

Etude épidémiologique des travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium. Reconstitution de l'exposition à l'uranium et aux produits chimiques associés.

Journées des thèses IRSN, 1-5 octobre 2007

Irina GUSEVA CANU, 2^{ème} année de thèse

Début de thèse : 3 octobre 2005

Ecole doctorale : « Santé publique : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale », Paris VI

Directrice de thèse : Elisabeth CARDIS, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon

Tuteur IRSN : Margot TIRMARCHE

Laboratoire d'accueil : DRPH/SRBE/Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants

Thèse financée par l'IRSN et AREVA NC

Introduction

L'exposition aux rayonnements ionisants des travailleurs de l'industrie nucléaire peut résulter d'une irradiation externe, d'une irradiation interne ou d'une combinaison des deux composantes. L'irradiation interne est consécutive d'une incorporation des particules radioactives (émettrices du rayonnement alpha), par inhalation, ingestion ou suite à une blessure. Si les effets de l'irradiation externe sont désormais bien explorés grâce à des études épidémiologiques à grande échelle¹, les effets dus à l'incorporation des particules d'uranium et d'autres éléments émetteurs alpha restent encore peu connus². La dose à l'organe due à l'irradiation interne implique la reconstitution de l'exposition aux particules. La non-exhaustivité des données disponibles sur l'historique de l'exposition des travailleurs, l'hétérogénéité des méthodes et indicateurs permettant de mesurer l'exposition, la difficulté d'interprétation des données biologiques individuelles (biomonitoring de l'uranium chez les travailleurs) et des nombreuses hypothèses utilisées pour estimer les doses internes font que les doses ainsi estimées peuvent présenter des erreurs parfois non négligeables^{3, 4}. Par ailleurs, très souvent, l'exposition est multifactorielle, mais d'autres sources d'exposition (produits chimiques, amiante, tabac, alcool) ne sont pas systématiquement prises en compte^{3, 5}. Il est donc difficile de conclure sur le lien entre la mortalité par cancer et l'exposition interne à l'uranium à partir des études épidémiologiques disponibles³.

La présente thèse vise à évaluer le risque de la contamination interne à l'uranium chez un groupe des travailleurs du cycle de combustible nucléaire français. L'Etablissement AREVA NC Pierrelatte est impliqué dans plusieurs étapes du cycle, et ses employés sont inclus dans la population d'étude. L'objectif de cette 2^{ème} année de thèse était de reconstituer de façon rétrospective l'exposition des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte aux différents produits uranifères et aux produits chimiques associés.

Matériel et méthodes

L'exposition des travailleurs a été reconstituée en utilisant l'approche Matrice emplois expositions à 3 dimensions : emploi, exposition et période temporelle, spécifique de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte⁶. La liste des emplois ou postes de travail au cours des différentes périodes de temps, et la liste

des nuisances (produits uranifères et autres produits chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques) auxquels les travailleurs pouvaient être exposés à leur postes de travail, a été défini par les experts. Au total, 22 personnes ayant de bonnes connaissances de l'historique des procédés, des produits utilisés dans l'établissement et leur effets chimio- et radiotoxiques ont été invités dans le comité d'experts pluridisciplinaire composé des ingénieurs de sécurité, agents de radioprotection, chimistes, médecins du travail, toxicologues, dosimétristes et épidémiologistes.

