

Année 2011

N°

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS SUD

ÉCOLE DOCTORALE : Santé publique Paris 11 et Paris 5

Option : Biostatistiques

Présentée et soutenue publiquement par

Rodrigue Sètchéou ALLODJI

le 09 décembre 2011

**PRISE EN COMPTE DES ERREURS DE MESURE DANS
L'ANALYSE DU RISQUE ASSOCIE A L'EXPOSITION AUX
RAYONNEMENTS IONISANTS DANS UNE COHORTE
PROFESSIONNELLE :
APPLICATION A LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS
D'URANIUM**

Directeur de thèse : Pr Jacques BENICHOU

Co-directeur : Dr Dominique LAURIER

Composition du jury :

Président du jury : **Dr Jean BOUYER**

Rapporteurs : **Pr Maria BLETTNER**

Pr Ahmadou ALIOUM

Examineurs :

Pr Hélène SANCHO-GARNIER

Dr Pascal WILD

Dr Alain ACKER

Directeur de l'école doctorale de santé publique
Directrice de l'institut de biométrie médicale,
d'épidémiologie et d'informatique, Université de
Mayence

Professeur des Universités en Biostatistique,
Université Bordeaux 2

Professeur Emérite en Santé Publique,
Université Nîmes-Montpellier

Docteur en Statistique, Université de Nancy
Directeur Médical du groupe AREVA

Thèse réalisée au sein du laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de
Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

“As far as we are aware, one cannot be put in jail for using the wrong model, but an incorrect measurement error model causes erroneous inferences, which to a statistician is worse than going to jail (okay, we have exaggerated)”

*Carroll et Coll., 2006
Measurement Error in Nonlinear Models: A Modern
Perspective, Second Edition*

Remerciements

J'aimerais ici remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu au cours de ces trois années de thèse, au laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire.

Tout d'abord, je tiens à remercier le Pr Jacques BENICHOU, mon directeur de thèse pour ses conseils, sa patience et son aide considérable, pour avoir toujours pris le temps de m'éclairer sur les points obscurs et pour m'avoir donné l'opportunité d'améliorer mon niveau en statistiques.

J'aimerais également exprimer ma gratitude au Dr Dominique LAURIER, mon co-directeur de thèse pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour m'avoir également formulé des conseils, s'être montré patient et surtout pour m'avoir apporté une précieuse aide durant ces trois années (particulièrement au cours de la deuxième moitié de la thèse). Je remercie également le Dr Klervi LEURAUD, ma tutrice de thèse (jusqu'en juillet 2010) pour avoir eu confiance en moi en n'ayant pas hésité à me confier ce sujet de recherche, pour ses conseils, sa patience, son aide considérable et surtout le soutien qu'elle a continué de m'apporter après son départ du laboratoire d'épidémiologie.

Je remercie sincèrement les membres de mon jury de thèse. Merci au Dr Jean BOUYER de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, ainsi qu'aux Pr Maria BLETTNER et Pr Ahmadou ALIOUM qui ont bien voulu rapporter cette thèse. Merci aux Pr Emérite Hélène SANCHO-GARNIER, Dr Pascal WILD et Dr Alain ACKER d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Je remercie également mes responsables hiérarchiques pour le soutien qu'ils m'ont apporté, en particulier Mr Philippe VOISIN et Mr Patrick LALOI du Service de radiobiologie et d'épidémiologie, Mr Patrick GOURMELON (ayant pris sa retraite le vendredi 09/09/2011) et Mme Jocelyne AIGUEPERSE de la Direction de la radioprotection de l'homme de l'IRSN, Mr Gauzelin BARBIER et Mr Matthieu SCHULER de la Direction Stratégie, du Développement et des Partenariats.

Merci également à Mme Margot TIRMARCHE pour sa sollicitude et le partage de sa profonde connaissance des risques sanitaires liés à l'exploitation de l'uranium en France.

Merci également à Mr Sylvain BERNHARD directeur du centre ALGADE pour sa contribution majeure à l'atteinte du premier objectif spécifique de cette thèse.

J'aimerais remercier l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, ainsi que le Groupe AREVA pour leur financement.

Je remercie particulièrement le Dr Stéphane HENRY, représentant AREVA dans le comité de suivi de cette thèse.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail de thèse. Un grand merci au Dr Anne THIEBAUT, qui a été présente durant ce travail et y a fortement contribué. De même, un grand merci au Pr Chantal GUIHENNEUC pour son aide précieuse pour la mise en place de l'approche Bayésienne.

Infiniment merci à Mme Iris JOVANOVIC pour avoir bien voulu relire page par page ce mémoire, à Mr Eric SAMSON sans qui il aurait été impossible d'avoir les outils informatiques nécessaires pour la mise en œuvre des analyses dans cette thèse, ainsi qu'à Mr Jérôme-Philippe GARSI pour avoir partagé le même bureau, pour ses relectures ponctuelles, ses conseils et nos discussions méthodologiques. Un grand merci aux membres du pôle mineurs, Mme Estelle RAGE et Mme Sylvaine CAËR-LORHO pour avoir mis à ma disposition les données mineurs. Merci également à Mme Camille METZ, pour son soutien et sa disponibilité. À Mmes Irina Guseva CANU, Hélène BAYSSON, Sophie JACOB et Marie-Odile BERNIER, Mr Olivier LAURENT et tous les autres membres de l'équipe pour leur soutien, leur bonne humeur et leur aide. Mr Alain ROPAS (retraité de l'IRSN), dont les rapports techniques m'ont été utiles durant ce travail. Que ces écrits vous témoignent toute ma reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent également à mes ami(e)s qui m'ont soutenu, Césaire AGBOVON, Alexandre BERTRAND, Myriam MEZZAROBBA, Cynthia DUMOULIN, Elympe VODOHOUE, Clément OYENIRAN, Cheickna KONE, Alain GATALI, Balasko NGASSA, Myriam GUILLEVIC, Maïté BARET, Aristide TOHO, Pr Olivier BIAOU, Fidèle KOUKPONOU, Mor NGOM, Carole MAKOSSO, Kayigan D'ALMEIDA, Hervé Tchala Vignon ZOMAHOUN, Nicéphore DEGILA, Ouya KOETA, Lionel Evèhouéno ADISSO, Arthur Bienvenu HOUNGNANDAN, Djibril DIALLO, Ibrahima DIALLO, Abdoulaye DIALLO, Nathalie GAULT, Bertin GBAGUIDI, Hubert HOUNSOSSOU, Pr Flore GANGBO (Ex-Ministre de la santé au Bénin), Dr Ange TIGRI et à mes amis à la cité de Bures-sur-Yvette, à Cotonou et à Abidjan.

Un sincère merci à Mr William BENICHOU, pour l'aide apportée à ma famille. À Mr Florent De VATHAIRE, sans qui je ne serais certainement pas dans la recherche actuellement car il a cru en moi sans même m'avoir rencontré, je ne l'oublierai jamais.

Au grand frère Dr André AYIFFON, sa compagne et ses enfants (André-Michel, Témilola et Farida), merci pour votre soutien et pour l'amour que vous m'avez toujours apporté. Au père Antonio PARDO, prêtre salésien à l'église Catholique de Duékoué (Côte d'ivoire), pour votre bienveillance et votre soutien aux jeunes de cette ville.

A ma belle famille (Mr et Mme HOUEDDESSOU), pour votre compréhension et votre soutien. Aux beaux et belles cousin(e)s (Eric HOUEDDESSOU, son épouse et leur fils Noam, Yvette HOUEDDESSOU Epse MACHINA et Aymeric MACHINA ainsi que leurs deux filles Fiona et Amandine, Estelle HOUEDDESSOU et Honorine HOUEDDESSOU) également merci pour le soutien.

À ma grande et nombreuse famille (ALLODJI) répartie entre la Côte d'ivoire et le Bénin, je voudrais exprimer à chacun de vous des sincères remerciements pour le soutien. Particulièrement, ma grande sœur Clarisse ALLODJI, qui est pour moi une seconde maman.

Au cours de ces trois années de thèse, j'ai perdu ma maman (Baï Clémentine NADAHOU, décédée le 04 juillet 2009 à Bohicon au Bénin), toutes mes pensées sont pour elle.

J'ai aussi connu d'intenses moments, mon mariage avec ma bien aimée Ablawa Marina GNACADJA qui vient de me donner un petit chou Fignon Eddy-Lewis ALLODJI, je leur dédie ce travail.

Résumé

Dans les études épidémiologiques, les erreurs de mesure de l'exposition étudiée peuvent biaiser l'estimation des risques liés à cette exposition. Un grand nombre de méthodes de correction de l'effet de ces erreurs a été développé mais en pratique elles ont été rarement appliquées, probablement à cause du fait que leur capacité de correction et leur mise en œuvre sont peu maîtrisées. Une autre raison non moins importante est que, en l'absence de données répétées ou de données de validation, ces méthodes de correction exigent la connaissance détaillée des caractéristiques (taille, nature, structure et distribution) des erreurs de mesure.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'impact de la prise en compte des erreurs de mesure dans les analyses du risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium (qui ne dispose ni de données répétées, ni de données de validation). Les objectifs spécifiques étaient (1) de caractériser les erreurs de mesure associées aux expositions radiologiques (radon et ses descendants, poussières d'uranium et rayonnements gamma), (2) d'étudier l'impact des erreurs de mesure de l'exposition au radon et à ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer du poumon et (3) d'étudier et comparer la performance des méthodes de correction de l'effet de ces erreurs.

La cohorte française des mineurs d'uranium comprend plus de 5000 individus exposés de manière chronique au radon et à ses descendants qui ont été suivis en moyenne pendant 30 ans. Les erreurs de mesure ont été caractérisées en prenant en compte l'évolution des méthodes d'extraction et de la surveillance radiologique des mineurs au fil du temps. Une étude de simulation basée sur la cohorte française des mineurs d'uranium a été mise en place pour étudier l'impact de ces erreurs sur l'ERR ainsi que pour comparer la performance des méthodes de correction.

Les résultats montrent que les erreurs de mesure de l'exposition au radon et à ses descendants ont diminué au fil des années. Pour les premières années, avant 1970, elles dépassaient 45 % et après 1980 elles étaient de l'ordre de 10 %. La nature de ces erreurs a aussi changé au cours du temps ; les erreurs essentiellement de nature Berkson ont fait place à des erreurs de nature classique après la mise en place des dosimètres individuels à partir de 1983. Les résultats de l'étude de simulation ont montré que les erreurs de mesure conduisent à une atténuation de l'ERR vers la valeur nulle, avec un biais important de l'ordre de 60 %. Les trois méthodes de correction d'erreurs considérées ont permis une réduction notable mais partielle du biais d'atténuation. Un avantage semble exister pour la méthode de simulation

extrapolation (SIMEX) dans notre contexte, cependant, les performances des trois méthodes de correction sont fortement tributaires de la détermination précise des caractéristiques des erreurs de mesure.

Ce travail illustre l'importance de l'effet des erreurs de mesure sur les estimations de la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon. L'obtention d'estimation de risque pour laquelle l'effet des erreurs de mesure est corrigé devrait s'avérer d'un intérêt majeur en support des politiques de protection contre le radon en radioprotection et en santé publique.

Abstract

In epidemiological studies, measurement errors in exposure can substantially bias the estimation of the risk associated to exposure. A broad variety of methods for measurement error correction has been developed, but they have been rarely applied in practice, probably because their ability to correct measurement error effects and their implementation are poorly understood. Another important reason is that many of the proposed correction methods require to know measurement errors characteristics (size, nature, structure and distribution).

The aim of this thesis is to take into account measurement error in the analysis of risk of lung cancer death associated to radon exposure based on the French cohort of uranium miners. The main stages were (1) to assess the characteristics (size, nature, structure and distribution) of measurement error in the French uranium miners cohort, (2) to investigate the impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk (ERR) of lung cancer death associated to radon exposure, and (3) to compare the performance of methods for correction of these measurement error effects.

The French cohort of uranium miners includes more than 5000 miners chronically exposed to radon with a follow-up duration of 30 years. Measurement errors have been characterized taking into account the evolution of uranium extraction methods and of radiation protection measures over time. A simulation study based on the French cohort of uranium miners has been carried out to investigate the effects of these measurement errors on the estimated ERR and to assess the performance of different methods for correcting these effects.

Measurement error associated to radon exposure decreased over time, from more than 45% in the early 70's to about 10% in the late 80's. Its nature also changed over time from mostly Berkson to classical type from 1983. Simulation results showed that measurement error leads to an attenuation of the ERR towards the null, with substantial bias on ERR estimates in the order of 60%. All three error-correction methods allowed a noticeable but partial reduction of the attenuation bias. An advantage was observed for the simulation-extrapolation method (SIMEX) in our context, but the performance of the three correction methods highly depended on the accurate determination of the characteristics of measurement error.

This work illustrates the importance of measurement error correction in order to obtain reliable estimates of the exposure-risk relationship between radon and lung cancer. Corrected

risk estimates should prove of great interest in the elaboration of protection policies against radon in radioprotection and in public health.

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Publications (Annexe 1)

Articles issus du travail de thèse :

Allodji S. R., Leuraud K., Bernhard S., Henry S., Bénichou J. and Laurier D.
Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners' cohort.
(En révision dans la revue Journal of Radiological Protection)

Allodji S. R., Leuraud K., Thiébaud A. C. M., Henry S., Laurier D. and Bénichou J.
Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French uranium miners' cohort.
(En révision avancée dans la revue Radiation and Environmental Biophysics)

Allodji S. R., Leuraud K., Thiébaud A. C. M., Rage E., Henry S., Laurier D. and Bénichou J.
The performance of functional methods for correcting non-Gaussian measurement error: corrected risk of lung cancer mortality in relation to radon exposure among French uranium miners.
(Soumis dans le numéro spécial de Statistics in Medicine associé à la 32^{ème} conférence annuelle de la Société internationale pour la biostatistique clinique)

Autres articles :

Rage E., Vacquier B., Blanchardon E., **Allodji S. R.**, Marsh J. W., Caër-Lorho S., Acker A. and Laurier D.
Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-1999.
(Radiation Research 2011 Dec 29 In-Press)

Feghali D. J. A., Tagnard-Mérat F., Donadille L., Rehel J. L., Aubert B., **Allodji S. R.**, Gauron C. and Clairand I.
Analysis of measured operators' finger doses in interventional radiology.
(Soumis à la revue Radiology)

Communications orales:

- Allodji S. R.**, Thiébaud A. C. M., Rage E., Laurier D. and Bénichou J.
Impacts and correction of measurement errors on estimated excess relative risk in an occupational cohort study.
32nd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Ottawa, Canada, 21 - 25 August 2011
http://www.iscb2011.info/documents/prelimprog_orals1.pdf (page 10)
- Allodji S. R.**, Leuraud K., Thiébaud A. C. M., Henry S., Laurier D. and Bénichou J.
The performance of methods for correcting measurement error in occupational cohort studies.
XXVth International Biometric Conference, Florianópolis-SC, Brazil, dec 5-10, 2010
http://www.rbras.org.br/~ibcfloripa2010/Agenda_27_set.pdf (page 29)
- Allodji S. R.**, Leuraud K., Laurier D. and Bénichou J.
Impact of measurement errors in radon exposure assessment on lung cancer risk in occupational cohort studies.
Journées des Thèses IRSN, Arles, France, 22 au 24 Sept, 2010
Abstract book : JT 2010 page 178
- Allodji S. R.**, Leuraud K., Henry S., Laurier D. and Bénichou J.
Consequences and correction of measurement errors associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners.
6th Conference on Protection against Radon at Home and at Work, Prague, Czech Republic, Sept 13-17, 2010; Abstract book : Radon2010 page 135
http://mail.ipb.ac.rs/~marinkov/text/IT22-23_6thRADON_2010_BookOfAbstracts.pdf (page 135)
- Rage E., Vacquier B., Blanchardon E., **Allodji S. R.**, Marsh J., Caër-Lorho S., Acker A. and Laurier D.
Contribution of radon progeny to total lung dose and its relation with lung cancer mortality among French uranium miners.
23th Congress of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Barcelona, Sept. 2011.
<http://www.isee2011.org/index.php/scientific-program.html>
- Rage E., Vacquier B., Blanchardon E., **Allodji S. R.**, Marsh J., Caër-Lorho S., Acker A. and Laurier D.
Lung doses due to multiple radiation exposures and risk of lung cancer death in French uranium miners.
22nd International Conference on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Oxford, Sept. 2011.
https://icoh.conference-services.net/programme.asp?conferencID=2501&action=prog_titles

Communications affichées:

Allodji S. R., Leuraud K., Bernhard S., Henry S., Bénichou J. and Laurier D.

Evaluation des erreurs de mesure associées au radon et ses descendants dans la cohorte française de mineurs d'uranium et impact sur l'estimation du risque radio-induit,

8^{ème} Congrès National de Radioprotection « SFRP 2011 », 21, 22 & 23 juin 2011, Tours, France.

Allodji S. R., Leuraud K., Laurier D. and Bénichou J.

Prise en compte des erreurs de mesure dans l'analyse du risque associé à l'exposition aux rayonnements ionisants dans une cohorte professionnelle: application à la cohorte française des mineurs,

Journées des Thèses IRSN, Aussois, France, 28 Septembre au 1er Oct, 2009
Abstract book : JT 2009 page 134

Liste des figures

FIGURE 1 : SCHEMA ILLUSTRATIF D'UN RAYONNEMENT ARRACHANT UN ELECTRON A UN ATOME DE CARBONE [24]	6
FIGURE 2 : POUVOIR DE PENETRATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS [24].....	8
FIGURE 3 : MODES D'EXPOSITION HUMAINE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS [26]	9
FIGURE 4 : MORT CELLULAIRE, CANCEROGENESE ET EFFETS HEREDITAIRES [26].....	11
FIGURE 5 : RADON ET SES DESCENDANTS A VIE COURTE [31]	12
FIGURE 6 : LOCALISATION DES SITES MINIERES DU GROUPE CEA-COGEMA EN FRANCE [16, 46]	17
FIGURE 7 : SCHEMA D'UNE MINE A CIEL OUVERT ET D'UNE MINE SOUTERRAINE ACCESSIBLES, L'UNE PAR PUIITS, L'AUTRE PAR DESCENDERIES [46]	18
FIGURE 8 : SCHEMA DES PHASES : FORATION, TIR, CHARGEMENT, BOULONNAGE EN GALERIE A PARTIR DE 1970 (MECANISATION) [16].....	19
FIGURE 9 : MODALITES D'ENREGISTREMENT DES EXPOSITIONS RADIOLOGIQUES DANS LES MINES FRANÇAISES D'URANIUM (1946-1999) [16, 17]	22
FIGURE 10 : EXPOSITION VRAIE ET OBSERVEE DANS LES MODELES DE REGRESSION	39
FIGURE 11 : RELATIONS EXPOSITION-RISQUE POUR UN PREDICTEUR MESURE AVEC DES ERREURS DE MESURE DE DIFFERENTS TYPES (SOURCE DE LA FIGURE [67]).....	45
FIGURE 12 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA CREATION D'UNE TABLE DE CONTINGENCE AVEC REGROUPEMENT DES PERSONNES-ANNEES DANS LES CELLULES DEFINIES PAR LES CLASSES D'AGE, LES PERIODES CALENDAIRES ET LES CATEGORIES D'EXPOSITION (INSPIREE DE BOUYER ET COLL. [72])......	49
FIGURE 13 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA METHODE SIMEX [8, 65].....	58
FIGURE 14 : SYSTEME INDIVIDUEL DE DOSIMETRIE INTEGRE (SIDI) [103]	66
FIGURE 15 : TETE DU SYSTEME INDIVIDUEL DE DOSIMETRIE INTEGRE (SIDI) [103]	67
FIGURE 16 : CARACTERISTIQUES DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON ET A SES DESCENDANTS A VIE COURTE (RDP) DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES	79
FIGURE 17 : CARACTERISTIQUES DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AUX POUSSIERES D'URANIUM DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES	84
FIGURE 18 : CARACTERISTIQUES DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS GAMMA DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES	88
FIGURE 19 : DISTRIBUTION DE L'ANNEE DE NAISSANCE : COMPARAISON ENTRE LA COHORTE DE REFERENCE (COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM) ET LA COHORTE VIRTUELLE	104
FIGURE 20 : DISTRIBUTION DE L'ANNEE D'EMBAUCHE: COMPARAISON ENTRE LA COHORTE DE REFERENCE (COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM) ET LA COHORTE VIRTUELLE	105
FIGURE 21 : DISTRIBUTION DES SUJETS SELON LE STATUT D'EXPOSITION AU RADON ET SES DESCENDANTS : COMPARAISON ENTRE LA COHORTE DE REFERENCE (COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM) ET LA COHORTE VIRTUELLE	105
FIGURE 22 : DISTRIBUTION DE L'EXPOSITION ANNUELLE MOYENNE AU RADON ET SES DESCENDANTS (WLM : WORKING LEVEL MONTH) : COMPARAISON ENTRE LA COHORTE DE REFERENCE (COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM) ET LA COHORTE VIRTUELLE	106
FIGURE 23 : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION AVEC ET SANS ERREURS DE MESURE ASSOCIEES A L'EXPOSITION AU RADON SUR L'ESTIMATION DU RISQUE RELATIF POUR DIFFERENTES CARACTERISTIQUES D'ERREUR DE MESURE.....	120

Liste des tableaux

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM.....	24
TABLEAU II : EFFECTIF DES DECES OBSERVES AU 31/12/1999 ET CALCUL DES SMR DANS LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM [16].....	24
TABLEAU III : ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS (RDP) DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES (%)	78
TABLEAU IV : ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AUX POUSSIÈRES D'URANIUM (LLR) DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES (%).....	83
TABLEAU V : ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS GAMMA DANS LES MINES D'URANIUM FRANÇAISES (%).....	87
TABLEAU VI : AGE A L'ENTREE, AGE A LA SORTIE, AGE A LA PREMIERE EXPOSITION, DUREE D'EXPOSITION ET EXPOSITION CUMULEE AU RDP : COMPARAISON ENTRE LA COHORTE DE REFERENCE (COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM) ET LA COHORTE VIRTUELLE 106	
TABLEAU VII : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION AVEC ET SANS ERREUR DE MESURE (U) ASSOCIEES A L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASE SUR 1000 REPETITIONS, POUR CINQ VALEURS DE L'ERR UTILISEES POUR GENERER DES DECES PAR CANCER DU POUMON.....	116
TABLEAU VIII : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION AVEC ET SANS ERREUR DE MESURE (U) ASSOCIEES A L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASE SUR 1000 REPETITIONS, POUR LA VRAIE DE L'ERR A 0,700 POUR 100 WLM UTILISEE POUR GENERER DES DECES PAR CANCER DU POUMON ET POUR DIFFERENTES CARACTERISTIQUES D'ERREURS DE MESURE.....	121
TABLEAU IX : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION AVEC ET SANS CORRECTION DE L'EFFET DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASES SUR 1000 REPETITIONS, POUR DEUX VALEURS DE L'ERR UTILISEES POUR GENERER DES DECES PAR CANCER DU POUMON 135	
TABLEAU X : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION SUR LA PERFORMANCE DES METHODES DE CORRECTION EN CAS DE DETERMINATION INEXACTE DE LA NATURE DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASES SUR 1000 REPETITIONS	137
TABLEAU XI : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION SUR LA PERFORMANCE DES METHODES DE CORRECTION EN DETERMINATION INEXACTE DE LA TAILLE DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASES SUR 1000 REPETITIONS	139
TABLEAU XII : RESULTATS DE L'ETUDE DE SIMULATION SUR LA PERFORMANCE DES METHODES DE CORRECTION EN DETERMINATION INEXACTE DE LA STRUCTURE DES ERREURS DE MESURE DE L'EXPOSITION AU RADON (^{222}Rn) ET SES DESCENDANTS SUR L'ESTIMATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) BASES SUR 1000 REPETITIONS	141

Liste des abréviations et des définitions

AAP_v : Activité alpha volumique des poussières d'uranium {en anglais : long-lived radionuclides (LLR)}

ALGADE : Alpha Gamma Delta (société ayant assurée la surveillance radiologique des mineurs d'uranium en France)

Bq : Becquerel (un Bq correspond à la désintégration d'un atome par seconde)

BEIR Committe : Committee on Biological Effects of Ionising Radiation

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique

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

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COGEMA : COmpagnie GÉNérale des MATières nucléaires

EAP : Energie alpha potentielle (EAP) des descendants à vie courte du ²²²Rn, s'exprimant en joules (J)

EAP_v : Energie alpha potentielle volumique des descendants à vie courte du ²²²Rn, s'exprimant en joules par mètre cube (J.m⁻³)

ERR : Excès de Risque Relatif

Gray : Unité (dérivée) d'énergie massique de radiation absorbée

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

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

IC : Intervalle de Confiance

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

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LEPID : Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants

LN : Distribution lognormal

LLR : Exposition aux poussières d'uranium (en anglais : long-lived radionuclides)

MeV : Méga électron Volt

mSv : milliSievert

OR : Rapport de cotes {en anglais : odds ratio (OR)}

RC-ECM : Méthode de calibration de l'estimation (une variante de la régression-calibration)

RC-SM : Méthode de substitution (aussi appelée régression-calibration)

RDP : Exposition au radon et à ses descendants à vie courte (en anglais : radon and its decay products)

rem : Röntgen Equivalent Man

RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (en anglais : Root Mean Squared Error)

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

RR : Risque Relatif

RSS method : Technique de propagation conventionnelle des erreurs (en anglais « root sum square method »)

SE : Ecart-type d'estimation (en anglais : Standard Error)

SD : Ecart-type empirique (en anglais : Standard Deviation)

SIDI : Système Individuel de Dosimétrie Intégré

SIMEX : Simulation extrapolation

SMR : Ratio standardisé de mortalité (Standardized Mortality Ratio)

SMT : Service de Médecine du Travail

Sv : Sievert

TLD : Dosimètres thermo luminescents

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

WL : Working Level

WLM : Working Level Month

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 :	5
EFFETS SANITAIRES DES RAYONNEMENTS IONISANTS ET COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM	5
1.1 Introduction	5
1.2 Généralités sur les rayonnements ionisants et leurs effets chez l'homme	6
1.2.1 Rayonnements ionisants	6
1.2.2 Nature des rayonnements ionisants	7
1.2.3 Les modes d'exposition humaine	8
1.2.4 Effets sanitaires radio-induits	9
1.2.5 Effets sanitaires radio-induits dus à l'exposition au radon (radon et ses descendants à vie courte) ...	11
1.3 Exploitation de l'uranium en France	15
1.3.1 Généralités sur les mines d'uranium	15
1.3.2 Localisation des mines d'uranium du groupe CEA-COGEA	15
1.3.3 Types de gisement et d'emploi dans les mines	17
1.4 Constitution de la cohorte française des mineurs d'uranium	19
1.4.1 Historique de la constitution de la cohorte	19
1.4.2 Données d'exposition	20
1.4.2.1 Modalités d'enregistrement des expositions	20
1.4.3 Recherche des statuts vitaux et des causes de décès	22
1.5 Principales analyses statistiques et principaux résultats obtenus sur la cohorte française des mineurs d'uranium	23
1.5.1 Etudes descriptives	23
1.5.2 Etudes analytiques	25
1.5.3 Avantages et limites de la cohorte française des mineurs d'uranium	27
CHAPITRE 2 :	29
GENERALITES SUR LES ERREURS DE MESURE, REVUE SUR L'IMPACT DES ERREURS DE MESURE DANS LES MODELES DE REGRESSION UTILISES EN EPIDEMIOLOGIE ET SUR LES METHODES DE CORRECTION DE L'EFFET DES ERREURS DE MESURE	29
2.1 Introduction	29
2.2 Modélisation des erreurs de mesure	30
2.2.1 Cadre général, notations et terminologie	30
2.2.2. Description des caractéristiques des erreurs de mesure	31
2.2.2.1 Erreur de mesure systématique et erreur de mesure aléatoire	31
2.2.2.2 Erreur différentielle et non différentielle vis-à-vis de la réponse	31
2.2.3 Modèles d'erreurs de mesure	32
2.2.3.1 Erreurs de nature classique : Distribution conditionnelle de W étant donné X	32
2.2.3.2 Erreurs de nature Berkson : Distribution conditionnelle de X étant donné W	34
2.3 Impact des erreurs de mesure dans les modèles de régression	37
2.3.1 Modèles de régression linéaire et erreurs de mesure	37
2.3.1.1 Régression linéaire simple	37
2.3.1.2 Biais causé par les erreurs sur la variable explicative en régression linéaire simple	39
2.3.2 Modèles de régression non linéaires et erreurs de mesure	42
2.3.2.1 Régression logistique et erreurs de mesure	42
2.3.2.1.1 Régression logistique simple	42
2.3.2.1.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression logistique	44
2.3.2.2 Régression de Cox et erreurs de mesure	46
2.3.2.2.1 Modèle de Cox	46

2.3.2.2.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression de Cox	47
2.3.2.3 Régression de Poisson et erreurs de mesure	48
2.3.2.3.1 Régression de Poisson.....	48
2.3.2.3.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression de Poisson.....	51
2.4 Méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure	52
2.4.1 Méthodes fonctionnelles.....	53
2.4.1.1 Principe général des méthodes de substitution.....	53
2.4.1.2 Principe général des méthodes de calibration : Approche de Rosner	55
2.4.1.3 Principe général de la méthode Simulation Extrapolation (SIMEX)	56
2.4.2 Méthodes structurelles	58
2.4.2.1 Correction par la vraisemblance	59
2.4.2.2 Correction par l'approche bayésienne.....	61

CHAPITRE 3 : 63

EVALUATION DES CARACTERISTIQUES DES ERREURS DE MESURE DES EXPOSITIONS DANS LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM 63

3.1 Introduction	63
3.2 Évaluation de l'exposition aux rayonnements ionisants dans les mines d'uranium françaises	64
3.2.1 Évaluation de l'exposition au radon et ses descendants dans les mines d'uranium françaises	64
3.2.2 Évaluation de l'exposition aux poussières d'uranium dans les mines d'uranium françaises	68
3.2.3 Évaluation de l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises	69
3.3 Méthodes d'évaluation de l'ampleur des erreurs de mesure.....	70
3.3.1 Stratégie générale d'évaluation des erreurs de mesure	70
3.3.2 Sources de données utilisées.....	72
3.4 Résultats	74
3.4.1 Erreurs de mesure de l'exposition au radon et à ses descendants à vie courte (RDP)	74
3.4.1.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition au RDP	74
3.4.1.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition au RDP	78
3.4.1.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP.....	79
3.4.2 Erreurs de mesure de l'exposition aux poussières d'uranium (LLR)	81
3.4.2.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR	81
3.4.2.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR	83
3.4.2.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR.....	84
3.4.3 Erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma.....	85
3.4.3.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition au rayonnement gamma	85
3.4.3.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma	87
3.4.3.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma	88
3.5 Discussion	89
3.5.1 Exposition aux rayonnements ionisants dans les mines d'uranium françaises	89
3.5.2 Les erreurs associées aux mesures des expositions radiologiques	90
3.5.3 Estimation de la taille globale des erreurs de mesure	91
3.5.4 Caractéristiques des erreurs de mesure.....	93

CHAPITRE 4 : 94

IMPACT DES ERREURS DE MESURE ET METHODES DE CORRECTION DE LEURS EFFETS : ETUDES DE SIMULATION..... 94

4.1 Etude de simulation.....	94
4.1.1 Introduction	94
4.1.2 Caractéristiques de la cohorte de référence	95
4.1.3 Algorithme de simulation	96
4.1.3.1 Simulation de la date de naissance.....	96
4.1.3.2 Simulation de la date d'embauche	97
4.1.3.3 Simulation du statut d'exposition au RDP	98
4.1.3.4 Simulation de la date de première exposition chez les exposés	98
4.1.3.5 Simulation des valeurs d'exposition annuelle au RDP chez les exposés	99

4.1.3.6 Simulation de la mortalité par une cause autre que le cancer du poumon	101
4.1.3.7 Simulation de la mortalité par cancer du poumon	103
4.1.4 Comparaison des données de référence et des données simulées	104
4.2 Etude de l'impact des erreurs de mesure	108
4.2.1 Introduction	108
4.2.2 Matériels et méthodes	109
4.2.2.1 Analyses principales : ajout d'erreurs de mesure estimées dans la cohorte de référence.....	109
4.2.2.2 Analyses de sensibilité : ajout d'erreurs de mesure de différentes caractéristiques	110
4.2.2.4 Estimation de l'excès de risque relatif et critères d'évaluation de l'impact des erreurs de mesure	111
4.2.3 Résultats	113
4.2.3.1 Impacts des erreurs de mesure	113
4.2.3.2 Analyse de sensibilité : Impacts de caractéristiques (nature, taille, structure et distribution) des erreurs de mesure	117
4.2.3.2.1 Influence de la nature des erreurs de mesure	117
4.2.3.2.2 Influence de la taille des erreurs de mesure	118
4.2.3.2.3 Influence de la distribution des erreurs de mesure	118
4.2.3.2.4 Influence de la structure des erreurs de mesure	118
4.2.4 Discussion.....	122
4.2.4.1 Effet de l'erreur de mesure en régression de Poisson : étude de cohorte professionnelle longitudinale	122
4.2.4.2 Influence des caractéristiques des erreurs de mesure sur l'estimation des risques radio-induits	124
4.3 Méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure	127
4.3.1 Introduction	127
4.3.2 Matériels et méthodes.....	128
4.3.2.1 Méthodes de correction des effets des erreurs de mesure	128
4.3.2.2 Analyses principales et de sensibilité et critères d'évaluation de la performance des méthodes de correction	132
4.3.3 Résultats	134
4.3.3.1 Performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure de la cohorte de référence	134
4.3.3.2 Performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte des caractéristiques des erreurs de mesure.....	137
4.3.4 Discussion.....	143
4.3.4.1 Performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure.....	143
4.3.4.2 Implications de nos travaux sur l'estimation des risques en épidémiologie des radiations.....	147
DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION	149
Discussion générale.....	149
Perspectives.....	155
Conclusion.....	156
BIBLIOGRAPHIE	158
ANNEXES	170
Annexe 1 : Publications (articles issus du travail de thèse).....	172
Annexe 2 : Exemple de fiche dosimétrique individuelle annuelle des expositions au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma.....	173
Annexe 3 : Illustration graphique des distributions des trois expositions dans la cohorte des mineurs d'uranium	174
Annexe 4 : Résultats des analyses de sensibilité avec les valeurs de $\beta = 0,250, 1,000$ et $2,000$ pour 100 WLM	176
Annexe 5 : Projet EUROCAN MINERS.....	180

INTRODUCTION GENERALE

L'exposition de l'homme aux rayonnements ionisants est omniprésente. La majorité de cette exposition est d'origine naturelle. Le radon (radon et ses descendants à vie courte) est la source principale d'exposition de la population générale [1]. En 1988, le radon a été reconnu cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [2]. De nos jours, le risque de cancer du poumon associé au radon est avéré, sur la base des études épidémiologiques portant sur des niveaux d'exposition au radon d'origine professionnelle (mineurs) [3, 4] ou dans l'habitat (radon domestique) [5]. La quantification de la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium est aujourd'hui le support sur lequel se base le système de radioprotection contre le radon [6, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**].

Dans ces études épidémiologiques, les expositions ont été évaluées grâce à des mesures directes (exemple : mesures individuelles) ou indirectes (exemple : mesures d'ambiance) [1] et celles-ci sont le plus souvent associées à des erreurs de mesure. La présence d'erreur de mesure sur la variable d'exposition peut conduire à une estimation biaisée de la relation exposition-risque lorsqu'elle n'est pas prise en compte par des techniques d'analyse statistique appropriées [8]. En général, les erreurs de mesure conduisent à l'estimation biaisée des paramètres des modèles de régression linéaire (vers une atténuation de la valeur des paramètres) [8, 9, 10-12]. En revanche, l'effet des erreurs de mesure dans les modèles non linéaires n'est pas nécessairement facile à prévoir.

A ce jour, la littérature scientifique ne présente pas de consensus sur la méthodologie idéale pour la prise en compte des erreurs de mesure sur la variable d'exposition [8]. En effet, un grand nombre de méthodes visant à corriger l'effet des erreurs de mesure ont été développées. Cependant, en pratique, malgré l'omniprésence des erreurs de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques, l'utilisation de ces méthodes de correction est

encore rare. Pour corriger l'effet de ces erreurs de mesure, il est nécessaire de disposer d'informations supplémentaires telles que des mesures répétées, permettant d'affiner la mesure de l'exposition ou telle qu'une étude complémentaire sur un sous-groupe, pour lequel la mesure de l'exposition et la vraie valeur de cette exposition sont disponibles (données de validation) [8]. Cependant, dans de nombreuses études, ni les mesures répétées, ni les données de validation ne sont disponibles. Le non recours aux méthodes de correction peut être expliqué par le fait qu'elles exigent la connaissance des caractéristiques (nature, taille, structure et distribution) des erreurs de mesure [8]. Une autre raison non moins importante est que l'on sait peu de choses sur la performance de la plupart des méthodes de correction publiées, particulièrement pour des erreurs de mesure de distribution asymétrique (exemple : distribution lognormale) [8, 13]. Cependant, comme dans la plupart des études en épidémiologie des radiations, étant donnée la distribution asymétrique du niveau d'exposition au radon, ce type d'erreur est présent dans les données [14, 15].

La cohorte française des mineurs d'uranium a fait l'objet de nombreuses analyses pour estimer la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon [16-23]. Des études cas-témoins nichées dans la cohorte ont également été conduites pour estimer cette relation, en prenant en compte certains facteurs de risques spécifiques (statut tabagique, silicotique) [19, 20]. Cependant, comme dans la plupart des études chez les mineurs d'uranium, les analyses n'ont pas pris en compte l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au radon.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'impact de la prise en compte des erreurs de mesure de l'exposition au radon dans l'estimation du risque de décès par cancer du poumon associé à cette exposition au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium.

Les objectifs spécifiques consistent à :

- évaluer la nature et l'ampleur des erreurs de mesure associées à l'exposition au radon et à ses descendants émetteurs à vie courte d'énergie alpha {en anglais : radon and its decay products (RDP)} et aux deux autres expositions radiologiques dans la cohorte française des mineurs d'uranium {poussières d'uranium, émetteurs à vie longue d'énergie alpha, en anglais : long-lived radionuclides (LLR) et rayonnements gamma (γ)},
- étudier l'impact des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur l'estimation de l'excès de risque relatif de décès par cancer du poumon,
- identifier et comparer les propriétés des méthodes statistiques de correction de l'effet des erreurs de mesure les plus pertinentes pour la cohorte française des mineurs d'uranium.

Ce mémoire est organisé en cinq chapitres.

Le premier chapitre décrit les effets sanitaires des rayonnements ionisants et présente l'historique de la cohorte française des mineurs d'uranium ainsi que les principaux résultats qu'elle a fournis.

Le deuxième chapitre présente les généralités sur les erreurs de mesure, fait la revue sur l'impact des erreurs de mesure dans les modèles de régression utilisés en épidémiologie et sur les méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure.

Dans le chapitre 3, l'évaluation des caractéristiques des erreurs attachées aux mesures des expositions radiologiques dans la cohorte française des mineurs d'uranium est présentée.

Le chapitre 4 est composé de trois parties. La première vise à décrire l'étude de simulation de cohorte qui a été mise en place. La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'impact des erreurs de mesure sur la base de l'étude de simulation de la relation entre l'exposition au RDP et le risque de décès par cancer du poumon. La troisième partie décrit

l'étude de comparaison de la performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure.

Le chapitre 5 discute les principaux résultats obtenus au cours de ce travail de thèse, présente les perspectives et conclut sur le travail effectué.

CHAPITRE 1 :

EFFETS SANITAIRES DES RAYONNEMENTS IONISANTS ET COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM

1.1 Introduction

La radioprotection désigne l'ensemble des mesures prises pour assurer la protection de l'homme et de son environnement contre les effets néfastes des rayonnements ionisants. Parmi les expositions aux rayonnements ionisants, le radon et ses descendants (RDP) sont aujourd'hui considérés comme étant la source principale d'exposition de la population générale [1]. De nos jours, le risque de cancer du poumon associé au RDP est avéré, sur la base des études épidémiologiques portant sur des niveaux d'exposition au RDP modérés à faibles, d'origine professionnelle [3, 4] ou sur des niveaux d'exposition au RDP chronique faibles dans l'habitat [5]. La quantification de la relation entre l'exposition cumulée au RDP et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium aujourd'hui est le support sur lequel se base le système de radioprotection contre le radon [6, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**]. Dans ces études épidémiologiques, les expositions ont été évaluées grâce à des mesures directes ou indirectes. Celle-ci sont le plus souvent associées à des erreurs de mesure mais ces erreurs de mesure sont rarement quantifiées et prises en compte dans l'évaluation du risque radio-induit.

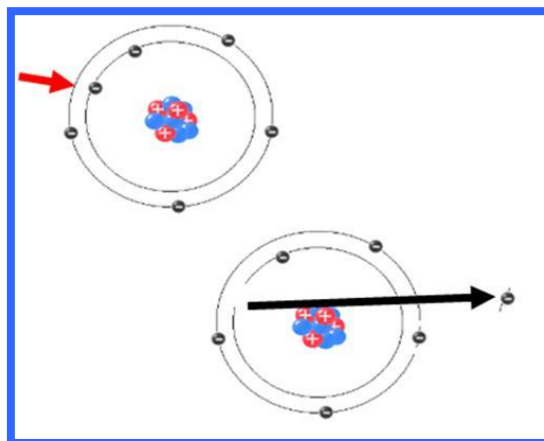
Dans ce premier chapitre, après avoir présenté des généralités sur les rayonnements ionisants (rappel de quelques définitions relatives aux rayonnements ionisants et aux notions fondamentales utilisées en radioprotection, présentation des modes d'exposition humaine et rappel des effets sanitaires radio-induits), nous nous focalisons sur l'exploitation de l'uranium en France et la cohorte professionnelle issue de la surveillance de cette activité. Plus

particulièrement, nous présentons l’historique de l’exploitation des mines d’uranium en France, leur localisation, les types d’emploi et la surveillance radiologique instituée. De même, nous présentons en détail la cohorte française des mineurs d’uranium, sa constitution, les modalités d’enregistrement des données et la recherche des statuts vitaux. Enfin, les principales analyses conduites sur cette cohorte et les principaux résultats obtenus sont décrits.

1.2 Généralités sur les rayonnements ionisants et leurs effets chez l’homme

1.2.1 Rayonnements ionisants

Certains rayonnements sont dits ionisants car l’énergie transférée est suffisante pour arracher un ou plusieurs électrons aux atomes de la matière qu’ils rencontrent (Figure 1). Les rayonnements ionisants sont ainsi capables d’altérer les liaisons chimiques des molécules constituant les cellules vivantes et peuvent de ce fait entraîner des effets biologiques nocifs de gravité variable.



- Flèche rouge = rayonnement ionisant,
- Flèche noire = électron arraché.

Figure 1 : Schéma illustratif d’un rayonnement arrachant un électron à un atome de carbone [24]

1.2.2 Nature des rayonnements ionisants

Il existe différents types de rayonnements ionisants : les rayonnements alpha, bêta, gamma et X ainsi que les neutrons [25]. La nocivité biologique de ces rayonnements dépend de la manière dont la quantité d'énergie est transférée aux cellules et aux tissus. Celle-ci ne se répartit pas de la même façon selon le type de rayonnement car elle dépend du pouvoir d'ionisation de chaque type de rayonnement et de son parcours dans la matière traversée (Figure 2).

Les rayonnements alpha (α), de nature particulaire, sont des noyaux d'hélium constitués de deux protons et de deux neutrons. Ces particules sont libérées lors de la désintégration de différents radionucléides, par exemple l'uranium, le plutonium ou le radon. Elles sont hautement ionisantes mais leur parcours dans la matière est court ; ainsi une feuille de papier ou une main suffit à les arrêter. Le parcours dans la matière vivante est de quelques dizaines de microns. En pratique, elles ont une action biologique seulement lorsque les radionucléides sont incorporés dans l'organisme par ingestion ou inhalation. Les particules alpha font partie des rayonnements qui présentent la nocivité la plus élevée [16], dans un contexte d'exposition interne (voir sous-section 1.2.3 du chapitre).

Les rayonnements bêta (β), également de nature particulaire, sont issus de la transformation dans le noyau d'un neutron en proton (radioactivité β^-) ou d'un proton en neutron (radioactivité β^+). Ces particules sont faiblement ionisantes par rapport aux particules alpha. Le parcours des particules bêta dans la matière dépend de leur énergie mais elles cèdent toute leur énergie au long d'un parcours de moins d'un centimètre dans la matière vivante. Elles traverseront donc une feuille de papier ou une main mais seront stoppées par une feuille d'aluminium (Figure 2).

Les rayonnements gamma (γ), de nature électromagnétique, sont le plus souvent précédés de l'émission de particules alpha ou bêta qui laissent le noyau dans un état excité. Le

retour vers un état plus stable du noyau se fait par l'émission de rayonnements gamma. Les rayonnements gamma sont aussi produits par des transitions nucléaires, c'est-à-dire lors du réagencement des nucléons dans les couches nucléaires.

Les rayons X proviennent de la désexcitation au niveau du cortège électronique. Les rayons gamma et X sont plus pénétrants que les rayonnements alpha et bêta mais sont moins ionisants. Ils peuvent parcourir des centaines de mètres dans l'air et il faut du plomb ou du béton pour les arrêter (Figure 2).

Les neutrons, de nature particulaire, ne présentent aucune charge électrique. Une des caractéristiques des mécanismes d'interactions des neutrons est qu'ils peuvent rendre radioactifs certains atomes de la matière traversée. Les neutrons ne sont pas des rayonnements directement ionisants mais, puisqu'ils induisent des rayonnements ionisants par les particules secondaires créées lors de leurs interactions avec la matière, ils sont classés parmi les rayonnements ionisants. La nocivité biologique des neutrons dépend fortement de leur énergie. Il faut du béton pour atténuer les neutrons (Figure 2).

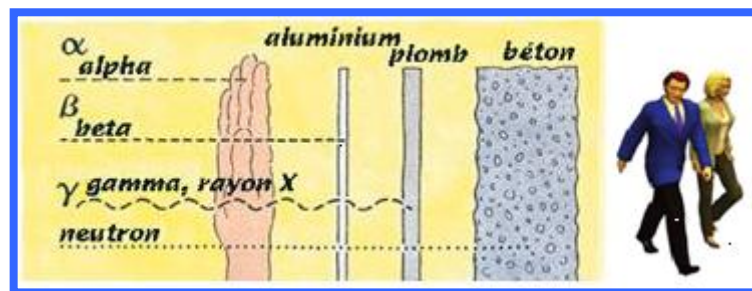


Figure 2 : Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants [24]

1.2.3 Les modes d'exposition humaine

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

peau. Dans les deux cas, on parle de contamination externe. Lors d'une exposition interne, aussi appelée contamination interne, les radioéléments pénètrent dans l'organisme par inhalation (gaz, aérosols), par ingestion, par voie oculaire ou par voie percutanée. L'exposition interne perdure tant que les substances radioactives demeurent dans le corps mais diminue avec le temps en fonction de la décroissance radioactive des radioéléments incorporés et de leur élimination naturelle par excrétion. Les expositions d'origine externe ou interne peuvent être d'origine naturelle ou artificielle (Figure 3).

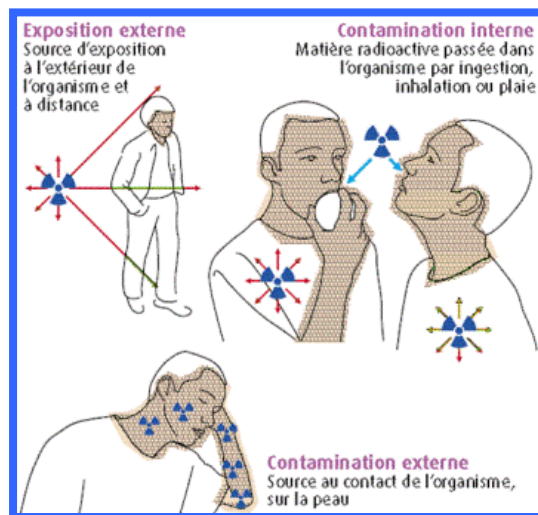


Figure 3 : Modes d'exposition humaine aux rayonnements ionisants [26]

1.2.4 Effets sanitaires radio-induits

De fortes expositions aux rayonnements ionisants entraînent une mort cellulaire massive pouvant causer des lésions tissulaires dont l'altération de l'organe. Dans les cas extrêmes, ces expositions peuvent provoquer le décès de l'individu exposé. Il s'agit d'effets déterministes, caractérisés par une dose seuil propre à chaque tissu, de gravité d'autant plus grande que la dose est élevée et par une cinétique généralement rapide, de quelques heures à quelques mois (Figure 4) [27-29].

De faibles expositions entraînent des altérations de l'ADN cellulaire pouvant engendrer à leur tour des cancers et des effets héréditaires sur la descendance (Figure 4) [27-29]. Il s'agit d'effets stochastiques, caractérisés par l'absence de seuil d'exposition et un délai de latence pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années. Les effets stochastiques dépendent de nombreux facteurs : la dose/exposition, la nature du rayonnement, la voie d'exposition, le débit d'exposition (dose aiguë, fractionnée, chronique), la partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité et temps de latence variable selon l'organe) et des facteurs individuels tels que l'âge, le sexe et des facteurs comportementaux (tabagisme).

Quel que soit le niveau d'exposition, il est communément admis qu'il existe une probabilité non nulle d'apparition d'effets stochastiques. Au-delà des effets cancérogènes, de nouvelles hypothèses émergent sur l'association entre des pathologies non cancéreuses et des expositions aux faibles doses de rayonnements ionisants avec des délais de latence de plusieurs années. Ainsi, des excès de pathologies cardiovasculaires, respiratoires, digestives et des cataractes ont été observés chez des populations ayant reçu de faibles expositions [1, 16, 29, 30].

Si les fortes expositions aux rayonnements ionisants produisent clairement des effets délétères chez l'homme, les effets sanitaires aux faibles expositions sont moins établis. L'estimation des risques aux faibles doses fait pourtant partie des priorités de santé publique car la majorité de la population y est exposée (exposition au radon, exposition médicale,...). Ainsi, les effets sanitaires associés aux faibles niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche et de nombreux débats scientifiques au cours des 50 dernières années notamment sur l'existence d'effet à seuil ou non [1, 29].

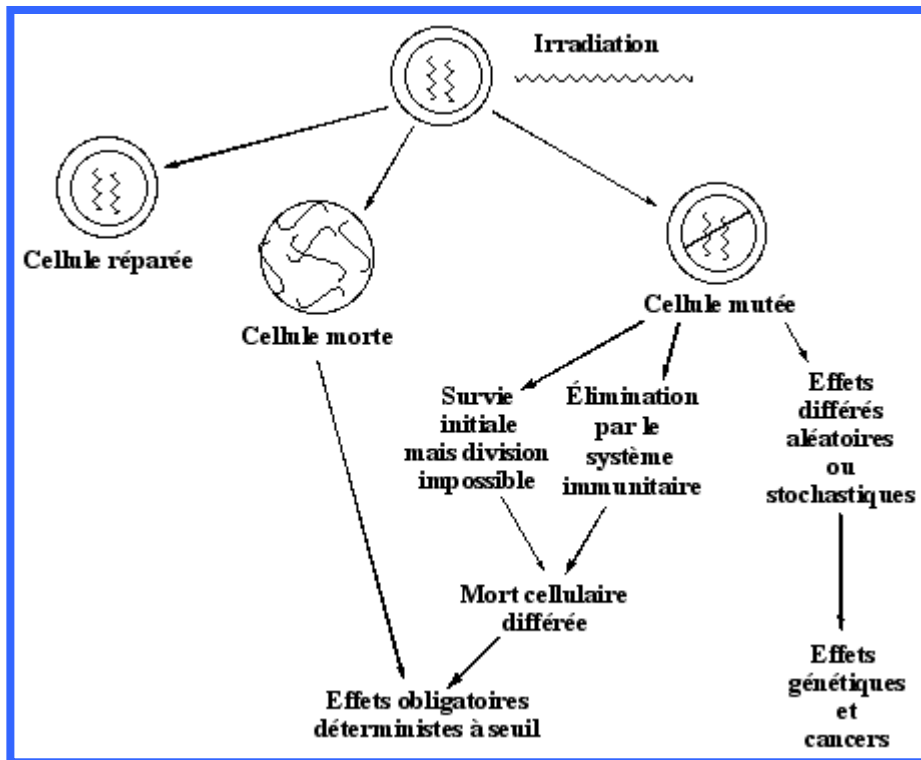


Figure 4 : Mort cellulaire, cancérogénèse et effets héréditaires [26]

1.2.5 Effets sanitaires radio-induits dus à l'exposition au radon (radon et ses descendants à vie courte)

Le radon est un gaz naturel inerte et radioactif, dépourvu d'odeur, de couleur et de goût. Il est issu de la désintégration radioactive naturelle de l'uranium que l'on trouve dans les roches, les sols ou encore dans l'eau.

