

Programme de recherche
(STREP) coordonné par le LEPID et
activité expertise à la CIPR, C1

Thème
Risque de cancer et autres
maladies après exposition
chronique à des émetteurs alpha

Margot Tirmarche
IRSN
DRPH/SRBE/LEPID



Contract for:

SPECIFIC TARGETED RESEARCH OR INNOVATION PROJECT

Project acronym: CHRONIC RAD EPID

Project full title:

Quantification of cancer and non-cancer risks
associated with multiple chronic radiation exposures:
Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment

Contract no.: 516483 (FI6R)

Négocié pendant l'année 2004, remise de l'annexe scientifique: 28 janvier 2005

Démarrage du contrat : **Le premier jour du mois suivant la signature du contrat par la commission**
=> **Premier juillet 2005**, pour durée de 3 ans

Chronic Rad Epid : regroupe 18 partenaires venant de 9 pays

Work-Package		WP Leadership
WP1	Cohorts of uranium miners	IRSN (D. Laurier)
WP2	Indoor radon studies	CR-UK (S. Darby)
WP3	Nested case-control studies of lung cancer and leukaemia among nuclear industry workers	IARC (E. Cardis)
WP4	Cohorts of nuclear workers with internal exposure	WSC (K. Binks)
WP5	Organ dose	USALZ (W. Hofmann)
WP6	Integration of results	HPA(ex-NRPB)(C.Muirhead)
WP7	General management	IRSN (G. Monchaux)

Kick-off meeting : début juillet 2005 : changement de l'acronyme en *Alpha-Risk*

Alpha-risk : objectifs scientifiques

Etude des risques à long terme après exposition aux rayonnements alpha, avec prise en compte d'autres expositions

1. Radon et descendants + irradiation externe + poussières d'uranium + consommation tabagique (mineurs et population générale)
2. Uranium (durant la vie professionnelle des travailleurs du nucléaire) + autres expositions professionnelles (irradiation externe, produits chimiques + tabac)

- ⇒ Etudes épidémiologiques analytiques
- ⇒ Calcul de la dose à différents organes
- ⇒ Evaluation du risque : transpositions de données observées en milieu professionnel à d'autres populations

Alpha-risk

forte puissance d'analyse, car suite logique de programmes déjà lancés durant le 4^e et 5^e PCRD et coordonnés par LEPID

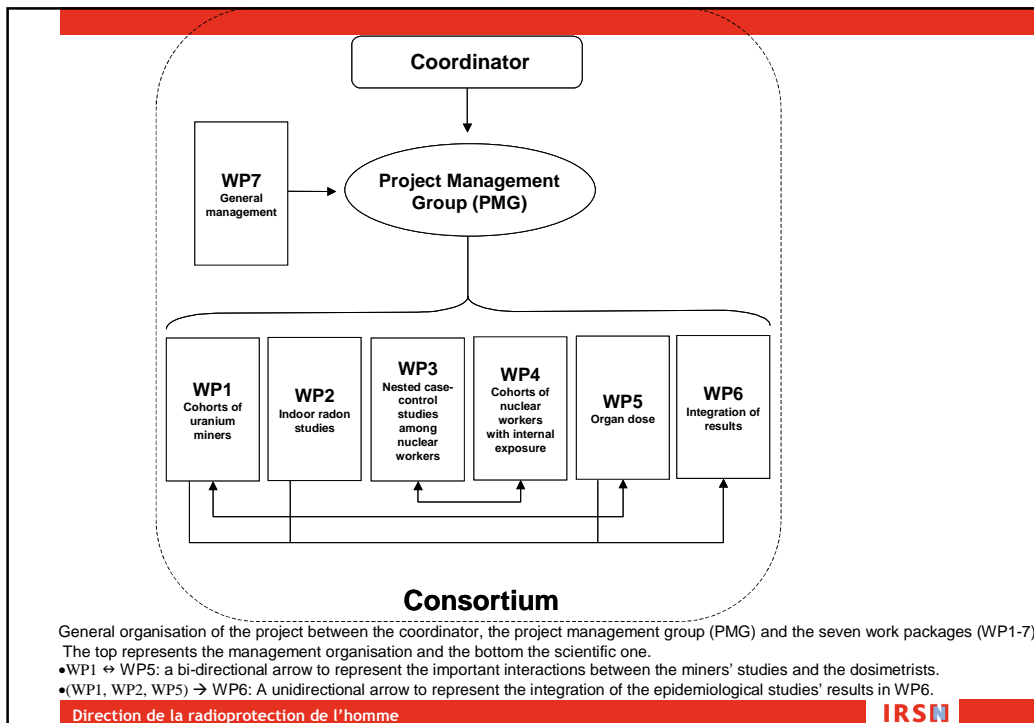
1. **Analyse conjointe des données des mineurs français, tchèques et allemands (plus de 20 000 mineurs ayant une dosimétrie individuelle)**
 - a. Étude de la relation dose-effet radon-cancer du poumon, des variables dépendant du temps (facteurs modifiant de cette relation)
 - b. Étude des risques autres que cancer du poumon
 - c. Chez fumeurs et non-fumeurs