La fréquence d'exposition et la quantité du produit étant en contact avec le travailleur lors de l'exposition, ont été définies comme indices d'exposition. Leurs niveaux ont été estimés sur une échelle relative de 0 à 3 par le comité d'évaluateurs. Les évaluateurs ont été sélectionnés au sein de trois populations : « A »-travailleurs de l'établissement en activité, ayant une ancienneté importante et une bonne connaissance de leur environnement professionnel, « R »-travailleurs de l'établissement retraités et « AR »-travailleurs de l'établissement retraités, membres adhérents de l'association ARGCEA. Le travail d'évaluation a été standardisé grâce au document « Cahier d'évaluation », commun aux 3 populations, précisant l'objectif de l'étude, les conditions de participation (volontariat et anonymat), les instructions pour l'évaluation et la grille d'évaluation à renseigner. Les grilles renseignées par les travailleurs actifs ont été récupérées au sein de l'établissement par les ingénieurs de sécurité, celles renseignées par les travailleurs retraités ont été renvoyées par la poste. L'ensemble des réponses des évaluateurs a été centralisé, saisi et traité statistiquement en appliquant la technique dérivée de la méthode Delphi⁷. Cette technique permet d'examiner statistiquement les distributions des réponses des évaluateurs afin d'obtenir une note fréquence et une note quantité représentative de chaque combinaison poste - période et ceci pour chaque nuisance. Les notes ne pouvant être retenues par cette technique ont été attribuées par les experts. La validation de la matrice finale a été effectuée par les experts à la suite des examens de la cohérence interne de la matrice ainsi que de sa cohérence externe, en rapport avec l'exposition dans d'autres établissements nucléaires comparables. De plus, pour un échantillon représentatif des travailleurs (10% de la population d'étude), les résultats d'exposition issus de la matrice ont été comparés à ceux issus des dossiers médicaux, pris comme source de référence des données d'exposition. Le coefficient de concordance Kappa, la sensibilité et la spécificité de l'évaluation ont été estimés⁸.

Résultats

L'ensemble des nuisances pour lesquelles l'exposition a été évaluée est résumé dans le tableau 1. L'exposition radiologique interne a été déclinée en plusieurs nuisances en fonction de deux critères : 1) la pureté de l'uranium, permettant de distinguer les composés issus de l'uranium naturel et ceux à base d'uranium de retraitement (URT), comportant les traces des produits de fission et 2) la transférabilité dans les tissus biologiques (forte, moyenne, faible) des particules d'uranium, après incorporation. L'évaluation de l'exposition à chacune des 22 nuisances a été effectuée pour les 73 postes de travail génériques (PTG) découpés en 3,2 périodes, en moyenne. Les périodes durant lesquelles l'exposition a été considérée comme stable étaient les suivantes : 1960-1975, 1976-1983, 1984-1995, 1996-2006.

La participation des évaluateurs a été satisfaisante, au total 353 travailleurs ont été inclus dans le comité d'évaluation et ont rendu les grilles d'évaluation exploitables. La répartition des évaluateurs en fonction de leur population source est présentée dans le tableau 2.

Sur l'ensemble des notes attribuées par les évaluateurs lors de la procédure d'évaluation, environ 84 % des notes ont été acceptées à l'issue du premier examen statistique. La répartition détaillée des notes acceptées à chaque étape du traitement statistique est présentée dans le tableau 3.