Le sol libère facilement le radon qui, dans l'air, se désintègre en donnant des produits à courte durée de vie, appelés descendants du radon. En se désintégrant, le radon et ses descendants émettent des particules alpha (α), se fixant sur les aérosols, les poussières ou d'autres particules présentes dans l'air. Ces descendants peuvent être inhalés et entraîner une

irradiation des cellules des parois des voies respiratoires. Les particules alpha émises peuvent endommager l'ADN et potentiellement provoquer des cancers pulmonaires (figure 5).

Le radon peut se retrouver en concentration importante dans les lieux confinés comme les mines par exemple ou encore dans une moindre mesure dans les habitations. La concentration en radon de l'air est mesurée en becquerels par mètre cube ($Bq.m^{-3}$), correspondant au nombre de désintégrations par mètre cube et par seconde. C'est cette unité qui est utilisée pour caractériser la concentration de radon dans l'habitat. Dans les mines, l'unité de mesure opérationnelle de la teneur en produits de filiation du radon est le Working Level (WL), lequel donne une indication de l'énergie potentielle alpha par litre d'air {1 WL correspond à $3\,700\,Bq.m^{-3}$, à $130\,000\,MeV$ d'énergie potentielle alpha par litre d'air ou $20,8\,\mu J$ (microjoules) d'énergie potentielle alpha par m^3 d'air}. L'exposition professionnelle des mineurs aux produits de filiation du radon est exprimée en Working Level Month (WLM). Le WLM est le produit de la concentration en WL et du temps d'exposition exprimé en nombre de mois de 170 heures de travail [6].

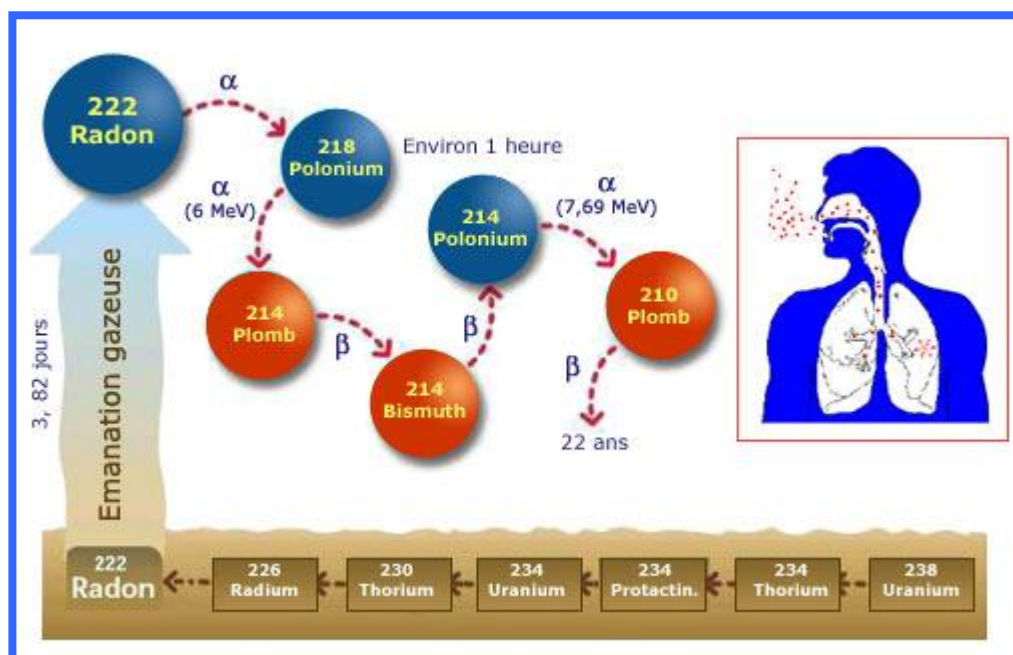


Figure 5 : Radon et ses descendants à vie courte [31]

Depuis les années 60, environ 20 études épidémiologiques dans le monde (Australie, Canada, Chine, République Tchèque, France, Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Etats-Unis) ont été réalisées chez les populations de mineurs (uranium, fer, fluorine, étain). Plusieurs analyses ont fourni des résultats cohérents démontrant une association entre l'exposition cumulée au radon et à ses descendants à vie courte et le risque de décès par cancer du poumon [3, 32]. Plusieurs de ces études sont encore en cours au Canada [33], aux États-Unis [34], en République tchèque [35, 36], en France [16-19], en Allemagne [37] et en Suède [38, 39]. Récemment, un examen exhaustif des résultats des études épidémiologiques disponibles a été effectué par l'UNSCEAR [1]. Le rapport UNSCEAR qui en est découlé, a fourni un excès de risque relatif (ERR) moyen de 0,590 pour 100 WLM d'exposition cumulée au radon pour la mortalité par cancer du poumon, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % allant de 0,350 à 1,000 [1]. Durant les dix dernières années, la connaissance des risques chez les mineurs, pour de faibles expositions cumulées sur des dizaines d'années, s'est affinée [**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**]. Les études ont également permis de mieux connaître l'influence des principaux paramètres d'exposition (le débit de dose, l'âge au moment de l'exposition, le temps écoulé depuis la fin de l'exposition...) ainsi que l'interaction avec le tabac [16, 40, 41].

Dès le début des années 80, plusieurs campagnes de mesure sur la concentration de radon dans l'habitat et autres bâtiments ont été effectuées dans de nombreux pays. À partir des résultats de ces campagnes de mesure et avec les estimations du risque basées sur les études chez les mineurs, des preuves indirectes du risque associé au radon dans l'habitat ont été fournies pour la population générale [42]. Depuis les années 1990, plus d'une vingtaine d'études épidémiologiques de type cas-témoins ont été menées en population générale, en particulier en Europe, en Amérique du Nord et en Chine pour estimer directement l'association entre le radon dans l'habitat et le risque de cancer du poumon [5, 42]. En

Europe, une analyse conjointe regroupant 13 études dans neuf pays a été effectuée par Darby et coll. [5]. Dans cette étude, la dosimétrie radon a été réalisée chez 7 148 patients atteints de cancer bronchique primitif et 14 208 témoins. Les mesures ont été faites dans les habitations occupées depuis au moins 15 ans par les sujets (23 ans en moyenne). L'ERR de survenue de cancer du poumon était de 0,084 pour 100 Bq.m⁻³, avec un IC à 95 % allant de 0,030 à 0,158 après ajustement sur les facteurs de confusion (tabac) [5]. Après la correction des erreurs de mesure associées à l'exposition au radon, cet ERR a été quasiment doublé (soit 0,160 pour 100 Bq.m⁻³, avec un IC à 95 % allant de 0,050 à 0,310 [5]).

Les résultats obtenus à la fois dans les mines et dans l'habitat ont fourni des indications claires sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon. Il est maintenant reconnu que le radon est la deuxième cause de cancer du poumon après le tabagisme dans la population générale [42].

Les doses délivrées aux autres organes que le poumon suite à l'inhalation du radon sont beaucoup plus faibles. Certaines études chez les mineurs d'uranium suggèrent un risque de leucémie [43]. Cependant, ces mêmes études n'ont pas démontré l'existence d'un risque de leucémie directement associé à l'exposition au radon mais plutôt associé avec la durée d'exposition chez des mineurs d'uranium tchèques [44] et associé à l'exposition aux poussières d'uranium, émetteurs à vie longue d'énergie alpha ainsi qu'au rayonnement gamma chez des mineurs d'uranium allemands [45]. Chez les enfants, plusieurs études ont suggéré l'hypothèse d'une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie. En particulier, une étude cas-témoins au Danemark a observé une association entre l'exposition au radon dans l'habitat et le risque de développer une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez l'enfant, avec une augmentation de 0,056 du risque de LAL par 100 Bq.m⁻³ par an [46]. Des doutes sur la possibilité d'un lien avec l'exposition au radon, existent également pour d'autres sites de cancers, tels que l'estomac ou le rein [16].

Aujourd'hui, ces études demandent à être confirmées avant de pouvoir tirer des conclusions définitives sur l'implication du radon dans la survenue des cancers autres que le cancer du poumon [Erreur ! Source du renvoi introuvable.].

1.3 Exploitation de l'uranium en France

1.3.1 Généralités sur les mines d'uranium

En France, l'industrie de l'uranium s'est développée au lendemain de la seconde guerre mondiale [47]. En 1946, la prospection de l'uranium a été lancée par le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA). À partir de 1976, la Compagnie Générale des Matières Nucléaires (COGEMA) a été créée par le CEA pour prendre en charge l'exploitation de l'uranium. La COGEMA est devenue depuis AREVA NC. Nous parlerons donc par la suite des mines du groupe CEA-COGEMA [48, 49]. Durant l'exploitation des mines, il y a eu deux pics d'embauche : le premier lors de l'ouverture des mines au début des années 1950 et le second lors de la relance de l'industrie de l'uranium consécutive au choc pétrolier de 1973. L'exploitation des mines d'uranium du groupe a vécu son apogée au cours des années 1980 pour décliner ensuite. La dernière mine d'uranium française a cessé son activité en mai 2001. Actuellement, l'uranium utilisé en France provient des mines exploitées par les filiales d'AREVA NC installées principalement au Canada, au Niger et au Kazakhstan.

1.3.2 Localisation des mines d'uranium du groupe CEA-COGEMA

Au total, quatre grands districts miniers, appelés divisions minières, ont été exploités en France par le groupe CEA-COGEMA (Figure 6) [16, 48] :

- la division de La Crouzille, exploitée de 1949 à 1995, est localisée dans le département de la Haute-Vienne et regroupe les gisements de Montulat, Le Brugeaud, Bellezane, Chanteloube, le Fraisse, les Gorces, Augères, Fanay, Peny, Vénachat, Margnac, la Betoulle, Henriette et Bonnac ;

- la division du Forez et du Morvan, exploitée de 1953 à 1978, est localisée près de Vichy (Allier) et regroupe principalement les mines des Bois-Noirs (Loire) et de Grury (Saône-et-Loire) ;
- la division de Vendée et Bretagne, exploitée de 1954 à 1991, regroupe les gisements de l'Ecarpière, de la Commanderie, du Charbon, de la Dorgissière, des Herbiers, du Retail, de la Chapelle-Largeau et de Pen Ar Ran [47] ;
- La division de l'Hérault, exploitée de 1978 à 1997, est localisée près de Lodève, au sud du Massif Central et regroupe les gisements de Mas d'Alary, Mas Lavayre et Rabejac [47].

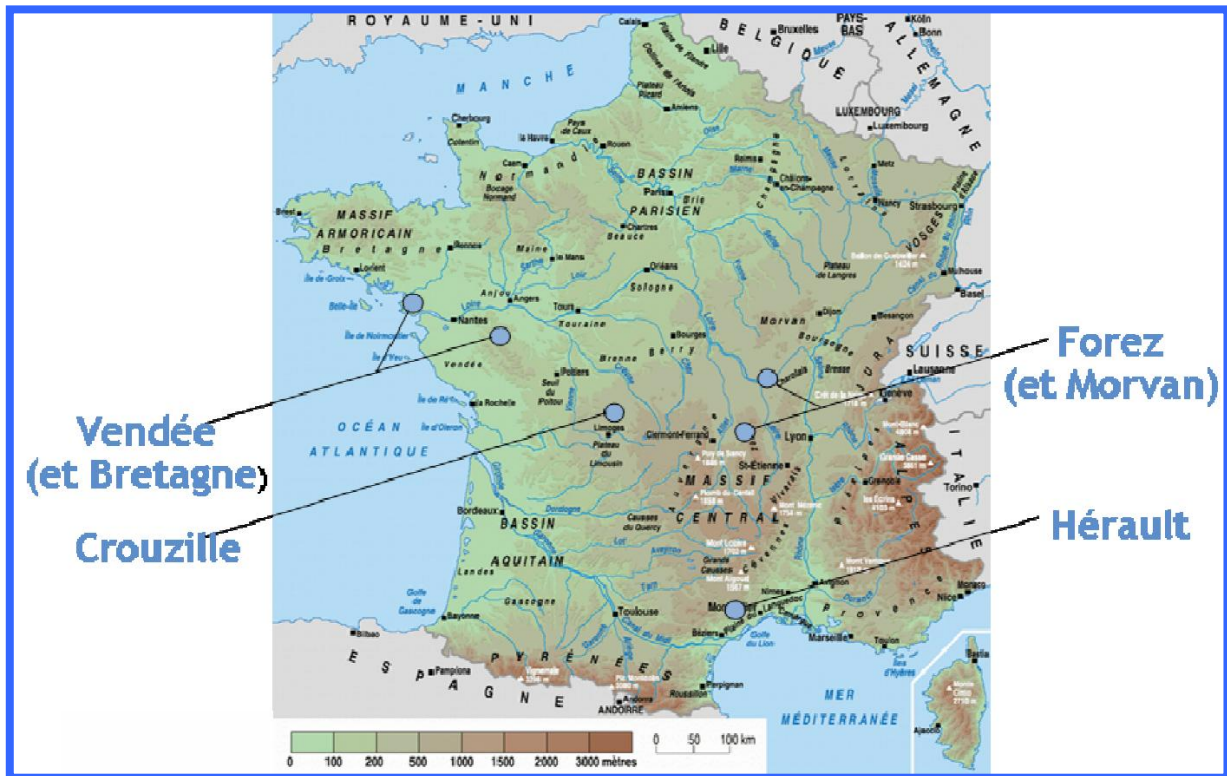


Figure 6 : Localisation des sites miniers du groupe CEA-COGEMA en France [16, 48]

1.3.3 Types de gisement et d'emploi dans les mines

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

- gisements granitiques pour la division de Vendée et Bretagne, de la Crouzille et du Forez et Morvan ;
- gisements sédimentaires pour la division de l'Hérault.

Les caractéristiques du gisement permettent de déterminer le mode d'exploitation. Dans le cas d'un gisement granitique, les galeries suivent le filon et les mineurs font face au minerai. Dans le cas d'un gisement en amas ou sédimentaire, les galeries sont creusées dans le gisement et les mineurs se trouvent donc au milieu du minerai. Historiquement, les premiers gisements exploités étaient granitiques alors que les plus récents sont de type sédimentaire.

En fonction de la profondeur du gisement, le minerai d'uranium était extrait soit dans une mine à ciel ouvert soit dans une mine souterraine (Figure 7). Les mines à ciel ouvert permettent aux mineurs de travailler avec des niveaux d'exposition au radon plus faibles que les mines souterraines car la ventilation est plus importante que dans les mines souterraines.

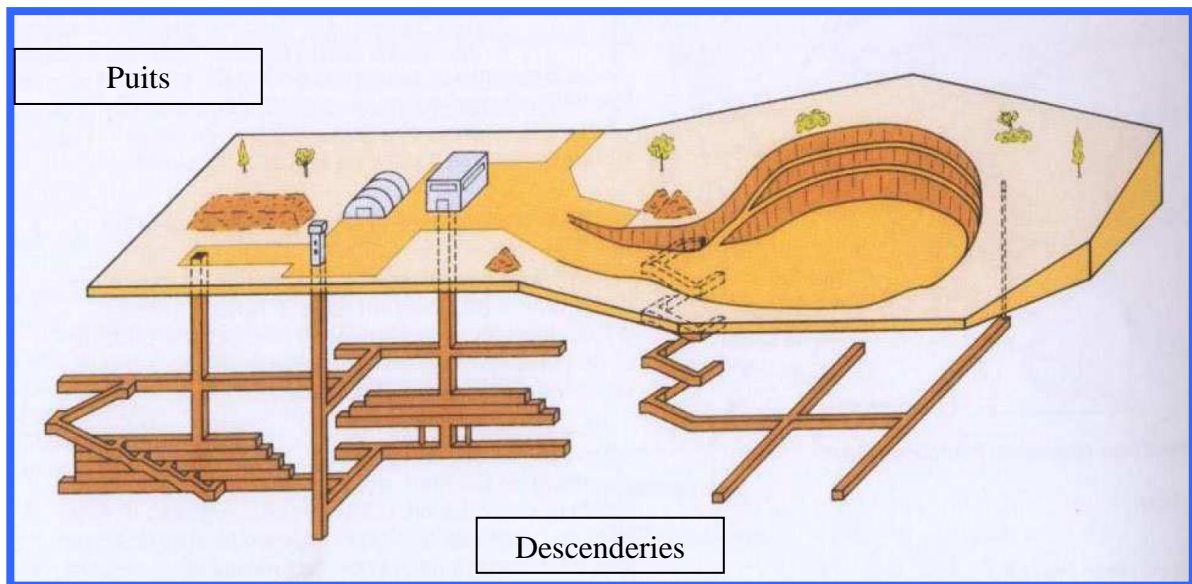


Figure 7 : Schéma d'une mine à ciel ouvert et d'une mine souterraine accessibles, l'une par puits, l'autre par descenderies [48]

L'extraction de l'uranium dans les mines souterraines peut être décomposée en quatre phases : la foration, le tir, le chargement et le boulonnage (Figure 8). Lors de ces différentes phases, il existe de très grandes variations des niveaux d'empoussièrément, d'humidité, de concentration de radon et de particules diesel dans l'air ambiant. Afin de réduire les niveaux d'empoussièrément, la foration s'effectuait sous injection d'eau et le déblayage suivant le tir s'effectuait sous arrosage.

Dans les années 1970, la mise en place de la mécanisation (camions, chargeuses, etc.) a fortement modifié les méthodes d'extraction du minerai et les conditions de travail des mineurs. En effet, la mécanisation a permis de construire des descenderies (Figure 7) qui ont permis d'avoir de forts niveaux de ventilation.

De nombreux métiers ont été exercés sur les sites miniers : mineur, géologue, mécanicien, électricien, topographe, etc. Ces différents métiers pouvaient être exercés à des niveaux de qualification différents : ouvrier, employé, technicien, agent de maîtrise ou ingénieur.

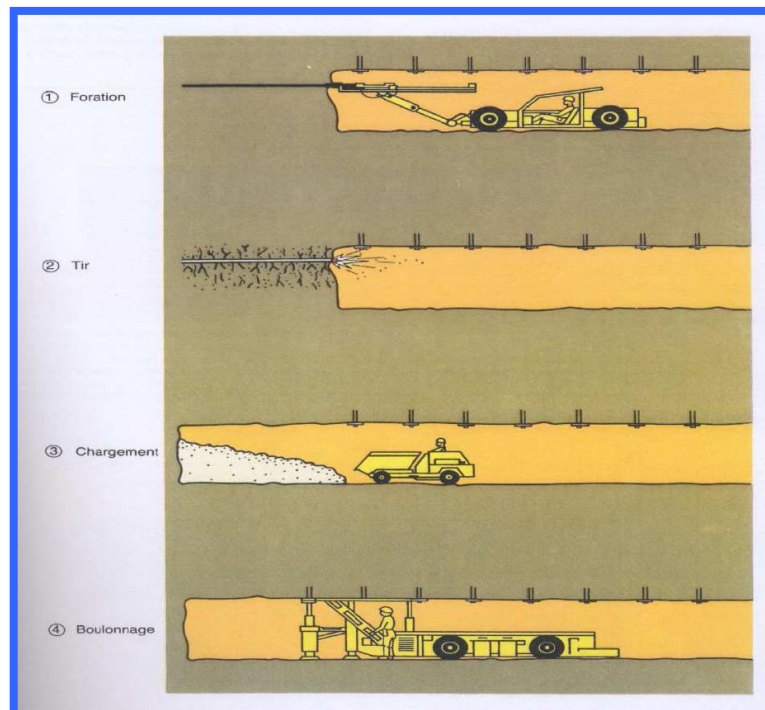


Figure 8 : Schéma des phases : foration, tir, chargement, boulonnage en galerie à partir de 1970 (mécanisation) [16]

1.4 Constitution de la cohorte française des mineurs d'uranium

1.4.1 Historique de la constitution de la cohorte

La cohorte française des mineurs d'uranium a été mise en place en 1982 par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN devenu en 2002 l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire : IRSN), en collaboration avec le service de Médecine du Travail du groupe CEA-COGEMA. Cette cohorte a pour but d'évaluer le risque de mortalité des mineurs en

relation avec l'exposition au radon. Elle portait initialement sur 1785 mineurs de fond embauchés avant 1972 qui ont été suivis de 1946 à 1985. Il s'agit de la première étude épidémiologique sur les mineurs d'uranium en France. Le suivi de cette cohorte a donné lieu à une première analyse qui a permis d'estimer le risque de décès par cancer du poumon associé à une exposition cumulée au radon [23]. Ensuite, deux extensions de la cohorte ont été effectuées d'abord jusqu'en décembre 1994 puis jusqu'en décembre 1999. Ces extensions ont permis à la fois d'inclure de nouveaux travailleurs et de prolonger le suivi des mineurs [16]. À ce jour, la cohorte comprend 5086 mineurs d'uranium avec une durée moyenne de suivi de plus de 30 ans [16].

1.4.2 Données d'exposition

Un suivi dosimétrique a été effectué individuellement pour l'ensemble des mineurs du groupe CEA-COGEMA. Les données sont disponibles sur la période 1946-1999. Trois expositions radiologiques ont été mesurées en parallèle dans les mines françaises d'uranium (voir Annexe 2 : exemple de fiche dosimétrique) :

- l'exposition au RDP de 1946 à 1999 qui s'exprime en « Working Level Months » (WLM) ;
- l'exposition aux LLR de 1959 à 1999 qui s'exprime en $\text{Bq.m}^{-3}.\text{h}$;
- l'exposition aux rayonnements gamma de 1956 à 1999 qui s'exprime en mSv.

Dans le chapitre 3, le processus de mesure de chacune des expositions ainsi que leurs unités sont présentés.

1.4.2.1 Modalités d'enregistrement des expositions

Le mode d'enregistrement des expositions a évolué au cours du temps (Figure 9).

A partir de 1956, lors de la mise en place des normes de radioprotection, un enregistrement individuel systématique des expositions annuelles a été effectué avec des

mesures d'ambiance. Des enregistrements hebdomadaires ont été effectués au moyen de capteurs d'ambiance dans les différentes divisions minières en tenant compte du poste de travail. La saisie des fichiers individuels sur cette période a été effectuée par l'IPSN.

A partir de 1983, l'exposition individuelle annuelle a été fournie à l'aide du Système Individuel de Dosimétrie Intégré (SIDI).

Depuis 1985, l'enregistrement des expositions a été effectué sur la base de fichiers informatiques annuels de surveillance dosimétrique envoyés par la société ALGADE. La gestion de ces données et leur intégration dans la base de données ont été effectuées par l'IRSN.

De 1946 à 1955, aucun enregistrement des expositions n'avait été réalisé. L'exposition au radon pour cette période a été reconstituée par un groupe d'experts en 1980. Cette reconstruction rétrospective s'est faite à l'aide de l'historique des divisions minières [50-52].

Les niveaux d'exposition aux poussières d'uranium ont été mesurés depuis 1959 avec les mêmes modalités d'enregistrement que pour l'exposition au radon. Ainsi, de 1959 à 1982, il s'agissait d'un enregistrement individuel systématique du niveau d'exposition aux poussières d'uranium calculé à partir de capteurs d'ambiance. À partir de 1983, les niveaux d'exposition des mineurs ont été mesurés avec des SIDI comme pour les niveaux d'exposition au radon.

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

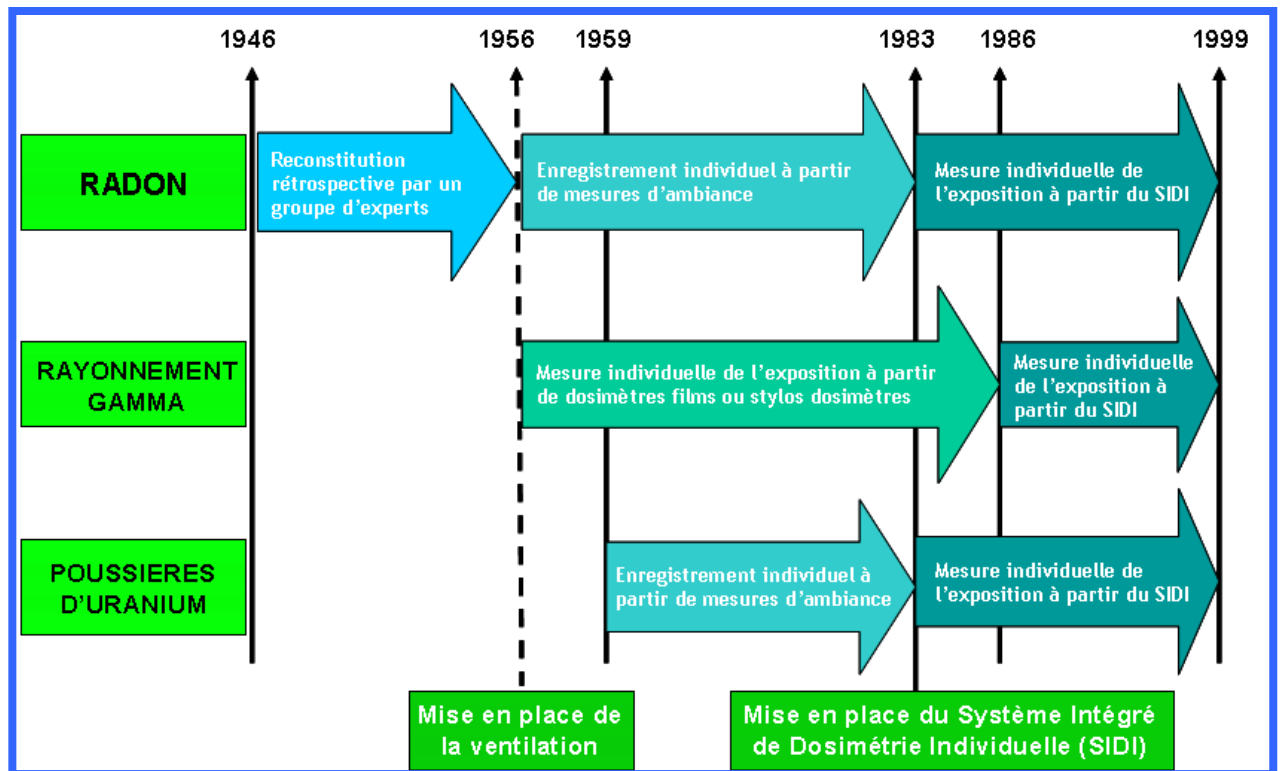


Figure 9 : Modalités d'enregistrement des expositions radiologiques dans les mines françaises d'uranium (1946-1999) [16, 17]

1.4.3 Recherche des statuts vitaux et des causes de décès

La recherche des statuts vitaux a été effectuée auprès du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Néanmoins, lors de la première mise à jour de la cohorte (extension jusqu'en décembre 1994), il n'était plus possible d'accéder au RNIPP pour la période entre 1986 et 1994. Ainsi, des courriers ont été envoyés aux mairies de naissance par les services de la COGEMA pour les sujets dont le statut vital n'était pas connu. Dans certains cas particuliers, les informations ont été complétées par une recherche individualisée (recueil d'informations auprès de proches, recherche des adresses par Minitel). Pour les personnes nées à l'étranger le recueil des statuts vitaux a été effectué auprès des services du Ministère des Affaires Etrangères à Nantes.

La recherche des causes de décès a été effectuée par le service de la médecine du travail de la COGEMA pour la première analyse. Ce mode de recueil a été utilisé jusqu'en 1990. Pour les travailleurs en activité, les causes de décès ont été recueillies dans le cadre du suivi médical du travail. Pour le reste des individus, les informations ont été recueillies auprès des médecins et des hôpitaux du lieu de décès. Lors des mises à jour de la cohorte, la recherche des causes de décès s'est effectuée auprès du Service Commun 8 de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), devenu par la suite le Centre d'épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDC). Cette mise à jour a porté sur l'ensemble des décès survenus entre 1968 et 1999 (les causes de décès n'étant pas disponible avant 1968 en France). Le codage des différentes causes de décès utilise la huitième version de la Classification Internationales des Maladies (CIM) pour les décès antérieurs à 1979 et la neuvième version pour les années suivantes [16].

1.5 Principales analyses statistiques et principaux résultats obtenus sur la cohorte française des mineurs d'uranium

La cohorte française des mineurs d'uranium a fait l'objet de nombreuses analyses depuis 1970 [16-23]. Outre les analyses descriptives, des études à visée étiologique ont été conduites sur cette cohorte en utilisant la cohorte entière ou en constituant une étude cas-témoins nichée. Après une brève description de la cohorte, nous présenterons aussi brièvement les deux principales formes d'études à visée étiologique utilisées pour analyser ses données ainsi que les principaux résultats issus de ces analyses.

1.5.1 Etudes descriptives

Le Tableau I présente les caractéristiques descriptives de la cohorte française des mineurs d'uranium. Après la dernière mise à jour fixant la date de point au 31/12/1999, la

cohorte française des mineurs d'uranium est forte de 5086 individus avec une durée moyenne de suivi de plus de 30 ans.

Tableau I : Caractéristiques de la cohorte française des mineurs d'uranium

Effectif	5 086
Nombre de personnes-années	153 076,6
Age d'entrée dans la cohorte (année) : moyenne (SD)	28,8 (7,6)
Age de sortie de la cohorte (année) : moyenne (SD)	58,9 (13,2)
Durée de suivi (année) : moyenne (étendue)	30,1 ([0-53])
Effectif de mineurs exposés au radon : nombre (%)	4133 (81,3)
Age à la 1 ^{ère} exposition (année) : moyenne (SD)	29,1 (7,8)
Durée d'exposition (année) : moyenne (SD)	13,1 (9,3)
Exposition cumulée (WLM) : moyenne (SD)	36,6 (71,1)

WLM : Working Level Month ; SD : Ecart-type (en anglais : Standard Deviation)

Le Tableau II présente le nombre de décès par localisation de cancer au 31/12/1999 et les taux standardisés de mortalité (SMR). Au total, 1467 décès ont été enregistrés avant l'âge de 85 ans et avant le 1^{er} janvier 2000, dont 96 % avec une cause connue, soit 1412 décès de causes connues [16]. Avant le 1^{er} janvier 2000, 159 cas de décès par cancer du poumon ont été dénombrés.

Tableau II : Effectif des décès observés au 31/12/1999 et calcul des SMR dans la cohorte française des mineurs d'uranium [16]

Causes de décès	Nombre de décès observés	SMR (IC à 95 %)
Toutes causes connues	1412	1,03 (0,98-1,08)
Tous cancers	544	1,19 (1,09-1,29)
Cancer du poumon	159	1,43 (1,22-1,68)
Cancer du rein	20	2,00 (1,22-3,09)
Tous cancers hors cancer du poumon et du rein	365	1,08 (0,98-1,20)
Silicose	23	7,12 (4,51-10,69)
Pathologies du système circulatoire	320	1,05 (0,93-1,17)

SMR : Ratio standardisé de mortalité (en anglais : Standardized Mortality Ratio) ;
IC : Intervalle de Confiance

Contrairement à de nombreuses cohortes professionnelles, la mortalité globale des mineurs ne diffère pas de celle de la population générale masculine française (SMR = 1,03 ;

IC95 % : 0,98-1,08). Toutefois, on observe un excès significatif du nombre de décès par cancer (SMR = 1,19 ; IC95 % : 1,09-1,29). Il existe en particulier un excès significatif de mortalité par cancer du poumon (SMR = 1,43 ; IC95 % : 1,22-1,68) et par cancer du rein (SMR = 2,00 ; IC95 % : 1,22-3,09). Lorsque les décès par cancer du poumon et du rein sont exclus, il n'apparaît plus d'excès significatif de mortalité pour les autres localisations de cancer (SMR = 1,08 ; IC95 % : 0,98-1,20). Aucun excès significatif de mortalité par pathologies du système circulatoire n'est observé.

1.5.2 Etudes analytiques

Les études à visée étiologique cherchent à déterminer le rôle que peuvent jouer un ou des facteurs dans l'étiologie d'une ou plusieurs maladies [52]. Ces études génèrent des mesures d'association entre un facteur d'association et une maladie ou un événement d'intérêt (décès d'une maladie, rechute,...). Dans une étude à visée étiologique, l'observation du facteur et celle de la maladie peuvent être faites chez les individus au même moment ou à des moments différents. Dans le premier cas, on dit qu'elle est faite de manière synchrone et on qualifie l'étude de transversale. Si les observations sont faites de façon asynchrone, c'est-à-dire à des moments différents, l'étude est dite longitudinale. Les études longitudinales suivent une démarche directe (classification selon le facteur d'exposition) ou à rebours (classification selon la maladie). Une étude longitudinale directe est généralement appelée étude de cohorte [52]. Une étude à rebours est dite étude cas-témoins et peut-être réalisée à partir de données de cohorte pour ne faire porter la recherche de l'exposition et de certaines caractéristiques que sur un sous-échantillon de la cohorte (les cas ayant développé l'événement étudié et des témoins ne l'ayant pas développé, étude cas-témoins nichée). Les études longitudinales à rebours ne sont pas les seules études cas-témoins, car il existe des études cas-témoins transversales.

La cohorte française des mineurs d'uranium a fait l'objet de nombreuses études de cohorte et d'études cas-témoins nichées pour estimer la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon [16-18, 21-23]. Récemment, une étude a été conduite pour estimer la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par pathologie du système circulatoire [17]. Les études cas-témoins nichées ont essentiellement été utilisées pour prendre en compte l'effet de certains facteurs de confusion tels que le tabac ou la silice, qui n'ont pas été recueillis systématiquement dans le cadre de la cohorte française [19, 20].

Des relations exposition-risque statistiquement significatives entre l'exposition cumulée au radon et la mortalité par cancer du poumon ont été estimées à partir d'analyses de régression de Poisson [16-18, 21-23]. Par exemple, Vacquier et coll. ont montré que le risque de décès par cancer du poumon (ERR) augmente significativement de 0,580 pour 100 WLM d'exposition cumulée au radon (IC95 % : 0,200 – 1,170) et est d'environ quatre fois la valeur précédente (2,090 pour 100 WLM, IC95 % : 0,920 – 3,680) lorsque que les analyses concernent uniquement les mineurs embauchés après 1955 (cohorte post55) [18].

Une première étude cas-témoins nichée a été constituée à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium afin de tenir compte de l'information relative au tabagisme [20]. Cette étude a permis de montrer que l'effet de l'exposition au radon sur le risque de décès par cancer du poumon persiste après la prise en compte du statut tabagique et que le coefficient de risque estimé est proche de celui trouvé lors de l'analyse de la cohorte sans ajustement sur le statut tabagique. En effet, Leuraud et coll. [20] rapportent que l'excès du rapport de cotes (ERC) est de 98 % par WLM (IC95 % : 0,18 – 2,79) sans ajustement sur le tabac et de 0,80 par WLM (IC95 % : 0,90 – 2,80) après ajustement sur le tabac.

Une autre étude cas-témoins nichée a été réalisée afin de tenir compte de l'effet potentiel de la silice et du tabac [19]. Cette étude a aussi permis de montrer que l'effet de

l'exposition au radon sur le risque de décès par cancer du poumon persiste après la prise en compte de la silice et du statut tabagique. En effet, d'après les résultats d'Amabile et coll. [19] l'ERC est de 1,00 par WLM (IC95 % : 0,10 – 3,50) après ajustement sur la silice et le tabac, soit une valeur très proche de la valeur sans ajustement.

Très récemment, une analyse de cohorte concernant les effets autres que sur le risque de décès par cancer a été conduite sur la cohorte française des mineurs d'uranium. Cette première analyse n'a trouvé aucun excès de risque de mortalité par pathologie du système circulatoire dans la cohorte française des mineurs d'uranium [17]. Cependant, les auteurs ont observé une augmentation significative du risque de mortalité par maladie vasculaire cérébrale (ischémique ou hémorragique) avec l'exposition cumulée au radon qui n'avait pas été démontrée dans les analyses antérieures.

1.5.3 Avantages et limites de la cohorte française des mineurs d'uranium

La cohorte française des mineurs d'uranium se caractérise par de très faibles niveaux d'exposition cumulée délivrée à faible débit de dose sur une longue période. Par rapport à la plupart des études de cohorte chez les mineurs d'uranium, cette cohorte a à la fois trois spécificités essentielles, sa très longue durée de suivi (1946-1999), l'enregistrement de la dosimétrie individuelle pour chaque mineur dans la presque totalité de la cohorte (1956-1999) et le faible niveau d'exposition au radon. Ces particularités font que cette cohorte est très utile pour l'analyse des risques associés à de faibles niveaux d'exposition cumulée au radon sur de longues périodes d'exposition [17, 36].

Cependant cette cohorte ne peut pas être considérée comme historiquement homogène, dans la mesure où les conditions de travail et les techniques d'enregistrement de l'exposition ont varié dans le temps. Ainsi, les valeurs d'exposition enregistrées sont de qualité diverse et ne sont donc pas entachées des mêmes types d'erreur. Ces différences de qualité peuvent poser des problèmes dans les études épidémiologiques.

Comme dans la plupart des études chez les mineurs d'uranium, les nombreuses analyses (études de cohorte et cas-témoins nichées) réalisées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium [16-18, 21-23] n'ont pas pris en compte l'effet des erreurs de mesure de l'exposition radiologique. Il est cependant reconnu que négliger les erreurs de mesure entraîne généralement une atténuation du risque estimé. Afin d'apporter des éléments d'information sur cette question, le Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN a décidé de lancer le présent travail de thèse, en se focalisant sur les erreurs de mesure de l'exposition radiologique des mineurs d'uranium français.

CHAPITRE 2 :

GÉNÉRALITÉS SUR LES ERREURS DE MESURE, REVUE SUR L'IMPACT DES ERREURS DE MESURE DANS LES MODÈLES DE RÉGRESSION UTILISÉS EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET SUR LES MÉTHODES DE CORRECTION DE L'EFFET DES ERREURS DE MESURE

2.1 Introduction

Ce chapitre présente une synthèse des aspects théoriques des erreurs de mesure affectant les variables explicatives dans un modèle de régression. Ces erreurs de mesure peuvent se produire pour de nombreuses raisons. Par exemple, elles peuvent être dues à un mauvais fonctionnement des outils de mesure ou se produire parce que la variable considérée ne peut pas être mesurée directement [8, 9]. Pour des variables discrètes ou catégorielles, l'erreur de mesure se traduit par une classification erronée et est donc qualifiée d'erreur de classement (en anglais : misclassification) [8]. Ce type d'erreur ne fait pas l'objet du présent travail. De même, les erreurs de mesure sur la variable expliquée dans un modèle de régression ne font pas l'objet de ce travail. Seules les variables explicatives de nature quantitative continue telles que le niveau d'exposition au radon sont considérées.

Dans ce premier chapitre, la modélisation des erreurs de mesure est d'abord présentée, en introduisant les notations et définitions générales utiles pour comprendre les notions qui seront évoquées plus loin dans ce chapitre et les chapitres ultérieurs (section 2.2). Dans la section 2.3, l'impact des erreurs de mesure dans le cadre des modèles de régression est abordé : les principaux modèles de régression utilisés en épidémiologie sont brièvement exposés dans le cas où il n'y a pas d'erreur de mesure puis les biais sur l'estimation des différents paramètres de ces modèles en présence d'erreur de mesure sont décrits. Enfin, les

différentes méthodes proposées pour corriger l'effet des erreurs de mesure sur la variable explicative sont présentées (section 2.4).

2.2 Modélisation des erreurs de mesure

2.2.1 Cadre général, notations et terminologie

On s'intéresse à une variable aléatoire Y , qu'on appelle variable réponse ou d'intérêt ou encore variable expliquée. En épidémiologie, Y représente souvent la survenue d'une maladie ou d'un décès dans une population donnée. Y peut aussi représenter une mesure quantitative (taux de cholestérol, pression artérielle,...). On s'intéresse aussi à un (ou des) facteur(s) X , qu'on appelle variable(s) d'exposition, variable(s) explicative(s), prédicteur(s) ou facteur(s) d'exposition dans cette même population. En épidémiologie analytique, l'objectif est de relier la variable réponse au(x) prédicteur(s) et donc d'estimer le lien entre Y et X . Pour ce faire, on utilise souvent un modèle de régression, c'est-à-dire une fonction mathématique exprimant Y en fonction de X et des paramètres de régression [53]. Il s'agit donc d'estimer ces paramètres en fonction des données sur Y , X et d'éventuelles autres variables dont les observations sont contenues dans le (ou les) échantillons d'une étude.

La variable Y est le plus souvent parfaitement observée dans le (ou les) échantillon(s) d'étude. Le cas où il existe des erreurs de mesure sur Y (en anglais : measurement errors in response variable) a fait l'objet de travaux spécifiques [8, 54, 55]. Lorsque X est aussi parfaitement observé dans le (ou les) échantillon(s) d'étude, il est possible d'estimer les paramètres du modèle de régression reliant Y à X . Lorsque X n'est pas observé pour tous les sujets, la donnée X est manquante (en anglais : missing data). Ce type de problème a fait l'objet de très nombreux travaux et développements [8, 55, 56] et n'est pas non plus considéré dans le présent travail.

Le contexte considéré dans ce travail est celui d'une (ou plusieurs) variable(s) explicative(s) continue(s) X qui n'est (ne sont pas) pas observée(s) mais pour laquelle (lesquelles) on dispose d'observations sous la forme d'une (ou plusieurs) variable(s) W . Le mémoire considérera une seule variable X et une seule variable W . On se trouve dans une situation d'erreur de mesure si l'information sur X est fournie par W dont les valeurs sont les mesures avec erreur de X [8]. W correspond donc aux valeurs observées avec erreur de X et W est aussi appelé substitut ou variable annexe (en anglais : surrogate ou proxy) de X . Le prédicteur X est appelé la vraie mesure ou vraie valeur (exposition vraie, dose vraie) par opposition à la mesure ou valeur observée W (exposition mesurée ou observée, dose mesurée ou observée). L'écart entre X et W est noté U et il représente la composante de l'erreur de mesure.

2.2.2. Description des caractéristiques des erreurs de mesure

2.2.2.1 Erreur de mesure systématique et erreur de mesure aléatoire

En épidémiologie deux types d'erreurs peuvent être considérés, l'erreur systématique et l'erreur aléatoire [57]. Une erreur est systématique lorsqu'elle contribue à toujours surévaluer (ou toujours sous-évaluer) la valeur mesurée. Une erreur est aléatoire lorsque, d'une mesure à l'autre, la valeur obtenue peut être surévaluée ou sous-évaluée par rapport à la valeur réelle. Elle désigne le défaut de fidélité de la méthode de mesure [57].

2.2.2.2 Erreur différentielle et non différentielle vis-à-vis de la réponse

Le but étant de vérifier s'il existe une relation entre Y et X , on est amené à faire des hypothèses sur une éventuelle liaison entre les erreurs de mesure U et Y . On parle d'erreur non différentielle par rapport à la réponse Y lorsque U est indépendant de la variable réponse Y ($U \perp Y$) [8]. Cette hypothèse se formalise en considérant que Y et W sont conditionnellement indépendants étant donné X (autrement dit, que W n'apporte pas

d'information sur Y au-delà de celle contenue dans X) et se note $Y \perp W|X$. L'hypothèse d'erreur non différentielle par rapport à la réponse est en général admise dans les études de cohorte de schéma réellement prospectif (suivi prospectif et non reconstitution a posteriori du suivi comme dans les cohortes historiques) car la variable Y est observée après l'observation de X ou de son substitut W . Par contre, dans les études cas témoins, la variable Y (statut cas/témoin) est observée la première et on reconstitue ensuite l'exposition X ou son substitut W . Les sujets souffrant d'une pathologie (les cas), surtout si elle est grave, peuvent avoir tendance à mieux se souvenir de leur exposition ou à surestimer leur exposition par rapport aux sujets sains (les témoins). La conséquence de l'hypothèse de non différentialité est donnée par les relations suivantes : $E(Y|W, X) = E(Y|X)$, car $Y \perp W|X$.

2.2.3 Modèles d'erreurs de mesure

Pour analyser un problème d'erreur de mesure, il faut spécifier le processus de mesure, c'est-à-dire un modèle du lien entre W que l'on observe et X qui est non observable totalement ou partiellement. Il existe deux cas selon que l'on considère la distribution conditionnelle de W étant donné X ou celle de X étant donné W .

2.2.3.1 Erreurs de nature classique : Distribution conditionnelle de W étant donné X

Les erreurs de nature classique sont adaptées à un contexte dans lequel on dispose de mesures W qui sont distribuées de manière indépendante autour de la vraie valeur X [8, 57, 58] et les erreurs sont indépendantes de la vraie valeur X . C'est le cas où la mesure W est plus variable que la vraie valeur X [8, 58]. Si par exemple pour un mineur d'uranium, il existe un écart entre le niveau de l'exposition au radon mesuré (dû à l'imprécision de l'outil de mesure) et le niveau d'exposition réelle, l'erreur sur le niveau d'exposition est de nature classique. Ces erreurs de mesure U sur W peuvent être soit additives soit multiplicatives.

Cas additif :

La modélisation mathématique additive de la distribution conditionnelle de W étant donné X peut se formuler de la sorte :

$$W = c + X + U, \quad (1)$$

$$\text{avec } E(U|X) = 0 \quad (2)$$

Le terme c correspond à l'erreur systématique éventuelle sur X qui est une constante par rapport à X . Elle représente la constante de surévaluation (ou sous-évaluation) de la valeur mesurée de X . U correspond aux erreurs de mesure. Concernant la dispersion des erreurs U , dans le cas le plus simple, le processus de mesure est régi par l'hypothèse d'homoscédasticité (variance constante), soit :

$$\text{Var}(U|X) = \text{Var}(U) = \sigma_u^2. \quad (3)$$

Il y a hétéroscédasticité des erreurs dans tous les autres cas, c'est-à-dire quand la variance de U dépend de X .

On remarque que, si la distribution conditionnelle de $U|X$ est de loi gaussienne, avec la condition en (2) et la condition d'homoscédasticité en (3), on a : $U|X \sim N(0, \sigma_u^2)$, avec σ_u^2 qui ne dépend pas de X . Donc $U|X = U$ et, dans ce cas, les variables X et U sont indépendantes. D'ailleurs certains auteurs [59, 60] posent la condition d'indépendance entre X et U pour définir le modèle classique.

S'il n'y a pas d'erreur systématique, alors $c = 0$ et on retrouve la forme standard du modèle additif classique :

$$W = X + U \quad (4)$$

$$\text{qui vérifie : } E(W|X) = X \quad (5)$$

$$\text{car } E(W|X) = E\{(X + U)|X\} = X + E(U|X) = X \quad \text{puisque } E(U|X) = 0.$$

Cas multiplicatif :

La modélisation mathématique multiplicative de la distribution conditionnelle de W étant donné X peut se formuler de la sorte :

$$W = c.X.U \quad (6)$$

$$\text{avec } E(U|X) = 1 \quad (7)$$

Le terme c correspond à l'erreur systématique éventuelle sur X qui est une constante.

Concernant la dispersion des erreurs U , dans le cas le plus simple, le processus de mesure est régi par l'hypothèse d'homoscédasticité (variance constante), soit :

$$\text{Var}(U|X) = \text{Var}(U) = \sigma_U^2.$$

Il y a hétéroscédasticité des erreurs dans tous les autres cas, c'est-à-dire quand la variance de U dépend de X . S'il n'y a pas d'erreur systématique, alors $c = 1$ et on retrouve la forme standard du modèle multiplicatif classique :

$$W = X.U \quad (8)$$

qui vérifie : $E(W|X) = X$

$$\text{car } E(W|X) = E\{(X.U)|X\} = X.E(U|X) = X \quad \text{puisque } E(U|X) = 1.$$

Après une transformation logarithmique du modèle multiplicatif classique, on retrouve le modèle additif classique.

2.2.3.2 Erreurs de nature Berkson : Distribution conditionnelle de X étant donné W

Il existe des situations où on modélise la distribution conditionnelle de X étant donné W . Cette distribution conditionnelle de X étant donné W exprime la variabilité potentielle de la vraie valeur autour de la mesure. C'est le cas où la vraie valeur est plus variable que la mesure, à l'inverse de l'erreur classique [8, 58]. C'est le cas par exemple où une mesure d'ambiance de l'exposition au radon W est assignée à tous les mineurs présents dans une même mine d'uranium (voir chapitre 3), alors que l'exposition réellement reçue individuellement X est différente. Pour mieux expliquer ce modèle, Carroll donne l'exemple

de l'arrosage d'une fleur en pot avec une certaine quantité d'eau W et de la quantité d'eau réellement absorbée par la fleur X [8]. Un autre exemple est celui où l'on remplace une observation manquante par la valeur moyenne des observations (imputations). De telles estimations sont entachées d'erreurs de nature Berkson. Ces erreurs U peuvent être aussi soit additives, soit multiplicatives.

Cas additif :

La modélisation mathématique additive de la distribution conditionnelle de X étant donné W peut se formuler de la sorte :

$$X = c + W + U \quad (9)$$

$$\text{avec } E(U|W) = 0 \quad (10)$$

Le terme c correspond à l'erreur systématique éventuelle sur W qui est une constante.

De façon analogue au modèle classique, il y a homoscedasticité (variance constante) des erreurs si la dispersion des erreurs est la même sur toute la gamme des mesures W , soit :

$$\text{Var}(U|W) = \text{Var}(U) = \sigma_U^2 \quad (11)$$

Il y a hétéroscedasticité des erreurs dans tous les autres cas, c'est-à-dire quand la variance de U dépend de W .

On remarque que si la distribution conditionnelle de $U|W$ est de loi gaussienne, avec la condition en (10) et la condition d'homoscedasticité en (11), on a : $U|W \sim N(0, \sigma_U^2)$, qui ne dépend pas de W . Donc $U|W = U$ et dans ce cas aussi l'indépendance entre W et U peut être prise comme définition du modèle.

S'il n'y a pas d'erreur systématique, alors $c = 0$ et on retrouve la forme standard du modèle additif de Berkson :

$$X = W + U \quad (12)$$

qui vérifie : $E(X|W) = W$ (13)

car $E(X|W) = E\{(W + U)|W\} = W + E(U|W) = W$ puisque $E(U|W) = 0$.

Cas multiplicatif :

La modélisation mathématique multiplicative de la distribution conditionnelle de X étant donné W peut se formuler de la sorte :

$$X = c.W.U \quad (14)$$

avec $E(U|W) = 1$. (15)

Le terme c correspond à l'erreur systématique éventuelle sur W qui peut être une constante.

De même que pour le modèle classique, il y a homoscedasticité (variance constante) des erreurs si la dispersion des erreurs est la même sur toute la gamme des mesures W , soit :

$$\text{Var}(U|W) = \text{Var}(U) = \sigma_U^2.$$

Il y a hétéroscedasticité des erreurs dans tous les autres cas, c'est-à-dire quand la variance de U dépend de W . S'il n'y a pas d'erreur systématique, alors $c = 1$ et on retrouve la forme standard du modèle multiplicatif de Berkson :

$$X = W.U \quad (16)$$

qui vérifie : $E(X|W) = W$

car $E(X|W) = E\{(W.U)|W\} = W.E(U|W) = W$ puisque $E(U|W) = 1$.

Après une transformation logarithmique du modèle multiplicatif de Berkson, on retrouve le modèle additif de Berkson.

2.3 Impact des erreurs de mesure dans les modèles de régression

Les concepts généraux des erreurs de mesure sur la variable explicative étant définis, des résultats connus de la problématique des erreurs de mesure dans le cadre des modèles de régression sont maintenant rappelés. La présente sous section n'abordera que les erreurs aléatoires.

2.3.1 Modèles de régression linéaire et erreurs de mesure

L'origine du mot régression remonte au XVII^{ème} siècle [53]. La technique statistique permettant de modéliser la relation linéaire entre une variable explicative (X) et une variable à expliquer (Y) est la régression linéaire.

2.3.1.1 Régression linéaire simple

Le modèle de régression linéaire simple est de la forme :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon \quad (17)$$

Les paramètres du modèle β_0 (constante de régression) et β_1 (coefficient de régression) sont fixes mais inconnus et doivent être estimés à partir des observations. La quantité notée ε est appelée résidus et est aléatoire et inconnue. Elle est indépendante de X et telle que $E(\varepsilon) = 0$ et $\text{Var}(\varepsilon) = \sigma_\varepsilon^2$.

