on interprète des mesures *in vitro* et *in vivo* pour estimer des doses, les conditions d'exposition sont d'une importance majeure. (Davesne et al. 2018) Davantage de détails sur les modalités de calculs de doses seront fournis dans des sections ultérieures du manuscrit

1.2.4 Revue des études épidémiologiques chez les travailleurs du cycle du combustible nucléaire

Les travailleurs du nucléaire sont une population pertinente pour la conduite d'études épidémiologiques visant à caractériser les effets sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants. En effet, ils peuvent être exposés de manière chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants et bénéficient généralement d'un suivi dosimétrique et médical régulier.

Les travailleurs impliqués dans le cycle du combustible nucléaire peuvent être exposés aux rayonnements ionisants, en fonction de l'étape du cycle considéré, par contamination interne à l'uranium sous différentes formes physicochimiques ainsi qu'à d'autres radionucléides (ex : radon, plutonium). Ils peuvent également être exposés aux rayonnements ionisants par voie externe. (Samson et al. *In press*)

L'estimation de l'association entre une contamination interne à l'uranium et le risque de cancer chez les travailleurs du cycle du combustible nucléaire a été le sujet de plusieurs revues de la littérature et méta-analyses (Canu et al. 2008; Stammer et al. 2016; Zhivin et al. 2014), ainsi que d'un rapport récent du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants. (UNSCEAR 2016)

Dans les paragraphes suivants, nous présentons les résultats publiés concernant l'associations entre exposition à l'uranium et les cancers en général, notamment pour les trois cancers les plus fortement suspectés de pouvoir être associés à une exposition chronique à l'uranium : les cancers du poumon (organe d'entrée suite à une inhalation, et de rétention en cas d'exposition à des formes chimiques insolubles), du rein (organe d'accumulation et d'élimination), et les leucémies et autres cancers lymphohématopoïétiques (cancers généralement les plus fortement associés aux expositions aux rayonnements ionisants). Nous présentons également les résultats correspondant aux maladies de l'appareil circulatoire puisque l'hypothèse d'un effet des faibles doses de rayonnements ionisants sur ces pathologies a été émise relativement récemment. (Hendry et al. 2008; Kreuzer et al. 2015a; Little 2016; Little et al. 2012)

Compte-tenu des études épidémiologiques menées jusqu'alors pour évaluer les effets sanitaires potentiels de l'uranium, ces résultats sont présentés par groupe de travailleurs du cycle du combustible nucléaire : mines d'uranium, usines de traitement du minerai, autres usines impliquées dans le cycle du combustible nucléaire.

Les mineurs d'uranium

Les mineurs sont exposés de manière interne à l'uranium par l'inhalation de poussières issues du minerai, au radon et à ses descendants radioactifs, mais aussi de manière externe aux rayonnements gamma. La source principale d'exposition radiologique des mineurs d'uranium est le radon et ses descendants radioactifs à vie courte. (Rage et al. 2012) De nombreuses études épidémiologiques ont été menées chez ces mineurs. De manière répétée, des excès de cancers du poumon ont été observés dans ces populations, par comparaison avec les taux de cancer du poumon dans la population générale (NRC 1999). Ces études épidémiologiques ont par ailleurs permis d'établir un lien entre l'exposition cumulée au radon (mesurée en Working Level Month

ou WLM) et le risque de cancer du poumon (Laurier 2013; NRC 1999; Tirmarche et al. 2010; UNSCEAR 2006; WHO 2014). Toutefois, peu d'études ont reconstitué l'exposition aux poussières d'uranium et les doses absorbées en résultant chez ces mineurs (Rage et al. 2012).

Une étude conjointe européenne (Alpha-risk) a conduit une analyse épidémiologique des risques sanitaires associés à l'exposition à l'uranium et aux autres sources d'exposition radiologiques au sein de cohortes de mineurs tchèques, français et allemands. Au cours de ce projet, le développement d'un logiciel dosimétrique a permis d'estimer les doses cumulées absorbées par différents organes/tissus attribuables au radon et à ses descendants à vie courte, à la poussière d'uranium et à ses descendants vie longue et aux rayonnements gamma.(Marsh et al. 2008; Marsh et al. 2012) Cette approche a permis d'estimer la contribution de l'exposition à l'uranium et de ses descendants à la dose absorbée totale à différents organes (moelle osseuse, foie, rein, estomac et à différentes régions du poumon : bronches, bronchioles, cellules sécrétoires bronchiques, cellules basales bronchiques, région alvéolo-interstitielle). L'initiative a abouti à plusieurs études épidémiologiques documentant notamment les associations entre l'exposition à l'uranium et la mortalité par cancer solide ou par leucémie.(Drubay et al. 2014; Kreuzer et al. 2011; Möhner et al. 2008; Möhner et al. 2006; Rage et al. 2015; Rage et al. 2012; Tomasek and Malatova 2006; Vacquier et al. 2011) Ces études ont suggéré la possibilité d'une association entre l'exposition à l'uranium et le risque de cancer du poumon.(Rage et al. 2012; Vacquier et al. 2011) Cependant, la forte colinéarité des expositions radiologiques mesurées (radon, gamma, poussières d'uranium) et la contribution prépondérante du radon et de ses descendant aux doses absorbées aux poumons par rapport à celle de l'uranium et des autres radionucléides à vie longue ne permet pas de conclure à un rôle propre de l'uranium dans l'association observée (Rage et al. 2012; Vacquier et al. 2011).

Dans la cohorte tchèque, une association positive entre le risque de leucémie et la dose absorbée à la moelle osseuse, cette fois dominée par l'exposition à l'uranium a également été observée. (Tomasek and Malatova 2006)

Les travailleurs du traitement du minerai d'uranium (encore appelés millers)

Comme détaillé en 1.2.2, l'étape suivant l'extraction du minerai d'uranium est le broyage du minerai et la préparation du « yellowcake », qui servira à la production du combustible nucléaire, par les travailleurs du traitement du minerai d'uranium couramment appelés *millers*. Comme les mineurs, ces travailleurs sont exposés à la poussière du minerai d'uranium, aux rayonnements gamma, au radon et à ses descendants. Ils sont exposés à de plus faible concentration de radon que les mineurs d'uranium. (Boice et al. 2007) Seules quelques études épidémiologiques ont été conduites chez ces travailleurs. (Boice et al. 2008; Kreuzer et al. 2015b; Pinkerton et al. 2004; Thun et al. 1985; Zablotska et al. 2018; Zablotska et al. 2013) Ces études ont fourni des bilans de mortalité, mais seule l'étude allemande a pu estimer l'exposition individuelle aux poussières d'uranium et les risques sanitaires potentiels associés. (Kreuzer et al. 2015b) Les auteurs ont mené cette étude au sein d'une population de 4054 millers qui n'avaient jamais travaillé dans les mines. Ils ont décrit la mortalité pour différentes causes de décès et ont évalués la relation entre la mortalité et l'exposition au radon, aux rayonnements gamma, aux poussières d'uranium et aux poussières de silice. (Kreuzer et al. 2015b) Cette étude a mis en évidence une association statistiquement significative entre exposition au radon et cancers du poumon (ERR/100 WLM=3,39 ; p=0.05) mais aussi avec l'ensemble des cancers (ERR/100 WLM=1,71; p=0.02), mais aucune association statistiquement significative entre exposition à l'uranium et mortalité. Une autre étude récente a mis en commun les données des cohortes de millers allemands et canadiens, cependant cette étude n'incluait pas de reconstitution des expositions à l'uranium

(Zablotska et al. 2018). Seules les expositions au radon et aux rayonnements gamma ont pu être reconstituées pour cette analyse conjointe.

Globalement, les études chez les millers n'ont pas à ce jour permis de préciser la relation entre risque de décès et poussières d'uranium, mais ont permis de caractériser les profils de mortalité de ces populations, notamment par des comparaisons vis-à-vis de ceux de la population générale. Ces profils demeurent relativement hétérogènes selon les études. Plusieurs d'entre elles rapportent des excès non statistiquement significatifs de mortalité par cancer du poumon (Boice et al. 2007; Kreuzer et al. 2015b; Pinkerton et al. 2004; Zablotska et al. 2013), par cancers lymphohématopoïétiques (Kreuzer et al. 2015b; Pinkerton et al. 2004), par cancers du rein (Boice et al. 2008; Kreuzer et al. 2015b) et par certaines maladies cardiovasculaires (Boice et al. 2008; Kreuzer et al. 2015b; Zablotska et al. 2013). Les caractéristiques principales des études épidémiologiques menées chez ces millers sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Etudes épidémiologiques chez les travailleurs du traitement du minerai d'uranium

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape du cycle de l'U	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Rapport de Mortalité Standardisé (SMR)* [intervalle de confiance à 95%]	Excès de risque relatif par 100 kBq/m3 d'exposition à l'uranium [intervalle de confiance à 95%]
Boice et al 2007	USA	Urvan Colorado	1936-1984	450	Traitement du minerai d'U	Cohorte	non	Cancers du poumon (N=24): SMR=1,26[IC 95%=0,81;1,87] Lymphomes non-Hodgkinien (N=1): SMR=0,47[IC 95%=0,01;2,63] Cancers du rein (N=1): SMR=0,74[IC 95%=0,02;4,10] Maladies du système circulatoire (N=65) : SMR=0,76[IC 95%=0,58;0,97] Maladies cérébrovasculaires (N=9): SMR= 0,62[IC 95%=0,29;1,18]	-
Boice et al 2008	USA	Grants New mexico	1979-1985	718	Traitement du minerai d'U	Cohorte	non	Cancers du poumon (N=18): SMR=0,88[IC 95%=0,52;1,38] Leucémies (N=1): SMR=0,57[IC 95%=0,01;3,20] Lymphomes non-Hodgkinien (N=1): SMR=0,43[IC 95%=0,01;2,40] Cancers du rein (N=3): SMR=1,92[IC 95%=0,40;5,62] Maladies du système circulatoire (N=63) : SMR=0,84[IC 95%=0,65;1,08] Maladies cérébrovasculaires (N=12): SMR=1,07[IC 95%=0,55;1,87]	-
Kreuzer et al. 2015	Allemagne	Wismut	1946-2008	4 054	Traitement du minerai d'U	Cohorte	oui	Cancers du poumon (N=152): SMR=1,05[IC 95%=0,88;1,22] Lymphomes non-Hodgkinien (N=8): SMR=0,88[IC 95%=0,27;1,48] Myélome multiple (N=6) : SMR=1,06[IC 95%=0,21;1,90] Cancers du rein (N=11) : SMR=0,59[IC 95%=0,24;0,94] Maladies du système circulatoire (N=675) : SMR=0,80[IC 95%=0,74;0,87] Maladies ischémiques du myocarde (N=321) : SMR=0,83[IC 95%=0,74;0,92] Maladies cérébrovasculaires (N=159) : SMR=1,15[IC 95%=0,97;1,32]	Cancers du poumon (N=159): ERR=-0,61[IC 95%=-1,42;0,19] Cancers du rein (N=12) : ERR=7,38[IC 95%=-11,2;26] Maladies du système circulatoire (N=717) : ERR=-0,23[IC 95%=-0,71;0,25] Maladies ischémiques du myocarde (N=341) : ERR=-0,09[IC 95%=-0,84;0,65] Maladies cérébrovasculaires (N=171) : ERR=-0,17[IC 95%=-1,14;0,80]

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape du cycle de l'U	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Rapport de Mortalité Standardisé (SMR)* [intervalle de confiance à 95%]	Excès de risque relatif par 100 kBq/m3 d'exposition à l'uranium [intervalle de confiance à 95%]
Pinkerton et al. 2004	USA	Colorado Plateau	1940-1998	1 484	Traitement du minerai d'U	Cohorte	non	Cancers du poumon (N=78): SMR=1,13[IC 95%=0,89;1,41] Leucémies (N=5): SMR=0,66[IC 95%=0,21;1,53] Cancers lymphohématopoïétiques (N=16): SMR=3,30[IC 95%=0,90;8,43] Cancers du rein (N=4) : SMR=0,81[IC 95%=0,22;2,06] Maladies du système circulatoire (N=293) : SMR=0,84[IC 95%=0,75;0,94] Maladies ischémiques du myocarde (N=236): SMR=0,84[IC 95%=0,74;0,96]	-
Zablotska et al. 2013	Canada	Port Hope	1950-1999	2472	Traitement du minerai d'U	Cohorte	non	Cancers du poumon (N=99): SMR=1,08[IC 95%=0,88;1,32] Leucémies (N=6): SMR=0,63[IC 95%=0,23;1,37] Lymphomes non-Hodgkinien (N=7): SMR=0,81[IC 95%=0,33;1,67] Cancers du rein (N=6) : SMR=0,87[IC 95%=0,32;1,89] Maladies du système circulatoire (N=514) : SMR=1,08[IC 95%=0,99;1,18] Maladies ischémiques du myocarde (N=346) : SMR=1,07[IC 95%=0,96;1,19] Maladies cérébrovasculaires (N=71) : SMR=1,03[IC 95%=0,81;1,30]	-
Zablotska et al. 2018	Canada, Allemagne	Port Hope, Wismut	1950-1999	7431	Traitement du minerai d'U	Cohorte	non	-	-

*Par comparaison avec la population générale

Les travailleurs du cycle de l'uranium (hors mineurs et millers)

Après le broyage du minerai, le cycle du combustible nucléaire comporte, comme expliqué précédemment (section 1.2.2), différentes étapes successives, comprenant la conversion, l'enrichissement, la fabrication du combustible, son retraitement ainsi que différentes activités de recherche relatives notamment à ces différentes étapes. Ces étapes impliquent des expositions à différentes formes physico-chimiques de composés uranifères.(Laurent et al. 2016)

Diverses études épidémiologiques menées au sein de cohorte de travailleurs du cycle du combustible nucléaire ont permis d'estimer des associations entre contamination interne à l'uranium chez ces travailleurs et risques sanitaires: principalement aux Etats-Unis (Boice Jr et al. 2011; Chan et al. 2010; Dupree-Ellis et al. 2000; Dupree et al. 1995; Richardson and Wing 2006; Silver et al. 2013; Yiin et al. 2018; Yiin et al. 2017; Yiin et al. 2009), au Royaume-Uni (McGeoghegan and Binks 2000a; McGeoghegan and Binks 2000b) et en France (Canu et al. 2008; Guseva Canu et al. 2012; Guseva Canu 2011; Zhivin et al. 2016; Zhivin et al. 2014). Par ailleurs, une étude cas-témoins européenne a étudié les liens entre cancer du poumon et dose absorbée au poumon dus à plusieurs émetteurs alpha (principalement l'uranium et plutonium) conjointement au Royaume Uni, en France et en Belgique.(Grellier et al. 2017)

Les caractéristiques principales des cohortes et les principaux résultats obtenus dans ces études sont résumés dans le tableau 6 .

Tableau 6 : Etudes épidémiologiques chez les travailleurs du cycle de l'uranium (hors mineurs et millers)

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
Canu et al. 2011	France	Areva NC Pierrelatte	1960-2006	2 897	Enrichissement de l'U; Conversion de l'U	Cohorte	oui	Indice d'exposition cumulée à l'uranium de retraitement et à l'uranium naturel (année)	<p>Uranium naturel :* Cancers Poumon (N=53): HR=1,03[IC 95%=0,99;1,07] pour F HR=1,04[IC 95%=0,99;1,09] pour M HR=1,03[IC 95%=0,97;1,09] pour S</p> <p>Cancers Lymphohématopoïétiques (N=21): HR=1,04[IC 95%=0,95;1,13] pour F HR=1,04[IC 95%=0,97;1,13] pour M HR=1,06[IC 95%=0,98;1,15] pour S</p> <p>Uranium de retraitement :* Cancers Poumon (N=53): HR=1,07[IC 95%=0,96;1,19] pour F HR=1,13[IC 95%=1,03;1,25] pour M HR=1,13[IC 95%=1,01;1,25] pour S</p> <p>Cancers Lymphohématopoïétiques (N=21): HR=0,92[IC 95%=0,73;1,19] pour F HR=0,75[IC 95%=0,30;1,89] pour M HR=1,15[IC 95%=1,00;1,33] pour S</p>
Guseva Canu et al. 2012	France	Areva NC Pierrelatte	1960-2006	2 897	Enrichissement de l'U; Conversion de l'U	Cohorte	oui	Indice d'exposition cumulée à l'uranium de retraitement et à l'uranium naturel (année)	<p>Uranium naturel :* Maladies du système circulatoire (N=111): HR=1,01[IC 95%=0,97;1,04] pour F HR=1,01[IC 95%=0,98;1,04] pour M HR=1,04[IC 95%=1,00;1,07] pour S</p> <p>Maladies ischémiques du myocarde (N=48): HR=1,00[IC 95%=0,96;1,05] pour F HR=1,01[IC 95%=0,96;1,06] pour M HR=1,04[IC 95%=0,99;1,10] pour S</p> <p>Maladies cérébrovasculaires (N=31): HR=1,03[IC 95%=0,98;1,10] pour F HR=1,03[IC 95%=0,97;1,08] pour M HR=1,04[IC 95%=0,97;1,11] pour S</p> <p>Uranium de retraitement :* Maladies du système circulatoire (N=111): HR=1,05[IC 95%=0,99;1,11] pour F HR=1,09[IC 95%=1,02;1,18] pour M HR=1,11[IC 95%=1,03;1,20] pour S</p> <p>Maladies ischémiques du myocarde (N=48): HR=1,00[IC 95%=0,90;1,11] pour F HR=1,08[IC 95%=0,97;1,21] pour M HR=1,14[IC 95%=1,03;1,26] pour S</p> <p>Maladies cérébrovasculaires (N=31): HR=1,04[IC 95%=0,93;1,16] pour F HR=1,09[IC 95%=0,93;1,27] pour M HR=1,11[IC 95%=0,95;1,29] pour S</p>

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
Chan et al. 2010	USA	Paducah	1940-2002	6 820	Enrichissement de l'U	Cohorte	oui	Indice d'exposition cumulée à l'uranium (µg.année)	<p>Cancers du poumon (N=129): RR=0,91[IC 95%=0,51;1,62] pour [21-50 µg.année]; RR=0,95[IC 95%=0,56;1,63] pour [51-125 µg.année]; RR=0,51[IC 95%=0,30;0,88] pour >125 µg.année</p> <p>Leucémies (N=21): RR=0,73[IC 95%=0,18;3,01] pour [21-50 µg.année]; RR=0,49[IC 95%=0,11;2,26] pour [51-125 µg.année]; RR=0,77[IC 95%=0,24;2,50] pour >125 µg.année</p> <p>Cancers Lymphohématopoïétiques (N=57): RR=1,79[IC 95%=0,66;4,88] pour [21-50 µg.année]; RR=1,48[IC 95%=0,55;4,02] pour [51-125 µg.année]; RR=1,35[IC 95%=0,53;3,41] pour >125 µg.année</p> <p>Lymphome non-Hodgkinien (N=26): RR=9,95[IC 95%=1,22;81,26] pour [21-50 µg.année]; RR=8,85[IC 95%=1,11;70,83] pour [51-125 µg.année]; RR=5,74[IC 95%=0,72;45,48] pour >125 µg.année</p>
Zhivin et al. 2016	France	Pierrelatte (AREVA NC, CEA, Eurodif)	1968-2008	4 688	Enrichissement de l'U	Cohorte	oui	Catégories d'exposition à l'uranium naturel soluble : Moyen-haut-bas vs pas d'exposition	<p>Cancers du poumon (N=100): Bas: RR=1,2[IC 95%=0,64;2,05] Moyen: RR=0,92[IC 95%=0,54;1,6] Haut: RR=1,40[IC 95%=0,42;1,3]</p> <p>Cancers lymphohématopoïétiques (N=28): Bas: RR=1,7[IC 95%=0,48;5,5] Moyen: RR=1,4[IC 95%=0,52;3,9] Haut: RR=1,08[IC 95%=0,37;3,3]</p> <p>Maladies du système circulatoire (N=281): Bas: RR=0,85[IC 95%=0,56;1,3] Moyen: RR=0,98[IC 95%=0,71;1,3] Haut: RR=1,2[IC 95%=0,85;1,6]</p> <p>Maladies ischémiques du myocarde (N=95): Bas: RR=1,1[IC 95%=0,58;2,01] Moyen: RR=0,71[IC 95%=0,39;1,3] Haut: RR=0,91[IC 95%=0,53;1,5]</p> <p>Maladies cérébrovasculaires (N=71): Bas: RR=0,55[IC 95%=0,19;1,3] Moyen: RR=1,2[IC 95%=0,66;2,3] Haut: RR=1,07[IC 95%=0,60;1,9]</p>
Zhivin et al. 2018	France	Areva NC Pierrelatte	1960-2005	518	Enrichissement de l'U ; Conversion de l'U	Cas-Témoins nichée	oui	Dose absorbée au poumon, en mGy	<p>Maladies du système circulatoire (N=102): EOR=0,2[IC 95% =0,004;0,5] par mGy : ajusté sur les facteurs de risques de maladies du système circulatoires disponibles (tabagisme, indice de masse corporelle, glycémie, cholestérol, tension artérielle)</p>
Yiin et al. 2009	USA	Oak-Ridge K-25	1985-1998	588	Enrichissement de l'U	Cas-Témoins nichée	oui	Dose absorbée à la moelle osseuse en µGy	<p>Myélome Multiple (N=98): OR/10µGy=1,04[95%IC=1,00;1,09]</p>

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
Yiin et al. 2017	USA	Oak-Ridge K-25, Paducah, Portsmouth		29 303	Enrichissement de l'U	Cohorte	oui	Dose absorbée aux poumons, à la moelle osseuse et aux reins en mGy	Cancers du poumon (N=293): ERR= -0,75 [IC 95% =-2,31-1,12] Leucémies (N=117): ERR/mGy=0,39 [IC 95% =-0,70;2,32] Lymphome non-Hodgkinien (N=163): ERR/mGy=0,14 [IC 95% =-0,85;0,97] Myélome multiple (N=69): ERR/mGy=2,92 [IC 95% =-0,51;7,86] Cancers du rein (N=110): ERR/mGy=0,14 [IC 95% =-0,16;0,66]
Yiin et al. 2018	USA	Oak-Ridge K-25, Paducah, Portsmouth	Oak-Ridge K-25: 1948-2011 Paducah: 1952-2011 Portsmouth: 1956-2011	29 303	Enrichissement de l'U	Cohorte	oui	Dose absorbée aux poumons, à la moelle osseuse et aux reins en mGy	Modèle linéaire: HR/50^{ème} percentile de dose Leucémies (N=111): HR=1,08[IC 95%=-0,96 ;1,31] Lymphome non-Hodgkinien (N=151): HR=0,99[IC 95%=-0,92 ;1,12] Myélome multiple (N=65): HR=1,78[IC 95%=1,11 ;3,80] Cancer du rein (N=101): HR=1,28[IC 95%=-0,94 ;2,06] Modèle linéaire quadratique : HR/50^{ème} percentile de dose Leucémies (N=111): HR=0,91 [IC 95%=NC ;1,31] Lymphome non-Hodgkinien (N=151): HR=0,84 [IC 95%=NC ;1,12] Myélome multiple (N=65): HR=2,30 [IC 95%=1,06 ;5,70] Cancer du rein (N=101): HR=1,30 [IC 95%=NC ;2,35]
Richardson et al. 2006	USA	Oak Ridge Y-12	1947-1990	3 864	Enrichissement de l'U	Cas-Témoins nichée	oui	Dose équivalente de rayonnement alpha au poumon (sous l'hypothèse d'un facteur de pondération de 10 pour les particules alpha), en mSv	Cancers du poumon (N=111) : β =-0,77[95%IC=-2,5;1,0]
Silver et al. 2013	USA	Fernald Feed	1951-1985	6 409	Fabrication du combustible	Cohorte	oui	Dose absorbée au poumon en μ Gy Dose absorbée à la moelle osseuse en μ Gy	Cancers du poumon (N=269): ERR=0,0022[IC 95%=-0,0009;0,007] pour 100 μ Gy Leucémies (N=35): ERR=-0,061[IC 95%=-NE;0,25] pour 100 μ Gy Lymphome non-Hodgkinien (N=32): ERR=0,33[IC 95%=-0,065;1,6] pour 100 μ Gy

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
Boice et al. 2011	USA	Rocketdyne	1948-2008	46 970	Fabrication du combustible ; désassemblage et décontamination installations nucléaires ; stockage matériel nucléaire	Cohorte	oui	Dose équivalente aux organes et tissus, en mSv	Cancers du poumon (N=1463): <5 mSv RR=0,98[IC 95%=0,81;1,20] ≥5 mSv RR=1,00[IC 95%=0,65;1,54] Leucémies (N=151): <5 mSv RR=0,91[IC 95%=0,50;1,64] ≥5 mSv RR=0,95[IC 95%=0,27;3,29] Cancers lymphohématopoiétiques (N=491): <5 mSv RR=0,85[IC 95%=0,60;1,19] ≥5 mSv RR=1,67[IC 95%=0,94;3,00] Cancers du rein (N=121): <5 mSv RR=0,96[IC 95%=0,49;1,88] ≥5 mSv RR=0,69[IC 95%=0,21;2,27]
Grellier et al. 2017	France, Belgique et Royaume-Uni	AREVA NC, CEA, SCK-CEN, Belgonucléaire, Belgoproces, UKAEA, AWE, BNFL	AREVA NC, CEA: 1968-2003 Belgonucléaire, Belgoproces: 1969-2002 UKAEA: 1946-2002 AWE: 1950-2002 BNFL: 1949-2002	1 886	Toutes les étapes en démarrant à la conversion de l'U	Cas-Témoins nichée	oui	Dose absorbée de rayonnement alpha au poumon, en Gy	Cancers du poumon (N=553): EOR/Gy=5,3[IC 90% =-1,9;18] par Gy : ajusté sur la dose externe, le statut tabagique et le statut socio-économique
Dupree et al. 1995	USA	TEC/Y-12/Mallinckrodt/Fernald	TEC : 1943-1983 Y-12 : 1947-1983 Mallinckrodt : 1942-1983 Fernald : 1951-1983	1574	Enrichissement de l'U ; Fabrication de combustible ; Conversion de l'U	Cas-Témoins nichée	oui	Dose absorbée au poumon, en mGy	Cancers du poumon (N=787): [0,5;2,5[mGy: OR=1,03[IC 95% =0,73;1,45] [2,5;5[mGy: OR=0,57[IC 95% =0,38;0,85] [5;25[mGy: OR=0,85[IC 95% =0,58;1,14] [25;50[mGy: OR=0,82[IC 95% =0,52;1,30] [50;250[mGy: OR=0,64[IC 95% =0,37;1,12] ≥ 250 mGy : OR=2,05 [IC 95% =0,20;20,70]

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
Samson et al. 2016	France	Cycle du combustible nucléaire d'uranium français	1958-2006	12 649	Toutes les étapes sans les mineurs d'U et les travailleurs du traitement du minerai d'uranium	Cohorte	non	–	Cancers du poumon (N=217): SMR=0,73 [IC 95%=0,64;0,83] Leucémies (N=33): SMR=1,00 [IC 95%=0,69;1,40] Cancers Lymphohématopoïétiques (N=74) : SMR=0,96 [IC 95%=0,75;1,20] Lymphome non-Hodgkinien (N=23) : SMR=0,86 [IC 95%=0,55;1,30] Myélomes multiples (N=18) : SMR=1,29 [IC 95%=0,77;2,05] Cancer du rein (N=24): SMR=0,84 [IC 95%=0,54;1,24] Maladies du système circulatoire (N=540): SMR=0,68 [IC 95%=0,62;0,74] Maladies ischémiques du myocarde (N=212): SMR=0,71 [IC 95%=0,62;0,81] Maladies cérébrovasculaires (N=130): SMR=0,75 [IC 95%=0,63;0,90]
Canu et al. 2010	France	Areva NC Pierrelatte	1968-2005	–	Enrichissement de l'U ; Conversion de l'U	Cohorte	non	–	Cancers du poumon (N=48): SMR=0,68 [IC 95%=0,50;0,91] Leucémies (N=7): SMR=0,96 [IC 95%=0,39;1,99] Lymphome non-Hodgkinien (N=8) : SMR=1,32 [IC 95%=0,57;2,60] Myélomes multiples (N=3) : SMR=1,06 [IC 95%=0,21;3,09] Cancer du rein (N=5): SMR=0,76 [IC 95%=0,24;1,77] Maladies du système circulatoire (N=101): SMR=0,56 [IC 95%=0,46;0,69]
McGeoghegan et al. 2000	Royaume-Uni	Springfields	1946-1995	19 454	Production de combustible à l'U ; Conversion de l'U	Cohorte	non	–	Cancers du poumon (N=467): SMR=0,86 (p<0.001) Leucémies (N=44): SMR=1,03 (p>0.05) Cancers Lymphohématopoïétiques (N=91) : SMR=0,89 (p>0.05) Lymphome non-Hodgkinien (N=21) : SMR=0,67 (p>0.05) Myélomes multiples (N=14) : SMR=0,76 (p>0.05) Cancer du rein (N=21): SMR=0,75 (p>0.05) Maladies du système circulatoire (N=2427): SMR=0,93 (p<0.001) Maladies ischémiques du myocarde (N=1592): SMR=0,93 (p>0.01) Maladies cérébrovasculaires (N=304): SMR=0,99 (p>0,05)

Référence de l'étude	Pays	Usine	Période d'étude	Nombre de travailleurs	Etape(s) du cycle de l'uranium	Type d'étude	Estimation du risque par unité d'exposition à l'uranium	Unité de mesure de l'exposition à l'uranium	Principaux résultats†
McGeoghegan et al. 2000	Royaume-Uni	Capenhurst	1946-1995	12 540	Enrichissement de l'U	Cohorte	non	–	Cancers du poumon (N=438): SMR=1,03 (p<0.05) Leucémies (N=22): SMR=0,67 (p>0.05) Cancers Lymphohématopoïétiques (N=64) : SMR=0,82 (p>0.05) Lymphome non-Hodgkinien (N=25) : SMR=1,04 (p>0.05) Myélomes multiples (N=8) : SMR=0,56 (p>0.05) Cancer du rein (N=27): SMR=1,24 (p>0.05) Maladies du système circulatoire (N=1840): SMR=0,90 (p<0.01) Maladies ischémiques du myocarde (N=1258): SMR=0,94 (p>0.05) Maladies cérébrovasculaires (N=304): SMR=0,81 (p<0,01)
Dupree-Ellis et al. 2000	USA	Mallinckrodt	1942-1993	2 514	Conversion de l'U, Fabrication du combustible à l'U	Cohorte	non	–	Cancers du poumon (N=98): SMR=1,02 [IC 95%=0,83;1,24] Leucémies (N=11): SMR=1,11 [IC 95%=0,57;1,89] Cancers Lymphohématopoïétiques (N=74) : SMR=0,96 [IC 95%=0,75;1,20] Lymphome non-Hodgkinien (N=26) : SMR=1,01 [IC 95%=0,66;1,44] Myélomes multiples (N=5) : SMR=1,30 [IC 95%=0,42;3,03] Cancer du rein (N=8): SMR=1,17 [IC 95%=0,54;2,18] Maladies du système circulatoire (N=474): SMR=0,89 [IC 95%=0,81;0,97]

*Les composés uranifères ont été classés en 3 types (F, M, S) en fonction de leur solubilité dans les tissus biologiques (rapide, modéré, lente) (ICRP 1994)

NE : borne inférieure de l'Intervalle de confiance non estimée

† HR : Hazard Ratio ; RR : relative risk ; ERR ; Excess Relative Risk; OR: Odds Ratio; EOR : Excess Odds Ratio; SMR : Standardized Mortality Ratio

Certaines études sur l'exposition professionnelle à l'uranium suggèrent la possibilité d'une association avec le risque de cancer du poumon, du moins lorsque l'exposition inclut des formes insolubles de l'uranium ou que la forme physico-chimique correspond à de l'uranium de retraitement. (Ex : (Grellier et al. 2017; Guseva Canu 2011)) Cependant, les résultats actuellement disponibles ne sont pas suffisamment cohérents pour permettre de conclure à l'existence d'une relation causale.(UNSCEAR 2016) Les résultats pour la leucémie, les autres tumeurs malignes lymphohématopoïétiques et les cancers du rein n'ont pas fourni d'informations claires en faveur de l'existence de risques liés à l'exposition à l'uranium, même si certains résultats récents suggèrent des associations avec les cancers lymphohématopoïétiques (association significative) (Guseva Canu 2011), le myélome multiple (association significative) et possiblement le cancer du rein (association non significative).(Yiin et al. 2018) Les résultats pour les maladies non-cancéreuses cardiovasculaires n'ont pas non plus démontré de relation causale avec l'exposition à l'uranium, même si une étude pilote réalisée chez 2897 travailleurs sur le site d'AREVA NC Pierrelatte avait rapporté une association entre l'exposition à l'uranium reconstituée par une méthode de matrice emploi exposition (MEE) et mortalité par pathologies de l'appareil circulatoire (Guseva Canu et al. 2012). *A contrario*, une étude similaire sur un autre sous-ensemble de la cohorte, concernant 4 688 travailleurs de l'enrichissement, n'a pas rapporté d'association significative. (Zhivin et al. 2016) Une récente étude cas-témoins nichée dans la cohorte TRACY suggère que la prise en compte de facteurs de risque cardiovasculaires classiques influe peu sur la relation entre dose interne résultant d'incorporations d'uranium et mortalité cardiovasculaire observée sur le site d'AREVA NC Pierrelatte. Toutefois, les résultats, basés sur des effectifs relativement modestes (une centaine de cas et environ 400 témoins), s'avéraient sensibles aux incertitudes sur les estimations de doses internes, appelant à une

confirmation par des études ultérieures.(Zhivin et al. 2018) La plupart des études sur les travailleurs du cycle du combustible nucléaire sont d'ailleurs confrontées à ces limites.

Une amélioration des estimations dosimétriques réalisées au sein de larges cohortes de travailleurs est actuellement nécessaire en vue d'améliorer la robustesse des estimations de risques potentiels associés. (UNSCEAR 2016) Cela est notamment le cas des doses internes associées à une contamination interne à l'uranium, qui sera particulièrement traitée dans cette thèse. Dans ce contexte, l'utilisation combinée des résultats de la surveillance radiotoxicologique et/ou anthroporadiométrique individuelle et de matrice emplois-expositions doivent permettre une meilleure caractérisation des doses internes résultant d'une contamination à l'uranium et une meilleure quantification des risques sanitaires associés (Laurent et al. 2016; Samson et al. 2016). Par ailleurs, les études épidémiologiques futures doivent procéder, dans la mesure du possible, à une collecte plus poussée d'informations concernant le contexte d'exposition des travailleurs concernés car ces informations sont nécessaires à l'amélioration de l'estimation des doses absorbées aux organes et aux tissus chez ces sujets. (Davesne et al. 2018) Enfin, des études visant à mieux caractériser les nombreuses sources d'incertitude entrant en jeu dans l'évaluation de l'exposition à l'uranium et de la dose interne en résultant sont nécessaires, ainsi que le développement de méthodes statistiques permettant leur prise en compte dans l'estimation des risques radio-induits. (Laurent et al. 2016)

1.2.5 Incertitudes sur la dose interne, conséquences sur les estimations de risques, approches récentes et alternative hiérarchique bayésienne

Sources d'incertitude

Dans le cadre des études d'épidémiologiques sur les effets des rayonnements ionisants, la quantité dosimétrique d'intérêt est la dose absorbée (Schafer and Gilbert 2006). Toutefois, dans le

cas d'une contamination interne, la dose absorbée à l'organe ne peut pas être mesurée directement mais doit être estimée, à partir des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques observées, à l'aide de modèles biocinétiques et dosimétriques impliquant un certain nombre de paramètres d'entrée incertains. (Reginatto 2006; Stram et al. 2015). Ainsi, l'estimation des doses internes associées à l'incorporation de radionucléides est incertaine. Cette incertitude peut être potentiellement large car inhérente à de multiples sources d'incertitude telles que, entre autres :

- Une incertitude épistémique i.e., associée à un manque de connaissances (Collectif Biobayes 2015), pour certains paramètres d'entrée des modèles biocinétiques et dosimétriques (e.g., forme physico-chimique des composés manipulés, date et période d'exposition...). Ces paramètres d'entrée sont le plus souvent associés à des quantités non mesurables. Il peut s'agir de paramètres incertains qui définissent de manière commune les doses internes associées à plusieurs travailleurs et/ou à plusieurs temps d'exposition d'un même travailleur. On parlera d'incertitudes partagées (Simon et al. 2015). Il peut également s'agir de paramètres incertains, propres à chaque temps et chaque travailleur. On parlera alors d'incertitudes non partagées (Simon et al. 2015).
- Une variabilité des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques - inévitable et irréductible par l'apport de nouvelles connaissances - qui est modélisée à l'aide d'une distribution de probabilité dont la forme est elle-même incertaine (Collectif Biobayes 2015). Cette variabilité est introduite par le caractère aléatoire de la désintégration radioactive et de la variabilité intrinsèque de l'excrétion biologique.
- Des erreurs sur les mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques disponibles (e.g., manque de précision des techniques de mesure utilisées) et dont le

type et la magnitude peuvent varier au cours du temps. En plus de l'incertitude inhérente au processus de mesure, un résultat de mesure de l'activité retenue peut être soit quantifié, c'est-à-dire qu'une valeur numérique est obtenue, soit censurée, c'est-à-dire indiquée comme inférieure à une limite. Dans le cas spécifique d'une surveillance de la contamination interne, deux limites sont définies (IRSN 2016) :

- la limite de détection (LD) : il s'agit de la plus petite valeur d'activité détectable avec une incertitude acceptable, dans les conditions expérimentales décrites par la méthode de mesure. Pour un examen donné, la LD peut différer d'un laboratoire à un autre car elle dépend de nombreux paramètres comme la durée de la mesure, le type et les performances du ou des détecteurs utilisés. Mathématiquement, on peut définir la limite de détection comme la valeur L telle que l'on puisse espérer que la vraie valeur de la grandeur mesurée soit inférieure à L , c'est-à-dire comprise dans l'intervalle $[0, L]$. (Neuilly 1998)
- la limite d'interprétation (LI) : elle est définie au préalable avec le prescripteur de l'examen de mesure comme la valeur au-delà de laquelle le résultat de l'analyse ou de l'examen met en évidence une contamination professionnelle à investiguer. Elle peut être supérieure à la LD.

Au final, une large proportion de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques peuvent être manquantes et/ou fortement censurées à gauche car inférieures à une limite de détection (LD) ou d'interprétation. (LI).

Conséquences sur les estimations de risques

Lorsque les sources d'incertitude les plus influentes entrant en jeu dans l'estimation de la dose interne ne sont pas ou mal prises en compte, elles peuvent mener à :

- une mauvaise estimation des intervalles de confiance sur les estimations de risques radio-induits d'intérêt, lors de l'ajustement de relations dose-réponse. Cela peut mener à des conclusions potentiellement erronées quant à la significativité statistique ou non de ces risques (Simon et al. 2015).
- des estimations de doses et donc, *a fortiori*, de risques radio-induits potentiellement biaisées.

Malgré ses conséquences potentiellement délétères, l'incertitude sur la dose interne est le plus souvent ignorée dans les analyses épidémiologiques (UNSCEAR 2012). Seule une estimation ponctuelle (i.e., une seule valeur) des doses reçues à chaque pas de temps - considérée comme « la meilleure estimation possible » - est introduite dans les modèles dose-réponse qui sont ensuite ajustés à partir de données épidémiologiques (ex : temps de survie, données de comptage de cas de maladie/décès,...). Un vecteur unique de doses internes est ainsi associé à chaque travailleur. Des analyses de sensibilité, consistant à estimer puis comparer le risque radio-induit associé à différents vecteurs de doses internes pour chaque travailleur, sont parfois réalisées (Zhivin et al. 2018).