Tableau 1. Expositions évaluées dans la matrice emplois expositions

N°	Nuisance	Détails
1	Composés issus de l'uranium naturel <u>Groupe 1</u>	1 NU (Nitrate d'uranyle) 2 UF6 (Hexafluorure d'uranium) 3 UF4 (Tetrafluorure d'uranium) 4 Effluents uranifères acides 5 U - TBP (uranium-tributyle phosphate)
2	Composés issus de l'uranium naturel <u>Groupe 2</u>	1 DAU (Diuranate d'ammonium) 2 U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) 3 UO2F2 (Fluorure d'uranyle) 4 UO3 (Trioxyde d'uranium)
3	Composés issus de l'uranium naturel <u>Groupe 3</u>	1 UO2 (Dioxyde d'uranium)
4	Composés de l'uranium de retraitement (URT) <u>Groupe 1</u>	1 NU (Nitrate d'uranyle) 2 UF6 (Hexafluorure d'uranium) 3 UF4 (Tetrafluorure d'uranium) 4 Effluents uranifères acides 5 U - TBP (uranium-tributyle phosphate)
5	Composés de l'uranium de retraitement (URT) <u>Groupe 2</u>	1 DAU (Diuranate d'ammonium) 2 U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) 3 UO2F2 (Fluorure d'uranyle) 4 UO3 (Trioxyde d'uranium) 5 UO4 (Tetraoxyde d'uranium)
6	Composés de l'uranium de retraitement (URT) <u>Groupe 3</u>	1 UO2 (Dioxyde d'uranium)
7	Amiante	1 Flocage, 2 Calorifugeage, 3 Tresses amiantées
8	Fibres céramiques réfractaires	1 FCR, 2 Ceraboard fibres
9	Bain monel	Trioxyde de chrome
10	Trichloroéthylène (TCE)	
11	ClF3	
12	Plomb	Peintures, plaques et poussières
13	Mercuré	
14	Silicagel	Gel de silice grains (contient du dichlorure de cobalt)
15	Carburants	1 Pétrole lampant 2 Fuel domestique 3 Essence super carburant 4 Gas-oils 5 Hydrazine
16	Produits chlorés	1 Perchloroéthylène 2 Chloroforme 3 Dichlorométhane 4 PCB (Pyralène), 5 Baltane (Trichloroéthane)
17	Produits fluorés	1 Acide fluorhydrique 2 Fluor pur 6 Bar 3 Fluorure de potassium 4 Hexafluorure de tungstène
18	Produits azotés	1 Vapeurs nitreuses (Nox) 2 Ammoniac anhydride 3 Acide nitrique
19	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène	
20	Fumées de soudage	
21	Laine de roche, laine de verre	
22	Chaleur	

Tableau 2. Composition du comité d'évaluateurs et taux de participation selon le type d'évaluateurs

Population d'évaluateurs	Nombre de cahiers distribués	Nombre de cahiers renseignés	Taux de participation (%)
A (Travailleurs actifs)	182	182	100
R (Travailleurs retraités)	197	85	43
AR (Travailleurs retraités membres de l'Association)	353	86	25
Total	732	353	56

Tableau 3. Pourcentage des notes acceptables à l'issus du traitement statistique des notes.

Notes	1-er examen		2-nd examen		Total		
	Note	Note	Note	Note	Note	Note	
	Fréquence	Quantité	Fréquence	Quantité	Fréquence	Quantité	
A attribuer	n	5148	5148	813	813		
	%	100	100	100	100		
Acceptées	n	4335	4335	583	583	4918	4919
	%	84,2	84,2	71,7	71,7	95,5	95,6
Rejetées	n	813	813	230	229	230	229
	%	15,8	15,8	28,3	28,2	4,5	4,4

Les notes finales retenues à l'issus du traitement statistique et de l'arbitrage par les experts ont été enregistrées dans la table des indices d'exposition, comme présenté sur la figure 1. Cette table composée de 10672 cellules ainsi que les tables de support -tables des libellées des postes de travail génériques (PTG), des activités liées aux PTG et des libellées des nuisances- ont été enregistrées dans une base des données Microsoft Accès, sous le nom MEE (Matrice Emplois Exposition). Ainsi la matrice peut être consultée et mise à jour par les utilisateurs grâce aux requêtes Accès interactives.

Figure 1. Matrice emplois exposition finale (Extraction de la table des indices d'exposition).

PTG	Période	Unat_1_Freq	Unat_1_Quant	Unat_2_Freq	Unat_2_Quant	Unat_3_Freq	Unat_3_Quant
1_CME2	1966-1976	2	1	0	0	0	0
1_CME2	1976-1986	1	1	0	0	0	0
1_CME2	1986-1996	1	1	0	0	0	0
1_CME2	1996-2006	1	1	1	1	1	1
2_CME3	1966-1976	0	0	0	0	0	0
2_CME3	1976-1986	2	1	0	0	0	0
2_CME3	1986-1996	2	1	0	0	0	0
2_CME3	1996-2006	0	0	2	2	1	1
3_CME4	1966-1976	3	3	1	3	0	0
3_CME4	1976-1986	1	1	1	1	0	0
3_CME4	1986-1996	2	1	0	0	0	0
3_CME4	1996-2006	3	3	3	3	2	1
4_CME5	1966-1976	3	2	3	2	3	2
4_CME5	1976-1986	3	2	3	2	3	2
4_CME5	1986-1996	3	2	3	2	3	2
4_CME5	1996-2006	3	3	3	3	3	3
5-CME6	1966-1976	3	3	0	0	0	0