2. **Analyse conjointe des données des études cas-témoins en population générale**
 - a. Analyse conjointe des données européennes (7000 cancers du poumon) et des données d'Amérique du Nord, et de Chine (5000 cas de cancer du poumon)
 - b. Analyse plus précise en fonction du comportement tabagique
 - c. Contribution à l'expertise de l'OMS

Alpha-risk :

Suite des études sur les travailleurs du nucléaire

1. **Sélection des sous-cohortes ayant une « possible » contamination interne**
2. **Collection et validation des données d'exposition interne**
 - protocole commun dans tous les pays:
 - Etude de cohorte:
 - Etude nouvelle en France,
 - première étape : définir le périmètre de recrutement et la qualité et source des données à recueillir ;
 - période d'inclusion est fonction de la qualité des données disponibles
 - Étude parallèle en Grande-Bretagne
 - Etude cas-témoins :
 - complémentaire à la large étude internationale coordonnée par le CIRC, meilleure compréhension du risque cancer du poumon, et leucémies
3. **Collaboration avec de nombreux experts en dosimétrie interne ainsi qu'avec les médecins du travail, laboratoires de radiotoxicologie,**
 - estimation rétrospective de la dose cumulée
 - via une approche matrice emploi-exposition et via les fichiers existants



<http://www.alpha-risk.org>

Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures :
Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment

α RISK

ENTER

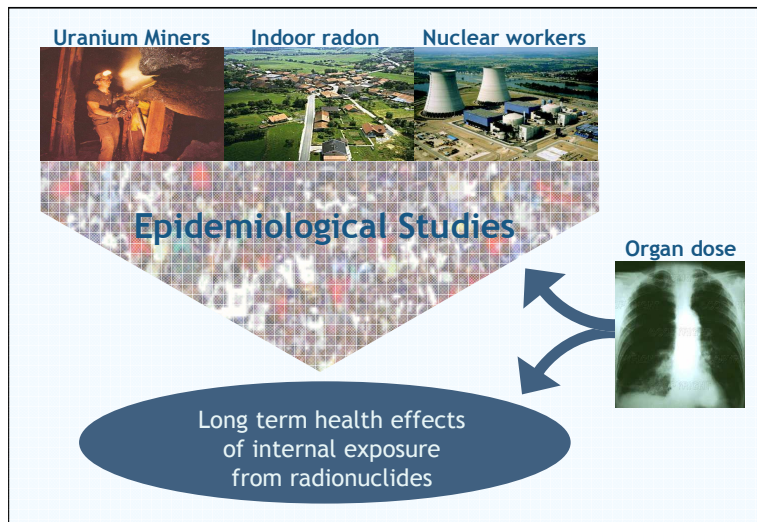
IRSN Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire	Bfs Büro für Strahlenschutz	NRPI National Radiation Protection Institute
CR-UK Cancer Research UK	IARC International Agency for Research on Cancer	WSC Westlakes Scientific Consulting Ltd
AWE AWE Plc	HPA, CRCE-RPD Health Protection Agency	USAZS Universität Salzburg
GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH	RIVM National Institute for Public Health and the Environment	ISS Istituto Superiore di Sanità
BauA Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	CAATS Centre d'Assurance de qualité des Applications Technologiques dans le domaine de la santé	UKAEA The United Kingdom Atomic Energy Authority
SCK-CEN Studiecentrum voor Kernenergie Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire	UOttawa University of Ottawa	RWE RWE NUKEM LIMITED