La prise en compte explicite, dans les estimations de risques, de l'incertitude sur les doses internes reçues par les travailleurs du nucléaire est un défi méthodologique d'actualité. Il est nécessaire de développer des méthodologies permettant de s'assurer que les estimations de risques ainsi que leurs intervalles de confiance (dans un cadre inférentiel fréquentiste) ou de crédibilité (dans un cadre inférentiel bayésien) prennent correctement en compte ce type d'incertitude dosimétrique (UNSCEAR 2012).

Approches récentes

Quelques approches statistiques ont été récemment proposées pour tenir compte de l'incertitude

dosimétrique dans les estimations de risques. Ces différentes approches sont basées sur des étapes disjointes. La première étape, commune aux différentes méthodes proposées, consiste à estimer de multiples vecteurs de doses potentiellement reçues par chaque travailleur. Pour ce faire, un algorithme de simulations de type Monte-Carlo à 2 dimensions peut être utilisé (Simon et al. 2015). Ce type d'algorithme permet de simuler aisément de multiples vecteurs de doses comme les sorties d'un modèle dosimétrique complexe combinant des sources d'incertitude partagées et non partagées. La deuxième étape consiste à estimer le risque radio-induit d'intérêt en utilisant les vecteurs de doses préalablement simulés. Suivant l'idée de la régression calibration, Little et al. (2014) proposent de moyenniser les multiples vecteurs de dose simulés pour chaque travailleur et d'introduire directement ces vecteurs de doses moyennes dans les relations dose-réponse. Little et al. (2014) et Stayner et al (2007) proposent une approche plus élaborée dans laquelle la vraisemblance est calculée pour une grille de valeurs fixées du coefficient de risque et chaque vecteur de doses simulé. (Stayner et al. 2007) Les valeurs de vraisemblance obtenues sont ensuite moyennées sur l'ensemble des vecteurs de dose en chaque point de la grille afin d'approximer la vraisemblance intégrée en chaque point de la grille. Une maximisation de la vraisemblance intégrée, à l'échelle de la grille choisie, permet d'en déduire une estimation du coefficient de risque d'intérêt. Des intervalles de confiance asymptotiques sont ensuite calculés pour quantifier l'incertitude d'estimation.

L'approche hiérarchique bayésienne

De par leur souplesse et leur pertinence pour la prise en compte de sources d'incertitude multiples et complexes dans l'estimation d'une relation dose-réponse (Hoffmann et al. 2017), les approches hiérarchiques bayésiennes apparaissent comme une alternative prometteuse pour la prise en compte de sources d'incertitude sur l'estimation de la dose interne, dans les estimations de

risques radio-induits. Basées sur une combinaison de sous-modèles indépendants conditionnellement (Collectif Biobayes 2015), elles permettent la prise en compte de multiples sources d'incertitude dans un cadre cohérent de modélisation et d'inférence permettant d'estimer simultanément les paramètres du modèle dose-réponse (incluant les coefficients de risque d'intérêt) et les paramètres du modèle d'estimation de la dose interne.

En statistique bayésienne, tout paramètre est une quantité fixe mais inconnue dont l'incertitude, appelée incertitude par ignorance (ou épistémique), est décrite à l'aide d'une loi de probabilité ; en ce sens, on dit qu'un paramètre est considéré comme une variable aléatoire. Un des principaux avantages à l'utilisation d'une approche bayésienne est la possibilité d'introduire de la connaissance *a priori* sur chaque paramètre inconnu pouvant provenir de la littérature ou de dires d'experts du domaine. Cette connaissance *a priori* doit nécessairement être représentée sous forme d'une distribution de probabilité appelée distribution *a priori*. L'idée de la démarche bayésienne est de mettre à jour cet état de connaissance *a priori* sous la forme d'une distribution *a posteriori* obtenue grâce à la combinaison de cette information *a priori* et de l'information apportée par les données. Cette mise à jour s'obtient grâce à une formule probabiliste - la formule de Bayes. A part dans les cas simples, le calcul explicite de la loi *a posteriori* est rarement accessible. Ainsi, en pratique, la solution couramment utilisée est d'approcher cette loi *a posteriori* par un échantillon de valeurs issues de cette même loi en utilisant les algorithmes dits de Monte Carlo par chaînes de Markov (algorithmes MCMC). Ces algorithmes génèrent une (ou plusieurs) chaîne(s) de Markov qui convergent, au bout d'un certain nombre d'itérations (à contrôler), vers une loi stationnaire, la loi *a posteriori*. A chaque itération t de l'algorithme, une nouvelle valeur est affectée à un (ou plusieurs) paramètre(s) inconnu(s) en fonction de la valeur de tous les paramètres à l'itération précédente. L'échantillon de valeurs ainsi obtenu peut être

utilisé pour approcher de nombreux résumés statistiques de la loi *a posteriori* (i.e., moyenne, variance, médiane, percentiles permettant de dériver des intervalles d'incertitude appelés intervalles de crédibilité, ...).

1.3 Questions de recherche de la thèse

A ce jour, l'évaluation des risques associés à l'incorporation de radionucléides et l'élaboration des normes de radioprotection en résultant restent principalement basées sur les résultats du suivi épidémiologique des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (ICRP 2007). Les analogies et extrapolations employées dans cette démarche sont donc entourées d'incertitudes importantes. En effet, le type d'exposition aux rayonnements ionisants de ces survivants n'est pas représentatif de l'exposition des travailleurs du nucléaire et de la population générale pour qui sont élaborées les normes de radioprotection. A la différence des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, qui ont été exposés de façon aiguë à une dose unique de rayonnements ionisants, les travailleurs du cycle sont exposés à des cumuls de faibles doses de rayonnements ionisants sur plusieurs années, voire durant l'ensemble de leur vie professionnelle, par exposition externe mais aussi par contamination interne. Afin de pouvoir évaluer la validité des hypothèses adoptées dans ce cadre par la CIPR, il est nécessaire de réaliser de nouvelles études épidémiologiques au sein de populations exposées de manière chronique à des émetteurs internes, notamment à l'uranium dont les effets sanitaires restent mal caractérisés à ce jour.

Par ailleurs, alors que les effets cancérigènes des rayonnements ionisants sont établis, et globalement de mieux en mieux caractérisés (NCRP 2018; UNSCEAR 2008), l'hypothèse d'un effet des faibles doses de rayonnements ionisants sur le développement de maladies de l'appareil circulatoire doit être évaluée de manière approfondie. De manière à pouvoir individualiser l'effet potentiel des faibles doses de rayonnements ionisants sur ces pathologies, il apparaît essentiel

d'évaluer si différents facteurs de risques établis de pathologies circulatoires (ex : tabagisme, indice de masse corporelle, tension artérielle, glycémie...) sont susceptibles ou non de confondre cette association. (Little et al. 2012) Enfin, la prise en compte des incertitudes dosimétriques dans les études épidémiologiques sur les effets des rayonnements ionisants demeure une problématique encore trop peu explorée (UNSCEAR, 2012), notamment dans le cas des contaminations internes par l'uranium, et nécessitant de nouveaux développements méthodologiques (Laurent et al., 2016).

L'objectif général de cette thèse est de contribuer à améliorer la connaissance des effets des expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants, en particulier du fait de contaminations internes. Pour cela, l'analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs du cycle de l'uranium a été réalisée.

- Le premier axe de la thèse a consisté en l'analyse de la mortalité dans une nouvelle cohorte de 1300 travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium (cohorte F-MILLERS), par comparaison avec la population nationale française et avec des populations locales.
- Le deuxième axe a consisté en l'analyse des associations entre la mortalité et l'exposition chronique aux rayonnements ionisants (estimations de doses internes et externes) dans une cohorte de 4000 travailleurs du nucléaire potentiellement exposés à l'uranium (sous-cohorte de travailleurs de 5 sites inclus dans la cohorte TRACY), en tenant compte d'autres facteurs de risques individuels rarement documentés dans les cohortes de travailleurs du nucléaire (ex : tabagisme, indice de masse corporelle, tension artérielle, glycémie...)

- Le dernier axe a porté sur le développement d'une approche hiérarchique bayésienne visant à tenir compte de l'incertitude sur les doses internes reçues par des travailleurs chroniquement exposés à l'uranium dans l'estimation d'un risque radio-induit d'intérêt. Cet axe a notamment conduit à proposer un modèle hiérarchique bayésien permettant de traiter le problème posé par l'existence de nombreux résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurés à gauche dans l'estimation des doses internes. La méthode proposée a été appliquée à un sous-ensemble de la cohorte TRACY incluant environ 2000 travailleurs.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

2.1 Descriptions des cohortes de travailleurs utilisées dans le cadre de la thèse

2.1.1 Cohorte des travailleurs du traitement du minerai d'uranium (cohorte F-MILLERS)

Présentation de la cohorte

Les travailleurs des deux plus grandes compagnies françaises impliquées dans le traitement du minerai d'uranium ont été inclus dans une cohorte mise en place en 2014 et baptisée F-MILLERS :

- la Société Industrielle des Minerais de l'Ouest (SIMO) répartie sur 4 sites, dont les périodes d'activité sont spécifiées entre parenthèses : Bessines-sur-Gartempe (1958 à 1993), Gétigné (1957-1991), Saint-Priest-la-Prugne (1960 et 1980) et Lodève (1981 à 1997).
- La Société des Mines de Jouac (SMJ), située sur le site de Jouac et en activité de 1978 à 2001.

Pour être inclus dans l'étude, les travailleurs devaient avoir travaillé dans l'une des cinq usines listées ci-dessus au moins 6 mois en tant que statutaire (contrat à durée indéterminée ou mise à disposition par le CEA ou la COGEMA ou leurs filiales) entre 1957 (correspondant à l'ouverture de la première entreprise ouverte) et 2001 (fermeture de la dernière entreprise ayant cessé son activité). L'historique de carrière et les dossiers médicaux de chaque travailleur ont été mis à disposition par le département administratif du groupe AREVA (renommé ORANO en janvier 2018). Trois unités d'activité ont pu être identifiées à partir des catégories socio-professionnelles à l'embauche disponibles dans les dossiers administratifs des travailleurs:

- L'unité de fabrication: correspondant aux travailleurs qui broyaient le minerai d'uranium, séparaient l'uranium et produisaient le « yellowcake ». Ces travailleurs peuvent être considérés comme ceux qui réalisaient directement les opérations de traitement du minerai.
- L'unité de maintenance : correspondant aux travailleurs impliqués principalement dans les travaux d'entretien et de réparation.
- Un dernier regroupement incluant toutes les autres unités de travailleurs peu ou non exposés: le personnel administratif, le personnel de l'unité d'hygiène et sécurité, le personnel de la laverie et personnel du laboratoire.

Profil d'exposition

Comme spécifié dans le chapitre d'introduction, dans le cycle du combustible nucléaire, le traitement du minerai est l'étape intermédiaire entre l'extraction minière de l'uranium et sa purification. La tâche principale des millers est d'extraire l'uranium du minerai puis de le concentrer pour produire le « yellowcake ». Le « yellowcake » est composé principalement d'UO₂ mais inclut aussi de nombreuses impuretés (ex : nitrates, sulfates et ammonium).(Fisher 1983) Dans le cadre de leur activité professionnelle, les millers sont principalement exposés à la poussière d'uranium, aux rayonnements gamma, aux produits chimiques utilisés pour le traitement du minerai et à un certain nombre d'autres facteurs de risques (ex : bruit, chaleur, travail posté). Néanmoins, par comparaison avec les mineurs d'uranium, ils sont exposés à des niveaux de radon relativement faibles.(Boice et al. 2008)

2.1.2 Cohorte TRACY et sous-cohortes d'intérêt

Présentation de la cohorte complète et des sites étudiés

La cohorte TRACY (pour TRAvailleurs du Cycle de l'uranium) est une cohorte rétrospective

d'environ 12 700 personnes mise en place en 2006 pour étudier la mortalité des travailleurs inclus dans le cycle de l'uranium en France (Samson et al. 2016). Les entreprises incluses dans TRACY couvrent différentes étapes du cycle de production du combustible nucléaire français : purification de l'uranium naturel concentré, conversion en hexafluorure d'uranium, enrichissement par diffusion gazeuse, fabrication de combustible et les autres activités comme par exemple le stockage d'uranium retraité et appauvri ou la décontamination. Les usines impliquées dans l'extraction minière de l'uranium et le traitement du minerai ne sont pas incluses dans la cohorte, ni celles qui utilisent le combustible nucléaire (ex : Centres Nationaux de Production d'Electricité d'EDF). La cohorte TRACY est donc complémentaire à la cohorte française des mineurs d'uranium (Rage et al. 2018), à la cohorte F-Millers mentionnée ci-dessus (Bouet et al. 2017) et à la cohorte des travailleurs du nucléaire français mise en place pour étudier l'association entre l'exposition externe chronique aux rayonnements ionisants et la mortalité. (Leuraud et al. 2017) A nouveau, le but principal de la cohorte TRACY est l'étude des effets de la contamination interne par l'uranium.

L'étude réalisée au cours de la thèse portait sur un périmètre de 5 usines de la cohorte TRACY, au sein desquelles des travaux importants de recueil et de saisie de données contenues dans les dossiers médicaux des travailleurs (qui seront à terme réalisés dans l'ensemble de la cohorte TRACY) avaient déjà été réalisés. Cette sous-cohorte inclut les travailleurs statutaires employés au moins 6 mois dans une des 5 usines. Les différentes activités couvertes par les 5 usines (déjà présentées en introduction de cette thèse) sont la purification de l'uranium naturel à COMURHEX Malvésí (Aude), la conversion en hexafluorure d'uranium à COMURHEX Pierrelatte (Drôme), la fabrication du combustible à FBFC/CERCA (sites de Romans sur Isère et Pierrelatte) et la décontamination des effluents et déchets à SOCATRI (Pierrelatte). Les fichiers

administratifs des travailleurs ont été fournis par les cinq usines, ce qui a permis la reconstruction de leurs historiques de carrière. Avant janvier 2018, ces usines appartenaient toutes au groupe AREVA. Le 23 janvier 2018, FBFC/CERCA a rejoint FRAMATOME, alors que les usines COMURHEX et SOCATRI ont rejoint le groupe ORANO.

Données sur les expositions professionnelles et autres facteurs de risques disponibles pour l'analyse

Grâce à l'information disponible dans les dossiers administratifs, quatre groupes de statuts socio-économiques (SES) basés sur le statut d'emploi à l'embauche ont été définis : les cadres, les techniciens hautement qualifiés, les techniciens peu qualifiés regroupés avec les ouvriers et enfin, les travailleurs pour lesquels le SES n'a pas pu être déterminé. Les dossiers de la médecine du travail nous ont permis de recueillir de l'information sur plusieurs facteurs de risques : le statut tabagique, la taille, le poids, la pression artérielle (PA) et la glycémie. Pour le tabagisme, trois catégories ont été définies : « Fumeur » pour les travailleurs qui avaient déclaré avoir fumé au moins une fois lors de leur suivi médical professionnel, « Non-Fumeur » s'ils avaient toujours déclaré ne pas avoir été fumeur et « Inconnu » pour ceux pour qui nous ne disposons pas de l'information. Pour l'indice de masse corporelle (IMC), cinq catégories ont été définies : insuffisance pondérale ($IMC < 18,5$), poids normal ($18,5 \leq IMC < 25$), surpoids ($25 \leq IMC < 30$), obésité ($IMC \geq 30$) et « inconnu » lorsque les données disponibles étaient insuffisantes pour calculer l'IMC (taille et/ou poids manquant). Le calcul de l'IMC a été effectué à partir de la valeur maximale du poids notée dans les dossiers médicaux, aucune donnée n'étant disponible après le départ de l'entreprise. La taille a été considérée comme constante tout au long de la carrière. En ce qui concerne la PA, trois catégories ont été définies: les travailleurs ayant au moins une fois une PA élevée dans leurs dossier médicaux (pression systolique (PS) > 150

mmHg ou pression diastolique (PD) > 90 mmHg), ceux avec une PA « normale » et enfin une catégorie avec une PA « inconnue ». Pour la glycémie, trois catégories ont été définies à partir de la valeur maximale retrouvée dans les dossiers médicaux: les travailleurs ayant eu une glycémie élevée (> 1,26 g / L), ceux avec glycémie « normale » et ceux avec une glycémie « inconnue ».

Les deux types d'exposition d'intérêt principal par rapport aux questions de recherche posées dans le cadre de la thèse sont 1) les contaminations internes par l'uranium (principalement par inhalation) et les doses dues aux particules alpha qui en résultent, ainsi que 2) l'exposition externe au rayonnement gamma. Pour les 5 usines, sauf indication contraire, nous disposons :

- de données de dosimétrie externe.
- d'informations sur les historiques de carrière des travailleurs (historiques des lieux et postes de travail successifs),
- d'informations sur les conditions d'expositions chroniques liées à leurs milieux de travail (poste de travail et exposition potentielle aux différents types de composés uranifères associés),
- de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques issues de la surveillance de la contamination interne à l'uranium. Ces données individuelles étaient disponibles jusqu'à la fin de l'année 2008 grâce aux dossiers médicaux, sauf pour 777 travailleurs pour lesquels les informations n'avaient pas pu être saisies à temps pour l'analyse.
- d'informations sur les événements inhabituels qui ont pu potentiellement conduire à une (ou plusieurs) incorporation(s) accidentelle(s) (ces informations n'étaient toutefois pas disponible pour le site de COMURHEX Malvés),

Pour l'entreprise FBFC/CERCA, nous disposons, en complément, de résultats de mesures d'ambiance (APA) dans les différents ateliers à partir de l'année 1984.

Matrice emplois/expositions

La forme physico-chimique des composés manipulés par les travailleurs - paramètre d'entrée important des modèles biocinétiques et dosimétriques utilisés pour l'estimation de doses internes - a été déterminée par l'utilisation des matrices emploi/exposition. Une matrice emplois-expositions (MEE) est une base de données qui associe une liste d'emplois à des indicateurs d'exposition.(Bouyer and Hémon 1994) Ces MEE peuvent être utilisées dans les études épidémiologiques en milieu industriel.(Goldberg et al. 1993) A ce stade, le principal objectif de la matrice développée pour le périmètre de la sous-cohorte TRACY étudié dans le cadre de cette thèse était de caractériser les différents composés uranifères auxquels les travailleurs pouvaient avoir été exposés à différents postes de travail (« Postes de Travail Génériques » ou PTG), afin de fournir des renseignements utiles pour les calculs de doses internes. Pour la construction de la MEE spécifique des travailleurs du sous-groupe de TRACY, des documents spécifiques décrivant les opérations réalisées dans les différents ateliers des usines, des opinions d'experts et la mémoire des travailleurs, actifs comme retraités, ont été utilisés conjointement. Pour l'instant, la MEE ne couvre pas encore les autres expositions professionnelles des travailleurs.

2.2 Suivi épidémiologique

Dans les deux cohortes (F-MILLERS et TRACY), la date la plus ancienne enregistrée dans les fichiers administratifs a été définie comme la date de première embauche. La date de fin d'emploi a été définie comme la date la plus ancienne entre la dernière date enregistrée dans les fichiers administratifs, quelle qu'en soit la raison (licenciement, retraite, démission ou mutation dans une autre usine non incluse dans le périmètre), et le 31 décembre 2013. Le suivi du statut vital de tous les travailleurs a commencé à la date la plus récente entre la date de première embauche, à laquelle a été ajouté 6 mois, et le 1^{er} janvier 1968. Cette date a dû être retenue car le registre

national des causes de décès (CépiDC-Inserm) ne peut pas fournir de causes de décès individuelles avant 1968, année de sa mise en place. Les travailleurs qui étaient soit perdus de vue (non retrouvés dans le RNIPP ou le registre INSERM-CépiDc) soit décédés avant le 1^{er} janvier 1968 ont été exclus du périmètre d'analyse. La fin du suivi épidémiologique a été définie comme la date la plus récente entre la date de décès, la date de dernière information pour les travailleurs perdus de vue et le 31 décembre 2013. Le répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) a fourni les informations concernant le statut vital des travailleurs (et en cas de décès, la date correspondante). Les causes de décès, elles, ont été obtenues auprès du registre national français INSERM-CépiDc et ont été codifiées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM, version 8 pour la période 1968-1978, 9 pour 1979-1999 et 10 pour 2000-2013). (Annexe 2)

2.3 Dosimétrie

2.3.1 Reconstruction de la dose externe

Les données de dosimétrie externe ont été extraites des dossiers médicaux des travailleurs et complétées par les données du système électronique SISERI (base de données nationale de l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants) (Feuardent et al. 2013). Les données individuelles sur l'exposition externe étaient disponibles jusqu'à la fin de l'année 2013. Les travailleurs étaient surveillés individuellement sur une base mensuelle ou trimestrielle. L'exposition externe aux rayonnements gamma a été cumulée en doses annuelles au corps entier. Comme dans les autres études épidémiologiques de ce type, une dose nulle a été attribuée si toutes les doses externes de l'année étaient inférieures au niveau d'enregistrement des dosimètres passifs. (Richardson et al, 2015) Ceci correspond également à la pratique de la radioprotection opérationnelle (Feuardent et al. 2013). Certains travailleurs (682) avaient, pour certaines années,

seulement des doses « à la peau » enregistrées dans la base de données mais pas de dose « corps entier ». Compte tenu des incertitudes associées à l'utilisation d'une dose « à la peau » comme indicateur de la dose « corps entier », ces travailleurs n'ont pas pu être inclus dans les analyses statistiques ayant pour but d'estimer l'association entre la dose externe et la mortalité.

2.3.2 Reconstruction de la dose interne

Une démarche systématique a été développée pour estimer la dose interne à partir des données d'expositions individuelles recueillies dans le périmètre d'étude de la cohorte TRACY (voir chapitre 2.1.2). Nous ne disposons pas de données d'expositions individuelles dans la cohorte F-MILLERS.

Cette démarche se base sur l'utilisation du logiciel DOSEPI, développé à l'IRSN par Estelle Davesne, afin d'estimer les doses absorbées annuelles des travailleurs de 1958 (date de la première mesure disponible dans la base de donnée) à 2008 (date de la dernière mesure disponible dans la base de donnée). Les procédures utilisées par DOSEPI sont basées sur le protocole pour l'estimation de la dose interne développé lors du projet européen CURE (Concerted Uranium Research in Europe), dans le cadre d'une collaboration entre des experts de la dosimétrie interne et des épidémiologistes (Blanchardon et al. 2014; Laurent et al. 2016; Zhivin et al. 2018). Le principe général est d'estimer, à partir de mesures radiotoxicologiques (activité excrétée dans les urines ou fèces) et/ou anthroporadiométriques (activité retenue dans les poumons), la dose absorbée cumulée à un organe ou à un tissu donné (Davesne et al. 2018) utilisée pour l'estimation des risques radio-induits.

Modèle d'incorporation et de calcul de dose

Cette section a pour but de présenter les modèles d'incorporation et de dose classiquement utilisés pour cela. Ces modèles ont été utilisés dans les axes 2 et 3 de la thèse.

Modèle d'incorporation

En cas de contamination interne, une certaine activité, appelée incorporation, entre dans le corps. Une partie de cette incorporation est métabolisée et est retenue dans des organes ou tissus de rétention ou excrétée vers les urines. L'activité restante, non métabolisée, est quant à elle directement rejetée dans les selles. Ainsi, les activités mesurées dans les excréta par radiotoxicologie ou retenues dans différents organes par anthroporadiométrie dépendent directement de l'incorporation. Or, en réalité, l'incorporation est rarement connue. Elle doit être déterminée à partir des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques.

Pour cela, l'activité excrétée ou retenue théorique pour une incorporation de 1 Bq est déterminée en utilisant le modèle biocinétique correspondant à la contamination avec la forme chimique du matériel contaminant. Si le modèle était parfaitement adapté à l'individu et si la mesure était parfaite, l'activité mesurée pourrait être calculée en multipliant l'activité théorique pour 1 Bq par l'incorporation. Cependant, la mesure est sujette à des incertitudes communément modélisées par une distribution lognormale avec pour moyenne géométrique la valeur supposée « vraie » de la mesure et pour écart-type géométrique le Scattering Factor (SF). (Castellani et al. 2013) De plus, les mesures de l'activité excrétée ou retenue peuvent être soit quantifiées, soit censurées à gauche, comme expliqué en 1.2.5.

De manière générale, le modèle d'incorporation reliant pour chaque travailleur i de la cohorte, les incorporations et les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques peut être écrit comme ci-dessous.

L'exposition totale d'un travailleur i est supposée découpée en K_i "sous-périodes" d'exposition. Chaque sous-période correspond soit à un temps unique en cas d'exposition incidentelle ponctuelle soit à un intervalle de temps dans le cas d'une période d'exposition chronique.

A chaque sous-période d'exposition k est associée une unique incorporation inconnue I^k ainsi qu'une ou plusieurs mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques.

Soit Z_{iq}^k le q-ième résultat de mesure du travailleur i au cours d'une sous-période d'exposition k (voir section 1.2.1). Ce résultat correspond à la valeur maximale observée entre la LD (ou la LI) associée à la mesure, notée DL_{iq}^k par la suite (car dépendante du protocole de mesure utilisé), et la q-ième « vraie valeur de la mesure », notée X_{iq}^k par la suite. En cas de censure, X_{iq}^k peut s'interpréter comme le résultat de mesure qui aurait dû être obtenu si celui-ci n'était pas inférieur à DL_{iq}^k .

La variabilité des “vrais” résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques du travailleur i au cours de sa k-ième sous-période d'exposition est décrite selon le modèle lognormal suivant :

$$(M_{incorp}): \quad X_{iq}^k | \mathbf{I}_i, \sigma_{f(q)}^X, \mathbf{a}_{iqk} \sim \text{LogNormal}(\mu_{iq}^k, \log(SF_{f(q)}))$$

$$\exp(\mu_{iq}^k) = \sum_{j=1}^k I_i^j \times a_{iqk}^j$$

\mathbf{I}_i désigne le vecteur des incorporations du travailleur i (de dimension K_i qui correspond au nombre total de contaminations internes du travailleur i sur toute sa période d'exposition) et I_i^j l'incorporation associée à la sous-période d'exposition j ($j=1, \dots, K_i$). \mathbf{a}_{iqk} désigne le vecteur (de dimension k) des mesures théoriques d'excrétion ou de rétention du travailleur i associées au q-ième résultat de mesure de la sous-période d'exposition k et a_{iqk}^j la composante de ce vecteur associée à la contribution de l'incorporation passée j ($j=1, \dots, k$). Les paramètres a_{iqk}^j et $SF_{f(q)}$ sont directement fournis par le logiciel de calcul de dose DOSEPI, développé à l'IRSN par Estelle Davesne. Cependant les valeurs des a_{iqk}^j dépendent des conditions d'exposition dont dépendent

également les choix de modèles biocinétiques et dosimétriques ainsi que les valeurs de leurs paramètres d'entrée. Des expositions chroniques par inhalation ont été supposées par défaut pour tous les travailleurs pour lesquels des analyses biologiques ont été réalisées. (Blanchardon et al. 2014; Zhivin et al. 2018) La durée d'exposition a été fixée comme égale à la période sur laquelle des analyses ont été recueillies. Des incorporations incidentelles ont été supposées uniquement si un événement a été enregistré dans le dossier médical.

Modèle de dose

Une partie de l'activité qui est retenue dans les différents organes ou tissus de rétention subira une désintégration radioactive au sein de ces organes ou tissus. Les rayonnements émis déposeront de l'énergie dans les organes ou tissus. Ce dépôt d'énergie est quantifié par la dose absorbée dans les organes et tissus. Ainsi, la dose absorbée dépend directement de l'incorporation. Les modèles dosimétriques permettent de calculer la dose absorbée année par année dans différents tissus pour une incorporation de 1 Bq. Ainsi, la dose absorbée reçue année par année dans un organe pour une contamination donnée est égale à la dose absorbée pour une incorporation de 1 Bq multipliée par l'incorporation correspondant à la contamination donnée. Ainsi, le modèle de dose reliant, de manière déterministe, les incorporations associées à des contaminations internes et les doses internes s'écrit de la manière suivante.

La dose à l'organe reçue par le travailleur i à l'année t , supposée incluse dans la sous-période d'exposition k , est notée $D_i(t)$ et définie comme suit :

$$(M_{dose}): D_i(t) = \sum_{j=1}^k D_i^j(t) \text{ avec } D_i^j(t) = I_i^j \times e_i^j(t)$$

avec $D_i^j(t)$ la contribution à la dose absorbée totale associée à l'incorporation passée I_i^j de la sous-période d'exposition j (avec $j \leq k$) et $e_i^j(t)$ la dose absorbée théorique correspondante pour

1 Bq incorporée. Cette dose théorique est également fournie par le logiciel DOSEPI (issue de modèles dosimétriques (ICRP 1997) non détaillés dans ce document). Elle dépend de l'organe considéré, du délai observé entre l'année t et les incorporations passées, etc...

En épidémiologie des rayonnements ionisants, la quantité dosimétrique intégrée dans les modèles dose-risque en situation d'exposition est la dose absorbée cumulée par année de suivi t pour chaque travailleur i . Ces doses se déduisent aisément du modèle (M_{dose}) comme :

$$D_i^{cum}(t) = \sum_{l \leq t} D_i(l)$$

Estimation de la dose pour l'approche statistique fréquentiste (axe 2 de la thèse)

Dans le cadre de l'axe 2 de la thèse, l'estimation de la dose absorbée a été réalisée en deux étapes :

1. Estimation de l'incorporation associée à la contamination interne par une méthode de maximisation de la vraisemblance du modèle d'incorporation (M_{incorp}) défini précédemment: l'idée est de déterminer les valeurs d'incorporations les plus vraisemblables sachant les mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques observées, les niveaux d'activités théoriques (i.e., \mathbf{a}_{iq_k} , définis par des modèles biocinétiques) et les *scattering factors* ($SF_{f(q)}$) correspondants.
2. Calcul de la dose absorbée reçue chaque année suivant la contamination en utilisant le modèle de dose (M_{dose}) défini précédemment et l'incorporation estimée à l'étape précédente.

Prise en compte des incertitudes dosimétriques dans le contexte spécifique des périodes d'exposition incluant uniquement des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurées

Approche statistique fréquentiste

L'estimation par maximum de vraisemblance de l'incorporation d'un travailleur associée à une sous-période d'exposition peut fonctionner à partir du moment où au moins un résultat de mesure radiotoxicologique et/ou anthroporadiométrique disponible dans cette sous-période est quantifié numériquement i.e., supérieur à la LD ou à la LI. Néanmoins, dans la cohorte TRACY, il n'est pas rare que tous les résultats de mesure collectés pour un même travailleur et dans une même période d'exposition chronique soient censurés à gauche, c'est-à-dire inférieurs à la LD ou à la LI. Dans ce contexte spécifique, l'estimation de l'incorporation associée n'est pas possible avec la méthode du maximum de vraisemblance. Ainsi, dans le cadre du projet européen CURE, un protocole spécifique a été défini pour pallier cette difficulté technique : deux valeurs d'incorporation différentes sont considérées pour un travailleur, dans le contexte spécifique d'une période d'exposition dont tous les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques sont inférieurs à la LD ou à la LI:

- Une valeur basse de 0, (Yiin et al. 2017)
- Une valeur haute, estimée par maximum de vraisemblance, en attribuant la valeur de la LD ou de la LI à la dernière mesure censurée de la période, tandis que les autres mesures restent censurées. (Zhivin et al. 2018) Cette approche se justifie par le fait que pour une exposition chronique, l'activité mesurée dans les excréta ou dans les organes augmente avec le temps jusqu'à potentiellement atteindre un palier. Dans ce contexte, toutes les incorporations menant à une dernière mesure inférieure à la LD ou

LI seront en accord avec les mesures observées. De plus, une incorporation haute peut être calculée comme celle qui donnera un résultat de mesure égal à la LD ou LI en fin de période d'exposition.

La prise en compte de ces deux valeurs d'incorporation (basse et haute) dans le calcul des doses à l'organe consécutives à une telle période d'exposition donne alors lieu à deux scénarii : une dose basse et une dose haute, représentant ainsi des « hypothèses extrêmes ». La valeur basse sera appelée « dose opérationnelle » car en radioprotection opérationnelle, les travailleurs dont toutes les données radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques sont censurées se voient attribuer une dose de « 0 » par la médecine du travail et/ou par les dosimétristes. Comme indiqué précédemment, ceci est également le cas pour l'exposition externe car un travailleur se verra attribuer une dose nulle si toutes les doses mesurées par les dosimètres sont inférieures au niveau d'enregistrement. (Taylor 1991)

Ce protocole dosimétrique, défini dans le projet CURE, a été appliqué dans le cadre de la thèse.

Estimation de la dose avec l'approche hiérarchique bayésienne (axe 3 de la thèse)

Une approche alternative, basée sur la spécification et l'inférence d'un modèle hiérarchique bayésien, a été proposée dans le cadre de l'axe 3 de cette thèse afin de s'affranchir de l'attribution de la valeur de la LD ou de la LI à la dernière mesure d'une période d'exposition chronique dont toutes les mesures sont censurées à gauche.

Cette approche, originale dans le domaine, sera décrite en détails par la suite (voir section 2.4.3) et appliquée au cas de l'estimation de doses internes au poumon dans un sous-ensemble de la cohorte TRACY incluant environ 2000 travailleurs de l'entreprise FBFC France. La flexibilité de l'approche hiérarchique bayésienne proposée permettra ensuite de combiner aisément ce premier modèle à un modèle dose-réponse afin de tenir compte, dans un cadre unique, des incertitudes

dosimétriques (notamment induites par l'existence de nombreuses mesures inférieures à la LD ou la LI) dans l'estimation de risques radio-induits.

2.4 Méthodes d'analyses épidémiologiques

2.4.1 Analyse de la mortalité par calcul de ratios de mortalité standardisés

Présentation de la méthode

L'analyse de mortalité vise à comparer la mortalité au sein d'une population d'intérêt principal (par exemple, une cohorte de travailleurs) à celle d'une population de référence. Cette analyse consiste à calculer un rapport, que l'on appelle ratio de mortalité standardisé (ou SMR d'après la formulation anglo-saxonne Standardized Mortality Ratio). Il s'agit du rapport entre le nombre de décès observés dans la population d'étude (ici, une cohorte de travailleurs) et le nombre de décès attendus dans cette population sous l'hypothèse que les taux de mortalité qui y prévalent soient égaux à ceux d'une population de référence (ici, la population générale). Pour estimer le nombre de décès attendus dans la cohorte de travailleur, on applique les taux spécifiques de mortalité de la population de référence (ici, la population générale) stratifiés selon l'âge, le sexe et la période calendaire, aux personnes années de la cohorte de travailleurs, stratifiée sur ces mêmes facteurs. On parle ici d'une méthode de standardisation indirecte. (Michel et al. 1995)

$$SMR = \frac{\text{Nombre total de décès observés dans la population d'intérêt principal}}{\text{Nombre total de décès "attendus" dans la population d'intérêt principal}}$$

Pour ces SMRs, des intervalles de confiance à 95% ont été calculés par la méthode exacte sous l'hypothèse d'une distribution de Poisson.(Breslow and Day 1975; Marchand 2010)

Cas d'étude de la thèse

La mortalité dans la cohorte F-MILLERS puis celle, dans le sous ensemble de 5 usines incluses

dans la sous-cohorte TRACY étudiée dans l'axe 2 de la thèse ont été comparées avec la mortalité de la population générale française après standardisation sur l'âge (par classes de 5 ans de 15 à 85 ans et plus), la période calendaire (par classes de 5 ans de 1968 à 2007, plus une classe de 6 ans de 2008 à 2013) et le genre. Dans chaque cohorte, nous avons étudié des causes spécifiques de décès pour lesquelles au moins 5 cas ont été observés, ainsi que des regroupements plus larges de causes de décès. Ces analyses ont été davantage détaillées dans la cohorte F-MILLERS que dans la cohorte TRACY, dans la mesure où seul ce type d'analyse de mortalité était possible dans la cohorte F-MILLERS (aucune donnée d'exposition n'étant disponible), alors qu'au sein de la cohorte TRACY des analyses de la relation entre la dose et la mortalité étaient possibles et ont donc été réalisées en priorité.

Ainsi l'influence du choix de la référence a été testée pour la cohorte F-MILLERS en choisissant une deuxième population de référence possible en plus de la population française métropolitaine totale, à savoir des populations locales. Ce choix a permis de prendre en compte, dans une certaine mesure, les variations inter-régionales des taux de mortalité. Dans la définition de ces populations locales, nous avons considéré uniquement les départements où étaient situés les usines d'intérêt ainsi que les départements limitrophes, en tenant également compte de la position de l'usine dans son département d'implantation. Le regroupement des départements a été construit comme suit, pour les différents sites : (Figure 3)

- Pour Jouac : Haute-Vienne, Indre, Creuse et Vienne.
- Pour Gétigné : Loire Atlantique, Vendée et Maine et Loire
- Pour Bessines-sur-Gartempe : Haute-Vienne, Creuse
- Pour Saint-Priest-la-Prugne : Loire, Allier, Puy de Dôme
- Pour Lodève : Hérault, Gard, Tarn, Aveyron.

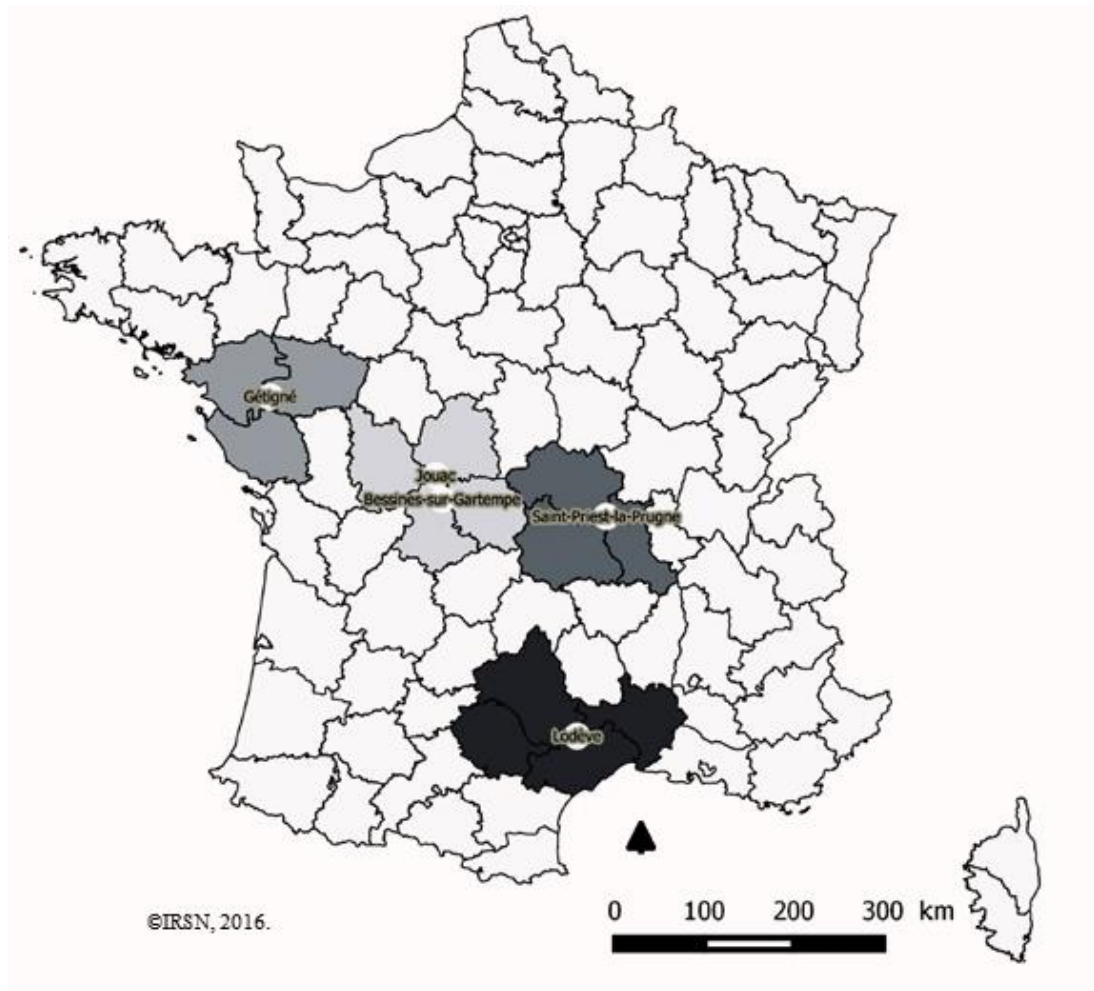


Figure 3 : Localisation des usines de traitement du minerai d'uranium, et des départements utilisés pour définir les populations de référence locales

Pour calculer les taux de mortalité par département, nous avons besoin, en plus des effectifs de décès dans ces départements, des effectifs de population par année, par genre et par âge selon les départements. Ces effectifs de populations n'étaient pas disponibles par année entre 1968 et 1975. Ils ont ainsi été estimés par interpolation linéaire des données disponibles en 1968 et 1975.