Le modèle de régression linéaire peut aussi s'écrire de façon équivalente comme suit :

$$E(Y|X = x) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (18)$$

$$\text{avec } \text{Var}(Y|X = x) = \sigma_\varepsilon^2 .$$

On appelle estimateurs des moindres carrés (MC) les paramètres β_0 et β_1 les estimateurs de β_0 et β_1 obtenus par minimisation de la quantité [53] :

$$S(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^n (y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i)^2$$

à partir d'un échantillon de n observations (x_i, y_i) pour $i=1, \dots, n$.

La fonction $S(\beta_0, \beta_1)$ est strictement convexe. Si elle admet un point singulier, celui-ci correspond à l'unique minimum. Les estimateurs de β_0 et β_1 sont les solutions du système d'équations annulant les dérivées partielles de $S(\beta_0, \beta_1)$ par rapport aux deux paramètres β_0 et β_1 , soit :

$$\begin{cases} \text{(a)} & \frac{\partial S(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1)}{\partial \beta_0} = -2 \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 x_i) = 0 \\ \text{(b)} & \frac{\partial S(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1)}{\partial \beta_1} = -2 \sum_{i=1}^n x_i (y_i - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 x_i) = 0 \end{cases}$$

De l'équation (a), on a : $n\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n y_i$,

$$\text{on a : } \hat{\beta}_0 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\beta}_1 x_i) = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x} \quad (19)$$

où $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$ et $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ désignent les moyennes empiriques de Y et X respectivement.

De l'équation (b), on a : $\hat{\beta}_0 \sum_{i=1}^n x_i + \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i y_i$.

En remplaçant $\hat{\beta}_0$ par sa valeur exprimée par l'équation (19) dans l'équation (b), on trouve :

$$(\bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}) \sum_{i=1}^n x_i + \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i y_i .$$

Ce qui donne une première écriture de $\hat{\beta}_1$:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \sum_{i=1}^n x_i \bar{x}} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x}\bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2} . \quad (20)$$

La valeur théorique $\hat{\beta}_1$ peut s'obtenir en introduisant les notations de variance et de

covariance dans l'équation (b) et en remplaçant $\hat{\beta}_0$ par sa valeur exprimée par l'équation (19)

dans l'équation (b), on trouve :

$$\sum_{i=1}^n yx - n\bar{y}\bar{x} - \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x^2 = 0$$

d'où :

$$\hat{\beta}_1 = \frac{\sum y_i x_i - n\bar{y}\bar{x}}{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2} = \frac{\text{Cov}(Y, X)}{\hat{\sigma}_X^2} = \hat{\rho}_{YX} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_Y^2}{\hat{\sigma}_X^2}} \quad (21)$$

où ρ_{YX} est la corrélation entre X et Y .

L'estimation de la variance de $\hat{\beta}_1$ est donnée par le produit de la variance résiduelle estimée $\hat{\sigma}_\varepsilon^2$ et de l'inverse de la matrice $X'X = n^2 \hat{\sigma}_X^2$ du modèle (18). L'estimation de la variance de $\hat{\beta}_1$ est donc [127] :

$$\text{Var}(\hat{\beta}_1) = \hat{\sigma}_\varepsilon^2 \times \frac{n}{n^2 \hat{\sigma}_X^2} = \frac{\hat{\sigma}_\varepsilon^2}{n \hat{\sigma}_X^2}. \quad (22)$$

2.3.1.2 Biais causé par les erreurs sur la variable explicative en régression linéaire simple

Si on ne peut qu'observer W au lieu de X, les estimations de β_0 et β_1 sont biaisées (Figure 10).

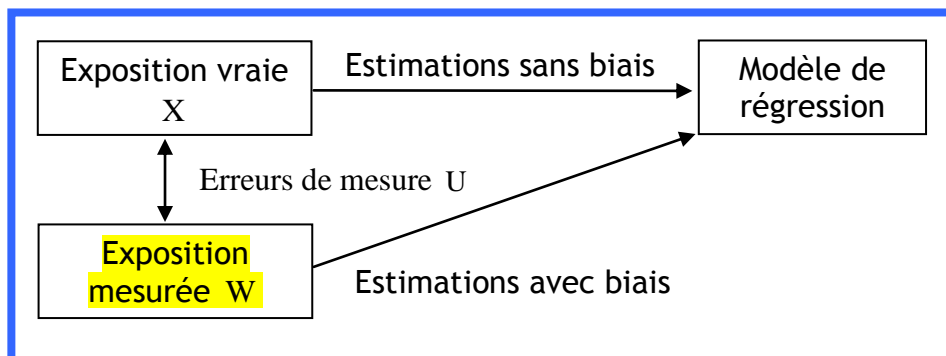


Figure 10 : Exposition vraie et observée dans les modèles de régression

Par la méthode des moindres carrés, on obtient les estimations de β_0 et β_1 asymptotiquement biaisées [8-11]. Ces biais dépendent de W , de X et U donc de la nature de l'erreur [8]. On considère donc les cas des erreurs de mesure de nature classique et de celles de nature Berkson et pour chacune des formes additive et multiplicative.

Erreurs de mesure de nature classique : modèle additif

Le modèle d'erreur est : $W = X + U$ avec $E(U|X) = 0$. En supposant l'erreur de mesure homoscedastique, soit $\text{Var}(U|X) = \sigma_U^2$, si ε et U sont indépendantes, on vérifie facilement que U est non différentielle par rapport à Y .

Ainsi : $\text{Cov}(Y, W) = \text{Cov}(Y, X + U) = \text{Cov}(Y, X) + \text{Cov}(Y, U) = \text{Cov}(Y, X)$

car $U \perp Y$ et donc $\text{Cov}(Y, U) = 0$ (voir sous-section 2.2.2.2 du chapitre).

Or $\hat{\beta}_1 = \frac{\text{Cov}(Y, X)}{\hat{\sigma}_X^2}$ d'où $\text{Cov}(Y, X) = \hat{\beta}_1 \hat{\sigma}_X^2$,

et $\hat{\beta}_1^* = \frac{\text{Cov}(Y, W)}{\hat{\sigma}_W^2} = \frac{\text{Cov}(Y, X)}{\hat{\sigma}_W^2}$ en cas d'erreurs non différentielles.

On en déduit : $\hat{\beta}_1 \hat{\sigma}_X^2 = \hat{\beta}_1^* \hat{\sigma}_W^2$,

soit [8-11] :

$$\hat{\beta}_1^* = \hat{\beta}_1 \frac{\hat{\sigma}_X^2}{\hat{\sigma}_W^2}. \quad (23)$$

L'estimation naïve de β_1^* est une estimation biaisée de β_1 . Etant donné que pour les erreurs de mesure de nature classique $\hat{\sigma}_X^2 < \hat{\sigma}_W^2$, alors $\frac{\hat{\sigma}_X^2}{\hat{\sigma}_W^2} < 1$. Il en résulte donc une estimation "atténuée" de β_1 [8-11].

Erreurs de mesure de nature classique : modèle multiplicatif :

On a : $W = X.U$ avec $E(U|X) = 1$. En supposant l'erreur homoscedastique et si ε et U sont indépendantes, on vérifie facilement que U est non différentielle par rapport à Y . Dans le modèle multiplicatif, l'estimation naïve de β_1^* est également biaisée et $\hat{\beta}_1^*$ est aussi strictement inférieur à $\hat{\beta}_1$. Il y a donc également une "atténuation" [8-11]. Cette atténuation se démontre de la même manière que précédemment après une transformation logarithmique de $W = X.U$.

Erreurs de mesure de nature Berkson

Comme précisé ci-dessus, le modèle d'erreur de Berkson (additif ou multiplicatif) vérifie la relation (13) $E(X|W) = W$. Dans l'équation (18) on avait : $E(Y|X = x) = \beta_0 + \beta_1 x$. Si l'erreur est non différentielle, Carroll et coll. montrent que [8] :

$$E(Y|W) = E\{E(Y|X, W)|W\},$$

$$E(Y|W) = E\{(E(Y|X)|W)\},$$

$$E(Y|W) = E(\beta_0 + \beta_1 X|W)$$

$$E(Y|W) = \beta_0 + \beta_1 E(X|W).$$

On a : $E(Y|W) = \beta_0 + \beta_1 W$ puisque $E(X|W) = W$.

Le coefficient $\hat{\beta}_1$ est donc une estimation sans biais de β_1 , il n'y a pas d'atténuation en cas d'erreurs de nature Berkson dans le modèle de régression linéaire simple [8-11].

En régression linéaire multiple, la présence d'erreurs de mesure sur l'une ou plusieurs des variables explicatives peut affecter l'estimation de tous les paramètres du modèle (même les paramètres des variables observées sans erreurs) [8-11].

Dans le cadre de ces travaux, il a été considéré l'effet d'une seule variable explicative. De ce fait, dans le présent mémoire tous les modèles se limiteront à des régressions simples.

2.3.2 Modèles de régression non linéaires et erreurs de mesure

Les effets des erreurs de mesure dans les modèles non linéaires ont été moins étudiés que dans le modèle linéaire. L'utilisation d'une mesure de substitution (entachée d'erreurs) introduit un biais dans l'estimation des paramètres. Cependant, la nature du biais dépend du type de modèle de régression, du type de paramètre estimé et du modèle d'erreur [8, 9, 12, 55]. Ainsi, les paramètres {rapport de cotes (en anglais : odds ratio (OR), rapport des risques instantanés (en anglais : hazard ratio (HR)), risque relatif (en anglais : relative risk (RR)), excès de risque relatif (en anglais : excess relative risk (ERR)), etc}, des modèles non linéaires couramment utilisés en épidémiologie (régression logistique, régression de Cox et régression de Poisson) peuvent être affectés par l'erreur de mesure sur la variable explicative [8, 10, 58-63]. Cependant, contrairement au modèle linéaire, les erreurs de mesures de nature Berkson produisent généralement des biais ainsi que les erreurs de mesures de nature classique [61].

2.3.2.1 Régression logistique et erreurs de mesure

2.3.2.1.1 Régression logistique simple

Le modèle logistique s'introduit naturellement comme l'une des généralisations du modèle linéaire classique [64] lorsque la variable réponse est binaire. On s'intéresse à une variable événement Y qui prend la valeur 1 pour un individu d'une population ayant l'évènement et sinon la valeur 0. Par exemple, lorsqu'on étudie le risque de décès par cancer du poumon dû à l'exposition au radon dans une étude cas-témoins, les sujets étant décédés par cancer du poumon, auront la valeur 1 sinon 0. Il est clair que le modèle linéaire classique ne peut pas être utilisé tel quel. La régression logistique repose sur l'hypothèse que, étant donné

X , Y suit une loi binomiale de paramètre p , p étant la probabilité qu'un individu soit un cas, c'est-à-dire qu'il développe l'évènement : $p = \text{Prob}(Y = 1)$. On montre aisément que la quantité :

$$\text{Log}\left[\frac{p}{(1-p)}\right] = \text{Log}\left[\frac{\text{Prob}(Y = 1)}{\text{Prob}(Y = 0)}\right] \text{ varie de }]-\infty; +\infty[\text{ et est croissante en } p. \text{ Ainsi, cette}$$

quantité appelée logit de p a un lien canonique avec la variable explicative X qui se modélise comme suit [10, 60, 64, 65] :

$$\text{Log}\left[\frac{p}{(1-p)}\right] = \beta_0 + \beta_1 X. \quad (24)$$

où β_0 et β_1 sont les paramètres à estimer.

En pratique, les paramètres sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance [64]. Avec, $i = 1, \dots, n$ observations indépendantes (x_i, y_i) , la vraisemblance de l'échantillon selon le modèle avec une seule variable explicative X est [64, 65] :

$$L(\beta_0, \beta_1) = \prod_{i=1}^n p(x_i)^{y_i} (1 - p(x_i))^{1-y_i} \quad (25)$$

avec $p(x_i)$ étant la contribution à la fonction de vraisemblance des sujets pour lesquels $y_i = 1$ et $[1 - p(x_i)]$ étant la contribution à la fonction de vraisemblance des sujets pour lesquels $y_i = 0$.

Cette vraisemblance s'écrit aussi comme suit :

$$L(\beta_0, \beta_1) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_i}}\right)^{y_i} \left(\frac{1}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_i}}\right)^{1-y_i}.$$

Le critère du maximum de vraisemblance détermine les valeurs de β_0 et β_1 qui rendent maximale cette vraisemblance. On maximise la log-vraisemblance en résolvant les équations du score :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{(c)} \quad \frac{\partial \log(L(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1))}{\partial \beta_0} = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{p}(x_i)) = 0 \\ \text{(d)} \quad \frac{\partial \log(L(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1))}{\partial \beta_1} = \sum_{i=1}^n x_i (y_i - \hat{p}(x_i)) = 0 \end{array} \right.$$

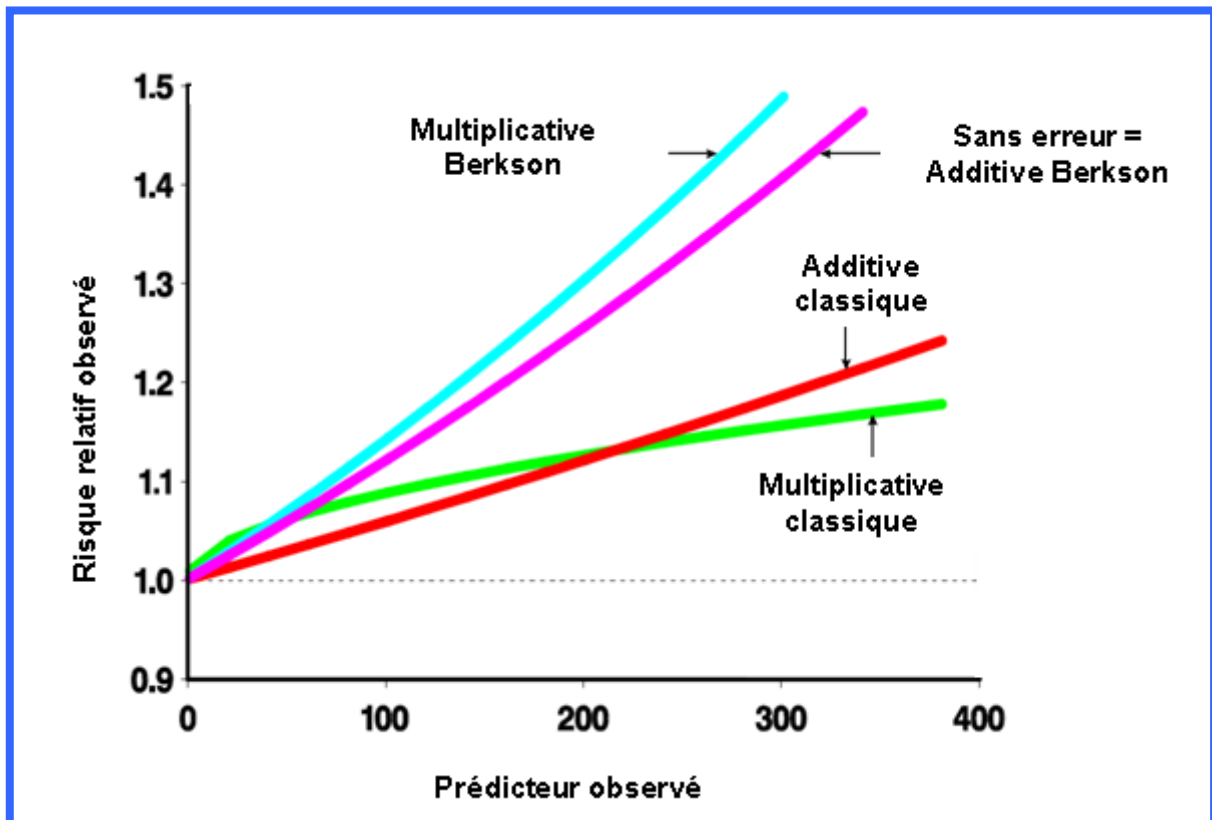
En général, elles sont calculées à l'aide de programmes de calcul numérique (itératif), disponibles dans la plupart des logiciels d'analyse statistique [64].

2.3.2.1.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression logistique

Pour la régression logistique ainsi que pour la régression linéaire, lorsque la variable explicative est mesurée avec erreur (U), de nombreux auteurs ont montré que les estimateurs du maximum de vraisemblance de β_0 et β_1 sont généralement asymptotiquement biaisés [8, 65-70]. Armstrong a par exemple montré analytiquement que dans un modèle logistique la présence d'erreurs de mesure additives classiques ($W = X + U$) sur la variable explicative X conduit également à des estimations de β_0 et β_1 biaisées [10]. En effet, cet auteur obtient de façon analogue au modèle linéaire simple que : $\hat{\beta}_1^* = \hat{\beta}_1 \frac{\hat{\sigma}_X^2}{\hat{\sigma}_W^2}$ [10].

L'impact des erreurs de mesure en régression logistique est aussi fonction de ses caractéristiques (forme : additive ou multiplicative et nature : classique ou Berkson). En effet, les conclusions des travaux de Heid [69] sur le risque de survenue de cancer du poumon dû à l'exposition au radon dans l'habitat, ont montré que dans la régression logistique, la présence d'erreurs de mesure classique additive ($W = X + U$) ou multiplicative ($W = X.U$) sur la variable explicative entraînait des biais dans l'estimation du rapport de cotes {en anglais : odds ratio, (OR)}. Cet auteur a montré de plus que la présence d'erreur de mesure de nature Berkson multiplicative ($X = W.U$) sur la variable explicative entraîne aussi des biais dans l'estimation de l'OR. Comme dans la régression linéaire la présence d'erreur de mesure de

nature Berkson additive ($X = W + U$) sur la variable explicative n'a pas d'impact sur l'estimation de l'OR. Heid avait aussi illustré ces résultats par la figure 11.



- Erreur multiplicative de nature classique (en vert) ou Berkson (en bleu turquoise),
- Erreur additive de nature classique (en rouge) ou Berkson (en violet),
- 'Sans erreur' désigne la situation où aucune erreur de mesure n'est ajoutée, elle est confondue au cas avec ajout d'erreur additive Berkson.

Figure 11 : Relations exposition-risque pour un prédicteur mesuré avec des erreurs de mesure de différents types (Source de la figure [69])

Kim et coll. ont également montré que la présence des erreurs de mesure multiplicatives de Berkson sur la variable d'exposition conduisait à une atténuation des estimations de risque dérivées du modèle logistique dans une étude de simulation [70].

2.3.2.2 Régression de Cox et erreurs de mesure

2.3.2.2.1 Modèle de Cox

Le modèle de Cox est fréquemment utilisé en épidémiologie pour l'analyse des études de cohorte [74]. Le modèle de Cox peut s'appliquer à toute situation où l'on étudie le délai de survenue d'un événement, par exemple le taux de rechute après une opération (ou taux de survenue d'une maladie ou de décès d'une maladie) [71, 72]. Il permet d'exprimer le risque instantané de survenue de l'événement en fonction de l'instant t et des variables explicatives X . Le risque instantané de survenue de l'événement $\lambda(t, X)$ représente la probabilité conditionnelle d'apparition de l'événement dans un intervalle de temps $[t, t + dt[$ sachant que l'événement ne s'est pas réalisé avant l'instant t .

Le modèle de Cox exprime $\lambda(t, X)$ sous la forme [71] :

$$\lambda(t, X) = \lambda_0(t) \exp(X\beta). \quad (26)$$

Le risque instantané se décompose en deux termes dont l'un dépend du temps t et l'autre des variables X . $\lambda_0(t)$ est le risque instantané des sujets ne présentant aucun facteur de risque (risque instantané de base). Une hypothèse importante du modèle de Cox est la proportionnalité des risques (il est souvent appelé modèle à risques proportionnels). On dit aussi que le modèle de Cox est semi-paramétrique. En effet, on ne cherche pas à estimer la fonction $\lambda_0(t)$ qui peut prendre une forme quelconque. L'intérêt central du modèle de Cox est de modéliser l'association entre les variables X et la survenue de l'événement considéré. Cela revient à déterminer les coefficients β . Les estimateurs des β sont obtenus par la méthode du maximum de vraisemblance. Plus exactement, seule la partie de la vraisemblance comportant de l'information sur les coefficients $\hat{\beta}$ est retenue pour les calculs. On parle de "vraisemblance partielle" ou de "vraisemblance de Cox" [71, 72]. La fonction de vraisemblance (partielle) de Cox peut s'écrire [72] :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^m \frac{\exp(\beta^t) \sum_{k \in D_i} x_k}{\left[\sum_{l \in R_i} \exp(x_l \beta^t) \right]^{d_i}}, \quad (27)$$

où $t_i | i = 1 \dots m$ sont les temps de décès, D_i est l'ensemble des décès au temps t_i , d_i le nombre de décès au temps t_i et R_i l'ensemble des individus à risque de mourir au temps t_i , c'est-à-dire les individus toujours au risque juste avant le temps t_i .

Andersen et Gill [73] ont montré que, sous certaines hypothèses de régularité, l'estimateur du maximum de la vraisemblance partielle de β , tend en probabilité vers β quand le nombre d'observations tend vers l'infini. Il est également calculé à l'aide de programme de calcul numérique (itératif), disponible dans la plupart des logiciels d'analyse statistique [64].

2.3.2.2.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression de Cox

Pour la régression de Cox ainsi que pour les deux précédentes régressions (linéaire et logistique), lorsque la variable explicative est mesurée avec erreur (U), les estimateurs du maximum de vraisemblance partielle de β dans le modèle à risques proportionnels sont asymptotiquement biaisés [61, 14, 70, 75-78]. En effet, Prentice [74] a montré que dans l'ajustement 'naïf' du modèle de Cox basé sur la variable observée (W) entachée d'erreur aboutissait à des estimations biaisées de risque $\{ \exp(W\beta) \neq \exp(X\beta) \}$. Cette différence est surtout fonction de la relation entre la vraie valeur X et la valeur observée W donc du modèle d'erreurs et des caractéristiques des erreurs de mesure.

Les travaux de Bender et coll. ont montré également par une étude de simulation que la présence d'erreurs de mesure de nature classique ou Berkson et de forme additive ou multiplicative sur la variable d'exposition cumulée au radon conduisait à une atténuation de l'estimation du risque instantané de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium allemands [14]. Dans une autre étude sur la même cohorte, Küchenhoff et coll. ont abouti

aussi à la même conclusion [61]. Kim et coll. ont également montré que la présence des erreurs de mesure multiplicatives de Berkson sur la variable d'exposition, conduisait à une atténuation de l'estimation du risque instantané dérivé du modèle de Cox [70]. L'atténuation qu'ils ont obtenue dans leur étude de simulation était plus sévère dans le modèle de Cox que dans le modèle logistique.

2.3.2.3 Régression de Poisson et erreurs de mesure

2.3.2.3.1 Régression de Poisson

La régression de Poisson est un cas particulier d'application du modèle linéaire généralisé développé au début des années 70 par Nelder et coll. [79]. C'est le second modèle fréquemment utilisé en épidémiologie pour l'analyse des études de cohorte, en plus du modèle de Cox [74].

Effectuer une régression de Poisson consiste à modéliser le nombre d'événements observés par intervalles de temps et d'exposition. Pour cela, il suffit de regrouper les données des n individus de la cohorte dans une table à plusieurs dimensions. Dans chacune des cellules (Figure 12), le nombre (d) de décès observés suit une loi de Poisson de paramètre $\lambda \times PA$, où PA est le nombre de personnes-années de la cellule et λ le taux de décès (taux de survenue de l'évènement) dans cette cellule [74].

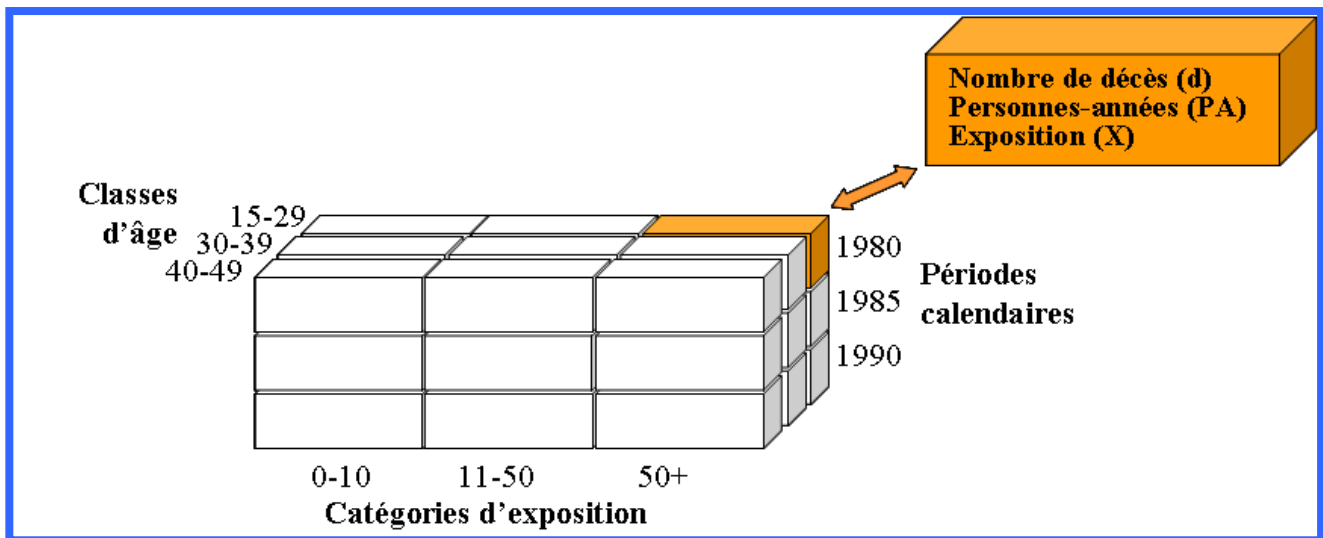


Figure 12 : Représentation schématique de la création d'une table de contingence avec regroupement des personnes-années dans les cellules définies par les classes d'âge, les périodes calendaires et les catégories d'exposition (inspirée de Bouyer et coll. [74]).

Le nombre total de cellules est en général obtenu, par la combinaison des classes d'âge et des périodes calendaires (définissant J lignes, pour $j=1, \dots, J$) et des K catégories d'exposition ($k=1, \dots, K$). Les nombres de personnes-années, PA_{jk} , sont calculés comme la somme des durées d'observation auxquelles chaque individu a contribué dans la cellule (j, k) considérée.

Soit λ_{j0} le taux de survenue de l'évènement dans la cellule j en l'absence d'exposition ($k=0$). On l'appelle taux de base.

Posons : $RR_{jk} = \lambda_{jk} / \lambda_{j0}$, le taux de survenue de l'évènement dans la catégorie d'exposition k relativement au taux de base. Ce taux de base est le taux de survenue de l'évènement dans la cohorte (modèle avec référence interne). Si l'on pose l'hypothèse classiquement utilisée [71, 74, 81] :

$$RR_{jk} = \exp(\beta X_{jk}), \quad (28)$$

on a donc: $\exp(\beta X_{jk}) = \frac{\lambda_{jk}}{\lambda_j}$,

$$\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_j \exp(\beta X_{jk}), \quad (29)$$

puisque $\lambda_{jk} = \mu_{jk} / PA_{jk}$ et $\mu_{jk} = E(d_{jk}) = \text{Var}(d_{jk}) = PA_{jk} \lambda_{jk}$.

On tire alors le modèle de Poisson suivant [81]:

$$\log(\mu_{jk}) = \log(PA_{jk}) + \log(\lambda_j) + X_{jk} \beta \quad (30)$$

où λ_j est le taux de survenue de l'évènement chez les non exposés de la cohorte et β est le paramètre d'association entre l'évènement et l'exposition que l'on cherche à estimer [81]. Les paramètres $\log(\lambda_j)$ sont des paramètres de nuisance représentant les taux de base de survenue de l'évènement dans chacune des cellules. L'équation (30) représente un « modèle avec référence interne et risque relatif exponentiel ». Cette forme du modèle de Poisson est largement utilisée en épidémiologie des cancers. Cependant, pour modéliser les cancers dus aux rayonnements ionisants, une régression de Poisson avec une fonction de lien linéaire entre le risque relatif et l'exposition est souvent utilisée. Ce choix a été fait sur la base des résultats obtenus de l'expérimentation animale [71]. On a donc le modèle dit en excès de risque relatif (ERR) de forme :

$$RR_{jk} = 1 + \beta X_{jk}, \quad (31)$$

soit $\lambda_{jk} = \lambda_{j0} (1 + \beta X_{jk}) \quad (32)$

avec cependant un inconvénient qui est que les valeurs du paramètre β soient nécessairement limité par la contrainte que $\beta X_{jk} > -1$ pour toutes les valeurs de X_{jk} .

Le modèle de Poisson en ERR offre une alternative importante au modèle de Poisson avec une forme exponentielle ou au modèle de Cox pour les études de cohorte, lorsqu'un lien exponentiel entre le risque de la maladie et l'exposition n'est pas conforme aux données observées [82].

Pour estimer les paramètres β , on utilise aussi la méthode du maximum de vraisemblance. L'estimateur du maximum de vraisemblance est rigoureusement le même que celui issu d'un modèle exponentiel par intervalle (voir Breslow Day Volume II [71]).

Les logiciels comme EPICURE, SAS et R proposent différents algorithmes pour estimer les paramètres du modèle (32) [80-83].

2.3.2.3.2 Biais causé par les erreurs de mesure en régression de Poisson

Pour la régression de Poisson ainsi que pour les trois précédentes régressions (linéaire, logistique et de Cox), lorsque la variable explicative est mesurée avec erreurs (U), les estimateurs du maximum de vraisemblance de β sont asymptotiquement biaisés [62, 84, 86]. Guo et Li ont montré qu'en présence d'erreur classique additive ($W = X + U$), l'ajustement 'naïf' de la régression de Poisson avec risque relatif exponentiel fournissait des estimations biaisées du risque relatif $\{ \exp(\beta W_{jk}) \neq \exp(\beta X_{jk}) \}$ [86]. Fung et coll. ont également montré que la présence des erreurs de mesure additives (de nature classique ou Berkson) sur la variable d'exposition, conduisait à une atténuation des estimations dérivées de la régression de Poisson avec risque relatif exponentiel dans une étude de simulation [63]. Cependant, l'impact des erreurs de mesure associées à l'exposition dans une régression de Poisson avec risque relatif linéaire (modèle en ERR) a été peu exploré [84, 87]. Shin et coll. ont étudié l'impact des erreurs de mesure dans les modèles en ERR dans le cadre d'une régression de Poisson, en se focalisant sur l'impact spécifique du seuil de détection des dosimètres via une étude de simulation [84]. Bennett et coll. ont aussi étudié l'impact des erreurs de mesure dans ce type de modèle en ERR [87]. Cependant, leurs analyses ont porté exclusivement sur une caractéristique spécifique des erreurs de mesure (erreurs de mesure classiques additives : $W = X + U$), sans tenir compte des autres types d'erreurs de mesure souvent rencontrés dans les études de cohorte.

Après avoir décrit l'impact des erreurs de mesure dans le modèle de régression linéaire et les principaux modèles de régression non linéaires utilisés en épidémiologie, la suite de ce chapitre est consacrée aux méthodes statistiques qui ont été développées pour la correction des biais dans l'estimation de la relation entre la variable réponse Y et le(s) prédicteur(s) X qui sont liés aux erreurs de mesure sur X . Une brève revue des principales méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure est présentée.

2.4 Méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure

Dans le cadre du traitement des erreurs de mesure, deux grandes familles de méthodes ont été publiées [8, 55]. On parle de modèles fonctionnels (en anglais : functional models) lorsque les valeurs de X sont considérées comme non aléatoires et sont donc des constantes inconnues (approche fréquentiste). À l'opposé, on parle de modèles structurels (en anglais : structural models) lorsque ces quantités vraies X sont considérées comme aléatoires (approche bayésienne). Le choix d'un modèle structurel requiert le choix d'une loi paramétrique de probabilité pour X . On formule donc des hypothèses, ce qui n'est pas le cas du modèle fonctionnel. La distinction entre les modèles fonctionnels et structurels est importante car elle a trait à la robustesse des résultats obtenus.

Il avait été montré par l'équation (21) que le coefficient de régression dans le modèle linéaire est atténué en présence des erreurs de mesure de nature classique [8, 9, 11, 55]. Le facteur d'atténuation R est appelé rapport de fiabilité (en anglais : reliability ratio [11]) et a la forme suivante :

$$\hat{R} = \frac{\hat{\sigma}_X^2}{\hat{\sigma}_W^2} = \frac{\hat{\sigma}_X^2}{\hat{\sigma}_X^2 + \sigma_U^2} = \frac{\hat{\sigma}_W^2 - \sigma_U^2}{\hat{\sigma}_W^2} = 1 - \frac{\sigma_U^2}{\hat{\sigma}_W^2} . \quad (33)$$

La correction de l'atténuation sur $\hat{\beta}_1^*$ peut se faire, en divisant cette estimation par le rapport de fiabilité \hat{R} si toutefois la variance des erreurs de mesure σ_U^2 est connue [8, 9, 10, 55]. Diverses techniques permettent d'estimer la variance des erreurs de mesure. Elles seront détaillées dans le chapitre 3 du présent mémoire.

Outre cette méthode de correction qui peut paraître simpliste, d'autres méthodes de complexité variable ont été publiées. Ces méthodes sont applicables quelque soit le type de modèle de régression utilisé. Les méthodes fonctionnelles seront beaucoup plus détaillées dans ce rapport que les méthodes structurelles compte tenu du fait que les résultats présentés dans le chapitre 4 sont issus de leur mise en œuvre.

2.4.1 Méthodes fonctionnelles

Les méthodes de correction fonctionnelles peuvent être catégorisées en trois types selon leurs principes sous-jacents [8, 12, 14, 55, 62, 65, 68, 86] : les méthodes de substitution (d'imputation) de la variable explicative, les méthodes de calibration du coefficient de régression et les méthodes basées sur des techniques de simulation.

2.4.1.1 Principe général des méthodes de substitution

Les méthodes de substitution ont été étudiées en détail [8, 12, 65, 68, 86]. Le principe de base de ces méthodes est le remplacement des vraies valeurs, non observées, de X par leurs valeurs prédites (ajustées) par la régression linéaire de X sur W . Cette régression linéaire de X sur W peut se formuler comme suit :

$$E(X|W) = a + \gamma W, \quad (34)$$

où a et γ sont les paramètres d'intérêt du modèle.

Ensuite, à partir de ces valeurs ajustées $\{ E(X|W) \}$, on réalise les analyses de manière standard (pour tous les types de modèle de régression). Il est utile d'ajuster les estimations de

l'écart-type {en anglais standard error (SE)} du coefficient de régression pour tenir compte du processus d'estimation des valeurs ajustées de X . Pour ce faire, l'utilisation de la technique de bootstrap a été suggérée [63]. Certains auteurs (par exemple, Fung et coll. [63]) ont estimé l'écart-type du coefficient de régression asymptotiquement dans leur étude de simulation.

Une difficulté de cette méthode est l'estimation de la valeur ajustée $\{E(X|W)\}$. Trois solutions sont proposées dans la littérature pour réaliser cette estimation, le recours à des données de validation, le recours à des données répétées disponibles pour une sous-population ou pour l'ensemble de la population d'étude et l'utilisation de la variance des erreurs de mesure (σ_U^2) si elle est connue ou peut être estimée [8, 12].

Le recours à des données de validation implique de disposer d'observations pour lesquelles les valeurs de X sont disponibles en plus des valeurs de W [8, 55, 88, 89]. La validation est dite interne lorsque ces données concernent un sous-groupe de la population d'étude et externe lorsqu'elles concernent des données extérieures (autres études) à la population d'étude. Dans tous les cas, la régression linéaire de X sur W est implémentée pour estimer les valeurs ajustées $E(X|W)$.

On peut disposer de données répétées de W pour une sous-population ou pour l'ensemble de la population d'étude [8, 89]. Buzas a montré que pour $i = 1, \dots, n$ individus avec deux répétitions de la mesure de W (W_{i1}, W_{i2}) entachées d'erreur de mesure classique ($W = X + U$), les valeurs ajustées $E(X|W)$ peuvent être estimées comme suit [55] :

$$\hat{E}(X_i | W_i) = \hat{\mu}_W + \frac{\hat{\sigma}_W^2 - \hat{\sigma}_U^2}{\hat{\sigma}_W^2} (\bar{W}_i - \hat{\mu}_W), \quad (35)$$

où $\bar{W}_i = (W_{i1} + W_{i2}) / 2$,

$$\hat{\mu}_W = \sum_{i=1}^n \bar{W}_i / n,$$

$\frac{\hat{\sigma}_w^2 - \hat{\sigma}_u^2}{\hat{\sigma}_w^2}$ est le rapport de fiabilité décrit dans l'équation 33.

et
$$\hat{\sigma}_u^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^2 (W_{ij} - \bar{W}_i)^2 / n.$$

Enfin, les valeurs ajustées $E(X|W)$ peuvent être estimées lorsque la variance des erreurs de mesure (σ_u^2) est connue par des approximations proposées par certains auteurs [8, 12]. Pour des erreurs de mesure additives de nature classique ($W = X + U$), Carroll et coll. et Buzas [8, 55] ont proposé une variante de l'équation (35) lorsque σ_u^2 connue. Les valeurs ajustées $E(X|W)$ sont estimées comme suit :

$$\hat{E}(X_i | W_i) = \hat{\mu}_w + \frac{\hat{\sigma}_w^2 - \sigma_u^2}{\hat{\sigma}_w^2} (W_i - \hat{\mu}_w), \quad i = 1, \dots, n. \tag{36}$$

Hu et coll. ont proposé d'estimer les valeurs ajustées par une autre approximation [76] :

$$\hat{E}(X_i | W_i) = \left(\frac{\hat{\sigma}_w^2 - \sigma_u^2}{\hat{\sigma}_w^2} \right) W_i, \quad i = 1, \dots, n. \tag{37}$$

Cette équation (37) est la même que celle proposée par Carroll et coll. et Buzas à l'équation (36) sans le terme $\hat{\mu}_w \{1 - (\frac{\hat{\sigma}_w^2 - \sigma_u^2}{\hat{\sigma}_w^2})\}$ [8, 55, 76].

Cette démarche sera détaillée dans le chapitre 4 de ce mémoire, pour des erreurs de mesure multiplicatives de nature classique et Berkson.

2.4.1.2 Principe général des méthodes de calibration : Approche de Rosner

La méthode de calibration a des racines communes avec la méthode de substitution. Il arrive bien souvent que ces deux méthodes de correction soient confondues [89]. La différence seule est que la méthode de calibration se focalise sur l'estimation du coefficient de la régression linéaire de X sur W sans chercher à estimer les valeurs ajustées $E(X|W)$. Le

paramètre général est de réaliser les analyses naïves sur les données observées (W et Y) pour estimer le coefficient de régression de la variable explicative observée ($\hat{\beta}$) puis de modifier ce coefficient pour obtenir un coefficient de régression corrigé ($\hat{\beta}_{\text{cor}}$) afin de tenir compte des erreurs de mesure. Rosner et coll. proposent la solution suivante pour cette calibration [89] :

$$\hat{\beta}_{\text{cor}} = \hat{\beta} / \hat{\gamma} \quad (38)$$

où γ est le paramètre d'intérêt tel que défini dans l'équation 34.

Les trois solutions évoquées ci-dessus, (le recours à des données de validation, le recours à des données répétées disponibles pour une sous-population ou pour l'ensemble de la population d'étude et l'utilisation de la variance des erreurs de mesure (σ_U^2) si elle est connue ou peut être estimée) pour estimer les valeurs ajustées $E(X|W)$ sont toutes valides pour l'estimation de γ . Rosner et coll. ont été les premiers à présenter cette méthodologie de correction des erreurs de mesure [65, 89]. C'est la raison pour laquelle nous l'avons aussi dénommée 'Approche de Rosner' dans ce chapitre. Ces auteurs proposent aussi une estimation calibrée de l'erreur type {en anglais : standard error (SE)} de $\hat{\beta}_{\text{cor}}$ comme suit :

$$\text{SE}(\hat{\beta}_{\text{cor}}) = \sqrt{\text{SE}(\hat{\beta})^2 / \hat{\gamma}^2 + \text{SE}(\hat{\gamma})^2 \times (\hat{\beta}^2 / \hat{\gamma}^4)}. \quad (39)$$

Cette démarche sera détaillée dans le chapitre 4 de ce mémoire, pour les cas avec une exposition chronique, souvent rencontrés dans les études de cohorte.

2.4.1.3 Principe général de la méthode Simulation Extrapolation (SIMEX)

La méthode SIMEX est une méthode d'estimation basée sur des simulations pour réduire les biais dus aux erreurs de mesure. Cette méthode a été proposée par Cook & Stefanski [91] et développée par Carroll et coll. [8] Son principe est que l'effet des erreurs de mesure sur un estimateur peut être déterminé expérimentalement via des simulations. La méthode SIMEX suit quatre étapes principales (Figure 13) :

1) *Etape de simulation* : elle consiste à générer successivement des données d'exposition avec des erreurs de mesure croissantes. Supposons que $1, \dots, m$ données d'exposition sont générées et pour la $m^{\text{ème}}$ donnée la variance totale des erreurs de mesure est $\sigma_m^2 = \sigma_u^2 + \xi_m \sigma_u^2 = (1 + \xi_m) \sigma_u^2$, avec ξ le facteur d'augmentation de la variance des erreurs de mesure. À partir d'études de simulation sur la méthode SIMEX, il a été suggéré dans la littérature d'utiliser un facteur d'augmentation ξ compris entre 0 et 2 ($0 = \xi_1 < \xi_2 < \dots < \xi_m = 2$) [8, 67].

2) *Etape d'estimation naïve* : pour chacune des $1, \dots, m$ données d'exposition générées, des estimations naïves des coefficients de régression sont effectuées. Pour $\xi_1 = 0$, on utilise l'estimation naïve de β obtenue avec les valeurs de W observées.

3) *Etape d'extrapolation* : comme dans tout processus de simulation, les étapes de simulation et d'estimation sont répétées un grand nombre de fois (20, 30, 50, 100, et plus) puis à chacune des étapes la valeur moyenne de l'estimation naïve est calculée. L'étape d'extrapolation consiste à mettre en place un modèle de régression entre l'estimation des coefficients β estimés et le facteur d'augmentation ξ . Les fonctions linéaires et linéaires quadratiques sont généralement utilisées pour cette extrapolation [91, 92].

4) *Etape d'estimation de β_{cor}* : le modèle d'extrapolation est utilisé pour estimer le $\hat{\beta}_{cor}$ dit de SIMEX, qui est le coefficient de régression en cas d'absence d'erreurs de mesure ($\xi = -1$).

L'estimation de l'écart-type de l'ERR corrigé ($\hat{\beta}_{cor}$) est faite de façon analogue à celle de l'ERR [8, 63].

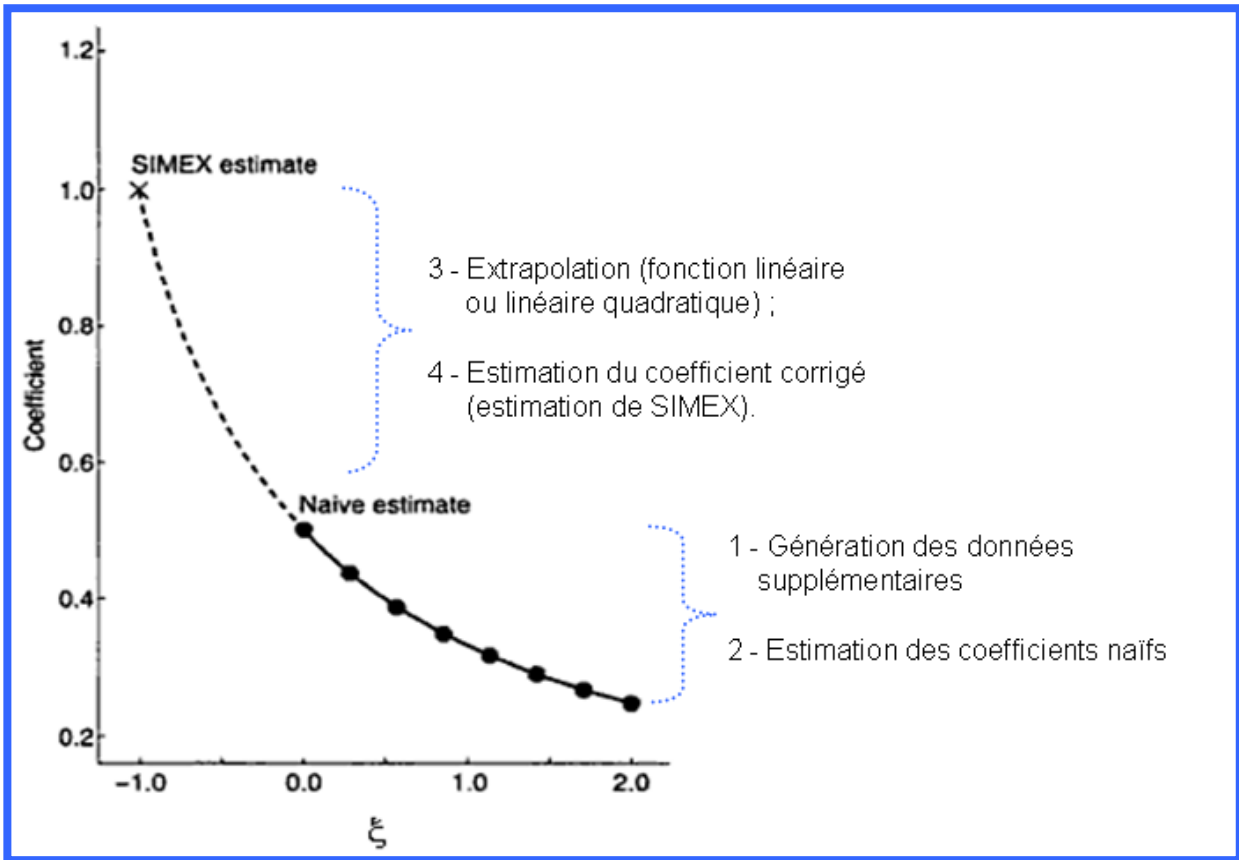


Figure 13 : Représentation schématique de la méthode SIMEX [8, 67].

2.4.2 Méthodes structurelles

Les méthodes de correction décrites ci-dessus pour la correction des biais liés aux erreurs de mesure suivent toutes une démarche fréquentiste, à savoir estimer des paramètres inconnus mais supposés fixes [8]. Le paradigme change (les vraies X sont considérées comme aléatoires) pour les méthodes structurelles décrites ci-dessous : la méthode de correction par la vraisemblance et la méthode de correction par l'approche Bayésienne. L'approche de correction par la vraisemblance n'est pas une méthode de correction structurelle à proprement parler mais compte tenu de la forte hypothèse sur le choix de la

distribution marginale des valeurs de X qui est faite, Carroll et coll. et Buzas et coll. la qualifient de méthode structurelle [8, 55]. Nous avons retenu cette même qualification.

2.4.2.1 Correction par la vraisemblance

Dans le contexte du problème des erreurs de mesure, les avantages de l'approche de la correction par la vraisemblance par rapport aux méthodes fonctionnelles ont été présentés par Schafer et Purdy [93] et Küchenhoff et Carroll [94]. En outre, l'approche par la vraisemblance est aussi applicable à des problèmes différents que la correction des erreurs de mesure (erreurs de classification par exemple) ce qui n'est pas le cas de certaines des méthodes décrites ci-dessus (méthode de substitution et méthode de calibration). Cependant, les propriétés avantageuses de l'approche basée sur la vraisemblance sont subordonnées à la spécification correcte de la fonction de vraisemblance, ce qui est souvent une tâche difficile dans des problèmes des erreurs de mesure.

La correction de l'effet des erreurs de mesure par la vraisemblance suit les quatre étapes suivantes [8, 55] :

1) *Etape de spécification des différents sous-modèles* : on spécifie un modèle paramétrique pour chaque composante des données qui intervient dans la vraisemblance, à savoir :

- le sous-modèle de risque (sous-modèle d'intérêt, c'est le modèle de régression) décrivant le lien stochastique entre la réponse Y et le(s) prédicteur(s) X , par l'intermédiaire de β , $[Y|X, \beta]$;

- le sous-modèle d'erreur décrivant le lien entre les valeurs de X et les valeurs de W observées, en tenant compte de particularité de la mesure, on a $[W|X, \gamma]$ (cas d'erreur classique) ou $[X|W, \gamma^b]$ (cas d'erreur de Berkson) ;

- le sous-modèle d'exposition qui décrit la distribution des valeurs de X (inconnues), $[X|\alpha]$ avec α le paramètre de la loi de distribution des valeurs de X .

2) *Etape d'estimation de la taille des erreurs de mesure* : comme dans les cas des méthodes fonctionnelles, la spécification du modèle d'erreur nécessite la connaissance des erreurs de mesure et pour cela les trois solutions ((le recours à des données de validation, le recours à des données répétées disponibles pour une sous-population ou pour l'ensemble de la population d'étude et l'utilisation de la variance des erreurs de mesure (σ_U^2) si elle est connue ou peut être estimée) évoquées ci-dessus peuvent être utilisées.

3) *Etape de construction de la fonction de vraisemblance* : la fonction de vraisemblance est construite avec l'ensemble des modèles spécifiés à l'étape 1 pour obtenir la distribution jointe de Y , W et X . Par exemple pour des erreurs classiques, cette distribution conjointe est définie par :

$$[Y|W, X, \gamma, \beta, \alpha] = [\gamma][\beta][\alpha] \prod_{i=1}^n [X_i|\alpha][W_i|X_i, \gamma][Y|X, \beta]. \quad (40)$$

4) *Etape de calcul de la fonction de vraisemblance maximisée* : compte tenu du fait que les vraies valeurs X sont latentes, cette étape peut être difficile ou prendre beaucoup de temps. Selon Carroll et coll. deux approches sont envisageables pour la maximisation du logarithme de la fonction de vraisemblance (40) [8]. La première est basée sur des techniques d'estimation et d'optimisation numériques. La seconde approche considère le problème comme une situation de données manquantes. Elle a recours aux techniques statistiques utilisées pour le traitement des données manquantes. Ces techniques ont été décrites dans nombreuses publications [8, 56, 95, 96].

2.4.2.2 Correction par l'approche bayésienne

Le principe de base de la correction des erreurs de mesure par l'approche bayésienne a été développé par Richardson & Gilks [97] et une revue sur cette approche est présentée par Carroll et coll. [8]. La correction des erreurs de mesure par l'approche bayésienne a de nombreux traits communs avec la méthode de correction basée sur la vraisemblance décrite ci-dessus. En effet, on suit les mêmes étapes que pour la méthode de correction basée sur la vraisemblance mais tout en restant dans une logique bayésienne complète, c'est-à-dire la spécification d'une distribution a priori (en anglais : prior distribution) pour tous les paramètres à estimer (γ, β, α) . D'un point de vue pratique, le choix de la loi a priori est souvent perçu comme une difficulté majeure de l'approche bayésienne, car l'interprétation de l'information a priori disponible est rarement assez précise pour conduire à la détermination d'une seule et unique loi alors que ce choix peut avoir un impact majeur sur l'inférence qui en découle. En effet, Marin et Robert ont rapporté que des choix contrastés de lois a priori pouvaient conduire à des inférences divergentes [98]. Toutefois, ces auteurs précisent aussi qu'il existe des lois a priori calibrées en fonction des informations disponibles sur les paramètres à estimer qui sont dites lois conjuguées ou informatives. Il existe aussi des lois à faible contenu informatif ou lois non-informatives, conçues pour exprimer un état d'ignorance partielle ou totale sur la loi des paramètres à estimer [98].

L'inférence bayésienne est fondée la distribution des paramètres conditionnelle aux données observées. Cette distribution conditionnelle est appelée distribution a posteriori. Elle est proportionnelle à la fonction de vraisemblance définie dans l'équation (40), multipliée par la distribution a priori des paramètres à estimer. Depuis le milieu des années 1990, le calcul des distributions a posteriori bénéficie de l'avancée importante des simulations par MCMC (Markov Chain Monte Carlo) qui ont ouvert la possibilité d'a priori quelconque et participent grandement à la montée en puissance des approches statistiques bayésiennes [8]. Les

méthodes MCMC sont souvent basées sur l'échantillonneur de Gibbs disponible dans certains logiciels statistiques (R et BUGS par exemple). L'échantillonneur de Gibbs est un algorithme qui permet de simuler un échantillon de la loi a posteriori conjointe des paramètres du modèle. Si l'algorithme converge, c'est-à-dire simule correctement et suffisamment sous cette loi conjointe, les inférences statistiques sont faites sur les lois a posteriori marginales de chacun des paramètres [98]. Les résultats obtenus sont résumés en termes de moyenne, médiane et intervalle de crédibilité, ce dernier pouvant être considéré comme un analogue bayésien de l'intervalle de confiance des distributions a posteriori [8, 95-98].