Specific Targeted Research Project in the 6th Framework Programme of the European Commission

Direction de la radioprotection de l'homme **IRSN**



Organisation



Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

The Alpha-risk European project



FP6

Main research topic: Epidemiological studies of exposed populations (excluding the Southern Urals)
RAD PROT-2004-3.3.1.1-2: Quantification of risks associated with low and protracted exposures



Alpha-Risk : Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures:

Ultimate aims :

- 1 : comparison of risk estimates from various populations exposed to different alpha emitters (mainly through inhalation)
- 2: Expression of risk per organ dose (energy deposition coming from different sources)
- 3 : Adjustment on co-factors that may influence the dose-response relationship (occupational co-factors, life style...)

Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

European research project on chronic radiation exposure

Cohort or case-control studies : Exposure = individual exposure information



Chronic exposures => cumulated over time : registration on daily, weekly, annual level

Multiple exposure

*ex: occupational external exposure (measured by individual dosimeter)
and environmental exposure to alpha emitters (measurements of radon gas
and decay products in mining atmosphere)*

Internal contamination :

Suppose to define a target organ,
To study metabolism (transfer, clearance) after ingestion,
inhalation....

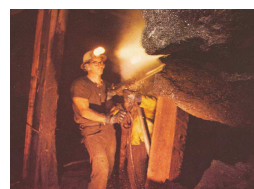
Local irradiation : on cellular or tissue level

Dose rate effect : hypothesis on possible reparation of cellular
damage between two "hits" on cellular DNA ?

In epidemiology : analysis by taking in account windows, time since
exposure, and by applying hypothesis on mechanistic modelling



WP1 Uranium miners studies



→ New data

Cohorts of uranium miners in France,
the Czech Republic and Germany
(more than 40,000 individuals)

Nested case-control studies (tobacco, lung cancer and leukemia risk)

Good quality reconstruction of multiple exposures (radon, gamma, ore dust)

→ Joint analysis :

High statistical power

Dosimetric input : models to *express total cumulated "annual" individual exposure*

→ Consideration of measurement errors and uncertainty



WP2 Indoor radon studies



- ➔ **Data aiming to a joint analysis**
 - Case-control studies in Europe
(more than 7,000 cases and 14,000 controls)
 - Case-control studies in North-America and China
(more than 5,000 cases and 7,000 controls)
 - Detailed information on smoking history

- ➔ **Exposure :**

Cases and controls of the same country have been measured through the same approach
Measurement of past exposure by identifying various homes over the last 30 years



Results : lung cancer risk associated to indoor radon exposure

- direct evidence of radon risk among non smokers
- Possibility to consider random uncertainties



WP3 Nested case-control studies WP4 cohort studies among nuclear industry workers



Approach and Methodology : description of indicators of internal exposure to Uranium or Plutonium

- ➔ Through a job-matrix approach : characterisation of the most exposed jobs
- ➔ Through reconstruction of internal exposures on individual and annual level,
 - Needs discussion of available data over time, quality of data, consideration of measurement errors and uncertainty
- ➔ "Window of available exposure" to be defined : will influence the final protocol

With the committee of dosimetrists we can define the most appropriate approach, able to define those factors that may influence uncertainty of exposure

Bilan au « midterm report » mi-février 2007

WP1-WP2 :

- a. Risque cancer du poumon :
 - analyses conjointes faisables,
 - mineurs : K-T et cohortes, rôle important du LEPID
 - Radon domestique: analyse conjointe
 - calcul dose à l'organe bien avancée,
 - prise en compte de facteurs autres que radon et descendants ;
- b. Risque autres cancers, leucémies,
- c. Risque maladies non-cancéreuses