Au sein de la cohorte F-MILLERS, nous avons conduit des analyses stratifiées selon les trois groupes d'activités à l'embauche décrits précédemment (voir section 2.1.1) (travailleurs embauchés à l'unité de fabrication, à l'unité de maintenance et dans les autres unités).

Des analyses complémentaires ont été menées uniquement pour certains regroupements plus larges de causes de décès (en raison d'effectifs de cas relativement limités par sous-groupe), selon : les catégories socio-professionnelles à l'embauche (deux groupes ont été définis : le premier incluant les ouvriers et le second incluant tous les autres travailleurs), le site à l'embauche, la durée d'emploi et le temps depuis l'embauche. Ces deux dernières variables ont été traitées comme des variables temps dépendantes dans l'analyse de mortalité.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.2 (Cary, North Carolina, USA).

2.4.2 Analyse de la relation dose-risque : modélisation et estimation fréquentiste

Présentation de la méthode

L'analyse de l'association entre la dose de rayonnement et la mortalité par maladies cancéreuses et non cancéreuses s'est basée sur des modèles de régression de Poisson avec référence interne, c'est-à-dire en considérant cette fois comme population de référence les travailleurs non (ou très peu) exposés de la cohorte étudiée. Les personnes-années de cette cohorte ont été stratifiées sur les variables potentiellement liées au risque spontané de décès (j strates, allant de 1 à J), ainsi que sur k catégories de dose cumulée (allant de 1 à K). La première catégorie de dose (k=1) est la catégorie de référence, c'est-à-dire pour laquelle la dose est égale à 0 ou très faible. Ainsi, le nombre de décès observés dans une strate donnée (j,k) est supposé être la réalisation d'une loi de Poisson. Cela signifie que la probabilité pour que le nombre de décès soit égal à DCO_{jk} dans la strate (j,k) est donnée par:

$$P(\text{nbre de décès} = DCO_{jk}) = \frac{e^{-\mu_{jk} * npa_{jk}} (\mu_{jk} * npa_{jk})^{DCO_{jk}}}{DCO_{jk}!}$$

où npa_{jk} est le nombre de personnes-années de la strate (j,k) et μ_{jk} (paramètre d'intensité de la loi

de Poisson) est le taux de décès (i.e., espérance du nombre de décès par personne-année) pour la strate (j,k). Sous cette hypothèse, μ_{jk} est constant. Pour que cette hypothèse de modélisation soit valide, les personnes-années incluses dans chacune des strates (j,k) doivent être le plus homogènes possible afin que le taux de décès dans chacune de ces strates soit lui-même le plus constant possible.

Dans un premier temps, un modèle de régression de Poisson de type log-linéaire a été considéré afin de modéliser le taux de décès μ_{jk} de la strate (j,k) comme suit :

$$(M_1): \log(\mu_{jk}) = RR_{jk}$$

avec RR_{jk} le risque relatif (RR) de décès associé à la k-ième catégorie de dose cumulée (avec $RR_{j1}=1$ pour tout $j=1,\dots,J$). Une estimation des risques relatifs RR_k permet d'évaluer la forme de la relation dose-risque, en amont de toute hypothèse de modélisation paramétrique supplémentaire sur cette relation.

Dans un deuxième temps, des modèles en Excès de Risque Relatif (ERR) par unité de dose ont été considérés. Il s'agit de modèles classiquement utilisés en épidémiologie des rayonnements ionisants (NRC 2006). Le taux de décès total μ_{jk} de la strate (j,k) caractérisée par une dose cumulée moyenne $dose_{jk}$ est modélisé comme suit :

$$(M_2) : \mu_{jk} = \mu_{jk}^0 \times RR(dose_{jk})$$

$$RR(dose_{jk}) = 1 + \beta * dose_{jk}$$

avec μ_{jk}^0 le taux de décès de base de la strate (j,k), $RR(dose_{jk})$ le risque relatif associé à $dose_{jk}$ et le paramètre β correspondant à l'ERR par unité de dose cumulée. Le risque relatif est ainsi défini comme le rapport entre le taux de décès total μ_{jk} pour une dose cumulée moyenne $dose_{jk}$ et le taux de décès de base qui correspond au taux de décès en l'absence d'exposition. L'ERR

s'interprète comme l'augmentation du risque relatif lorsque la dose augmente d'une unité.

L'estimation des paramètres des modèles de régression de Poisson précédemment décrits a été réalisée avec le package AMFIT du logiciel statistique EPICURE (Version 2.0, Risk Sciences International, Inc. Ottawa, Canada).

L'estimation d'un intervalle de confiance à 95% pour β est basée sur le test du rapport de vraisemblance. (Venzon and Moolgavkar 1988) Comme le risque relatif ne peut être négatif, le β du modèle en ERR doit être supérieur à $-1/\text{dose maximum}$. Du fait de cette contrainte, il arrive parfois que la borne inférieure de l'IC ne puisse être calculée.

Cas d'étude de la thèse

Les personnes-années de la sous-cohorte TRACY étudiée et défini dans la section 2.1.2 ont été stratifiées par sexe, âge (15-19, 20-24, 25-29, ..., 80-84, ≥ 85), année de naissance (≤ 1938 , >1938 et ≤ 1959 , >1959) et statut socio-économique (excepté pour l'étude des cancers lymphohématopoïétiques, pour lesquels cette variable n'est généralement pas un facteur de confusion potentiel). (Leuraud et al. 2015) Le modèle M_1 précédemment défini a été utilisé pour estimer les RR par catégorie de dose cumulée et les IC à 95% correspondants. Le modèle linéaire en ERR M_2 a quant à lui été utilisé pour estimer des ERR par 100 mGy de dose externe cumulée et des ERR par mGy de dose absorbée à l'organe (selon l'analyse) et l'IC à 95% correspondant. Les analyses principales ont été menées en considérant un délai de latence de 10 ans entre la dose cumulée de rayonnements et la mortalité. Des analyses de sensibilité ont été conduites en considérant plutôt un délai de latence de 5 ou 15 ans.

Les doses internes « opérationnelles » (voir section 2.2.2 « Approche statistique fréquentiste ») ont été utilisées dans les analyses dose risques principales pour permettre la comparaison des estimations de risques radio-induits obtenues avec les études précédentes (Yiin et al. 2017).

Alternativement, les valeurs de doses internes « hautes » ont été utilisées pour des analyses de sensibilité afin de mettre en évidence l'impact des différentes valeurs de doses internes calculées-reflets en première approche de l'incertitude dosimétrique - dans l'estimation des risques radio-induits d'intérêt. (Zhivin et al. 2018)

Définition de sous-groupes pour l'analyse de la relation dose-risque au sein de la cohorte

TRACY (Annexe 1)

Les travailleurs qui ont été précédemment embauchés comme mineurs ou comme travailleurs du traitement du minerai d'uranium ont été exclus de toutes les analyses de relations dose-risque.

Pour étudier les associations entre dose externe et mortalité, deux sous-groupes ont été définis. Le sous-groupe 1 correspond à la sous-cohorte entière dont ont été exclus les travailleurs qui au moins une fois au cours de leur suivi n'avaient que des doses « à la peau » enregistrées, mais pas de dose corps entier. Le sous-groupe 2 est similaire au premier mais inclut seulement les travailleurs dont les dossiers médicaux avaient été saisis au moment de l'analyse. L'objectif motivant la sélection de ce second sous-groupe était de pouvoir évaluer l'influence d'ajustement sur différents facteurs de confusion potentiels qui étaient renseignés dans les dossiers médicaux.

Pour étudier les associations entre dose interne absorbée à l'organe et mortalité, un sous-groupe 3 a été défini comprenant les travailleurs dont les dossiers médicaux avaient été saisis au moment de l'analyse (les données radiotoxicologiques permettant l'estimation des doses internes n'étant renseignées que dans les dossiers médicaux). De plus, étant donné que dans certaines usines les mesures radiotoxicologiques disponibles à partir de la surveillance de l'exposition à l'uranium semblaient être moins complètes durant les premières années, le troisième sous-groupe ne comprenait que les sujets recrutés dans les usines à partir de l'année où les données ont été jugées suffisamment complètes, à savoir : 1977 pour Comurhex Malvés, 1966 pour Comurhex

Pierrelatte, et 1962 pour FBFC/CERCA. Il n'a pas été nécessaire de définir de critère de ce type pour l'usine SOCATRI. Pour examiner l'impact de ces choix, des analyses de sensibilité ont été menées dans un sous-groupe 3-bis ré-incluant tous les travailleurs embauchés avant les dates mentionnées ci-dessus.

Pour l'étude de la relation entre doses internes et décès par cancer du poumon, les doses internes absorbées au poumon ont été utilisées. Pour toutes les autres causes de décès, la dose au foie a été utilisée, les doses internes entre les différents organes systémiques étant fortement corrélées.

Les analyses de relations dose-risque ont été réalisées pour les causes de décès pour lesquels au moins 10 cas ont été observés dans la cohorte entière. L'impact de l'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels rarement disponibles dans les cohortes de travailleurs du nucléaire, a été étudié (tabagisme, IMC, glycémie et tension artérielle) dans les sous-groupes 2 et 3 pour les causes de décès potentiellement influencées par ces facteurs de risques.

2.4.3 Développement et inférence d'un modèle hiérarchique bayésien

Motivations

L'approche statistique fréquentiste utilisée dans l'axe 2 a conduit à estimer le risque radio-induit en se basant sur deux étapes disjointes. Dans un premier temps, les doses internes (« opérationnelles » et « hautes ») ont été estimées pour chaque année d'exposition de chaque travailleur. Puis, dans un second temps, ces doses internes ont été introduites dans un modèle de maladie (e.g.: régression de Poisson) afin d'estimer les risques radio-induits d'intérêt. Cette approche n'a pas permis de prendre explicitement en compte l'incertitude sur les doses internes estimées dans les estimations de risques radio-induits.

Par ailleurs (comme expliqué dans la section 2.2.2), l'estimation par maximum de vraisemblance de l'incorporation d'un travailleur associée à une sous-période d'exposition donnée et dont tous

les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques sont inférieurs à un seuil pose une difficulté technique. Un protocole spécifique, défini dans le cadre du projet européen CURE, a été appliqué dans le cadre de l'axe 2 de la thèse. Pour rappel, il consiste notamment à attribuer la valeur de la LD (ou de la LI) au dernier résultat de mesure de cette période afin d'estimer une incorporation haute dont est déduite une dose haute. L'utilisation d'une telle approche reste encore à valider au moyen, par exemple, du développement d'approches statistiques alternatives. Celles-ci pourraient notamment permettre de s'affranchir de l'attribution de la valeur de la LD (ou de la LI) à la dernière mesure d'une période d'exposition chronique dont tous les résultats de mesure sont inférieurs à cette limite.

Dans ce contexte, l'objectif principal de l'axe 3 de la thèse a été de développer et mettre en œuvre une approche hiérarchique bayésienne permettant de prendre en compte l'incertitude sur la dose interne dans l'estimation de risques radio-induits. Elle a été appliquée au cadre de l'estimation du risque de décès par cancer du poumon résultant de contaminations internes chroniques à l'uranium dans un sous-ensemble de la cohorte TRACY (incluant environ 2000 travailleurs de l'entreprise FBFC France).

Ce développement a finalement conduit à proposer par ailleurs, en collaboration avec le LEDI de l'IRSN, une approche originale alternative au protocole spécifiquement défini dans le cadre du projet européen CURE pour estimer l'incorporation d'un travailleur associée à une sous-période d'exposition dont tous les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques sont inférieurs à la LD (ou à la LI).

Principe général de la modélisation

Afin de tenir compte de l'incertitude sur les doses internes dans l'estimation des risques radio-induits, un modèle hiérarchique bayésien a été proposé dans le cadre de cette thèse. De manière

générale, ce type d'approche permet :

- a) de disposer d'un cadre de modélisation stochastique flexible permettant de décrire :
 1. des sources d'incertitude multiples et hétérogènes ;
 2. des relations de dépendances stochastiques conditionnelles entre différentes unités statistiques d'intérêt (e.g., travailleurs, années d'exposition,...).

Cette flexibilité provient du fait qu'un modèle hiérarchique est basé sur la combinaison de plusieurs sous-modèles stochastiques relativement « simples » et conditionnellement indépendants. Chaque sous-modèle permet de décrire une source d'incertitude spécifique et les liens entre ces sous-modèles permettent de décrire des relations de dépendances conditionnelles.

- b) d'estimer simultanément toutes les quantités inconnues du problème dans un cadre unique et cohérent. Ainsi, l'information apportée par les données disponibles « circule » d'un sous-modèle à l'autre pendant la phase d'estimation. Cela peut permettre d'obtenir des estimations plus précises dans le contexte où certaines données sont peu informatives.

Le modèle hiérarchique bayésien proposé dans la thèse inclut trois sous modèles conditionnellement indépendants :

- *Un modèle d'incorporation* : lui-même basé sur une structure hiérarchique, qui décrit le lien probabiliste entre des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques et les incorporations d'un travailleur,
- *Un modèle de dose* : qui décrit le lien (déterministe) entre les incorporations d'un travailleur, la dose interne au poumon reçue chaque année suivant ces contaminations et la dose interne cumulée associée,
- *Un modèle de maladie* à risque proportionnels : qui relie l'âge au décès par cancer du poumon d'un travailleur à la dose interne cumulée

Les trois sous-modèles seront présentés successivement ci-dessous, en commençant par le sous-modèle hiérarchique d'incorporation et en y ajoutant progressivement les deux autres.

Spécification du modèle hiérarchique d'incorporation

Le modèle d'incorporation (M_{incorp}) présenté dans la section 2.2.2 a été complexifié via l'ajout d'une couche de modélisation supplémentaire (appelée « couche hiérarchique ») permettant de s'affranchir de l'attribution de la valeur de la LD (ou de la LI) à la dernière mesure d'une sous-période d'exposition dont tous les résultats de mesures sont inférieurs à cette limite. Pour cela, on s'appuie sur l'hypothèse que l'incorporation chronique des travailleurs qui ont un profil d'exposition proche (Poste de Travail Générique défini par la matrice emploi-exposition, ou PTG) est similaire sur une même période calendaire. Formellement parlant, cela revient à supposer que les incorporations (inconnues) de travailleurs ayant un profil d'exposition proche suivent une même loi de probabilité, dont les paramètres sont spécifiques du PTG associé.

Le modèle hiérarchique d'incorporation est ainsi composé de deux sous-modèles conditionnellement indépendants :

- Le modèle (M_{incorp}) défini dans la section 2.2.2 :

$$(M_{incorp}): \quad X_{iq}^k | \mathbf{I}_i, SF_{f(q)}, \mathbf{a}_{iqk} \sim \text{LogNormal}(\mu_{iq}^k, \log(SF_{f(q)}))$$

$$\exp(\mu_{iq}^k) = \sum_{j=1}^k I_i^j \times a_{iqk}^j$$

- Une couche latente permettant de décrire la variabilité des incorporations associées à un profil d'exposition similaire. On suppose que l'incorporation du travailleur i au temps j dépend de son PTG (noté $PTG(i,j)$ par la suite) comme suit:

$$I_i^j \sim \text{LogNormal}(m_{PTG(i,j)}^I, \sigma_{PTG(i,j)}^I)$$

où $PTG(i,j)$ appartient à $\{1,2,\dots,P\}$ avec P qui est le nombre total de PTG définis, $\exp(m_p^l)$ la médiane (encore appelée moyenne géométrique) de l'incorporation pour le PTG p et $\exp(\sigma_p^l)$ l'écart-type géométrique de l'incorporation pour le PTG p . Par simplicité, nous avons supposé connus les écart-type géométriques de l'incorporation en les fixant à 6 pour tous les PTG (autrement dit : $\log(6)$ environ égale à 1,79 pour tout p). Ce choix de valeur a été motivé par les travaux de Puncher et al. (2014) spécifiant une loi *a priori* sur l'incorporation totale d'un travailleur sur toute sa carrière. (Puncher et al. 2014)

Le diagramme acyclique orienté (DAG) du modèle hiérarchique d'incorporation est présenté ci-dessous (Figure 4).

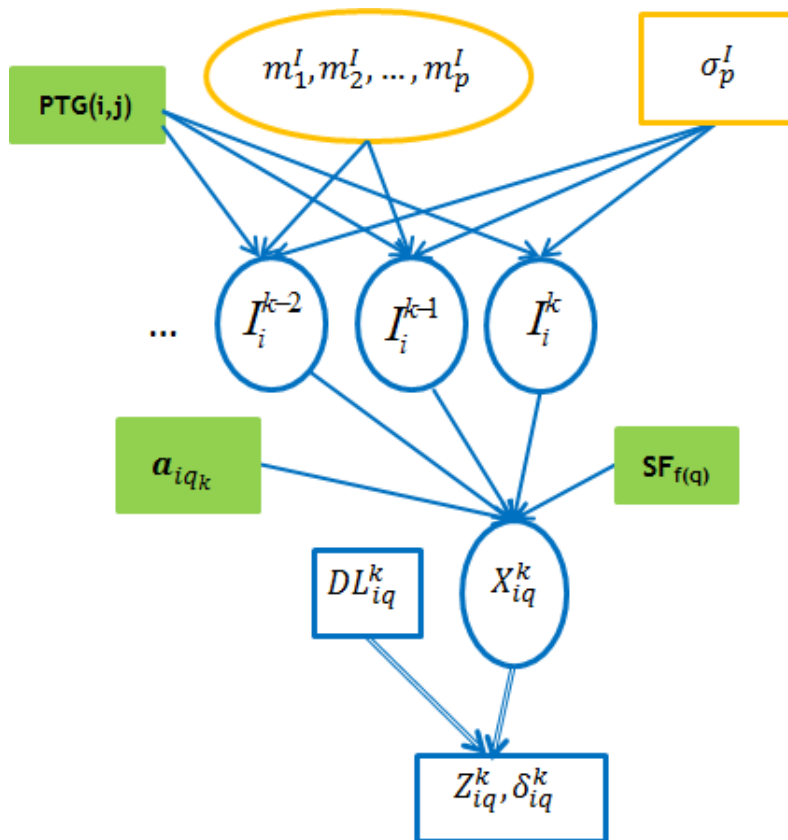


Figure 4 : Diagramme acyclique orienté (DAG) du modèle hiérarchique d'incorporation. δ_{iq}^k est un indicateur binaire de non-censure (égal à 1 si Z_{iq}^k observée, égal à 0 si Z_{iq}^k censurée)

Les paramètres inconnus du modèle hiérarchique d'incorporation sont donc les incorporations moyennes à l'échelle log i.e. Les variables dites latentes sont les incorporations I_i^j de chaque travailleur i pour chaque période d'exposition chronique j .

L'inférence bayésienne de ce modèle hiérarchique d'incorporation permet d'estimer simultanément toutes ces quantités inconnues. Un de ses avantages principaux est de permettre de tirer parti de l'information disponible chez tous les travailleurs appartenant à un même PTG. Ainsi, cela permet de pallier la difficulté liée à l'existence de sous-périodes d'exposition dont tous les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques sont inférieurs à la LD (ou à la LI). En effet, l'incorporation d'un travailleur associée à une telle sous-période d'exposition, qui est extrêmement peu renseignée par les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques, va pouvoir être estimée via des résultats de mesures supérieurs à la LD (ou à la LI) et collectés chez des travailleurs exposés dans des conditions proches.

La mise en place de ce modèle a nécessité de définir des PTG pertinents et qui dépendent notamment de la période calendaire, tout en faisant un compromis sur le nombre de PTG. Un trop grand nombre de PTG limite l'apport de la structure hiérarchique du modèle d'incorporation (i.e., grand nombre de paramètres inconnus à estimer et risque de spécifier des PTG dont les périodes d'exposition associées ne contiennent que des résultats de mesures inférieurs à la LD ou à la LI). Au contraire, si le nombre de PTG est trop faible, le risque est de mélanger des profils d'exposition de travailleurs très différents. .

Spécification du modèle de dose

Le modèle de dose inclus dans le modèle hiérarchique global est identique au modèle de dose défini dans la section 2.2.2.

Spécification du modèle de maladie

On s'intéresse au temps T_i jusqu'à l'événement « décès par cancer du poumon » du travailleur i . L'échelle de temps considérée ici est l'âge du travailleur. On utilise un modèle à risques proportionnels pour modéliser l'âge au décès d'intérêt T_i du travailleur i . Ce modèle encore appelé *modèle de maladie* décrit le risque instantané de décès par cancer du poumon du travailleur i au temps t comme suit :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \left(1 + \beta \times D_i^{cum}(t) \times \exp \left(\sum_{k=1}^p \gamma_k \times V_{ik}(t) \right) \right)$$

où β est l'excès de risque instantané, $\lambda_0(t)$ est le risque instantané de base à l'âge t pour un travailleur non exposé, $D_i^{cum}(t)$ est la dose interne cumulée à l'âge t du travailleur i , $V_{ik}(t)$ est le k -ième facteur de confusion potentiel de la relation dose-risque, pour le travailleur i à l'âge t et γ_k le coefficient de régression associé. Le risque instantané de base a été modélisé comme une fonction constante par morceaux soit :

$$\lambda_0(t) = \lambda_j \text{ pour tout } t \in]s_{j-1}; s_j]$$

avec $0 < s_1 < \dots < s_j$ une partition du temps et s_j l'âge de survie maximal observé chez les travailleurs considérés. Suivant les travaux de Hoffmann et al. (2017), 4 intervalles d'âge ont été considérés :]0,40],]40,55],]55,70],]70,85]. (Hoffmann et al. 2017) Ainsi, le risque instantané sera finalement défini par le vecteur de 4 paramètres suivant $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$.

Choix des lois a priori

On s'intéresse ici aux travailleurs de l'entreprise FBFC France (sous-groupe de la cohorte d'analyse de l'axe 2), et plus particulièrement à la dose interne au poumon en vue d'étudier la relation avec le risque de décès par cancer du poumon.

Spécification d'une loi *a priori* sur m_p^I

Les moyennes m_p^I des incorporations à l'échelle log pour chaque PTG p sont des paramètres inconnus du modèle hiérarchique bayésien proposé. C'est pourquoi il est nécessaire de spécifier une loi *a priori* pour ces paramètres.

La loi *a priori* sur m_p^I est définie comme suit :

$$m_p^I \sim \text{Normale}(\mu_{0,p}, \sigma_{0,p})$$

En se basant sur les travaux de Puncher et al (2014) qui ont travaillé à la définition/proposition de lois *a priori* pour l'incorporation d'uranium en milieu professionnel, on a spécifié une loi *a priori* informative sur m_p^I par PTG et période calendaire en utilisant les mesures d'ambiances (APA) recueillies à cette fin pour les différents ateliers de l'entreprise FBFC France. (Puncher et al. 2014)

En effet, en s'inspirant de ces mêmes travaux, on peut supposer :

$$\mu_{0,p} = \log(br) + \log(H) + \frac{\sum_{q=1}^{n_p^C} \log(C_{q,p})}{n_p^C}$$

$$\sigma_{0,p} = \frac{\sigma_p^C}{\sqrt{n_p^C}}$$

où br est le débit respiratoire moyen d'un travailleur fixé à $1,2 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$, H est le nombre d'heures de travail par jour d'un travailleur fixé à 8 heures, les $C_{q,p}$ ($q \in \{1, \dots, n_p^C\}$) sont des mesures de concentration dans l'air disponibles pour le PTG p et σ_p^C désigne l'écart-type empirique des mesures d'ambiance à échelle log pour le PTG p.

Un premier ensemble de PTG a été défini en fonction de l'année de fin de la période d'exposition chronique du travailleur, une variation des activités ambiantes ayant été observée avant/après 1990 en raison de la modernisation de plusieurs installations. Le tableau 7 récapitule ces PTG avec les paramètres de la loi *a priori* sur m_p^I correspondants.

Tableau 7 : Postes de Travail Génériques (PTG) et paramètres de la loi *a priori* sur m_p^I * avant et après l'année 1990

Intitulé du PTG	Année	$\mu_{0,p}$	$\sigma_{0,p}$
Ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA	≤ 1990	-1.18	0.81
Ateliers de conversion, de recyclage et d'incinération	≤ 1990	-0.59	0.44
Ateliers de crayonnage et d'assemblage	≤ 1990	-0.64	0.35
Postes de manutention, gardiennage et magasins	≤ 1990	-0.76	0.70
Postes de maintenance et travaux	≤ 1990	-0.76	0.70
Postes indéfinis	≤ 1990	-0.76	0.70
Postes de gestion de la qualité, hygiène, sécurité, environnement	≤ 1990	-0.76	0.70
Ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA	> 1990	-2.44	1.19
Ateliers de conversion, de recyclage et d'incinération	> 1990	-1.58	1.34
Ateliers de crayonnage et d'assemblage	> 1990	-1.73	0.83
Postes de manutention, gardiennage et magasins	> 1990	-1.74	1.36
Postes de maintenance et travaux	> 1990	-1.88	1.20
Postes indéfinis	> 1990	-1.74	1.36
Postes de gestion de la qualité, hygiène, sécurité, environnement	> 1990	-1.74	1.36

* m_p^I est la moyenne des incorporations à l'échelle log pour chaque PTG p

Un autre ensemble de PTG a été défini mais, cette fois-ci, sans tenir compte de la période d'exposition chronique du travailleur. Le tableau 8 récapitule les caractéristiques de ce sous-groupe.

Tableau 8 : Postes de Travail Génériques (PTG) et paramètres de la loi a priori sur m_p^l *

Intitulé du PTG	$\mu_{0,p}$	$\sigma_{0,p}$
Atelier des métalliques	-0.88	0.87
Postes de décontamination, nettoyage et gestion des déchets	-0.98	1.20
Laboratoires	-1.90	0.50

* m_p^l est la moyenne des incorporations à l'échelle log pour chaque PTG p

Pour trois PTG, nous ne disposons pas de mesures d'ambiance permettant de spécifier des lois *a priori* informatives. Nous avons donc choisis de fixer : $\mu_{0,p} = 0$ et $\sigma_{0,p} = 100$.

Les trois PTG concernés sont les activités de recherche, les anciennes productions pilotes, les postes non exposés (ex : administratifs).

Spécification d'une loi a priori sur β et λ

Pour le paramètre de régression β , la densité *a priori* choisie est une distribution normale centrée sur la moyenne des résultats d'estimations dose-risque pour les particules alpha issus d'études récentes (Gilbert et al. 2013; Gillies et al. 2017; Grellier et al. 2017; Ozasa et al. 2012; Rage et al. 2012; Richardson and Wing 2006) et avec une assez grande variance (10^2).

Deux familles de distributions *a priori* seront considérées pour chaque λ_j , $j \in \{1,2,3,4\}$. Tout d'abord, des lois Gamma paramétrées en fonction de données nationales françaises sur les taux de décès par cancer du poumon par tranche d'âge dans la population masculine, seront supposées, comme suggéré par Ibrahim.(Ibrahim et al. 2013) On utilisera alors les paramétrages suivants :

$$\lambda_1 \sim \text{Gamma}(23,66; 4,90.10^8),$$

$$\lambda_2 \sim \text{Gamma}(35,53; 2,58.10^7),$$

$$\lambda_3 \sim \text{Gamma}(88,10; 1,61.10^7),$$

$$\lambda_4 \sim \text{Gamma}(29,75 ; 3,25.10^6)$$

où $\text{Gamma}(\alpha_1, \alpha_2)$ est la loi Gamma d'espérance α_1/α_2 . Des lois *a priori* moins informatives telles

que des distributions uniformes sur l'intervalle $[0,100]$ pourront également être envisagées afin de mener une analyse de sensibilité sur ce choix de lois *a priori*.

Inférence bayésienne

La figure 5 représente le diagramme acyclique orienté (DAG) du modèle hiérarchique bayésien global proposé pour tenir compte des incertitudes sur la dose interne dans l'estimation de risques radio-induits. Il permet de schématiser les liens entre les différents sous-modèles.

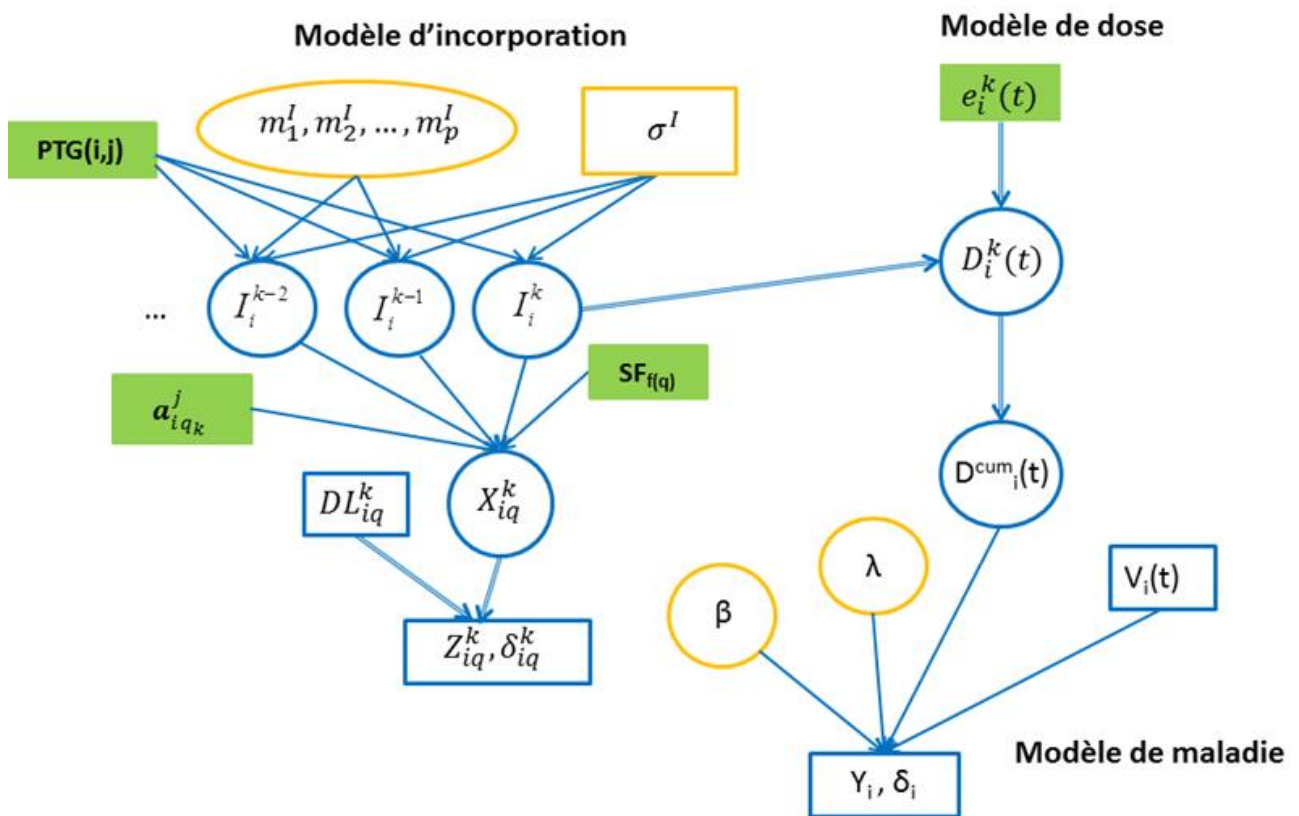


Figure 5 : Diagramme acyclique orienté du modèle hiérarchique bayésien.

Dans un premier temps, un algorithme MCMC a été implémenté dans le langage Python 2.7 afin de mener uniquement l'inférence bayésienne du modèle d'incorporation hiérarchique proposé, combiné au modèle de dose. En effet, la loi *a posteriori* jointe du modèle n'a pas une forme

analytique connue. Chaque variable latente I a été mise à jour à l'aide d'un échantillonneur de Metropolis Hastings adaptatif basé sur une loi instrumentale de type marche aléatoire gaussienne dont le paramètre de variance est susceptible de changer pendant les premières itérations afin de viser un taux d'acceptation de la valeur candidate de 40%. Chaque paramètre m_p^I a été mis à jour à l'aide d'un échantillonneur de Gibbs puisque sa loi conditionnelle complète associée a une forme analytique connue. Trois chaînes de Markov, partant de positions initiales différentes, ont été générées. Nous avons considéré 70000 itérations pour chaque chaîne dont 10000 itérations pour le temps de chauffe. Afin de diminuer les autocorrélations intra-chaîne, nous avons choisi de ne garder qu'une itération sur 20. Les échantillons *a posteriori* obtenus comptent donc 9000 valeurs (3000 valeurs pour chacune des 3 chaînes).

Cet algorithme a été appliqué :

1. dans le cadre d'une étude par simulations (décrite ci-dessous) afin de valider l'algorithme implémenté
2. aux données de la sous-cohorte des travailleurs de FBFC France, afin d'estimer les doses internes au poumon ainsi que l'incertitude d'estimation associée, et de comparer ces résultats à ceux obtenus avec le protocole dosimétrique proposé dans le cadre du projet européen CURE (cf. section 2.2.2) sur 3 échantillons de travailleurs :
 - Un échantillon aléatoire de cinq travailleurs qui n'ont que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques supérieurs à la LD (ou la LI)
 - Un échantillon aléatoire de cinq travailleurs qui n'ont que des résultats de mesures radiotoxicologiques inférieurs au seuil

- Un échantillon aléatoire de cinq travailleurs avec uniquement des mesures radiotoxicologiques inférieures au seuil sur une seule de leurs sous-périodes d'exposition.

Validation par simulations de l'algorithme MCMC implémenté

100 jeux de données ont été simulés incluant chacun 17 travailleurs appartenant à un même PTG et 52 incorporations (ou sous-périodes d'exposition) au total. Le nombre d'incorporations par travailleur était variable d'un travailleur à l'autre. Le paramètre m_p^I ($p=1$ ici) a été fixé à -2 et le paramètre σ_p^I associé a été fixé à $\log(6)$. La simulation de données a été conduite avec le logiciel R.

Le modèle d'incorporation hiérarchique, combiné au modèle de dose, a été inféré à l'aide de l'algorithme MCMC précédemment décrit pour chacun des 100 jeux de données simulés. Deux quantités ont été calculées pour évaluer la qualité d'estimation du paramètre m_p^I :

- a) un biais relatif moyen d'estimation qui a permis de quantifier à quel point notre estimation était proche ou non de la vraie valeur (i.e., -2)
- b) un taux de couverture des intervalles de crédibilité (IC) à 95%, obtenus pour ce paramètre et dont les bornes correspondent aux quantiles empiriques 2.5% et 97.5% de la loi *a posteriori* associée. Comme 100 jeux de données ont été simulés, ce taux correspond au nombre de fois où la vraie valeur fixée du paramètre se situait bien dans l'IC à 95%. Ce taux devait être proche de 95% pour valider l'algorithme implémenté.

CHAPITRE 3 : RESULTATS

3.1 Analyse de la mortalité chez les travailleurs du traitement du minerai d'uranium (cohorte F-MILLERS)

3.1.1 Analyse descriptive de la cohorte

La base de données initiale comprenait 1528 travailleurs. Cependant après application des critères d'inclusion, seuls 1308 avaient travaillé au moins 6 mois en tant que statutaire entre 1955 et 2001. Parmi ceux-ci, 1291 n'étaient pas décédés ou perdus de vue avant le 1^{er} janvier 1968 et étaient donc éligibles pour l'analyse de mortalité.

L'âge moyen de ces travailleurs à l'embauche était de 30,2 ans et la durée moyenne d'emploi était de 14,7 ans. Seules 8.6% des personnes incluses dans l'étude étaient des femmes. La cohorte a accumulé 41470 personnes-années de suivi sur la période 1968-2013. A la fin du suivi, 448 sujets étaient décédés, 830 étaient encore en vie et 13 étaient perdus de vue. L'âge moyen à la fin du suivi était de 66,2 ans. La durée moyenne de suivi était de 32,1 ans. Pour 1% des décès identifiés, les causes étaient inconnues. (Tableau 9)

Tableau 9 : Descriptif de la cohorte F-MILLERS

	N (%) ^a	Personnes-années
Genre		
Homme	1180 (91.4%)	37824
Femme	111 (8.6%)	3646
Catégories socio-professionnelles à l'embauche		
Ouvriers	1004 (77.8%)	32376
Autres	287 (22.2%)	9094
Types d'activité à l'embauche		
Maintenance	283 (21.9%)	9523
Fabrication	552 (42.8%)	17629
Autres	442 (34.2%)	13914
Inconnu	14 (1.1%)	404
Site à l'embauche		
Bessines-sur-Gartempe	404 (31.3%)	13117
Gétigné	308 (23.8%)	10348
Jouac	217 (16.8%)	6312
Lodève	165 (12.8%)	5011
Saint-Priest la Prugne	187 (14.5%)	6416
Autre	10 (0.8%)	266
Temps depuis l'embauche (variable temps-dépendante)		
0-10 ans	-	8586
11-20 ans	-	12236
21-30 ans	-	10909
≥ 31 ans	-	9739
Durée d'emploi (variable temps-dépendante)		
0-10 ans	-	17521
11-20 ans	-	15497
≥ 21 ans	-	8452
Age atteint (variable temps-dépendante)		
≤ 65 ans	-	33968
> 65 ans	-	7502
Statut vital à la fin du suivi		
Décédé	448 (34.7%)	11509
Vivant	830 (64.3%)	29780
Perdu de vue	13 (1.0%)	181

^aLe nombre et le pourcentage de sujets n'ont pas été reportés pour les variables temps-dépendantes, car pour celles-ci les sujets peuvent passer d'une catégorie à une autre au fur et à mesure que le temps de suivi augmente.

3.1.2 Résultats de l'analyse de la mortalité

Les résultats pour les SMRs sur la cohorte entière sont présentés dans le tableau 10. Pour la catégorie « toutes causes de décès », nous avons observé une sous-mortalité statistiquement significative par rapport à la population de référence nationale (SMR=0,81; IC 95% = [0,74;0,89]) mais une mortalité comparable avec celle des populations locales (SMR=0,97; IC 95% = [0,88;1,07]).