CHAPITRE 3 :

EVALUATION DES CARACTÉRISTIQUES DES ERREURS DE MESURE DES EXPOSITIONS DANS LA COHORTE FRANÇAISE DES MINEURS D'URANIUM

3.1 Introduction

Il y a environ 100 ans, Lord Kelvin imposait un slogan choc « Il n'y a de science que du mesurable ». Nous savons tous intuitivement qu'en sciences expérimentales aucune mesure ne peut être absolument « exacte ». Il est possible cependant de rendre cette idée quantitative en cherchant à évaluer toutes les caractéristiques de la différence entre la mesure et la valeur réelle de la quantité mesurée. Dans ce travail, cette évaluation porte sur les mesures des trois types d'expositions radiologiques dans la cohorte française des mineurs d'uranium : le radon et ses descendants, les poussières d'uranium et les rayonnements gamma. En effet, comme nous l'avons mentionné dans le chapitre 1 (sous-section 1.4.2), une surveillance radiologique des expositions des mineurs d'uranium a été effectuée depuis les années 50. Comme le montre la Figure 9 du chapitre 1, les mesures des expositions sont de qualité très diverse du fait des différentes méthodes d'estimation qui ont été mises en œuvre au cours du temps pour quantifier les expositions.

Dans ce troisième chapitre, nous présentons en détail les différentes méthodes d'estimation des trois types d'expositions radiologiques qui ont été utilisées au cours du temps dans les mines d'uranium françaises. Nous décrivons la méthodologie d'estimation adoptée dans notre travail et exposons les différentes méthodes d'estimation de l'ampleur des erreurs de mesure. Enfin, nous présentons les résultats obtenus ainsi que des éléments de discussion.

3.2 Évaluation de l'exposition aux rayonnements ionisants dans les mines d'uranium françaises

Dès 1956, des normes de protection radiologique ont été introduites dans les mines d'uranium françaises [49, 51]. La surveillance radiologique des mineurs a été assurée depuis par une même unité qui a pris les appellations suivantes au fil du temps : Service Technique d'Etudes de Protection (STEP) puis Groupe de Protection des Mines et Usines (GPMU), tous appartenant au CEA jusqu'en 1989, puis Centre de Radioprotection dans les Mines (CRPM) appartenant à la COGEMA et enfin ALGADE depuis 1992. Cette surveillance avait pour but de permettre le contrôle des expositions individuelles par rapport aux valeurs maximales réglementaires admissibles. Elle a consisté à évaluer, par des mesures directes ou indirectes, l'exposition au RDP {des émetteurs à vie courte d'énergie alpha (^{222}Rn , ^{218}Po et ^{214}Po)}, LLR {émetteurs à vie longue d'énergie alpha (^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{226}Ra , ^{210}Po)} et aux rayonnements gamma (γ). Le processus de mesure des expositions radiologiques a changé au fil du temps comme le montre la Figure 9 du chapitre 1. Cette figure permet de distinguer des périodes clés selon les changements apportés au processus de mesure des expositions radiologiques dans les mines d'uranium de France.

3.2.1 Évaluation de l'exposition au radon et ses descendants dans les mines d'uranium françaises

L'évaluation de l'exposition au radon et à ses descendants dans les mines d'uranium françaises a varié au cours du temps. On distingue deux périodes successives. De 1956 à 1982, l'exposition mensuelle au RDP pour chaque mineur a été estimée à partir de mesures hebdomadaires ambiantes de la concentration du gaz radon (C_{Rn}) selon la localisation minière et le type d'emploi. Ces mesures hebdomadaires ambiantes ont été effectuées par des flacons à scintillation développés par les sociétés Beneix-Fuhrman et Pradel [102, 103]. La

concentration de radon dans l'atmosphère est décrite par son activité radioactive par unité de volume. Elle s'exprime en becquerels par mètre cube (Bq.m^{-3}) et permet d'estimer l'énergie alpha potentielle (EAP) des descendants à vie courte du ^{222}Rn . L'EAP est la somme des énergies particulières alpha émises lorsque tous les descendants à vie courte du ^{222}Rn se sont désintégrés. L'énergie alpha potentielle volumique (EAP_v) est l'EAP par unité de volume d'air. Elle s'exprime généralement en joules par mètre cube (J.m^{-3}).

Dans les mines d'uranium française, l' EAP_v a été estimée à partir de la mesure de la concentration de radon dans l'atmosphère (C_{Rn}) comme suit :

$$\text{EAP}_v (\text{J.m}^{-3}) = C_{\text{Rn}} (\text{Bq.m}^{-3}) \times F \times 5,55.10^{-9} (\text{J.Bq}^{-1}). \quad (40)$$

Dans cette équation, la constante $5,55.10^{-9}$ représente l'EAP des descendants à vie courte du ^{222}Rn calculée pour un Becquerel de ^{222}Rn à l'équilibre (exprimé en J.Bq^{-1}). F est appelé facteur d'équilibre et correspond au rapport entre l'EAP d'un mélange des descendants à vie courte du ^{222}Rn et l'EAP relative au mélange s'il était à l'état d'équilibre avec le ^{222}Rn [102, 105]. En effet, les descendants à vie courte du ^{222}Rn présents dans une atmosphère sont très rarement à l'équilibre radioactif (équilibre entre les proportions du noyau père et de ses descendants) avec leur père et F est alors utilisé pour quantifier cet état de « déséquilibre ». F est un paramètre sans dimension. Il est compris entre 0 et 1.

Pour chaque mineur, l'exposition au RDP est calculée comme le produit de l' EAP_v par le temps effectif de travail (T), soit :

$$\text{RDP}_{\text{expo}} (\text{J.h.m}^{-3}) = \text{EAP}_v (\text{J.m}^{-3}) \times T (\text{h}). \quad (41)$$

A partir de 1983, l'exposition au RDP de chaque mineur a été mesurée directement au moyen d'un nouveau dosimètre, appelé le système intégré de dosimétrie individuelle (SIDI), mis au point après dix ans d'expérimentation [102-105]. Le SIDI est un appareil pesant

environ 300 g (dimensions : 85 x 62 x 79 mm), composé d'un groupe de pompage centrifuge de débit nominal 5 L.h^{-1} , d'une alimentation par batterie pour la pompe (l'autonomie de la batterie est supérieure à 12 heures, la charge s'effectue par induction dès que l'appareil est placé dans son alvéole de charge), d'une tête de mesure constituée d'un corps en alliage léger contenant les détecteurs pour la mesure des expositions (voir Figure 14).

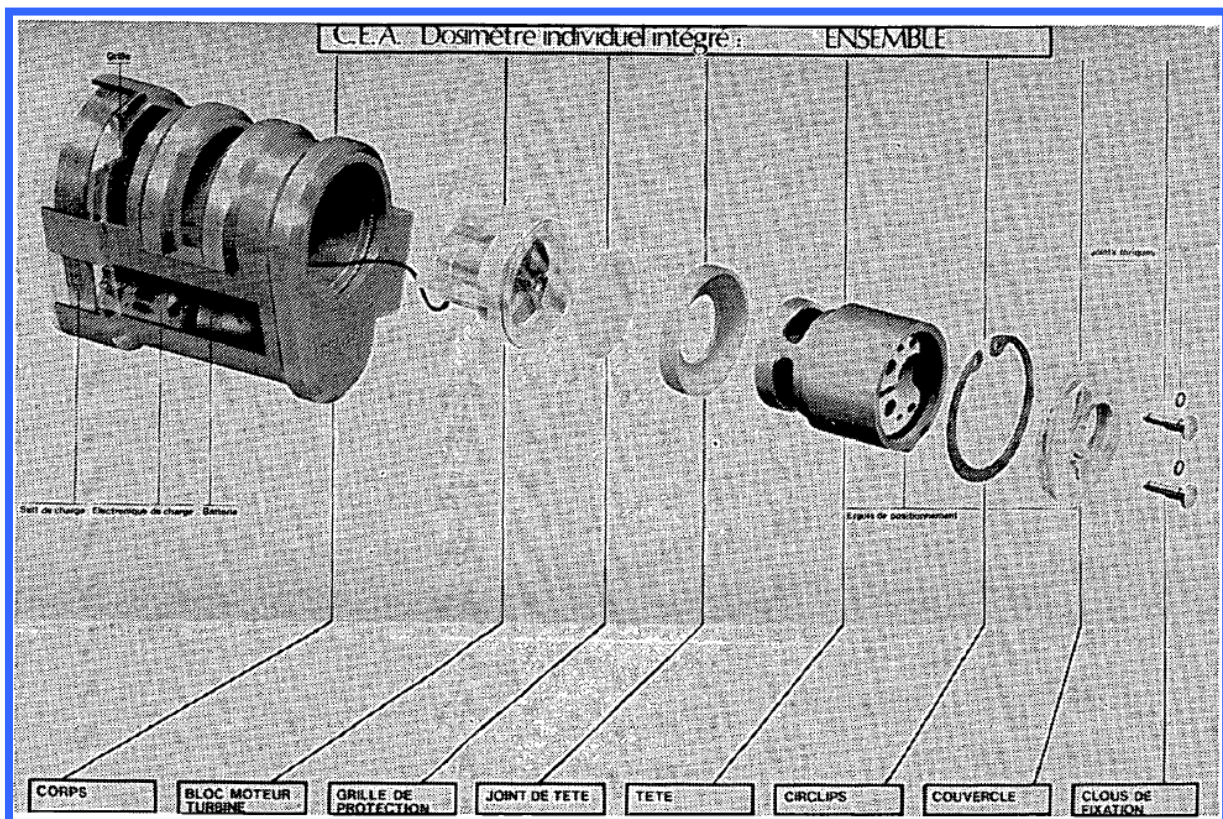


Figure 14 : Système individuel de dosimétrie intégré (SIDI) [105]

L'air prélevé par le dosimètre au niveau de la tête de mesure traverse un filtre membraneux de porosité de $1,2 \mu\text{m}$ de diamètre qui retient les aérosols présents dans l'air de la mine et, en particulier, les radionucléides émetteurs de particules alpha (voir Figure 15). Les émetteurs alpha à vie courte, descendants du ^{222}Rn , se désintègrent sur le filtre : les particules alpha émises normalement à la surface du filtre traversent les collimateurs et sont ralenties sélectivement en fonction de leur énergie d'émission pour pouvoir venir

impressionner les plages sensibles du film détecteur (nitrate de cellulose KODAK LR 115 type III) [105].

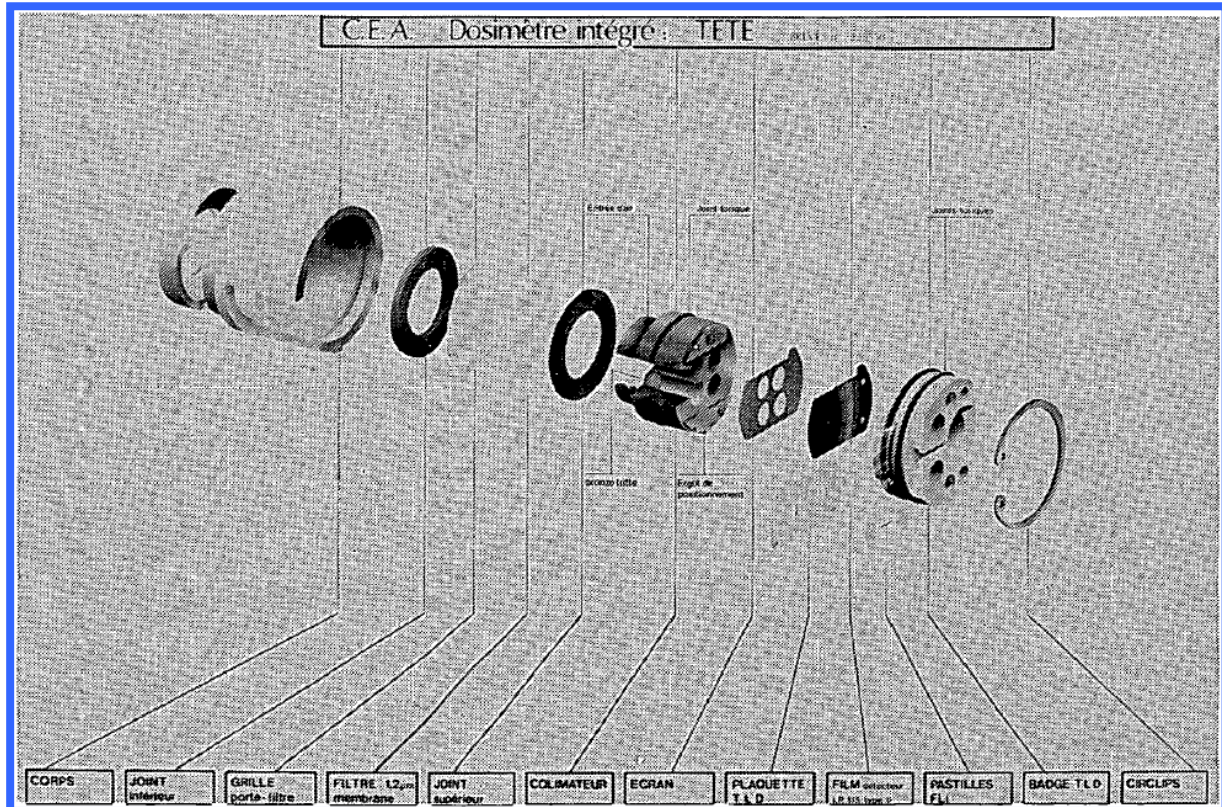


Figure 15 : Tête du système individuel de dosimétrie intégré (SIDI) [105]

Après un mois de port du dosimètre, la tête de mesure est envoyée au laboratoire d'exploitation dosimétrique. Après développement dans un bain de soude (révélateur, fixateur), le nitrate de cellulose laisse apparaître sur quatre plages des traces correspondant aux émissions alpha des radionucléides à vie courte. Le nombre de traces enregistrées sur chacune des plages permet de calculer, en fonction du débit de prélèvement, l'exposition mensuelle à l'EAP des descendants du ^{222}Rn reçue par le porteur du dosimètre. Le SIDI permet ainsi de mesurer directement l'exposition au RDP exprimée en J.h.m^{-3} .

Dans la cohorte française des mineurs d'uranium, l'exposition au RDP est exprimée en WLM.

3.2.2 Évaluation de l'exposition aux poussières d'uranium dans les mines d'uranium françaises

Le second risque de contamination radiologique est provoqué par la formation de poussières fines de minerai, chargées des éléments de la chaîne de l'uranium émetteurs alpha à vie longue : ^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{226}Ra , ^{210}Po [49]. Les atomes inhalés sont susceptibles de se déposer dans les poumons mais la plus grande partie est éliminée biologiquement avant d'avoir pu délivrer son énergie. Cependant, le risque de contamination peut devenir critique vis-à-vis des limites annuelles dans des chantiers fortement empoussiérés et où la teneur en minerai dépasse 0,5 % [105].

L'enregistrement systématique de l'exposition individuelle aux LLR a débuté en 1959 (Figure 8 du chapitre 1). Deux périodes successives sont à distinguer. De 1959 à 1982, l'exposition des mineurs a été estimée à partir de mesures ambiantes de l'activité alpha volumique des poussières (AAP_v) en suspension, effectuées mensuellement dans les chantiers et les galeries de roulage. Ces mesures ont été effectuées par des dispositifs d'extraction et de filtration. Jusqu'en 1970, l' AAP_v a été mesurée à partir de prélèvements d'air comprimé recueillis dans des tubes d'extraction équipés de filtres à papier. Ces prélèvements ont été effectués tous les mois pendant 15 minutes. De 1971 à 1982, des mesures dites intégrées ont été effectuées par pompage de l'air en permanence pendant toute la durée d'une opération minière. Les dispositifs utilisés ont d'abord été équipés de filtres en papier puis remplacés par des filtres membranux [103, 105]. Dans tous les cas, l' AAP_v était calculée grâce à un photomultiplicateur et un scintillateur au sulfure de zinc. Pour chaque mineur, l'exposition aux LLR est égale au produit de l' AAP_v par le temps effectif de travail (T), soit :

$$\text{LLR}_{\text{expo}} (\text{Bq.h.m}^{-3}) = \text{AAP}_v (\text{Bq.m}^{-3}) \times T (\text{h}). \quad (41)$$

A partir de 1983, ces méthodes ont été remplacées par le système SIDI, dans lequel un filtre membraneux et un dispositif d'absorption ont été intégrés pour mesurer directement l'AAP_v à laquelle chaque mineur a été exposée [103, 105]. Au démontage de la tête de mesure du SIDI, le filtre membraneux de 1,2 µm de diamètre est récupéré afin de procéder à un comptage alpha (avec photomultiplicateur et scintillateur) et de calculer l'exposition mensuelle LLR_{expo} (Bq.h.m⁻³) du porteur du dosimètre [49, 105].

3.2.3 Évaluation de l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises

Pour l'exposition externe, les mineurs sont surveillés depuis les années 1950 à l'aide de films badges individuels ou de stylos dosimètres. Néanmoins, l'enregistrement systématique de l'exposition individuelle n'a débuté qu'en 1956. Des dosimètres photographiques (type PS1 du CEA) ont été utilisés pour une dosimétrie individuelle. Cependant, leur sensibilité (non lecture au-dessous de 0,30 mSv), acceptable dans les années anciennes avec des expositions élevées, est devenue insuffisante pour la détermination de la majorité des doses rencontrées dans les mines après les années 80 qui sont beaucoup plus faibles [105]. Cette méthode de mesure a été cependant utilisée jusqu'en 1985 malgré la généralisation en 1983 du SIDI pour l'ensemble des mineurs.

A partir du 1^{er} janvier 1986, la dosimétrie gamma par film a été remplacée par l'utilisation de dosimètres thermo luminescents (TLD) contenus dans les SIDI. La partie supérieure de la tête de mesure des SIDI a été fermée par un badge contenant deux pastilles au fluorure de lithium. Ces TLD enregistrent les équivalents de dose dus aux rayonnements gamma auxquels sont soumis les travailleurs. La mesure est basée sur la propriété que présentent certains cristaux de libérer l'énergie qu'ils ont emmagasinée lors d'une irradiation sous la forme d'une émission lumineuse qui apparaît quand on les chauffe à une température

suffisante (200 à 300°C) pour stimuler le phénomène [103, 105]. La dose gamma a d'abord été exprimée en rem (1 rem = 1 cGy), puis en mSv à partir de 1989.

3.3 Méthodes d'évaluation de l'ampleur des erreurs de mesure

3.3.1 Stratégie générale d'évaluation des erreurs de mesure

L'évaluation des erreurs (incertitudes) de mesure est une tâche complexe qui relève de la métrologie. Dans ce document, nous nous contenterons de rappeler les principales méthodes d'évaluation de l'ampleur des erreurs de mesure, sans avoir recours à certaines notions complexes de la métrologie.

Chaque erreur peut être caractérisée par une quantité δ qui représente l'erreur de mesure rapportée à la valeur de la quantité mesurée (erreur relative). La valeur numérique des erreurs peut être évaluée selon deux types de méthodes :

1) évaluations de type A, à partir de la distribution statistique des valeurs provenant de séries de mesures ;

2) évaluations de type B, à partir de l'utilisation de connaissances disponibles telles que :

- les résultats de mesures antérieures,
- les données fournies par les certificats d'étalonnage,
- l'expérience personnelle d'utilisation des instruments de mesure,
- les données provenant de publications ou d'avis d'experts

qui conduisent à une erreur estimée fondée sur une appréciation subjective sans recours à l'analyse statistique de séries d'observations [101].

La méthode généralement utilisée pour évaluer l'ampleur des erreurs de mesure est l'approche basée sur les mesures répétées (évaluation type A) [1, 107]. Par exemple, si deux

mesures répétées W_1 et W_2 sont effectuées, l'ampleur totale des erreurs de mesure (δ_{EM}) peut être calculée comme suit :

$$\delta_{EM} = 100 \times (W_1 - W_2) / \bar{W}. \quad (42)$$

avec \bar{W} la moyenne W_1 et W_2 .

Cependant, comme dans la plupart des études de cohorte professionnelle, surtout en épidémiologie des radiations, aucune mesure répétée n'était disponible dans la cohorte des mineurs français. Il était donc nécessaire d'évaluer l'ampleur totale des erreurs de mesure (δ_{EM}) par d'autres méthodes dans ce travail en ayant recours à des évaluations de type B des erreurs propres à chaque source d'erreur et en les combinant [1].

L'approche retenue pour combiner les erreurs propres à chaque source est basée sur la technique de propagation conventionnelle des erreurs (aussi appelée en anglais « root sum square method » : RSS method) [108-110]. La méthode RSS est appropriée lorsqu'il existe plusieurs sources d'erreur et que leurs erreurs ne sont pas corrélées. L'approche comprend trois étapes essentielles :

1/ l'identification des principales sources d'erreurs inhérentes au processus de mesure ;

2/ l'estimation de l'ampleur relative (δ) de l'erreur liée à chacune des sources d'erreur à partir de résultats de mesures antérieures, des données fournies par les certificats d'étalonnage de l'outil de mesure, de l'expérience d'utilisation des instruments, des données provenant de publications, de l'avis des experts (évaluations de type B) ;

3/ l'estimation de l'ampleur totale des erreurs de mesure (δ_{EM}) via la méthode RSS.

La formule de la méthode RSS est déduite par analogie avec l'estimation de la variance d'une somme de variables aléatoires indépendantes.

Par exemple, si K sources individuelles d'erreurs associées à un processus de mesure sont identifiées, avec $\delta_1, \dots, \delta_K$ ampleur d'erreur relative de chacune des sources d'erreurs, l'ampleur totale des erreurs de mesure (δ_{EM}) est obtenue par :

$$\delta_{EM} = [\delta_1^2 + \delta_2^2 + \dots + \delta_K^2]^{1/2} \quad (43)$$

en supposant les K sources individuelles d'erreurs indépendantes.

Lorsque les K sources individuelles d'erreurs ne sont pas indépendantes, le calcul de l'ampleur totale des erreurs de mesure (δ_{EM}) doit intégrer les termes de covariance et l'utilisation de cette méthode devient plus complexe du fait de la difficulté d'estimer ces termes.

3.3.2 Sources de données utilisées

La qualité des valeurs d'exposition radiologique enregistrées est variable car elle dépend du processus de mesure utilisé. La conduite de l'évaluation de type B a nécessité des investigations spécifiques [114]. Trois sources principales ont été utilisées : les données de la littérature, les rapports annuels de surveillance radiologique dans les mines d'uranium françaises et l'avis d'experts (entretiens avec les experts du centre ALGADE impliqués dans l'exploitation et dans la surveillance radiologique dans les mines d'uranium françaises). À partir des résultats des travaux de Zettwoog [49], Schiager et coll. [1, 110], Gilbert et coll. [49, 115], Duport [114], Brady et coll. [116], nous avons identifié les principales sources d'erreurs inhérentes au processus de mesure de l'exposition aux RDP, LLR et rayonnements gamma en tenant compte des différents changements intervenus au fil des années. Ensuite, nous avons estimé l'ampleur de chacune des sources d'erreurs identifiées à partir des résultats des trois sources utilisées. Schiager et coll. [1, 110] pour les mines d'uranium aux Etats-Unis ont estimé l'ampleur des sources d'erreurs à partir des données de la littérature (Makepeace et Stocker [111], Swent [112]), à partir des distributions statistiques de l'exposition d'ambiance

et de l'exposition individuelle, à partir de mesures répétées et à partir d'hypothèses basées sur le processus de mesure de l'exposition, le niveau de formation des radioprotectionnistes et la transcription et la conservation des données d'exposition. Nous avons transposé certaines valeurs de l'ampleur des sources d'erreurs, estimées par ces auteurs lorsque le processus de mesure de l'exposition dans les mines d'uranium en France était le même que celui des mines d'uranium aux Etats-Unis. En effet, dans la littérature, seul le rapport de Schiager et coll. [110] concernait les erreurs de mesure associées à chacun des trois types d'exposition radiologique traités dans ce mémoire de thèse (RDP, LLR et rayonnements gamma). Cependant, lorsque le processus de mesure était différent, nous avons ajusté les valeurs rapportées par Schiager et coll. [110] en tenant compte des informations disponibles sur la surveillance radiologique dans les mines d'uranium françaises (rapports annuels) et de l'avis d'experts.

Dans ce travail, les caractéristiques des erreurs de mesure inhérentes au processus de mesure de l'exposition aux RDP, LLR et rayonnements gamma dans la cohorte française des mineurs d'uranium sont distinguées. Les notions d'erreurs de nature classique ou de nature Berkson, de forme additive ou de forme multiplicative et de structure homoscédastique ou hétéroscédastique décrites dans le chapitre 2 (sous-section 2.2.2.3) permettent de caractériser ces erreurs de mesure. Une autre classification concernant l'indépendance des mesures des individus est aussi utilisée afin de distinguer les erreurs corrélées de celles non corrélées. Concernant les caractéristiques des erreurs de mesure pour lesquelles des doutes subsistent compte tenu du peu d'informations disponibles, un point d'interrogation (?) sera ajouté devant la caractéristique supposée (Figure 16).

3.4 Résultats

3.4.1 Erreurs de mesure de l'exposition au radon et à ses descendants à vie courte (RDP)

3.4.1.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition au RDP

Nous avons identifié six sources principales contribuant aux erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP, à savoir : 1) les variations naturelles de la concentration atmosphérique de gaz radon, 2) la précision du dispositif de mesure, 3) l'estimation du facteur d'équilibre, 4) l'erreur humaine lors du prélèvement de la concentration atmosphérique de gaz radon, 5) l'estimation du temps de travail et 6) la transcription des données et la tenue des dossiers. Les effets de certains de ces facteurs dépendent fortement de la méthode de dosimétrie utilisée pour l'évaluation de l'exposition au RDP (tableau III). Les valeurs présentées dans ce tableau ont été retenues après une revue de la littérature et des entretiens avec les experts ayant assuré la surveillance radiologique des mineurs d'uranium en France.

Variations naturelles de la concentration atmosphérique de gaz radon

La concentration du radon dans les mines d'uranium n'est pas constante mais varie fortement avec le temps. Il a été rapporté qu'en raison des fluctuations de la concentration du radon dans l'atmosphère des mines, les mesures ponctuelles ou occasionnelles de la concentration de radon posent des problèmes de représentativité de mesure et induisent des erreurs de mesure estimées à 30,0 % [1, 110, 118]. Cette valeur provient d'une analyse statistique sur des données répétées, réalisée par Makepeace et Stocker en 1979 sur des échantillons provenant des mines d'uranium canadiennes [111]. Des mesures d'ambiance ont été utilisées de 1956 à 1982 pour mesurer l'exposition au RDP dans les mines d'uranium françaises. Nous avons supposé que les erreurs de mesure inhérentes à la fluctuation de la concentration du gaz radon ont également une ampleur de 30,0 %, pour la période de 1956 à 1974. Afin de tenir compte du doublement du nombre de mesures d'ambiance de 1975 à

1982, cette valeur de 30,0 % a été divisée par $\sqrt{2}$ (loi des grands nombres [113]) pour cette période. À partir de 1983, le SIDI a été utilisé pour mesurer l'exposition individuelle au RDP en continu et il n'y a donc plus alors d'erreurs de mesure induites par la variation de la concentration du radon.

Précision de l'appareil de mesure

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour réduire les erreurs de mesure associées aux mesures d'ambiance faites avec les fioles à scintillation [1, 110]. Selon le rapport de Schiager et coll. [110], aucune de ces méthodes ne présentait d'erreur de mesure supérieure à 20,0 %. Les erreurs de mesure associées au dispositif de mesure ont donc été supposées égales à 20,0 % pour toute la période de 1956 à 1982 [118]. Zettwoog a indiqué que les erreurs de mesure associées au dispositif de mesure de l'exposition au RDP dans le SIDI étaient inférieures à 10,0 % [49]. La valeur de 10 % a donc été considérée pour la période de 1983 à 1999.

Estimation du facteur d'équilibre (F)

Dans les mines d'uranium françaises entre 1956 et 1982, plusieurs milliers de mesures d'ambiance du radon ont été réalisés par an. Afin d'estimer le facteur d'équilibre (F), des mesures directes de l' EAP_v (énergie alpha potentielle volumique) ont également été réalisées. Selon Zettwoog les valeurs de F estimées respectivement pour les périodes 1956-1977 et 1978-1982 sont de 22 % et 19 % [49]. À partir de 1983, les dosimètres personnels (SIDI) ont permis de mesurer à la fois l'activité volumique du gaz radon (C_{Rn}) et l' EAP_v , permettant d'estimer directement F. La valeur moyenne de F estimée en 1983 était de 17 % [49]. En comparant les valeurs de F pour les périodes 1956-1977 et 1978-1982 avec celle de l'année 1983, nous avons estimé que les erreurs de mesure relatives associées au choix de F ont été de $(22 - 17)/17$, soit 29,4 % pour la période 1956-1977 et $(19 - 17)/17$, soit 11,8 % pour la période 1978-1982 [118]. Avec les mesures directes obtenues avec le SIDI [49, 104], la valeur de F

n'intervient plus dans l'estimation de l'exposition au RDP. L'erreur due à l'estimation de F est donc nulle à partir de 1983.

Erreur humaine lors des prélèvements de la concentration de gaz radon

Les erreurs involontaires effectuées par les opérateurs lors des mesures contribuent également à l'erreur globale associée à l'exposition au RDP. L'ampleur des erreurs humaines dépend du nombre d'opérations manuelles effectuées par l'opérateur. Ces erreurs peuvent être réduites par une formation adéquate des opérateurs et l'entretien des instruments. Elles sont difficiles à évaluer et à contrôler. Nous avons estimé que les erreurs de mesure dues à l'opérateur sont de 2,0 % pour la période 1956-1982, en nous basant sur les travaux de Schiager et coll. [110, 118] qui ont estimé à partir d'hypothèses que l'ampleur des erreurs humaines se situe autour de 2,0 % pour les mines d'uranium aux Etats-Unis. Ces hypothèses ont été formulées en tenant compte du niveau de formation des opérateurs et de l'entretien des instruments de prélèvement. Nous avons supposé que le niveau de formation en radioprotection des opérateurs français était équivalent à celui des opérateurs américains, ce qui a été validé par les experts d'ALGADE.

Pour la période de 1983 à 1999, avec l'utilisation du SIDI, il n'y avait plus d'opérations manuelles effectuées par l'opérateur. La contribution de cette source d'erreur était donc nulle.

Estimation du temps de travail

L'estimation du temps de travail est cruciale pour le calcul de l'exposition individuelle au RDP dans la cohorte française des mineurs d'uranium car c'est à partir de ce facteur que la mesure d'ambiance de l'exposition au RDP est individualisée. Dans la plupart des cas, le temps passé dans les différents endroits par les mineurs était étroitement lié au type d'emploi ou à la phase d'exploitation ou aux deux. L'opérateur de radioprotection chargé de faire les prélèvements d'échantillons d'air était aussi chargé de vérifier le temps passé par chaque

mineur dans chaque emplacement et pour chaque phase d'exploitation. Sur la base de la littérature et de nos entretiens avec des experts, les erreurs de mesure dues au temps de travail inexact sont estimées à 4,0 % pour les expositions au RDP avant 1978 [118]. Cette valeur a été tirée des travaux de Schiager et coll. [110] qui utilisaient des procédures similaires aux États-Unis pour vérifier le temps passé par chaque mineur d'uranium à chaque endroit. Ces auteurs ont estimé la valeur de 4 % à partir d'hypothèses qui tiennent compte du nombre total de vérifications effectuées par l'opérateur et de la probabilité supposée qu'il a de se tromper dans l'estimation du temps de travail des mineurs [110]. À partir de 1978, l'introduction de la mécanisation dans les mines a causé quelques difficultés dans l'organisation de la surveillance radiologique, en particulier dans l'estimation du temps de travail et dans la connaissance précise du lieu de travail du mineur. Ces problèmes pourraient avoir augmenté les erreurs de mesure dues à l'estimation inexacte du temps de travail par rapport aux périodes précédant la mécanisation. Par conséquent, nous avons considéré que l'ampleur de ces erreurs aurait pu doubler, ce qui conduit à une valeur de 8 % pour la période 1978-1982. Après 1983, les expositions individuelles au RDP ont été estimées directement. Il n'existait donc plus d'erreurs liées à l'estimation du temps de travail.

Transcription des données et tenue des dossiers

Nous avons supposé que la probabilité de transcription erronée de l'emplacement, du temps de travail et de la valeur d'exposition radiologique est constante de 1956 à 1982. Schiager et coll. [110] ont estimé que les erreurs de mesure dues à la transcription inexacte de ces indicateurs sont d'environ 1,5 %. Cette estimation a été faite à partir d'hypothèses qui tiennent compte du nombre de données à transcrire et de la probabilité supposée de transcription inexacte des données [110]. Sur la base de dispositions similaires entre la France et les États-Unis pour la transcription de la localisation, du temps de travail ainsi que de la valeur d'exposition radiologique, cette même valeur a donc été retenue pour l'ampleur des

erreurs de mesure dues à la transcription inexacte [118]. Après 1983, seules la transcription de la localisation et de la valeur d'exposition radiologique étaient nécessaires et nous avons donc estimé que cette source d'erreur était d'environ 1 %.

De 1956 à 1962, les données de la surveillance radiologique ont été transcrites manuellement sur des formulaires sur papier chaque année et pour chaque mineur. De 1963 à 1971, ces enregistrements ont été faits de manière mécanisée (machine à écrire) toujours sur des formulaires sur papier. De 1972 à 1978, des bandes magnétiques ont été utilisées pour l'enregistrement de ces données. À partir de 1979, des disquettes ont été utilisées pour cet enregistrement. Bien que les méthodes de stockage des données d'exposition se soient nettement améliorées au fil des décennies, ces changements n'ont pas affecté la qualité des données d'exposition radiologique des mineurs. En effet, même les dossiers sur papier de la période entre 1956 et 1962 sont encore en très bon état.

3.4.1.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition au RDP

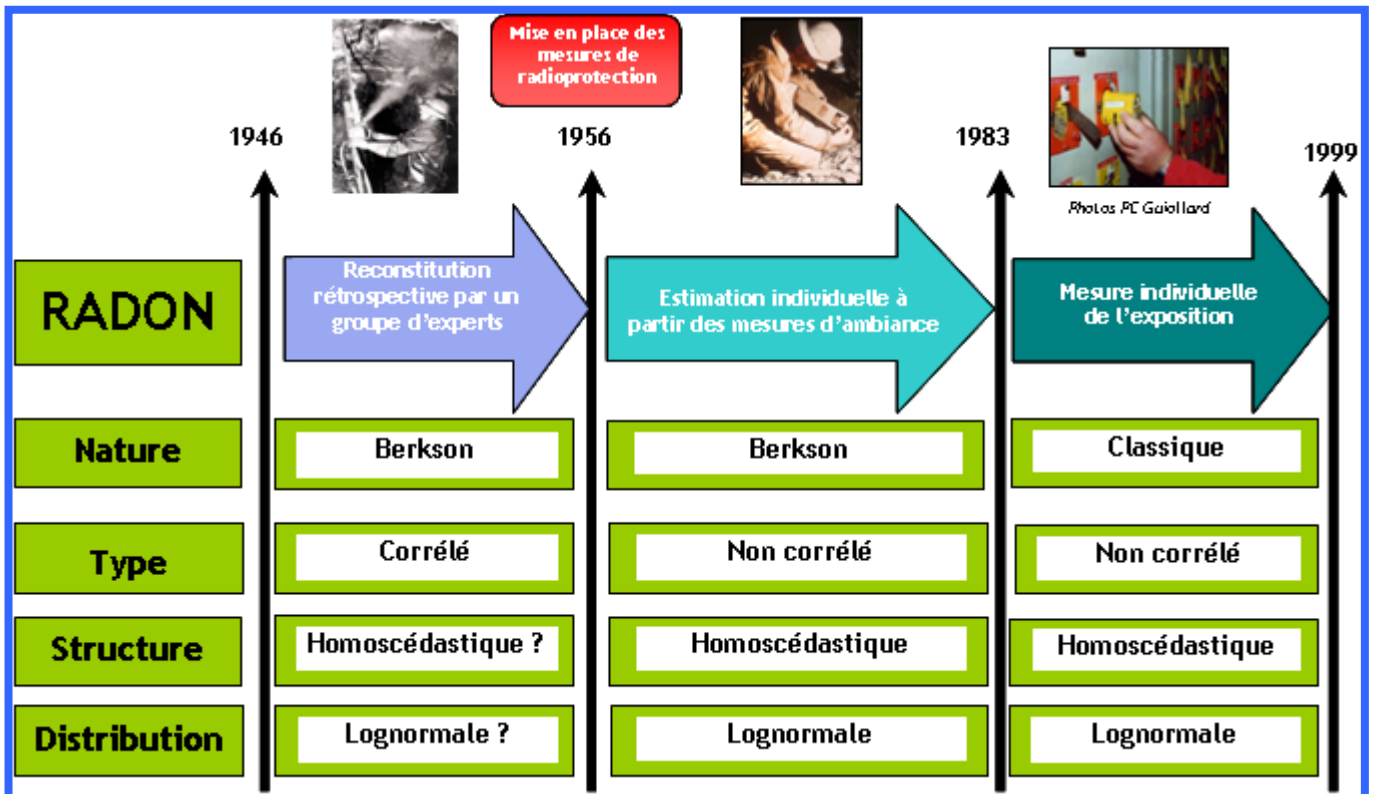
Tableau III : Erreurs de mesure de l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants (RDP) dans les mines d'uranium françaises (%)

Sources	Périodes			
	1956-1974	1975-1977	1978-1982	1983-1999
Variations naturelles de la concentration du radon	30,0	21,2	21,2	0,0
Précision de l'appareil de mesure	20,0	20,0	20,0	10,0
Choix du facteur d'équilibre	29,4	29,4	11,8	0,0
Erreur humaine lors des prélèvements	2,0	2,0	2,0	0,0
Estimation du temps de travail	4,0	4,0	8,0	0,0
Tenue des dossiers et transcription des données	1,5	1,5	1,5	1,0
Ampleur totale des erreurs de mesure	46,8	41,7	32,6	10,1

L'ampleur totale des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP dans la cohorte française des mineurs d'uranium est de 46,8 %, 41,7 %, 32,6 % et 10,1 %

respectivement pour les périodes 1956-1974, 1975-1977, 1978-1982 et 1983-1999, comme la dernière ligne du tableau III le rapporte. Avant 1956, puisqu'il n'y avait pas de mesure de l'exposition au RDP (ces expositions ont été reconstruites par un groupe d'experts), l'estimation de la taille des erreurs de mesure associées n'a pas pu être faite.

3.4.1.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP



? : Doutes pour la caractérisation compte tenu du peu d'information disponible

Figure 16 : Caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition au radon et à ses descendants à vie courte (RDP) dans les mines d'uranium françaises

La Figure 16 présente les caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP dans les mines d'uranium françaises. À partir des données de la littérature et des informations disponibles sur le processus de mesure, nous avons pu déterminer les caractéristiques des erreurs de mesure [1, 57, 61, 14, 107]. Cette détermination a caractérisé la nature (Berkson ou classique), le type (corrélé ou non corrélé), la structure

(homoscédastique ou hétéroscédastique) et la distribution (normale ou lognormale) des erreurs de mesure.

Avant 1983, des mesures d'ambiance ou des techniques d'imputation ont été utilisées pour estimer l'exposition au RDP dans les mines d'uranium françaises. Ces méthodes d'estimation induisent des erreurs de mesure de nature Berkson. À partir de 1983, des erreurs de mesure de nature classique ont été induites car une dosimétrie personnalisée a été utilisée.

Avant 1956, les expositions ont été reconstruites par un groupe d'experts au moyen d'une imputation avec stratification sur la division minière. Cette stratification a pour conséquence une assignation d'exposition au RDP corrélée entre les sujets de même strate ce qui nous a conduit à supposer des erreurs de mesure de type corrélé pour cette période. Compte tenu du peu d'information disponible sur les expositions pour cette période, des doutes subsistent pour la caractérisation de la structure (homoscédastique probablement) et de la distribution (lognormale supposée). Après 1955, les mesures individuelles de l'exposition au RDP sont indépendantes entre les sujets ce qui nous a conduit à supposer des erreurs de mesure non corrélées.

Etant donné que les sources d'erreurs identifiées ne sont pas dépendantes des niveaux d'exposition, il n'existe pas de lien entre le niveau de l'exposition et la variance des erreurs de mesure et nous avons donc supposé que ces erreurs de mesure sont de structure homoscédastique.

Les erreurs additives sont souvent supposées être normalement distribuées [8]. Cependant, étant donnée la distribution asymétrique du niveau d'exposition au RDP, il est problématique de supposer des erreurs distribuées normalement [14]. Dans de tels cas, les modèles d'erreurs multiplicatifs qui supposent une distribution lognormale des erreurs de mesure sont fréquemment utilisés [14]. Les trois expositions dans notre étude présentent des distributions asymétriques s'ajustant à une distribution lognormale {illustration graphique des

distributions des trois expositions (RDP, LLR et rayonnements gamma) pour l'année 1972, voir annexe 3}. Nous avons donc supposé des modèles d'erreurs multiplicatifs avec des distributions lognormales [8, 14, 61, 107].

3.4.2 Erreurs de mesure de l'exposition aux poussières d'uranium (LLR)

3.4.2.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR

Nous avons identifié cinq sources principales contribuant aux erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR, à savoir : 1) l'absorption de l'échantillon, 2) l'efficacité de détection des filtres, 3) l'erreur humaine lors des prélèvements, 4) l'estimation du temps de travail et 5) la transcription des données et la tenue des dossiers. Le processus de mesure de l'exposition aux LLR est assez similaire à celui employé pour l'exposition au RDP dans la cohorte française des mineurs d'uranium. Les trois dernières sources d'erreurs de mesure (l'erreur humaine lors des prélèvements, l'estimation du temps de travail et la transcription des données et la tenue des dossiers) ne seront pas décrites car elles sont en tous points similaires à ce qui a été décrit pour l'exposition au RDP.

Les deux autres sources d'erreur (l'absorption de l'échantillon et l'efficacité de détection du filtre) sont en revanche spécifiques à l'exposition aux LLR.

Absorption des échantillons et efficacité de détection du filtre

Le processus de mesure de l'exposition aux LLR consistait à aspirer l'air ambiant dans la mine, l'extraire et le filtrer pour déterminer le niveau de particules de LLR [103]. Jusqu'en 1970, les mesures d'ambiance étaient faites via des prélèvements occasionnels en fonction de la phase d'exploitation. Cette méthode présente l'inconvénient majeur qu'une grande quantité d'air était pompée en une seule fois. La représentativité de ce prélèvement est donc discutable en terme de concentration de particules de l'échantillon d'air dans la pompe par rapport à celle réellement présente dans l'atmosphère de la mine. À partir d'analyses systématiques de

l'exposition aux LLR dans les mines d'uranium canadiennes, Duport a rapporté que les erreurs de mesure dues à l'absorption de l'échantillon et l'efficacité de détection du filtre varient d'environ 40,0 % à 55,0 % [114]. Basé sur ces données et nos entretiens avec les experts du centre ALGADE, nous avons estimé que l'absorption de l'échantillon engendre environ 40 % d'erreurs et que l'efficacité de détection du filtre engendre de 20,0 % d'erreurs (tableau IV) [118]. De 1971 à 1982, la mise en place des mesures d'ambiance intégrées a presque complètement résolu le problème de représentativité pour certaines exploitations minières. Cependant, ce type de mesure n'a pas été utilisé pour toutes les opérations minières. Nous avons donc supposé que le passage des mesures d'ambiance aux mesures intégrées a réduit de moitié les erreurs de mesure (engendrées par l'absorption de l'échantillon et l'efficacité de détection) de l'exposition aux LLR pour cette période, soit environ 20,0 % et 10,0 % respectivement [118]. En 1983, le remplacement des méthodes précédentes par la dosimétrie individuelle pour la mesure en continu de l'exposition aux LLR a considérablement réduit ces erreurs de mesure et nous avons donc considéré que l'ampleur de ces erreurs est encore divisée par deux, soit environ des amplitudes d'erreur de 10,0 % et 5,0 % respectivement.

3.4.2.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR

Tableau IV : Erreurs de mesure de l'exposition aux poussières d'uranium (LLR) dans les mines d'uranium françaises (%)

Sources	Périodes			
	1959-1970	1971-1977	1978-1982	1983-1999
Absorption des échantillons	40,0	20,0	20,0	10,0
Efficacité de détection du filtre	20,0	10,0	10,0	5,0
Erreur humaine lors des prélèvements	2,0	2,0	2,0	0,0
Estimation du temps de travail	4,0	4,0	8,0	0,0
Tenue des dossiers et la transcription des données	1,5	1,5	1,5	1,0
Ampleur totale des erreurs de mesure	45,0	22,8	23,9	11,2

Comme l'indique la dernière ligne du tableau IV, l'ampleur totale des erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR dans la cohorte française des mineurs d'uranium est de 45,5 %, 22,8 %, 23,9 % et 11,2 % respectivement pour les périodes 1959-1974, 1975-1977, 1978-1982 et 1983-1999 [118].

3.4.2.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux LLR

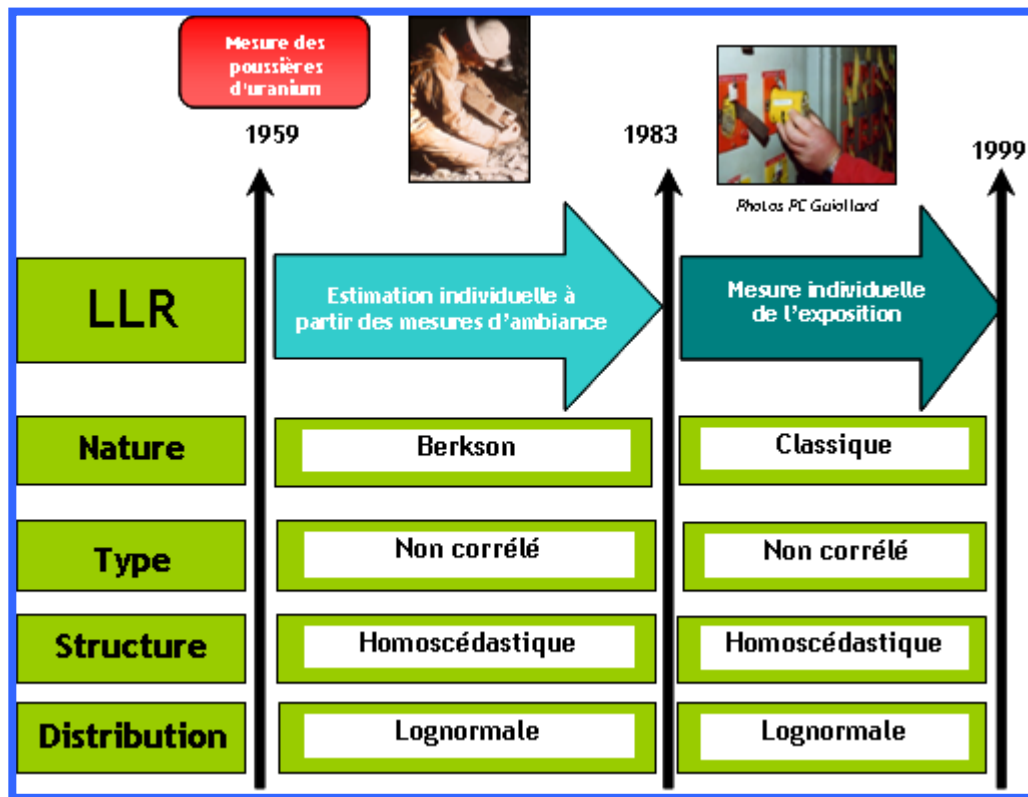


Figure 17 : Caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux poussières d'uranium dans les mines d'uranium françaises

La Figure 17 présente les caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR dans les mines d'uranium françaises. Les données de la littérature et les informations disponibles sur le processus de mesure ont permis de déterminer les caractéristiques de ces erreurs de mesure [8, 14, 61, 107]. Comme pour l'exposition au RDP, les mesures d'ambiance utilisées pour l'exposition aux LLR (pour la période 1946-1982) ont engendré des erreurs de Berkson et les mesures personnalisées effectuées avec le SIDI (pour la période 1983-1999) ont engendré des erreurs classiques. Dans tous les cas (1946-1999), ces erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR étaient de type non corrélé (l'exposition aux LLR est non corrélée entre les individus), de structure homoscédastique (le niveau de l'exposition aux LLR est indépendant de la variance des erreurs de mesure) et de distribution

lognormale (étant donnée la distribution asymétrique du niveau d'exposition aux LLR) (voir annexe 3).

3.4.3 Erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma

3.4.3.1 Principales sources des erreurs de mesure de l'exposition au rayonnement

gamma

Cinq sources principales d'erreurs de mesure ont été identifiées pour l'exposition aux rayonnements gamma : 1) les erreurs de laboratoire, 2) les erreurs radiologiques, 3) les erreurs liées à l'environnement, 4) la perte de la lecture affichée par l'instrument de mesure et 5) la transcription des données et la tenue des dossiers. Une seule source d'erreur est commune aux trois expositions étudiées (rayonnements gamma, RDP et LLR) : les erreurs liées à la transcription des données et la tenue des dossiers. Elle ne sera donc pas décrite à nouveau.

Les erreurs de laboratoire, radiologiques et liées à l'environnement

Les erreurs de laboratoire, les erreurs radiologiques et les erreurs liées à l'environnement sont les trois principales sources d'erreurs associées à la mesure de l'exposition aux rayonnements gamma rapportées dans la littérature [110, 115]. Les erreurs de laboratoire comprennent toutes les erreurs introduites dans l'étalonnage du film, le traitement chimique ou la lecture des densités optiques. Les erreurs radiologiques comprennent les erreurs dues à l'échec du dosimètre à mesurer précisément tous les niveaux d'énergie de rayonnement, à la limite du dosimètre porté sur le torse à mesurer précisément les expositions en provenance de toutes les directions et à la surestimation qui se produit lorsque l'étalonnage est effectué dans l'air plutôt que sur des fantômes. Selon les experts, contrairement à la situation des travailleurs des centrales nucléaires, la limite de détection des dosimètres n'a pas fortement affecté l'évaluation de l'exposition aux rayonnements gamma des mineurs d'uranium français car les niveaux d'exposition radiologique dans les mines d'uranium

étaient élevés et la plupart des expositions étaient donc au-dessus des limites de détection. Les erreurs liées à l'environnement d'exposition comprennent les erreurs liées aux conséquences de la lumière, de l'humidité ou des températures élevées dans les mines d'uranium.

De 1956 à 1985, les films badges ont été utilisés pour la dosimétrie gamma dans les mines d'uranium françaises. Les films badges ont été affectés par les trois sources d'erreurs évoquées ci-dessus. Sur la base de la littérature et de nos entretiens avec des experts du centre ALGADE, nous avons estimé que les erreurs de laboratoire, les erreurs radiologiques et les erreurs liées à l'environnement étaient respectivement de 20,0 %, 10,0 % et 10,0 % (tableau V) [118]. Ces valeurs sont issues des travaux de Gilbert et coll. et Brady et coll. [115, 116]. Gilbert et coll. ont évalué les sources des erreurs associées aux différents systèmes de dosimétrie utilisés pour les travailleurs du site d'Hanford (centrale nucléaire aux Etats-Unis). Brady et coll. ont évalué la précision des instruments de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma (films badges et dosimètres de poche) utilisés par les participants dans les essais atmosphériques aux États-Unis. En France, des films badges et dosimètres de poche similaires à ceux utilisés aux Etats-Unis ont été utilisés.

Perte de la lecture affichée par l'instrument de mesure

A partir de 1986, l'exposition des mineurs est mesurée à l'aide des TLD intégrés dans le système SIDI. Ces mesures ne sont pas affectées par les sources d'erreurs décrites ci-dessus pour les mesures effectuées avec les films badges. Les TLD ne sont pas influencés par la chaleur ou l'humidité. Les TLD présentent l'avantage d'être relativement sensibles, de sorte que des doses aussi faibles que 0,05 mSv peuvent être détectées contrairement aux films badges qui sont moins sensibles, avec une limite de détection généralement entre 0,2 et 0,3 mSv [118].