WP3-WP4: retard possible, à évaluer précisément au bilan 2 ans

WP5-WP6: pas de problème, réorganisation du WP6

Résultats récents

1. Etude sur mineurs
2. Radon habitat
3. Bilan expo travailleurs

Radon, tabac et cancer du poumon

Etude cas-témoins nichée dans la cohorte des mineurs d'uranium français
(Leuraud et al. *Health Phys* 2007)

Méthodes :

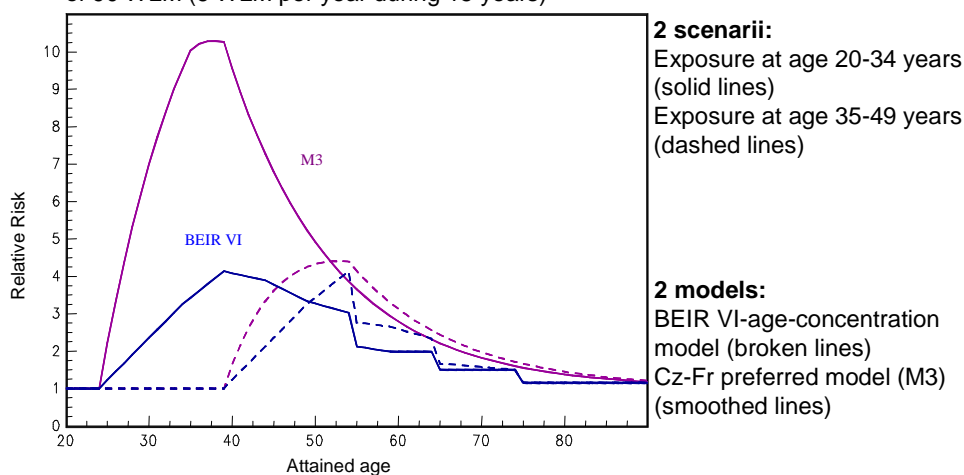
- 100 cas-500 témoins
- Recherche des données sur la consommation tabagique :
 - Dossiers médicaux
 - Fiches individuelles « tabac »
 - Questionnaires

Résultats :

- Pourcentage de donnée récoltées : 62 cas (62%) / 320 témoins (64%)
- Association radon - cancer du poumon persiste après prise en compte du statut tabagique
- Coefficient de risque (ERR/WLM) similaire à celui obtenu sur l'ensemble de la cohorte

The Czech-French joint study: effect of time and age

Relative lung cancer risk of lung cancer associated to a radon cumulated exposure of 90 WLM (6 WLM per year during 15 years)



European case-control studies of residential radon and lung cancer

Study	Number of subjects with lung cancer	Number of control subjects
Austria	183	188
Czech Republic	171	713
Finland: nationwide	881	1435
Finland: south	160	328
France	571	1209
Germany: Eastern	945	1516
German: Western	1323	2146
Italy	384	405
Spain	156	235
Sweden: nationwide	960	2045
Sweden: never-smokers	258	487
Sweden: Stockholm	196	375
United Kingdom	960	3126