Tableau 10 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) dans la cohorte F-MILLERS

Cause de décès ^a	Codes CIM-10	Décès observés	Référence Nationale		Référence Locale ^b	
			SMR	IC 95%	SMR	IC 95%
I- Regroupements de causes de décès						
Toutes causes	A00 to Y89	448	0,81	[0,74 ; 0,89]	0,97	[0,88 ; 1,07]
Tous cancers	C00 to C97	158	0,86	[0,74 ; 1,01]	1,05	[0,89 ; 1,23]
Cancers solides	C00 to C80 except C46.3 + C97	149	0,88	[0,74 ; 1,03]	1,07	[0,90 ; 1,25]
Cancers hématologiques et lymphatiques	C81 to C96 + C46.3	9	0,72	[0,33 ; 1,37]	0,82	[0,38 ; 1,56]
Cancers potentiellement liés au tabac	C01 to C16 + C18 to C22 + C25 + C30 to C34 + C53 + C56 + C57.0 to C57.4 + C57.8 + C64 to C68 + C92	108	0,86	[0,71 ; 1,04]	1,07	[0,88 ; 1,29]
Maladies non-cancéreuses	A00 to B99 + D00 to U90 except R96 to R99	222	0,82	[0,72 ; 0,94]	1,01	[0,88 ; 1,15]
Maladies du système circulatoire	I00 to I99 + G45 to G46	120	0,80	[0,67 ; 0,96]	0,95	[0,79 ; 1,14]
Maladies respiratoires	J00 to J99	20	0,57	[0,35 ; 0,88]	0,73	[0,44 ; 1,12]
Maladies du système digestif	K00 to K93	33	0,99	[0,68 ; 1,39]	1,12	[0,77 ; 1,57]
Maladies du système génito-urinaire	N00 to N29	5	0,68	[0,22 ; 1,59]	0,83	[0,27 ; 1,94]
Maladies potentiellement liées à l'alcool	E24.4+F10+G31.2+G62.1+G72.1+I42.6+K29.2+K70+K85.2+K86.0+O35.4	17	0,99	[0,58 ; 1,58]	1,09	[0,63 ; 1,75]
II- Sites spécifiques de cancer						
Pharynx	C09 to C14	7	1,10	[0,44 ; 2,27]	1,43	[0,57 ; 2,94]
Oesophage	C15	8	0,90	[0,39 ; 1,77]	1,16	[0,50 ; 2,28]
Estomac	C16	7	0,92	[0,37 ; 1,90]	1,13	[0,45 ; 2,32]
Foie et voies hépatobiliaires	C22	17	1,68	[0,98 ; 2,69]	1,68	[0,98 ; 2,70]
Pancréas	C25	7	0,89	[0,36 ; 1,83]	1,05	[0,42 ; 2,17]
Larynx	C32	10	1,78	[0,85 ; 3,28]	2,07	[0,99 ; 3,81]
Poumon, Trachée et Bronches	C33 + C34 + C46.72	40	0,93	[0,67 ; 1,27]	1,27	[0,91 ; 1,73]
Colon	C18	6	0,49	[0,18 ; 1,06]	0,55	[0,20 ; 1,20]
Prostate	C61	11	0,72	[0,36 ; 1,29]	0,82	[0,41 ; 1,46]
Lymphome non-hodgkinien	C82 to C85 + C46.3+ C88.0+ C88.1+ C88.3+ C91.4+ C96	5	1,13	[0,37 ; 2,65]	1,28	[0,42 ; 2,99]
III- Maladies non-cancéreuses spécifiques						
Tumeurs non malignes du système nerveux central et des organes des sens	D32 to D33 + D42 to D43	9	0,55	[0,25 ; 1,04]	0,64	[0,30 ; 1,23]
Maladies endocrinienne, nutritionnelle et métabolique	E00 to E90	7	0,53	[0,21 ; 1,10]	0,64	[0,26 ; 1,33]
Maladies ischémiques	I20 to I25	49	0,96	[0,71 ; 1,27]	1,15	[0,85 ; 1,52]
Maladies cérébrovasculaires	I60 to I69 + G45 except G45.3 and G45.4 + G46	27	0,79	[0,52 ; 1,15]	0,91	[0,60 ; 1,32]
Vessie et urètre	N00 to N29	5	0,90	[0,29 ; 2,09]	1,09	[0,35 ; 2,54]
IV- Causes externes						
Suicides	V01 to Y89	52	1,05	[0,79 ; 1,38]	1,14	[0,85 ; 1,49]
Accidents	X60 to X84	11	0,71	[0,35 ; 1,27]	0,75	[0,38 ; 1,35]
	V01 to X59	38	1,26	[0,89 ; 1,72]	1,35	[0,96 ; 1,85]

^a Causes de décès pour lesquelles au moins 5 cas ont été observés dans la cohorte (les regroupements de causes de décès sont définis dans l'annexe 1)

^b La définition de la population de référence locale inclut la population des départements où les sites étaient implantés et des départements adjacents à ces sites.

Pour les décès par cancers, nous n'avons pas observé de différence de mortalité statistiquement significative entre la cohorte et les populations de référence, locale d'une part et départementale d'autre part. Pour la plupart des causes de décès, nous avons observé une augmentation des SMRs en passant de la référence nationale à la référence départementale. Pour les décès par cancers du larynx et pour les décès par cancers du foie, des excès de mortalité à la limite de la significativité ont été observés par rapport à la population départementale (respectivement, $SMR=2,07$; $IC\ 95\% = [0,99;3,81]$; $SMR=1,68$; $IC\ 95\% = [0,98;2,70]$). Pour les décès par cancers du foie, une surmortalité à la limite de la significativité a été aussi observée en comparaison avec la référence nationale.

Pour les décès par maladies non cancéreuses, nous avons observé une sous-mortalité significative en comparaison avec celle de la référence nationale ($SMR=0,82$; $IC\ 95\% = [0,72;0,94]$) et une mortalité comparable à celle de la référence locale ($SMR=1,01$; $IC\ 95\% = [0,88;1,15]$). La mortalité par maladies cardiovasculaires était significativement plus basse par rapport à la population nationale ($SMR=0,80$; $IC\ 95\% = [0,67;0,96]$) mais non significativement plus basse par rapport à la référence locale. Un excès non significatif a été observé pour les maladies ischémiques par rapport à la référence locale. Pour les décès par maladies non cancéreuses potentiellement liées à la consommation d'alcool, nous avons observé un profil de mortalité comparable à celui de la population nationale et une surmortalité non significative par rapport à la population départementale (voir Tableau 10).

Pour les décès par causes externes, nous avons observé des excès de mortalité non significatifs (quelle que soit la référence géographique considérée), dus principalement aux décès par accidents. Ces derniers représentaient 73% des décès par causes externes et étaient en excès non significatif par rapport aux deux populations de référence (voir Tableau 10).

Le tableau 11 présente les résultats pour les SMRs par type d'activité à l'embauche pour les principales causes de décès. En général, pour les travailleurs embauchés dans l'unité de fabrication, nous avons observé des SMRs plus élevés que dans les autres groupes d'activité, à l'exception des décès par maladies cérébro-vasculaires et respiratoires (pour lesquels nous avons observé une sous-mortalité non significative dans ce groupe).

Tableau 11 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) par type d'activité dans la cohorte F-MILLERS

Causes de décès ^a	Unité de fabrication				Unité de maintenance				Autres unités						
	N _{obs}	Référence nationale		Référence locale ^b		N _{obs}	Référence nationale		Référence locale ^b		N _{obs}	Référence nationale		Référence locale ^b	
		SMR	IC 95%	SMR	IC 95%		SMR	IC 95%	SMR	IC 95%		SMR	IC 95%	SMR	IC 95%
I- Regroupement de causes de décès															
Toutes causes	194	0,96	[0,83;1,10]	1,15	[1,00;1,32]	92	0,76	[0,61;0,93]	0,92	[0,74;1,12]	153	0,71	[0,60;0,83]	0,85	[0,72;1,00]
Tous cancers	70	0,99	[0,77;1,25]	1,21	[0,94;1,52]	31	0,76	[0,52;1,08]	0,93	[0,63;1,32]	55	0,81	[0,61;1,06]	0,99	[0,74;1,28]
Cancers solides	64	0,97	[0,75;1,24]	1,19	[0,91;1,52]	31	0,82	[0,56;1,16]	1,00	[0,68;1,42]	52	0,83	[0,62;1,08]	1,01	[0,75;1,32]
Cancers potentiellement liés au tabac	53	1,06	[0,80;1,39]	1,32	[0,99;1,72]	21	0,74	[0,46;1,13]	0,92	[0,57;1,40]	32	0,72	[0,49;1,01]	0,89	[0,61;1,25]
Cancers hématologiques et lymphatiques	6	1,27	[0,47;2,77]	1,46	[0,54;3,18]	0	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Maladies non-cancéreuses	92	0,96	[0,77;1,18]	1,18	[0,95;1,45]	44	0,75	[0,55;1,01]	0,92	[0,67;1,24]	81	0,74	[0,59;0,92]	0,91	[0,72;1,13]
Maladies du système circulatoire	46	0,90	[0,66;1,20]	1,07	[0,78;1,42]	19	0,60	[0,36;0,94]	0,72	[0,43;1,12]	52	0,83	[0,62;1,09]	0,98	[0,73;1,29]
Maladies respiratoires	6	0,52	[0,19;1,12]	0,67	[0,24;1,45]	8	1,08	[0,46;2,12]	1,37	[0,59;2,71]	5	0,34	[0,11;0,79]	0,43	[0,14;0,99]
Maladies du système digestif	20	1,55	[0,95;2,40]	1,76	[1,08;2,72]	7	0,95	[0,38;1,95]	1,08	[0,43;2,22]	6	0,48	[0,18;1,05]	0,55	[0,20;1,19]
Maladies potentiellement liées à l'alcool	12	1,64	[0,85;2,86]	1,81	[0,93;3,16]	4	-	-	-	-	1	-	-	-	-
II- Sites spécifiques du cancer															
Foie et voies hépatobiliaires	12	2,93	[1,52;5,13]	2,93	[1,52;5,12]	2	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Larynx	6	2,60	[0,95;5,65]	3,01	[1,11;6,56]	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Poumon, Trachée et Bronches	20	1,13	[0,69;1,75]	1,53	[0,94;2,37]	9	0,90	[0,41;1,71]	1,22	[0,56;2,32]	9	0,62	[0,28;1,18]	0,85	[0,39;1,61]
III- Maladies non-cancéreuses spécifiques															
Maladies ischémiques	27	1,45	[0,96;2,11]	1,74	[1,15;2,53]	8	0,73	[0,32;1,45]	0,88	[0,38;1,74]	13	0,65	[0,34;1,10]	0,77	[0,41;1,32]
Maladies cérébrovasculaires	6	0,53	[0,19;1,15]	0,61	[0,22;1,33]	2	-	-	-	-	19	1,29	[0,78;2,01]	1,48	[0,89;2,31]
IV- Causes externes															
Suicides	3	-	-	-	-	3	-	-	-	-	5	1,04	[0,34;2,42]	1,12	[0,36;2,61]
Accidents	23	1,91	[1,21;2,86]	2,03	[1,28;3,04]	8	1,14	[0,49;2,24]	1,22	[0,53;2,40]	7	0,66	[0,27;1,36]	0,72	[0,29;1,49]

^a Causes de décès pour lesquelles au moins 5 cas ont été observés dans la cohorte (les regroupements de causes de décès sont définis dans l'annexe 2)

^b La définition de la population de référence locale inclut la population des départements où les sites étaient implantés et des départements adjacents à ces sites.

Dans le sous-groupe des travailleurs embauchés dans l'unité de fabrication, nous avons observé une surmortalité significative pour le regroupement « toutes causes de décès » par rapport à la population de référence départementale (SMR=1,15; IC 95% = [1,00;1,32]) mais pas par rapport à la population nationale (SMR=0,96; IC 95% = [0,83;1,10]). Dans ce même sous-groupe, nous avons observé une surmortalité significative par cancer du foie et des voies hépatobiliaires, à la fois par rapport à la population nationale (SMR=2,93; IC 95% = [1,52;5,13]) et par rapport à la population locale (SMR=2,93; IC 95% = [1,52;5,12]). La mortalité par cancer du larynx (SMR=3,01; IC 95% = [1,11;6,56]), par maladies ischémiques du myocarde (SMR=1,74; IC 95% = [1,15;2,53]) et par maladies non cancéreuses du système digestif (SMR=1,76; IC 95% = [1,08;2,72]) était significativement plus élevée que celles des populations locales, mais pas celle de la population nationale. Pour les décès par maladies non cancéreuses potentiellement liées à la consommation d'alcool, nous avons observé chez les travailleurs de l'unité de fabrication une surmortalité non significative par rapport aux références locales et nationale. Nous avons également observé chez ces travailleurs un excès de mortalité significatif pour les décès par accident par rapport aux deux populations de référence (voir Tableau 11).

Les résultats des SMRs par catégories socio-professionnelles à l'embauche sont présentés dans l'annexe 3. En général, nous avons observé des SMRs plus élevés chez les ouvriers que chez les autres travailleurs. Les décès par maladies non cancéreuses potentiellement liées à la consommation d'alcool étaient tous observés chez les ouvriers et nous avons observés une surmortalité non significative pour ces causes de décès par rapport aux populations nationale comme locale.

Les SMRs par durée d'emploi sont présentés dans l'annexe 4. Les SMRs étaient les plus élevés chez les travailleurs dont la durée d'emploi était comprise entre 11 et 20 ans pour la majorité des

causes de décès à l'exception des décès par maladies cardiovasculaires. Pour ce regroupement de cause de décès, le SMR le plus important a été observé chez les travailleurs présentant une durée d'emploi de 21 ans ou plus, même si le SMR restait non significatif dans cette catégorie.

Les SMRs par temps depuis l'embauche (lequel continue à se cumuler après la fin d'emploi, contrairement à la durée d'emploi) sont présentés dans l'annexe 5. Les SMRs étaient les plus élevés dans le groupe « entre 21 et 30 ans après l'embauche » excepté pour les décès par maladies cardiovasculaires. Pour cette catégorie de causes de décès, les SMRs étaient similaires entre la catégorie « 21-30 années depuis l'embauche » et la catégorie « inférieur à 10 ans après l'embauche ».

Les SMRs par site de travail à l'embauche sont présentés dans l'annexe 6. Pour les décès toutes causes ou par cancer, les SMRs les plus élevés ont été observés chez les travailleurs embauchés à Lodève, mais même pour ce site la mortalité n'était pas en excès significatif. Pour les décès par maladie non cancéreuses, nous avons observé les SMRs les plus élevés pour les travailleurs embauchés à Bessines-sur-Gartempes, mais encore une fois les excès observés n'étaient pas statistiquement significatifs.

3.2 Analyse fréquentiste de l'association entre la dose interne et la mortalité par maladies cancéreuses et non cancéreuses dans 5 usines incluses dans la cohorte TRACY U

3.2.1 Analyse descriptive de la cohorte

Le groupe de travailleurs de la cohorte TRACY inclut dans les 5 usines retenus pour cette analyse (COMURHEX Malvési, COMURHEX Pierrelatte, FBFC/CERCA Romans et Pierrelatte, et SOCATRI) regroupait 4541 travailleurs, qui étaient majoritairement des hommes (87,1%). A la fin du suivi, 28 travailleurs étaient perdus de vue et 838 étaient décédés. Dans les quatre sous-groupes définis pour les différents types d'analyse en fonction des données disponibles (voir

annexe 1), nous avons observé des distributions similaires selon le sexe, le statut socio-économique (SES), la durée d'emploi et l'âge à l'embauche. L'ensemble de la cohorte comprenait toutefois une proportion plus élevée de travailleurs nés avant 1938 et de personnes décédées que les trois sous-groupes définis pour les analyses de relation dose-risque. L'âge moyen à la fin du suivi était de 62 ans dans la cohorte entière, 59 ans dans les sous-groupes 1 et 2 (définis pour l'étude de la relation entre dose externe et mortalité) et 60 ans dans le sous-groupe 3 (définis pour l'étude de la relation entre dose interne et mortalité). La dose externe moyenne cumulée à la fin du suivi était de 11.12 mGy dans le sous-groupe 1 et de 11.8 mGy dans le sous-groupe 2. Pour la dose interne cumulée à la fin du suivi (avec un délai de latence de 5 ans, les données radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques n'ayant été informatisées que jusqu'à la fin de l'année 2008 alors que le suivi épidémiologique s'étendait jusqu'à la fin de l'année 2013), en moyenne, quel que soit le scénario dosimétrique considéré (dose opérationnelle ou dose haute) la dose au foie était plus faible que celle au poumon. (Tableau 12) (Annexe 7 à 10)

Tableau 12 : Descriptif des sous-groupes d'analyses issus de la cohorte TRACY U

	Cohorte entière	Sous-groupe 1	Sous-groupe 2	Sous-groupe 3	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Nombre total de travailleurs	4541 (100)	3819 (100)	3075 (100)	3072 (100)	
Sexe					
Femme	585 (12,9)	556 (14,6)	408 (13,3)	389 (12,7)	
Homme	3956 (87,1)	3263 (85,4)	2667 (86,7)	2683 (87,3)	
Statut vital					
Perdu de vue	28 (0,6)	21 (0,5)	15 (0,5)	14 (0,4)	
Vivant	3675 (80,9)	3287 (85,1)	2640 (85,8)	2626 (85,5)	
Décédé	838 (18,5)	511 (13,4)	420 (13,7)	432 (14,1)	
Catégorie socio-économique à l'embauche					
Cadres	487 (10,7)	427 (11,2)	344 (11,2)	330 (10,8)	
Techniciens supérieurs	1191 (26,2)	1003 (26,3)	839 (27,3)	922 (30,0)	
Techniciens peu qualifiés et ouvriers	2503 (55,2)	2043 (53,5)	1707 (55,5)	1663 (54,1)	
Inconnu	360 (7,9)	346 (9,0)	185 (6,0)	157 (5,1)	
Année de naissance					
≤ 1938	1126 (24,8)	604 (15,8)	501 (16,3)	537 (17,5)	
>1938 et ≤ 1959	2262 (49,8)	2066 (54,1)	1671 (54,3)	1632 (53,1)	
>1959	1153 (25,4)	1149 (30,1)	903 (29,4)	903 (29,4)	
Age moyen à la fin du suivi (en année)	62	59	59	60	
Durée d'emploi					
< 10 ans	943 (20,8)	767 (20,1)	605 (19,7)	603 (19,6)	
10 ans ≤ et < 30 ans	2152 (47,4)	1847 (48,4)	1453 (47,3)	1446 (47,1)	
≥ 30 ans	1446 (31,8)	1205 (31,6)	1017 (33,1)	1023 (33,3)	
Age à l'embauche					
< 20 ans	154 (3,4)	153 (4,0)	126 (4,1)	115 (3,7)	
20 ans ≤ et < 35 ans	3165 (69,7)	2810 (73,6)	2273 (73,9)	2276 (74,1)	
≥ 35 ans	1222 (26,9)	856 (22,4)	676 (22,0)	681 (22,2)	
Statut tabagique					
Fumeur			1479 (48,1)	1434 (46,7)	
Non-fumeur			1060 (34,5)	1154 (37,6)	
Inconnu			536 (17,4)	484 (15,7)	
Indice glycémique (IG) ¹					
Normal			2316 (75,3)	2346 (76,4)	
Elevé			309 (10,1)	258 (8,4)	
Inconnu			450 (14,6)	468 (15,2)	
Indice de Masse Corporelle (IMC) ²					
Insuffisance pondérale			172 (5,6)	174 (5,6)	
Poids normal			1327 (43,1)	1314 (42,8)	
Surpoids			860 (28)	873 (28,4)	
Obésité			295 (9,6)	297 (9,7)	
Inconnu			421 (13,7)	414 (13,5)	
Pression artérielle (PA) ³					
Normale			2250 (73,2)	2239 (72,9)	
Elevée			780 (23,3)	796 (25,9)	
Inconnue			45 (1,5)	37 (1,2)	
Dose externe cumulée à la fin du suivi (en mGy)					
Moyenne		11,12	11,80		
Médiane		1,44	1,89		
Min		0	0		
Max		213,95	213,95		
Dose interne cumulée à la fin du suivi (in mGy)				Scenario opérationnel	Scenario maximum
Dose absorbée au foie					
Moyenne				0,05	0,09
Médiane				0	0,02
Min				0	0
Max				11,28	11,46
Dose absorbée au poumon					
Moyenne				4,22	10,90
Médiane				0	1,14
Min				0	0
Max				240,10	1111,1

¹ IG: Normal ($IG_{max} \leq 1,26$ g/L), Elevé ($IG_{max} > 1,26$ g/L)

² IMC: Insuffisance pondérale ($IMC < 18,5$), Normal ($18,5 \leq IMC < 25$), Surpoids ($25 \leq IMC < 30$), Obésité ($IMC \geq 30$)

³PA: Normale (Pression systolique_{max} ≤ 150 mmHg ou Pression diastolique_{max} ≤ 90 mmHg), Elevée (Pression systolique_{max} > 150 mmHg ou Pression diastolique_{max} > 90 mmHg)

3.2.2 Résultats de l'analyse de mortalité

En comparant la mortalité dans la cohorte de travailleurs à celle de la population générale française, nous avons observé un déficit de mortalité statistiquement significatif dans la cohorte entière et dans tous les sous-groupes d'analyses pour différentes causes de décès (Tableau 13) : tous cancers, cancers potentiellement liés au tabac, maladies non-cancéreuses, maladies du système circulatoire et du système digestif, maladies ischémiques du myocarde, maladies pulmonaires obstructives chroniques, maladies potentiellement liées à la consommation d'alcool, causes externes et accidents. Pour les décès par cancer du foie et des voies hépatobiliaires, nous avons observé un déficit significatif de la mortalité dans la cohorte entière, dans le sous-groupe 1 et dans le sous-groupe 2. Nous avons observé des déficits significatifs de mortalité par cancer de l'œsophage et par maladies cérébro-vasculaires dans la cohorte entière et de mortalité par cancers du poumon et maladies ischémiques du myocarde dans le sous-groupe 3. Aucun excès de mortalité statistiquement significatif n'a été observé.

Tableau 13 : Rapports de mortalités standardisés (SMR) dans les sous-groupes d'analyses issus de la cohorte TRACYU

Causes de décès ^a	Cohorte entière			Sous-groupe 1			Sous-groupe 2			Sous-groupe 3		
	Décès observés	SMR	IC 95%	Décès observés	SMR	IC 95%	Décès observés	SMR	IC 95%	Décès observés	SMR	IC 95%
Toutes causes	838	0,73	[0,68;0,78]	511	0,68	[0,62;0,74]	420	0,68	[0,61;0,75]	432	0,68	[0,62;0,75]
Tous cancers	342	0,80	[0,72;0,89]	225	0,80	[0,80;0,91]	173	0,75	[0,64;0,87]	172	0,72	[0,62;0,84]
Cancers potentiellement liés au tabac	230	0,76	[0,66;0,86]	152	0,76	[0,64;0,89]	119	0,73	[0,60;0,87]	115	0,68	[0,56;0,82]
Pharynx	12	0,72	[0,37;1,26]	8	0,71	[0,31;1,39]	8	0,87	[0,37;1,71]	9	0,94	[0,43;1,78]
Œsophage	10	0,47	[0,23;0,86]	7	0,51	[0,20;1,05]	5	0,44	[0,14;1,04]	3	-	-
Estomac	13	0,84	[0,45;1,43]	8	0,82	[0,35;1,62]	8	1,00	[0,43;1,97]	8	0,97	[0,42;1,92]
Foie et voies hépatobiliaires	10	0,40	[0,19;0,74]	7	0,43	[0,17;0,89]	6	0,45	[0,17;0,99]	7	0,51	[0,20;1,04]
Pancréas	19	0,97	[0,58;1,51]	11	0,84	[0,42;1,50]	7	0,66	[0,26;1,35]	8	0,72	[0,31;1,43]
Larynx	7	0,55	[0,22;1,14]	5	0,64	[0,21;1,49]	4	-	-	3	-	-
Poumon, Trachée et Bronches	95	0,86	[0,69;1,05]	63	0,84	[0,65;1,08]	52	0,85	[0,64;1,12]	47	0,74	[0,55;0,99]
Colon	28	1,08	[0,71;1,55]	20	1,22	[0,74;1,88]	12	0,89	[0,46;1,56]	13	0,94	[0,50;1,60]
Rectum	8	0,75	[0,32;1,47]	4	-	-	3	-	-	6	1,04	[0,38;2,26]
Péritoine et autres organes digestifs	6	1,12	[0,41;2,45]	2	-	-	0	-	-	2	-	-
Prostate	29	1,21	[0,81;1,74]	20	1,46	[0,89;2,26]	16	1,41	[0,81;2,29]	12	1,02	[0,53;1,79]
Sein	5	0,82	[0,27;1,92]	4	-	-	2	-	-	2	-	-
Mélanomes de la peau	5	1,29	[0,42;3,00]	5	1,76	[0,57;4,10]	3	-	-	3	-	-
Cancers lymphohématopoïétiques	26	0,91	[0,59;1,33]	20	1,07	[0,65;1,65]	15	0,98	[0,55;1,62]	12	0,76	[0,39;1,33]
Lymphome non Hodgkinien	6	0,58	[0,21;1,26]	4	-	-	4	-	-	4	-	-
Leucémie	12	1,00	[0,52;1,74]	9	1,15	[0,52;2,18]	7	1,09	[0,44;2,25]	6	0,91	[0,33;1,97]
Leucémie myéloïde	6	1,09	[0,40;2,38]	3	-	-	2	-	-	2	-	-
Leucémie sans les formes lymphocytaires chroniques	10	1,21	[0,58;2,22]	7	1,26	[0,51;2,60]	6	1,33	[0,49;2,90]	5	1,07	[0,35;2,50]
Rein	7	0,74	[0,30;1,52]	6	0,97	[0,36;2,12]	4	-	-	3	-	-
Vessie	11	0,59	[0,29;1,05]	8	0,70	[0,30;1,37]	6	0,64	[0,23;1,39]	4	-	-
Cerveau et système nerveux central	9	0,96	[0,44;1,81]	3	-	-	2	-	-	4	-	-
Cancers solides	316	0,79	[0,71;0,88]	205	0,78	[0,68;0,89]	158	0,74	[0,63;0,86]	160	0,72	[0,61;0,84]
Maladies non cancéreuses	383	0,76	[0,68;0,84]	202	0,63	[0,55;0,73]	171	0,65	[0,56;0,76]	185	0,69	[0,59;0,79]
Non malignant tumors of central nervous system and sense organs	30	0,97	[0,65;1,38]	16	0,79	[0,45;1,28]	12	0,72	[0,37;1,27]	14	0,82	[0,45;1,38]
Maladies endocrines, nutritionnelles et métaboliques	22	0,89	[0,56;1,35]	12	0,75	[0,39;1,31]	12	0,92	[0,47;1,60]	14	1,04	[0,57;1,74]
Maladies du système circulatoire	191	0,75	[0,65;0,87]	101	0,65	[0,53;0,79]	87	0,68	[0,54;0,84]	84	0,64	[0,51;0,79]
Maladies hypertensives	8	0,92	[0,40;1,80]	2	-	-	2	-	-	5	1,10	[0,36;2,56]
Maladies ischémiques du myocarde	83	0,87	[0,69;1,08]	37	0,63	[0,44;0,87]	35	0,72	[0,50;1,00]	33	0,66	[0,46;0,93]
Maladies cérébro-vasculaires	38	0,69	[0,49;0,95]	25	0,76	[0,49;1,12]	25	0,92	[0,59;1,35]	22	0,80	[0,50;1,21]
Maladies du système respiratoire	41	0,75	[0,54;1,02]	20	0,61	[0,37;0,94]	15	0,55	[0,31;0,91]	21	0,76	[0,47;1,16]
Maladies chroniques obstructives pulmonaire	12	0,63	[0,33;1,51]	6	0,54	[0,20;1,17]	6	0,65	[0,24;1,41]	7	0,74	[0,30;1,52]
Maladies du système digestif	31	0,42	[0,28;0,60]	16	0,33	[0,19;0,53]	15	0,38	[0,21;0,62]	19	0,46	[0,28;0,73]
Maladies du système génito-urinaire	8	0,76	[0,33;1,51]	3	-	-	2	-	-	3	-	-
Maladies potentiellement liées à la consommation d'alcool	18	0,38	[0,23;0,61]	13	0,39	[0,21;0,67]	11	0,40	[0,20;0,72]	7	0,25	[0,10;0,52]
Causes externes	88	0,66	[0,53;0,82]	64	0,64	[0,49;0,82]	58	0,71	[0,54;0,91]	61	0,73	[0,56;0,94]
Suicides	42	0,89	[0,64;1,21]	30	0,81	[0,55;1,16]	30	0,99	[0,67;1,41]	34	1,11	[0,77;1,55]
Accidents	38	0,50	[0,36;0,69]	27	0,49	[0,32;0,71]	23	0,51	[0,32;0,76]	21	0,46	[0,28;0,70]

^a Les résultats sont présentés seulement pour les causes de décès pour lesquelles au moins 5 cas ont été observés dans la cohorte entière.

3.2.3 Résultats de l'analyse de la relation dose-risque

Le tableau 14 présente les analyses de relation dose-risque pour la dose externe cumulée (avec un délai de latence de 10 ans) et certaines causes de décès (avec au moins 10 cas observés), dans le sous-groupe 1. Pour les regroupements tous cancers et tous cancers solides, chacune des catégories de travailleurs exposées présentait un risque non significativement élevé par rapport aux travailleurs non exposés.

Pour les décès par cancers de la prostate, les travailleurs exposés à une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy présentaient un risque significativement plus élevé que les travailleurs non exposés (RR = 8,91; IC à 95% = [2,11; 37,71]). Des résultats similaires ont été observés avec un délai de latence de 5 ans (Annexe 11) mais pas avec un délai de latence de 15 ans (Annexe 12).

Lorsqu'un délai de latence de 10 ans a été considéré, la mortalité par cancers lymphohématopoiétiques était élevée chez les personnes ayant reçu des doses inférieures à 25 mGy par rapport aux non-exposées (RR = 3,01; IC à 95% = [1,18; 7,60]), mais aucun cas n'a été observé pour des doses cumulées supérieures à 25 mGy (tableau 14). Des résultats similaires ont été observés avec un délai de latence de 15 ans. (Annexe 12)

Ce n'est que lorsqu'un délai de latence de 15 ans a été considéré qu'un risque relatif significatif de cancer du poumon basé sur 3 cas a été observé chez les travailleurs exposés à une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy (RR = 4,23; IC à 95% = [1,26; 14,20]) par comparaison avec les travailleurs non exposés. (Annexe 12)

Parmi les maladies pour lesquelles les modèles ERR ont convergé, les estimations étaient imprécises. Aucun de ceux-ci n'était statistiquement significatif.

Tableau 14 : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 1: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%[#]

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					0.64[-0.44;2.37]
Nombre de décès	110	68	13	7	
RR [IC 95%]	Référence	1.16[0.84;1.61]	1.09[0.60;1.99]	1.77[0.80;3.88]	
Tous cancers solides¹					0.80[-0.36;2.65]
Nombre de décès	103	57	13	7	
RR [IC 95%]	Référence	1.04[0.74;1.47]	1.16[0.64;2.12]	1.86[0.85;4.11]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoire¹					0.16[NE;2.49]
Nombre de décès	58	31	6	3	
RR [IC 95%]	Référence	1.06[0.66;1.70]	0.96[0.40;2.31]	1.38[0.42;4.56]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					0.68[NE;4.08]
Nombre de décès	32	19	3	3	
RR [IC 95%]	Référence	0.98[0.54;1.78]	0.76[0.23;2.56]	2.28[0.68;7.70]	
Cancers du colon¹					NC
Nombre de décès	11	7	0	0	
RR [IC 95%]	Référence	1.06[0.38;2.93]	-	-	
Cancers du pancréas¹					NC
Nombre de décès	6	4	0	0	
RR [IC 95%]	Référence	1.76[0.39;8.02]	-	-	
Cancers de la prostate¹					4.96[NE;20.03]
Nombre de décès	8	3	2	3	
RR [IC 95%]	Référence	0.55[0.14;2.15]	1.82[0.36;9.12]	8.91[2.11;37.71]	
Cancers lymphohématopoïétiques¹					NC
Nombre de décès	8	12	0	0	
RR [IC 95%]	Référence	3.01[1.18;7.60]	-	-	
Maladies du système respiratoire¹					NC
Nombre de décès	11	5	0	0	
RR [IC 95%]	Référence	0.86[0.28;2.61]	-	-	
Maladies du système digestif¹					NC
Nombre de décès	8	7	0	0	
RR [IC 95%]	Référence	1.46[0.49;4.34]	-	-	
Maladies du système circulatoire¹					-0.55[NE;1.02]
Nombre de décès	61	26	1	3	
RR [IC 95%]	Référence	0.78[0.48;1.27]	0.15[0.02;1.08]	1.47[0.44;4.84]	
Maladies ischémiques du myocarde¹					-0.40[NE;3.47]
Nombre de décès	24	9	1	1	
RR [IC 95%]	Référence	0.80[0.36;1.80]	0.43[0.06;3.30]	1.63[0.21;12.80]	
Maladies cérébrovasculaires¹					-0.03[NE;6.14]
Nombre de décès	15	6	0	1	
RR [IC 95%]	Référence	0.84[0.31;2.26]	-	2.11[0.26;17.23]	

¹Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) excepté pour les cancers lymphohématopoïétiques non ajusté sur le SES.

[#] Un délai de latence de 10 ans pour toutes les causes de décès.

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculée car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Le tableau 15 présente les analyses de relation dose-risque, chez les travailleurs du sous-groupe 2, pour les causes de décès pour lesquelles il est établi ou suspecté que le statut tabagique, l'IMC, l'IG ou la PA sont des facteurs de risques et pour lesquelles assez de cas ont été observés pour estimer les RRs ou les ERRs. Pour le cancer de la prostate, le risque significativement plus élevé observé chez les travailleurs exposés à une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy (RR=6.54; 95% IC=[1.26;34.17]) est devenu non-significatif après ajustement sur le statut tabagique (RR=5.11; 95% IC=[0.73;35.76]).

Lorsqu'un délai de latence de 15 ans a été considéré, une tendance similaire a été observée pour le cancer du poumon, le RR pour une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy était de 4,57 [1,35; 15,46] (basé sur 3 cas) avant ajustement sur le tabac, et est devenu non significatif mais toujours de grandeur similaire (RR = 3,47; IC à 95% = [0,96; 12,53]) après ajustement sur le statut tabagique. (Annexe 8) Pour la mortalité par cancer du poumon, l'ajustement sur le tabac a eu un impact modéré sur l'estimation de l'ERR (réduction de 10 à 30% suivant le délai de latence), celui-ci demeurant positif bien que non statistiquement significatif. (Tableau 15 et annexe 11 et 12) En ce qui concerne les maladies de l'appareil circulatoire, les estimations de RR restaient assez proches, quels que soient les ajustements envisagés, alors que les estimations d'ERR restaient négatives mais non significatives.

Tableau 15 : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 2 (avec prise en compte des données des dossiers médicaux): Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%#

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					0.80[NE;4.61]
Nombre de décès	28	15	2	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.91[0.47;1.76]	0.62[0.14;2.70]	2.62[0.77;8.95]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					0.60[NE;4.46]
Nombre de décès	19	12	2	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.78[0.37;1.67]	0.63[0.14;2.83]	1.92[0.54;6.88]	
Cancers de la prostate¹					3.40[NE;16.01]
Nombre de décès	8	2	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	0.34[0.07;1.62]	1.76[0.35;8.83]	6.54[1.26;34.17]	
Cancers de la prostate²					5.22[NE;30.38]
Nombre de décès	4	0	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	-	2.43[0.37;16.12]	5.11[0.73;35.76]	
Cancers de la prostate³					2.79[NE;14.25]
Nombre de décès	8	2	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	0.35[0.07;1.71]	1.66[0.33;9.30]	6.58[1.16;37.36]	
Maladies du système circulatoire¹					-0.35[NE;1.50]
Nombre de décès	53	22	1	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.76[0.45;1.29]	0.18[0.02;1.31]	1.77[0.53;5.88]	
Maladies du système circulatoire²					-0.20[NE;2.32]
Nombre de décès	28	15	0	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.79[0.40;1.58]	-	1.77[0.50;6.30]	
Maladies du système circulatoire³					-0.43[NE;1.59]
Nombre de décès	48	19	1	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.74[0.42;1.30]	0.18[0.02;1.31]	2.12[0.62;7.20]	
Maladies du système circulatoire⁴					-0.04[NE;2.51]
Nombre de décès	37	21	1	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.79[0.45;1.40]	0.19[0.02;1.38]	1.94[0.56;6.72]	
Maladies du système circulatoire⁵					-0.37[NE;1.60]
Nombre de décès	51	22	1	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.76[0.45;1.30]	0.17[0.02;1.28]	2.02[0.60;6.75]	
Maladies du système circulatoire⁶					-0.01[NE;4.84]
Nombre de décès	23	11	0	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.73[0.30;1.78]	-	2.78[0.63;12.23]	

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

#Un délai de latence de 10 ans pour toutes les causes de décès

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-/maximum dose).

Le tableau 16 présente les associations entre la dose interne cumulée et différentes causes de décès au sein du sous-groupe 3. Pour les décès par cancer de la prostate, un risque significativement plus élevé a été observé pour des doses cumulées au foie comprises entre 0,04 et 0,07 mGy, par rapport à la catégorie de référence <0,005 mGy. Toutefois aucun accroissement de risque n'a été constaté dans la catégorie de dose supérieure ou égale à 0,07 mGy. Après ajustement sur le statut tabagique, l'association observée dans la catégorie des doses cumulées au foie comprises entre 0,04 et 0,07 mGy n'était plus statistiquement significative. Aucune association significative n'a été observée pour d'autres causes de décès.

Tableau 16 : Associations entre la dose interne et la mortalité dans le sous-groupe 3 (avec prise en compte des données des dossiers médicaux): Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%#

Causes de décès	< 0,005 mGy ^{&}	≥0,005 and <0,04 mGy ^{&}	≥ 0,04 and < 0,07 mGy ^{&}	≥ 0,07 mGy ^{&}	ERR /mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					-1.83[NE;0.67]
Nombre de décès	117	17	14	14	
RR [IC 95%]	Reference	0.90[0.53;1.50]	1.58[0.90;2.78]	0.66[0.37;1.18]	
Tous cancers solides¹					-1.81[NE;0.86]
Nombre de décès	107	17	13	13	
RR [IC 95%]	Reference	1.00[0.60;1.69]	1.60[0.89;2.88]	0.68[0.37;1.24]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoires¹					-2.60[NE;1.18]
Nombre de décès	59	11	8	7	
RR [IC 95%]	Reference	1.31[0.67;2.53]	1.82[0.85;3.89]	0.70[0.31;1.59]	
Cancers du colon¹					-2.72[NE;53]
Nombre de décès	6	2	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	3.21[0.58;17.63]	3.98[0.74;21.34]	1.36[0.14;12.73]	
Cancers de la prostate¹					-0.35[NE;24.60]
Nombre de décès	6	1	3	1	
RR [IC 95%]	Reference	1.09[0.13;9.35]	5.01[1.19;21.10]	0.75[0.08;6.61]	
Cancers de la prostate²					-0.30[NE;60.78]
Nombre de décès	2	1	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	2.01[0.18;22.66]	5.61[0.78;40.44]	1.22[0.10;14.76]	
Cancers de la prostate³					1.53[NE;39.11]
Nombre de décès	6	1	3	1	
RR [IC 95%]	Reference	1.03[0.12;8.92]	6.07[1.35;27.35]	0.84[0.09;7.66]	
Cancers lymphohématopoïétiques⁰					-1.27[NE;14.72]
Nombre de décès	10	0	1	1	
RR [IC 95%]	Reference	-	1.44[0.18;11.38]	0.60[0.08;4.78]	
Maladies du système digestif¹					3.97[NE;22.25]
Nombre de décès	14	1	0	4	
RR [IC 95%]	Reference	0.40[0.05;3.09]	-	1.61[0.48;5.36]	
Maladies du système circulatoire¹					-0.18[-2.66;4.23]
Nombre de décès	60	8	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.80[0.38;1.69]	0.22[0.03;1.57]	0.92[0.47;1.82]	
Maladies du système circulatoire²					-0.65[NE;3.81]
Nombre de décès	38	7	1	7	
RR [IC 95%]	Reference	1.28[0.56;2.93]	0.39[0.05;2.87]	0.82[0.35;1.93]	
Maladies du système circulatoire³					-0.45[NE;3.86]
Nombre de décès	53	8	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.85[0.40;1.82]	0.23[0.03;1.68]	0.85[0.43;1.71]	
Maladies du système circulatoire⁴					-2.05[NE;7.08]
Nombre de décès	19	3	0	4	
RR [IC 95%]	Reference	0.91[0.26;3.24]	-	0.74[0.23;2.38]	
Maladies du système circulatoire⁵					0.17[-2.22;4.52]
Nombre de décès	60	8	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.72[0.34;1.53]	0.21[0.03;1.51]	0.88[0.45;1.75]	
Maladies du système circulatoire⁶					NC
Nombre de décès	14	3	0	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.28[0.27;6.07]	-	0.46[0.09;2.45]	

	< 3 mGy [§]	≥ 3 and < 6 mGy [§]	≥ 6 and < 9 mGy [§]	≥ 9 mGy [§]	ERR /mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					-0.02[NE;0.01]
Nombre de décès	36	5	1	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.48[0.57;3.82]	0.66[0.09;4.84]	0.50[0.12;2.12]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					NC
Nombre de décès	27	5	1	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.88[0.71;4.97]	0.76[0.10;5.69]	0.45[0.10;2.00]	

⁰ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance.