Pour les TLD, la principale source d'erreur de mesure associée à l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises est la perte de la lecture affichée

par l'instrument de mesure. En effet, les TLD ne peuvent être lus qu'une fois et tout incident au cours du processus de lecture peut entraîner des erreurs de lecture, voire la perte de la lecture du dosimètre. À partir de l'étude de l'exposition aux rayonnements gamma mesurée avec les TLD dans les mines d'uranium aux Etats-Unis, Schiager et coll. ont indiqué que les erreurs de mesure dues à la perte de la lecture affichée par l'instrument de mesure peuvent atteindre 16,0 % [110]. Les films badges, eux, ne présentent pas ce type d'erreur et peuvent être revérifiés à une date ultérieure.

3.4.3.2 Ampleur totale des erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma

Tableau V : Erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises (%)

Sources	Périodes	
	1956-1985	1986-1999
Erreurs de laboratoire	20,0	0,0
Erreurs radiologiques	10,0	0,0
Erreurs de l'environnement	10,0	0,0
Perte de la lecture de l'instrument de mesure	0,0	16,0
Tenue des dossiers et la transcription des données	1,5	1,0
Ampleur totale des erreurs de mesure	24,5	16,0

L'ampleur totale des erreurs de mesure associées à l'exposition aux rayonnements gamma dans la cohorte française des mineurs d'uranium est de 24,5 % et 16,0 % respectivement pour les périodes 1956-1985 et 1986-1999, comme l'indique la dernière ligne du tableau V [118].

3.4.3.3 Autres caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma

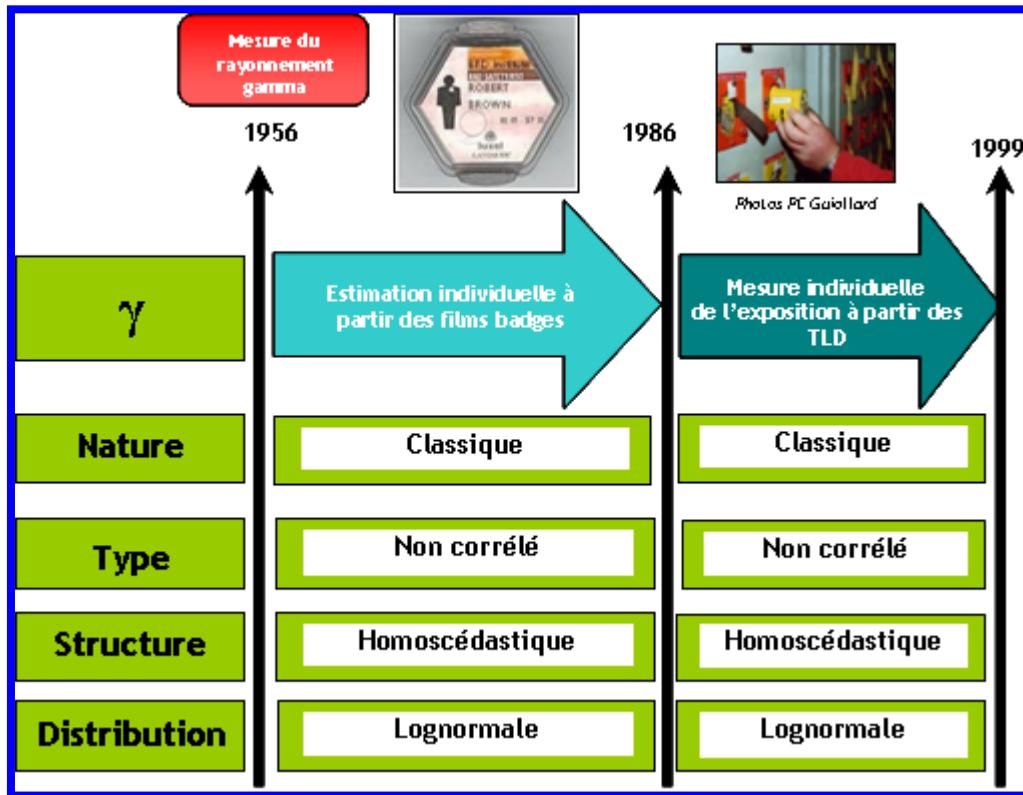


Figure 18 : Caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises

La Figure 18 présente les caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition aux rayonnements gamma dans les mines d'uranium françaises. Comme pour l'exposition au RDP et aux LLR, les données de la littérature et les informations disponibles sur le processus de mesure ont permis de déterminer les caractéristiques de ces erreurs de mesure [8, 14, 61, 107]. Pour toute la période 1956-1999, les mesures de l'exposition aux rayonnements gamma étaient basées sur une dosimétrie individuelle. Les erreurs engendrées sont donc de nature classique. Comme pour l'exposition au RDP et l'exposition aux LLR, les erreurs engendrées étaient de type non corrélé (l'exposition aux rayonnements gamma est non

corrélée entre les individus), de structure homoscedastique (le niveau de l'exposition aux rayonnements gamma est indépendant de la variance des erreurs de mesure) et de distribution lognormale (étant donnée la distribution asymétrique du niveau d'exposition aux rayonnements gamma) (voir annexe 3).

3.5 Discussion

3.5.1 Exposition aux rayonnements ionisants dans les mines d'uranium françaises

Depuis 1928, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a développé, maintenu et élaboré le système international de protection radiologique utilisé dans le monde entier en tant que base commune pour les normes de protection radiologique, la législation, les directives et les programmes pratiques [6, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, 117].

En 1944, E. Lorenz, décrivant les maladies des mineurs d'uranium de Schneeberg (Allemagne) et de Joachimstal (Tchécoslovaquie), avait signalé une association entre l'exposition à des concentrations élevées de poussières et de radon et la survenue de cancer du poumon [119].

A partir de cette étude initiale, le CEA a commencé à réfléchir à la démarche de radioprotection pour offrir le meilleur suivi possible de l'exposition radiologique dans les mines d'uranium françaises. Dès les années 1953-1956, une surveillance radiologique des niveaux de radioactivité a été instaurée dans les mines d'uranium françaises. La France a été parmi les premiers pays à organiser une telle surveillance [49, 102-104, 120]. Les principaux objectifs de la surveillance radiologique étaient de réduire les niveaux d'exposition radiologique autant que raisonnablement possible et de veiller à ce que personne ne reçoive une exposition supérieure aux limites maximales d'exposition individuelle fixées par la CIPR.

De manière spécifique, la surveillance radiologique dans les mines d'uranium françaises était destinée à répondre à trois objectifs: (1) détecter et éviter toute exposition inutile, (2) déterminer l'exposition totale et les risques avec une confiance raisonnable et (3) vérifier la conformité aux recommandations de la CIPR [110, 118]. Pour chaque mineur, l'évaluation de l'exposition était faite à partir de mesures directes ou indirectes pour le RDP, les LLR et les rayonnements gamma. À ces mesures sont associées des erreurs de mesure qui peuvent affecter la connaissance du niveau de l'exposition réelle et affecter ainsi la fiabilité de la vérification de la conformité aux recommandations de la CIPR [117, 121].

3.5.2 Les erreurs associées aux mesures des expositions radiologiques

Piechowski et coll. ont comparé la surveillance basée sur des mesures d'ambiance avec celle basée sur des mesures individuelles pour l'exposition au RDP dans une mine d'uranium française sur une période de huit mois (octobre 1978 à mai 1979) [122]. Cette analyse a révélé que la surveillance basée sur des mesures d'ambiance minimisait les valeurs d'exposition au RDP et que seule la surveillance basée sur des mesures individuelles permettait de détecter que l'exposition au RDP pouvait dépasser les limites de la CIPR [122]. Les auteurs ont également suspecté que les variations naturelles de la concentration atmosphérique du radon, le facteur d'équilibre et l'estimation du temps de travail étaient les principales sources d'erreurs associées à l'estimation de l'exposition au RDP [122]. Notre travail a l'avantage de présenter l'ensemble des principales sources d'erreurs associées à l'estimation de l'exposition au RDP, y compris celles identifiées par Piechowski et coll. [122]. Les autres types d'exposition radiologique (LLR et rayonnements gamma) n'ont pas reçu la même attention et aucune analyse n'a été publiée sur les méthodes d'évaluation de ces expositions bien qu'elles aient changé au fil des années. Dans la littérature, seul le rapport de Schiager et coll. [110] concernait les erreurs de mesure associées à chacun des trois types d'exposition radiologique traités dans ce mémoire de thèse (RDP, LLR et rayonnements

gamma). Nous avons identifié les mêmes sources principales d'erreur que les auteurs de ce rapport [110]. Toutefois, aux Etats-Unis l'énergie alpha potentielle volumique (EAP_V) était basée sur une mesure directe ne nécessitant donc pas le choix d'un facteur d'équilibre. Contrairement à ce qui a été fait en France, où l'énergie alpha potentielle volumique (EAP_V) a été estimée à partir de la mesure de la concentration de radon et du facteur d'équilibre. Mise à part cette seule différence, la surveillance radiologique des mineurs d'uranium en France a été similaire à celle réalisée aux Etats-Unis.

3.5.3 Estimation de la taille globale des erreurs de mesure

La méthode généralement utilisée pour évaluer l'ampleur des erreurs de mesure est l'approche basée sur des mesures répétées (évaluation de type A) [8, 107]. Les mesures répétées n'étant pas disponibles dans notre étude, il était donc nécessaire d'estimer l'ampleur des erreurs de mesure par d'autres méthodes. Nous avons eu recours à des évaluations de type B pour chaque source d'erreur qui ont été combinées au moyen de la méthode RSS ('root sum square', décrite à la sous-section 3.3.1). Cette approche assez simple donne de bons résultats à condition que l'hypothèse d'indépendance des sources d'erreurs de mesure soit valide [108, 109]. En effet, si les sources d'erreurs de mesure n'étaient pas indépendantes, des termes de covariance devraient être ajoutés à l'estimation de l'ampleur totale des erreurs de mesure. Dans notre cas, nous avons supposé l'indépendance des sources d'erreurs de mesure pour chacune des trois expositions qui se justifie pour la majorité des sources d'erreur (par exemple, les erreurs dues aux variations naturelles de la concentration du radon sont totalement indépendantes de celles dues aux autres sources d'erreurs présentées dans le tableau III). Cette hypothèse d'indépendance peut être discutée car certains facteurs peuvent sembler être associés. Par exemple, l'opérateur en charge des prélèvements d'échantillons d'air était également chargé de vérifier la présence effective du mineur à son poste de travail.

Cependant, comme ces deux tâches (vérifier la présence effective du mineur et prélever des échantillons) sont effectuées indépendamment l'une de l'autre, notre hypothèse d'indépendance apparaît raisonnable.

Nos résultats montrent que, dans les premières années (1956-1974), l'ampleur totale des erreurs de mesure était beaucoup plus grande pour l'exposition au RDP, avec 46,8 % d'erreur. Ce résultat fournit des informations sur le degré de fiabilité de l'exposition au RDP mesurées dans les premières décennies (1956-1974) de mesure. Dans les mines d'uranium des Etats-Unis, Schiager et coll. ont trouvé des erreurs de mesure allant de 37,0 % à 41,0 % pour l'exposition au RDP [1, 110]. L'ampleur des erreurs de mesure dans notre travail est très légèrement supérieure aux valeurs par ces auteurs. Cela se justifie par le fait que nous avons identifié les mêmes sources principales d'erreur que Schiager et coll. [1, 110]. Après 1974, l'augmentation du nombre de mesures annuelles en France a réduit l'ampleur totale des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP.

Schiager et coll. ont également rapporté que l'ampleur des erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR allait de 29,0 % à 39,0 % [110]. Nos résultats (45,0 %) sont légèrement plus élevés que ces valeurs avant 1970. Depuis 1983, des mesures continues de l'exposition aux LLR ont été effectuées dans les mines d'uranium françaises. Elles ont permis de réduire sensiblement l'ampleur des erreurs de mesure associées à l'exposition aux LLR. Par conséquent, pour la période après 1982, la taille de ces erreurs est inférieure à celle trouvée par Schiager et coll. [110].

Une autre méthode a été utilisée dans la littérature pour évaluer l'ampleur des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP [14, 58, 61]. Bender et coll. [14], Kuchenhoff et coll. [61] et Heidenreich et coll. [58] ont supposé que les erreurs de mesure ajoutent 50 % à la variance de l'exposition au RDP. En appliquant cette hypothèse à la cohorte française des mineurs d'uranium, l'ampleur des erreurs de mesure obtenue est plus élevée que celle obtenue

avec la méthode RSS, de 139,6 % contre 46,8 % pour la période 1946-1974 et 59,2 % contre 10,1 % pour la période 1983-1999. La méthode RSS semble être moins arbitraire que la méthode utilisée par Bender et coll. [14], Kuchenhoff et coll. [61] et Heidenreich et coll. [58]. Au contraire, la méthode RSS prend en compte les différentes sources d'erreurs inhérentes au processus de mesure. Pour ces raisons, elle apparaît préférable à la méthode utilisée par Bender et coll. [14], Kuchenhoff et coll. [61] et Heidenreich et coll. [58] qui choisissent de manière arbitraire l'ampleur des erreurs de mesure.

3.5.4 Caractéristiques des erreurs de mesure

Nous avons déterminé les caractéristiques des erreurs de mesure associées aux trois types d'expositions radiologiques dans les mines d'uranium française (figures 15-17). L'affirmation que les erreurs de mesure des expositions au RDP et aux LLR inhérentes à la surveillance basée sur des mesures d'ambiance étaient des erreurs de nature Berkson pur est discutable. En effet, avant 1983 l'estimation de ces expositions s'est faite en prenant en compte le temps de travail auquel étaient associées des erreurs de nature classique. Ainsi, les erreurs de mesure associées aux expositions au RDP et aux LLR avant 1983 étaient une combinaison d'erreurs de nature Berkson et classique [57] mais nous avons considéré que la contribution relative des erreurs de nature Berkson était beaucoup plus élevée que celle des erreurs de nature classique [1, 123]. En effet, outre l'erreur associée à l'estimation du temps de travail qui est de nature classique, toutes les autres sources d'erreur étaient des erreurs de nature Berkson.

CHAPITRE 4 :

IMPACT DES ERREURS DE MESURE ET MÉTHODES DE CORRECTION DE LEURS EFFETS : ÉTUDES DE SIMULATION

Ce chapitre présente l'étude de l'impact des erreurs de mesure et la comparaison de la performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure applicables aux données de la cohorte française des mineurs d'uranium. Ces études ont été conduites sur des données générées par simulation. Le chapitre est donc subdivisé en trois parties. La première partie présente en détail l'algorithme et les caractéristiques de l'étude de simulation mise en place à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium. La seconde partie décrit l'étude de l'impact des erreurs de mesure sur le risque radio-induit à partir des données obtenues par simulation. La troisième partie compare les performances des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure applicables à la cohorte française des mineurs d'uranium également sur les données obtenues par simulation. Les méthodes et résultats présentés dans ce chapitre concernent spécifiquement la relation entre exposition au RDP et risque de décès par cancer du poumon.

4.1 Etude de simulation

4.1.1 Introduction

Les études de simulation sont de plus en plus utilisées dans la littérature épidémiologique dans une grande variété de situations [124]. En outre, les simulations peuvent être utilisées comme outils pédagogiques pour aider à la compréhension de nombreux concepts statistiques [125, 126].

Dans le cadre de ce travail, une étude de simulation a été mise en place dans le but de disposer de données de cohorte longitudinales virtuelles avec des caractéristiques aussi

semblables que possible à celles de la cohorte française des mineurs d'uranium (cohorte de référence). L'objectif général est de générer des résultats en termes d'impact des erreurs de mesure et de correction du biais lié à ces erreurs qui puissent être transposés directement à la cohorte française des mineurs d'uranium. Plus spécifiquement, cette approche a pour but de permettre :

- la génération de plusieurs cohortes virtuelles (1000 répétitions), calquées sur les caractéristiques de la cohorte de référence, avec la possibilité de considérer différents coefficients de la relation entre l'exposition au RDP et le risque de décès par cancer du poumon.
- l'ajout d'erreurs de mesure dont toutes les caractéristiques sont connues (voir chapitre précédent) aux données d'exposition au RDP obtenues par simulation.
- l'étude de l'impact des erreurs de mesure ajoutées à l'exposition au RDP sur la quantification de l'ERR de décès par cancer du poumon dû à l'exposition au RDP en comparaison aux résultats obtenus sans ajout des erreurs de mesure
- l'évaluation de la capacité des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure à retrouver les estimations de risque proches de celles obtenues sans l'ajout des erreurs de mesure.

4.1.2 Caractéristiques de la cohorte de référence

La cohorte française des mineurs d'uranium comprend 5086 individus pour lesquels les informations sur le suivi dosimétrique, le parcours professionnel et le statut vital sont disponibles de 1946 à 1999 [16, 17-20]. Cette cohorte a été décrite dans les sections 1.4 et 1.5 du chapitre 1 et à la section 3.3 du chapitre 3. Elle sera appelée cohorte de référence dans la suite du chapitre.

4.1.3 Algorithme de simulation

L'effectif des cohortes simulées est identique à celui de la cohorte de référence, soit 5086 sujets masculins. En se basant sur les données de la cohorte de référence, les variables suivantes ont été générées pour chaque sujet des cohortes simulées :

- date de naissance ;
- date d'embauche ;
- statut d'exposition au RDP (oui / non) ;
- date de première exposition au RDP ;
- exposition annuelle au RDP en WLM ;
- date de décès par cancer du poumon ou par une cause autre que le cancer du poumon ou date de fin de suivi.

4.1.3.1 Simulation de la date de naissance

La génération de la date de naissance de chaque sujet de la cohorte virtuelle comporte deux étapes, la génération de l'année de naissance puis celle du jour de naissance (mois).

1) La distribution observée de l'année de naissance dans la cohorte de référence a été utilisée pour déterminer une loi multinomiale pour l'année de naissance. Les proportions observées de l'année de naissance (1881 à 1968) dans la cohorte de référence constituent les paramètres de cette loi multinomiale. Un nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle $[0,1]$ est généré pour chaque sujet de la cohorte virtuelle. À partir de la fonction de répartition de la loi multinomiale et du nombre aléatoire généré, on détermine l'année de naissance pour chaque sujet.

2) Il est supposé que les naissances sont uniformément réparties dans l'année. Pour chaque sujet de la cohorte virtuelle, un nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle $[0,1]$ est généré, représentant une fraction d'année (rapportée à 365 ou 366 jours selon que l'année soit ou non bissextile), afin de déterminer son jour et son mois de naissance.

4.1.3.2 Simulation de la date d'embauche

L'année d'embauche étant liée à l'année de naissance, neuf classes d'années de naissance (<1920, 1920–1924, 1925–1929, 1930–1934, 1935–1939, 1940–1944, 1945–1949, 1950–1954, >1955) ont été considérées et la date d'embauche a été générée conditionnellement à la classe d'année de naissance. Dans chacune de ces classes, la génération de la date d'embauche de chaque sujet s'est faite aussi en deux étapes, de façon similaire à la procédure utilisée en 4.1.3.1 ci-dessus.

1) La distribution observée de l'année d'embauche de la cohorte de référence pour la classe d'année de naissance concernée a été utilisée pour déterminer une loi multinomiale pour l'année d'embauche. Un nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle [0,1] est généré pour chaque sujet de la classe d'année de naissance. Ce nombre aléatoire permet de déterminer l'année d'embauche selon la fonction de répartition de la loi multinomiale.

2) La méthode de détermination du jour et du mois d'embauche suppose aussi que les embauches ont été réparties uniformément dans l'année sans tenir compte uniquement des jours ouvrables. Pour chaque sujet de la classe d'année de naissance, un second nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle [0,1] est généré, représentant une fraction d'année, afin de déterminer son jour et son mois d'embauche.

Les mêmes deux étapes ont été appliquées dans chacune des neuf classes d'années de naissance pour la génération de la date d'embauche de chaque sujet de notre cohorte virtuelle.

Des précédentes simulations, les variables suivantes ont été déduites :

- âge à l'embauche,
- année d'entrée dans la cohorte = année d'embauche + 1 (selon le critère d'inclusion dans la cohorte de référence qui est d'avoir été employé au moins un an),
- âge à l'entrée dans la cohorte.

4.1.3.3 Simulation du statut d'exposition au RDP

Il a été constaté dans la cohorte de référence que le statut d'exposition au RDP (oui / non) était fortement corrélé à l'année d'embauche et à l'âge à l'embauche. Quatre classes d'années d'embauche (<1955, 1955–1964, 1965–1974, >1975) et trois classes d'âge à l'embauche (<35, 35–39, >40 ans) ont donc été créées, soit 12 classes au total en combinant ces deux facteurs.

Pour une classe donnée d'âge et d'année d'embauche, le statut d'exposition a été généré de la façon suivante. Un nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle [0,1] est généré pour chaque sujet. Si ce nombre est inférieur ou égal à la proportion de mineurs exposés au RDP dans la classe d'âge et d'année d'embauche de la cohorte de référence, le sujet est considéré comme exposé. Dans le cas contraire, le sujet est considéré comme non exposé.

Cette procédure a été appliquée dans chacune des 12 classes pour la génération du statut d'exposition au RDP de chaque sujet de notre cohorte virtuelle.

4.1.3.4 Simulation de la date de première exposition chez les exposés

La simulation de la date de première exposition ne concerne que les sujets exposés. Il a été constaté dans la cohorte de référence que la date de première exposition au RDP était fortement corrélée à l'année d'embauche. Ainsi, l'année d'embauche correspond à l'année de première exposition au RDP pour 63,71 %, 71,56 %, 63,20 % et 63,79 % des sujets exposés dans la cohorte de référence respectivement pour les quatre classes d'années d'embauche (<1955, 1955–1964, 1965–1974, >1975).

Pour une classe donnée d'année d'embauche, la date de première exposition au RDP a été générée en deux étapes, la détermination du nombre de sujets pour lesquels l'année d'embauche correspond à l'année de première exposition au RDP et la génération de la date de première exposition au RDP pour les autres. La détermination du nombre de sujets pour

lesquels l'année d'embauche correspond à l'année de première exposition au RDP a été générée de la façon suivante. Un nombre aléatoire suivant une loi uniforme sur l'intervalle [0,1] est généré pour chaque sujet. Si ce nombre est inférieur ou égal à la proportion de mineurs pour laquelle l'année d'embauche correspond à l'année de première exposition au RDP dans la classe d'année d'embauche de la cohorte de référence, le sujet reçoit la date d'embauche comme date de première exposition au RDP.

Dans le cas contraire, la génération de la date de première exposition au RDP a été effectuée de façon similaire à la procédure utilisée pour la génération de la date de naissance (4.1.3.1 ci-dessus).

Les mêmes étapes ont été appliquées pour les quatre classes d'années d'embauche pour la génération de la date de première exposition au RDP de chaque sujet de notre cohorte virtuelle.

Des précédentes simulations, il a été déduit la variable âge à la première exposition au RDP.

4.1.3.5 Simulation des valeurs d'exposition annuelle au RDP chez les exposés

La simulation des valeurs d'exposition annuelle au RDP ne concerne que les sujets exposés. La discontinuité de l'exposition au RDP, la localisation de la mine et le type de mine sont des facteurs qui ont un impact sur l'exposition annuelle au RDP au fil des années. Ces facteurs ont donc été considérés pour la simulation de l'exposition annuelle au RDP.

Simulation du profil d'exposition au cours de la carrière chez les exposés

Afin de tenir compte de la discontinuité éventuelle de l'exposition annuelle au RDP au fil des années (1945 à 1999) des profils d'exposition au cours de la carrière ont été décrits dans la cohorte de référence. Ces profils d'exposition caractérisent le débit d'exposition chronique en continu ou avec discontinuité au RDP pour chaque sujet (exemple : un sujet avec une exposition continue pendant toute la carrière (10 ans par exemple), pour cet individu

la variable profil d'exposition prendra dans notre programme le format suivant '1111111111' avec 1 indiquant l'année où son exposition est non nulle et s'il y a une discontinuité de l'exposition pendant sa carrière, elle prendra par exemple le format '1010101010' avec 0 indiquant l'année où son exposition est nulle). Pour chacune des années de première exposition au RDP, la fonction de répartition d'une loi multinomiale pour les profils d'exposition au cours de la carrière a été déterminée. Cette fonction de répartition a été utilisée pour générer les profils d'exposition au cours de la carrière pour chacune des années de la date de première exposition au RDP dans la cohorte virtuelle de façon similaire à la procédure utilisée en 4.1.3.1.

Simulation de la localisation minière par année chez les exposés

Pour chacune des années de 1945 à 1999, la distribution observée de la localisation minière (Crouzille, Forez, Henriette, Vendée et autres localisations minières) dans la cohorte de référence a été utilisée pour déterminer une loi multinomiale de la localisation minière. À partir des profils d'exposition au cours de la carrière simulés, la loi multinomiale a servi pour la génération de la localisation minière dans la cohorte virtuelle pour chacune des années de 1945 à 1999.

Simulation du type de mine par localisation minière et par année chez les exposés

A partir des profils d'exposition au cours de la carrière et de la localisation minière simulés, le type de mine (fond / à ciel ouvert) a été généré de façon similaire à la procédure utilisée pour la génération du statut d'exposition dans une classe donnée d'âge et d'année d'embauche.

Simulation des valeurs d'exposition annuelle au RDP chez les exposés

Tenant compte du profil d'exposition au cours de la carrière, de la localisation minière et du type de mine, les valeurs d'exposition annuelle au RDP ont été générées à partir d'une

loi de distribution lognormale. Les paramètres de cette loi lognormale (moyenne et variance) sont dérivés de la cohorte de référence pour les années où des mesures avaient été effectuées (1956-1999).

L'exposition pour la période 1945-1955 avait été reconstruite rétrospectivement par un groupe d'experts dans la cohorte de référence (voir section 1.4.2.1 du chapitre 1) [23]. La distribution de ces expositions reconstruites ne s'ajustait à aucune forme de loi. Il a été choisi d'appliquer la distribution « modifiée » de l'année 1956. En effet, les galeries n'étaient pas ventilées avant 1956, ce qui a entraîné des niveaux d'exposition beaucoup plus élevés que par la suite. Pour tenir compte de cette différence, il a été choisi de prendre les médianes des expositions annuelles reconstruites pour la période 1945-1955 comme des constantes à ajouter à la moyenne de la loi lognormale de l'exposition de l'année 1956 pour générer les expositions annuelles au RDP avant 1956. Ainsi, pour l'année 1946 par exemple, une distribution lognormale de moyenne égale à la somme de l'exposition au RDP annuelle moyenne observée en 1956 et de la médiane de l'exposition reconstruite pour l'année 1946 et de même variance que celle de la distribution observée en 1956 a été retenue pour générer les données d'exposition annuelles de l'année 1946.

Des précédentes simulations, la variable exposition professionnelle cumulée au RDP a été déduite pour chaque année depuis l'embauche.

4.1.3.6 Simulation de la mortalité par une cause autre que le cancer du poumon

Dans la présente étude, les décès par une cause autre que le cancer du poumon durant la période d'analyse correspondent à une censure du suivi à droite. Il s'est donc avéré nécessaire de simuler la mortalité globale en excluant la mortalité par cancer du poumon afin d'éviter les redondances. Dans cette simulation, on suppose que la mortalité toutes causes hors cancer du poumon ne dépend d'aucun facteur de risque du cancer du poumon étudié, si ce n'est de l'âge et la période calendaire [127].

En pratique, un âge de décès par une cause autre que le cancer du poumon a été généré à l'aide des statistiques nationales de mortalité toutes causes hors cancer du poumon de la population masculine française. Ces taux de mortalité sont disponibles par tranche d'âge de cinq ans (15-19, 20-24, ..., 80-84 ans) et par année calendaire pour les hommes et les femmes séparément. Afin de faciliter la simulation, des périodes calendaires de cinq ans (1945-1949, 1950-1954, ..., 1995-1999) ont été considérées. À partir de la date d'entrée dans l'étude, de l'âge à l'inclusion et des taux de mortalité, il a été déterminé un âge de décès par une cause autre que le cancer du poumon selon une loi exponentielle par intervalle avec un taux de décès propre à chaque classe i combinant l'âge et la période calendaire.

Par exemple, considérons un mineur inclus en 1956 à 28 ans dans l'étude. On note Δ_1 la durée maximale dans ce premier intervalle d'âge et tenant compte de la classe d'année calendaire correspondante, comme la différence entre la borne supérieure de la classe d'âge et l'âge à l'inclusion. En considérant l'intervalle 25-29, on a $\Delta_1 = 2$ et la classe d'année calendaire 1955-1959, pour ce mineur, on génère un délai de survie pour le décès par décès par une cause autre que le cancer du poumon depuis l'inclusion en tenant compte du taux de mortalité dans la classe d'âge et la période calendaire considérées (λ_i pour la classe i). Pour générer ce délai de survie, on a recours à la fonction de répartition inverse de la loi exponentielle par intervalle.

Une loi exponentielle de paramètre λ a pour fonction de répartition $F(x) = 1 - e^{-\lambda x}$ pour $x \in [0,1]$ et pour fonction de répartition inverse $F^{-1}(u) = -\frac{\ln(1-u)}{\lambda}$ pour $u \in [0,1]$.

En pratique, on génère un nombre aléatoire u compris entre 0 et 1 et on calcule la quantité : $\delta_1 = F^{-1}(u) = -\frac{\ln(1-u)}{\lambda}$.

Si $\delta_1 \leq \Delta_1$, alors un décès par une cause autre que le cancer du poumon est comptabilisé et l'âge de décès par une cause autre que le cancer du poumon est $(a_0 + \delta_1)$ où $a_0 = 28$ ans. Si

$\delta_1 > \Delta_1$, on passe à la classe d'âge suivante 30-34 ans et on procède comme précédemment, jusqu'à atteindre l'âge de décès par une autre cause que le cancer du poumon ou l'âge correspondant à la fin du suivi dans la cohorte, soit la fin de l'année 1999.

Des précédentes simulations, il a été déduit la variable âge de décès par une cause autre que le cancer du poumon.

4.1.3.7 Simulation de la mortalité par cancer du poumon

La simulation de la mortalité par cancer du poumon (événement étudié) repose sur la même démarche que la simulation de la mortalité par cancer du poumon avec les différences suivantes. Dans chaque classe d'âge et d'année calendaire i , on considère une distribution exponentielle du délai de survenue d'un décès par cancer du poumon de taux λ_{ix} donné par le produit du taux de mortalité par cancer du poumon dans cette classe d'âge et d'année calendaire, λ_i , par le risque relatif RR_x lié à l'exposition cumulée $X = x$ au RDP. Pour le risque relatif, la forme :

$$RR=1+\beta x$$

est retenue avec β l'excès de risque relatif par unité d'exposition cumulée et un temps de latence de cinq ans pour l'exposition cumulée X au RDP. Ce temps de latence reflète le délai minimum entre l'exposition au RDP et l'apparition de la maladie lié au mécanisme de cancérogénèse [1, 3, 16].

Cinq valeurs différentes ($\beta = 0,000, 0,250, 0,700, 1,000$ et $2,000$ pour 100 WLM) de l'ERR entre l'exposition au RDP et le risque de décès par cancer du poumon ont été considérées pour la génération de l'âge de décès par cancer du poumon.

Des précédentes simulations, les variables qui suivent ont été déduites :

- l'âge de décès par une cause autre que le cancer du poumon (si inférieur à l'âge au 31/12/1999)

- l'âge de décès par cancer du poumon (si inférieur à l'âge au 31/12/1999),
- l'âge au 31/12/1999.

Le minimum de ces trois âges a été retenu pour l'âge de fin de suivi ainsi que le statut correspondant (décédé par cancer du poumon, décédé par une cause autre que le cancer du poumon ou vivant).

4.1.4 Comparaison des données de référence et des données simulées

Les figures 18-21 et le tableau VI présentent des données simulées pour les 5086 sujets avec 1000 répétitions et les données de la cohorte de référence.

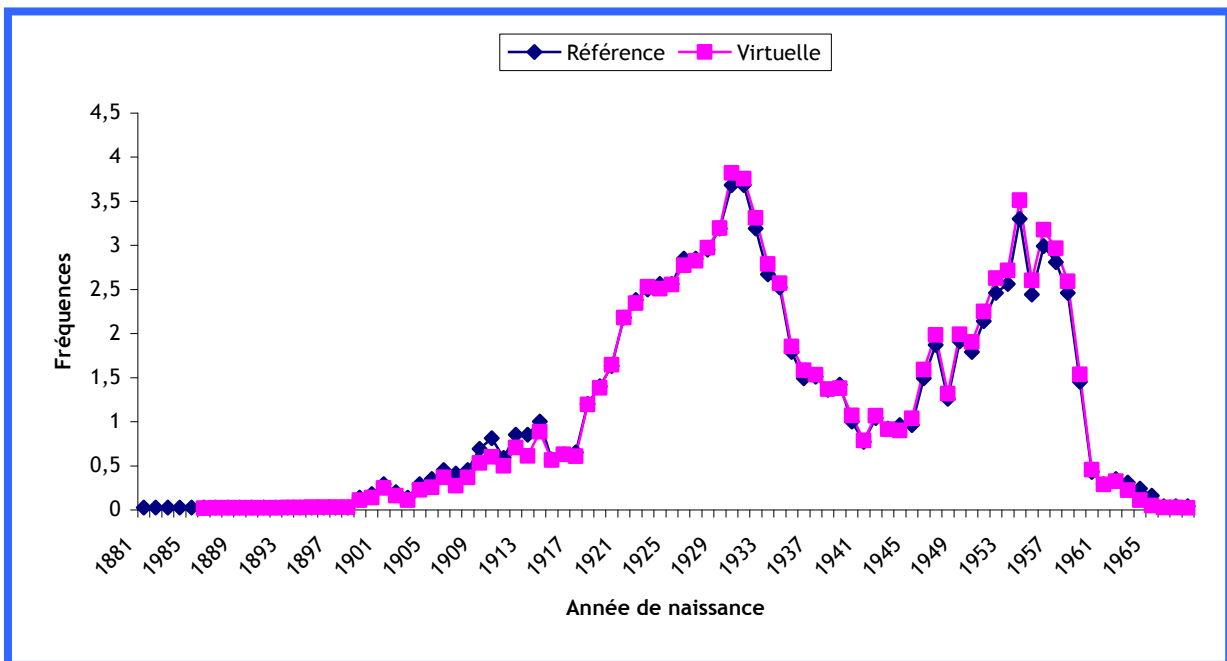


Figure 19 : Distribution de l'année de naissance : comparaison entre la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium) et la cohorte virtuelle

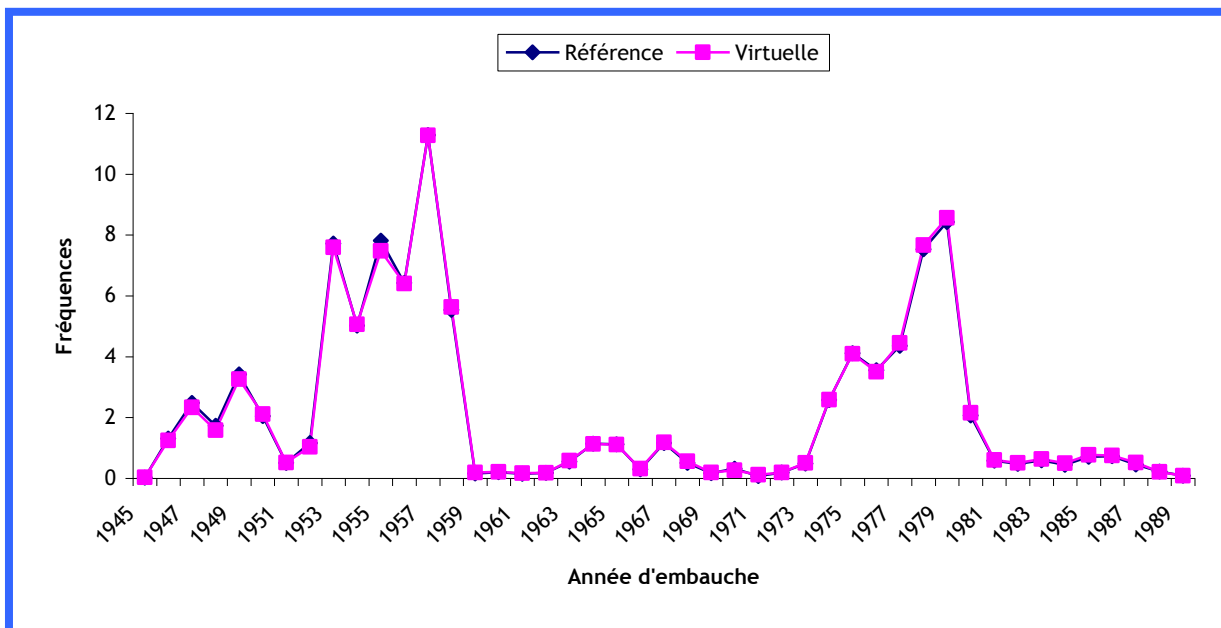


Figure 20 : Distribution de l'année d'embauche: comparaison entre la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium) et la cohorte virtuelle

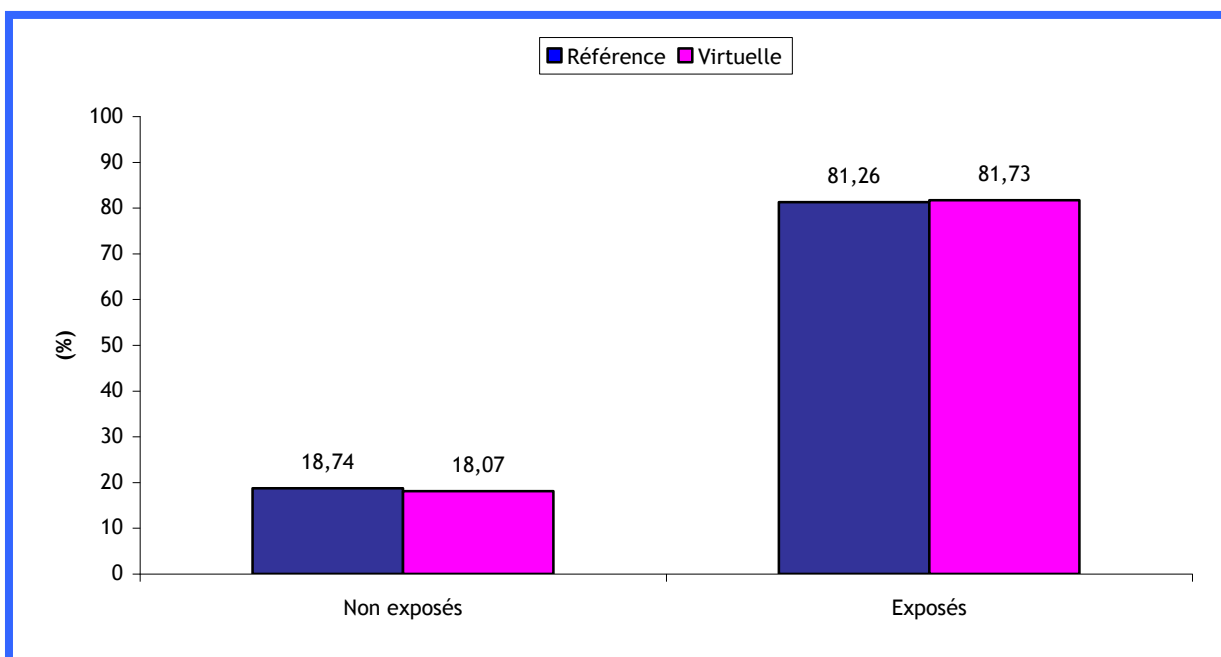


Figure 21 : Distribution des sujets selon le statut d'exposition au radon et ses descendants : comparaison entre la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium) et la cohorte virtuelle

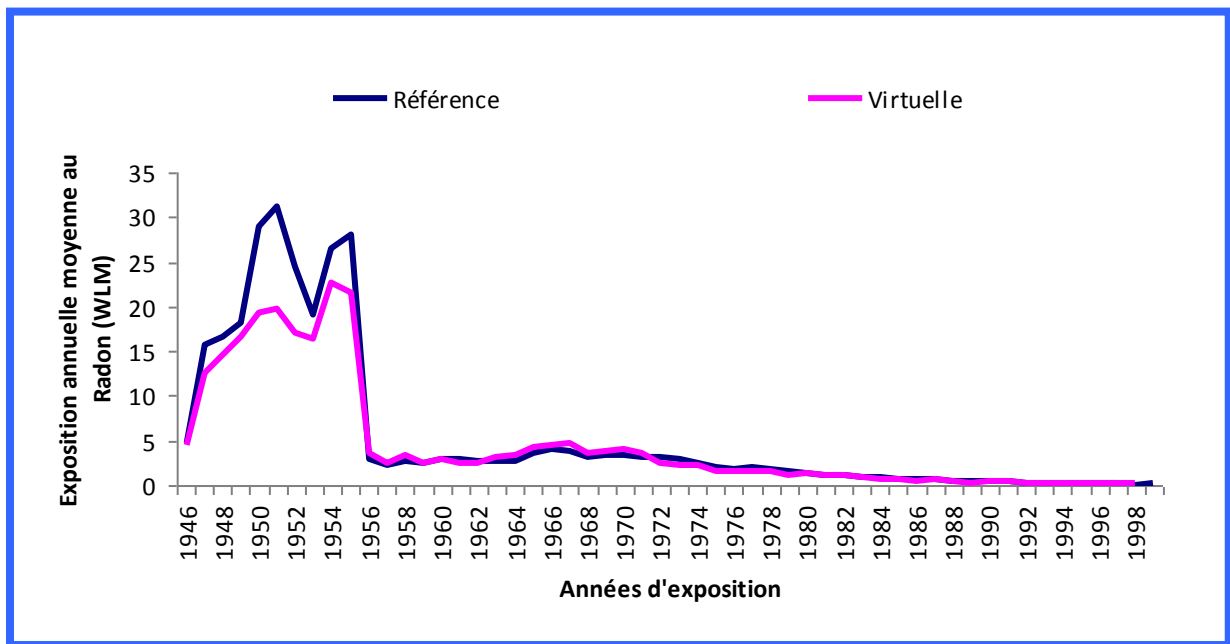


Figure 22 : Distribution de l'exposition annuelle moyenne au radon et ses descendants (WLM : Working Level Month) : comparaison entre la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium) et la cohorte virtuelle

Tableau VI : Age à l'entrée, âge à la sortie, âge à la première exposition, durée d'exposition et exposition cumulée au RDP : comparaison entre la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium) et la cohorte virtuelle

	Cohorte de référence	Cohorte virtuelle*
Age à l'entrée (années) : moyenne (SD)	28,8 (7,6)	28,8 (8,1)
Age à la sortie (années) : moyenne (SD)	58,9 (13,2)	59,0 (13,2)
Age à la première exposition (années) : moyenne (SD)	29,1 (7,8)	28,4 (8,6)
Durée d'exposition (années) : moyenne (SD)	13,1 (9,3)	12,6 (8,9)
Exposition cumulée au RDP (WLM) : moyenne (SD)	36,6 (71,1)	33,4 (44,3)

*moyennes de 1000 simulations; SD : écart-type (en anglais : Standard Deviation) ; RDP : radon et à ses descendants à vie courte {en anglais : radon and its decay products (RDP)} ; WLM : Working Level Month.

Dans la cohorte de référence, 159 décès par cancer du poumon et 1308 décès par une cause autre que le cancer du poumon ont été observés avant le 1^{er} janvier 2000. Pour 1000 simulations, selon la valeur de β , le nombre moyen de décès par cancer du poumon varie de 112,7 (pour $\beta = 0,000$ pour 100 WLM) à 192,7 (pour $\beta = 2,000$ pour 100 WLM) et le

nombre moyen de décès par une cause autre que le cancer du poumon va de 1299,0 (pour $\beta = 0,000$ pour 100 WLM) à 1276,8 (pour $\beta = 2,000$ pour 100 WLM).

Dans l'ensemble, l'algorithme de simulation mis en place au cours de ce travail de thèse fonctionne de manière satisfaisante dans le sens où les cohortes simulées reproduisent la cohorte de référence. La différence observée entre l'exposition annuelle moyenne au RDP dans la cohorte de référence et l'exposition annuelle moyenne au RDP dans la cohorte virtuelle pour la période avant 1956 (voir Figure 22 et le tableau VI) est expliquée par les hypothèses formulées dans l'étude de simulation (sous-section 4.1.2.5). En effet, pour cette période, l'exposition annuelle au RDP dans la cohorte virtuelle ne peut être directement comparée à celle dans la cohorte de référence car l'algorithme de simulation n'utilise pas directement les paramètres de distribution de l'exposition annuelle au RDP. Cet algorithme de simulation utilise de nouveaux paramètres de distribution de l'exposition annuelle au RDP basée sur la moyenne et la variance de la distribution l'exposition au RDP de l'année 1956 et la médiane de l'exposition annuelle au RDP propre à chacune des années de 1945 à 1955.

4.2 Etude de l'impact des erreurs de mesure

4.2.1 Introduction

Une question spécifique dans les études épidémiologiques sur les effets des rayonnements ionisants est l'utilisation du modèle en excès de risque relatif (ERR) dans le cadre de la régression de Poisson (voir la sous-section 2.3.2.3.1 du chapitre 2). Ce modèle exprime le risque relatif sous forme additive, soit $1+\beta X$ avec β l'ERR par unité de la variable d'exposition X . Ce modèle offre ainsi une alternative à l'expression multiplicative du risque relatif qui est en général donnée par la forme exponentielle $\exp(\beta X)$, avec $\exp(\beta X)$ le risque relatif par unité de la variable d'exposition X [82]. Seules quelques publications ont exploré l'impact des erreurs de mesure associées à l'exposition dans les modèles en ERR [84, 87, 128]. Li et coll. ont examiné l'impact des erreurs de mesure dans les modèles en ERR dans le cadre de la régression logistique uniquement [128]. Shin et coll. ont étudié l'impact des erreurs de mesure dans les modèles en ERR dans le cadre de la régression de Poisson mais en considérant seulement l'impact spécifique du seuil de détection du dosimètre [84]. Bennett et coll. ont aussi étudié l'impact des erreurs de mesure dans les modèles en ERR dans le cadre de la régression de Poisson mais leurs analyses ont porté exclusivement sur un type d'erreur de mesure (erreurs de mesure classiques additives), sans tenir compte des autres types d'erreurs de mesure souvent rencontrés dans les études de cohorte comme les erreurs de Berkson ou les erreurs classiques multiplicatives ou encore des combinaisons de différents types d'erreur (combinaison d'erreur classique et d'erreur de Berkson par exemple) [87]. En effet, dans de nombreux cas, les erreurs de mesure associées à l'exposition peuvent être complexes, surtout lorsque l'estimation de l'exposition varie grandement dans le temps.

Dans la présente partie du chapitre 4 (section 4.2), l'objectif principal est d'étudier les conséquences des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur l'estimation de l'ERR de

décès par cancer du poumon lié à l'exposition au RDP via l'étude de simulation décrite ci-dessus dans la section 4.1.2.

4.2.2 Matériels et méthodes

4.2.2.1 Analyses principales : ajout d'erreurs de mesure estimées dans la cohorte de référence

Pour évaluer l'impact des erreurs de mesure sur l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon dans l'étude de simulation, il a été ajouté des erreurs de mesure aux valeurs de l'exposition annuelle au RDP générées comme indiqué dans la section 4.1.3.5 de ce chapitre. Les caractéristiques des erreurs de mesure ajoutées sont celles qui ont été estimées dans la cohorte de référence à la section 3.5.1.2 du chapitre 3 [118]. Les erreurs de mesure associées aux mesures de l'exposition au RDP sont toutes de type non différentiel car dans la cohorte de référence, les informations sur l'exposition au RDP ont été recueillies avant que le statut vital ne soit connu. La Figure 16 et le tableau III présentent les caractéristiques des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP dans la cohorte de référence. Les formulations mathématiques des erreurs de Berkson et des erreurs classiques ont été présentées dans les sections 2.2.2.3.1 et 2.2.2.3.2 du chapitre 2. Les écart-types relatifs des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP ont été estimés à 46,8 % pour la période 1956-1974, 41,7 % pour 1975-1977, 32,6 % pour 1978-1982 et 10,1 % pour 1983-1999 (voir section 3.5.1.2 du chapitre 3) [118]. Pour la période 1946-1955, la valeur de l'écart-type relatif des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP n'avait pas été estimée. À partir de l'avis d'experts spécialisés dans la surveillance des rayonnements (Algade), il a été supposé que cette valeur est environ deux fois plus élevée que celle pour la période suivante entre 1956 et 1974, à savoir 93,6 %. Les erreurs de mesure, U , associées à

l'exposition au RDP dans la cohorte de référence ont une forme multiplicative et suivent une distribution lognormale (voir section 3.5.1.3 du chapitre 3), soit : $U \sim \text{LN}(\sigma_U^2 / 2, \sigma_U^2)$.

L'ERR de décès par cancer du poumon dû à l'exposition cumulée au RDP dans la cohorte de référence a été estimé à 0,700 pour 100 WLM dans la cohorte française des mineurs d'uranium {lorsqu'on considère un tableau de contingence avec uniquement les dimensions suivantes : classes d'âge, périodes calendaires et catégories d'exposition (voir la Figure 12 du chapitre 2)} [16]. Afin de déterminer l'effet des erreurs de mesure selon les valeurs de l'ERR, les décès par cancers du poumon ont été générés avec cinq valeurs différentes de β dans l'étude de simulation : 0,250, 0,700, 1,000 et 2,000 pour 100 WLM. Des simulations ont été réalisées avec $\beta = 0,000$ pour 100 WLM pour évaluer l'impact des erreurs de mesure en cas d'absence d'association entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition cumulée au RDP.

4.2.2.2 Analyses de sensibilité : ajout d'erreurs de mesure de différentes caractéristiques

Des analyses de sensibilité qui considèrent des caractéristiques d'erreurs associées à l'exposition au RDP différentes de celles déterminées dans la cohorte de référence ont été réalisées afin d'évaluer les conséquences des caractéristiques des erreurs sur l'estimation de l'ERR.

La première analyse de sensibilité a étudié l'impact de la nature des erreurs de mesure. Des erreurs de mesure multiplicatives de Berkson pures ou des erreurs de mesure multiplicatives classiques pures associées à l'exposition au RDP pour toutes les années entre 1946 et 1999 ont été considérées plutôt que les erreurs de mesure multiplicatives d'abord de nature Berkson (1946-1982) puis de nature classique (1983-1999) caractérisant la cohorte de référence.

Dans la seconde analyse de sensibilité, l'effet de l'ampleur des erreurs de mesure a été étudié, en divisant et en multipliant par deux la taille de l'écart-type des erreurs de mesure associées à l'exposition au RDP dans la cohorte de référence.

Les erreurs de mesure de fluctuation additive (distribution normale) ont été largement discutées dans la littérature [9, 10, 14, 55, 60, 85, 87]. En troisième analyse de sensibilité, des erreurs de mesure de fluctuation additive (distribution normale) ont été considérées plutôt que les erreurs de mesure de fluctuation multiplicative (distribution lognormale) caractérisant la cohorte de référence.

En dernière analyse de sensibilité, des erreurs de mesure hétéroscédastiques (variance dépendante de X) ont été considérées plutôt que les erreurs homoscedastiques caractérisant la cohorte de référence, avec des écarts-types estimés par : $\sigma_U(x) = f(x) = \log(x)/2$ et $\sigma_U(x) = f(x) = \log(x)/4$. Pour prendre en compte l'hétéroscédasticité dans l'étude de simulation, des erreurs de mesure dont la variance augmente avec les valeurs d'exposition ont été introduites [14, 129], suivant la distribution lognormale :

$$U \sim \text{LN}\{\sigma_U^2(x)/2, \sigma_U^2(x) = (f(x))^2\}.$$

Par souci de concision, les résultats présentés dans le rapport sont uniquement ceux des données générées avec une valeur de β égale à 0,700 pour 100 WLM. Des résultats similaires ont été obtenus avec les valeurs de β à 0,250, 1,000 et 2,000 pour 100 WLM (voir tableaux en annexe 4).