Total number of subjects

7148

14,208

Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

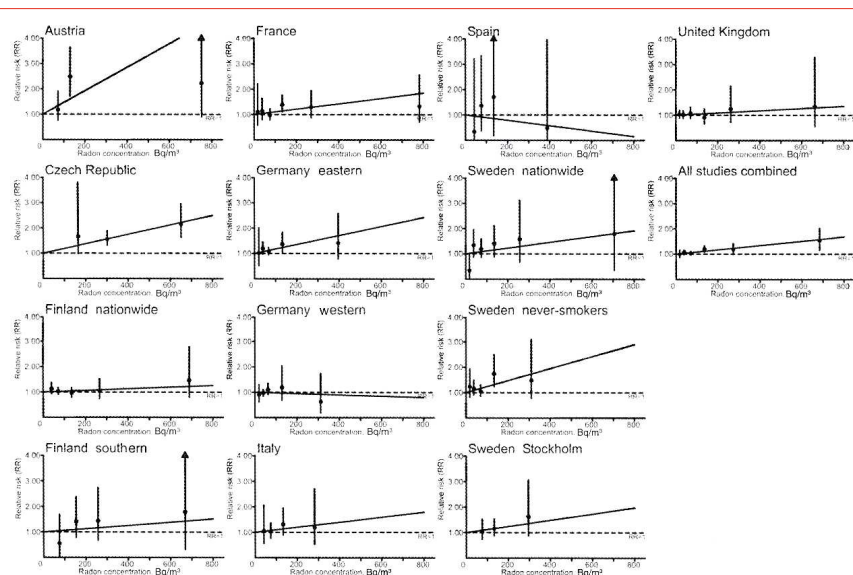


Figure D1. Relative risks, 95% confidence intervals (95% CI), and estimated linear relationships for lung cancer risk and the observed radon concentration by study. Radon concentrations and stratification as in figure 2 in the main text. Categories with fewer than 30 persons and categories 400–799 Bq/m³ and ≥800 Bq/m³ combined. The baseline is 0 Bq/m³.

Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

Joint European study : Protocol and results

• Protocol

- 13 studies / 9 countries :
- Standardized protocol, same inclusion criteria, common questionnaire, reconstruction of exposure over last 35 years, inter-comparison of methods of measurements, 7 148 cas / 14 208 témoins

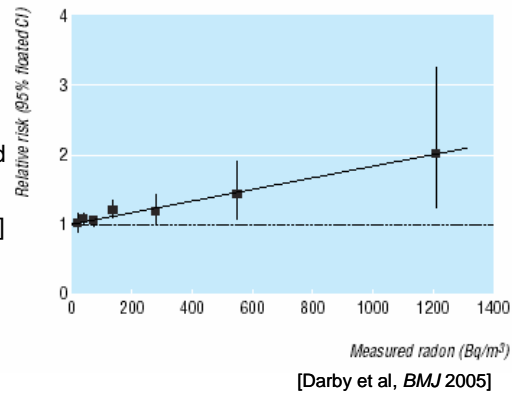
• Results : linear dose-response relationship

➡ Clear evidence of association: Lung cancer risk is increasing with cumulated radon exposure.

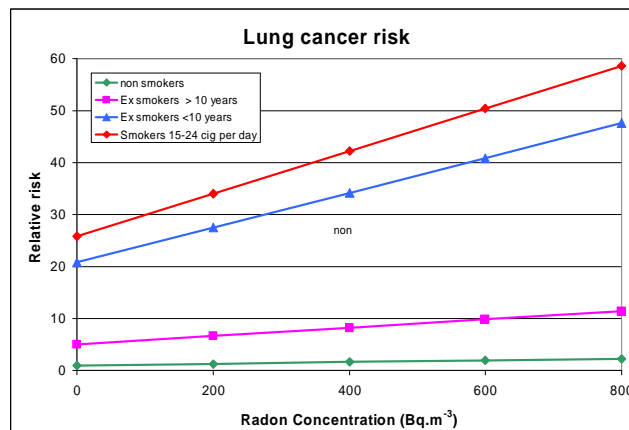
RR = 1,08 for 100 Bq/m³ [1,03 – 1,16]

➡ Significant relationship if limited to those exposed =< 200 Bq/m³

Significant increase for nonsmokers



Joint European analysis



WP3 et WP4 : approches complémentaires

1. WP3 : bilan récent de la mortalité des travailleurs du nucléaire en France : environ 60 cancers du poumon et 10 leucémies (depuis 1968) appariés avec deux témoins feront partie de l'étude

2. WP4 : étude sur Pierrelatte :

a. info administrative

b. Info expo passée :

- il n'existe pas de fichier recensant l'ensemble de l'historique d'exposition interne alpha (Ur) ? Ex-SHI , fichier médical
- a partir de fiches de postes, matrice emploi-exposition
- Relation dose - effet possible ?