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

[#] Un délai de latence de 10 ans pour les autres causes de décès

[§]Dose absorbée au foie

[§]Dose absorbée au poumon

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Analyses de sensibilité

Suivant la cause de décès considérée, un délai de latence de 5 ou 15 ans a été considéré pour les analyses de sensibilités respectivement présentées dans les annexes 11 et 12. Nous observions encore un risque de cancer de la prostate significativement augmenté chez les personnes exposées à une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy pour un délai de latence de 5 ans, mais cela n'était plus le cas pour un délai de latence de 15 ans. Les résultats du scénario maximal pour la dose interne sont présentés en annexe 13. Aucun excès significatif n'a été observé pour la mortalité par cancer de la prostate. L'annexe 14 présente les résultats de l'analyse entre la mortalité et la dose interne dans le sous-groupe 3bis, comprenant tous les travailleurs ayant des dossiers médicaux informatisés, y compris ceux ayant été embauchés à des périodes pour lesquelles les données radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques disponibles sont rares ou potentiellement incomplètes. Aucune association statistiquement significative n'a été observée dans ce sous-groupe.

3.3 Application d'une approche hiérarchique bayésienne pour tenir compte des incertitudes dans l'estimation de la dose interne, et *in fine* dans l'estimation du risque radio-induit chez les travailleurs de l'uranium

3.3.1 Analyse descriptive de la cohorte d'analyse

La cohorte des travailleurs de l'entreprise FBFC France regroupait 2109 travailleurs, dont une majorité d'hommes (84.7%). A la fin du suivi, 12 travailleurs étaient perdus de vue et 350 étaient décédés dont 40 d'un cancer du poumon. Ce sous-groupe d'analyse inclut une majorité de techniciens peu qualifiés et d'ouvriers et une minorité de cadres (12,7%). L'ensemble de la cohorte comprenait une proportion majoritaire de travailleurs nés entre 1939 et 1959. L'âge moyen à la fin du suivi était de 60 ans. Sur l'ensemble des travailleurs, 56,4% bénéficiait d'une surveillance individuelle de la contamination interne par des analyses radiotoxicologiques et/ou

anthroporadiométriques. (Tableau 17)

Tableau 17 : Descriptif de la cohorte FBFC France

	N (%)
Nombre total de travailleurs	2109 (100)
Sexe	
Femme	322 (15,3)
Homme	1787 (84,7)
Statut vital	
Perdu de vue	12 (0,6)
Vivant	1747 (82,8)
Décédé	350 (16,6)
Catégorie socio-économique à l'embauche	
Cadres	268 (12,7)
Techniciens supérieurs	672 (31,9)
Techniciens peu qualifiés et ouvriers	1057 (50,1)
Inconnu	112 (5,3)
Année de naissance	
≤ 1938	442 (21)
>1938 et ≤ 1959	1106 (52,4)
>1959	561 (26,6)
Age moyen à la fin du suivi (en année)	60
Durée d'emploi	
< 10 ans	927 (44)
10 ans ≤ et < 30 ans	547 (25,9)
≥ 30 ans	635 (30,1)
Age à l'embauche	
< 20 ans	86 (4,1)
20 ans ≤ et < 35 ans	1585 (75,1)
≥ 35 ans	438 (20,8)
Décédé par cancer du poumon	
Oui	40 (2)
Non	2069 (98)
Surveillance dosimétrique	
Oui	1189 (56,4)
Non	920 (43,6)

3.3.2 Descriptif des données disponibles pour la définition de la loi *a priori* sur m_p^l

Parmi les travailleurs bénéficiant d'une surveillance individuelle de la contamination interne, le pourcentage de résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurés à gauche (i.e., inférieurs à une limite) s'étend de 54% pour le PTG des postes indéfinis après 1990 à 100% pour le PTG correspondant aux postes non exposés (ex : administratifs, dont les dossiers médicaux confirment que certains d'entre eux ont pu subir certaines mesures sans que le motif en soit systématiquement précisé – il s'agissait cependant dans certains cas d'une période de transition d'un poste exposé vers un poste non exposé). Le nombre minimum d'incorporations par PTG est de 30 (pour les postes de gardiennage-manutention-magasins après 1990), et le nombre maximum est de 654 (pour les ateliers de crayonnage et d'assemblage après 1990). (Tableau 18)

Tableau 18 : Descriptif des Postes de Travail Génériques (PTG) et mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques dans la cohorte FBFC France

Intitulé du PTG	Année	Nombres de mesures	Nombres périodes d'exposition chroniques	% de mesures censurées à gauche
Ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA	≤1990	1701	321	79
Ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA	>1990	1395	198	82
Atelier des métalliques	-	522	51	48
Anciennes productions pilotes	-	2598	413	83
Activités de recherche	-	566	169	85
Postes de décontamination, nettoyage et gestion des déchets	-	498	53	84
Ateliers de conversion, de recyclage et d'incinération	≤1990	872	110	78
Ateliers de conversion, de recyclage et d'incinération	>1990	4918	374	60
Ateliers de crayonnage et d'assemblage	≤1990	2398	377	78
Ateliers de crayonnage et d'assemblage	>1990	4895	654	68
Postes de manutention, gardiennage et magasins	≤1990	450	137	94
Postes de manutention, gardiennage et magasins	>1990	65	30	72
Laboratoires	-	821	194	81
Postes de maintenance et travaux	≤1990	752	97	95
Postes de maintenance et travaux	>1990	438	73	89
Postes non exposés (ex : administratifs)	-	109	52	100
Postes indéfinis	≤1990	750	164	82
Postes indéfinis	>1990	653	55	54
Postes de gestion de la qualité, hygiène, sécurité, environnement	≤1990	172	42	96
Postes de gestion de la qualité, hygiène, sécurité, environnement	>1990	327	81	78

3.3.3 Résultats de l'étude par simulations

Le taux de couverture des 100 intervalles de crédibilité estimés pour le paramètre m_p^I (ici $p=1$, moyenne des incorporations à l'échelle log pour l'unique PTG considéré) est de 92%, soit très proche de la cible de 95%. Par ailleurs, le biais relatif moyen est de 9%, ce qui signifie qu'en moyenne, le paramètre m_p^I a tendance à être sur-estimé de 9% par rapport à sa vraie valeur quand l'estimateur bayésien ponctuel considéré est la moyenne *a posteriori*. Le taux de couverture des intervalles de crédibilité à 95% sur les incorporations simulées pour chaque travailleur est d'environ 85%. Ce résultat est tout à fait raisonnable dans le cadre de l'estimation de variables

latentes dans un modèle hiérarchique. Tous ces résultats confirment que l'algorithme MCMC implémenté pour mener l'inférence bayésienne du modèle hiérarchique d'incorporation (dans lequel le paramètre σ_p^I est supposé connu) est correct.

3.3.4 Résultats fournis par le modèle hiérarchique bayésien pour le calcul de dose interne

La Figure 6 présente les trois chaînes de Markov (chaque chaîne correspondant à l'une des 3 couleurs) associées au paramètre m_p^I associé à un échantillon de PTG spécifique (ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA jusqu'à 1990 ; ateliers des métalliques ; activités de recherche ; ateliers de crayonnage et d'assemblage après 1990 ; anciennes production pilotes ; atelier de conversion, de recyclage et d'incinération après 1990). Ces graphiques montrent que les trois chaînes se mélangent correctement et donc indiquent qu'elles ont bien convergé vers la loi *a posteriori*, et ceci pour chacun des PTG présentés.

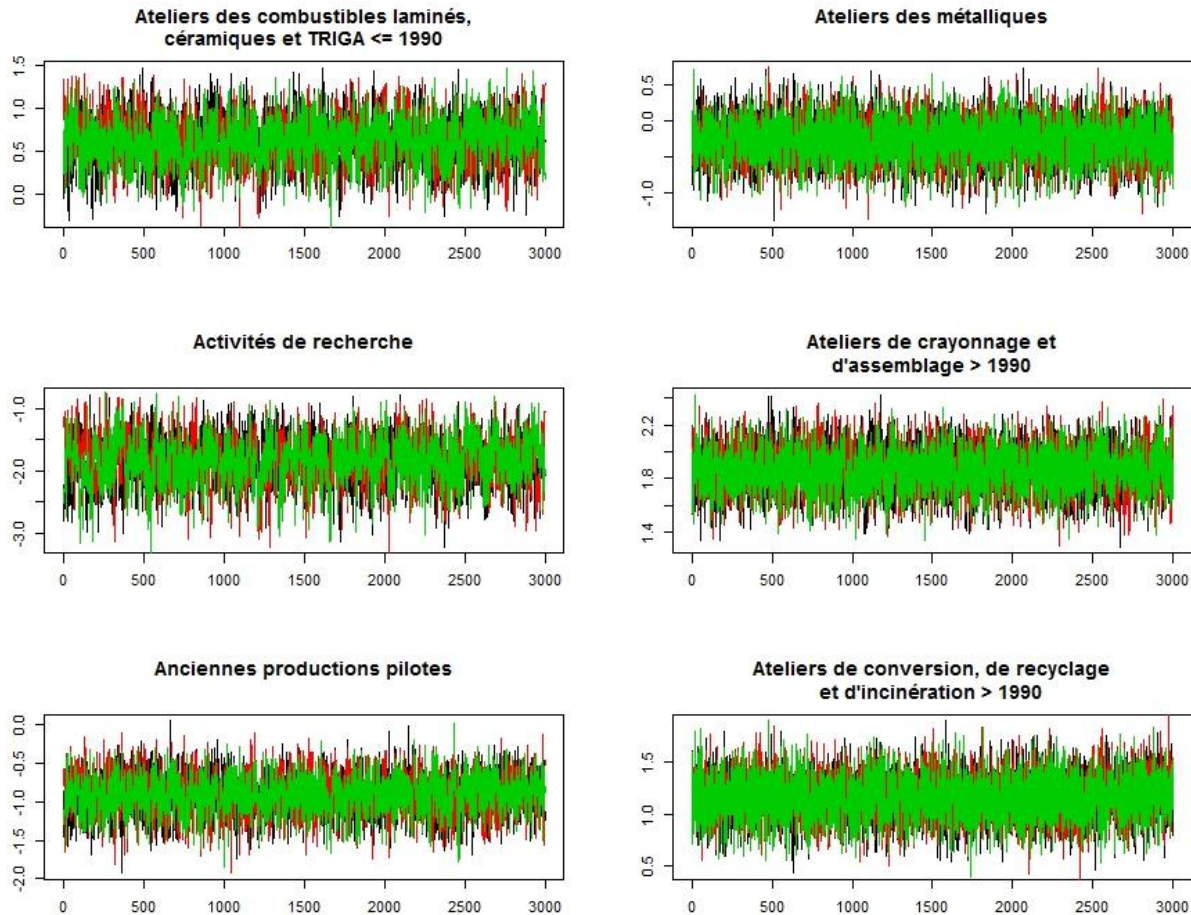


Figure 6 : Graphiques des trois chaînes de Markov associées aux paramètres m_p^I du modèle hiérarchique bayésien (modèle d'incorporation et de dose).

La figure 7 montre les graphiques d'autocorrélations intra-chaîne du paramètre m_p^I , obtenus en ne gardant qu'une itération sur 20, pour les mêmes échantillons de PTG que dans la figure 6. Ces niveaux d'autocorrélation intra-chaîne sont tout à fait corrects même si on peut encore observer de petites autocorrélations persistantes pour certains PTG (ateliers des combustibles laminés, céramiques et TRIGA; activités de recherche ; anciennes production pilotes).

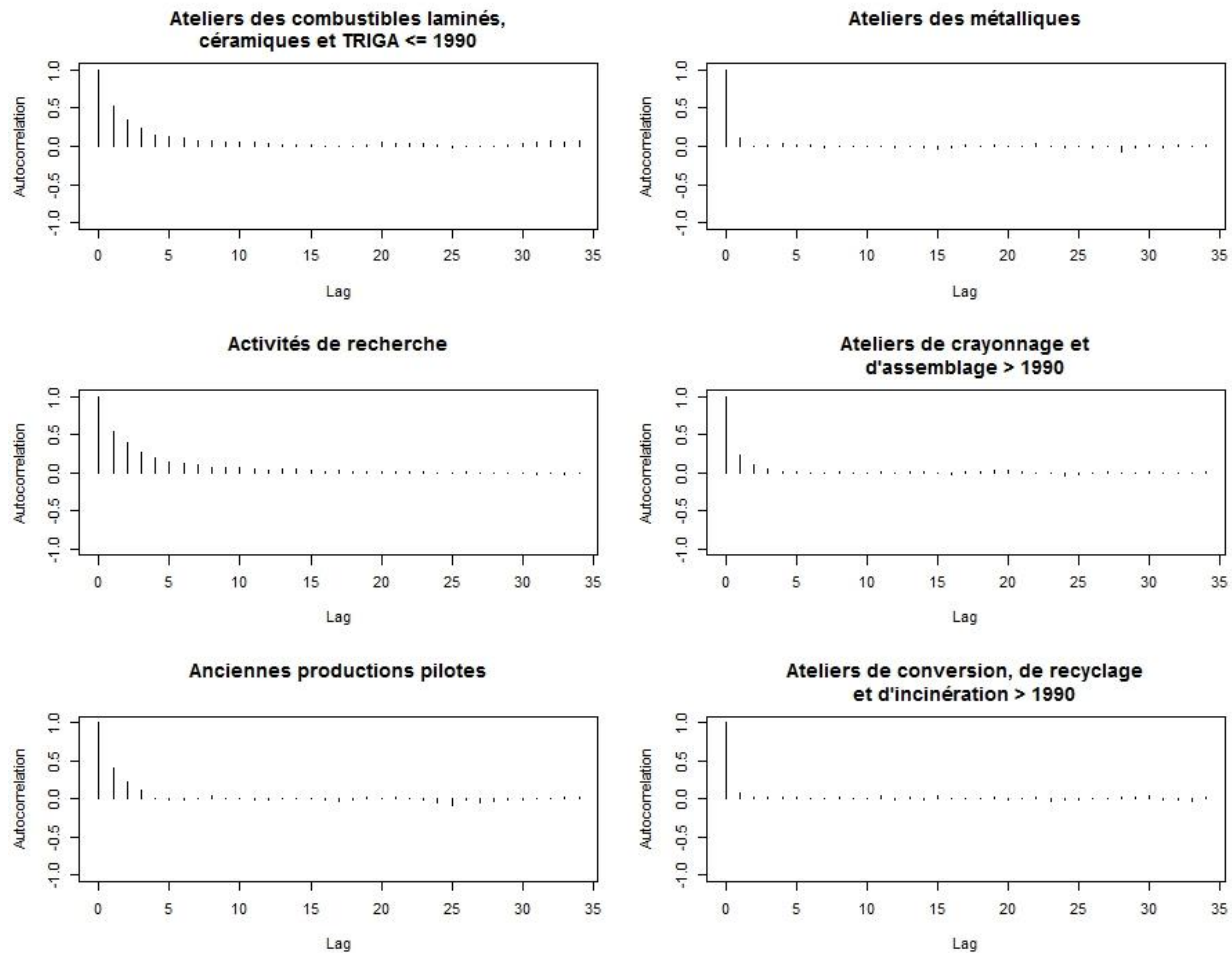


Figure 7 : Graphiques des autocorrélations intra-chaîne associées aux paramètres m_p^I du modèle hiérarchique bayésien en sélectionnant uniquement 1 itération sur 20 (modèle d'incorporation et de dose).

La figure 8 présente les densités *a priori* et *a posteriori* des paramètres m_p^I pour les mêmes échantillons de PTG que dans les figures 6 et 7. Cette figure confirme que les données apportent de l'information, les lois *a posteriori* étant très différentes des lois *a priori*. En effet, après intégration de l'information contenue dans les mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques disponibles, les lois *a posteriori* des paramètres m_p^I sont beaucoup plus piquées (témoignant d'une réduction de l'incertitude sur ces paramètres) et vont se concentrer vers des valeurs moyennes d'incorporation à échelle log plus élevées que les valeurs moyennes

supposées *a priori*,

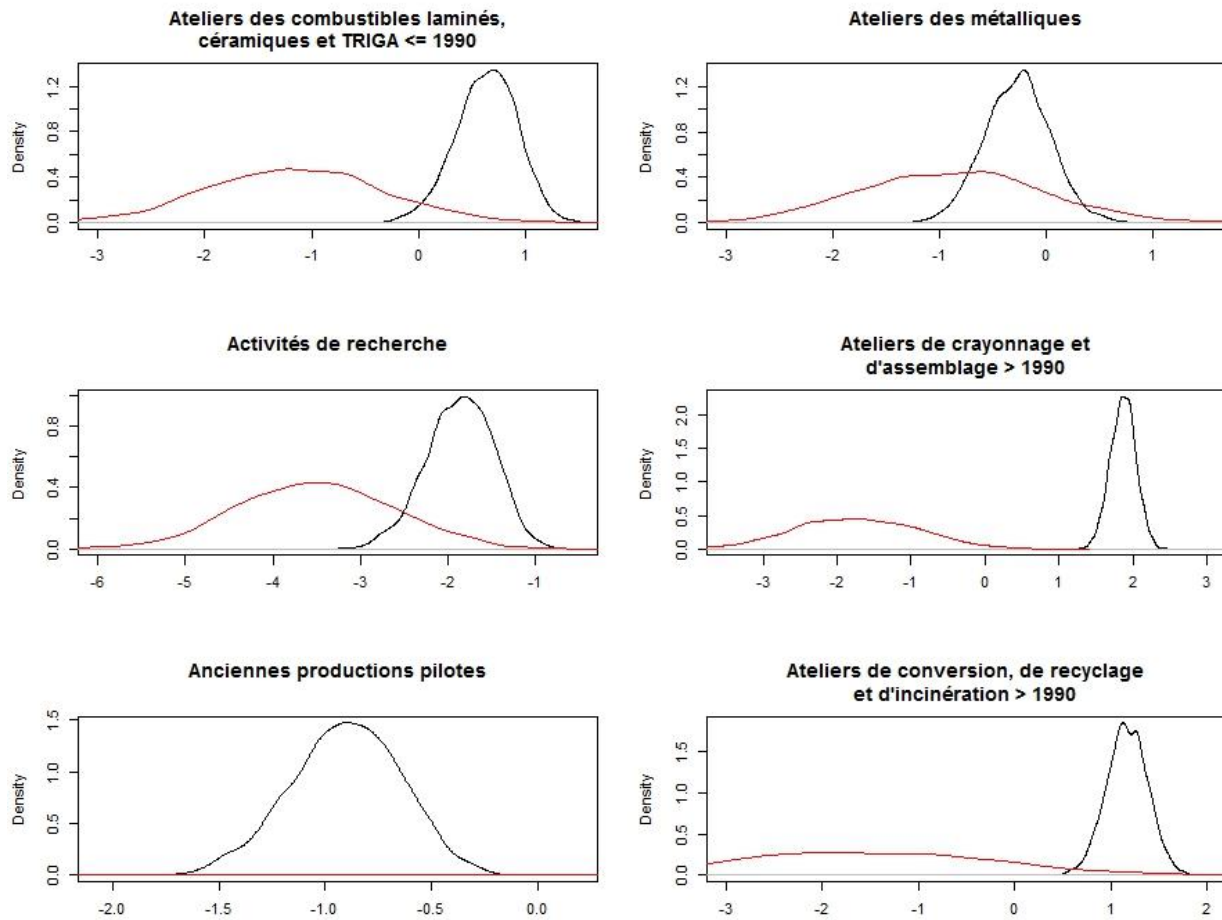


Figure 8 : Densités *a priori* (en rouge) et *a posteriori* (en noir) associées aux paramètres m_p^I du modèle hiérarchique bayésien (modèle d'incorporation et de dose).

Dans les figures 9, 10 et 11, les valeurs de doses internes estimées sont présentées à l'échelle log de 10.

La figure 9 compare les doses absorbées au poumon calculées dans le cadre de l'axe 2 (protocole CURE) avec les intervalles de crédibilité à 95% sur ces mêmes doses obtenus après inférence du modèle hiérarchique bayésien d'incorporation combiné au modèle de dose, pour des travailleurs n'ayant que des résultats de mesure radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques supérieurs

à DL sur toutes leurs sous-périodes d'exposition. Comme il n'y a pas de résultats de mesure censurés, les doses des scénarii bas (doses opérationnelles) et haut (doses hautes) de CURE sont identiques. Comme on pouvait s'y attendre dans ce cas spécifique, on constate que les intervalles de crédibilité à 95% obtenus sont centrés sur la valeur de dose correspondant au protocole CURE.

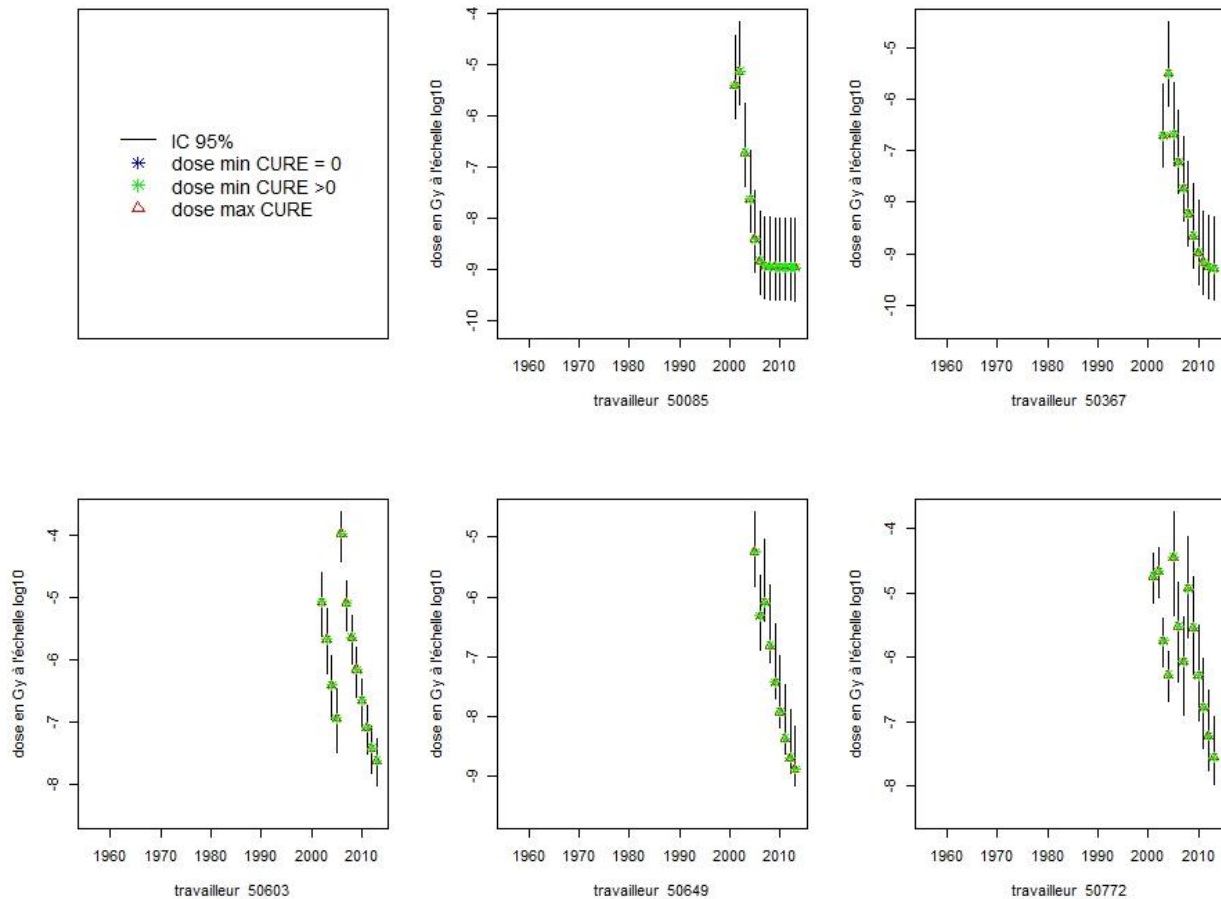


Figure 9 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « supérieurs au seuil » durant toutes leurs sous-périodes d'exposition. (Modèle d'incorporation et de dose)

La figure 10 compare les doses absorbées au poumon calculées dans le cadre de l'axe 2

(protocole CURE) avec les intervalles de crédibilité à 95% sur ces mêmes doses obtenus après inférence du modèle hiérarchique bayésien d'incorporation combiné au modèle de dose, pour des travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques inférieurs à DL sur toutes leurs sous-périodes d'exposition. Dans le cas de données très fortement censurées, la dose CURE basse est égale à 0. Les intervalles de crédibilité à 95% obtenus sont systématiquement compris entre la dose haute du protocole CURE et la dose basse (ou opérationnelle).

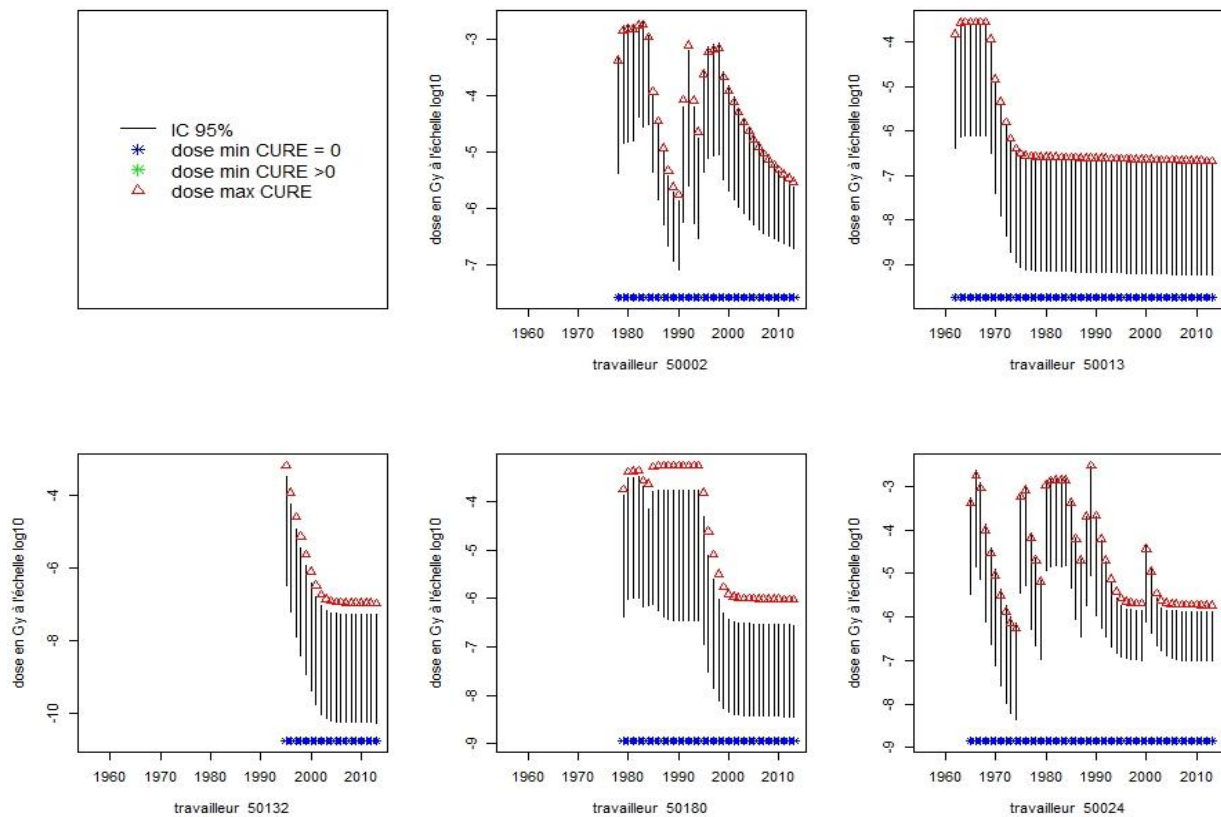


Figure 10 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « inférieurs au seuil » durant toutes leurs sous-périodes d'exposition. (Modèle d'incorporation et de dose)

La figure 11 compare les doses absorbées au poumon calculées dans le cadre de l'axe 2 (protocole CURE) avec les intervalles de crédibilité à 95% sur ces mêmes doses obtenus après inférence du modèle hiérarchique bayésien d'incorporation combiné au modèle de dose, pour des travailleurs n'ayant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques inférieurs à DL durant une de leurs sous-périodes d'exposition. Les intervalles de crédibilité à 95% des doses correspondant à la période d'exposition avec des résultats de mesures systématiquement inférieurs à DL sont de nouveau globalement compris entre la valeur de dose haute de CURE à la valeur basse. Pour certains travailleurs (e.g., travailleur 50009 de la figure 11), la dose haute de CURE apparaît comme légèrement inférieure à la borne supérieure de l'intervalle de crédibilité à 95% associé. Pour les autres années, qui correspondent donc aux sous-périodes d'exposition avec des mesures non censurées, les intervalles de crédibilité à 95% sont systématiquement centrés sur les doses hautes et basses (qui sont identiques dans ce cas) du protocole CURE.

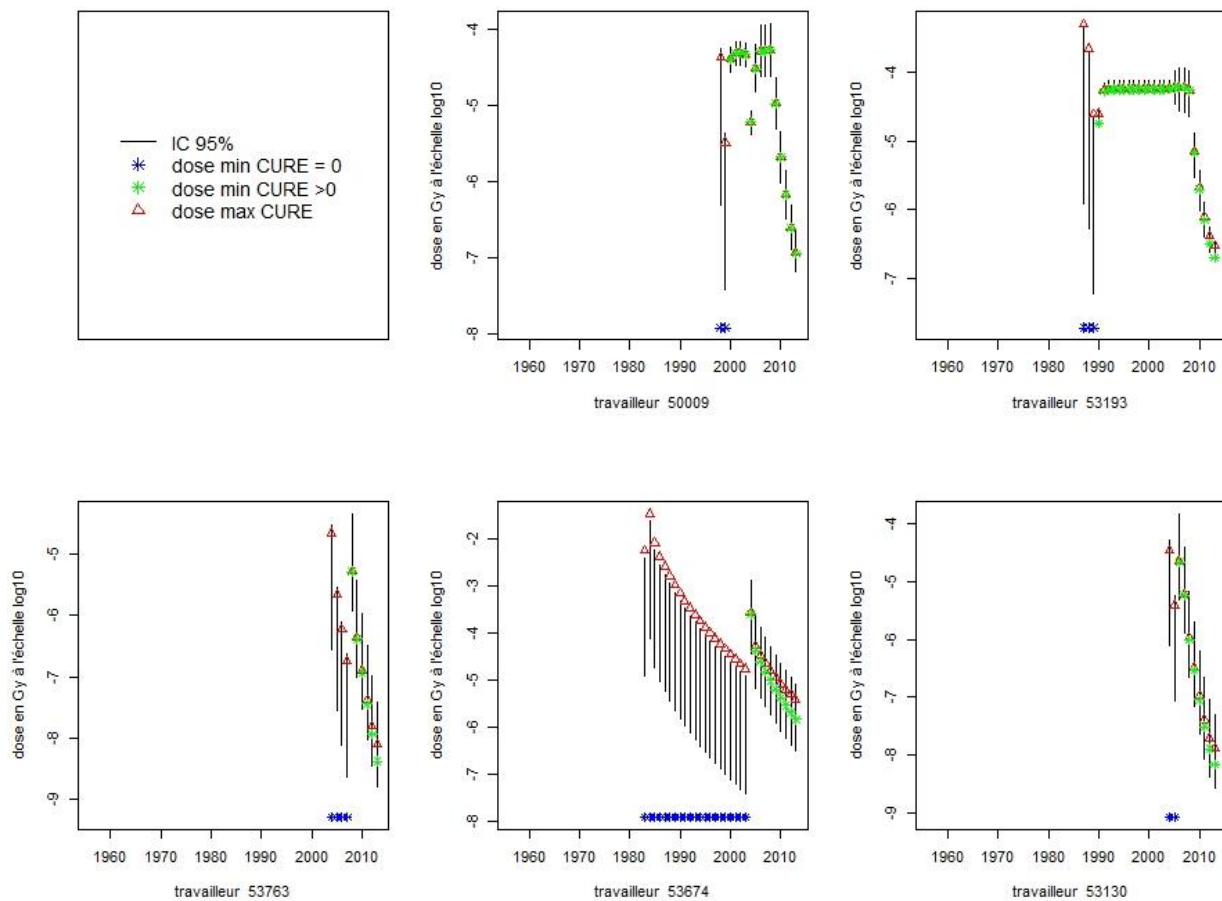


Figure 11 : Comparaison des intervalles de crédibilité à 95% (IC 95%) estimés avec l'approche hiérarchique bayésienne pour les doses internes au poumon avec les estimations ponctuelles de doses calculées en appliquant le protocole CURE (doses à l'échelle log de 10): cas de travailleurs ne présentant que des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques « inférieurs au seuil » durant une seule de leurs sous-périodes d'exposition. (Modèle d'incorporation et de dose)

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse comportait différentes phases d'analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohorte de travailleurs du cycle de l'uranium ordonnées selon une logique progressive, à commencer par l'épidémiologie descriptive permettant de situer le niveau de risque global de mortalité par différentes causes au sein d'une cohorte par rapport à la population générale, suivie de l'analyse de relations entre expositions aux rayonnements ionisants et mortalité par pathologies cancéreuses et non cancéreuses, et enfin du développement de méthodes hiérarchiques bayésiennes visant à prendre en compte, dans les estimations de risques radio-induits, les incertitudes inhérentes à la caractérisation d'expositions pour améliorer de futures analyses épidémiologiques.

Ces développements ont été possibles grâce à une étroite collaboration interdisciplinaire (épidémiologie, dosimétrie et biostatistiques).

Des aspects spécifiques aux trois volets de cette thèse, leurs forces et leurs limites seront dans un premier temps discutés séparément. Une discussion générale et la proposition de perspectives pour la poursuite de ce travail concluront ce manuscrit.

4.1 Analyse de la mortalité de la cohorte F-MILLERS

Dans le cadre de cette thèse a été réalisée la première analyse de mortalité chez les travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium en France, et de l'une des très rares études au monde réalisée chez des travailleurs d'usines de ce type. (Boice et al. 2008; Kreuzer et al. 2015b; Pinkerton et al. 2004; Thun et al. 1985; Zablotska et al. 2018; Zablotska et al. 2013) Le calcul de SMRs a permis de caractériser les niveaux de risques de mortalité dans la cohorte F-MILLERS, par comparaison avec la population française nationale mais aussi avec des populations locales.

4.1.1 Forces et limites

Un atout majeur de la cohorte F-MILLERS est son suivi de très bonne qualité (moins de 1% des travailleurs étaient perdus de vue à la fin du suivi) et s'étendant sur une période de 45 ans. L'analyse réalisée présente toutefois deux limites principales, à savoir : la taille modeste de la cohorte et le manque d'informations sur les expositions professionnelles et autres facteurs de risques. Sauf exception (Kreuzer et al. 2015b) les cohortes de millers existant dans les autres pays sont également de petites tailles, à savoir quelques centaines à des milliers d'individus (Boice et al. 2008; Pinkerton et al. 2004). Dans la cohorte F-MILLERS, cette limite est en partie compensée par la longue période de suivi. Le nombre de cas observés par grands regroupements de pathologies (ex : tous cancers, toutes maladies de l'appareil circulatoires) permet d'estimer des SMRs relativement stables. En revanche, les effectifs restent limités pour des causes de décès spécifiques (ex : localisation spécifiques de cancer), appelant à des interprétations prudentes des résultats basés sur ceux-ci.

Seules quelques données individuelles sur les expositions étaient disponibles, cependant celles-ci étaient trop rares et incomplètes pour donner lieu à une utilisation fiable dans le cadre d'une étude épidémiologique. Ainsi, des dosimètres externes ont été utilisés systématiquement par quelques millers seulement à partir de l'année 1978, voire ultérieurement, de manière variable selon les usines (Samson 2014). La dose mesurée chez ces millers était ensuite attribuée à des groupes plus larges de millers effectuant des travaux similaires. Exploiter ces données pour attribuer des niveaux de doses externes moyens par PTG à l'aide d'une MEE aurait pu être envisageable. Cependant, la reconstruction des expositions professionnelles avec une MEE apparaîtrait difficile dans la cohorte F-MILLERS. En effet, si les travailleurs ont généralement occupé plusieurs postes de travail différents sur la ligne de production, les fichiers administratifs

ne contiennent aucune information sur de tels changements de postes. En revanche, il a été possible d'identifier le principal secteur d'activité (à l'embauche) de chaque travailleur, ce qui n'a permis de déterminer que de manière imprécise leur statut d'exposition potentiel incluant de multiples facteurs de risques variables selon les postes de travail (uranium et autres radionucléides à longue durée de vie, faible concentrations de radon, rayonnement gamma, bruit, travail de nuit et exposition à divers composés chimiques, y compris l'acide sulfurique, le chlorate de sodium, le carbonate de sodium, le chlorure de baryum, l'ammoniac, l'hydroxyde de sodium et le phosphate de tributyle).

Le fait de disposer d'informations complètes sur le type d'activité dans les usines de traitement du minerai seulement à l'embauche, mais incomplètes aux étapes ultérieures de la carrière des travailleurs dans ces usines, constitue une autre limite importante à la reconstitution des expositions professionnelles via une approche de MEE.

4.1.2 Profil de mortalité général

A l'échelle de la cohorte F-MILLERS entière, il a été observé une sous-mortalité par toutes causes confondues, par maladies respiratoires non-cancéreuses et par maladies cardiovasculaires par rapport à la population nationale (reflétant probablement un effet du travailleur sain classique), (Li and Sung 1999) mais pas de différences significatives pour la mortalité par tous types de cancers confondus. Ceci est globalement cohérent avec les résultats obtenus dans d'autres cohortes de millers, même s'il est à noter que des excès de mortalité par maladies hypertensives, par cancers du poumon et par maladies respiratoires non cancéreuses ont par ailleurs été observés dans certaines de ces études, et dans certains cas uniquement dans des sous-groupes spécifiques. (Boice et al. 2008; Kreuzer et al. 2015b; Pinkerton et al. 2004; Zablotska et al. 2013)

Lorsque la référence nationale a été remplacée par la référence locale, une augmentation des SMRs a été observée pour la plupart des causes de décès, et l'effet du travailleur sain n'a plus été observé. Ce changement de référence visait à prendre en compte les inégalités socio-spatiales de la mortalité existant en France à différents niveaux territoriaux (ex : régional). (Rican 2003) Cependant, ces analyses comportent également des limites car aucune donnée n'était disponible pour tenir compte de la mobilité géographique potentielle des travailleurs après leurs départs des entreprises (dûs soit à la fermeture des usines, soit à d'autres raisons) hormis pour 7% des milliers qui ont ensuite travaillé à d'autres étapes du cycle du combustible nucléaire.