4.2.2.4 Estimation de l'excès de risque relatif et critères d'évaluation de l'impact des erreurs de mesure

Le modèle de régression de Poisson en ERR est le modèle le plus utilisé en épidémiologie des radiations [3, 16-18, 21-23, 33, 71, 81, 82]. Comme présenté dans la sous-section 2.3.2.3.1 du chapitre 2, pour la réalisation du modèle de régression de Poisson en

ERR, les personnes-années et les événements (décès par cancer du poumon) sont distribuées dans un tableau multi-dimensionnel (tableau de contingence) (voir la Figure 12 du chapitre 2). Dans notre étude, un tableau de contingence avec les dimensions suivantes a été considérée : classes d'âge avec 12 catégories (<30, 30-34, ..., > 80 ans), périodes calendaires avec 11 catégories de cinq ans (1945-1949, 1950 -1954, ..., 1994-1999) et catégories d'exposition avec six catégories (0, > 0 - <10, 10 - <50, 50 - <100, 100 - <200, 200 + WLM). Un temps de latence de cinq ans aussi été considéré pour l'exposition cumulée X au RDP. Pour chacune des $12 \times 11 \times 6 = 792$ cellules du tableau de contingence, le nombre d'événements, de personnes-années et l'exposition au RDP moyenne pondérée est calculé. Dans ce tableau de contingence, les événements sont supposés indépendantes et suivre une loi de Poisson [71]. Dans chaque cellules du tableau de contingence, l'exposition au RDP moyenne pondérée est calculée comme étant la somme des expositions au RDP individuelles cumulées laggées, divisée par le nombre de personnes-années dans la cellule. Cette valeur moyenne pondérée de l'exposition au RDP est utilisée dans le modèle de régression de Poisson en ERR [71, 81, 82].

Pour chaque ensemble de données simulées r ($r = 1, 1000$), le modèle de régression de Poisson en ERR (tel que présenté dans l'équation 31 de la sous-section 2.3.2.3.1 du chapitre 2) a été utilisé pour estimer l'ERR (β_r), l'écart-type de $\hat{\beta}_r$ {en anglais : Standard Error (SE)}, l'intervalle de confiance à 95 % (IC) de β_r et la p-value. La procédure PROC NLMIXED de SAS telle que décrite par Richardson [82] a été utilisée pour la mise en œuvre du modèle en ERR dans le cadre de la régression de Poisson.

Les paramètres suivants ont été estimés pour chacune des situations considérées pour évaluer les conséquences des erreurs de mesure dans l'estimation de l'ERR.

a) Les valeurs moyennes et médianes de $\hat{\beta}$ sur les 1000 simulations et le biais relatif moyen associé à l'estimation de β , à savoir : $\text{Biais} = 100 \times (\bar{\hat{\beta}} - \beta) / \beta$.

b) L'écart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} de $\hat{\beta}$, obtenu à partir de la distribution des estimations $\hat{\beta}_r$ et la moyenne des SE de $\hat{\beta}$, obtenue comme suit :

$\overline{SE(\hat{\beta})} = \sum_{r=1}^{1000} SE(\hat{\beta}_r) / 1000$, où $SE(\hat{\beta}_r)$ est l'écart-type estimé sur les données de la $r^{\text{ième}}$ simulation.

c) La racine carrée de l'erreur quadratique moyenne {en anglais : Root Mean Squared Error (RMSE)} de $\hat{\beta}$, obtenue comme suit : $RMSE = \sqrt{(\overline{SE(\hat{\beta}_r)})^2 + (\bar{\hat{\beta}} - \beta)^2}$.

d) Les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles de la distribution de $\hat{\beta}$ obtenus de la distribution empirique des estimations $\hat{\beta}_r$.

e) La probabilité de recouvrement, c'est-à-dire le pourcentage de fois où l'IC à 95 % de $\hat{\beta}_r$ contient β parmi les 1000 simulations.

f) Le nombre de fois où l'hypothèse nulle ($\beta = 0,000$ pour 100 WLM) est rejetée au seuil de 5 % pour un test du rapport de vraisemblance bilatéral parmi les 1000 simulations. Dans le cas où β est égal à 0, cette proportion correspond à l'erreur empirique de type I (risque de première espèce) et dans les autres cas où $\beta \neq 0,000$ pour 100 WLM, elle donne la puissance empirique [130].

Tous les calculs ont été effectués avec le logiciel statistique SAS [131]. Les fonctions RANUNI (loi uniforme) et RANNOR (loi lognormale) de SAS ont été utilisées pour générer les nombres aléatoires.

4.2.3 Résultats

4.2.3.1 Impacts des erreurs de mesure

Le Tableau VII présente les résultats de l'étude de simulation avec et sans erreurs de mesure ajoutées aux valeurs de l'exposition au RDP simulées.

Dans le cas où aucune erreur de mesure n'est ajoutée à l'exposition au RDP, l'estimation de l'ERR moyen est très proche de la vraie valeur de β utilisée pour générer les données. Néanmoins, un léger biais absolu ($\bar{\hat{\beta}} - \beta$) positif allant de 0,003 à 0,023 pour 100 WLM existe pour les cinq valeurs de β considérées. De même, un biais relatif allant de 1,15 à 2,69 % pour les valeurs β non nulles est observé. L'estimation de l'ERR médian est également proche de β , avec des différences absolues allant de -0,016 à -0,058 par rapport à β , suggérant une légère asymétrie dans la distribution de l'ERR estimé, en particulier pour les valeurs élevées de β ($\beta = 1,000$ et $\beta = 2,000$ pour 100 WLM). L'écart-type de l'estimation de l'ERR ($\hat{\beta}$) est également bien estimé (par rapport à l'écart-type empirique de $\hat{\beta}$) avec néanmoins une légère sous-estimation pour les petites valeurs de β ($\beta = 0,000$ et $\beta = 0,250$ pour 100 WLM). Etant donné la très petite taille du biais dans l'estimation de l'ERR, la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne est presque égale à la moyenne des écart-types de l'estimation de $\hat{\beta}$. La probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est proche de la valeur nominale (0,950), sauf pour les petites valeurs de β ($\beta = 0,000$ et $\beta = 0,250$ pour 100 WLM) pour lesquelles la probabilité de recouvrement est plus faible que la valeur nominale (0,920 au lieu de 0,950) à cause de la légère sous-estimation de l'écart-type de l'estimation de $\hat{\beta}$. Le risque de première espèce est supérieur à la valeur nominale de 5 % (il est égal à 8,0 %) toujours à cause de la légère sous-estimation de l'écart-type de l'estimation de $\hat{\beta}$ et, comme attendu, la puissance statistique augmente avec β .

Dans le cas où des erreurs de mesure sont ajoutées aux valeurs d'exposition au RDP, pour le scénario où l'exposition au RDP n'est pas associée au risque de décès par cancer du poumon (pour $\beta = 0,000$ pour 100 WLM), nous observons que les ERR estimés sans et avec ajout des erreurs de mesure sont très proches. Pour le cas avec ajout des erreurs de mesure,

l'écart-type de l'estimation de $\hat{\beta}$ est sous-estimé, la probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est très proche de la valeur nominale (0,952) et le risque de première espèce est proche de la valeur nominale (4,8 %).

En présence d'une association positive entre l'exposition au RDP et le risque de décès par cancer du poumon (c'est-à-dire, pour les quatre valeurs positives de β , soit $\beta = 0,250, 0,700, 1,000$ et $2,000$ pour 100 WLM)), un important biais relatif négatif (c'est-à-dire, atténuation tendant vers l'hypothèse nulle) sur l'estimation de l'ERR est mis en évidence. Ce biais est de l'ordre de 60 % et est remarquablement similaire quelle que soit la taille de β (-61,57 %, -61,65 %, -61,88 % et -62,19 % pour 0,250, 0,700, 1,000 et 2,000 pour 100 WLM respectivement). Le biais absolu augmente avec les valeurs de β , allant de -0,154 (pour $\beta = 0,250$ pour 100 WLM) à -1,244 (pour $\beta = 2,000$ pour 100 WLM). L'étude de l'estimation de l'ERR médian suggère une légère asymétrie dans la distribution de l'ERR estimé. Cependant, l'écart-type de l'estimation de $\hat{\beta}$ est sans biais. Compte tenu de la grandeur du biais d'atténuation dans l'estimation de l'ERR et de son augmentation avec β , la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne est beaucoup plus grande que la moyenne des écart-types de l'estimation de $\hat{\beta}$ et augmente fortement avec β . L'augmentation du biais absolu d'atténuation sur l'estimation de l'ERR associée à la taille de β entraîne une probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % beaucoup plus faible que 0,950 pour les valeurs non nulles de β . Ainsi, pour la valeur la plus élevée de β (2,000 pour 100 WLM.) par exemple, la probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est seulement de 0,014 au lieu de 0,950. Quelle que soit la valeur de β , la puissance statistique est très peu réduite par rapport à la situation sans erreur de mesure ajoutée.

Tableau VII : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreur de mesure (U) associées à l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basé sur 1000 répétitions, pour cinq valeurs de l'ERR utilisées pour générer des décès par cancer du poumon

		Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	Médiane de l'ERR pour 100 WLM	Biais relatif par rapport à la moyenne de l'ERR (%)	SD empirique de l'ERR	Moyenne de SE	RMSE	2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	CP	Puissance empirique (%)
$\beta = 0$ pour 100 WLM	Sans U	0,009	-0,016	Non estimable	0,214	0,199	0,199	-0,320 – 0,491	0,920**	8,0 [†]
	Avec U [‡]	0,006*	-0,003	Non estimable	0,087	0,086	0,086	-0,133 – 0,208	0,952	4,8 [†]
$\beta = 0,250$ pour 100 WLM	Sans U	0,253	0,227	1,29	0,254	0,245	0,245	-0,175 – 0,804	0,920**	6,5
	Avec U [‡]	0,096*	0,087	-61,57	0,103	0,103	0,185	-0,077 – 0,322	0,594**	5,3
$\beta = 0,700$ pour 100 WLM	Sans U	0,719	0,673	2,69	0,325	0,329	0,330	0,206 – 1,495	0,951	64,1
	Avec U [‡]	0,268*	0,255	-61,65	0,131	0,134	0,452	0,048 – 0,591	0,163**	49,9
$\beta = 1$ pour 100 WLM	Sans U	1,020	0,973	2,00	0,378	0,380	0,380	0,400 – 1,912	0,948	92,1
	Avec U [‡]	0,381*	0,361	-61,88	0,150	0,152	0,637	0,137 – 0,711	0,085**	82,3
$\beta = 2$ pour 100 WLM	Sans U	2,023	1,942	1,15	0,549	0,544	0,549	1,170 – 3,252	0,952	100
	Avec U [‡]	0,756*	0,727	-62,19	0,222	0,211	1,262	0,406 – 1,246	0,014**	100

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; [†]risque de première espèce pour $\beta = 0$; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

4.2.3.2 Analyse de sensibilité : Impacts de caractéristiques (nature, taille, structure et distribution) des erreurs de mesure

Le Tableau VIII présente les résultats de l'étude de simulation sur l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon selon l'exposition cumulée au RDP sans et avec des erreurs de mesure lorsque l'on fait varier leurs caractéristiques par rapport à celles déterminées sur la cohorte de référence. Les résultats présentés sont uniquement ceux obtenus pour la valeur de β égale à 0,700 pour 100 WLM.

La Figure 23(a-d) illustre graphiquement l'impact de la variation des caractéristiques des erreurs de mesure sur l'estimation du risque relatif de décès par cancer du poumon en fonction de l'exposition au RDP.

4.2.3.2.1 Influence de la nature des erreurs de mesure

Le processus de mesure de l'exposition au RDP a changé au fil des années dans la cohorte de référence. Les informations sur ce processus permettent de distinguer les erreurs de mesure de Berkson pour la période 1946-1982 des erreurs classiques pour les années suivantes.

Les investigations sur l'influence de la nature des erreurs de mesure ont montré que les résultats obtenus en présence d'erreurs de mesure de Berkson sur toute la période d'étude (c'est-à-dire, de 1946 à 1999) sont identiques à ceux obtenus lorsqu'on considère des erreurs de mesure de Berkson (de 1946 à 1982) suivies par des erreurs de mesure classiques (de 1983 à 1999). En effet, un biais relatif négatif de 61,64 % a été observé (contre 61,65 %). Ce résultat met en évidence l'impact décisif des erreurs de mesure dans la première période de 1946-1982, où l'exposition au RDP ainsi que les erreurs de mesure de cette exposition étaient beaucoup plus élevées, en particulier de 1946 à 1955.

Pour des erreurs de mesure classiques sur toute la période d'étude (de 1946 à 1999), un biais négatif persiste, quoique beaucoup plus petit, d'une valeur de 19,38 % (voir Tableau VIII et la ligne pointillée grise dans la Figure 23(b)). L'écart-type de l'estimation de $\hat{\beta}$ est plus élevé et proche de sa valeur sans erreur de mesure. La probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est inférieure à la valeur nominale (0,865 au lieu de 0,950) à cause de l'atténuation de l'estimation de l'ERR. Il est cependant beaucoup plus proche de la valeur nominale que dans le cas des erreurs de mesure de Berkson sur toute la période 1946-1999. La puissance statistique est pratiquement inchangée quelle que soit la nature (Berkson ou classique) des erreurs de mesure (50,2% et 49,3% respectivement).

4.2.3.2.2 Influence de la taille des erreurs de mesure

L'investigation de l'effet de la taille des erreurs de mesure a été faite par la réduction et la multiplication par deux de l'écart-type relatif des erreurs de mesure dans la cohorte de référence. Cette investigation montre que ce paramètre a une très forte influence sur l'estimation de l'ERR. Lorsque la taille des erreurs de mesure est doublée, l'atténuation engendrée sur l'estimation de l'ERR est si importante qu'elle tend à faire disparaître l'association entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au RDP (voir le Tableau VIII et la ligne pointillée noire presque à l'horizontale sur la Figure 23(c)). En effet, la moyenne et la médiane de l'estimation de l'ERR sont respectivement de 0,020 et 0,019 pour 100 WLM, avec un biais relatif d'atténuation sur l'ERR de plus de 97 %. La probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est à zéro (c'est-à-dire aucun des 1000 IC à 95 % obtenus ne contient la valeur de β égale à 0,700 pour 100 WLM) et la puissance statistique est seulement de 35,3 %. Pour le cas où la taille des erreurs de mesure est divisée par deux, les résultats obtenus sont intermédiaires entre ceux de l'analyse principale et ceux sans ajout des erreurs de mesure.

4.2.3.2.3 Influence de la distribution des erreurs de mesure

En analyse principale, il est supposé des modèles d'erreur multiplicatifs avec une distribution lognormale des erreurs de mesure. En supposant cette fois-ci une fluctuation additive des erreurs de mesure avec une distribution Gaussienne, aucun biais d'atténuation sur l'estimation de l'ERR n'est mis en évidence (voir le Tableau VIII et la ligne pointillée grise sur la Figure 23(d)) et les résultats sont identiques à ceux obtenus dans la situation sans ajout des erreurs de mesure.

4.2.3.2.4 Influence de la structure des erreurs de mesure

Dans la cohorte de référence, la variance des erreurs de mesure ne varie pas selon les valeurs d'exposition au RDP, c'est-à-dire que ces erreurs de mesure sont homoscédastiques. Lorsque l'on suppose l'hypothèse contraire, c'est-à-dire des erreurs de mesure hétéroscédastiques, on observe des biais d'atténuation plus élevés qu'en cas d'erreurs de mesure homoscédastiques. Pour un degré d'hétéroscédasticité élevé ($\sigma_U = f(x) = \log(x)/2$), l'atténuation engendrée sur l'estimation de l'ERR est si grande (98,5%) qu'elle tend à faire disparaître l'association entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition cumulée au RDP (voir le Tableau VIII et la ligne pointillée noire qui est presque horizontale

dans la Figure 23(e)). La probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est à zéro et la puissance statistique est seulement de 30,8 %.

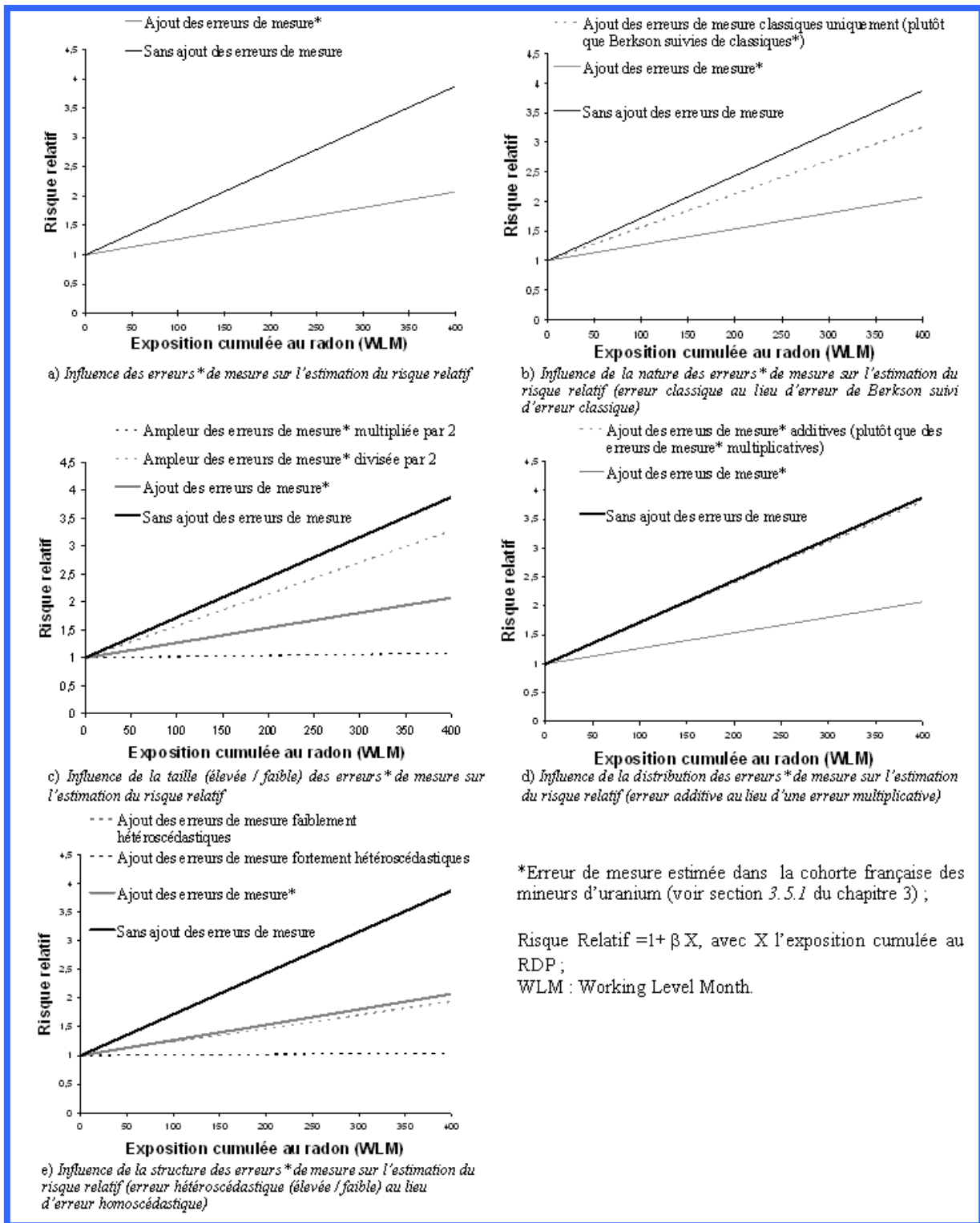


Figure 23 : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreurs de mesure associées à l'exposition au radon sur l'estimation du risque relatif pour différentes caractéristiques d'erreur de mesure

Tableau VIII : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreur de mesure (U) associées à l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basé sur 1000 répétitions, pour la vraie de l'ERR à 0,700 pour 100 WLM utilisée pour générer des décès par cancer du poumon et pour différentes caractéristiques d'erreurs de mesure

		Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	Médiane de l'ERR pour 100 WLM	Biais relative par rapport à la moyenne de l'ERR (%)	SD empirique de l'ERR	Moyenne de SE	RMSE	2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	CP	Puissance empirique (%)	
Sans U		0,719	0,673	2,69	0,325	0,329	0,330	0,206 – 1,495	0,951	64,1	
avec U	Erreurs [‡]	0,268*	0,255	-61,65	0,131	0,134	0,452	0,048 – 0,591	0,163**	49,9	
	Nature	Erreurs classiques	0,564*	0,531	-19,38	0,283	0,284	0,315	0,075 – 1,214	0,865**	49,3
		Erreurs Berkson	0,269*	0,255	-61,64	0,131	0,134	0,452	0,048 – 0,590	0,159**	50,2
	Taille	$\sigma_U / 2$	0,569*	0,530	-18,71	0,259	0,265	0,296	0,158 – 1,202	0,878**	59,2
		$\sigma_U \times 2$	0,020*	0,019	-97,15	0,012	0,011	0,680	0,001 – 0,048	0,000**	35,3
	Distribution additive	Log(U) $\sim N(-\sigma_U^2 / 2, \sigma_{ME}^2)$	0,702	0,652	0,31	0,315	0,321	0,321	0,197 – 1,449	0,948	63,9
Structure hétéroscédastique	$\sigma_U = \log(X) / 4$	0,236*	0,228	-66,22	0,118	0,120	0,497	0,041 – 0,531	0,098**	47,7	
	$\sigma_U = \log(X) / 2$	0,011*	0,010	-98,49	0,008	0,006	0,689	-0,001 – 0,028	0,000**	30,8	

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

4.2.4 Discussion

Les études de cohorte professionnelle telle que la cohorte française des mineurs d'uranium (cohorte de référence) sont une source essentielle d'information sur les risques sanitaires induits par l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants et pour le système de radioprotection [1, 6, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**]. Il est donc important de comprendre l'impact des erreurs de mesure associées aux expositions sur les estimations de risque tirées de ces études. La présence des erreurs de mesure qui affectent l'exposition au RDP atténue fortement l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon dans notre étude de simulation. Nos résultats indiquent également que l'ampleur des biais d'atténuation sur les estimations de l'ERR dépend en grande partie des caractéristiques de l'erreur, à savoir sa nature, sa taille, sa structure et sa distribution.

4.2.4.1 Effet de l'erreur de mesure en régression de Poisson : étude de cohorte professionnelle longitudinale

L'effet des erreurs de mesure dans les modèles non linéaires n'est pas toujours facile à prévoir [8]. Le biais d'atténuation mis en évidence dans ce travail est cohérent avec celui qui a été obtenu par Küchenhoff et coll. et Bender et coll. [14, 61]. Ces auteurs ont étudié l'effet des erreurs de mesure de Berkson sur l'estimation du rapport des risques instantanés {en anglais : hazard ratio, (HR)} dans le modèle de régression de Cox. De même, Stürmer et coll. ont étudié l'effet des erreurs de mesure sur l'estimation des rapports de cote {en anglais : odds ratio, (OR)} dans le cadre du modèle logistique dans des études cas-témoins et ont aussi mis en évidence un biais dans le sens d'une atténuation [13].

Selon nos résultats, lorsque l'exposition au RDP est positivement associée au risque de décès par cancer du poumon et que les caractéristiques des erreurs de mesure sont celles de la cohorte de référence, le biais relatif sur l'estimation de l'ERR est de l'ordre de 60 %, allant

dans le sens d'une sous-estimation quelle que soit la taille de l'ERR considéré. Par ailleurs, l'ampleur du biais relatif varie d'environ 19 à 98 % lorsque des variations plausibles des caractéristiques clés des erreurs de mesure sont considérées. Ces valeurs sont cohérentes avec celles rapportées par Bender et coll. [14] qui ont trouvé un biais relatif sur les estimations du HR allant de 6,81 à 66,15 % selon les caractéristiques des erreurs (additives ou multiplicatives de nature Berkson, additives ou multiplicatives de nature classique).

L'atténuation substantielle de l'ERR dans nos simulations est, semble-t-il, largement due à la grande taille de l'erreur qui est considérée pour les années avant 1956 (93,6 % d'erreur relative). Après cette période, l'écart-type relatif des erreurs de mesure diminue progressivement au fil du temps, de 46,8 % en 1956-1974 à 10,1 % en 1983-1999 [118]. En effet, lorsque des analyses sont conduites uniquement sur la période 1956-1999, l'atténuation de l'ERR est seulement d'environ 20 % au lieu de 60 %. Toutefois, si la taille de l'écart-type relatif des erreurs de mesure pour la période avant 1956 dans la cohorte de référence était plus grande que la valeur de 93,6 % que nous avons déterminée, ce qui n'est pas à exclure compte tenu de la fragilité de cette détermination (voir chapitre 3), alors les conséquences des erreurs de mesure seraient encore plus importantes (avec une atténuation supérieure à 60 %).

Schafer et Gilbert [12] ont rapporté que prendre en compte les erreurs de mesure associées à l'exposition augmente les coefficients de risque radio-induit d'environ 10 % chez les survivants de la bombe atomique, de 50 à 100 % dans les études sur le radon résidentiel, de 60 % chez les mineurs du Colorado, de 30 % dans l'étude sur les leucémies associées aux retombées de l'Utah et de 100 % pour l'étude sur les cancers thyroïdiens associés aux retombées des essais nucléaires en Utah. Les résultats obtenus dans le présent travail suggèrent que l'estimation du coefficient d'ERR de la cohorte de référence pourrait aussi augmenter d'environ 60 %, si elle était ré-analysée avec des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure.

Ignorer les erreurs de mesure peut conduire à d'autres problèmes en plus du biais d'atténuation sur l'estimation ponctuelle de l'ERR discuté ci-dessus. D'autres auteurs, y compris Küchenhoff et coll., ont étudié l'impact des erreurs de mesure uniquement sur l'estimation des écart-types des paramètres de risque et ont trouvé aussi qu'en présence des erreurs de mesure l'estimation de l'écart-type des paramètres de risque est plus petite [94]. Quant à Stürmer et coll., ils ont trouvé que la probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % est fortement réduite en présence d'erreur de mesure pour les grandes valeurs du coefficient de risque (OR) [13]. Le présent travail aboutit à la même conclusion.

Enfin, lorsque l'exposition au RDP n'est pas associée au risque de décès par cancer du poumon ($\beta=0$), il n'y a pas de biais dans l'estimation de l'ERR. Comme attendu, ce résultat suggère que les erreurs de mesure ne conduisent pas à la mise en évidence de fausses associations quand il n'en existe pas [132].

4.2.4.2 Influence des caractéristiques des erreurs de mesure sur l'estimation des risques radio-induits

Etant donné que des études de validation (interne ou externe) utilisant des mesures 'vraies' de l'exposition au RDP, des données répétées ou des données instrumentales ne sont pas disponibles dans la cohorte de référence (cohorte française des mineurs d'uranium), les caractéristiques des erreurs de mesure sur l'exposition au RDP dans la cohorte de référence ont été déterminées à partir de la méthodologie décrite dans la section 3.4.3 du chapitre 3. Ainsi, il est essentiel d'évaluer, par des analyses de sensibilité, le biais dans l'estimation de l'ERR en faisant varier les caractéristiques des erreurs de mesure.

Selon Carroll et coll. [8], il est crucial de classer correctement les erreurs de mesure selon leur type (classique ou Berkson). Le présent travail retrouve que le biais dans l'estimation de l'ERR dépend en effet fortement du type des erreurs de mesure. La littérature sur les mines d'uranium, les rapports annuels de la surveillance radiologique des mineurs

d'uranium en France et les entretiens avec des experts ont permis de déterminer sans trop de difficultés la nature des erreurs de mesure (erreurs de Berkson de 1946 à 1982 et erreurs classiques de 1983 à 1999) dans la cohorte de référence. Le biais d'atténuation de l'estimation de l'ERR dépend aussi fortement de l'ampleur des erreurs de mesure. Küchenhoff et coll. ont auparavant abouti à la même conclusion [61]. Dans notre travail, les erreurs hétéroscédastiques ont produit un plus grand biais d'atténuation sur l'estimation de l'ERR que les erreurs homoscedastiques et le niveau d'atténuation était fortement augmenté avec le degré d'hétéroscédasticité. Ce constat n'est pas semblable aux conclusions de Guolo et Brazzale qui ont rapporté une atténuation plus réduite en présence d'erreurs hétéroscédastiques que d'erreurs homoscedastiques [15]. Cette différence peut être due au fait que ces auteurs ont utilisé un modèle d'erreur additif et ont considéré un seul scénario d'erreur hétéroscédastique donné par : $\sigma_U(x) = f(x) = x / 5$.

Les résultats avec une distribution additive des erreurs sont très proches de ceux sans ajout des erreurs de mesure. En particulier, il n'y a pas d'atténuation de l'ERR, contrairement à ce qui a été observé avec une distribution multiplicative des erreurs. Ce constat est compatible avec les résultats de Bender et coll. [14]. En effet, ces auteurs dans leur étude ont exploré l'impact des erreurs de mesure de Berkson additives et ils ont observé que ces erreurs n'engendraient qu'un biais relatif négatif de l'ordre de 7 % sur l'HR, tant pour un modèle exponentiel que pour un modèle de Gompertz [14]. Les modèles d'erreur additifs ont largement été discutés et appliqués [9, 10, 14, 15, 55, 60, 85, 87, 133]. Cependant, moins de travaux avaient porté sur les modèles d'erreurs multiplicatifs, bien que ces modèles soient mieux adaptés à de nombreux types d'exposition rencontrés en épidémiologie des rayonnements ionisants, telles que l'exposition au RDP, compte tenu du fait de la forme de répartition inégale de cette exposition et du fait qu'elle ne prend que des valeurs non négatives [14, 61]. Guolo et Brazzale ont étudié les conséquences des erreurs de mesure en

utilisant une distribution bêta asymétrique pour les erreurs de mesure et leur conclusion était aussi que le biais dépendait fortement de la forme de la distribution des erreurs de mesure [15].

4.3 Méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure

4.3.1 Introduction

De nombreuses méthodes visant à corriger l'effet des erreurs de mesure ont été développées. Ces méthodes sont présentées dans la section 2.4 du chapitre 2. En pratique, cependant, malgré l'omniprésence des erreurs de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques, l'utilisation de méthodes de correction de l'effet de ces erreurs est encore rare. Cela a été montré par Jurek et coll. [134] qui ont choisi au hasard 57 des 436 études épidémiologiques publiées dans trois revues épidémiologiques majeures (*American Journal of Epidemiology* et *Epidemiology* pour l'ensemble de l'année 2001 et *International Journal of Epidemiology* de décembre 2000 à octobre 2001). Ces auteurs ont trouvé que seulement un article sur les 57 a évalué quantitativement l'impact des erreurs de mesure et a fourni des estimations corrigées. Une raison du non recours aux méthodes de correction peut être qu'elles exigent de disposer de données répétées, de données de validation ou sinon de connaître les caractéristiques (nature, taille, structure et distribution) des erreurs de mesure [8]. Une autre raison non moins importante est que l'on sait très peu de choses sur la robustesse ou la performance de la plupart des méthodes de correction publiées, particulièrement pour des erreurs de mesure multiplicatives et de distribution non gaussienne [8, 13]. Pour la plupart des méthodes de correction publiées, seules les erreurs de mesure classiques avec une distribution gaussienne ont été explorées [61].

La présente étude se situe dans le domaine de l'épidémiologie des radiations où les erreurs de mesure peuvent avoir des caractéristiques complexes qui dépendent du processus de mesure utilisé [57]. Dans la présente partie du chapitre 4 (section 4.3), l'objectif principal est de comparer les propriétés statistiques et les performances de trois méthodes de correction fonctionnelles, pour la correction de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur

l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon via l'étude de simulation décrite ci-dessus en section 4.1.2 : la méthode de substitution (aussi appelée régression-calibration) notée RC-SM, la méthode de calibration de l'estimation (une variante de la régression-calibration) notée RC-ECM et la méthode de simulation extrapolation notée SIMEX.

4.3.2 Matériels et méthodes

La présente étude porte uniquement sur les données simulées avec des valeurs de β égales à 0,700 et 2,000 pour 100 WLM. La valeur de β à 0,700 pour 100 WLM a été choisie car c'est la valeur de β estimée dans la cohorte de référence des mineurs d'uranium français (voir section 4.2.2.1) [16]. Avec la valeur de β égale à 2,000 pour 100 WLM, l'ajout des erreurs de mesure de la cohorte de référence conduit à une estimation naïve de l'ERR de 0,756 pour 100 WLM (voir la dernière ligne du tableau VII dans la section 4.2.3.1 de ce chapitre 4), proche de la valeur estimée dans la cohorte de référence.

4.3.2.1 Méthodes de correction des effets des erreurs de mesure

Les méthodes de correction fonctionnelles décrites dans la section 2.4 du chapitre 2 ont toutes été développées dans le cadre d'erreurs classiques additives. Dans cette partie, nous présentons les extensions des méthodes de correction RC-SM, RC-ECM et SIMEX pour la correction de l'effet des erreurs de mesure déterminées dans la cohorte de référence. Les deux méthodes structurelles décrites dans la section 2.4 du chapitre 2 n'ont pas été appliquées pour la correction de l'effet des erreurs de mesure dans notre étude du fait de plusieurs problèmes : absence de logiciels, difficultés de convergence du modèle en ERR et temps d'exécution très long et difficilement compatible avec la réalisation d'un grand nombre de simulations (1000 simulations pour chaque scénario dans notre étude).

Méthode de substitution (RC-SM)

Comme évoqué à la sous-section 2.4.1.2 du chapitre 2, le principe de base de la correction de l'effet des erreurs de mesure par la méthode RC-SM est le remplacement des vraies valeurs (non observées) de X par leurs valeurs prédites (ajustées) obtenues par la régression linéaire de X sur W (valeurs observées mais imparfaites car sujettes à erreur). Ceci n'est possible directement que si l'on dispose d'un sous-échantillon où les valeurs de X et de W sont observées (données de validation). Dans la cohorte de référence et donc dans notre étude de simulation, nous ne disposons pas de données de validation. Nous ne disposons pas non plus de données répétées qui pourraient permettre d'obtenir des valeurs prédites de X d'une autre manière (voir chapitre 2, section 2.4.1.1). Cependant, toutes les caractéristiques des erreurs de mesure ont été déterminées (voir sous-sections 3.4.1.1 du chapitre 3 et 4.2.2.1 du chapitre 4). Elles sont de nature de Berkson de 1945 à 1982 puis de nature classique ensuite, homoscédastiques et multiplicatives sur toute la période 1945-1999. Leur ampleur relative ($\hat{\sigma}_U$) varie de 93,6 % à 10,1 % selon la période de mesure.

A partir des formulations proposées par Schafer et Gilbert [12] pour des erreurs de mesure multiplicatives de nature Berkson ou classique, nous avons estimé la valeur ajustée $\{E(X|W)\}$ de la régression linéaire de X sur W . Pour des erreurs de mesure multiplicatives, ces auteurs ont proposé :

$$E(X_{i,y} | W_{i,y}) = e^{\sigma_U^2/2} \times W_{i,y} \text{ pour des erreurs de nature Berkson,}$$

$$E(X_{i,y} | W_{i,y}) = E(X_y)^{1-R_y^2} \times W_{i,y}^{R_y^2} \text{ pour des erreurs classiques}$$

avec i l'individu ($i = 1, \dots, 5086$), y l'année ($y = 1945, \dots, 1999$),

$R_y^2 = \sigma_{W_y}^2 / (\sigma_{W_y}^2 - \sigma_U^2)$ le rapport de fiabilité présenté dans l'équation 33 du chapitre 2, W_{iy}

l'exposition observée pour l'individu i pendant l'année y et X_{iy} l'exposition réelle correspondante.

Ensuite, à partir de ces valeurs ajustées $\{ E(X_{i,y} | W_{i,y}) \}$, les analyses standard (modèle en ERR dans le cadre d'une régression de Poisson décrit à la sous-section 4.2.2.4 de ce chapitre) ont été réalisées pour estimer l'ERR corrigé. L'estimation de l'écart-type de l'ERR corrigé a été faite de manière asymptotique [63].

Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)

Dans la sous-section 2.4.1.2 du chapitre 2, le principe de base de la correction de l'effet des erreurs de mesure par la méthode RC-ECM a été présenté. La méthode RC-ECM cherche à corriger directement la valeur du coefficient estimé ($\hat{\beta}$) sur les données observées (W et Y). Pour cela, la méthode RC-ECM se focalise sur l'estimation du coefficient (γ) de la régression linéaire de X sur W, au lieu de chercher à estimer les valeurs ajustées de X, soit $E(X|W)$. Rosner et coll. [89] ont ainsi proposé d'estimer le coefficient de régression corrigé ($\hat{\beta}_{cor}$) par calibration de l'estimation de l'ERR naïf (estimé avec les valeurs de W et Y) ainsi que son écart-type comme indiqué dans la sous-section 2.4.1.2 du chapitre 2.

Ne disposant pas de données de validation, ni des données répétées pour estimer γ dans notre étude de simulation, nous avons utilisé à nouveau les formulations proposées par Schafer et Gilbert [12] mentionnées ci-dessus pour $\{ E(X_{i,y} | W_{i,y}) \}$ et effectué la régression linéaire de ces valeurs sur $W_{i,y}$ pour estimer γ . Dans notre étude, cette régression a été faite sur les expositions cumulées au RDP dérivées de X_{iy} et $W_{i,y}$, c'est-à-dire, sur la variable d'exposition cumulée au RDP dans les tables de contingence (exposition moyenne pondérée par les personnes-années dans chaque cellule de la table de contingence, voir la sous-section 2.3.2.3 du chapitre 2).

Méthode Simulation Extrapolation (SIMEX)

L'idée sous jacente de la méthode SIMEX est que l'effet des erreurs de mesure sur un estimateur peut être déterminé expérimentalement via des simulations [66, 67]. Les étapes principales de la méthode ont été présentées à la sous-section 2.4.1.3 du chapitre 2. Ces étapes ont donc été mises en œuvre dans notre étude, à la seule différence que les données d'exposition avec des erreurs de mesure croissantes ont été générées en tenant compte de la forme multiplicative des erreurs de mesure dans notre étude.

Ainsi, M ensembles de données ont été générés avec des variances d'erreurs estimées successivement augmentées comme suit : $\xi_m \times \sigma_U^2$ où ξ_m est le facteur d'augmentation de la variance des erreurs de mesure ($m=1, M$) et ξ_M est la valeur maximale de ce facteur. Carroll et coll. recommandent l'utilisation de la valeur 2 pour ξ_M [8]. Dans notre étude, nous avons donc utilisé huit valeurs de ξ_m allant de 0,25 à 2 ($m=1, \dots, 8$) par pas de 0,25 (soit : 0,25 ; 0,50 ; 0,75 ; 1,00 ; 1,25 ; 1,5 ; 1,75 ; 2,00).

Pour chaque valeur de ξ_m , la variable d'exposition au RDP est générée pour chaque sujet exposé de la cohorte et pour chaque année d'exposition suivant les modèles :

$$W_{i,y}(\xi_m) = W_{i,y} / U_{i,y}^{\xi_m}, \text{ (erreurs de nature Berkson)}$$

$$\text{et } W_{i,y}(\xi_m) = W_{i,y} \times U_{i,y}^{\xi_m}, \text{ (erreurs classiques),}$$

avec i l'individu ($i=1, \dots, 5086$), y l'année ($y=1945, \dots, 1999$) et m le nombre de simulations supplémentaires $m=1, \dots, 8$. $W_{i,y}$ est la valeur d'exposition au RDP observée pour le sujet i dans l'année y et $U_{i,y}^{\xi_m}$ représente les erreurs de mesure multiplicatives pour le sujet i dans l'année y au $m^{\text{ième}}$ facteur d'augmentation.

Dans notre étude, pour chaque valeur de ξ_m , l'étape de génération de données et l'estimation de l'ERR est répétée 20 fois ($B = 20$). Ensuite, la moyenne des ERR est calculée comme suit : $\bar{\hat{\beta}}(\xi_m) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{\beta}_b(\xi_m)$.

Une fois l'ERR moyen calculé pour chaque valeur de ξ_m , l'implémentation de la méthode se poursuit comme indiqué dans la sous-section 2.4.1.3 du chapitre 2, par l'utilisation d'une fonction linéaire quadratique pour estimer l'ERR corrigé. L'estimation de l'écart-type de l'ERR corrigé est faite de la même manière que pour l'ERR [8, 63]. Pour chaque valeur de ξ_m , l'écart-type de l'ERR est estimé pour chacune des $B=20$ répétitions et la moyenne des estimations de l'écart-type de l'ERR est calculée comme suit :

$$\overline{SE(\hat{\beta}(\xi_m))} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B SE_b(\hat{\beta}(\xi_m)).$$

Toutes ces étapes de la méthode SIMEX sont répétées successivement pour chacune des 1000 simulations de notre étude.

4.3.2.2 Analyses principales et de sensibilité et critères d'évaluation de la performance des méthodes de correction

Dans toutes les analyses, la mise en œuvre des trois méthodes de correction considérées (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) s'est appuyée sur les caractéristiques des erreurs de mesure de la cohorte de référence qui ont été ajoutées aux données simulées (voir sous-section 4.2.2.1 de ce chapitre). Dans les analyses principales, il a été supposé que les caractéristiques de ces erreurs avaient été parfaitement déterminées, c'est-à-dire que les données d'exposition au RDP contenaient des erreurs de mesure ayant des caractéristiques identiques à celles déterminées dans la cohorte de référence et que les méthodes de correction utilisaient ces mêmes caractéristiques. Dans les analyses de sensibilité, des erreurs de mesure de caractéristiques différentes de celles de la cohorte de référence ont été utilisées pour

générer des données d'exposition au RDP observées alors que les méthodes de correction s'appuyaient toujours sur les caractéristiques des erreurs de mesure déterminées dans la cohorte de référence, afin d'évaluer les performances des méthodes de correction lorsque la détermination des caractéristiques des erreurs de mesure (nature, taille et structure) est inexacte.

La première analyse de sensibilité explore les performances des méthodes de correction lorsque des données d'exposition au RDP observées contenant des erreurs de mesure de nature classique sur toute la période 1946-1999 sont générées mais sont corrigées en supposant qu'elles contiennent des erreurs de nature Berkson (jusqu'en 1982) suivies par des erreurs de nature classique (après 1982) comme dans la cohorte de référence.

La seconde analyse de sensibilité étudie la performance des méthodes de correction si la détermination de la taille des erreurs est inexacte, avec deux scénarios :

- des données d'exposition au RDP observées contenant des erreurs de mesure de taille deux fois plus petite (c'est-à-dire, allant de 46,8 % à 5,05 %) que dans la cohorte de référence sont générées mais sont corrigées en supposant qu'elles contiennent des erreurs de mesure de taille identique à celle déterminées dans la cohorte de référence (c'est-à-dire, allant de 93,6 % à 10,1 %) ;

- des données d'exposition au RDP observées contenant des erreurs de mesure de taille deux fois plus grande (c'est-à-dire, allant de 187,2 % à 20,2 %) que dans la cohorte de référence sont générées mais sont corrigées en supposant qu'elles contiennent des erreurs de mesure de taille identique à celle déterminées dans la cohorte de référence.

La troisième analyse de sensibilité étudie la performance des méthodes de correction si la détermination de la structure des erreurs est inexacte, avec aussi deux scénarios :

- des données d'exposition au RDP observées contenant des erreurs faiblement hétéroscédastiques (c'est-à-dire des erreurs avec des écarts-types donnés par :

$\sigma_U = f(x) = \log(x)/4$) sont générées mais sont corrigées en supposant qu'elles contiennent des erreurs homoscédastiques comme dans la cohorte de référence ;

- des données d'exposition au RDP observées contenant des erreurs fortement hétéroscédastiques (c'est-à-dire des erreurs avec des écarts-types estimés par : $\sigma_U = f(x) = \log(x)/2$) sont générées mais sont corrigées en supposant qu'elles contiennent des erreurs homoscédastiques comme dans la cohorte de référence.

Etant donné les temps d'exécution très longs et au vu des résultats de l'étude de l'impact des erreurs de mesure, les analyses de sensibilité ont été exécutées uniquement sur les données générées avec la valeur de $\beta = 2,000$ pour 100 WLM.

Les mêmes critères utilisés pour l'évaluation de l'impact des erreurs de mesure (voir sous-section 4.2.2.4 dans ce chapitre) sont retenus pour comparer la performance des trois méthodes de correction mises en œuvre.

4.3.3 Résultats

4.3.3.1 Performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure de la cohorte de référence

Le Tableau IX présente les résultats sans correction de l'effet des erreurs de mesure (c'est-à-dire, en ignorant l'effet des erreurs de mesure) et avec correction pour les deux valeurs d'ERR considérées ($\beta = 0,700$ et $\beta = 2,000$ pour 100 WLM), selon les méthodes RC-SM, RC-ECM et SIMEX.

Tableau IX : Résultats de l'étude de simulation avec et sans correction de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basés sur 1000 répétitions, pour deux valeurs de l'ERR utilisées pour générer des décès par cancer du poumon

	Estimations naïves (sans correction de l'effet des erreurs de mesure [‡])	Estimations corrigées (après correction de l'effet des erreurs de mesure [‡])		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 0,700$ pour 100 WLM				
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	0,268*	0,471*	0,338*	0,525*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	0,255	0,440	0,318	0,497
Biais relatif de l'ERR (%)	-61,65	-32,68	-51,77	-25,02
SD empirique de l'ERR	0,131	0,249	0,166	0,275
Moyenne de SE	0,134	0,251	0,169	0,256
RMSE	0,452	0,340	0,400	0,310
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,048 – 0,591	0,096 – 1,058	0,062 – 0,734	0,076 – 1,190
CP	0,163**	0,753**	0,382**	0,801**
Puissance empirique (%)	49,9	39,2	49,3	54,1
$\beta = 2,000$ pour 100 WLM				
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	0,756*	1,354*	0,952*	1,538*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	0,727	1,311	0,913	1,480
Biais relatif de l'ERR (%)	-62,19	-32,29	-52,38	-23,13
SD empirique de l'ERR	0,222	0,408	0,281	0,468
Moyenne de SE	0,211	0,396	0,270	0,427
RMSE	1,262	0,758	1,082	0,629
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,406 – 1,246	0,714 – 2,277	0,504 – 1,561	0,759 – 2,581
CP	0,014**	0,534**	0,107**	0,694**
Puissance empirique (%)	100	99,8	100	100

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Le cas où l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au RDP est ignoré, est présenté ci-dessus dans la première colonne (section 4.2.3.1 dans ce chapitre, tableau VII). Ignorer les erreurs de mesure de l'exposition au RDP conduit à un biais d'atténuation dans l'estimation de l'ERR (estimations naïves) de l'ordre de 60 %, quelle que soit la valeur de l'ERR.

Les méthodes de correction considérées (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) ont permis une réduction notable mais néanmoins partielle du biais d'atténuation sur l'estimation de l'ERR (tableau IX). La performance de correction de l'effet des erreurs de mesure par la méthode

RC-ECM est la moins optimale des trois méthodes de correction considérées. En effet, avec cette méthode, le biais d'atténuation a été très peu réduit (biais relatif initial de l'ordre 60 % réduit seulement à environ 52 % après correction). Quand à la méthode RC-SM, elle corrige environ la moitié du biais relatif induit par les erreurs de mesure (biais initial réduit à environ 32 % après correction). Dans notre étude, la méthode SIMEX semble fournir la meilleure performance de correction de l'effet des erreurs de mesure, comparativement aux deux autres méthodes de correction. En effet, avec cette méthode, le biais relatif induit par les erreurs de mesure est substantiellement mieux corrigé (de -61,65 % à -25,02 % et de -62,19 % à -23,13 % respectivement pour des valeurs de β égales à 0,700 et 2,000 pour 100 WLM). Par ailleurs, pour les trois méthodes de correction considérées, la réduction du biais relatif est similaire quelle que soit la taille de l'ERR. Comme attendu, la correction de l'effet des erreurs de mesure se fait au prix d'une certaine perte de précision, ce qui a entraîné une augmentation de l'écart-type de l'estimation de l'ERR ($\hat{\beta}$) corrigé obtenu avec les trois méthodes de correction considérées par rapport à l'estimation de l'écart-type naïf. Cela est particulièrement remarquable pour les deux méthodes de correction ayant fourni la meilleure performance de réduction du biais d'atténuation (les méthodes RC-SM et SIMEX). Avec les trois méthodes de correction, la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne était inférieure au cas sans correction, en raison de la réduction du biais d'atténuation, en particulier avec les méthodes RC-SM et SIMEX. Cependant, la probabilité de recouvrement de l'IC à 95 % de l'ERR est inférieure à la valeur nominale (0,950) ; cet effet était plus marqué avec la méthode RC-ECM qu'avec les méthodes RC-SM et SIMEX. Enfin, la correction de l'effet des erreurs de mesure avec les trois méthodes de correction considérées ne semble pas conduire à une amélioration de la puissance statistique.

4.3.3.2 Performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte des caractéristiques des erreurs de mesure

Les Tableaux X-XII présentent les résultats des analyses de sensibilité sur la performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte des caractéristiques (nature, taille et structure) des erreurs de mesure sur les données générées avec la valeur de $\beta = 2,000$ pour 100 WLM.

Tableau X : Résultats de l'étude de simulation sur la performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte de la nature des erreurs de mesure de l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basés sur 1000 répétitions

	Estimations naïves (avec erreurs de mesure de nature classique de 1946-1999)	Estimations corrigées {erreurs de mesure de nature classique de 1946-1999 corrigées en considérant une nature Berkson (1946-1982) puis classique (1983-1999) comme dans la cohorte de référence}		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2,000$ pour 100 WLM				
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	1,641*	1,360*	1,894*	3,324*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	1,584	1,298	1,837	3,225
Biais relatif de l'ERR (%)	-17,96	-32,02	-5,30	+66,18
SD empirique de l'ERR	0,462	0,403	0,550	0,996
Moyenne de SE	0,463	0,398	0,547	0,920
RMSE	0,586	0,754	0,557	1,612
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,903 – 2,650	0,725 – 2,307	1,011 – 3,116	1,730 – 5,451
CP	0,804**	0,531**	0,916**	0,809**
Puissance empirique (%)	100	100	100	100

WLM : Working Level Month ; SD: Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 %; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Comparativement aux résultats au tableau IX, le tableau X montre que lorsque les données simulées ne contiennent que des erreurs de mesure de nature classique sur toute la période 1946-1999, l'estimation naïve de l'ERR est plus faiblement atténuée, avec un biais

négatif de 17,96 % (proche du résultat à la section 4.2.3.2.1 dans ce chapitre et dans le tableau VII).

Par rapport au tableau IX, le tableau X montre qu'en cas de détermination inexacte de la nature des erreurs de mesure, les résultats sur la performance des méthodes de correction sont plus contrastés. Alors que la méthode SIMEX entraîne une très forte surestimation (sur-correction) de l'ERR (estimé à 3,224 pour 100 WLM, traduisant un biais relatif positif de 66,2 %), la méthode RC-SM conduit à une forte sous-estimation de l'ERR (estimé à 1,360 pour 100 WLM, biais relatif négatif de 32,02 %). En revanche, la méthode RC-ECM corrige presque complètement l'ERR avec un biais d'atténuation de seulement -5,30 %. Ce constat s'applique également aux autres critères d'évaluation.

En conclusion, la performance des méthodes de correction (RC-SM et SIMEX) apparaît donc être très tributaire de la spécification précise de la nature des erreurs de mesure.

Tableau XI : Résultats de l'étude de simulation sur la performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte de la taille des erreurs de mesure de l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basés sur 1000 répétitions

	Estimations naïves {avec erreurs de mesure de taille deux fois plus petite (allant de 46,8 % à 5,05 %) que dans la cohorte de référence}	Estimations corrigées {après correction d'erreurs de mesure considérées de taille similaire à celle de la cohorte de référence (allant de 93,6 % à 10,1 %)}		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2,000$ pour 100 WLM				
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	1,610*	1,252*	1,799*	3,308*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	1,552	1,206	1,729	3,182
Biais relatif de l'ERR (%)	-19,51	-37,39	-10,03	+65,40
SD empirique de l'ERR	0,441	0,362	0,502	0,946
Moyenne de SE	0,436	0,358	0,498	0,882
RMSE	0,585	0,829	0,537	1,578
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,922 – 2,638	0,677 – 2,071	1,001 – 2,948	1,864 – 5,431
CP	0,758**	0,419**	0,880**	0,791**
Puissance empirique (%)	99,8	100	99,9	100
	Estimations naïves {avec erreurs de mesure de taille deux fois plus grande (allant de 187,2 % à 20,2 %) que dans la cohorte de référence}	Estimations corrigées {après correction d'erreurs de mesure considérées de taille similaire à celle de la cohorte de référence (allant de 93,6 % à 10,1 %)}		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	0,049*	0,039*	0,037*	0,089*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	0,048	0,038	0,035	0,086
Biais relatif de l'ERR (%)	-97,54	-98,06	-98,16	-95,54
SD empirique de l'ERR	0,016	0,014	0,015	0,033
Moyenne de SE	0,014	0,012	0,011	0,025
RMSE	1,951	1,961	1,963	1,911
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,021 – 0,086	0,016 – 0,069	0,016 – 0,065	0,034 – 0,165
CP	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
Puissance empirique (%)	99,3	97,9	99,3	98,4

WLM : Working Level Month ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistique significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistique significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Le tableau XI présente les résultats obtenus avec les trois méthodes de correction lorsque la détermination de la taille des erreurs associées à l'exposition au RDP était inexacte.