3. Accord Cnil et information auprès des différents partenaires

Uranium and Plutonium: Summary of the Literature since 1999 (E. Dupree)

6 cohorts and 2 case-control studies where internal radiation exposure was considered

Uranium

- CEA (Baysson, 2000)
- Y-12 (Richardson, 2006)

Plutonium

- Sellafield (Omar, 1999; McGeoghegan, 2003)
- UK AEA (Atkinson, 2004)
- Rocky Flats (Brown, 2004)

Alpha Emitters

- Rocketdyne (Ritz, 2000; Boice 2006)

CIPR Task Group TG N° 64 Cancer risk from alpha emitters

Ce TG a pour mission :

- De présenter non seulement des résultats récents sur le risque radon (résultats postérieurs à ceux publiés dans le BEIR VI),
- Mais de considérer également les effets à long terme des autres émetteurs alpha.

Ce TG ne s'intéressera pas aux autres contaminations internes, afin d'éviter que le sujet à traiter ne soit trop vaste.

Le plan de travail est le suivant :

Durant les deux premières années, il y aura avant tout collecte des données épidémiologiques (et biologiques si pertinentes pour la discussion des mécanismes d'action)

Une période supplémentaire de 2 ans sera considérée plus tard : elle intégrera l'analyse des données collectées durant la première période, et les conclusions à tirer au regard des coefficients de risque calculés pour les différentes maladies (notamment cancer) considérées.

Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

CIPR Task Group TG N° 64 Cancer risk from alpha emitters

Chairman :

Margot Tirmarche , IRSN, France

Other Full Members:

Maria Blettner, University of Mainz, Germany, Committee 1 member;

Betsy Ellis, Oak Ridge Assoc Universities, USA;

Natasha Shilnikova, Mikhail Sokolnikov, SUBI Mayak, Russia;

Dominique Laurier, IRSN, France;

John D Harrison, HPA-RP, UK;

François Paquet IRSN, France + Member of Committee 4 (TBN).

Direction de la radioprotection de l'homme

IRSN

CIPR Task Group TG N° 64 Cancer risk from alpha emitters

Corresponding Members:

Bernd Grosche, BFS, Munich, Germany;

Colin Muirhead (ICRP C1 member, HPA, UK)

Zhou Pingkun (ICRP C1 member, IRM, China)

Eric Blanchardon (IRSN, France)

Jay Lubin NCI, USA;

Target dates: Start mid 2006 - End 2008.

Plan for 2 meetings during this period

Deux Meetings

le premier à l' IRSN, Fontenay-aux roses, février 2006
le deuxième à l' Université de Mayence , mars 2007

Présentation de ses propres activités dans le domaine concerné, et des résultats publiés récemment :

- a. Betsy: travailleurs exposés au Pu et à l'Ur
 - Études épidémiologiques publiés à partir des travailleurs suivis aux USA et en GB,
 - R Wakeford est demandé comme consultant afin d'informer Betsy sur les études en cours ou en cours de publication en GB
- b. Nathalia en 2006, puis Mikhael en 2007: suivi des travailleurs en Russie, notamment Mayak
 - Période avant 2000 : référence monographie du CIRC publiée en 2001
- c. Maria: radium and thorotrast
 - Données récentes, peu nombreuses
- d. Dominique: mineurs d'uranium en Europe et dans les autres pays
- e. Margot: Radon dans l'habitat : résultats provenant des analyses conjointes
- f. contributions possibles des « dosimétristes (J. Harrisson, F. Paquet et E. Blanchardon)

Problématique actuelle en radioprotection :

1. Radon : en milieu professionnel et en santé publique :
 - a. gestion par la concentration mesurée,
 - b. par une estimation de la dose cumulée
 - c. Par le cumul des doses (en milieu professionnel)
2. Alpha « descendants du radon », alpha « Pu et Ur » : plusieurs sources d'études du risque
3. Comparaison avec les résultats d'Hiroshima et Nagasaki; les autres populations avec irradiations externes ?