L'ampleur très faible de l'effet du travailleur sain observé dans F-MILLERS par comparaison avec une population de référence nationale, voire l'absence d'un tel effet lorsque les taux de mortalité locaux ont été utilisés comme référence, pourrait potentiellement être expliqué, au moins en partie, par la grande proportion d'ouvriers présents dans la cohorte (environ 76%), car l'effet du travailleur sain n'est pas toujours observé dans cette catégorie socio-professionnelle. (Marchand 2005) Nos analyses de SMR ont montré un risque plus élevé chez les ouvriers que chez les autres travailleurs pour diverses causes de décès (voir Annexe 3). Les expositions professionnelles peuvent potentiellement contribuer à cette différence, sans nécessairement l'expliquer entièrement. Malheureusement, dans la cohorte F-MILLERS, les rôles respectifs des expositions professionnelles et des autres facteurs de risques, individuels ou environnementaux, sur ce risque plus élevé ne peuvent être identifiés en raison du manque de données d'exposition spécifiques.

4.1.3 Profil de mortalité chez les travailleurs de l'unité de fabrication

Des excès statistiquement significatifs de décès par toutes causes confondues (sur la base de 194 cas), par accidents (sur la base de 23 cas), par maladies cardiaques ischémiques (sur la base de 27

cas), par maladies du système digestif (sur la base de 20 cas), par cancers du foie et des voies hépatobiliaire (sur la base de 12 cas) et par cancers du larynx (sur la base de 6 cas) ont été observés dans les sous-groupe des travailleurs embauchés dans l'unité de fabrication. Aucun excès statistiquement significatif n'a pas été observé dans les autres sous-groupes d'activité à l'embauche. Nous discuterons brièvement ci-dessous de la cohérence de ces résultats avec ceux observés dans d'autres populations de millers, et des différents facteurs de risques connus ou suspectés, pour ces pathologies ayant potentiellement pu contribuer aux excès observés :

- Pour les décès par accident, seules deux autres études menées chez les millers ont signalé des excès de mortalité, mais ceux-ci n'étaient pas statistiquement significatifs (Boice et al. 2008; Pinkerton et al. 2004)
- Une seule étude antérieure dans une population de millers a révélé une augmentation, toutefois non statistiquement significative, de la mortalité par maladies cardiaques ischémiques.(Zablotska et al. 2013) Les facteurs de risque établis pour les maladies cardiaques ischémiques sont l'hypertension, le tabagisme, la pollution atmosphérique, le diabète, le manque d'exercice physique, l'obésité, des taux élevés de cholestérol LDL, de faibles taux de cholestérol HDL, une consommation excessive d'alcool et un statut dépressif (Little 2016; Meo and Suraya 2015). L'exposition au bruit et le travail posté sont également des facteurs de risque des maladies cardiaques ischémiques (Dzhambov and Dimitrova 2016; Vyas et al. 2012). Concernant les rayonnements ionisants, une méta-analyse récente rapporte une association positive significative entre l'exposition chronique externe à des doses faibles de radiations et les maladies cardiaques ischémiques (Little 2016), bien que le caractère causal d'une telle association à faibles doses reste controversé (Kreuzer et al. 2015a; NCRP 2018). On en sait encore moins sur les effets spécifiques liés

à la contamination interne par des radionucléides (Azizova et al. 2015; Drubay et al. 2015). L'hypothèse d'un effet de l'uranium sur les maladies cardiovasculaires a été évaluée dans un premier temps par une étude pilote, basée sur une MEE, chez 2897 travailleurs de l'uranium de Pierrelatte et a suggéré une association positive.(Guseva Canu et al. 2012) Une étude cas-témoins réalisée pour confirmer ce résultat et incluant 102 cas de décès par pathologies de l'appareil circulatoire a mis en évidence une association positive, celle-ci étant toutefois sensible aux incertitudes sur les estimations de la dose interne.(Zhivin et al. 2018) Ces résultats novateurs appellent à une confirmation par d'autres études.

- Les 20 cas de décès par maladies digestives observés chez les travailleurs embauchés dans l'unité de fabrication correspondent aux causes de décès spécifiques suivantes: 8 cirrhoses alcoolique et 5 cirrhoses sans mention d'alcool, 1 hépatite chronique, 2 hémorragies gastro-intestinales, 2 obstructions intestinales, 1 hémorragie du tube digestif et 1 maladie diverticulaire du gros intestin avec perforation et abcès. Deux études antérieures effectuées chez les millers ont révélé des déficits non significatifs de mortalité par maladies digestives (Pinkerton et al. 2004; Zablotska et al. 2013). Une étude a révélé un déficit de mortalité non significatif par cirrhose du foie (Boice et al. 2008). Des associations entre expositions externes aux rayonnements ionisants et risque accru de maladies non cancéreuses du système digestif ont été observées chez les survivants des bombes atomiques, même si pour la cirrhose du foie, ils n'a pas été observé de risque accru en association avec les radiations. (Ozasa et al. 2012) Dans la cohorte internationale de travailleurs du nucléaire INWORKS, aucune association significative entre expositions externes aux rayonnements ionisants et risque accru de maladies non cancéreuses du

système digestif n'a été observée.(Gillies et al. 2017) Les effets non cancérogènes de l'uranium sur le système digestif sont mal connus. Des études *in vivo* ont principalement été menées et ont montré que l'uranium modifie, à haute dose, le comportement de certains transporteurs présents dans les intestins et le système immunitaire des intestins (Souidi et al. 2009). Une perturbation de la physiologie circadienne, en raison du travail posté, peut entraîner diverses maladies gastro-intestinales et hépatiques.(Konturek et al. 2011) Le tabagisme et la consommation d'alcool semblent être également deux facteurs de risque de maladies non cancéreuses du système digestif (Li et al. 2014; Rocco et al. 2014).

- Les informations disponibles concernant la mortalité par cancer du foie et des voies hépatobiliaire chez les millers sont limitées. Boice et al. (Boice et al. 2008) ont observé une surmortalité non significative, tandis que Pinkerton et al. (Pinkerton et al. 2004) ont observé une sous-mortalité non significative. Les autres études n'avaient pas observé suffisamment de cas de cancer du foie pour calculer des SMRs interprétables, voire aucun cas (Kreuzer et al. 2015b; Zablotska et al. 2013). Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est la principale forme de cancer du foie. Les facteurs de risque établis pour le HCC sont les virus de l'hépatite, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'obésité et le diabète de type 2, la cirrhose, l'aflatoxine, l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux, l'hémochromatose, l'hémophilie et la maladie de Wilson. L'exposition professionnelle à certains agents chimiques tels que les solvants organiques, le chlorure de vinyle monomère et l'arsenic a également été identifiée comme un autre facteur de risque de HCC (Rapisarda et al. 2016). L'exposition externe aux rayonnements ionisants est un facteur de risque de cancer du foie, comme en témoignent les analyses chez les survivants

des bombardements atomiques (Cologne et al. 1999; Pierce et al. 1996). L'exposition interne au thorium, un radionucléide présent dans le minerai d'uranium, a également été associée à un risque accru de cancer du foie chez les patients ayant reçu le Thorotrast, utilisé jusque dans les années 1950 en tant qu'agent de contraste radiologique (Andersson et al. 1994; Mori et al. 1999; Sharp 2002). Enfin, bien que les éléments épidémiologiques en faveur d'un effet de l'uranium sur le cancer du foie demeurent très limités à ce jour, (Boice et al. 2008) des études expérimentales ont identifié le foie comme organe cible d'une exposition chronique à l'uranium (Souidi et al. 2009).

- Les facteurs de risque les plus importants pour le cancer du larynx sont le tabagisme et la consommation d'alcool (Lubin et al. 2009). Deux études antérieures chez les millers ont rapporté des augmentations non significatives de la mortalité par cancer du larynx (Kreuzer et al. 2015b; Zablotska et al. 2013). Des risques accrus de mortalité par cancer du larynx ont été observés chez d'autres populations de travailleurs de l'uranium, mais sans que le lien avec l'exposition à l'uranium puisse être établi (Canu et al. 2008).

Les travailleurs employés dans les unités de fabrication ont été exposés à l'uranium, au thorium, au rayonnement gamma, au bruit, au travail posté et ont également été exposés à certains facteurs de risque non professionnels pour les cancers et autres maladies non cancéreuses listés ci-dessus. Là encore, le manque de données sur les expositions professionnelles et non professionnelles dans la cohorte F-MILLERS ne nous permet pas d'évaluer les effets potentiels de ces facteurs sur les excès de mortalité observés chez les travailleurs embauchés dans les unités de fabrication.

Bien que l'os et le rein soient des organes de bioaccumulation de l'uranium, un seul cas de cancer du rein a été observé dans la cohorte et aucun cas de cancer de l'os n'a été observé. Ces très faibles effectifs n'ont pas été jugés suffisants pour réaliser des calculs de SMR informatifs.

Cette étude descriptive vient combler un manque total d'information quant aux risques de mortalité chez les travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium en France. Les excès de pathologies observés dans le sous-groupe de travailleurs embauchés dans le secteur de la fabrication ne correspondent pas, à l'exception possible du cancer du foie, à des atteintes à des cibles privilégiées de l'uranium compte tenu de sa biocinétique (on n'observe pas par exemple d'excès significatif de cancers du poumon, de l'os, ou du rein). Cependant, il est possible que la taille limitée de la cohorte n'ait pas permis la mise en évidence d'excès significatifs pour ces causes de décès relativement rares, mêmes si leur risque était plus élevé dans la cohorte. Une extension du suivi de la cohorte, ainsi que la réalisation d'études conjointes internationale de cohortes de milliers, actuellement en cours de discussion, sont nécessaires afin de répondre à ces questions. Enfin, la conduite d'études analytiques au sein d'autres cohortes disposant de données sur les expositions professionnelles et autres facteurs de risques apparaît donc comme un complément indispensable pour préciser les associations entre expositions professionnelles à l'uranium et risques de pathologies (analyse de relation dose-risque).

4.2 Analyse de la relation dose-risque (approche fréquentiste)

4.2.1 Rappel des principaux résultats

Cette étude a examiné la mortalité dans une sous-cohorte de travailleurs de 5 usines du cycle du combustible nucléaire, elles-mêmes incluses dans la cohorte TRACY U. L'effet du travailleur sain (HWE) a été observé. En examinant les effets de l'exposition externe aux rayonnements ionisants sur la mortalité, nous avons observé des risques significativement plus élevés de décès par cancer de la prostate et du poumon (en considérant un lag de 15 ans uniquement) pour les travailleurs exposés à des doses cumulées supérieures à 50 mGy par rapport aux travailleurs non

exposés, cependant ces résultats étaient basés sur seulement 3 cas chacun. Ces associations n'étaient plus significatives après ajustement sur le statut tabagique, bien que leurs ordres de grandeurs demeurent similaires. Aucune autre association significative entre exposition aux rayonnements ionisants et causes de décès n'a été observée.

4.2.2 Forces et limites

Le suivi de la cohorte est là encore de très bonne qualité (moins de 1% des travailleurs perdus de vue). Des enregistrements individuels systématiques de doses externes étaient disponibles et les informations individuelles enregistrées dans les dossiers médicaux ont permis d'estimer les doses internes reçues par les travailleurs du fait de leurs expositions professionnelles (grâce à une collaboration étroite entre les laboratoires d'épidémiologie et le laboratoire d'évaluation de la dose interne de l'IRSN) et de prendre en compte dans les analyses statistiques plusieurs facteurs de confusion potentiels rarement documentés dans les cohortes de travailleurs du nucléaire (statut tabagique, glycémique, IMC, pression artérielle...). C'est la première fois en France qu'une telle étude est menée dans une cohorte de travailleurs de l'uranium avec une reconstruction complète de la dose interne absorbée par organe (une étude cas-témoin sur les pathologies du système circulatoire, basée sur un effectif plus limité d'environ 500 travailleurs (environ 100 cas et 400 témoins), avait toutefois été réalisée précédemment (Zhivin et al. 2018)).

L'analyse réalisée dans le cadre de cette thèse présente également certaines limites. A ce jour les mesures radiotoxicologiques de l'uranium n'ont pu être informatisées que jusqu'à la fin de l'année 2008, soit cinq ans avant la fin du suivi de la mortalité. Ceci ne constitue pas une limite dans l'objectif d'analyser les associations entre les doses internes cumulées et la plupart des causes de décès étudiées (cancers solides et maladies du système circulatoire) pour lesquelles il est classique de considérer un délai de latence minimum de 5 ans entre l'exposition aux

rayonnements et le risque associé. (Richardson et al. 2018) En revanche, il s'agit d'une limite pour l'analyse de la mortalité par cancers lymphohématopoïétiques, pour laquelle les délais de latence minimaux généralement considérés suite à des expositions aux rayonnements ionisants sont de 2 ans.(Leuraud et al. 2015) Pour les périodes les plus anciennes, nous ne disposons que de données rares et possiblement parcellaires issues de mesures radiotoxicologiques, ce qui nous a conduit à choisir d'exclure de l'analyse principale les travailleurs embauchés avant certaines années sur les sites concernés. La même limite s'applique aux travailleurs pour lesquels seules des estimations de doses externes « à la peau » étaient renseignées pour certaines années.

Malgré ces restrictions de groupes d'analyse jugés nécessaires en fonction des objectifs spécifiques de différentes analyses dose-risque et dictés par la disponibilité ou la qualité des données, les caractéristiques des sujets étaient globalement similaires entre les différents sous-groupes d'analyses bien qu'en moyenne l'âge atteint soit plus bas dans ces sous-groupes que dans la population entière (voir Tableau 12). Cela suggère que les sous-groupes pour les analyses dose-risque restent largement représentatifs de la population entière, même si l'exclusion de nombreux travailleurs parmi les plus anciens a nécessairement entraîné une perte de puissance statistique.

De manière générale, la puissance statistique de nos analyses était limitée. Les estimations de risque demeurent en effet très imprécises et nombreuses estimations n'ont pu être obtenues (faute de convergence de l'algorithme de maximisation de la vraisemblance utilisé). Cela fut notamment le cas des modèles prenant en compte à la fois la dose externe et la dose interne.

Les données sur les facteurs de risques individuels provenant des dossiers médicaux (IMC, IG, PA et statut tabagique) n'étaient pas renseignés pendant toute la durée du suivi (en particulier, ils ne l'étaient plus après le départ des entreprises). Par conséquent, nous avons dû les simplifier

pour construire nos variables. Cependant, ces facteurs étaient globalement associés aux risques de mortalité par différentes pathologies, de manière cohérente avec les connaissances établies dans la littérature (annexe 15), ce qui suggère qu'ils apportent une information pertinente.

A ce jour, les matrices emplois-expositions (MEEs) disponibles pour tous les travailleurs de l'étude ne couvrent pas encore les expositions professionnelles autres que l'uranium. Des travaux sont en cours pour intégrer ces informations dans ces MEEs. Les incertitudes sur les estimations de doses internes dues à des informations parfois incertaines ou manquantes (ex : sur certaines conditions d'exposition comme par exemple les temps exacts de contaminations ou les formes physicochimiques des composés uranifères, plus difficiles à déterminer dans certaines situations), à l'absence de lignes directrices normalisées sur la façon d'estimer les doses chroniques dans le cadre d'études épidémiologiques (par comparaison avec les exigences et conditions de la radioprotection opérationnelle (Davesne et al. 2018)), et aux mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurées (inférieures à un seuil) pourraient influencer les estimations des risques radio-induits réalisées dans le cadre de l'étude. (Davesne et al. 2017; Laurent et al. 2016)

Les résultats d'analyse de la relation dose-risque selon les deux scénarii du protocole dosimétrique (voir section 2.2.2) n'ont pas montré d'impact sur les conclusions. (Tableau 16 et annexe 13) Cette première approche présente cependant des limites comme indiqués précédemment.

Le troisième volet de cette thèse visait donc précisément à améliorer la prise en compte des mesures radiotoxicologiques censurées (inférieures à un seuil).

4.2.3 Comparaison avec les autres études

Bien que dans notre étude l'exposition aux rayonnements externes ne soit pas significativement

associée au risque de mortalité par cancers solides (toutes les localisations de cancers solides regroupées), pour ce regroupement de causes de décès les estimateurs centraux de risques relatifs augmentent de manière monotone en fonction des niveaux d'exposition aux rayonnements externes. (Tableau 14) Ceci apparaît cohérent avec l'ensemble de la littérature sur les effets des expositions par voie externe aux rayonnements ionisants (NCRP 2018; UNSCEAR 2006) et notamment avec l'observation d'une relation dose-risque positive entre exposition aux rayonnements externes et cancers solides dans l'étude internationale de travailleurs du nucléaire INWORKS (Richardson et al. 2015), bénéficiant d'une puissance statistique plus importante.

Concernant les sites de cancers spécifiques, bien que les risques de cancer de la prostate et du poumon aient été significativement augmentés chez les travailleurs exposés à une dose externe cumulée supérieure à 50 mGy par rapport aux travailleurs non exposés, ces estimations étaient basées chacune sur seulement 3 cas. Les données disponibles en faveur d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le cancer de la prostate restent limitées. (Kondo et al. 2013; NRC 2006; Ozasa et al. 2012; Richardson et al. 2018; UNSCEAR 2006) Les facteurs de risque établis pour le cancer de la prostate sont l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique. (Nomura and Kolonel 1991) L'alcool, l'IMC, le travail de nuit ou posté, le cadmium présent dans la fumée de cigarette et l'alimentation sont également des facteurs de risque soupçonnés. (Behrens et al. 2017; Putnam et al. 2000; Rapisarda et al. 2018; Sahmoun et al. 2005) Le tabagisme est plus fortement associé à la mortalité par cancer de la prostate qu'à l'incidence de ce cancer. (Cuzick et al. 2014; Zu and Giovannucci 2009) Après ajustement sur le statut tabagique, l'association observée entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la mortalité par cancer de la prostate n'est plus significative. Par ailleurs, il doit être reconnu que la mortalité ne permet pas de bien refléter l'incidence du cancer de la prostate au cours de notre période de suivi.

Nous n'avons observé aucune association significative entre la dose interne et la mortalité par cancer du poumon, tout comme les trois plus grandes études menées chez les travailleurs de l'uranium dans lesquelles des estimations de doses internes ont pu être utilisées. (Dupree et al. 1995; Grellier et al. 2017; Yiin et al. 2017) Cependant, une étude cas-témoin récente utilisant une méthodologie similaire à la nôtre pour le calcul de dose a rapporté un excès de rapport de risque (EOR) par Gy de 5,3 (IC à 90% -1,9, 18) pour le cancer du poumon (Grellier et al. 2017), qui s'avère proche de l'association trouvée dans notre analyse de sensibilité (bien que les deux estimations soient imprécises et non statistiquement significatives) incluant tous les travailleurs ayant des dossiers médicaux disponibles (même si seules de très rares mesures radiotoxicologiques étaient disponibles durant les premières années, rendant cette estimation particulièrement incertaine, voir l'annexe 10)

Une étude pilote dans un sous-ensemble de la cohorte TRACY a rapporté des associations positives entre l'exposition cumulée à des formes insolubles d'uranium, estimées via une MEE, et la mortalité par cancer du poumon et cancers lymphohématopoïétiques (pour les composés d'uranium issus du retraitement uniquement). (Guseva Canu et al. 2014) Aucune association significative n'a cependant été observée dans un autre sous-groupe de 4 688 travailleurs de l'enrichissement. (Zhivin et al. 2016) La différence entre les profils d'exposition des travailleurs dans les différents sous-ensembles de la cohorte TRACY (par exemple, les travailleurs de l'enrichissement sont principalement exposés à des composés solubles traversant rapidement le poumon sans avoir le temps d'y délivrer des doses importantes), mais aussi éventuellement les différences dans les méthodologies d'évaluation de l'exposition et les fluctuations statistiques, pourraient contribuer à expliquer de tels contrastes entre les résultats de ces différentes analyses. Il serait donc nécessaire de répliquer les analyses, sur la base d'estimations de doses internes

absorbées aux organes (intégrant *de facto* les différences de solubilité et de composition isotopique des différents types de composés uranifères) dans un périmètre plus large pour améliorer l'estimation des risques radio-induits.

Nos résultats suggèrent également que la prise en compte de facteurs de risque cardiovasculaires classiques a peu d'influence sur la relation entre la dose interne suite à une incorporation d'uranium et la mortalité cardiovasculaire (du moins pour ce qui concerne les estimations de risques relatifs par classes de dose), ce qui est cohérent avec les résultats précédents d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte TRACY. (Zhivin et al. 2018)

Une analyse groupée récente des travailleurs de l'enrichissement aux États-Unis a montré une association significative entre dose interne due à l'uranium avec le myélome multiple, et des associations positives mais non statistiquement significatives avec le cancer du rein et les maladies chroniques rénales.(Yiin et al. 2018) Cependant, puisque seulement 4 cas de décès par myélome multiple, 7 cas de décès pour le cancer du rein et 3 cas de décès pour les maladies chroniques rénales ont été observés dans notre cohorte, nous n'avons pas pu effectuer d'analyse de relation dose-risque pour ces causes de décès. De même, les effectifs de décès par cancer de l'os (n=1) ou du foie (n=7) étaient trop limités pour réaliser ces types d'analyses (du moins dans les sous-groupes pour lesquels les données dosimétriques étaient suffisamment complètes).

4.3 Approche hiérarchique bayésienne pour tenir compte des incertitudes dans l'estimation de la dose interne, et *in fine* dans l'estimation du risque radio-induit chez les travailleurs de l'uranium

4.3.1 Rappel des principaux résultats

Ce travail de thèse a permis le développement d'une nouvelle méthodologie pour la prise en compte des résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques inférieurs à un

seuil dans le calcul de dose suite à une contamination interne. Le modèle hiérarchique bayésien dont l'inférence bayésienne a été implémentée jusqu'alors comprenait deux sous-modèles : le modèle hiérarchique d'incorporation et le modèle de dose. Les résultats obtenus et les comparaisons réalisées nous ont permis de constater que les scénarii considérés dans le protocole CURE (axe 2), dans le cas où toutes les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques étaient censurées à gauche, correspondait bien à deux scénarii de dose extrêmes. Les intervalles de crédibilité à 95% sur les doses internes estimés à partir du modèle hiérarchique bayésien proposé étaient bien compris entre la valeur de dose haute correspondant au scénario maximal et la valeur de dose basse correspondant au scénario minimal (qui correspond, pour rappel, à la dose retenue en radioprotection opérationnelle de routine). Dans le cas où aucune des mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques d'une période d'exposition donnée n'était censurée, on a pu voir que les intervalles de crédibilité à 95% sur les doses internes estimés à partir du modèle hiérarchique bayésien étaient centrés sur la valeur de dose absorbée calculée par le protocole CURE. Ces résultats ont donc montré que le modèle hiérarchique bayésien proposé permet de quantifier l'incertitude sur la dose interne et sont venus confirmer les hypothèses sur les scénarii de doses extrêmes, considérés dans le protocole CURE (l'un correspondant aux doses attribuées dans les situations de radioprotection opérationnelle, l'autre à un scénario de dose « haute »), et utilisées dans l'axe 2 de la thèse (étude de la relation dose-risque). Ces résultats montrent également que les hypothèses de modélisation supplémentaires introduites via la couche hiérarchique et les lois *a priori* du nouveau modèle hiérarchique d'incorporation proposé conduisent *in fine* à des estimations de dose interne (et de leur incertitude) tout à fait plausibles au regard des résultats obtenus en appliquant le protocole CURE.

4.3.2 Forces et limites

Le modèle d'incorporation hiérarchique bayésien développé au cours de cette thèse apparaît comme une nouvelle approche prometteuse permettant de quantifier, sous la forme de lois *a posteriori*, l'incertitude sur le calcul de la dose interne. Il permet, d'une part, de combiner les modèles d'incorporation et de dose, précédemment définis dans le cadre du protocole CURE, pour décrire l'incertitude sur la dose interne à partir de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques et, d'autre part, de s'affranchir de l'attribution de la valeur de la LD (ou de la LI) à la dernière mesure d'une période d'exposition chronique dont tous les résultats de mesure sont inférieurs à cette limite (protocole CURE). Le premier point fort de ce modèle est qu'il peut être aisément combiné à un modèle de maladie pour prendre en compte explicitement et de manière cohérente (via une étape d'inférence bayésienne) l'incertitude sur la dose interne dans les estimations de risques radio-induits. Un autre avantage majeur de ce modèle est qu'il est transposable pour le calcul de dose à n'importe quel organe ou tissu. Enfin, une étude par simulations a montré que l'algorithme MCMC implémenté dans le cadre de cette thèse fonctionne correctement sur des données simulées. Cette étude préliminaire, très importante, permet de renforcer la garantie des résultats obtenus sur données réelles. Le modèle hiérarchique dont l'inférence bayésienne a été implémentée et validée jusqu'alors présente toutefois certaines limites. Tout d'abord, nous avons supposé connus (i.e., fixés à $\log(6)$ selon les travaux de Puncher et al. (2014)) les paramètres d'écart-type géométriques de l'incorporation à l'échelle log pour chaque PTG. Ainsi, on a supposé que la variabilité des incorporations était du même ordre de grandeur dans tous les PTG considérés. Afin de tester la sensibilité des résultats à cette hypothèse, il faudrait inférer une version plus complexe du modèle proposée dans laquelle le paramètre d'écart-type géométrique de l'incorporation est supposé inconnu et suivant, par

exemple, la loi *a priori* proposée dans la section 2.4.3. L'inférence bayésienne de ce modèle a été implémentée en Python 2.7 mais n'a pas, jusqu'à présent, donné de résultats corrects sur données simulées, témoignant très certainement d'un problème de code.

Une autre limite, commune au protocole dosimétrique proposé dans le cadre du projet européen CURE, est que tous les résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurés à gauche, donc inférieurs à un seuil, ne peuvent être nuls étant donné qu'ils sont modélisés avec une loi lognormale. C'est-à-dire que tous les travailleurs ayant eu une surveillance dosimétrique sont systématiquement considérés comme contaminés, ce qui n'est pas toujours le cas en pratique. . Le protocole CURE aborde ce problème dans le cadre d'un scénario correspondant aux pratiques en situation de radioprotection opérationnelle en proposant, au moment de la phase d'estimation de la dose interne, une dose opérationnelle (ou basse) égale à zéro dans les situations spécifiques où toutes les mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques disponibles sont censurées.

Par ailleurs, à ce stade, le modèle d'incorporation hiérarchique proposé ne tient compte que des expositions chroniques. Des développements supplémentaires seront nécessaires pour intégrer la prise en compte d'expositions accidentelles (Puncher et al. 2014). Cependant, sauf exception, les expositions chroniques contribuent généralement pour une part majoritaire aux doses cumulées sur la vie.

Pour définir des distributions *a priori* sur les incorporations chroniques, des mesures d'APA disponibles dans les ateliers de FBFC à partir de 1984 ont été employées. Aucune donnée n'a pu être retrouvée pour des périodes antérieures. La localisation des prélèvements n'était pas toujours connue avec précision et la représentativité de ces mesures est potentiellement discutable. Toutefois, nos résultats nous ont permis de constater que les mesures radiotoxicologiques et/ou

anthroporadiométriques disponibles apportaient assez d'information pour nous permettre de mettre à jour les distributions *a posteriori* des paramètres inconnus du modèle hiérarchique bayésien proposé et d'obtenir des estimations de doses cohérentes avec les estimations de doses basses et hautes obtenues en appliquant le protocole CURE.

Si, à FBFC France, il a été possible d'avoir accès à des données historiques de relevé d'APA, ceci ne sera peut-être pas possible pour l'ensemble des usines entrant dans le périmètre de la cohorte TRACY puisque la conservation des relevés d'APA n'est pas imposée par la réglementation. Dans ce contexte, il est intéressant de noter la bonne cohérence des niveaux de contamination rencontrés à FBFC France avec ceux rencontrés dans différentes usines du cycle de l'uranium aux Etats Unis depuis les années 1950 (Methner et al. 2001), sur lesquels les auteurs de (Puncher et al. 2014) se sont basés pour proposer une distribution *a priori* sur les incorporations chroniques d'uranium dans les usines du cycle de l'uranium. L'ensemble de ces éléments apparaît globalement confortant quant à la possibilité d'employer cette distribution *a priori* à l'avenir, y compris dans des usines pour lesquelles peu de données de mesures d'ambiances seront disponibles, voire aucune.

4.4 Conclusion générale et apports de la thèse par rapport à la problématique initiale

En conclusion, la première analyse de la mortalité dans la cohorte F-MILLERS a permis de caractériser les niveaux de risque dans la cohorte, par rapport à la population nationale française et à des populations locales. Un effet du travailleur sain a été observé dans l'ensemble de la cohorte par rapport à la population de référence nationale, mais n'a plus été observée lors de l'utilisation d'une population de référence locale. Des excès de la mortalité totale, par accidents, par maladies cardiaques ischémiques, par maladies non cancéreuses du système digestif, par cancers du foie et des voies hépatobiliaires et par cancers du larynx ont été observés chez les

travailleurs des unités de fabrication. Les profils de mortalité de telles populations ayant été très rarement décrits de par le monde, et n'ayant encore jamais été étudiés en France, cette analyse vient combler le manque d'information dans ce domaine, même si elle présente d'importantes limites à l'interprétation en raison du manque de données sur les conditions d'expositions de ces travailleurs.

L'analyse de la relation entre la dose interne et la mortalité au sein d'une sous-cohorte de travailleurs de 5 usines incluses dans la cohorte TRACY constitue une étape importante pour l'étude des relations entre exposition chronique à l'uranium et risques sanitaires. En effet, il s'agit d'une des rares études au monde incluant à la fois une reconstitution des doses internes chroniques basées sur les données radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques renseignées dans les dossiers médicaux pour plusieurs milliers d'individus, et capable de prendre en compte des facteurs de risques individuels également renseignés dans ces dossiers. Si une précédente étude cas-témoins portant sur quelques centaines de personnes, ciblant uniquement la mortalité par pathologies de l'appareil circulatoire avait pu être réalisée au sein de cette cohorte (Zhivin et al. 2018), c'est la première fois en France qu'une analyse de cohorte de ce type permettant d'étudier les décès par tous types de causes, est réalisée. En raison de la taille encore limitée de la sous-cohorte constituée et des sources significatives d'incertitude (autres sources d'exposition, incertitudes sur la dose interne) restant à prendre en compte, les résultats des analyses réalisées doivent être considérés comme préliminaires et interprétés avec prudence. Ni les associations positives entre la dose externe et la mortalité par cancer de la prostate et du poumon, devenues non significatives après ajustement sur le tabagisme, ni l'absence d'association significative entre les expositions aux rayonnements ionisants et les autres causes de décès, ne doivent être considérées comme des conclusions définitives.

Le troisième volet de cette thèse a précisément permis de développer une méthode très prometteuse pour l'amélioration de la prise en compte des incertitudes dosimétriques dans les études épidémiologiques chez les travailleurs de l'uranium. Il s'agit là encore d'une étape importante pour la prise en compte d'un problème trop souvent négligé, de nature à permettre une amélioration substantielle de la qualité d'estimation des relations doses-risques suite à des contaminations internes par l'uranium, voire par d'autres radionucléides.

4.5 Perspectives

A court terme, la poursuite de l'implémentation de l'approche statistique bayésienne en y intégrant le 3^{ème} sous-modèle dit « modèle de maladie » permettra de déterminer l'impact de la prise en compte des incertitudes sur la dose interne, dues entre autres à l'existence de nombreux résultats de mesures radiotoxicologiques et/ou anthroporadiométriques censurés (i.e., inférieurs à un seuil), sur l'estimation du risque radio-induit.

Une autre perspective envisagée pour permettre une quantification plus précise des risques radio-induits est de conduire des études internationales regroupées avec des estimations d'expositions individuelles harmonisées de bonne qualité (Richardson et al. 2015) afin d'évaluer les risques liés à l'uranium avec précision. (Laurent et al. 2016) La conduite d'études internationales conjointes semble notamment indispensable pour caractériser les risques de pathologies relativement rares chez les milliers, pour lesquels toutes les cohortes dans le monde se limitent au maximum à quelques milliers d'individus.

A long terme, le prolongement du suivi des principales cohortes de travailleurs de l'uranium disposant de données individualisées sur l'exposition serait également particulièrement utile. De nombreux membres des cohortes analysées étaient relativement jeunes à la fin du suivi de mortalité au 31 décembre 2013. Les risques de pathologies chroniques comme les cancers et les

maladies du système circulatoire augmentant avec l'âge atteint, ces cohortes deviendront de plus en plus informatives grâce à un suivi prolongé, et offriront une plus grande capacité à détecter des effets même relativement faibles et générer des estimations de risques plus précises. Le résultat de l'augmentation des années de suivi pourrait être un gain substantiel pour la puissance statistique et pour la précision des estimations de risque (Richardson et al. 2015) et permettrait de mieux quantifier les effets sur la santé de l'exposition à l'uranium.

In fine, ces études fourniront ainsi des éléments précieux à l'évaluation des normes internationales de radioprotection, pour ce qui concerne les effets des contaminations internes, mais également des expositions externes, tant pour les effets cancéreux que non cancéreux des rayonnements ionisants.

BIBLIOGRAPHIE

- Andersson M, Vyberg M, Visfeldt J, Carstensen B, Storm HH (1994) Primary liver tumors among Danish patients exposed to Thorotrast. *Radiation research* 137(2):262-73
- ATSDR (2013) Toxicological profile for uranium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia (USA)
- Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock RG, Pikulina MV, Moseeva MB (2015) Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948-1982. *The British journal of radiology* 88(1054):20150169 doi:10.1259/bjr.20150169
- Behrens T, et al. (2017) Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scandinavian journal of work, environment & health* 43(6):560-568 doi:10.5271/sjweh.3666
- Blanchardon E, Bingham D, Bull R, Challeton de Vathaire C, Cockerill R, Davesne E (2014) Dosimetric protocol (CURE internal deliverable D2. 2). DoReMi—Low Dose Research Towards Multidisciplinary Integration—task 58 ‘CURE project
- Blanchardon E, Flüry-Herard A, Paquet F (2007) Les méthodes et les limites de la dosimétrie après contamination interne. *Radioprotection* 42(4):501-517
- Bleise A, Danesi PR, Burkart W (2003) Properties, use and health effects of depleted uranium (DU): a general overview. *Journal of environmental radioactivity* 64(2-3):93-112
- Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ (2007) Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-84. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* 27(3):299-319 doi:10.1088/0952-4746/27/3/004
- Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ (2008) A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979-2005. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* 28(3):303-25 doi:10.1088/0952-4746/28/3/002
- Boice Jr JD, et al. (2011) Updated mortality analysis of radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948–2008. *Radiation research* 176(2):244-258
- Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O (2017) First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-Millers), period 1968-2013. *International archives of occupational and environmental health* doi:10.1007/s00420-017-1254-7
- Bouyer J, Hémon D (1994) Les matrices emplois-expositions. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 42(3):235-245
- Breslow NE, Day NE (1975) Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *Journal of chronic diseases* 28(5-6):289-303
- Canu IG, Ellis ED, Tirmarche M (2008) Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium-emphasis on internal exposure. *Health physics* 94(1):1-17 doi:10.1097/01.HP.0000281195.63082.e3
- Castellani C, et al. (2013) IDEAS Guidelines (Version 2) for the estimation of committed doses from incorporation monitoring data. *EURADOS report 1(2013):202013-01*
- Chan C, et al. (2010) Mortality patterns among Paducah Gaseous Diffusion Plant workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 52(7):725-32 doi:10.1097/JOM.0b013e3181e48ee0

Code du travail (Version à venir au 1er juillet 2018) Article R4451-6 Code du travail. vol Partie réglementaire, Quatrième partie : Santé et sécurité au travail, Livre IV : Prévention de certains risques d'exposition, Titre V : Prévention des risques d'exposition aux rayonnements, Chapitre Ier : Prévention des risques d'exposition aux rayonnements ionisants, Section 3 : Valeurs limites et niveau de référence, Sous-section 1 : Valeurs limites d'exposition.

Collectif Biobayes (2015) Initiation à la statistique bayésienne: Bases théoriques et applications en alimentation, environnement, épidémiologie et génétique. ELLIPSES

Cologne JB, Tokuoka S, Beebe GW, Fukuhara T, Mabuchi K (1999) Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors. *Radiation research* 152(4):364-73

Cuzick J, et al. (2014) Prevention and early detection of prostate cancer. *The lancet oncology* 15(11):e484-e492

Davesne E (2010) Optimisation des programmes de surveillance de la contamination interne par l'étude des incertitudes liées à l'évaluation dosimétrique. Thèse. Rapport DRPH/SDI/2010-11, IRSN/IRSN-2010/135. Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne, IRSN/DRPH/SDI/LEDI, Fontenay-aux-Roses Cedex.

Davesne E, Blanchardon E (2014) Physico-chemical characteristics of uranium compounds: A review. *International journal of radiation biology* 90(11):975-88 doi:10.3109/09553002.2014.886796

Davesne E, et al. (2017) EURADOS Report: Uncertainties in internal dose assessment: Lifetime dose assessment for three example workers occupationally exposed to uranium-Analysing the intercomparison results.