Lorsque les données simulées contiennent des erreurs de mesure de taille deux fois plus petite (haut du tableau XI) que celles déterminées dans la cohorte de référence mais corrigées comme étant de taille similaire (surestimation des erreurs de mesure), les résultats sont proches de ceux du tableau X, tant pour l'estimation naïve que pour les méthodes de correction. En effet, l'estimation naïve de l'ERR est aussi plus faiblement atténuée, avec un biais négatif de 19,51 % (proche du résultat présenté à la section 4.2.3.2.2 dans ce chapitre et dans le tableau VII). Après application des méthodes de corrections, une très forte surcorrection de l'ERR est encore obtenue avec la méthode SIMEX (estimé à 3,308 pour 100 WLM, traduisant un biais relatif positif de 65,2 %). La méthode RC-SM conduit à une forte sous-estimation de l'ERR (estimé à 1,252 pour 100 WLM, avec un biais relatif négatif de 37,4 %). Par contre, la méthode RC-ECM corrige d'une manière notable l'ERR, avec un biais d'atténuation restant de -10,0 %.

Lorsque les données simulées contiennent des erreurs de mesure de taille deux fois plus grande (bas du tableau XI) mais corrigées comme étant de taille similaire à celles déterminées dans la cohorte de référence (sous-estimation de la taille des erreurs de mesure), l'estimation naïve de l'ERR est plus fortement atténuée, avec un biais négatif d'environ 98 % (proche aussi du résultat à la section 4.2.3.2.2 dans ce chapitre et dans le tableau VII) et aucune des trois méthodes de correction ne semble fournir une réduction notable du biais d'atténuation. En effet, le biais d'atténuation d'environ 98 % reste inchangé avec les méthodes RC-ECM et RC-SM, en revanche ce biais est réduit seulement à 95,5 % avec la méthode SIMEX.

En conclusion, la performance des trois méthodes de correction considérées dans notre étude semble être fortement tributaire de la détermination précise de la taille des erreurs de mesure.

Tableau XII : Résultats de l'étude de simulation sur la performance des méthodes de correction en cas de détermination inexacte de la structure des erreurs de mesure de l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basés sur 1000 répétitions

	Estimations naïves (avec erreurs de mesure de structure faiblement hétéroscédastique)	Estimations corrigées (après correction d'erreurs de mesure considérées de structure homoscedastique comme déterminée dans la cohorte de référence)		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2,000$ pour 100 WLM				
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	0,659*	0,559*	0,661*	1,298*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	0,637	0,537	0,634	1,254
Biais relatif de l'ERR (%)	-67,05	-72,06	-66,96	-35,08
SD empirique de l'ERR	0,195	0,176	0,213	0,415
Moyenne de SE	0,186	0,164	0,190	0,366
RMSE	1,354	1,450	1,353	0,942
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,346 – 1,119	0,277 – 0,973	0,332– 1,143	0,649 – 2,242
CP	0,003**	0,000**	0,006**	0,470**
Puissance empirique (%)	99,9	99,9	99,9	99,9
	Estimations naïves (avec erreurs de mesure de structure fortement hétéroscédastique)	Estimations corrigées (après correction d'erreurs de mesure considérées de structure homoscedastique comme déterminée dans la cohorte de référence)		
		Méthode de substitution (RC-SM)	Méthode de calibration de l'estimation (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	0,027*	0,022*	0,002*	0,046*
Médiane de l'ERR pour 100 WLM	0,025	0,020	0,002	0,044
Biais relatif de l'ERR (%)	-98,65	-98,92	-99,88	-97,71
SD empirique de l'ERR	0,013	0,007	0,002	0,026
Moyenne de SE	0,008	0,020	0,001	0,013
RMSE	1,973	1,978	1,998	1,954
2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	0,005 – 0,057	0,003 – 0,048	0,000 – 0,007	0,003 – 0,109
CP	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
Puissance empirique (%)	96,5	94,0	95,7	91,9

WLM : Working Level Month ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistique significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistique significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Le tableau XII présente les résultats obtenus avec les trois méthodes de correction lorsque la détermination de la structure des erreurs associées à l'exposition au RDP était inexacte.

Lorsque les données simulées contiennent des erreurs de mesure de structure faiblement hétéroscédastique (haut du tableau XII) mais corrigées comme étant de structure homoscedastique comme dans la cohorte de référence, l'estimation naïve de l'ERR présente un biais d'atténuation d'environ 67 % (proche du biais présenté dans les analyses principales à la section 4.2.3.1 dans ce chapitre et dans le tableau IX). Après la mise en œuvre des méthodes de correction, le biais d'atténuation n'a pas été corrigé avec les méthodes RC-ECM et RC-SM. Par contre, une meilleure performance de correction est obtenue avec la méthode SIMEX. En effet, avec cette méthode, le biais relatif initial de -67,05 % est notablement réduit (-35,08 %) malgré l'inexactitude de la structure des erreurs.

Dans le cas où la correction est faite sur des données simulées contenant des erreurs fortement hétéroscédastiques (bas du tableau XII) supposées homoscedastiques comme dans la cohorte de référence, les résultats sont proches de ceux présentés dans le bas du tableau XI (lorsque l'on considérait une taille d'erreur de mesure deux fois plus grande que celle observée dans la cohorte de référence). L'estimation naïve de l'ERR est très fortement atténuée, avec un biais négatif d'environ 99 % et aucune des trois méthodes de correction ne semble fournir une réduction notable du biais d'atténuation.

En conclusion, la performance des trois méthodes de correction considérées dans notre étude semble être fortement dépendante de la détermination précise de la structure des erreurs de mesure.

4.3.4 Discussion

L'objectif principal de cette étude était de comparer les propriétés statistiques et la performance de trois méthodes fonctionnelles de correction (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon au moyen de l'étude de simulation décrite ci-dessus en section 4.1.2. Nos résultats indiquent que les trois méthodes de correction d'erreurs considérées ont permis une réduction notable mais partielle du biais d'atténuation. Un avantage semble exister pour la méthode de simulation extrapolation (SIMEX) dans notre contexte. Néanmoins, la performance des trois méthodes considérées est fortement influencée par une détermination erronée des caractéristiques des erreurs de mesure.

4.3.4.1 Performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure

La plupart des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure a été proposée dans la littérature au cours des dernières années [8, 136]. Leur performance pour corriger l'effet des erreurs de mesure n'a pas été étudiée en profondeur dans les applications [136]. En effet, dans ces applications, les erreurs de mesure pouvaient avoir diverses caractéristiques (différentielle ou non différentielle, Berkson ou classique, additive ou multiplicative, homoscédastique ou hétéroscédastique,...). Une spécification précise de ces caractéristiques est nécessaire pour une mise en œuvre efficace des méthodes de correction lorsque des données de validation et des données répétées ne sont pas disponibles [69].

Correction de l'effet des erreurs de mesure de la cohorte de référence

Selon nos résultats (analyses principales), quelle que soit la méthode de correction considérée (RC-SM, RC-ECM ou SIMEX), une réduction du biais d'atténuation induit par l'effet des erreurs de mesure sur l'estimation de l'ERR est observée. La performance de correction obtenue avec la méthode SIMEX dans notre contexte semble légèrement meilleure que celle des deux autres méthodes, quelle que soit la taille de l'ERR (tableau IX).

Limite des méthodes de régression calibration dans notre contexte

La performance de correction de l'effet des erreurs de mesure par les méthodes RC-SM et RC-ECM (connues sous le nom de régression calibration) n'est pas optimale. Ce résultat peut avoir selon nous deux explications principales : (1) la littérature rapporte que les méthodes RC-SM et RC-ECM sont optimales lorsque des données de validation et des données répétées sont disponibles pour une sous-population ou pour l'ensemble de la population [8, 12, 14, 63, 69, 89, 90, 135], ce qui n'est pas le cas dans notre étude. (2) Il est aussi rapporté dans la littérature que les méthodes RC-SM et RC-ECM sont optimales pour la correction des erreurs additives classiques et que pour des erreurs multiplicatives classiques, une transformation logarithmique s'avère nécessaire [8, 135]. Dans notre étude, les erreurs de mesure sont multiplicatives et ont une nature beaucoup plus complexe (erreurs Berkson suivies par des erreurs classiques, voir sous-section 4.2.2.1 de ce chapitre) que la simple erreur additive classique couramment rencontrée dans les publications sur le sujet. La transformation logarithmique suggérée par les auteurs n'a pas été effectuée dans notre travail car le modèle en ERR est un modèle linéaire généralisé et n'exige pas la normalisation des variables explicatives [71]. Ainsi, pour des raisons d'échelle, l'exposition au RDP a été maintenue à son échelle initiale tant pour les estimations naïves que pour l'application des méthodes de correction. Dans leur étude de simulation sur la comparaison des méthodes de correction des erreurs de mesure dans le cadre des études cas-témoins Guolo et Brazzale [14] ont aussi rapporté que la méthode de régression calibration n'est pas une option viable pour la correction de l'effet des erreurs de mesure de forme multiplicative.

Sensibilité des méthodes de correction à la caractérisation erronée des erreurs de mesure

Nos trois analyses de sensibilité mettent en évidence la sensibilité des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure dans le cas où la détermination de leurs caractéristiques (nature, taille et structure) est inexacte.

La performance de deux des trois méthodes de correction considérées (RC-SM et SIMEX) est très affectée par l'inexactitude de la nature des erreurs. Ces méthodes de correction apparaissent donc être très dépendantes de la détermination précise de la nature des erreurs. Ce résultat est en accord avec l'idée de Carroll et coll. [8] selon laquelle il est crucial de classer correctement les erreurs de mesure (nature classique ou de Berkson) et s'étend aux autres caractéristiques (taille et structure homo ou hétéroscédastique).

La performance des trois méthodes de correction considérées (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) est très affectée par la surestimation/sous-estimation de la taille des erreurs au cours de la correction.

Dans le cas d'une détermination inexacte de la structure des erreurs de mesure, la performance des trois méthodes de correction considérées (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) est très affectée. Pour le premier scénario (données avec erreurs de structure faiblement hétéroscédastique corrigées comme étant de structure homoscedastique), on peut constater que la méthode SIMEX permet une réduction du biais d'atténuation parmi les trois méthodes de correction considérées. Pour le deuxième scénario (données avec erreurs de structure fortement hétéroscédastique corrigées comme étant de structure homoscedastique), aucune des trois méthodes ne permet la réduction du biais d'atténuation induit par les erreurs de mesure.

Notons que, dans des cas où la détermination des caractéristiques des erreurs de mesure est fortement erronée (taille d'erreur très sous-estimée ou forte hétéroscédasticité non

considérée), la méthode SIMEX peut induire une forte sur-correction de l'ERR estimé. À notre connaissance, ce constat n'avait pas été indiqué précédemment dans la littérature. Ce risque de sur-correction renforce encore le constat fait par Carroll et coll. [8] concernant l'importance de la précision de l'évaluation de la taille des erreurs de mesure et de la caractérisation précise de la structure homo ou hétéroscédastique des erreurs au cours de la mise en œuvre de la méthode SIMEX. Ce pré-requis s'applique aussi aux autres méthodes de correction.

Problèmes intrinsèques à la méthode SIMEX

Comme évoqué dans les sous-sections 2.4.1.3 du chapitre 2 et 4.3.2.1 de ce chapitre, une étape d'extrapolation entre les ERRs estimés et ξ basée sur fonction linéaire quadratique est utilisée dans la méthode SIMEX. Comme de nombreux auteurs [1, 12, 14, 55, 66, 67, 91, 92], nous avons fait le choix d'une fonction linéaire quadratique car il est rapporté qu'avec cette hypothèse la méthode est optimale. Cook et Stefanski [91] ont proposé comme une alternative possible à la fonction linéaire quadratique, la fonction linéaire simple pour l'étape d'extrapolation. Pour cette alternative, ces auteurs recommandent l'utilisation de la valeur ξ_M égale à 1. Des analyses complémentaires considérant différentes valeurs de ξ_M et une extrapolation avec une fonction linéaire plutôt qu'avec la fonction linéaire quadratique ont été effectuées et il a été observé une très grande sensibilité de la méthode SIMEX au choix de ces facteurs. Des travaux complémentaires seraient nécessaires pour renforcer les recommandations sur le choix de ces facteurs selon les conditions d'application.

En conclusion, les trois méthodes de correction d'erreurs considérées ont permis une réduction notable mais partielle du biais d'atténuation, avec toutefois un avantage pour la méthode SIMEX dans notre contexte. Nous pensons donc que la méthode SIMEX est une

option viable pour la correction de l'effet des erreurs de mesure, tout comme Guolo et Brazzale [14] l'avaient avancé. En effet, elle présente une performance pouvant être optimale pour corriger diverses caractéristiques d'erreurs et peut être utilisée dans le cadre de différents modèles de régression (linéaire ou non). Cependant, des travaux complémentaires de recherche sont encore nécessaires pour éprouver sa performance dans diverses situations d'erreur de mesure.

4.3.4.2 Implications de nos travaux sur l'estimation des risques en épidémiologie des radiations

Chez les mineurs d'uranium, de nombreuses études (UNSCEAR 2006) ont été réalisées dans différents pays [1, 4, 16-23, 58, 94, 33-37, 137, 138], mais seulement Stram et coll. [137] et Heidenreich et coll. [58] ont pris en compte les erreurs de mesure de l'exposition au RDP lors de l'analyse du risque de cancer du poumon associé à l'exposition RDP. Stram et coll. [137] ont utilisé une méthode d'imputation proche de la régression calibration (la méthode de substitution RC-SM décrite ci-dessus), tandis que Heidenreich et coll. [58] ont utilisé une méthode de correction structurelle (approche basée sur la vraisemblance) dans le cadre d'un modèle mécanistique à deux étapes (initiation et promotion) {en anglais : two-stage clonal expansion model} dans la cohorte des mineurs d'uranium du Plateau du Colorado. Ces auteurs ont obtenu un risque relatif nettement accru après la correction de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition.

Dans la cohorte française des mineurs d'uranium, lorsque nous considérons dans notre étude de simulation le cas où les données ont été simulées avec la valeur de β égale à 2,000 pour 100 WLM, l'ajout des erreurs de mesure de la cohorte de référence conduit à une estimation naïve de l'ERR de 0,756 pour 100 WLM. Cette estimation naïve est assez proche de l'ERR de 0,700 pour 100 WLM estimé réellement dans la cohorte de référence. Les

résultats de la correction de l'effet des erreurs de mesure dans la cohorte simulée avec la valeur de β égale à 2,000 pour 100 WLM semblent donc transposables à la cohorte française des mineurs d'uranium. Ainsi, l'estimation de l'ERR de cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs d'uranium prenant en compte l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au RDP pourrait être de l'ordre de 1,800 pour 100 WLM.

DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Discussion générale

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'impact de la prise en compte des erreurs de mesure de l'exposition au radon dans l'estimation du risque de décès par cancer du poumon associé à cette exposition au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Le travail effectué apporte des éléments de réponses sur quatre points principaux :

- la faisabilité d'une caractérisation précise des erreurs de mesure, même en l'absence de mesures répétées et de données de validation,
- l'intérêt d'une étude de simulation permettant de contrôler tous les paramètres liés au risque, à l'exposition et aux erreurs de mesure pour quantifier l'impact de ces erreurs et évaluer la performance des méthodes de correction,
- l'importance de l'impact des erreurs de mesure dans l'estimation de la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium,
- l'efficacité des méthodes de correction mais aussi leur sensibilité à la bonne caractérisation des erreurs de mesure.

Evaluation des caractéristiques des erreurs de mesure

Pour pouvoir « corriger » l'effet des erreurs de mesure, il est nécessaire de disposer de mesures répétées ou de données complémentaires sur un sous-groupe (données de validation). Cependant, comme dans de nombreuses études, ni des mesures répétées ni des données de validation n'étaient disponibles dans la cohorte française des mineurs d'uranium.

Des évaluations de type B (utilisation de connaissances disponibles pour l'évaluation des erreurs) ont permis de déterminer l'ampleur de chaque source d'erreur inhérente au processus de mesure de l'exposition des mineurs d'uranium français. Ensuite ces sources d'erreurs ont été combinées au moyen de la méthode RSS ('root sum square', décrite dans la sous-section 3.4.2). Ce travail a été motivé par le fait que les méthodes de mesure des trois expositions radiologiques (RDP, LLR et rayonnements gamma) dans les mines d'uranium françaises ont varié dans le temps. Les erreurs de mesure de ces expositions ont donc des caractéristiques diverses. À partir des données de la littérature [1, 57, 61, 14, 107] et des informations disponibles sur les processus de mesure ces trois expositions radiologiques, les caractéristiques des erreurs de mesure ont été déterminées dans la cohorte française des mineurs d'uranium en considérant la nature de ces erreurs - Berkson puis classique -, leur type - corrélé ou non corrélé -, leur structure - homoscédastique -, leur distribution - lognormale- et leur genre multiplicatif.

Ce travail a permis d'apprécier la qualité des expositions mesurées au cours de la surveillance radiologique des mineurs d'uranium en France de 1956 à 1999 et de constater que les améliorations apportées à cette surveillance au cours du temps ont permis de diminuer sensiblement l'ampleur des erreurs de mesure.

Selon Muirhead [57], il n'est pas aisé d'estimer précisément la taille des erreurs de mesure car même le recours aux données répétées ou aux données de validation a un coût (par exemple financier). L'évaluation de type B nécessite beaucoup de travail supplémentaire et, pour certaines études, cette évaluation ne peut être réalisée étant donné le peu d'informations disponibles sur le processus de mesure. Cependant, cet auteur suggère que l'étude des erreurs de mesure doit être faite au cas par cas et qu'à défaut de l'estimation précise de la taille des erreurs de mesure, ses caractéristiques (nature, structure et distribution) doivent être

déterminées et évoquées dans les publications. Nous adhérons aussi à cette idée car l'impact des erreurs est fonction de leur nature, de leur forme et de leur distribution.

Au cours de ce travail, l'estimation la plus précise possible des erreurs de mesure des trois expositions radiologiques considérées dans la cohorte française des mineurs d'uranium (RDP, LLR, gamma) a été réalisée. Ce travail a conduit à la rédaction d'un manuscrit sur la quantification du risque de décès par cancer du poumon liés aux doses au poumon chez les mineurs d'uranium français, que nous avons cosigné [138]. Ces trois expositions radiologiques contribuent à la dose au poumon et notre travail apportant des éléments sur les erreurs associées à leur mesure, il participe à la discussion sur les erreurs de mesure des doses aux organes, en plus des autres sources d'erreurs telles que le choix du modèle humain ou la précision des codes de calcul de dose.

Mise en place d'une étude de simulation

L'étude de l'impact des erreurs de mesure de l'exposition au RDP dans les modèles en ERR dans le cadre de la régression de Poisson a été réalisée à partir d'une étude de simulation. Selon Burton et coll. [130], l'étude de simulation est un outil de choix pour l'investigation des situations complexes rencontrées dans la pratique. Dans notre étude, un algorithme de simulation a été développé pour générer des données de cohorte longitudinales virtuelles avec des caractéristiques aussi semblables que possible à celles de la cohorte française des mineurs d'uranium (cohorte de référence). La mise en place de l'algorithme de simulation a été complexe car, pour chaque individu cet outil devait permettre de générer les caractéristiques générales de la population (jour, mois et année de naissance, jour, mois et année d'embauche, ...), une exposition chronique continue ou discontinue au RDP (profil d'exposition au cours de la carrière, pour chaque individu et pour chacune des années) et la survenue de décès par cancer du poumon ou par une cause autre que le cancer du poumon en

tenant compte à la fois de l'exposition au RDP et des taux de mortalité par cancer du poumon et les autres causes dans la population masculine française de 1946 à 1999. La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans la mise en place de cette étude de simulation. En effet, l'objectif était de fournir des résultats en termes d'impact des erreurs de mesure et de correction du biais lié à ces erreurs qui puissent être transposés directement à la cohorte française des mineurs d'uranium. Des analyses portant sur les données de la cohorte de référence n'auraient pas permis d'évaluer le biais lié aux erreurs de mesure ou de comparer les performances (capacité à retrouver les estimations proches de la situation sans ajout des erreurs de mesure) des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure et notamment leur capacité à réduire le biais. En outre, l'étude de simulation a permis d'envisager de multiples scénarios d'erreur.

Quantification de l'impact des erreurs de mesure sur l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon

Les données d'exposition au RDP sont initialement générées sans erreur de mesure ajoutées dans les simulations. Ensuite, des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sont ajoutées à ces expositions dont les caractéristiques sont celles qui ont été déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium. La différence dans l'estimation de l'ERR sans ajout et avec ajout des erreurs de mesure révèle que ces erreurs induisent un biais d'atténuation important de l'ordre de 60 %. Alors que ce biais relatif semble peu dépendant du niveau d'excès de risque de décès par cancer du poumon, le biais absolu augmente avec le niveau d'excès de risque.

Le biais d'atténuation mis en évidence dans notre travail dans les modèles en ERR dans le cadre de la régression de Poisson avait été très peu exploré. L'atténuation obtenue est en accord avec les résultats obtenus dans la littérature pour d'autres modèles (régression

logistique, régression de Cox, régression de Poisson avec lien exponentiel) [10, 13, 14, 61, 63, 69]. Nos résultats viennent renforcer ceux de Kuchenhoff et coll. [61] et Bender et coll. [14] sur l'effet des erreurs de mesure de nature Berkson dans les modèles non linéaires ou loglinéaires. Comme ces auteurs, nous avons montré que ce type d'erreur entraîne aussi des biais d'atténuation dans ces modèles non linéaires ou loglinéaires, contrairement à son impact dans les modèles linéaires (estimation non biaisée du coefficient de régression en présence d'erreur de nature Berkson, voir sous-section 2.3.1.2 du chapitre 2) [14, 61].

L'étude de simulation a été aussi utilisée pour explorer l'impact d'erreurs de caractéristiques autres que celles qui ont été estimées dans la cohorte de référence (par exemple une structure hétéroscédastique, des erreurs de nature pure Berkson ou pure classique). En accord avec d'autres auteurs [14, 15], nos résultats corroborent l'idée selon laquelle l'impact des erreurs est fonction de leurs caractéristiques. La spécification la plus précise possible des erreurs de mesure est donc capitale pour la connaissance de leur impact réel.

Performance des méthodes de correction de l'effet des erreurs de mesure

L'étude de simulation a permis de comparer les propriétés statistiques et les performances de trois méthodes de correction fonctionnelles (RC-SM, RC-ECM et SIMEX) pour la correction de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur l'estimation de l'ERR de décès par cancer du poumon. Les trois méthodes de correction d'erreurs considérées ont permis une réduction notable mais partielle du biais d'atténuation. Un avantage semble exister pour la méthode de simulation extrapolation (SIMEX) dans notre contexte. Néanmoins, si cette méthode est facile à comprendre, sa mise en œuvre exige beaucoup de temps d'exécution.

Les trois méthodes de correction fonctionnelles considérées présentent des limites. Elles sont toutes très sensibles aux caractéristiques des erreurs de mesure. Ainsi, elles peuvent être optimales pour certains types d'erreur et non optimales pour d'autres. La méthode SIMEX apporte la meilleure correction dans notre contexte (analyses principales : correction des erreurs estimées dans la cohorte de référence) même si la correction du biais peut être très imparfaite, voire entraîner une sur-correction de l'ERR quand les caractéristiques des erreurs de mesure sont mal évaluées (analyses de sensibilité). Elle pose par ailleurs des problèmes intrinsèques liés au choix des paramètres internes à la méthode (choix de la valeur maximale du facteur d'augmentation de la variance des erreurs, nombre de données supplémentaires générées et choix de la fonction d'extrapolation). Dans notre étude, ces paramètres ont été déterminés sur la base de la littérature [8, 67, 135]. Cependant, les différents calculs effectués au cours de nos travaux ont montré l'influence de ces paramètres sur les résultats obtenus. La sensibilité de la méthode SIMEX au choix de ces paramètres mériterait d'être explorée plus en détail dans de futurs travaux de recherche. De tels travaux méthodologiques devraient permettre de mieux définir les conditions d'application de la méthode SIMEX et peut-être d'aboutir à des recommandations d'utilisation qui font actuellement défaut.

Au cours de nos travaux, la correction des erreurs de mesure par les méthodes structurelles a été discutée. Avec l'aide du Professeur Chantal Guihenneuc-Jouyaux, l'implémentation pratique de l'approche bayésienne a été étudiée mais n'a pas été mise en œuvre pour la correction de l'effet pour la correction de l'effet des erreurs de mesure dans notre étude, du fait de problèmes de convergence rencontrés avec la régression de Poisson et du très long temps d'exécution constaté (plus de neuf heures par simulation soit plus de 9000 heures par scénario). Les problèmes de convergence rencontrés par l'approche bayésienne avec la régression de Poisson avec des taux de référence interne utilisée pour l'estimation de l'ERR dans notre étude ne sont pas retrouvés dans les modèles en ERR avec des taux de

référence externe. Nous espérons que de futurs travaux de recherche sur cette approche seront mis en place sur la base du programme de calcul que nous avons développé.

Malgré de grands progrès dans la méthodologie concernant la correction de l'effet des erreurs de mesure de l'exposition, les méthodes actuellement développées dans littérature ont été peu utilisées en pratique. En plus des raisons évoquées dans la section 3 du chapitre 4 pour expliquer la réticence à adopter les méthodes de correction (l'exigence de la connaissance des caractéristiques des erreurs de mesure, l'absence d'information sur la robustesse ou la performance de la plupart des méthodes de correction publiées), le manque de logiciels disponibles pour les mettre en œuvre y contribue également.

Perspectives

A très court terme, les trois méthodes de correction d'erreurs considérées seront appliquées aux données réelles de la cohorte française des mineurs d'uranium, afin de fournir des estimations de l'ERR pour 100 WLM prenant en compte l'effet des erreurs de mesure.

À moyen terme, une comparaison des méthodes de correction fonctionnelles et structurelles pourra être réalisée. Pour cela, le programme mis en place pour l'approche bayésienne devra être validé, et les trois méthodes de correction considérées dans cette thèse devront être adaptées à des modèles en ERR avec taux de référence externe. Il serait aussi intéressant d'explorer plus avant les limites des méthodes de correction, et en particulier leur sensibilité aux valeurs des paramètres internes, dans le but d'en faire des outils plus fiables de mieux en déterminer les domaines d'application.

A plus long terme, les erreurs quantifiées pour les expositions aux LLR et aux rayonnements gamma pourront être prises en compte dans les analyses des risques associés à ces expositions. Chacune des trois expositions radiologiques présentes dans les mines d'uranium (RDP, LLR et gamma) contribuant aux doses aux organes, les erreurs associées à chacune d'entre elles devront être prises en compte dans l'estimation des erreurs associées

aux doses. Ces erreurs pourront aussi être prises en compte dans les analyses sur la future cohorte conjointe des mineurs d'uranium du projet EUROCAN Miners (Voir Annexe 5). Ce projet, mis en place en particulier par l'IRSN, vise à regrouper les cohortes de mineurs d'uranium français, tchèque et allemande, ainsi que trois cohortes canadiennes. La prise en compte des erreurs ne pourra pas être appliquée d'emblée puisqu'il faudra d'abord caractériser les erreurs de mesure spécifiques à chacune des cohortes impliquées dans le projet. Néanmoins, le travail réalisé au cours de cette thèse devrait représenter une base utile et une source d'informations précieuse pour les partenaires de ce projet.

De manière plus large, il serait aussi intéressant que ce travail soit étendu à d'autres cohortes de travailleurs (cohortes des travailleurs du nucléaire exposés en contamination interne ou externe), à des cohortes de patients traités par radiothérapie (interne ou externe) ou même encore à diverses études épidémiologiques couvrant d'autres domaines (épidémiologie nutritionnelle, environnementale,...).

Conclusion

A ce jour, la littérature scientifique ne présente pas de consensus sur la méthodologie idéale pour la prise en compte des erreurs de mesure sur la variable d'exposition. Ce mémoire présente un travail de recherche en plusieurs étapes sur la prise en compte des erreurs de mesure de l'exposition associant la détermination des caractéristiques des erreurs, l'étude de l'impact de ces erreurs et la correction de leur effet. Il met en évidence l'importance de la prise en compte de l'impact des erreurs de mesure de l'exposition au RDP sur l'estimation du risque de décès par cancer du poumon dans les études épidémiologiques chez les mineurs d'uranium.

Ce travail présente un intérêt direct en santé publique et en radioprotection. En effet, à l'heure actuelle, la Commission Internationale de Protection Radiologique évalue le risque sur la vie entière associé au radon sur la base des résultats issus des études épidémiologiques de

mineurs [6, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**]. Ainsi, la production de valeurs d'ERR corrigées des erreurs de mesure du RDP devrait permettre une réelle amélioration du système de protection contre les effets de l'exposition au radon.

Ce travail présente un intérêt méthodologique. Les calculs effectués ont mis en évidence un biais d'atténuation dans les modèles en ERR dans le cadre d'une régression de Poisson, ce qui n'avait pas été exploré jusque-là. Notre étude de simulation a permis d'évaluer la performance de plusieurs méthodes pour la correction de ce biais et a illustré la grande sensibilité de ces méthodes aux caractéristiques des erreurs de mesure et aux valeurs des paramètres internes à ces méthodes. S'il a permis d'identifier la méthode de correction la plus adaptée à la cohorte française des mineurs d'uranium, ce travail milite pour un approfondissement de l'analyse des limites de ces méthodes et une meilleure détermination de leurs conditions d'application.

Nous espérons que ce mémoire contribuera à la sensibilisation des chercheurs au problème des erreurs de mesure en épidémiologie, à l'amélioration des connaissances sur les méthodes de correction de ces erreurs et au développement de leur utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) 2006 report. (2009) Annex E Sources-to-effects assessment for radon in homes and workplaces. New York: United Nations.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1988) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Manmade Fibres and Radon. France: International Agency for research on Cancer.
3. Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI. (1999) Health Effects of Exposure to Radon. Washington, DC: National Academy Press, Report.
4. Lubin J. H., Boice Jr. J. D., Edling C., Hornung R. W., Howe G. R., Kunz E., Kusiak R. A., Morrison H. I., Radford E. P., Samet J. M., Tirmarche M., Woodward A., Xiang Y. S., and Pierce D. A. (1994) Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 underground miners studies. Vol. NIH Publication No. 94-3644. Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
5. Darby S., Hill D., Auvinen A., Barros-Dios J. M., Baysson H., Bochicchio F., Deo H., Falk R., Forastiere F., Hakama M., Heid I., Kreienbrock L., Kreuzer M., Lagarde F., Mäkeläinen I., Muirhead C., Oberaigner W., Pershagen G., Ruano-Ravina A., Ruosteenoja E., Schaffrath Rosario A., Tirmarche M., Tomásek L., Whitley E., Wichmann H. E., Doll R. (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal*; 330(29):223-227.
6. International Commission on Radiological Protection (1993) Protection against radon 222 at home. A report task group of atomic radiations. Sources and effects of ionizing radiations. ICRP Publication 65, *Annals of the ICRP*; 23(2).
7. Tirmarche M., Harrison J. D., Laurier D., Paquet F., Blanchardon E., Marsh J. W. (2010) Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115, *Annals of the ICRP*; 40(1-64).
8. Carroll R. J., Ruppert D., Stefanski L. A. and Crainiceanu C. M. (2006) *Measurement Error in Nonlinear Models: A Modern Perspective*. Chapman & Hall, CRC Press: Boca Raton, FL.
9. Cochran W. G. (1968) Errors of measurement in statistics. *Technometrics*; 10:637–665.

10. Armstrong B. G. (1990) The effects of measurement errors on relative risk regressions. *American Journal of Epidemiology*; 132:1176-1184.
11. Fuller W. A. (1987) *Measurement Error Models*. Wiley, New York.
12. Schafer D. W. and Gilbert E. S. (2006) Some Statistical implications of dose uncertainty in radiation dose–response analyses. *Radiation Research*; 166:303-312.
13. Stürmer T., Thürigen D., Spiegelman D., Blettner M. and Brenner H. (2002) The performance of methods for correcting measurement error in case-control studies. *Epidemiology*; 13:507–516.
14. Bender R., Augustin T. and Blettner M. (2005) Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine*; 24:1713–1723.
15. Guolo A. and Brazzale A. R. (2008) A simulation-based comparison of techniques to correct for measurement error in matched case–control studies. *Statistics in Medicine*; 27:3755–3775.
16. Vacquier B. (2008) *Analyse de la mortalité dans la cohorte française des mineurs d’uranium*. Rapport de thèse Université Paris-Sud XI.
17. Nusinovici S., Vacquier B., Leuraud K., Metz-Flamant C., Caer-Lorho S., Acker A. and Laurier D. (2010) Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946–1999. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*; 36:373–383.
18. Vacquier B., Caer S., Rogel A., Feurprier M., Tirmarche M., Luccioni C., Quesne B., Acker A., Laurier D. (2008) Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occupational and Environmental Medicine*; 65(9):597-604.
19. Amabile JC., Leuraud K., Vacquier B., Caer-Lorho S., Acker A., and Laurier D. (2009) Multi-factorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Physics*; 97(6):613– 621.
20. Leuraud K., Billon S., Bergot D., Tirmarche M., Caer S., Quesne B. and Laurier D. (2007) Lung cancer risk, exposure to radon and smoking in case-control study of French uranium miners. *Health Physics*; 92(4):371-378.
21. Laurier D., Tirmarche M., Mitton N., Valenty M., Richard P., Poveda S., Gelas J. M. et Quesne B. (2004) An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *European Journal of Epidemiology*; 19(2):139-146.

22. Rogel A., Laurier D., Tirmarche M., Quesne B. (2002) Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *Journal of Radiological Protection*; 22(3A):A101-106.
23. Tirmarche M., Raphalen A., Allin F., Chameaud J., Bredon P. (1993) Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *British Journal of Cancer*; 67(5):1090-1097.
24. Bigot F., Lemarchand L., Lebrun G., Chalons B. (2009) La Radioprotection en milieu hospitalier. <http://www.utc.fr/tsibh/public/tsibh/09/projet/groupe4/index.html>.
25. Université d'Angers (2011) Les effets biologiques des rayonnements ionisants. <http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/5RayonIONISANT/Cours4/1Cours4.htm>
26. Groupe évaluation des risques professionnels (2010) Evaluation du risque lié aux rayonnements ionisants. <http://www.ast74.fr/prevention/theme-evaluation+des+risques/id-74-rayonnement-ionisant>.
27. Nickoloff E. L., Feng Z. L., Dutta A. K., James C. (2008) Radiation Dose Descriptors: BERT, COD, DAP, and Other Strange Creatures. *RadioGraphics*; 28:1439–1450.
28. Hall P., Granath F., Lundell M., Olsson K., Holm L. E. (1999) Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiation Research*; 152(2):190-195.
29. Brenner D. J., Doll R., Goodhead D. T., Hall E. J., Land C. E., Little J. B. (2003) Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 100(24):13761-13766.
30. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H. K., Kitaoka T., and Shore R. E. (2007) Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiation Research*; 168(4):404-408.
31. De la Vaissière C., Laberrigue-Frolow J. et Sacquin Y. (2007) Le radon : un agent cancérogène. http://www.laradioactivite.com/fr/site/pages/Risques_Radon.htm
32. Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII. (2006) Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, DC: National Academy Press, Report.
33. Villeneuve P. J., Morrison H. I., Lane R. (2007) Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Physics*; 92(2):157-169.

34. Schubauer-Berigan M. K., Daniels R. D., Pinkerton L. E. (2009) Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *American Journal of Epidemiology*; 169(6):718-730.
35. Tomasek L., Placek V. (1999) Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. *Radiation Research*; 152(6 Suppl):S59-63.
36. Tomasek L., Zarska H. (2004) Lung cancer risk among Czech tin and uranium miners-comparison of lifetime detriment. *Neoplasma*; 51(4):255-260.
37. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M., Schnelzer M., Tschense A. (2006) Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *British Journal of Cancer*; 95(9):1280-1287.
38. Bergdahl I. A., Jonsson H., Eriksson K., Damber L., Jarvholm B. (2010) Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon. *Occupational and Environmental Medicine*; 67(8):513-518.
39. Jonsson H., Bergdahl I. A., Akerblom G., Eriksson K., Andersson K., Kagstrom L., Järholm B. and Damber L. (2010) Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden. *Occupational and Environmental Medicine*; 67(8):519-525.
40. Leuraud K., Schnelzer M., Tomasek L., Hunter N., Timarche M., Grosche B., Kreuzer M. and Laurier D. (2011) Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiation Research*; 176(3):375-387.
41. Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M., Mitton N. and Laurier D. (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiation Research*; 169:125-137.
42. World Health Organization (2009) WHO handbook on indoor radon: a public health perspective, Edited by Hajo Zeeb, and Ferid Shannoun.
43. Laurier D., Valenty M., Tirmarche M. (2001) Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health physics*; 81(3):272-288.
44. Tomasek L. (2004) Leukemia among uranium miners—late effects of exposure to uranium dust? *Health Physics*; 86(4):426–427.
45. Möhner M., Gellissen J., Marsh J. W., Gregoratto D. (2010) Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Physics*; 99(3):314-321.

46. Raaschou-Nielsen O., Andersen C. E., Andersen H. P., Gravesen P., Lind M., Schuz J. and Ulbak K. (2008) Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology*; 9(4):536-543.
47. Lefebvre V. (2005) Médecine de l'atome. L'histoire de la santé au travail au CEA et à la COGEMA. Paris, Le Cherche Midi/Public Histoire.
48. CEA (1985) L'industrie minière française de l'uranium. Commissariat à l'énergie atomique.
49. Zettwoog P-R. (1981) Radiation hazards in mining: Control, Measurement, and Medical Aspects. State of the art of the art of the alpha individual dosimetry in France. Manuel Gomez ed. International Conference Golden CO (USA).
50. Pradel J. (1981) Compte-Rendu de la réunion des 10 et 11 août 1981 sur la détermination des doses à affecter aux agents de 1946 à 1955 dans le cadre de l'étude épidémiologique. Note CEA/IPSN/DPr/STEP/81-2699.
51. Bernhard S., Pradel J., Tirmarche M., Zettwoog P. (1992) Bilan et enseignement de la radioprotection dans les mines d'uranium depuis 45 ans (1948-1992). *Revue Générale Nucléaire* ; 6:491-7.
52. Bernard P. M. et Lapointe C. (2003) Mesures statistiques en épidémiologie Presses de l'Université du Québec, Sainte-Foy, Québec Canada.
53. Cornillon P. A., Matzner-Løber E. (2007) Régression : Théorie et applications Springer-Verlag France, Paris.
54. Buonaccorsi J. P. (1996) Measurement Error in the Response in the General Linear Model. *Journal of the American Statistical Association*; 9:633-642.
55. Buzas J. S., Tosteson T. D. and Stefanski L. A. (2003) Measurement error. Institute of Statistics Mimeo Series No. 2544.
56. Little R. J. A. and Rubin D. B. (1987) Statistical analysis with missing data. New York, Wiley.
57. Muirhead C. R. (2008) Exposure assessment: implications for epidemiological studies of ionizing radiation. *Radiation Protection Dosimetry*; 132:134–138.
58. Heidenreich W. F., Luebeck E. G. and Moolgavkar S. H. (2004) Effects of exposure uncertainties in the TSCE model, and application to the Colorado miners data. *Radiation Research*; 161:72–81.
59. Richardson S. and Gilks W. R. (1993b) Conditional independence models for epidemiological studies with covariate measurement error, *Statistics in Medicine*; 12:1703-1722.

60. Reeves G. K., Cox D. R., Darby S. C. and Whitley E. (1998) Some aspects of measurement error in explanatory variables for continuous and binary regression models. *Statistics in Medicine*; 17:2157-2177.
61. Küchenhoff H., Bender R. and Langner I. (2007) Effect of Berkson measurement error on parameter estimates in Cox regression models. *Lifetime Data Analysis*; 13(2):261-272.
62. Clayton D. G. (1992) Models for the analysis of cohort and case-control studies with inaccurately measured exposures. In: Dwyer J. H., Feinlieb M., Lippert P. and H. Hoffmeister (Eds), *Statistical Models for Longitudinal Studies on Health*. New York: Oxford University Press.
63. Fung K. Y. and Krewski D. (1999) On measurement error adjustment methods in Poisson regression. *Environmetrics*; 10:213-224.
64. McCullagh P. and Nelder J. A. (1989). *Generalized Linear Models*, Second Edition. Chapman and Hall, London.
65. Rosner B., Willet W. C. and Spiegelman D. (1989) Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within-person measurement error. *Statistics in Medicine*; 8:1050–1070.
66. Stefanski L. A. and Carroll R. J. (1985) Covariate measurement error in logistic regression. *Annals of Statistics*; 13:1335-1351.
67. Stefanski L. A. (1985) The effects of measurement error on parameter estimation. *Biometrika*; 72:583-592.
68. Tosteson T. D., Stefanski L. A. and Schafer D. W. (1989) A measurement error model for binary and ordinal regression. *Statistics in Medicine*; 8:1139-1147.
69. Hied I. M. (2002) *Measurement Error in Exposure Assessment: An Error Model and its Impact on Studies on Lung Cancer and Residential Radon Exposure in Germany* Thesis report Ludwig-Maximilians-Universität München.
70. Kim H. M., Yutaka Y. and Burstyn I. (2006) Attenuation in Risk Estimates in Logistic and Cox Proportional-Hazards Models due to Group-Based Exposure Assessment Strategy. *Annals of Occupational Hygiene*; 50(6):623–635.
71. Breslow N. E. and Day N. E. (1987) *Statistical methods in cancer research. vol II - The design and analysis of cohort studies*. IARC Scientific Publications 82.
72. Cox D. R. (1975) Partial Likelihood. *Biometrika*; 62:269-276.
73. Andersen P. K. and Gill R. D. (1982) Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *Annals Statistics*; 10(4):1100-1120.

74. Bouyer J., Hémon D., Cordier S., Derriennic F., Stücker I., Stengel B. et Clavel J. (1995) *Epidémiologie : Principes et méthodes quantitatives*. Paris, INSERM.
75. Prentice R. L. (1982) Covariate measurement error and parameter estimation in a failure time regression model. *Biometrika*; 69:331–342.
76. Hu P., Tsiatis A. A. and Davidian M. (1998) Estimating the parameters in the Cox model when covariate variables are measured with error. *Biometrics*; 54:1407–1419.
77. Hu C. and Lin D. Y. (2002) Cox regression with covariate measurement error. *The Scandinavian Journal of Statistics*; 29:637-655.
78. Nakamura T. (1992) Proportional hazards model with covariates subject to measurement error. *Biometrics*; 48:829–838.
79. Nelder J. A. and Wedderburn R.W. (1972). Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society Series A*; 135: 370–384.
80. Preston D. L., Lubin J. H., Pierce D. A. and McConney M. E. (1993) *EPICURE- Risk Regression and Data Analysis Software Manual*. Hirossoft International: Seattle.
81. Viel J. F. (1994) Poisson regression in epidemiology. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*; 42(1):79-87.
82. Richardson D. B. (2008) A Simple Approach for Fitting Linear Relative Rate Models in SAS. *American Journal of Epidemiology*; 168:1333-1338.
83. Seeber G. U. H. (1998) Poisson regression. In: Armitage P., Colton T., editors. *Encyclopedia of biostatistics*. 2nd ed. London: John Wiley & Sons; p. 3404-3412.
84. Shin H., Ramsay T., Krewski D. and Zielinski J. M. (2005) The effect of censoring on cancer risk estimates based on the Canadian National Dose Registry of occupational radiation exposure. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*; 15:398–406.
85. Lubin J. H., Boice J. D. and Samet J. M. (1998) Errors in exposure assessment, statistical power and the interpretation of residential radon studies. *Radiation Research*; 144:329-341.
86. Guo J.Q. and Li T. (2002) Poisson regression models with errors-in-variables: implication and treatment. *Journal of Statistical Planning and Inference*; 104:391–401.
87. Bennett J., Little M. P. and Richardson S. (2004) Flexible dose-response models for Japanese atomic bomb survivor data: Bayesian estimation and prediction of cancer risk. *Radiation and Environmental Biophysics*; 43:233–245.

88. Zucker, D. M. (2005). A pseudo partial likelihood method for semi-parametric survival regression with covariate errors. *Journal of the American Statistical Association*; 100:1264-1277.
89. Rosner B., Willett W. C. and Spiegelman D. (1989) Correction of logistic regression relative risk estimates for systematic within-person measurement error. *Statistics in Medicine*; 8:1051–1069.
90. Spiegelman D., Zhao B. and Kim J. (2005) Correlated errors in biased surrogates: study designs and methods for measurement error correction. *Statistics in Medicine*; 24:1657–1682.
91. Cook J. R. and Stefanski L. A. (1994) Simulation–Extrapolation Estimation in Parametric Measurement Error Models. *Journal of the American Statistical Association*; 89:1314–1328.
92. Simonetto A. (2009) Estimation procedure for latent variable models with psychological traits. Thesis report Università Degli Studi Di Milano – Bicocca.
93. Schafer D. and Purdy K. (1996) Likelihood analysis for errors-in-variables regression with replicate measurements. *Biometrika*; 83:813-824.
94. Küchenhoff H. and Carroll R. J. (1997) Segmented regression with errors in predictors: semi-parametric and parametric methods. *Statistics in Medicine*; 16:169-188.
95. Tanner M. A. (1993) *Tools for Statistical Inference: Methods for the Exploration of Posterior Distributions and Likelihood Functions*, second ed. New York: springer-verlag.
96. Geyer C. J. and Thompson E. A. (1995) Annealing Markov chain Monte Carlo with applications to ancestral inference. *Journal of the American Statistical Association*; 90:909–920.
97. Richardson S. and Gilks W.R. (1993a) A bayesian approach to measurement error problems in epidemiology using conditional independence models. *American Journal of Epidemiology*; 138:430-442.
98. Gilks W. R., Richardson S., and Spiegelhalter D. J. (ed.) (1995) *Markov chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall, New York.
99. Marin J-M. et Robert C. (2007) *Bayesian Core : A Pratical Approach to Computational Bayesian Statistics*. New York: Springer-Verlag.

100. Hornung R. W. (2001) Health effects in underground uranium miners. *Occupational Medicine*; 16(2):331-344.
101. Joint Committee for Guides in Metrology. (2008) Evaluation of measurement data- Guide to the expression of uncertainty in measurement. First edition; http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf.
102. Pradel J. and Zettwoog P. (1984) Hier et maintenant : la radioprotection dans les mines d'uranium. *Revue Générale Nucléaire*; 1:38-57.
103. Pineau J. F. (1986) Routine use of cellulose nitrate films for the dosimetry of underground miners in France. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D Nuclear Tracks*; 12:725-729.
104. Pineau J. F. (1986) La dosimétrie individuelle intégrée dans les mines d'uranium et son impact sur les méthodes de prévention. *Radioprotection*; 17(2):133-136.
105. Bernhard S., Kraemer G., and Zettwoog P. (1991) La radioprotection dans les mines et usines de minerai d'uranium françaises. *Radioprotection*; 26(2):329-349.
106. Rannou A., Barthe J., Aubert B., Brégeon B., Champlong J., Colson P., Espagnan M., Herbaut Y., Thevenin J. C. et Valero M. (1998) État de l'art des techniques de dosimétrie individuelle et analyse des besoins. *Radioprotection*; 33(4):405-433.
107. Heid I. M., Küchenhoff H., Wellmann J., Gerken M., Kreienbrock L., and Wichmann H. E. (2002) On the potential of measurement error to induce differential bias on odds ratio estimates: an example from radon epidemiology. *Statistics in Medicine*; 21:3261– 3278.
108. Ku H. (1966) Notes on the Use of Propagation of Error Formulas. *Journal of research of the National Bureau of Standards. C, Engineering and instrumentation*; 70(4):263-273.
109. Giroud C., Dumontet M., Vassault A., Braconnier F. and Féraud G. A. (2007) Recommendations for expressing uncertainty of measurement of quantitative results in laboratory medicine. *Annales de Biologie Clinique*; 65:185-200.
110. Schiager K. J., Borak T. B. and Johnson J. A. (1981) Radiation monitoring for uranium miners: evaluation and optimization. ALARA Inc. Final report on Contract N° .J0295026 with US Dept. of Interior, Bureau of Mines, 9 Sep; 79-9 Oct 81.
111. Makepeace C.E. and Stocker H. (1979) Statistical Interpretation of a Frequency of Monitoring Program Designed for the Protection of Underground Uranium Miners from Overexposure to Radon Daughters, in *International Symposium on*

- Occupational Radiation Exposure, Nuclear Fuel Cycle Facilities, IAEA-SM-242, Intern. Atomic Energy Agency, Vienna.
112. Swent L. W. (1981) Personal communication, Radiation Subcommittee, Mining and Milling Committee, Atomic Industrial Forum, Washington, DC, July 22.
 113. Bouyer J. (1995) Méthodes statistiques Médecine-Biologie. Paris, ESTEM.
 114. Duport P. (1994) Radiation protection in uranium mining: two challenges. *Radiation Protection Dosimetry*; 53(1-4):13–19.
 115. Gilbert E. S., Fix J. J. and Baumgartner W. V. (1995) An Approach to Evaluating Bias and Uncertainty in Estimates of External Dose Obtained from Personal Dosimeters. *Health Physics*; 70:336–345.
 116. Brady W. J. and Nelson A. G. (1985) Radiac Instruments and film badges used at atmospheric nuclear tests. Technical report. United States Washington: Defense Nuclear Agency, NTIS# ADA163137.
 117. International Commission on Radiological Protection (1977) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication No. 26, *Annals of the ICRP*; Vol. I, No. 3.
 118. Allodji S. R., Leuraud K., Bernhard S., Henry S., Bénichou J. and Laurier D. (2011) Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners' cohort. (En révision dans la revue *Journal of Radiological Protection*).
 119. Lorenz E. (1944) Radioactivity and Lung Cancer, a Critical Review of Lung Cancer in the Miners of Schneeberg and Joachimsthal. *Journal of the National Cancer Institute*; 5(1):1-15.
 120. Chadwick J. R. (1982) La Crouzille, top uranium procedure in France. *World Mining*; June, 36-43.
 121. SENES Consultants. (1989) Uncertainty in exposure of underground miners to radon daughters and the effect of uncertainty on risk estimates. Report to the Atomic Energy Control Board of Canada. SENES Consultants Limited, Ontario.
 122. Piechowski J. W., Le Gac J., Brenot J., Nenot J. C. and Zettwoog P. (1981) Exposure to short-lived radon daughters: comparison of individual and ambient monitoring in a French uranium mine In *Radiation hazards in Mining*. International Conference Golden (Co, USA), Manuel Gomez Ed. 539-548.

123. Mallick B., Hoffman F. O. and Carroll R. J. (2002) Semiparametric regression modeling with mixtures of Berkson and classical error, with application to fallout from the Nevada test site. *Biometrics*; 58:13–20.
124. Vaeth M., Skovlund E. (2004) A simple approach to power and sample size calculations in logistic regression and Cox regression models. *Statistics in Medicine*; 23:1781–1792.
125. Mooney C. (1995) Conveying truth with the artificial: using simulated data to teach statistics in social sciences. *International Conference on Social Informatics Journal*; 1(7):1–5.
126. Hodgson T., Burke M. (2000) On simulation and the teaching of statistics. *Teaching Statistics*; 22:91–96.
127. Thiébaud A. (2004) Etude et développement de méthodes pour l'analyse de données nutritionnelles recueillies dans le cadre d'enquêtes prospectives : application à la relation entre apport lipidique et cancer du sein. Rapport de thèse Université Paris-Sud XI.
128. Li Y., Guolo A., Hoffman O. F. and Carroll R. J. (2007) Shared uncertainty in measurement error problems, with application to Nevada test site fallout data. *Biometrics*; 63:1226-1236.
129. Allodji S. R., Leuraud K., Thiébaud A.C.M., Henry S., Laurier D. and Bénichou J. (2011) Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French uranium miners' cohort. (En révision avancée dans la revue *Radiation and Environmental Biophysics*).
130. Burton A., Altman D. G., Royston P., and Holder H. R. (2006) The design of simulation studies in medical statistics. *Statistics in Medicine*; 25:4279–4292.
131. SAS Institute Inc. (2003) SAS OnlineDoc 9.1.2. Cary, NC: SAS Institute Inc.
132. Zeger S. L., Thomas D., Dominici F., Samet J. M., Schwartz J., Dockery D. and Cohen A. (2000) Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environmental Health Perspectives*; 108:419–426.
133. Zheng J. and Frey C. (2005) Quantitative analysis of variability and uncertainty with known measurement error: methodology and case study. *Risk Analysis*; 25:663–675.
134. Jurek A. M., Maldonado G., Greenland S., Church T. R. (2006) Exposure-measurement error is frequently ignored when interpreting epidemiologic study results. *European Journal of Epidemiology*; 21(12):871–876.