L'examen de la cohérence interne de la matrice finale, jugée satisfaisante par les experts internes à l'établissement AREVA NC Pierrelatte (ingénieurs de sécurité, responsable de la surveillance produits chimie et amiante et responsable de la radioprotection) a permis de valider la matrice en interne. La comparaison des données d'exposition issues de la matrice aux données issues des dossiers médicaux des travailleurs, utilisées comme données de référence, a permis une validation externe, plus objective. Les résultats de cette validation sont présentés dans le tableau 4. Dans la comparaison des deux sources des données, le degré d'agrément est estimé par la concordance observée et le coefficient Kappa. Selon les critères d'interprétation des valeurs de Kappa proposés par Landis et Koch⁹, en ce qui concerne l'exposition aux produits uranifères, les données de la matrice sont en très bon degré d'agrément avec les données des dossiers médicaux. L'agrément en matière d'exposition aux produits chimiques est de moindre degré, il est mauvais dans le cas de l'exposition à l'amiante. Les valeurs de sensibilité et de spécificité permettent

d'apprécier la performance de la matrice à détecter l'exposition à une nuisance lorsque celle-ci existe ou de l'exclure lorsqu'elle n'existe pas⁸. Les valeurs de sensibilité et de spécificité observées proches de 1 signifient la bonne performance de la matrice.

Tableau 4. Résultats de comparaison des données d'exposition à certaines nuisances issus de la matrice aux données d'exposition issus des dossiers médicaux des travailleurs, utilisés comme données de référence.

Nuisance	Concordance observée (%)	Kappa (%)	Degré d'agrément	Sensibilité	Spécificité
Produits uranifères issus de l'uranium naturel	85	66	Bon	0,81	0,96
Produits uranifères issus de l'URT	92	83	Excellent	0,82	0,98
Amiante	61	9	Mauvais	1,00	0,60
Laine de verre et laine de roche	74	27	Médiocre	0,50	0,80
Produits chlorés	71	42	Modéré	0,77	0,67
Produits fluorés	58	15	Médiocre	0,57	0,60
Produits azotés	68	36	Médiocre	0,59	0,79
Total	78	56	Modéré	0,72	0,83

URT : uranium issu de retraitement

Discussion

La méthode matrice emplois expositions a été utilisée pour l'évaluation rétrospective de l'exposition à l'uranium et aux produits chimiques associés, dans un contexte d'absence des données de mesures d'exposition individuelles exploitables. La méthodologie utilisée pour l'élaboration de la MEE permet de garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats de l'exposition obtenus à plusieurs titres. D'une part, la méthode de MEE formalisée dans les années 80, a été abondamment discutée^{10, 11} et trouve depuis une large application dans les études épidémiologiques de type cas-témoins en population générale et dans les études de cohortes en milieu professionnel. D'autre part, dans la présente étude, les éléments suivants ont permis d'améliorer cette méthode : 1) participation d'un grand nombre d'évaluateurs (n=353) et d'experts permettant d'assurer une bonne appréciation de l'évolution chronologique des expositions et de minimiser le biais de mémoire ; 2) standardisation du recueil d'information permettant de limiter le biais lié à l'interlocuteur et d'améliorer la reproductibilité ; 3) recours à la méthode Delphi, permettant de réduire la subjectivité des réponses des évaluateurs et d'obtenir une réponse statistique du groupe; 4) discrimination d'un grand nombre de postes (73 PTG + le PTG « Agent administratif sans film dosimétrique » considéré comme non exposé) permettant d'améliorer la précision de la MEE ; 5) évaluation des expositions en amont des études épidémiologiques, permettant d'éviter le biais lié à l'évaluateur par rapport au statut vital et la cause de décès des sujets de l'étude.