Davesne E, Laurent O, Lopez MA (2018) How to assess internal doses for epidemiological studies and for emergency response? An overview of differences with routine operational radiation protection approach. *Radiation Measurements*

Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E (2014) Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiation and environmental biophysics* 53(3):505-13 doi:10.1007/s00411-014-0547-4

Drubay D, Caer-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E (2015) Mortality from Circulatory System Diseases among French Uranium Miners: A Nested Case-Control Study. *Radiation research* 183(5):550-62 doi:10.1667/RR13834.1

Dupree-Ellis E, Watkins J, Ingle JN, Phillips J (2000) External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers. *American journal of epidemiology* 152(1):91-95

Dupree EA, Watkins JP, Ingle JN, Wallace PW, West CM, Tankersley WG (1995) Uranium dust exposure and lung cancer risk in four uranium processing operations. *Epidemiology* 6(4):370-5

Dzhambov AM, Dimitrova DD (2016) Occupational noise and ischemic heart disease: A systematic review. *Noise & health* 18(83):167-77 doi:10.4103/1463-1741.189241

Feuardent J, Scannff P, Crescini D, Rannou A (2013) Occupational external exposure to ionising radiation in France (2005-2011). *Radiation protection dosimetry* 157(4):610-8 doi:10.1093/rpd/nct165

Fisher D, Stoezel, GA (1983) Radiological health aspects of uranium milling Pacific Northwest Laboratory for the United States Department of Energy. Springfield

Gilbert ES, et al. (2013) Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiation research* 179(3):332-42 doi:10.1667/RR3054.1

- Gillies M, et al. (2017) Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiation research* 188(3):276-290 doi:10.1667/RR14608.1
- Goldberg M, et al. (1993) Job exposure matrices in industry. *International journal of epidemiology* 22(Supplement_2):S10-S15
- Grant EJ, et al. (2017) Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958–2009. *Radiation research* 187(5):513-537
- Grellier J, et al. (2017) Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure to alpha particle-emitting radionuclides. *Epidemiology* doi:10.1097/EDE.0000000000000684
- Guseva Canu I, et al. (2012) Does uranium induce circulatory diseases? First results from a French cohort of uranium workers. *Occupational and environmental medicine* 69(6):404-9 doi:10.1136/oemed-2011-100495
- Guseva Canu I, Jacob, S., Cardis, E. and al. (2011) Uranium carcinogenicity in humans might depend on the physical and chemical nature of uranium and its isotopic composition: results from pilot epidemiological study of French nuclear workers. *Cancer Causes Control* 22(1563) doi:10.1007/s10552-011-9833-5
- Guseva Canu I, et al. (2014) [Effects of chronic uranium internal exposure on mortality: results of a pilot study among French nuclear workers]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 62(6):339-50 doi:10.1016/j.respe.2014.09.006
- Hendry JH, Akahoshi M, Wang LS, Lipshultz SE, Stewart FA, Trott KR (2008) Radiation-induced cardiovascular injury. *Radiation and environmental biophysics* 47(2):189-193
- HLEG (2009) Expert Group (HLEG). Final report of High Level and Expert Group on European Low Dose Risk Research
- Hoffmann S, Rage E, Laurier D, Laroche P, Guihenneuc C, Ancelet S (2017) Accounting for Berkson and Classical Measurement Error in Radon Exposure Using a Bayesian Structural Approach in the Analysis of Lung Cancer Mortality in the French Cohort of Uranium Miners. *Radiation research* 187(2):196-209 doi:10.1667/RR14467.1
- Hsu W-L, et al. (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiation research* 179(3):361-382
- IARC (1988) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., vol 43,
- IARC (2001) Ionizing Radiation: Some Internally Deposited Radionuclides. International Agency for Research on Cancer
- Ibrahim JG, Chen M-H, Sinha D (2013) Bayesian survival analysis. Springer Science & Business Media
- ICRP (1979) Limits for intake of radionuclides by workers. ICRP Publication 30, Part 1. *Annals of the ICRP* 2.,
- ICRP (1994) Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Annals of the ICRP* 24.,
- ICRP (1995) Age-dependent doses to member of the public from intake of radionuclides: Part 3 Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 69. *Annals of the ICRP* 25.
- ICRP (1997) Individual monitoring for internal exposure of workers. ICRP Publication 78. *Annals of the ICRP* 27(3/4)
- ICRP (2006) Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. *Annals of the ICRP* 36.,

- ICRP (2007) The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4)
- ICRP (2008) Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Annals of the ICRP 38(3)
- ICRP (2012) Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. Annals of the ICRP 41(1/2)
- ICRP (2015) Occupational Intakes of Radionuclides: Part 1. ICRP Publication 130. Annals of the ICRP 44.
- IRSN (2016) Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France: bilan 2016.,
- ISO (2006) Norme ISO 20553: Surveillance professionnelle des travailleurs exposés à un risque de contamination interne par des matériaux radioactifs.,
- Juliao LM, Melo DR, Sousa WdO, Santos MS, Fernandes PCP (2007) Uncertainty on faecal analysis on dose assessment. Radiation protection dosimetry 127(1-4):421-424
- Kondo H, Soda M, Mine M, Yokota K (2013) Effects of radiation on the incidence of prostate cancer among Nagasaki atomic bomb survivors. Cancer science 104(10):1368-71 doi:10.1111/cas.12234
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ (2011) Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society 62(2):139-50
- Kreuzer M, et al. (2015a) Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases--Strategies for molecular epidemiological studies in Europe. Mutation research Reviews in mutation research 764:90-100 doi:10.1016/j.mrrev.2015.03.002
- Kreuzer M, et al. (2015b) Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008. International archives of occupational and environmental health 88(4):431-41 doi:10.1007/s00420-014-0973-2
- Kreuzer M, et al. (2011) Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946–2003. Occupational and environmental medicine:oemed-2011-100051
- Laurent O, et al. (2016) Concerted Uranium Research in Europe (CURE): toward a collaborative project integrating dosimetry, epidemiology and radiobiology to study the effects of occupational uranium exposure. J Radiol Prot 36(2):319-45 doi:10.1088/0952-4746/36/2/319
- Laurier D (2013) Progress in understanding radon risk. Radiation Protection Report(168):65-89
- Leuraud K, Fournier L, Samson E, Caër-Lorho S, Laurier D (2017) Mortality in the French cohort of nuclear workers. Radioprotection 52(3):199-210
- Leuraud K, et al. (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. The Lancet Haematology 2(7):e276-81 doi:10.1016/S2352-3026(15)00094-0
- Li CY, Sung FC (1999) A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. Occup Med (Lond) 49(4):225-9
- Li LF, et al. (2014) Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). International journal of molecular medicine 34(2):372-80 doi:10.3892/ijmm.2014.1786

- Little MP (2016) Radiation and circulatory disease. *Mutation research* 770(Pt B):299-318 doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.008
- Little MP, et al. (2012) Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environmental health perspectives* 120(11):1503
- Little MP, et al. (2014) Impact of uncertainties in exposure assessment on estimates of thyroid cancer risk among Ukrainian children and adolescents exposed from the Chernobyl accident. *PloS one* 9(1):e85723 doi:10.1371/journal.pone.0085723
- Lubin JH, et al. (2009) Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology* 170(8):937-47 doi:10.1093/aje/kwp222
- Marchand JL (2010) [Generating person-years and calculating SMR using SAS: a simple program for exact calculations]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 58(5):370-4 doi:10.1016/j.respe.2010.03.004
- Marchand JL, Imbernon, E., Goldberg, M. (2005) Analyse de la mortalité générale et par cancer des travailleurs et ex-travailleurs d'Electricité de France - Gaz de France. Institut National de Veille Sanitaire
- Marsh JW, et al. (2008) Dosimetric models used in the Alpha-Risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. *Radiation protection dosimetry* 130(1):101-6 doi:10.1093/rpd/ncn119
- Marsh JW, et al. (2012) Dosimetric calculations for uranium miners for epidemiological studies. *Radiation protection dosimetry* 149(4):371-83 doi:10.1093/rpd/ncr310
- McGeoghegan D, Binks K (2000a) The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* 20(4):381-401
- McGeoghegan D, Binks K (2000b) The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. *Journal of Radiological Protection* 20(2):111
- Meo SA, Suraya F (2015) Effect of environmental air pollution on cardiovascular diseases. *European review for medical and pharmacological sciences* 19(24):4890-7
- Methner MM, Feng HA, Utterback DF (2001) Use of historical uranium air sampling data to estimate worker exposure potential to airborne radioactive particulate in a uranium processing facility. *Applied occupational and environmental hygiene* 16(12):1150-1157
- Michel E, Jouglu E, Hatton F, Chérié-Challine L (1995) Principaux indicateurs de mortalité. document de travail INSERM-DGS
- Möhner M, Lindtner M, Otten H (2008) Ionizing radiation and risk of laryngeal cancer among German uranium miners. *Health physics* 95(6):725-733
- Möhner M, Lindtner M, Otten H, Gille HG (2006) Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. *American journal of industrial medicine* 49(4):238-248
- Mori T, et al. (1999) Summary of entire Japanese thorotrast follow-up study: updated 1998. *Radiation research* 152(6 Suppl):S84-7
- NCRP (2018) Implications of Recent Epidemiological Studies for the Linear-Non Threshold Model and Radiation Protection. In. <https://www.ncrppublications.org/Commentaries/27>

- Neuilly M (1998) Limite de détection. *Techniques de l'ingénieur Analyse et caractérisation* 1(P262):P262. 1-P262. 12
- Nomura AM, Kolonel LN (1991) Prostate cancer: a current perspective. *Epidemiologic reviews* 13:200-27
- NRC (1999) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). *Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*
- NRC (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation : BEIR VII. In: Press NA (ed). Washington DC
- Ozasa K, et al. (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiation research* 177(3):229-43
- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K (1996) Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiation research* 146(1):1-27
- Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM (2004) Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occupational and environmental medicine* 61(1):57-64
- Puncher M, Birchall A, Bull RK (2014) An intake prior for the Bayesian analysis of plutonium and uranium exposures in an epidemiology study. *Radiation protection dosimetry* 162(3):306-15 doi:10.1093/rpd/nct268
- Putnam SD, et al. (2000) Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Annals of epidemiology* 10(6):361-9
- Rage E, Caer-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D (2015) Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946-2007). *International archives of occupational and environmental health* 88(6):717-30 doi:10.1007/s00420-014-0998-6
- Rage E, Caer-Lorho S, Laurier D (2018) Low radon exposure and mortality among Jouac uranium miners: an update of the French cohort (1946-2007). *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* 38(1):92-108 doi:10.1088/1361-6498/aa8d97
- Rage E, et al. (2012) Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-1999. *Radiation research* 177(3):288-97
- Rapisarda V, et al. (2016) Hepatocellular carcinoma and the risk of occupational exposure. *World journal of hepatology* 8(13):573-90 doi:10.4254/wjh.v8.i13.573
- Rapisarda V, et al. (2018) Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23:1687-1700
- Reginatto M (2006) Bayesian approach for quantifying the uncertainty of neutron doses derived from spectrometric measurements. *Radiation protection dosimetry* 121(1):64-9 doi:10.1093/rpd/nc1096
- Rican S, Jouglu, E, Salem, G (2003) Inégalités socio-spatiales de mortalité en France. *BEH*(30-31)
- Richardson D, et al. (2009) Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950–2000. *Radiation research* 172(3):368-382
- Richardson DB, et al. (2018) Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology* 29(1):31-40 doi:10.1097/EDE.0000000000000761
- Richardson DB, et al. (2015) Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 351:h5359 doi:10.1136/bmj.h5359

- Richardson DB, Wing S (2006) Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. *American journal of industrial medicine* 49(2):102-11 doi:10.1002/ajim.20254
- Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G (2014) Alcoholic disease: liver and beyond. *World journal of gastroenterology* 20(40):14652-9 doi:10.3748/wjg.v20.i40.14652
- Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG (2005) Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer investigation* 23(3):256-263
- Samson E (2014) Etude de faisabilité: Reconstitution d'une cohorte des travailleurs des usines de traitement chimique du minerai d'uranium. IRSN
- Samson E, et al. (2018) Bilan de la surveillance épidémiologique des travailleurs du cycle électronucléaire en France. *Radioprotection*
- Samson E, et al. (2016) Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: the TRACY cohort. *BMJ open* 6(4):e010316 doi:10.1136/bmjopen-2015-010316
- Schafer DW, Gilbert ES (2006) Some statistical implications of dose uncertainty in radiation dose-response analyses. *Radiation research* 166(1 Pt 2):303-12 doi:10.1667/RR3358.1
- SFMT (2011) Bonnes pratiques professionnelles. Surveillance médico-professionnelle de l'exposition interne aux radionucléides en INB. http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Internal_exposure_nuclear_instal_medical_monitoring_nov_2012pdf
- Sharp GB (2002) The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data. *Journal of radiation research* 43(4):371-80
- Shimizu Y, et al. (2010) Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 340:b5349
- Silver SR, et al. (2013) Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951-1985). *Occupational and environmental medicine* 70(7):453-63 doi:10.1136/oemed-2012-100768
- Simon SL, Hoffman FO, Hofer E (2015) The two-dimensional Monte Carlo: a new methodologic paradigm for dose reconstruction for epidemiological studies. *Radiation research* 183(1):27-41 doi:10.1667/RR13729.1
- Souidi M, et al. (2009) [Uranium: properties and biological effects after internal contamination]. *Annales de biologie clinique* 67(1):23-38 doi:10.1684/abc.2008.0290
- Stammler L, Uhl A, Mayer B, Keller F (2016) Renal effects and carcinogenicity of occupational exposure to uranium: a meta-analysis. *Nephron extra* 6(1):1-11
- Stayner L, et al. (2007) A Monte Carlo maximum likelihood method for estimating uncertainty arising from shared errors in exposures in epidemiological studies of nuclear workers. *Radiation research* 168(6):757-63 doi:10.1667/RR0677.1
- Stram DO, et al. (2015) Shared dosimetry error in epidemiological dose-response analyses. *PloS one* 10(3):e0119418 doi:10.1371/journal.pone.0119418
- Taylor N (1991) Estimation of dose received when dosimeter results are recorded below a threshold level. *Journal of Radiological Protection* 11(3):191
- Thun MJ, Baker DB, Steenland K, Smith AB, Halperin W, Berl T (1985) Renal toxicity in uranium mill workers. *Scandinavian journal of work, environment & health* 11(2):83-90

- Tirmarche M, Harrison J, Laurier D, Paquet F, Blanchardon E, Marsh J (2010) Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. *Annals of the ICRP* 40(1):1-64
- Tomasek L, Malatova I (2006) Leukaemia and lymphoma among Czech uranium miners. *Medical Radiology and Radiation Safety* 51
- UNSCEAR (2000) Sources and Effects of Ionizing Radiation, Report of the general Assembly with Scientific Annexes, Volume I: Sources. United Nations, New-York
- UNSCEAR (2006) UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation.,
- UNSCEAR (2008) UNSCEAR 2008 Report. Sources and effects of ionizing radiation.
- UNSCEAR (2010) UNSCEAR 2010 Report. Summary of low-dose radiation effects on health. .
- UNSCEAR (2012) UNSCEAR 2012 Report. Sources, effects and risks of ionizing radiation.
- UNSCEAR (2016) Sources, effects and risks of Ionizing Radiation. Annex D. Biological effects of selected internal emitters - uranium. New York: United Nations.
- Vacquier B, et al. (2011) The influence of multiple types of occupational exposure to radon, gamma rays and long-lived radionuclides on mortality risk in the French “post-55” sub-cohort of uranium miners: 1956–1999. *Radiation research* 176(6):796-806
- Venzon D, Moolgavkar S (1988) A method for computing profile-likelihood-based confidence intervals. *Applied statistics*:87-94
- Vyas MV, et al. (2012) Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345:e4800 doi:10.1136/bmj.e4800
- WHO (2014) WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. 2009. Google Scholar
- Yiin JH, Anderson JL, Bertke SJ, Tollerud DJ (2018) Dose-response relationships between internally-deposited uranium and select health outcomes in gaseous diffusion plant workers, 1948-2011. *American journal of industrial medicine* doi:10.1002/ajim.22858
- Yiin JH, et al. (2017) Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers. *American journal of industrial medicine* 60(1):96-108 doi:10.1002/ajim.22668
- Yiin JH, et al. (2009) A nested case-control study of multiple myeloma risk and uranium exposure among workers at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *Radiation research* 171(6):637-645
- Zablotska LB, Fenske N, Schnelzer M, Zhivin S, Laurier D, Kreuzer M (2018) Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience. *International archives of occupational and environmental health* 91(1):91-103 doi:10.1007/s00420-017-1260-9
- Zablotska LB, Lane RS, Frost SE (2013) Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and gamma-ray doses. *BMJ open* 3(2) doi:10.1136/bmjopen-2012-002159
- Zhivin S, et al. (2017) Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study. *Occupational and environmental medicine* doi:10.1136/oemed-2017-104575
- Zhivin S, et al. (2018) Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study. *Occupational and environmental medicine* 75(4):270-276 doi:10.1136/oemed-2017-104575

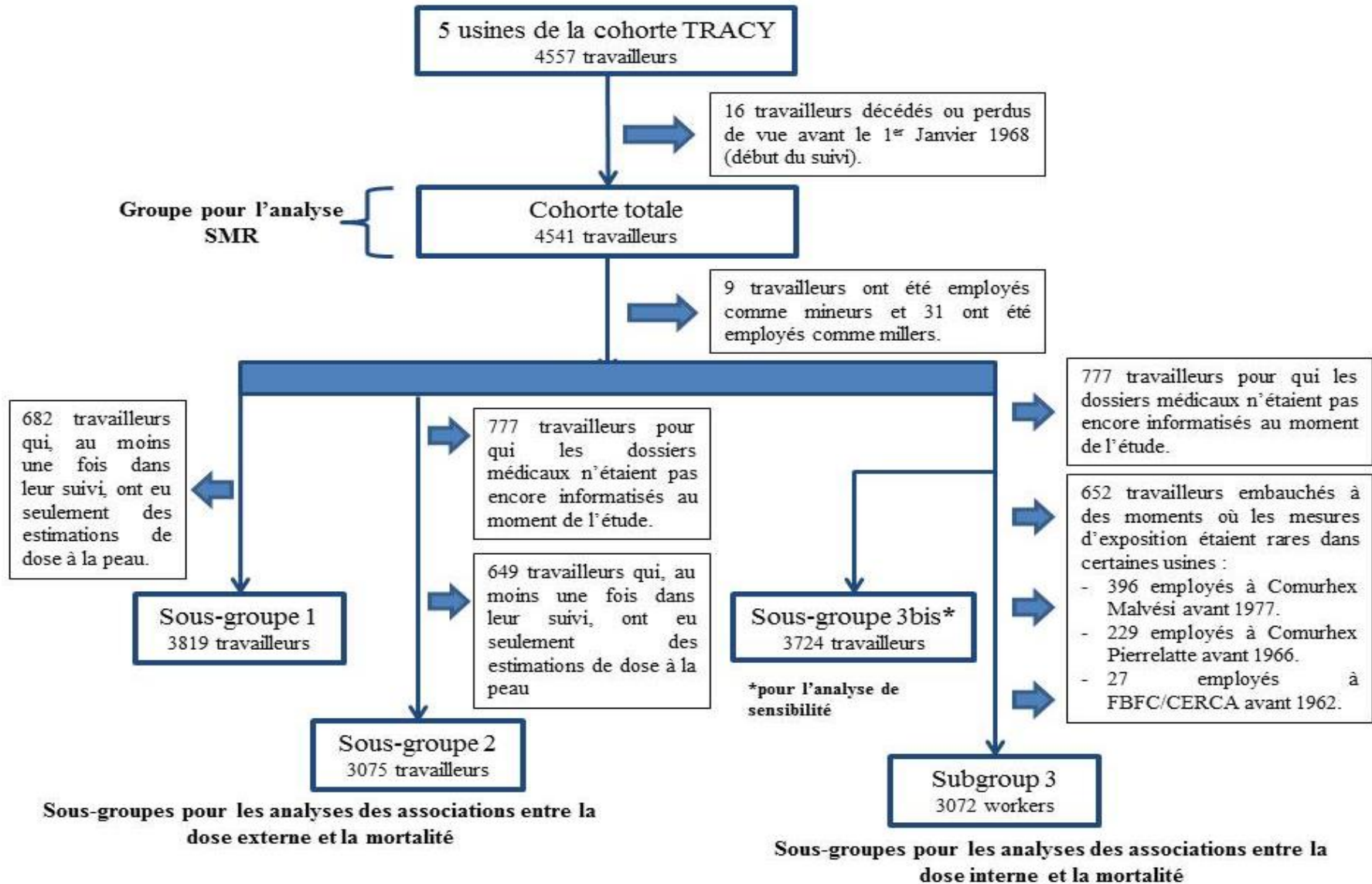
Zhivin S, et al. (2016) Mortality (1968-2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds. *Occupational and environmental medicine* 73(3):167-74
doi:10.1136/oemed-2015-103142

Zhivin S, Laurier D, Guseva Canu I (2014) Health effects of occupational exposure to uranium: do physicochemical properties matter? *International journal of radiation biology* 90(11):1104-13
doi:10.3109/09553002.2014.943849

Zu K, Giovannucci E (2009) Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer causes & control* 20(10):1799-1810

ANNEXES

Annexe 1- Sélection des travailleurs pour les analyses de mortalité



Annexe 2 : Liste des causes de décès étudiées^a et les codes correspondant en accord avec la Classification Internationale des Maladies.

Cause de décès	CIM version 8	CIM version 9	CIM version 10
Regroupements de causes de décès			
Toutes causes	1 to E999	1 to E999	A00 to Y89
Tous cancers	140 to 207 + 275.5	140 to 208 + 273.3	C00 to C97
Cancers solides	140 to 199	140 to 199	C00 to C80 except C46.3 + C97
Cancers hématologiques et lymphatiques	200 to 207 + 275.5	200 to 208 + 273.3	C81 to C96 + C46.3
Cancers potentiellement liés au tabac	141 to 151 + 153 to 155 + 157 + 160 to 162 + 180 + 183 + 188 à 189 + 205	141 to 151 + 153 to 155 + 157 + 160 to 162 + 180 + 183 + 188 to 189 + 205	C01 to C16 + C18 to C22 + C25 + C30 to C34 + C53 + C56 + C57.0 to C57.4 + C57.8 + C64 to C68 + C92
Maladies non-cancéreuses	000 to 136 + 208 to 794 except 275.5	001 to 139 + 210 to 797 except 273.3	A00 to B99 + D00 to U90 except R96 to R99
Maladies du système circulatoire	390 to 458	390 to 459	I00 to I99 + G45 to G46
Maladies respiratoires	460 to 519	460 to 519	J00 to J99
Maladies du système digestif	520 to 577	520 to 579	K00 to K93
Maladies du système génito-urinaire	580 to 629 + 792	580 to 593	N00 to N29
Maladies potentiellement liées à l'alcool	291 + 303 + 571.0	291 + 303 + 357.5 + 425.5 + 535.3 + 571.0 to 571.3	E24.4+F10+G31.2+G62.1+G72.1+I42.6+K29.2+K70+K85.2+K86.0+O35.4
Sites spécifiques du cancer			
Pharynx	146 to 149	146 to 149	C09 to C14
Oesophage	150	150	C15
Estomac	151	151	C16
Foie et voies hépatobiliaires	155 + 197.8	155	C22
Pancreas	157	157	C25
Larynx	161	161	C32
Poumon, Trachée et Bronches	162	162	C33 + C34 + C46.72
Colon	153	153	C18
Prostate	185	185	C61
Lymphome non-hodgkinien	200 + 202 + 275.5	200 + 202 + 273.3	C82 to C85+C46.3+C88.0+C88.1+C88.3+C91.4+C96
Maladies non-cancéreuses spécifiques			
Tumeurs non malignes du système nerveux central et des organes des sens	225 + 238.2 to 238.5	225 + 237.5 + 237.6 + 239.6	D32 to D33 + D42 to D43
Maladies endocrinienne, nutritionnelle et métabolique	240 to 279 except 275.5	240 to 278 except 273.3	E00 to E90

Maladies ischémiques	410 to 414	410 to 414	I20 to I25
Maladies cérébrovasculaires	430 to 438	430 to 438	I60 to I69 + G45 except G45.3 and G45.4 + G46
Vessie et urètre	580 to 593 + 792	580 to 593	N00 to N29
Causes externes	E800 to E999	E800 to E999	V01 to Y89
Suicides	E950 to E959	E950 to E959	X60 to X84
Accidents	E800 to E929 + E940 to E946	E800 to E929	V01 to X59

^a Causes de décès pour lesquels moins de 5 cas ont été observés dans la cohorte

Annexe 3 : Résultats rapports de mortalité standardisés par catégories socio-professionnelles à l'embauche dans la cohorte F-MILLERS

Causes de décès	Catégories socio-professionnelles à l'embauche	Décès observés	Référence nationale		Référence locale ^a	
			SMR	95% IC	SMR	95% IC
Toutes causes	Ouvriers	377	0.86	[0.78 ; 0.96]	1.04	[0.94 ; 1.15]
	Autres	71	0.61	[0.48 ; 0.77]	0.74	[0.58 ; 0.93]
Tous cancers	Ouvriers	133	0.92	[0.77 ; 1.09]	1.12	[0.93 ; 1.32]
	Autres	25	0.66	[0.43 ; 0.97]	0.80	[0.52 ; 1.19]
Maladies non-cancéreuses	Ouvriers	187	0.88	[0.76 ; 1.01]	1.08	[0.93 ; 1.24]
	Autres	35	0.62	[0.43 ; 0.87]	0.77	[0.54 ; 1.07]
Maladies cardiovasculaires	Ouvriers	99	0.84	[0.68 ; 1.03]	1.00	[0.81 ; 1.21]
	Autres	21	0.66	[0.41 ; 1.00]	0.78	[0.49 ; 1.20]
Causes externes	Ouvriers	46	1.16	[0.85 ; 1.54]	1.25	[0.92 ; 1.67]
	Autres	6	0.62	[0.23 ; 1.35]	0.68	[0.25 ; 1.47]

^a La population des départements où les sites sont installés et des départements adjacents aux sites a été utilisé pour la définition de la population de référence locale

Annexe 4 : Résultats rapports de mortalité standardisés par durée d'emploi dans la cohorte F-MILLERS

Causes de décès	Durée d'emploi	Décès observés	Référence nationale		Référence locale ^a	
			SMR	95% IC	SMR	95% IC
Toutes causes	0-10 ans	137	0.81	[0.68 ; 0.96]	0.96	[0.81 ; 1.14]
	11-20 ans	168	0.84	[0.72 ; 0.97]	1.00	[0.85 ; 1.16]
	≥ 21 ans	143	0.78	[0.66 ; 0.92]	0.96	[0.81 ; 1.13]
Tous cancers	0-10 ans	44	0.87	[0.63 ; 1.17]	1.05	[0.76 ; 1.41]
	11-20 ans	58	0.92	[0.70 ; 1.19]	1.11	[0.84 ; 1.43]
	≥ 21 ans	56	0.81	[0.61 ; 1.06]	1.00	[0.76 ; 1.30]
Maladies non-cancéreuses	0-10 ans	64	0.79	[0.61 ; 1.01]	0.96	[0.74 ; 1.23]
	11-20 ans	84	0.86	[0.68 ; 1.06]	1.04	[0.83 ; 1.29]
	≥ 21 ans	74	0.82	[0.64 ; 1.03]	1.02	[0.80 ; 1.28]
Maladies cardiovasculaires	0-10 ans	31	0.68	[0.46 ; 0.97]	0.80	[0.54 ; 1.13]
	11-20 ans	46	0.83	[0.61 ; 1.10]	0.97	[0.71 ; 1.29]
	≥ 21 ans	43	0.89	[0.64 ; 1.20]	1.07	[0.78 ; 1.45]
Causes externes	0-10 ans	21	1.08	[0.67 ; 1.65]	1.14	[0.71 ; 1.75]
	11-20 ans	21	1.14	[0.71 ; 1.75]	1.24	[0.76 ; 1.89]
	≥ 21 ans	10	0.86	[0.41 ; 1.59]	0.97	[0.47 ; 1.79]

^a La population des départements où les sites sont installés et des départements adjacents aux sites a été utilisé pour la définition de la population de référence locale

Annexe 5 : Résultats rapports de mortalité standardisés par le temps depuis l'embauche dans la cohorte F-MILLERS

Causes de décès	Temps depuis l'embauche	Décès observés	Référence nationale		Référence locale ^a	
			SMR	95% IC	SMR	95% IC
Toutes causes	0-10 ans	22	0.80	[0.50 ; 1.22]	0.92	[0.58 ; 1.40]
	11-20 ans	63	0.75	[0.58 ; 0.96]	0.87	[0.67 ; 1.12]
	21-30 ans	117	0.90	[0.74 ; 1.08]	1.08	[0.89 ; 1.30]
	≥ 31 ans	246	0.79	[0.70 ; 0.90]	0.96	[0.85 ; 1.09]
Tous cancers	0-10 ans	2	-	-	-	-
	11-20 ans	18	0.69	[0.41 ; 1.09]	0.82	[0.49 ; 1.30]
	21-30 ans	45	0.94	[0.69 ; 1.26]	1.15	[0.84 ; 1.54]
	≥ 31 ans	93	0.91	[0.73 ; 1.11]	1.11	[0.89 ; 1.36]
Maladies non-cancéreuses	0-10 ans	6	0.53	[0.20 ; 1.16]	0.63	[0.23 ; 1.38]
	11-20 ans	29	0.61	[0.41 ; 0.87]	0.71	[0.48 ; 1.02]
	21-30 ans	52	1.04	[0.77 ; 1.36]	1.28	[0.96 ; 1.68]
	≥ 31 ans	135	0.84	[0.71 ; 1.00]	1.05	[0.88 ; 1.24]
Maladies cardiovasculaires	0-10 ans	4	-	-	-	-
	11-20 ans	12	0.60	[0.31 ; 1.05]	0.69	[0.36 ; 1.21]
	21-30 ans	30	0.88	[0.59 ; 1.25]	1.03	[0.69 ; 1.47]
	≥ 31 ans	74	0.82	[0.64 ; 1.02]	0.97	[0.76 ; 1.22]
Causes externes	0-10 ans	11	1.31	[0.65 ; 2.34]	1.34	[0.67 ; 2.40]
	11-20 ans	12	0.96	[0.50 ; 1.68]	0.99	[0.51 ; 1.74]
	21-30 ans	16	1.38	[0.79 ; 2.24]	1.52	[0.87 ; 2.46]
	≥ 31 ans	13	0.77	[0.41 ; 1.31]	0.88	[0.47 ; 1.50]

^a La population des départements où les sites sont installés et des départements adjacents aux sites a été utilisé pour la définition de la population de référence locale

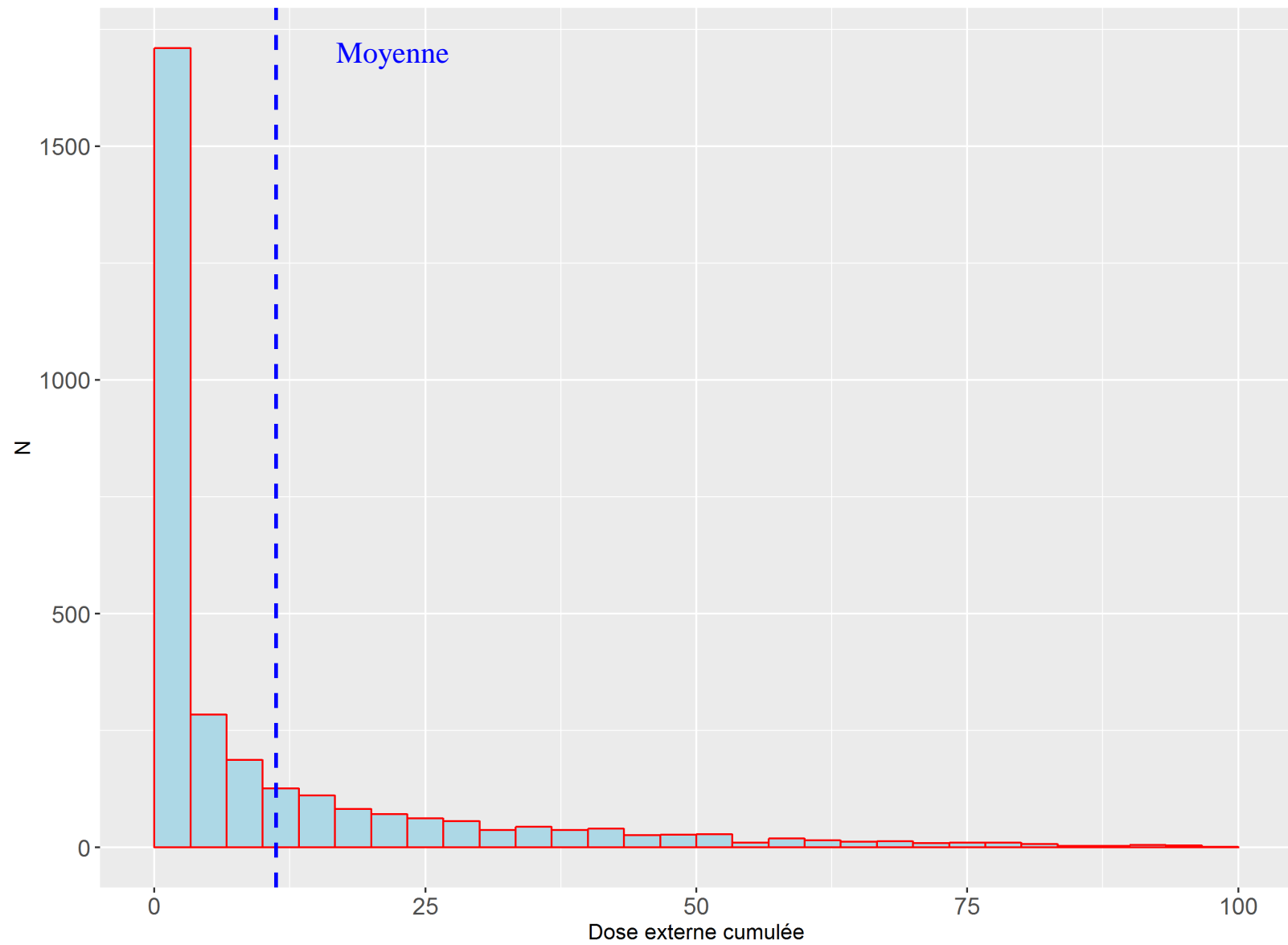
Les SMRs n'ont pas été estimés quand moins de 5 cas étaient observés dans le groupe de temps depuis l'embauche

Annexe 6 : Résultats rapports de mortalité standardisés par site d'embauche dans la cohorte F-MILLERS

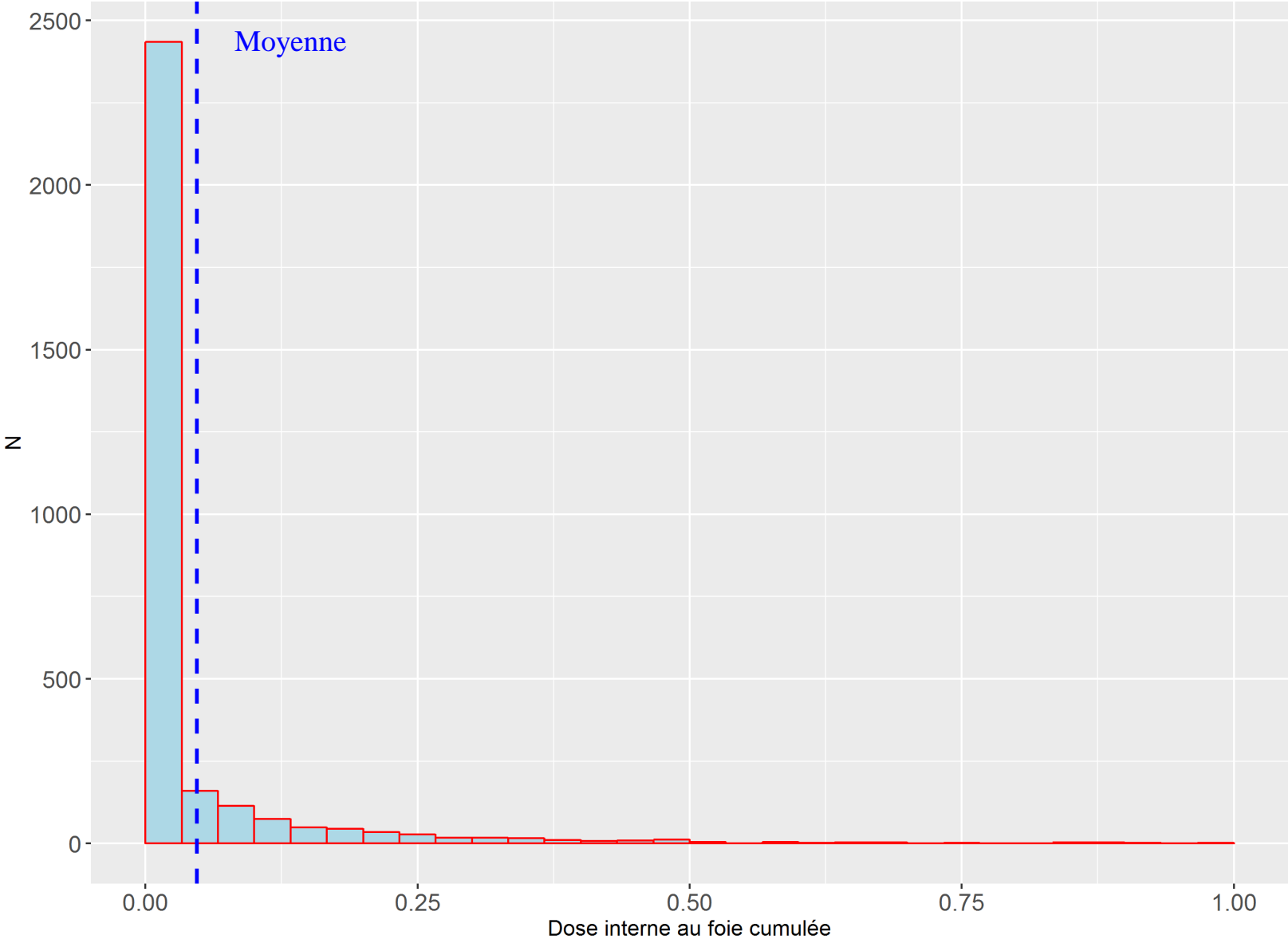
Causes de décès	Site d'embauche	Décès observés	Référence nationale		Référence locale ^a	
			SMR	95% IC	SMR	95% IC
Toutes causes	Jouac	21	0.69	[0.43 ; 1.05]	0.84	[0.52 ; 1.28]
	Gétigné	134	0.83	[0.69 ; 0.98]	1.00	[0.84 ; 1.18]
	Bessines-sur-Gartempe	175	0.82	[0.71 ; 0.96]	0.99	[0.85 ; 1.14]
	Saint-Priest la Prugne	90	0.76	[0.61 ; 0.93]	0.91	[0.73 ; 1.12]
	Lodeve	24	0.90	[0.58 ; 1.34]	1.09	[0.70 ; 1.62]
Tous cancers	Jouac	10	0.87	[0.42 ; 1.60]	1.05	[0.51 ; 1.94]
	Gétigné	55	1.02	[0.77 ; 1.32]	1.24	[0.93 ; 1.61]
	Bessines-sur-Gartempe	53	0.78	[0.58 ; 1.02]	0.94	[0.71 ; 1.23]
	Saint-Priest la Prugne	26	0.67	[0.44 ; 0.99]	0.82	[0.53 ; 1.20]
	Lodeve	11	1.14	[0.57 ; 2.05]	1.39	[0.70 ; 2.49]
Maladies non-cancéreuses	Jouac	6	0.52	[0.19 ; 1.14]	0.65	[0.24 ; 1.42]
	Gétigné	63	0.76	[0.59 ; 0.98]	0.94	[0.72 ; 1.20]
	Bessines-sur-Gartempe	97	0.93	[0.75 ; 1.14]	1.14	[0.92 ; 1.40]
	Saint-Priest la Prugne	50	0.83	[0.62 ; 1.10]	1.02	[0.76 ; 1.34]
	Lodeve	6	0.59	[0.21 ; 1.27]	0.73	[0.27 ; 1.59]

^a La population des départements où les sites sont installés et des départements adjacents aux sites a été utilisé pour la définition de la population de référence locale

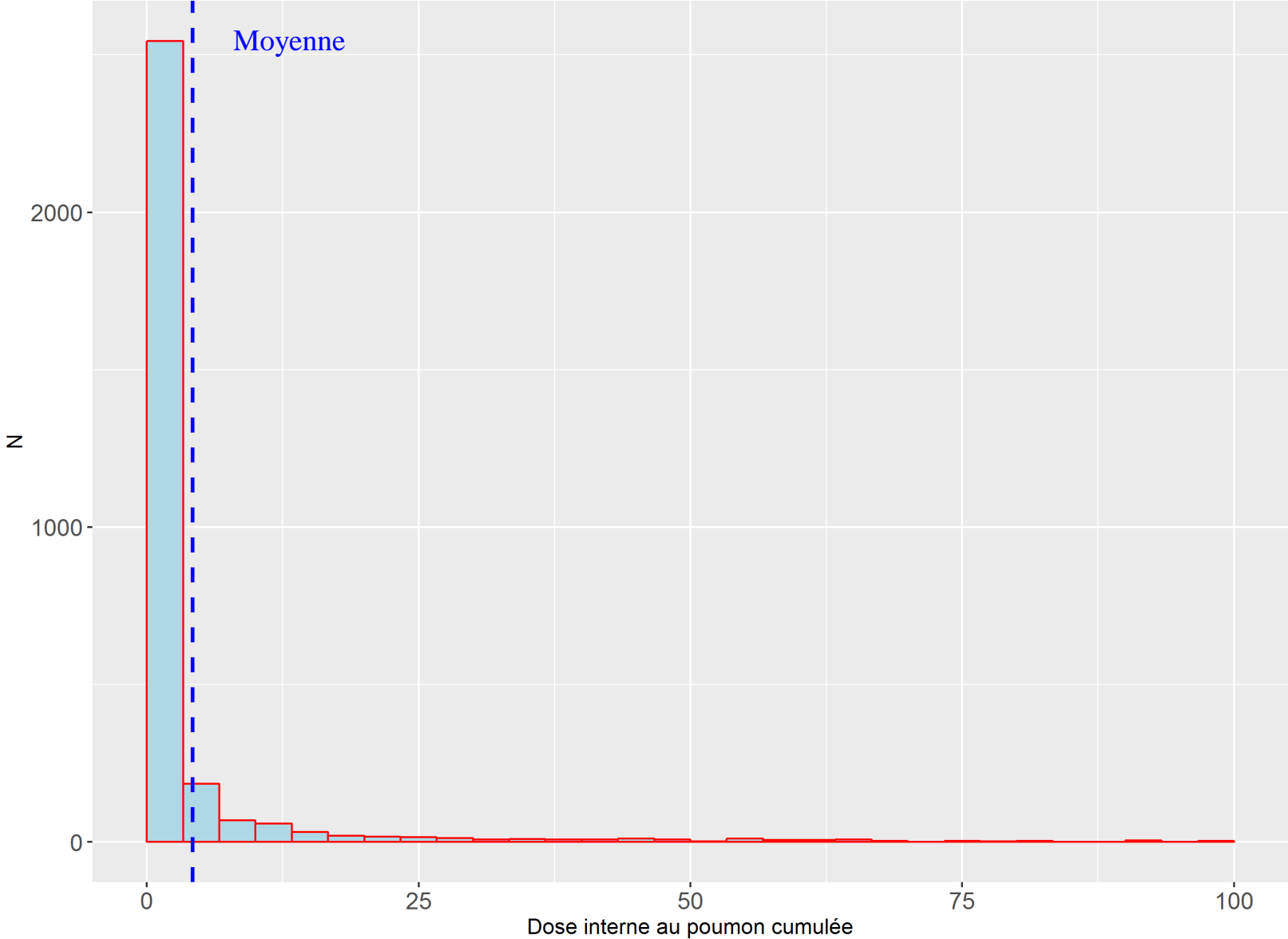
Annexe 7 : Histogramme de la dose externe cumulée (en mGy) à la fin du suivi dans le sous-groupe d'analyse (cohorte entière) de la cohorte TRACY



Annexe 8 : Histogramme de la dose cumulée au foie (en mGy) à la fin du suivi dans le sous-groupe d'analyse (cohorte entière) de la cohorte TRACY



Annexe 9 : Histogramme de la dose cumulée au poumon(en mGy) à la fin du suivi dans le sous-groupe d'analyse (cohorte entière) de la cohorte TRACY



Annexe 10 : Description des doses cumulées suivant les facteurs de risques considérés dans les analyses dose-risque.

	Moyenne de dose cumulée au foie (en mGy)	Moyenne de dose cumulée au poumon (en mGy)	Moyenne de dose cumulée externe (en mGy)
Statut tabagique			
Non-fumeur	0.05	4.19	8.50
Fumeur	0.08	5.66	14.21
Inconnu	0.04	1.57	8.37
Indice glycémique			
Normal	0.07	4.85	11.70
Haut	0.09	5.82	19.59
Inconnu	0.03	1.47	3.01
Pression artérielle			
Normal	0.05	3.7	10.20
Haut	0.09	6.02	14.04
Inconnu	0.04	2.19	13.40
Indice de masse glycémique			
Maigreur	0.03	2.15	9.85
Normal	0.06	4.52	12.45
Surpoids	0.08	5.3	13.16
Obésité	0.06	3.44	10.62
Inconnu	0.02	2.98	4.38
Statut socio-économique			
Cadres supérieurs	0.02	0.86	3.65
Techniciens supérieurs	0.03	2.45	8.42
Techniciens peu qualifiés et ouvriers	0.09	6.08	14.59
Inconnu	0.03	1.92	7.99

Annexe 11A : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 1 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95% (lag de 5 ans)

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					0.61[-0.33;2.06]
Nombre de décès	105	68	15	10	
RR [IC 95%]	Reference	1.02[0.74;1.41]	1.03[0.58;1.80]	1.72[0.88;3.38]	
Tous cancers solides¹					0.79[-0.23;2.38]
Nombre de décès	98	57	15	10	
RR [IC 95%]	Reference	0.93[0.66;1.31]	1.10[0.62;1.94]	1.83[0.93;3.60]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoire¹					0.19[NE;2.24]
Nombre de décès	55	32	7	4	
RR [IC 95%]	Reference	1.01[0.64;1.62]	0.98[0.43;2.22]	1.32[0.46;3.77]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					0.49[NE;3.35]
Nombre de décès	31	18	5	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.81[0.44;1.47]	1.02[0.39;2.72]	1.55[0.46;5.25]	
Cancers du colon¹					NC
Nombre de décès	9	9	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	1.58[0.58;4.28]	—	—	
Cancers du pancréas¹					NC
Nombre de décès	6	3	1	0	
RR [IC 95%]	Reference	1.10[0.22;5.44]	1.51[0.14;16.26]	—	
Cancers de la prostate¹					4.35[NE;17.95]
Nombre de décès	8	3	2	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.52[0.14;2.02]	1.67[0.33;8.44]	6.85[1.64;28.68]	
Cancers lymphohématopoiétiques¹					NC
Nombre de décès	7	13	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	2.80[1.10;7.13]	—	—	
Maladies du système respiratoire¹					NC
Nombre de décès	11	5	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.77[0.25;2.32]	—	—	
Maladies du système digestif¹					NC
Nombre de décès	8	5	2	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.87[0.27;2.79]	1.23[0.24;6.30]	—	
Maladies du système circulatoire¹					-0.18[NE;1.69]
Nombre de décès	53	30	5	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.93[0.58;1.49]	0.72[0.28;1.84]	1.17[0.35;3.86]	
Maladies ischémiques du myocarde¹					-0.04[NE;4.32]
Nombre de décès	20	12	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	1.13[0.53;2.40]	0.85[0.19;3.77]	1.35[0.17;10.65]	
Maladies cérébrovasculaires¹					-0.22[NE;4.98]
Nombre de décès	14	7	0	1	
RR [IC 95%]	Référence	0.90[0.35;2.32]	—	1.69[0.21;13.87]	

¹Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) excepté pour les cancers lymphohématopoiétiques non ajusté sur le SES.

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 11B : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 2 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95% (lag de 5 ans)

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹ Nombre de décès RR [IC 95%]	27 Reference	15 0.80[0.42;1.53]	3 0.77[0.23;2.60]	3 1.82[0.53;6.26]	0.46[NE;3.55]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches² Nombre de décès RR [IC 95%]	18 Reference	12 0.66[0.31;1.40]	3 0.80[0.23;2.83]	3 1.35[0.38;4.82]	0.32[NE;3.48]
Cancers de la prostate¹ Nombre de décès RR [IC 95%]	8 Reference	2 0.32[0.07;1.52]	2 1.58[0.32;7.92]	2 5.33[1.01;28.12]	2.93[NE;14.27]
Cancers de la prostate² Nombre de décès RR [IC 95%]	4 Reference	0 —	2 2.23[0.33;15.02]	2 4.30[0.60;31.02]	4.61[NE;28]
Cancers de la prostate³ Nombre de décès RR [IC 95%]	8 Reference	2 0.34[0.07;1.66]	2 1.53[0.30;7.67]	2 5.30[0.93;30.20]	2.39[NE;12.74]
Maladies du système circulatoire¹ Nombre de décès RR [IC 95%]	46 Reference	26 0.92[0.56;1.52]	4 0.70[0.24;1.98]	3 1.46[0.44;4.88]	0.009[NE;2.15]
Maladies du système circulatoire² Nombre de décès RR [IC 95%]	23 Reference	18 1.00[0.51;1.98]	2 0.53[0.12;2.36]	3 1.53[0.42;5.49]	0.06[NE;2.98]
Maladies du système circulatoire³ Nombre de décès RR [IC 95%]	41 Reference	23 0.93[0.54;1.60]	4 0.68[0.24;1.95]	3 1.59[0.47;5.44]	-0.02[NE;2.32]
Maladies du système circulatoire⁴ Nombre de décès RR [IC 95%]	30 Reference	25 1.00[0.57;1.74]	4 0.74[0.25;2.18]	3 1.57[0.45;5.45]	0.41[NE;3.47]
Maladies du système circulatoire⁵ Nombre de décès RR [IC 95%]	44 Reference	26 0.92[0.55;1.54]	4 0.67[0.23;1.92]	3 1.61[0.48;5.42]	0.05[NE;2.34]
Maladies du système circulatoire⁶ Nombre de décès RR [IC 95%]	18 Reference	14 1.08[0.44;2.61]	2 0.64[0.12;3.28]	3 2.42[0.52;11.20]	0.81[NE;7.40]

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et l'IG.

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 11C : Associations entre la dose interne et la mortalité dans le sous-groupe 3 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95% (lag de 5 ans)

Causes de décès	< 0,005 mGy ^{&}	≥0,005 and <0,04 mGy ^{&}	≥ 0,04 and < 0,07 mGy ^{&}	≥ 0,07 mGy ^{&}	ERR /mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					-1.34[NE;0.85]
Nombre de décès	115	14	15	18	
RR [IC 95%]	Reference	0.75[0.43;1.32]	1.58[0.91;2.73]	0.70[0.42;1.17]	
Tous cancers solides¹					-1.42[NE;0.86]
Nombre de décès	105	14	15	16	
RR [IC 95%]	Reference	0.84[0.48;1.48]	1.73[0.99;3.00]	0.69[0.40;1.19]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoires¹					-1.72[NE;1.57]
Nombre de décès	59	9	8	9	
RR [IC 95%]	Reference	1.07[0.52;2.19]	1.73[0.81;3.70]	0.74[0.35;1.54]	
Cancers du colon¹					-0.40[NE;51.26]
Nombre de décès	6	1	3	1	
RR [IC 95%]	Reference	1.44[0.16;12.69]	6.63[1.51;29.21]	1.05[0.11;9.75]	
Cancers de la prostate¹					1.40[NE;24.63]
Nombre de décès	6	1	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.16[0.13;10.12]	3.34 [0.65;17.23]	1.30[0.24;6.98]	
Cancers de la prostate²					-1.21[NE;35.51]
Nombre de décès	2	1	1	2	
RR [IC 95%]	Reference	2.44[0.21;28.63]	2.53[0.22;28.70]	2.33[0.29;18.51]	
Cancers de la prostate³					2.46[NE;36.05]
Nombre de décès	6	1	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.17[0.13;10.30]	3.44[0.64;18.54]	1.44[0.26;7.91]	
Cancers lymphohématopoïétiques⁰					0.21[NE;14.84]
Nombre de décès	10	0	0	2	
RR [IC 95%]	Reference	-	-	0.99[0.21;4.61]	
Maladies du système digestif¹					2.67[NE;17.16]
Nombre de décès	13	2	0	4	
RR [IC 95%]	Reference	0.88[0.19;3.95]	-	1.38[0.41;4.60]	
Maladies du système circulatoire¹					-0.76[NE;2.64]
Nombre de décès	59	9	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.91[0.45;1.85]	0.19[0.03;1.37]	0.79[0.40;1.55]	
Maladies du système circulatoire²					-0.91[NE;2.55]
Nombre de décès	37	8	1	7	
RR [IC 95%]	Reference	1.42[0.65;3.10]	0.38[0.05;2.83]	0.71[0.30;1.65]	
Maladies du système circulatoire³					-0.90[NE;2.38]
Nombre de décès	53	8	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.83[0.39;1.78]	0.20[0.03;1.44]	0.72[0.36;1.43]	
Maladies du système circulatoire⁴					NC
Nombre de décès	19	3	0	4	
RR [IC 95%]	Reference	0.90[0.25;3.19]	-	0.59[0.18;1.87]	
Maladies du système circulatoire⁵					-0.36[NE;3.00]
Nombre de décès	59	9	1	11	
RR [IC 95%]	Reference	0.80[0.39;1.64]	0.18[0.02;1.32]	0.75[0.38;1.48]	
Maladies du système circulatoire⁶					NC
Nombre de décès	14	3	0	2	
RR [IC 95%]	Reference	0.85[0.18;3.72]	-	0.37[0.07;1.90]	

	< 3 mGy [§]	≥ 3 and < 6 mGy [§]	≥ 6 and < 9 mGy [§]	≥ 9 mGy [§]	ERR /mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					-0.02[NE;0.006]
Nombre de décès	36	4	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.11[0.39;3.14]	1.19[0.28;5.00]	0.44[0.10;1.88]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					NC
Nombre de décès	27	4	2	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.40[0.48;4.06]	1.35[0.32;5.80]	0.41[0.09;1.78]	

⁰ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance.

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

[§]Dose absorbée au foie

[§]Dose absorbée au poumon

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 12A : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 1 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%# (lag de 15 ans)

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					1.19[-0.25;3.45]
Nombre de décès	124	57	12	5	
RR [IC 95%]	Reference	1.09[0.78;1.53]	1.30[0.70;2.41]	2.24[0.90;5.58]	
Tous cancers solides¹					1.32[-0.18;3.70]
Nombre de décès	116	47	12	5	
RR [IC 95%]	Reference	0.96[0.67;1.38]	1.38[0.74;2.56]	2.36[0.94;5.90]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoire¹					0.29[NE;3.20]
Nombre de décès	65	25	7	1	
RR [IC 95%]	Reference	0.91[0.55;1.49]	1.37[0.61;3.10]	0.79[0.11;5.81]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					2.00[NE;7.15]
Nombre de décès	35	16	3	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.97[0.52;1.82]	1.06[0.32;3.55]	4.23[1.26;14.20]	
Cancers du colon¹					NC
Nombre de décès	13	5	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.71[0.24;2.14]	—	—	
Cancers du pancréas¹					NC
Nombre de décès	6	4	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	2.74[0.53;14.22]	—	—	
Cancers de la prostate¹					3.60[NE;17.15]
Nombre de décès	9	3	3	1	
RR [IC 95%]	Reference	0.54[0.14;2.08]	2.84[0.72;11.27]	4.06[0.48;34.25]	
Cancers lymphohématopoïétiques¹					NC
Nombre de décès	7	13	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	2.80[1.10;7.13]	—	—	
Maladies du système respiratoire¹					NC
Nombre de décès	12	4	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.72[0.22;2.34]	—	—	
Maladies du système digestif¹					NC
Nombre de décès	10	5	0	0	
RR [IC 95%]	Reference	1.07[0.33;3.43]	—	—	
Maladies du système circulatoire¹					NC
Nombre de décès	65	23	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.81[0.49;1.34]	0.59[0.18;1.93]	—	
Maladies ischémiques du myocarde¹					NC
Nombre de décès	26	8	1	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.81[0.35;1.87]	0.56[0.07;4.28]	—	
Maladies cérébrovasculaires¹					-0.61[NE;9.20]
Nombre de décès	15	6	1	0	
RR [IC 95%]	Référence	1.12[0.41;3.05]	1.33[0.16;10.87]	—	

¹Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) excepté pour les cancers lymphohématopoïétiques non ajusté sur le SES.

Délai de latence de 5 ans pour les cancers lymphohématopoïétiques et de 15 ans pour les autres causes de décès.

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 12B : Associations entre la dose externe et la mortalité dans le sous-groupe 2 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose externe cumulée et excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy de dose externe cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%# (lag de 15 ans)

Causes de décès	Non-exposés	> 0 et ≤ 25 mGy	> 25 et ≤ 50 mGy	> 50 mGy	ERR /100 mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					1.88[NE;7.29]
Nombre de décès	31	12	2	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.83[0.41;1.68]	0.83[0.19;3.59]	4.57[1.35;15.46]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					1.67[NE;7.33]
Nombre de décès	22	9	2	3	
RR [IC 95%]	Reference	0.68[0.30;1.53]	0.84[0.19;3.73]	3.47[0.96;12.53]	
Cancers de la prostate¹					2.26 [NE;13.41]
Nombre de décès	9	2	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	0.33[0.07;1.57]	1.86[0.38;9.17]	4.11[0.48;34.76]	
Cancers de la prostate²					4.36[NE;29.3]
Nombre de décès	4	1	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	0.21[0.02;1.96]	2.56[0.41;16.16]	3.45[0.33;35.56]	
Cancers de la prostate³					1.91[NE;12.74]
Nombre de décès	9	2	2	1	
RR [IC 95%]	Reference	0.33[0.07;1.58]	1.80[0.36;9.01]	4.48[0.50;40.40]	
Maladies du système circulatoire¹					NC
Nombre de décès	57	19	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.76[0.44;1.31]	0.70[0.21;2.29]	—	
Maladies du système circulatoire²					NC
Nombre de décès	31	12	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.75[0.36;1.56]	0.99[0.28;3.46]	—	
Maladies du système circulatoire³					NC
Nombre de décès	52	16	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.72[0.40;1.32]	0.69[0.21;2.29]	—	
Maladies du système circulatoire⁴					NC
Nombre de décès	41	18	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.79[0.44;1.44]	0.75[0.22;2.55]	—	
Maladies du système circulatoire⁵					NC
Nombre de décès	55	19	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.77[0.44;1.33]	0.75[0.23;2.49]	—	
Maladies du système circulatoire⁶					-0.16[NE;6.97]
Nombre de décès	26	8	3	0	
RR [IC 95%]	Reference	0.78[0.29;2.10]	1.52[0.35;6.69]	—	

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

#Un délai de latence de 15 ans pour toutes les causes de décès

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 12C : Associations entre la dose interne et la mortalité dans le sous-groupe 3 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%# (lag de 15 ans)

Causes de décès	< 0,005 mGy ^{&}	≥0,005 and <0,04 mGy ^{&}	≥ 0,04 and < 0,07 mGy ^{&}	≥ 0,07 mGy ^{&}	ERR /mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					
Nombre de décès	124	18	11	9	-2.55[-4.06;0.30]
RR [IC 95%]	Reference	0.94[0.57;1.55]	1.40[0.75;2.63]	0.53[0.26;1.07]	
Tous cancers solides¹					
Nombre de décès	114	17	11	8	-2.62[-4.13;0.38]
RR [IC 95%]	Reference	0.97[0.58;1.63]	1.53[0.82;2.89]	0.52[0.25;1.09]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoires¹					
Nombre de décès	62	11	8	4	-3.67[NE;0.55]
RR [IC 95%]	Reference	1.23[0.64;2.38]	2.11[0.99;4.51]	0.49[0.17;1.39]	
Cancers du colon¹					
Nombre de décès	7	1	2	1	-2.14 [NE;61]
RR [IC 95%]	Reference	1.06[0.12;9.04]	5.19[0.96;28.13]	1.41[0.15;13.28]	
Cancers de la prostate¹					
Nombre de décès	6	2	2	1	0.39[NE;33.46]
RR [IC 95%]	Reference	2.08[0.40;10.81]	4.48[0.87;23.06]	0.88[0.10;7.86]	
Cancers de la prostate²					
Nombre de décès	2	1	2	1	2.51[NE;123.8]
RR [IC 95%]	Reference	1.77[0.16;19.63]	7.46[1.00;55.69]	1.37[0.11;16.78]	
Cancers de la prostate³					
Nombre de décès	6	2	2	1	2.89[NE;53]
RR [IC 95%]	Reference	2.11[0.40;11.09]	5.39[1.02;28.62]	0.95[0.10;8.70]	
Cancers lymphohématopoïétiques⁰					
Nombre de décès	10	0	0	2	0.21[NE;14.84]
RR [IC 95%]	Reference	-	-	0.99[0.21;4.61]	
Maladies du système digestif¹					
Nombre de décès	14	1	1	3	4.91[NE;30.77]
RR [IC 95%]	Reference	0.41[0.05;3.16]	1.31[0.16;10.45]	1.77[0.46;6.91]	
Maladies du système circulatoire¹					
Nombre de décès	64	5	2	9	-0.59[-3.45;4.70]
RR [IC 95%]	Reference	0.47[0.19;1.17]	0.51[0.12;2.10]	0.89[0.43;1.88]	
Maladies du système circulatoire²					
Nombre de décès	42	4	1	6	-0.91[NE;4.40]
RR [IC 95%]	Reference	0.64[0.23;1.82]	0.38[0.05;2.82]	0.78[0.32;1.94]	
Maladies du système circulatoire³					
Nombre de décès	57	5	2	9	-0.86[NE;4.24]
RR [IC 95%]	Reference	0.50[0.20;1.26]	0.51[0.12;2.13]	0.82[0.38;1.74]	
Maladies du système circulatoire⁴					
Nombre de décès	21	1	1	3	-2.58[-2.98;9.08]
RR [IC 95%]	Reference	0.27[0.04;2.09]	0.59[0.08;4.60]	0.73[0.20;2.68]	
Maladies du système circulatoire⁵					
Nombre de décès	64	5	2	9	-0.44[NE;4.7]
RR [IC 95%]	Reference	0.42[0.17;1.07]	0.51[0.12;2.11]	0.86[0.41;1.80]	
Maladies du système circulatoire⁶					
Nombre de décès	16	1	1	1	NC
RR [IC 95%]	Reference	0.35[0.06;4.79]	1.36[0.14;12.68]	0.24[0.03;2.14]	

	< 3 mGy [§]	≥ 3 and < 6 mGy [§]	≥ 6 and < 9 mGy [§]	≥ 9 mGy [§]	ERR /mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					-0.01[NE;0.02]
Nombre de décès	37	4	1	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.29[0.44;3.68]	0.70[0.09;5.22]	0.57[0.13;2.43]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					NC
Nombre de décès	28	4	1	2	
RR [IC 95%]	Reference	1.55[0.54;4.51]	0.69[0.09;5.22]	0.52[0.12;2.32]	

⁰ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance.

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

[#] Délai de latence de 5 ans pour les cancers lymphohématopoïétiques et de 15 ans pour les autres causes de décès

[§]Dose absorbée au foie

[§]Dose absorbée au poumon

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 13 : Associations entre la dose interne (scénario maximum) et la mortalité dans le sous-groupe 3 de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%#(lag de 10 ans)

Causes de décès	< 0,005 mGy ^{&}	≥0,005 and <0,04 mGy ^{&}	≥ 0,04 and < 0,07 mGy ^{&}	≥ 0,07 mGy ^{&}	ERR /mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					
Nombre de décès	59	42	21	37	-1.10[-2.19;0.59]
RR [IC 95%]	Reference	0.93[0.61;1.42]	1.14[0.68;1.94]	0.75[0.48;1.19]	
Tous cancers solides¹					
Nombre de décès	53	41	20	34	-1.10[-2.22;0.67]
RR [IC 95%]	Reference	1.03[0.67;1.59]	1.23[0.71;2.11]	0.79[0.49;1.27]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoires¹					
Nombre de décès	25	24	15	20	-0.86[-2.46;2.14]
RR [IC 95%]	Reference	1.57[0.85;2.92]	2.31[1.13;4.70]	1.17[0.59;2.31]	
Cancers du colon¹					
Nombre de décès	3	3	3	1	NC
RR [IC 95%]	Reference	1.20[0.23;6.27]	2.76[0.49;15.64]	0.41[0.04;4.45]	
Cancers de la prostate¹					
Nombre de décès	2	3	3	3	-2.53[NE;7.64]
RR [IC 95%]	Reference	1.49[0.24;9.35]	2.85[0.43;18.74]	1.11 [0.16;7.59]	
Cancers de la prostate²					
Nombre de décès	1	2	1	2	NC
RR [IC 95%]	Reference	1.36[0.12;15.37]	0.97[0.06;17.28]	0.68[0.06;7.87]	
Cancers de la prostate³					
Nombre de décès	2	3	3	3	-0.62[NE;18.11]
RR [IC 95%]	Reference	1.48[0.23;9.47]	2.68[0.39;18.50]	1.32[0.18;9.55]	
Cancers lymphohématopoïétiques⁰					
Nombre de décès	6	2	0	4	-0.19[NE;9.62]
RR [IC 95%]	Reference	0.40[0.08;2.01]	—	0.63[0.17;2.26]	
Maladies du système digestif¹					
Nombre de décès	3	5	1	7	5.59[-1.41;37.98]
RR [IC 95%]	Reference	2.36[0.54;10.23]	1.26[0.13;12.52]	3.14[0.72;13.73]	
Maladies du système circulatoire¹					
Nombre de décès	24	27	6	18	-1.40[NE;1.23]
RR [IC 95%]	Reference	1.36[0.77;2.42]	0.73[0.29;1.83]	0.79[0.40;1.56]	
Maladies du système circulatoire²					
Nombre de décès	17	18	5	12	-1.44[-1.58;1.33]
RR [IC 95%]	Reference	1.56[0.77;3.17]	1.01[0.35;2.85]	0.77[0.34;1.74]	
Maladies du système circulatoire³					
Nombre de décès	19	25	6	18	-0.93[NE;2.12]
RR [IC 95%]	Reference	1.34[0.72;2.49]	0.79[0.30;2.06]	0.86[0.42;1.76]	
Maladies du système circulatoire⁴					
Nombre de décès	12	5	2	6	NC
RR [IC 95%]	Reference	0.59[0.19;1.78]	0.49[0.10;2.38]	0.49[0.16;1.51]	
Maladies du système circulatoire⁵					
Nombre de décès	24	27	6	18	-1.02[NE;1.60]
RR [IC 95%]	Reference	1.43[0.80;2.56]	0.74[0.29;1.87]	0.77[0.39;1.52]	
Maladies du système circulatoire⁶					
Nombre de décès	9	4	2	3	NC
RR [IC 95%]	Reference	0.35[0.07;1.87]	1.74[0.21;14.20]	0.41[0.08;1.96]	

	< 3 mGy [§]	≥ 3 and < 6 mGy [§]	≥ 6 and < 9 mGy [§]	≥ 9 mGy [§]	ERR /mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					
Nombre de décès	28	6	1	9	-0.004[-0.01;0.02]
RR [IC 95%]	Reference	0.93[0.38;2.29]	0.38[0.05;2.81]	0.79[0.36;1.72]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					
Nombre de décès	22	6	1	6	-0.01[NE;0.004]
RR [IC 95%]	Reference	1.03[0.41;2.63]	0.45[0.06;3.39]	0.49[0.19;1.27]	

⁰ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance.

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

[#] Délai de latence de 5 ans pour les cancers lymphohématopoïétiques et de 10 ans pour les autres causes de décès

[§]Dose absorbée au foie

[§]Dose absorbée au poumon

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 14 : Associations entre la dose interne et la mortalité dans le sous-groupe 3bis de la cohorte TRACY: Risque relatif (RR) par catégorie de dose interne cumulée et excès de risque relatif (ERR) par mGy de dose interne cumulée selon un modèle linéaire, et leur intervalle de confiance (IC) à 95%# (lag de 10 ans)

Causes de décès	< 0,005 mGy ^{&}	≥0,005 and <0,04 mGy ^{&}	≥ 0,04 and < 0,07 mGy ^{&}	≥ 0,07 mGy ^{&}	ERR /mGy [IC 95%]
Tous cancers¹					
Nombre de décès	159	37	21	50	-0,13[-1,33;1,51]
RR [IC 95%]	Reference	1,11[0,77;1,60]	1,41[0,89;2,23]	1,00[0,72;1,41]	
Tous cancers solides¹					
Nombre de décès	147	36	20	43	-0,39[-1,57;1,25]
RR [IC 95%]	Reference	1,19[0,82;1,72]	1,45[0,90;2,34]	0,94[0,66;1,35]	
Cancers solides sans les cancers du système respiratoires¹					
Nombre de décès	83	20	11	19	-1,23[-2,46;0,75]
RR [IC 95%]	Reference	1,21[0,74;2,01]	1,46[0,77;2,77]	0,76[0,45;1,28]	
Cancers du colon¹					
Nombre de décès	10	3	2	3	-0,53[NE;9,57]
RR [IC 95%]	Reference	1,70[0,46;6,31]	2,10[0,44;10,00]	1,07[0,27;4,23]	
Cancers de la prostate¹					
Nombre de décès	13	2	3	3	-1,24[NE;4,38]
RR [IC 95%]	Reference	0,70[0,16;3,13]	2,23[0,62;8,11]	0,60[0,16;2,22]	
Cancers de la prostate²					
Nombre de décès	6	1	2	3	0,08[NE;9,60]
RR [IC 95%]	Reference	0,54[0,06;4,55]	2,04[0,40;10,23]	0,86[0,20;3,66]	
Cancers de la prostate³					
Nombre de décès	13	2	3	3	0,03[NE;6,37]
RR [IC 95%]	Reference	0,76[0,17;3,44]	2,65[0,71;9,95]	0,63[0,17;2,37]	
Cancers lymphohématopoïétiques⁰					
Nombre de décès	12	1	0	7	4,97[-0,58;18,46]
RR [IC 95%]	Reference	0,38[0,05;2,91]	—	2,06[0,82;5,13]	
Maladies du système digestif¹					
Nombre de décès	19	2	1	6	0,28[NE;7,46]
RR [IC 95%]	Reference	0,48[0,11;2,08]	0,58[0,08;4,43]	0,96[0,36;2,57]	
Maladies du système circulatoire¹					
Nombre de décès	101	24	5	34	0,10 [-1,32;2,17]
RR [IC 95%]	Reference	1,11[0,71;1,74]	0,53[0,21;1,30]	1,01[0,67;1,54]	
Maladies du système circulatoire²					
Nombre de décès	60	15	2	26	-0,21[NE;1,94]
RR [IC 95%]	Reference	1,20[0,68;2,15]	0,32[0,08;1,30]	0,98[0,60;1,61]	
Maladies du système circulatoire³					
Nombre de décès	91	23	5	34	0,14[-1,34;2,34]
RR [IC 95%]	Reference	1,15[0,72;1,84]	0,55[0,22;1,37]	1,05[0,68;1,60]	
Maladies du système circulatoire⁴					
Nombre de décès	48	15	1	23	NC
RR [IC 95%]	Reference	0,82[0,44;1,50]	0,14[0,02;1,00]	0,69[0,40;1,19]	
Maladies du système circulatoire⁵					
Nombre de décès	99	23	5	34	-0,02[-1,19;1,86]
RR [IC 95%]	Reference	1,06[0,66;1,68]	0,47[0,19;1,16]	0,93[0,61;1,42]	
Maladies du système circulatoire⁶					
Nombre de décès	31	9	0	20	NC
RR [IC 95%]	Reference	0,82[0,33;2,07]	—	0,78[0,38;1,57]	

	< 3 mGy [§]	≥ 3 and < 6 mGy [§]	≥ 6 and < 9 mGy [§]	≥ 9 mGy [§]	ERR /mGy [IC 95%]
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches¹					0,01[-0,01;0,05]
Nombre de décès	54	11	2	12	
RR [IC 95%]	Reference	1,73[0,90;3,35]	0,55[0,13;2,30]	1,39[0,73;2,64]	
Cancers du poumon, de la trachée et des bronches²					0,006[-0,01;0,05]
Nombre de décès	37	9	2	11	
RR [IC 95%]	Reference	1,88[0,90;3,94]	0,60[0,14;2,52]	1,33[0,66;2,69]	

⁰ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance.

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES).

² Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et le statut tabagique.

³ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice de masse corporelle (IMC).

⁴ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et l'indice glycémique (IG).

⁵ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES) et la pression artérielle (PA).

⁶ Ajusté sur le sexe, l'âge, l'année de naissance, le statut socio-économique (SES), PA, IMC, le statut tabagique et IG.

[#] Délai de latence de 5 ans pour les cancers lymphohématopoïétiques et de 10 ans pour les autres causes de décès

[§]Dose absorbée au foie

[§]Dose absorbée au poumon

'NC' indique que le modèle n'a pas convergé; 'NE' indique que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'a pas pu être calculé car elle se trouve à la limite de l'espace des paramètres (-1/maximum dose).

Annexe 15 : Associations entre les facteurs de risques autres que rayonnements ionisants et mortalité dans le sous ensemble de la cohorte TRACY : Risques Relatifs (RR) et leur intervalle de confiance (IC) à 95%

Variables	Tous cancers		Cancers du poumon, de la trachée et des bronches		Maladies du système circulatoire	
	Nombre de décès	RR [IC 95%]	Nombre de décès	RR [IC 95%]	Nombre de décès	RR [IC 95%]
Catégorie socio-professionnelle à l'embauche¹						
Cadres supérieurs	37	Référence	9	Référence	27	Référence
Techniciens supérieurs	74	1,18[0,80;1,76]	15	1,06[0,46;2,42]	30	0,77[0,46;1,30]
Techniciens peu qualifiés et ouvriers	204	1,36[0,96;1,93]	65	1,86[0,92;3,74]	123	1,16[0,76;1,77]
Indice de Masse Corporelle (IMC)¹						
Normal	116	Référence	38	Référence	70	Référence
Maigre	20	1,71[1,06;2,76]	8	2,13[0,99;4,57]	8	1,30[0,62;2,70]
Surpoids	105	1,13[0,87;1,48]	22	0,74[0,43;1,24]	64	1,10[0,78;1,54]
Obésité	25	0,74[0,48;1,15]	11	1,07[0,53;2,06]	18	0,81[0,48;1,37]
Durée d'emploi¹						
≤ 10 ans	103	Référence	24	Référence	58	Référence
> 10 ans	239	0,95[0,75;1,20]	71	1,20[0,76;1,92]	133	0,96[0,70;1,31]
Taux de Glycémie (TG)¹						
Normal	173	Référence	43	Référence	105	Référence
Haut	36	1,32[0,92;1,90]	12	1,72[0,91;3,27]	17	1,04[0,62;1,73]
Pression artérielle (PA)¹						
Normale	161	Référence	52	Référence	79	Référence
Haute	117	1,27[1,00;1,62]	31	1,00[0,64;1,56]	91	1,93[1,42;2,61]
Statut tabagique¹						
Non-fumeur	38	Référence	4	Référence	33	Référence
Fumeur	151	2,86[1,99;4,10]	58	10,39[3,76;28,70]	78	1,74[1,15;2,64]
Année de naissance²						
≤1938	229	Référence	69	Référence	158	Référence
>1938 et ≤1959	107	0,80[0,61;1,05]	25	0,67[0,39;1,14]	32	0,43[0,27;0,67]
>1959	6	0,57[0,23;1,38]	1	0,38[0,05;3,11]	1	0,12[0,02;0,90]
Sexe³						
Homme	319	Référence	92	Référence	182	Référence
Femme	23	0,65[0,42;0,99]	3	0,30[0,10;0,96]	9	0,47[0,24;0,93]

¹ Ajusté sur le sexe, l'âge et l'année de naissance

² Ajusté sur le sexe et l'âge

³ Ajusté sur l'âge et l'année de naissance

TG: Normal (TG_{max} ≤ 1,26 g/L), Haut (TG_{max} > 1,26 g/L)

IMC: Maigre (IMC < 18,5), Normal (18,5 ≤ IMC < 25), Surpoids (25 ≤ IMC < 30), Obésité (IMC ≥ 30)

PA: Normale (Pression systolique_{max} ≤ 150 mmHg ou Pression diastolique_{max} ≤ 90 mmHg), Haute (Pression systolique_{max} > 150 mmHg ou Pression diastolique_{max} > 90 mmHg)

Titre : Analyse des risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses au sein de cohortes de travailleurs du cycle de l'uranium

Mots clés : contamination interne, uranium, maladies cardiovasculaires, cancers, rayonnements ionisants, incertitudes

Résumé : A ce jour, l'évaluation des risques associés à l'incorporation de radionucléides et l'élaboration des normes de radioprotection en résultant sont principalement basées sur les résultats du suivi épidémiologique de populations exposées aux rayonnements ionisants par voie externe. Les analogies et extrapolations employées dans cette démarche sont entourées d'incertitudes. Afin de pouvoir évaluer la validité des hypothèses retenues dans ce cadre par la Commission Internationale de Protection Radiologique, il est nécessaire de réaliser de nouvelles études épidémiologiques au sein de populations exposées à des émetteurs internes. C'est notamment le cas pour ce qui concerne les expositions à l'uranium, dont les effets sanitaires potentiels demeurent mal caractérisés. Par ailleurs, alors que les effets cancérogènes des radiations ionisantes sont établis et de mieux en mieux caractérisés, l'hypothèse d'un effet de faibles doses de rayonnements ionisants sur le développement de maladies de l'appareil circulatoire a été émise récemment, et demande à être évaluée de manière approfondie.

L'objectif de cette thèse est de contribuer à améliorer la connaissance des effets sanitaires des expositions chroniques à de faibles doses de rayonnements ionisants, en particulier du fait de contamination internes par l'uranium, en support à l'évaluation et si nécessaire à la consolidation des normes internationales de radioprotection.

La thèse s'articule autour de trois axes:

- L'analyse de la mortalité dans une cohorte de 1300 travailleurs d'usines de traitement du minerai d'uranium (F-MILLERS), par comparaison avec la mortalité de la population générale française par calcul de rapports de mortalité standardisés.
- L'analyse de l'association entre la dose (interne et externe) et la mortalité par cancers et maladies cardiovasculaires dans une cohorte de 4000 travailleurs de l'uranium: Analyse statistique classique (fréquentiste) incluant une exploration détaillée de l'impact de potentiels facteurs confondants individuels rarement disponibles dans d'autres cohortes de travailleurs du nucléaire (ex: obésité, tabagisme, tension artérielle).
- Le développement d'une approche hiérarchique bayésienne permettant de tenir compte des incertitudes engendrées par l'estimation de la dose interne à partir de mesures radiotoxicologiques fortement censurées à gauche (i.e., inférieures à un seuil) dans l'estimation de risques sanitaires radio-induits, basée sur cette dose.



Title : Risk analysis of cancerous and non-cancerous diseases in cohorts of uranium workers

Keywords : internal exposure, uranium, circulatory diseases, cancers, ionizing radiation, uncertainties

Abstract: Nowadays, the assessment of the risks associated with the incorporation of radionuclides and the resulting development of radiological protection standards are mainly based on the results of the epidemiological monitoring of populations exposed to external ionizing radiation. The analogies and extrapolations used in this process are surrounded by uncertainties. In order to be able to evaluate the validity of the assumptions adopted in this context by the International Commission on Radiological Protection (ICRP), it is necessary to conduct new epidemiological studies in populations exposed to internal emitters. This is particularly the case for uranium exposures, whose potential health effects remain poorly characterized. Moreover, while the carcinogenic effects of ionizing radiation are established and increasingly well characterized, the hypothesis of an effect of low doses of ionizing radiation on the development of diseases of the circulatory system has been suggested recently, and requires to be evaluated thoroughly.

The aim of this PhD thesis project is to improve the knowledge of the health effects of chronic internal exposure to low doses of ionizing radiation, particularly due to internal contamination by uranium, in support of the evaluation and if necessary to the consolidation of international radiation protection standards.

The PhD thesis project includes three axes:

- Analysis of mortality in a new cohort of 1,300 workers employed by uranium-milling companies, by comparison with the mortality of general French population by computing standardized mortality ratios.
- Analysis of the association between dose (internal and external) and mortality from cancer and cardiovascular diseases in a cohort of 4,000 uranium workers: classical statistical analysis (frequentist) included detailed exploration of the impact of potential confounding factors rarely available in other cohorts of nuclear workers (e.g.: obesity, smoking, blood pressure)
- Development of a Bayesian hierarchical approach allowing to account for uncertainties induced by the estimation of internal dose from radiotoxicological measurement that are strongly left-censored (i.e., lower than a threshold) in radiation-induced risk estimates, based on this dose.