Cependant, l'absence des données de mesures instrumentales exploitables pour caractériser l'exposition constitue une limite importante pour la MEE élaborée. En effet, seuls des niveaux relatifs de fréquence et de quantité d'exposition ont pu être établis, sans qu'ils puissent avoir une signification physique précise. Ces niveaux représentent « les niveaux moyens d'exposition pendant la période considérée ». La multiplication de la fréquence et de la quantité d'exposition par la durée de l'exposition à un poste de travail permettra d'obtenir un score d'exposition cumulée, une variable quantitative continue, reflétant en « dose-années » l'exposition à chacune des 22 nuisances pour chaque travailleur durant sa carrière. Cette méthode est actuellement utilisée dans les études épidémiologiques¹²⁻¹⁴ et se révèle fiable pour mettre en évidence l'association entre l'exposition et la pathologie étudiée. Par ailleurs, les résultats de l'examen de

la concordance des données de la MEE avec celles issues des dossiers médicaux attestent une concordance satisfaisante. La concordance est particulièrement bonne pour les produits uranifères pour lesquels la surveillance médicale était strictement réglementée. En revanche, les effets nocifs de l'amiante, de laines de verre et de certains produits chimiques ont été longtemps ignorés et l'exposition à ces produits ne faisait pas l'objet d'une surveillance régulière par la médecine du travail. Ainsi la concordance observée pour les produits chimiques est médiocre, et pour l'amiante elle est quasi nulle ($Kappa=9\%$). Cela vérifie notre hypothèse de départ que les dossiers médicaux ne constituent pas une source des données suffisante pour estimer l'exposition aux produits chimiques. La MEE s'avère donc plus performante, les valeurs élevées de sensibilité et de spécificité le confirment.

Conclusion

La matrice emplois exposition présentée a été élaborée afin d'estimer rétrospectivement l'exposition des travailleurs du cycle du combustible à l'uranium et aux produits chimiques associés. Cette matrice a été validée et constitue aujourd'hui une source des données de l'exposition spécifique de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte et permet d'étudier l'association entre l'exposition interne à uranium et la mortalité par cancer chez les travailleurs de cet établissement. Dans l'optique du projet Alpha risk¹⁵ qui prévoit d'élargir la cohorte des travailleurs à la totalité du groupe AREVA, la méthode développée pour la construction de cette matrice peut être utilisée comme un outil-prototype pour d'autres établissements du cycle de combustible.

Références

1. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J* 2005;331(7508):77.
2. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of radiation Related Cancer Risk. *Radiat Res* 2007;167(4):396-416.
3. Guseva Canu I, Dupree Ellis E, Tirmarche M. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium. Emphasis on internal exposure. *Health Phys* 2007 (sous presse).
4. Boice JD, Leggett RW, Dupree Ellis ED, et al. A comprehensive dose reconstruction methodology for former rocketdyne/atomics international radiation workers. *Health Phys* 2006;90(5):409-30.
5. Guseva Canu I, Rogel A, Samson E, et al. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohort studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2007 (sous presse).
6. Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, et al. Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry. Results of a pilot study. (soumis dans *Rev Epidem Santé Publ*).
7. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to use of experts. *Management Science* 1963;9:458-67.
8. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, et al. *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Les éditions INSERM, 1995; 498.
9. Landis JR, G.G. K. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
10. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, et al. Job exposure matrices in industry. *International Journal of Epidemiology* 1993;22(SUPPL. 2).
11. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 1983;21(1-2):9.
12. Rice C, Heineman EF. An asbestos job exposure matrix to characterize fiber type, length, and relative exposure intensity. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18(7):506-12.
13. Ritz B, Zhao Y, Krishnadasan A, et al. Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. *Epidemiology* 2006;17(2):154-61.
14. Seidler A, Heiskel H, Bickeboller R, Elsner G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(6):486-94.
15. Alpha risk project: <http://www.alpha-risk.org/>.