135. Rummel D. (2006) Correction for covariate measurement error in nonparametric regression. Thesis report Ludwig-Maximilians-Universität München.
136. Guolo A. (2008) Robust techniques for measurement error correction: a review. *Statistical Methods in Medical Research*; 17:555–580.
137. Stram D. O., Langholz B., Huberman M. and Thomas D. C. (1999) Correcting for exposure measurement error in a reanalysis of lung cancer mortality for the Colorado plateau uranium miners cohort. *Health Physics*; 77:265–275.
138. Rage E., Vacquier B., Blanchardon E., Allodji S. R., Marsh J., Caër-Lorho S., Acker A., Laurier D. (2011) Risk of Lung Cancer Mortality in Relation to Lung Doses among French Uranium Miners: Follow-Up 1956—1999. *Radiation Research* 2011 Dec 29 In-Press.

ANNEXES

Annexe 1 : Publications (articles issus du travail de thèse)

Title

ASSESSMENT OF UNCERTAINTY ASSOCIATED WITH MEASURING EXPOSURE TO RADON AND DECAY PRODUCTS IN THE FRENCH URANIUM MINERS COHORT

Authors

Rodrigue S. Allodji¹, Klervi Leuraud¹, Sylvain Bernhard⁴, Stéphane Henry², Jacques Bénichou³ and Dominique Laurier¹

Affiliations

¹ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

² AREVA NC, 33 rue Lafayette, 75442 Paris cedex 09, France

³ Unité Inserm 657 and CHU de Rouen, Unité de Biostatistique, 1 rue de Germont 76031 Rouen cedex, France

⁴ Algade, BP 46, 87250 Bessines-sur-Gartempe, France

Corresponding author

Rodrigue S. Allodji

e-mail: rodrigue.allodji@irsn.fr

Tel: 33 1 58 35 83 49 / Fax: 33 1 58 35 95 36

Running title

Uncertainty in assessing radon and decay products exposure among uranium miners

ASSESSMENT OF UNCERTAINTY ASSOCIATED WITH MEASURING EXPOSURE TO RADON AND DECAY PRODUCTS IN THE FRENCH URANIUM MINERS COHORT

Rodrigue S. Allodji¹, Klervi Leuraud¹, Sylvain Bernhard⁴, Stéphane Henry², Jacques Bénichou³ and Dominique Laurier¹

¹ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

² Medical Council Areva Group, Paris, France

³ Department of Biostatistics and INSERM U657, University of Rouen Medical School and Rouen University Hospital, France

⁴ Algade, Bessines-sur-Gartempe, France

Abstract: The reliability of exposure data directly affects the reliability of the risk estimates derived from epidemiological studies. Measurement uncertainty must be known and understood before it can be corrected. The literature on occupational exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products reveals only few epidemiological studies in which uncertainty has been accounted for explicitly. This work examined the sources, nature, distribution, and magnitude of uncertainty of the exposure of French uranium miners to radon (^{222}Rn) and its decay products. We estimated the total size of uncertainty for this exposure with the root sum square (RSS) method, which may be an alternative when repeated measures are not available. As a result, we identified six main sources of uncertainty. The total size of uncertainty decreased from about 47% in the period 1956-1974 to 10% after 1982, illustrating the improvement of the radiological monitoring system over time.

Key words: uranium mines, radon and decay products, uncertainty, epidemiology

1. INTRODUCTION

Epidemiological studies have helped to establish that different types of exposure to ionizing radiation (IR) increase the risk of cancer in humans. The risk varies for different kinds of exposure (internal or external), different levels of exposure and exposure rates, and in various circumstances (occupational, medical, environmental, or accidental) (UNSCEAR 2006 report, BEIR VI 1999 report, BEIR VII 2006 report, Preston et al 2003). These studies must rely on high quality exposure data to quantify the exposure-response relations between IR and adverse health effects. This is an essential and critical issue, because the reliability of exposure data directly affects the reliability of the risk estimates derived from these studies (Muirhead 2008).

Among populations occupationally exposed to IR, cohorts of miners — of uranium, fluorspar, iron, and tin — have made it possible to investigate the health risks associated with radon exposure (Shiquan et al 1993, Rogel et al 2002, Rericha et al 2006, Villeneuve et al 2007, Tomasek et al 2008, Schubauer-Berigan et al 2009, Vacquier et al 2009, Wakeford 2009, Walsh et al. 2010, Kreuzer et al 2010). The French cohort of uranium miners serves as an important source of information about the lung cancer risk associated with exposure to low levels of radon (^{222}Rn) and its decay products (RDP) (Tomasek et al 2008, Vacquier et al 2009). Compared with other cohorts of miners, the French cohort is characterized by low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period (Vacquier et al 2009). Various methods have been used in different mining countries to estimate exposure to RDP (^{218}Po , ^{214}Po , ^{212}Po , ^{212}Bi and ^{222}Rn), they have improved considerably over time.

The recorded exposure values in all miners' studies are associated with uncertainty, the nature of which varies with the measurement method. The potential effect of this uncertainty on risk assessment depends on its nature (Muirhead 2008). Various statistical methods have been proposed to correct for the effect of uncertainty in risk assessments. Implementation of

these procedures requires relatively detailed knowledge of uncertainty (Heid et al 2002, Carroll et al 2006).

With only a few exceptions (Schiager et al 1981, Stram et al 1999, Heidenreich et al 2004, Bender et al 2005, Küchenhoff et al 2007), the numerous analyses of miners have not considered uncertainty in exposure estimates (Shiquan et al 1993, Rogel et al 2002, Rericha et al 2006, Grosche et al 2006, Tomasek et al 2006, 2008, Villeneuve et al 2007, Schubauer-Berigan et al 2009, Vacquier et al 2008, 2009, Walsh et al 2010, Kreuzer et al 2010, Schnelzer et al 2010, van Dillen et al 2010, Lane et al 2010, Leuraud et al 2011). Stram et al (1999) used techniques (modelling and imputation) to re-examine RDP exposure estimates for the Colorado Plateau cohort. This approach reduced the variability of exposures, which may have adverse consequences on risk estimates.

Heidenreich et al (2004) also investigated uncertainty in the Colorado plateau cohort. In the German cohort of uranium miners, Bender et al (2005) and Küchenhoff et al (2007) also examined the effects of uncertainty, but they considered cumulative RDP exposure estimates only and not uncertainty associated with yearly exposure. Heidenreich et al (2004), Bender et al (2005), and Küchenhoff et al (2007) had no actual information about the magnitude of uncertainty and thus assumed arbitrary values. The actual size of uncertainty is thus unknown. Only Schiager et al (1981) in their report on radiation monitoring of US uranium miners estimated total relative standard uncertainty based on various radiation monitoring methods. They had identified the main sources of uncertainty in estimating exposures, examined the magnitude of each source of uncertainty, and estimated the overall magnitude of uncertainty for US uranium miners, before 1981.

Considering the differences between the radiation monitoring methods used in US uranium mines and those used in France, this study of uncertainty in our cohort appears essential. The aim of our study was to assess uncertainty associated to yearly exposures to

RDP in Working Level Months (WLM). Our approach had four major steps: to review the uranium extraction process, the mining conditions and the radiation monitoring methods of French uranium mines over time; to identify and examine the main sources of uncertainty over time; to estimate the overall magnitude of uncertainty, and finally to characterize the structure of uncertainty, i.e., its nature and the shape of its distribution.

This work is a preliminary step toward taking uncertainty into account in the risk models for this cohort and in assessing their impact on the exposure-risk relations.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 The French uranium mines

The uranium industry in France developed in the aftermath of the Second World War. Prospecting for uranium began in 1946. Thereafter, the CEA (French Atomic Energy Commission) – COGEMA (French General Company of Nuclear Materials, called AREVA NC today) group operated most mining sites in France (Vacquier *et al* 2009). The French uranium miners cohort was defined from CEA and COGEMA administrative files. The last uranium mine in France closed in 1999.

2.1.1 Mining and extraction in French uranium mines

The mining cycle consists of four main phases: drilling, blasting, mucking, and roof control. Mining and extraction and the conditions of their performance in French uranium mines changed profoundly over time (Table 1). Initially, once the ore body was identified, a shaft up to 300 m deep was sunk in the vicinity of the ore veins, and crosscuts were driven horizontally to the veins at various levels, usually around 100-200 m long (Chadwick 1982). Similar tunnels, known as drifts, were driven along the ore veins from the crosscut. This “rise cut and fill” method was used to extract the ore after blasting and to fill the space remaining with waste rock and cement (Chadwick 1982). This type of mining exposed miners to

relatively high levels of ^{222}Rn gas and γ rays because they worked in small dead-end galleries (Chadwick 1982). The initial period, between 1947 and 1955, was characterized by manual work, a dusty atmosphere, and hard physical labour. Beginning in 1956, drilling under water injection became widespread in French mines, and forced ventilation was generalized for radiation protection purposes. Beginning in 1978, mechanization led to marked changes in miners' working conditions, alleviating in particular the physical arduousness of the labour (Vacquier et al 2009). The “descending cut” method had already begun to replace the previous “rise cut and fill” method. Uranium ore extraction now started from the surface to the depths of the uranium ore. This “descending cut” method built wide tunnels that permitted the circulation of trucks and other gear for collecting ore. This type of mining, and especially the use of trucks and other equipment, exposed miners to relatively high levels of long-lived radionuclides from uranium ore dust. This equipment generated large quantities of dust particles, pushed through the tunnels by the powerful ventilation systems that had been installed (Jammet and Pradel 1955, Pradel and Zettwoog 1984) to help evacuate ^{222}Rn gas. They significantly reduced the mean level of RDP exposure in French uranium mines.

2.1.2 Assessment of radon (^{222}Rn) and its decay products (RDP) exposure

Radiological protection measures and radiological measurements were introduced as early as 1956 in the French mines. This monitoring consisted of assessing exposure to RDP, long-lived radionuclides and external gamma rays, by either indirect or direct measurements. Exposure assessment methods changed over time, as shown in Figure 1 and Table 1 (Bernhard et al 1991). Each IR exposure was registered in the miner's file as an individual annual exposure. This paper focuses on RDP exposure.

Figure 1 shows three periods that must be distinguished according to the method of RDP exposure assessment. Individual annual exposure for the first period (1946–1955) was reconstructed retrospectively in 1981 by a group of experts, based on historical environmental

measurements in the mines and on information about the place and period of job for each miner (Bernhard et al 1991, Tirmarche et al 1993). From 1956 to 1982, RDP exposure for each miner was routinely recorded monthly on the basis of weekly measurements of ambient radon gas concentrations (C_{Rn}) by place and by job, with scintillation flasks developed by Beneix-Fuhrman and Pradel (Pradel and Zettwoog 1984, Pineau 1986). An equilibrium factor was applied to estimate the potential alpha energy concentration (PAEC) of RDP from gas measurements. The equilibrium factor (F) was defined as the ratio of the PAEC for the actual mixture of radon decay products to that which would apply at radioactive equilibrium. Estimates of each miner's annual exposure $P_p(T)$ are based on the combination of the PAEC and records of working time T, according to the following product:

$$P_p(T) = \text{PAEC} \times T$$

in h. $J.m^{-3}$ in $J.m^{-3}$ working time in hours (h)

where PAEC is obtained as:

$$\text{PAEC} = C_{Rn} \times F \times 5.5 \times 10^{-9}$$

in $J.m^{-3}$ in $Bq.m^{-3}$ (equilibrium factor) (potential α energy
at equilibrium per Bq of ^{222}Rn , in $J.Bq^{-1}$)

The year 1983 saw the introduction of a new dosimeter device, called the integrated system of individual dosimetry (ISID), developed after ten years of experimentation (Zettwoog 1981, Pineau 1986). Each miner carried this device to measure direct PAEC and individual radon exposure monthly. RDP exposure was expressed in WLM, 1 $mJ.h.m^{-3}$ being equivalent to 0.28 WLM.

2.2 Sources and magnitude of uncertainty for assessing of RDP exposure

The quality of the recorded exposure values varied because it depended on the measurement method used. The types of uncertainty thus also varied and required different investigations. We identified the main sources of uncertainty in the estimation of RDP exposure considered and estimated the magnitude of the relative uncertainty due to each factor based on the literature review, annual reports of radiological monitoring of French uranium mines and expert advice. In particular, the results by Zettwoog (1981), Schiager et al (1981) and the UNSCEAR 2006 report contributed greatly to our work. We have transposed some of their results when the methods used for assessing exposures in French mines were the same as in the US. When there were differences, we have adjusted these results according to the available information (annual reports of radiological and expert advice). Experts specialized in radiation monitoring (Algade) and those responsible for uranium exploitation in France (AREVA) participated in discussing and determining the relative uncertainty estimates for each of RDP exposure.

2.3 Overall size of uncertainty for RDP exposure

The law of propagation of uncertainty allowed us to determine the combined relative standard uncertainty (δ_U) associated to RDP exposure, using the root sum square (RSS) method. This method is derived by analogy from the statistical calculation that would be used to estimate the variance of a product of independent random variables. For K individual relative uncertainties, then $\delta_U = [\delta_1^2 + \delta_2^2 + \dots + \delta_K^2]^{1/2}$, as long as the K individual relative uncertainties are independent (Ku 1966, Abramowitz et al 1972, Schiager et al 1981, UNSCEAR 2006 report, Giroud et al 2007). In our case, the size (δ) of each individual source of relative uncertainty has been estimated, and the combined relative uncertainty size was then calculated as the square root of the sum of the squares of each individual relative uncertainty.

2.4 Nature and shape of uncertainty in RDP exposure

According to the “Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement” (BIPM 2008), there are two kinds of uncertainty evaluation – Type A and Type B. Type A refers to an evaluation of uncertainty by the statistical analysis of series of observations. In contrast, Type B refers to an evaluation of uncertainty by means other than the statistical analysis of series of observations. Type B evaluation of uncertainty may be done from experience on the measurement process, scientific judgment, or published data. The latter approach is the one used in our work and all uncertainties have been determined by Type B evaluation.

Variability arises from heterogeneity across people, places or time, whereas uncertainty represents a lack of knowledge about factors affecting exposure. It was also useful to separate all sources of uncertainty into two categories as follows: unshared (non-systematic) uncertainty in which uncertainty is considered as “random”, and shared (systematic) uncertainty, in which uncertainty consists in a systematic bias that is the same for all individuals in a specific group or time period (Gilbert et al 1995).

Two natures of uncertainty model are often considered in statistical epidemiology literature (Muirhead 2008). Classical uncertainty occurs when the recorded exposures, noted W , are independently distributed around the ‘true’ values, X . This uncertainty generally occurs when a quantity is directly measured with an imprecise measurement device. For example, the use of the individual dosimeter referred to as an ISID system typically induces classical uncertainty. Less intuitive at first glance is the Berkson uncertainty. This occurs if a groups’ observation is assigned to each individual of the group, but the value for individuals would differ within each group (Heid et al 2002). In this situation, the ‘true’ exposures are independently distributed around the values assigned on the basis of the exposure assessment. For example, exposure estimates based on the monitoring of ambient air typically involve Berkson uncertainty. In practice, uncertainty in exposure estimates may arise from a

combination of classical and Berkson uncertainty and are rarely of pure Berkson or pure classical nature (Heid et al 2002, Muirhead 2008).

Various examples have been described in detail in the review of radiation epidemiology by Muirhead (2008), the report of a US National Cancer Institute workshop (Ron et al 1999), and in a special issue of *Radiation Research*, published in July 2006 with an introduction by Simon et al. These authors all suggest that the potential impact of uncertainty must be considered on a case-by-case basis. Indeed, the characteristics (nature, size, structure, and distribution) of uncertainty strongly influence the effects of uncertainty.

The difference between measured exposure and true exposure is described by mathematical formulas that are the most important assumption underlying all methods dealing with uncertainty. In general, the assumptions of uncertainty model are a particular source of concern in terms of correcting uncertainty. The additive uncertainty model has been widely discussed and applied (Carroll et al 2006, Ron et al 1999, Fuller et al 1987, Lubin et al 1998). Less work has been done on the multiplicative uncertainty model, which is appropriate for many types of exposure encountered in radiation epidemiology (Lubin et al 1998, Bender et al 2005, Küchenhoff et al 2007). These mathematical formulations are summarized as follows (Carroll et al 2006):

$X = W \times U$; with W and U independent for a multiplicative model in Berkson uncertainty

and $W = X \times U$; with X and U for a multiplicative model in classical uncertainty,

where W is measured exposure and X is true exposure (always unknown) and U is uncertainty.

3. RESULTS

3.1 Sources of uncertainty in relation to RDP exposure

Six primary sources contributing to the overall uncertainty in RDP exposure have been identified, namely: 1) natural variations of air-borne radon gas concentrations; 2) precision of the measurement device; 3) approximation of the equilibrium factor; 4) human error; 5) estimation of working time; and 6) record-keeping and data writing. The effects of some of these factors depend greatly on the dosimetric method used for exposure assessment, as described in Table 1. Table 2 presents the values retained after consultation with experts and a literature review. Four periods after 1955 were differentiated, reflecting major changes in radiological monitoring.

3.1.1 Natural variations of air-borne radon gas concentrations

The concentration of radon gas in uranium mines is not constant over time and fluctuates sharply. Individual or occasional measurements of samples of radon gas in uranium mines are thus very unreliable. It has been reported that uncertainty due to fluctuations in mine atmospheres between routine measurements are around 30.0% (UNSCEAR 2006 report, Schiager et al 1981). This value comes from a statistical analysis performed by Makepeace and Stocker in 1979 on ambient samples from Canadian mines (Schiager et al 1981). Ambient samples were used in French uranium mines. Thus, we have characterized this source of uncertainty as shared uncertainty for RDP exposure among miners exposed before 1982. We have also assumed that uncertainty due to the fluctuation of RDP concentrations was also around 30.0%, mainly from 1956 to 1974. From 1975 to 1982, the number of measurements doubled. We thus decided to divide the value of uncertainty due to these fluctuations by $\sqrt{2}$ for this period. Beginning in 1983, the ISID system was used to measure continuous individual RDP exposure. Uncertainty due to the variations of air-borne radon concentrations was accordingly no longer a problem.

3.1.2 Precision of the measurement device

Many methods have been used to decrease uncertainty in ambient sampling measurements that use scintillation flasks (UNSCEAR 2006 report, Schiager et al 1981). None of these methods reports uncertainty greater than 20.0% (Schiager et al 1981). We thus assumed that uncertainty due to the precision of the measurement device was around 20.0% for scintillation flasks across all periods from 1956 through 1982. Zettwoog (1981) reported that uncertainty due to the precision of the measurement device with the ISID system was less than 10.0%. Uncertainty associated to the precision of the measurement device was characterized as shared uncertainty for RDP exposure among miners exposed before 1982.

3.1.3 Approximation of the equilibrium factor (F)

Beginning in 1956, forced ventilation was generalized in French mines for radiation protection purposes. The value of F depends on the ventilation rate and tends to decrease with ventilation and air exchange. In French uranium mines between 1956 and 1982, several thousand ambient gas measurements per year were performed. In order to estimate F, several hundreds direct measurements of PAEC per year were also performed. Respective average F values of 22% and 19% were retained for the periods 1956-1977 and 1978-1982 (Zettwoog 1981). From 1983 onwards, personal dosimeters (SIDI) have permitted to measure both concentration of radon gas and PAEC, allowing to derive F. The average F estimated in 1983 was 17% (Zettwoog 1981). Comparing F values for the periods 1956-1977 and 1978-1982 with that for the year 1983, we estimated that uncertainty associated to the choice of F was 29.4% for the period 1956-1977 and 11.8% for 1978-1982. Uncertainty associated to the determination of F was characterized as shared uncertainty for RDP exposure among miners exposed before 1982. With direct PAE measurements of RDP part of the ISID system since 1983, an equilibrium factor was no longer needed from 1983 onwards (Zettwoog 1981, Pineau 1986).

3.1.4 Human error (Operator responsible for air samples)

Unintentional mistakes made by radiological protection operators during measurements also contribute to the overall uncertainty in the determination of RDP exposure. The magnitude of human error depends on the number of manual operations performed by the operator. This source of uncertainty can be reduced by proper training of technicians and maintenance of instruments. They are more difficult to assess and control than instrument uncertainty. Based on the literature, in particular the value reported by Schiager et al (1981) for uranium mines in the US (UNSCEAR 2006 report) and on our interviews with experts, uncertainty associated with human error was estimated to be equal to 2.0% for the 1956-1982 period. We assumed that the level of radiation protection training of French technicians was at least equivalent to that of US technicians. Uncertainty associated to operator responsible for ambient measurements has been characterized as shared uncertainty for RDP exposure among miners exposed before 1982. For 1983-1999, again, continuous air pumping with the ISID system has eliminated operator error.

3.1.5 Estimation of working time

Estimation of working time is crucial for the computation of individual exposure based on PAEC. In most cases, the time spent in various locations by miners is closely related to the type of job or the mining phase or both. Radiological protection operators checked the time spent by each miner in each location or phase. Based on the literature and our interviews with experts, uncertainty due to inaccurate working time was estimated to be 4.0% for RDP exposure before 1978. This value was borrowed from Schiager et al (1981), as similar procedures were used in the US and in France to verify the time spent by each uranium miner in each location. The introduction of mechanization in the mines in 1978 caused some difficulties in the organization of IR monitoring, especially in the estimation of working time and in actual knowledge of the miner's work location. These problems might have increased uncertainty compared to the periods just before mechanization. Therefore, we considered that

the size of this uncertainty could have doubled. Uncertainty associated to inaccurate working time has been characterized as unshared uncertainty among the entire cohort. After 1983, individual exposure was estimated directly and continuously, and there were no further uncertainty related to estimates of working time.

3.1.6 Record-keeping and data writing

We have assumed that the probability of inaccurate writing of location, WLM, or working time was the same from 1956 through 1982. Schiager et al (1981) estimated uncertainty due to inaccurate writing of these indicators at around 1.5%. Based on similar arrangements for writing of location, WLM, or working time, we thus assumed this same value. After 1983, only location and WLM required writing, and we estimated uncertainty due to writing error at around 1%. We characterized this source of uncertainty as shared uncertainty among the entire cohort.

From 1956 through 1962, the dosimetric data were recorded each year on individual hand-written forms listing the miner's name. From 1963 to 1971, one annual mechanized form listed the data for each miner, classified according to mining division and site. From 1972 to 1978, a magnetic tape listed the annual individual dosimetric data. Starting in 1979, these have been collected annually on floppy disks. Although the methods for storing exposure data have improved significantly over the decades, these changes have not affected the miners' RDP exposure. Even the paper files are still in good condition.

3.2 Estimation of the overall magnitude of uncertainty in RDP exposure

From the magnitude of the various sources of uncertainty over time, we have computed the overall size of uncertainty in RDP exposure according to the RSS method. The overall uncertainty for RDP exposure was 46.8% for the period 1956-1974, 41.7% for 1975-1977, 32.6% for 1978-1982, and 10.1% for 1983–1999 (Table 2).

3.3 The nature and shape of uncertainty in measuring RDP exposure

Table 3 summarizes the characteristics of uncertainty associated with RDP exposure in French uranium mines. Theoretical considerations and information available about the measurement process (Figure 1 and Table 1) made it possible to distinguish periods for which uncertainty associated with RDP exposure was mainly of Berkson or of classical nature. Indeed, in the French uranium mines, uncertainty associated with RDP exposure from a retrospective reconstruction for the period 1946-1955 and from ambient measurements of radon in mines for the period 1956-1982, was of Berkson nature. Whereas, the use of the individual dosimeter referred to as an ISID system typically, induces classical uncertainty associated with RDP exposure for the period 1983-1999.

The additive uncertainty is mainly assumed to be normally distributed. However, the skewed distribution of RDP exposure data may create problems in applying the usual additive uncertainty models that assume normal distribution. In such cases, multiplicative uncertainty models that assume log-normally distributed uncertainty are frequently used. RDP exposure in our population study presented asymmetric distributions tending towards log-normal; based on this information, we have assumed multiplicative uncertainty models with log-normal distributions.

The mathematical formulations linking measured exposure (W), true exposure (X) and uncertainty (U) are presented in table 3, for the Berkson uncertainty model for the period 1946-1982 and for the classical uncertainty model for the period 1983-1999 (Carroll et al 2006).

4. DISCUSSION

We characterized uncertainty associated to RDP French uranium miners based on a literature review, annual reports of radiological monitoring and expert advice. We defined four different periods after 1955 reflecting major changes in radiological monitoring. Six

main sources of uncertainty for RDP exposure among French uranium miners were identified. For each period, the nature, shape and overall magnitude of uncertainty was estimated. The total size of uncertainty decreased over time from about 47% in the period 1956-1974 to 10% after 1982.

4.1 Exposure to ionizing radiation among French uranium miners

In 1944, E. Lorenz, describing the diseases of uranium miners in Schneeberg Germany and Joachimstal Czechoslovakia, first reported an association between their exposure to high concentrations of dust and radon and the induction of lung cancer. Based on this initial study and bearing in mind the absence of recommended exposure limits by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) at that time, the CEA attempted to provide the best possible monitoring of French miners' IR exposure. Monitoring at that time consisted of estimates of radioactivity levels in the French uranium mines. France was the first country to organize such monitoring (Pradel and Zettwoog 1984, Pineau 1986, Zettwoog 1981, Chadwick 1982). The primary reasons for radiation protection monitoring were to reduce IR exposures to levels as low as reasonably achievable and to ensure that no individuals received an exposure exceeding the maximum individual exposure limit. The design of IR monitoring programs was then and is now intended to meet three objectives: (1) to detect and avoid unnecessary exposure, (2) to determine total exposure and risks with reasonable confidence, and (3) to verify compliance with established legal limits (Schiager et al 1981). The radiological monitoring of French miners consisted in assessing the exposure of each miner in real time, based on indirect or direct measures for RDP, long-lived radionuclides, and external gamma rays exposures. These measurements necessarily included uncertainty, which can affect our knowledge of the miners' actual exposure level. This paper focused on uncertainty in RDP exposure.

4.2 Uncertainty in measuring RDP exposure of French uranium miners

For an 8-month period (October 1978 to May 1979) Piechowski et al (1981) compared individual and ambient monitoring of RDP exposure in a French uranium mine. This analysis found that ambient monitoring minimized RDP exposure values and that only individual monitoring showed that RDP exposure exceeded the ICRP limits. The authors also suspected that the natural variations of air-borne radon gas concentrations, highly linked to the equilibrium factor, and working time to be the main cause of the differences observed (Piechowski et al 1981). Our work presents all of the main sources of uncertainty in RDP exposure values, including those identified by Piechowski et al (1981). In the literature, only the report by Schiager et al (1981) covered uncertainty in RDP exposure (UNSCEAR 2006 report). We identified all of the same major sources of uncertainty associated with this type of exposure as they did. They, however, omitted uncertainty due to the choice of an equilibrium factor, because RDP exposure among US uranium miners was based on direct PAEC measurement.

4.3 Estimation of the overall size of uncertainty

The method generally used to evaluate the total uncertainty (δ_{ME}) is the repeated measures approach (Carroll et al 2006, Heid et al 2002). If there are duplicate measurements, W_1 and W_2 , and \bar{W} is their mean, it is assumed that the total uncertainty can be calculated as follows:

$$\delta_{ME} = 100 \times (W_1 - W_2) / \bar{W}.$$

Repeated measures are not available in the occupational radiation exposure studies on which this paper focuses. It was therefore necessary to estimate total uncertainty by other methods (Carroll et al 2006). In our case, the RSS method was applied to estimate the total uncertainty (δ_{ME}) in RDP exposure. This method computes the total relative uncertainty as the sum of the individual relative uncertainty (Abramowitz et al 1972, Schiager et al 1981, Giroud et al 2007). The different sources of uncertainty were identified and their size was quantified, but it

was not possible to assess specific associations linking the different sources of uncertainty. The RSS method therefore appeared as a fairly feasible and adapted approach in this context. This method has already been used for similar applications by different authors in various fields of research (UNSCEAR 2006 report, Giroud et al 2007, Zhukovsky et al 2011). However, when the assumption about the independence of individual sources of uncertainty is not valid, covariance terms must be added to the estimation of uncertainty. In our case, we have assumed the independence of the individual sources of uncertainty. This assumption of independence may be discussed, as some factors may appear to be associated (for example, the operator in charge of air samples also verified the miners' working time, which may raise questions about the independence of uncertainty sources). However, as measurement processes were different for each factor, our assumption of independence is reasonable. The RSS method is dependent on the availability of information about methods of measuring exposure, so that the non-identification of a major source of uncertainty may have a large influence on the overall size of the uncertainty. Nevertheless, we think that our approach was complete enough to allow us not to miss any important source of uncertainty. For some periods, the magnitude of uncertainty may be largely influenced by assumptions that were taken based on the annual reports of radiological monitoring and expert advice in the field of mines radiation protection.

Our results show that the magnitude of uncertainty was high, especially during the early decades (1956–1974), with estimated uncertainty about 47.0%. These results provide information about the degree of reliability of RDP exposure measured in the early decades. In US uranium miners, Schiager et al (1981) found a range from 37.0% to 41.0% for the total size of the RDP uncertainty (UNSCEAR 2006 report). After 1974, the doubling of the number of annual ambient measurements reduced the magnitude of uncertainty.

Our estimates of the overall uncertainty may appear low in regard to the multiples sources of uncertainty. Nevertheless, the following four points should be considered: 1) The assessed uncertainties in relation to exposure will, for many individuals, could substantially be smaller than uncertainty associated with individual estimates of dose. 2) Our results are very coherent to other estimates calculated in other countries (US, Canada) for the same periods (UNSCEAR 2006 report). 3) Our results were obtained through close collaboration with experts of radiological monitoring in the French uranium mines. 4) Estimates of the size of uncertainty relate only to the period after 1955 (i.e., after the implementation of radiation protection measures in the French uranium mines). The relatively small uncertainty estimates may be partly explained by the good quality of the measurement devices and of the radiological monitoring system. Indeed, considerable efforts have been made to decrease levels of RDP exposure among French uranium miners over time and have substantially succeeded. These efforts included improving mining and extraction conditions, establishing radiological monitoring, and providing better exposure assessment. Our results show that, in addition to decreasing the level of RDP exposure, these efforts have also helped to reduce the overall magnitude of uncertainty in relation to RDP exposure.

Another method has been used in the literature to assess the size of uncertainty. Bender et al (2005), Küchenhoff et al (2007) and Heidenreich et al (2004) assumed that total RDP exposure variance in the presence of uncertainty amounts to 150% of RDP exposure variance without uncertainty. So, the RDP exposure variance was bigger by 50%, as a result of this assumption. Based on this assumption, uncertainty values obtained by this method were higher than those obtained with the RSS method, respectively 139.6% to 59.2% versus 46.8% to 10.1%. The RSS method appears to be less arbitrary, more able to take into account the different sources of information available regarding uranium extraction in France, and allows reflecting varying magnitude of uncertainty over time.

4.4 Nature and shape of uncertainty in measuring RDP exposures

We have determined the characteristics of uncertainty in RDP exposure, based on theoretical considerations and information about the measurement processes used in French uranium mines. Some sources of uncertainty were shared and some sources of uncertainty were unshared (non-systematic). For instance, sources of uncertainty associated to RDP exposure were classified as follows: natural variation of airborne radon gas concentrations, precision of the measurement device, approximation of equilibrium factor, operator in charge of air samples were shared MEs among all miners exposed before 1982, and uncertainty associated to the estimation of working time was unshared uncertainty among all miners exposed before 1982. Therefore, the overall uncertainty estimated for each period appeared to be a mixture between shared and unshared uncertainty. The assertion that uncertainty for RDP exposure from ambient monitoring is pure Berkson uncertainty is debatable. Indeed, the overall uncertainty associated to RDP exposure before 1983 include some sources that are subject to classical uncertainty (e.g., working time by each worker). Thus, uncertainty associated with RDP exposure from ambient monitoring may arise from a combination of Berkson and classical uncertainty for the same time periods (Muirhead 2008), but we considered that the relative contribution of Berkson uncertainty was much higher than that of classical uncertainty. This observation may prove essential if the proportion of classical uncertainty is very high, because classical and Berkson uncertainty have different effects (Carroll et al 2006, Mallick et al 2002).

For the years 1946 to 1955, measurements were not available, and exposures were retrospectively reconstructed by an expert group. Because of the likelihood of significant uncertainty correlation, it was not possible to determine all the characteristics of uncertainty for this period.

4.5 Impact and correction of uncertainty in epidemiological studies of IR exposure

Many epidemiological investigations of IR exposures have estimated uncertainty for individual study subjects and then assessed the exposure-response relation. However, large uncertainty in exposure estimates can bias the estimated risk coefficient and may also distort the shape of the exposure-response function (Armstrong 1990, Gilbert et al 1995, Ron et al 1999, Heid et al 2002, Mallick et al 2002, Heidenreich et al 2004, Bender et al 2005, Carroll et al 2006, Küchenhoff et al 2007, Muirhead 2008, Pierce et al 2008). Pierce et al (2008), studying A-bomb survivor data, argued that the assumption that uncertainty was typically in the range of 35.0–50.0% resulted in a downward bias of approximately 10.0–15.0% in radiation risk estimates (Armstrong 1990).

Previous analyses on the French cohort of uranium miners showed that the period of exposure was a major modifier of the exposure risk relationship. The estimated excess relative risk (ERR) of death from lung cancer associated to RDP exposure was ten times higher after 1955 (ERR per 100 WLM = 2.09; standard error 0.68) than before 1956 (ERR per 100 WLM = 0.21; standard error 0.22) (Vacquier et al 2009). Most of this difference may be explained by the major change in exposure assessment between these two periods. Indeed, RDP exposure before 1956 was reconstructed retrospectively more than 25 years later by a group of experts (Tirmarche et al 1993). The magnitude of uncertainty before 1956 is expected to be much higher than that estimated uncertainty in the present article for the period after 1956. Furthermore, some level of systematic bias leading to an overestimation of RDP exposure before 1956 cannot be ruled off.

Uncertainty can have far greater consequences on radiation risk estimates when the exposure or exposure rate is low. Thus, it is essential both to understand uncertainty and to take them into account in evaluating the effects of low-level exposures and low exposure rates. Although many authors have discussed correction methods (Carroll et al 2006, Heid et al 2002, Ron et al 1999, Gilbert et al 1995, Mallick et al 2002, Pierce et al 2008, Armstrong

1990), their use requires knowledge of the characteristics of uncertainty (i.e., nature, distribution, and magnitude). Epidemiological studies of occupational exposures provide a very valuable support to the development of the radiation protection system (Wakeford 2009). Clearly, uranium miner studies have provided standard risk estimates for RDP-induced lung cancer. Nevertheless, up to now, the literature on occupational RDP exposure reveals only few epidemiological studies in which uncertainty has been accounted for explicitly. The present work provides the basis for a quantification of the relationship between RDP exposure and lung cancer risk among French uranium exposed after 1956, taking into account the impact of ME.

5. CONCLUSION

The French uranium miners cohort is characterized by very low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period (Vacquier et al 2009). Measurements of RDP exposure included uncertainty. This work helped to improve knowledge of the sources, nature, distribution, and magnitude of uncertainty in RDP exposure in the French uranium miners cohort. It is a preliminary step in assessing the impact of uncertainty on the RDP exposure-risk relation and in accounting for uncertainty in the risk models. The application of correction methods for uncertainty should provide more reliable estimates of RDP-associated lung cancer in the near future.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partly supported by AREVA NC, in the framework of a bilateral IRSN AREVA-NC agreement. The authors are grateful to Margot Tirmarche and Estelle Rage from IRSN and Yves Vauzelle from Algade for their crucial contribution to this work.

REFERENCES

- Abramowitz M. and Stegun I. A. (Eds.) 1972 Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables, 9th printing. New York: Dover, p.14
- Armstrong B. G. 1990 The effects of measurement errors on relative risk regressions. *American Journal of Epidemiology*; 132:1176-1184
- Bender R., Augustin T. and Blettner M. 2005 Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Stat. Med.* 24:1713–1723
- Bernhard S., Kraemer G. and Zettwoog P. 1991 La radioprotection dans les mines et usines de minerai d'uranium françaises *Radioprotection* 26:329-349
- Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI. 1999 *Health Effects of Exposure to Radon*. Washington, DC: National Academy Press, Report
- Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII. 2006 *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Washington, DC: National Academy Press, Report
- BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML. 2008 Evaluation of measurement data-- *Guide to the expression of uncertainty in measurement*, First edition. http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf
- Carroll R. J., Ruppert D., Stefanski L. A. and Crainiceanu C. M. 2006 *Measurement Error in Nonlinear Models*, Second Edition; London: Chapman and Hall
- Chadwick J. R. 1982 La Crouzille, top uranium procedure in France. *World Mining*, June, 36-43
- Gilbert E. S., Fix J. J. and Baumgartner W. V. 1995 An Approach to Evaluating Bias and Uncertainty in Estimates of External Dose Obtained from Personal Dosimeters. *Health Phys.* 70:336–345

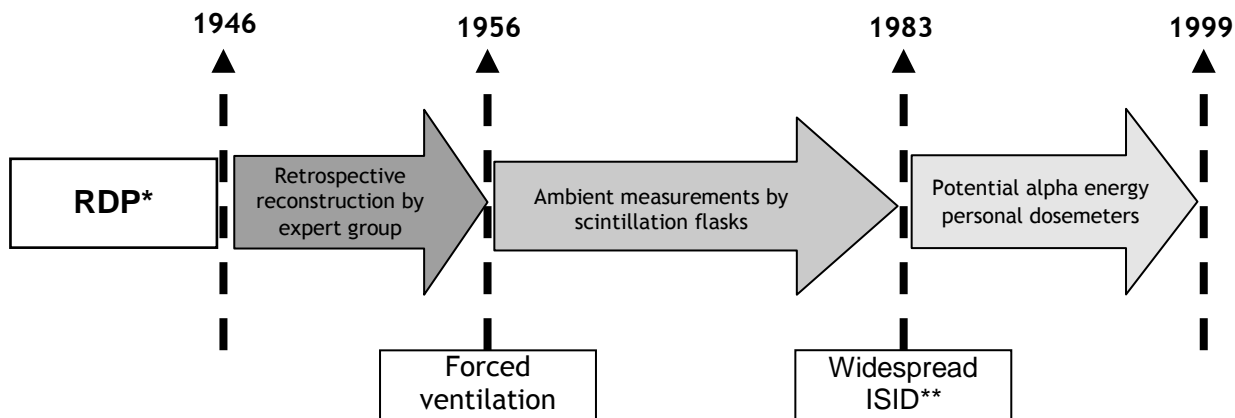
- Giroud C., Dumontet M., Vassault A., Braconnier F. and Férard G. A. 2007 Recommendations for expressing uncertainty of measurement of quantitative results in laboratory medicine, *Ann. Biol. Clin.* 65:185-200
- Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M., Schnelzer M. and Tschense A. 2006 Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br. J. Cancer.* 95:1280-1287
- Fuller W. A. 1987 *Measurement Error Models*. Wiley, New York
- Heid I. M., Küchenhoff H., Wellmann J., Gerken M., Kreienbrock L. and Wichmann H. E. 2002 On the potential of measurement error to induce differential bias on odds ratio estimates: an example from radon epidemiology. *Stat. Med.* 21:3261–3278
- Heidenreich W. F., Luebeck E. G. and Moolgavkar S. H. 2004 Effects of exposure uncertainties in the TSCE model, and application to the Colorado miners data. *Radiat. Res.* 161:72–81
- Jammet H. and Pradel J. 1955 Le problème du radon dans les mines d'uranium. *Rapport CEA* n° 396
- Kreuzer M., Grosche B., Schnelzer M., Tschense A., Dufey F. and Walsh L. 2010 Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat. Environ. Biophys.* 49:177-185
- Ku H. 1966 Notes on the Use of Propagation of Error Formulas, J Research of National Bureau of Standards-C. *Engineering and Instrumentation.* 70:263-273
- Küchenhoff H., Bender R. and Langner I. 2007 Effect of Berkson measurement error on parameter estimates in Cox regression models. *Lifetime Data Anal.* 13(2):261-272
- Lane R. S. D., Frost S. E., Howe G. R. and Zablotska L. B. 2010 Mortality (1950–1999) and Cancer Incidence (1969–1999) in the Cohort of Eldorado Uranium Workers. *Radiat Res.* 174:773-785

- Leuraud K., Schnelzer M., Tomasek L., Hunter N., Timarche M., Grosche B., Kreuzer M. and Laurier D. 2011 Radon, Smoking and Lung Cancer Risk: Results of a Joint Analysis of Three European Case-Control Studies Among Uranium Miners. *Radiat. Res.* 176:375-387
- Lorenz E. 1944 Radioactivity and Lung Cancer, a Critical Review of Lung Cancer in the Miners of Schneeberg and Joachimsthal. *J. Natl. Cancer Instit.* 5:1-15
- Lubin J. H., Boice J. D., Jr. and Samet J. M. 1998 Errors in exposure assessment, statistical power and the interpretation of residential radon studies. *Radiat. Res.* 144:329-341
- Mallick B., Hoffman F. O. and Carroll R. J. 2002 Semiparametric regression modeling with mixtures of Berkson and classical error, with application to fallout from the Nevada test site. *Biometrics* 58:13–20
- Muirhead C. R. 2008 Exposure assessment: implications for epidemiological studies of ionizing radiation. *Radiat. Prot. Dosim.* 132:134–138
- Piechowski J. W., Le Gac J., Brenot J., Nenot J. C. and Zettwoog P. 1981 Exposure to short-lived radon daughters: comparison of individual and ambient monitoring in a French uranium mine. *Radiation hazards in Mining*. International Conference Golden (Co, USA), Manuel Gomez Ed. p539-548
- Pierce D. A., Væth M. and Cologne J. B. 2008 Allowance for Random Dose Estimation Errors in Atomic Bomb Survivors Studies: A Revision. *Radiat. Res.* 170:118–126
- Pineau J. F. 1986 Routine use of cellulose nitrate films for the dosimetry of underground miners in France. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part D Nuclear Tracks* 12:725-729
- Pineau J. F. 1986 La dosimétrie individuelle intégrée dans les mines d'uranium et son impact sur les méthodes de prévention. *Radioprotection* 17:133-136
- Pradel J. and Zettwoog P. 1984 Hier et maintenant : la radioprotection dans les mines d'uranium. *Rev. Gén. Nucl.* 1:38-57

- Preston D. L., Shimizu Y., Pierce D. A., Suyama A. and Mabuchi K. 2003 Studies of Mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat. Res.* 160:381-407
- Rericha V., Kulich M., Rericha R., Shore D. L. and Sandler D. P. 2006 Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ. Health Perspect.* 114(6):818-22
- Rogel A., Laurier D., Tirmarche M., and Quesne B. 2002 Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J. Radiol. Prot.* 22:A101–A106
- Ron E. and Hoffman F. O. (eds). 1999 Uncertainties in Radiation Dosimetry and Their Impact on Dose–Response Analyses. *National Cancer Institute: National Institutes of Health Publication*
- Schiager K. J., Borak T. B. and Johnson J. A. 1981 *Radiation monitoring for uranium miners: evaluation and optimization*. ALARA Inc. Final report on Contract N°.J0295026
- Shiquan S., Li Suyun Liyun et al. 1993 Radioepidemiological studies on the occupational exposure of workers in nuclear industry of China. *China Sciences*, Technical Report CNIC-00778
- Simon S. L., Bouville A., Kleinerman R. and Ron E. 2006 Dosimetry for epidemiological studies: learning from the past, looking to the future. *Radiat. Res.* 166:313–318
- Schnelzer M., Hammer G. P., Kreuzer M., Tschense A. and Grosche B. 2010 Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study. *Health Phys.* 98:20-28
- Schubauer-Berigan M. K., Daniels R. D. and Pinkerton L. E. 2009 Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *Am. J. Epidemiol.* 169:718-730

- Stram D. O., Langholz B., Huberman M. and Thomas D. C. 1999 Correcting for exposure measurement error in a reanalysis of lung cancer mortality for the Colorado plateau uranium miners cohort. *Health Phys.* 77:265-275
- Tirmarche M., Raphalen A., Allin F., Chameaud J., Bredon P. 1993 Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *British Journal of Cancer.* 67:1090-1097
- Tomasek L. and Malatova I. 2006 Leukaemia and lymphoma among Czech uranium miners. *Med. Radiol. Radiat. Safety.* 51:74-79
- Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M., Mitton N. and Laurier D. 2008 Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat. Res.* 169:125-137
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) 2006 report. 2009 Annex E Sources-to-effects assessment for radon in homes and workplaces. New York: United Nations
- Vacquier B., Caer S., Rogel A., Feurprier M., Tirmarche M., Luccioni C., Quesne B., Acker A. and Laurier D. 2008 Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occupational and Environmental Medicine.* 65:597-604
- Vacquier B., Rogel A., Leuraud K., Caër S., Acker A. and Laurier D. 2009 Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: Modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat. Environ. Biophys.* 48:1-9
- van Dillen T., Dekkers F., Bijwaard H., Kreutze M. and Grosche B. 2011 Lung Cancer from Radon: A Two-Stage Model Analysis of the WISMUT Cohort, 1955-1998. *Radiat Res.* 175:119-130

- Villeneuve P. J., Morrison H. I. and Lane R. S. D. 2007 Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys.* 92:157-169
- Wakeford R. 2009 Radiation in the workplace-a review of studies of the risks of occupational exposure to ionising radiation. *J. Radiol. Prot.* 29:A61-79
- Walsh L., Dufey F., Mohner M., Schnelzer M., Tschense A. and Kreuzer M. 2011 Differences in baseline lung cancer mortality between the German uranium miners cohort and the population of the former German Democratic Republic (1960-2003). *Radiat Environ Biophys.* 50:57-66
- Zettwoog P. 1981 State of the art of the art of the alpha individual dosimetry in France. *Radiation hazards in Mining*. International Conference Golden (Co, USA), Manuel Gomez Ed. p321-330
- Zhukovsky M., Onishchenko A., Varaksin A. and Vasilyev A. 2011 The influence of radon measurement errors on the uncertainties of epidemiological case-control studies, *Radiat. Prot. Dosim.* 145:243-247



*Radon and Decay Progeny; **Integrated system of Individual dosimetry

Figure 1: Processes for assessing exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products in French uranium mines

Table 1: Methods and conditions of mining and extraction in French uranium mines and assessment of exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products (RDP)

Periods	1946-1955	1956-1974	1975-1977	1978-1982	1983-1999
Extraction					
Mining method	Rise cut and fill	Rise cut and fill	Rise cut and fill	Descending cut	Descending cut
Type of work	Manual	Manual	Manual	Mechanized	Mechanized
Drilling	Dry / wet	Wet	Wet	Wet	Wet
Ventilation	Natural	Medium	Good	Good	Good
RDP exposure assessment					
Method	Estimated by an expert group	PAEC ^{°°} from ambient measurements and F ⁺	PAEC ^{°°} from ambient measurements and F ⁺	PAEC ^{°°} from ambient measurements and F ⁺	Personal dosimetric system ISID*
Number of measurements	Few measurements in 1954	× time spent At least one per week (>20,000/y)	× time spent Several per week (>40,000/y)	× time spent Several per week (>40,000/y)	Continuous measurements
Measurement device	scintillation flasks	scintillation flasks	scintillation flasks	scintillation flasks	ISID* with ionograph track detector
Mean yearly exposure (WLM [°])	21.3	3.0	1.9	1.4	0.4

[°]Working Level Months; *Integrated system of Individual dosimetry; ^{°°}Potential Alpha Energy Concentration; ⁺Equilibrium Factor

Table 2: Sources and magnitude of uncertainty for exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products (RDP) (%)

Sources	Periods			
	1956-1974	1975-1977	1978-1982	1983-1999
Natural variations of air-borne radon gas concentration	30.0	21.2	21.2	0.0
Precision of the measurement device	20.0	20.0	20.0	10.0
Approximation of equilibrium factor	29.4	29.4	11.8	0.0
Operator in charge of air samples	2.0	2.0	2.0	0.0
Estimation of working time	4.0	4.0	8.0	0.0
Record-keeping and data writing	1.5	1.5	1.5	1.0
Combined relative standard uncertainty*	46.8	41.7	32.6	10.1

*Estimated using the root sum square (RSS) method

Table 3: Nature and shape of uncertainty in assessing exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products of French uranium miners

Periods	1946-1955	1956-1982	1983-1999
Nature	Berkson	Berkson	Classical
Uncertainty model	-	Multiplicative	Multiplicative
Distribution	-	Lognormal	Lognormal
Mathematical formulation	$X = W \times U;$ with $W \perp U$	$X = W \times U;$ with $W \perp U$	$W = X \times U;$ with $X \perp U$

U: uncertainty; W: measured exposure; X: true exposure (always unknown); \perp = independent

Rodrigue S. Allodji, Klervi Leuraud, Anne C. M. Thiébaud, Stéphane Henry, Dominique Laurier, Jacques Bénichou

Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French Uranium Miners' Cohort

Rodrigue S. Allodji (✉), Klervi Leuraud, Dominique Laurier
Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), DRPH, SRBE, Laboratoire
d'épidémiologie, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France.
Tel : +33(0)1 58 35 83 49
Fax : +33(0)1 46 57 03 86;
E-mail: setcheouallodji@yahoo.fr

Anne C. M. Thiébaud, Jacques Bénichou
INSERM, U657, Rouen and Paris, France

Anne C. M. Thiébaud
Institut Pasteur, Unité Pharmaco-épidémiologie et Maladies Infectieuses, Paris, France.

Anne C. M. Thiébaud
Université Versailles Saint-Quentin, EA 4499, Paris, France.

Stéphane Henry
Medical Council Areva Group, Pierrelatte, France.

Jacques Bénichou
Department of Biostatistics, University of Rouen Medical School and Rouen University
Hospital, Rouen, France

Abstract Measurement error (ME) can lead to bias in the analysis of epidemiologic studies. Here a simulation study is described that is based on data from the French Uranium Miners' Cohort and that was conducted to assess the effect of ME on the estimated excess relative risk (ERR) of lung cancer death associated with radon exposure. Starting from a scenario without any ME, data were generated containing successively Berkson or classical ME depending on time periods, to reflect changes in the measurement of exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products over time in this cohort. Results indicate that ME attenuated the level of association with radon exposure, with a negative bias percentage on the order of 60% on the ERR estimate. Sensitivity analyses showed the consequences of specific ME characteristics (type, size, structure, and distribution) on the ERR estimates. In the future, it appears important to correct for ME upon analyzing cohorts such as this one to decrease bias in estimates of the ERR of adverse events associated with exposure to ionizing radiation.

Introduction

In epidemiological studies, it can be difficult or impossible to measure exposure accurately, and investigators must often resort to surrogate measures (Cochran, 1968; Schafer and Gilbert, 2006; Carroll et al., 2006; Muirhead, 2008). The difference between true exposure and its surrogate measure is called measurement error (ME). The presence of ME affecting the covariate in regression models has long been recognized as a source of bias in epidemiologic studies. In general, ME leads to the attenuation of linear regression model parameters toward the null (Cochran, 1968; Fuller, 1987; Armstrong, 1990; Reeves et al., 1998; Schafer and Gilbert, 2006; Carroll et al., 2006). The effect of ME generally tends to attenuate parameters in non-linear models although this is more difficult to predict in that context.

Among populations occupationally exposed to ionizing radiation, cohorts of uranium, fluorspar, iron, and tin miners have been used to investigate the health risks associated with exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products (denoted radon thereafter) (BEIR VI, 1999; BEIR VII, 2006; UNSCEAR Vol I and II, 2009; Villeneuve et al., 2007; Tomasek et al., 2008; Vacquier et al., 2008 and 2009; Kreuzer et al., 2010; Möhner et al., 2010). In these studies, exposure information was often incomplete, and exposure estimates had to rely in part on interpolation, extrapolation, and reconstruction of mining conditions that were present decades earlier, and frequently markedly different from more modern conditions (Muirhead 2008).

Few of the numerous analyses of lung cancer risk in uranium miners have explored ME in estimating radon exposure (Heidenreich et al., 2004; Bender et al., 2005; Küchenhoff et al., 2007). Heidenreich et al. (2004) investigated the impact of ME on the estimated parameters of the two-stage clonal expansion models in the Colorado Plateau uranium miners' cohort. Their results indicated that, if ME is large and can be estimated, the analysis should make use of this information. They also showed that the potential consequences of ME are difficult to predict for the two-stage clonal expansion model and that both attenuation and amplification are possible. Similarly, Küchenhoff et al. (2007) and Bender et al. (2005) conducted a simulation study using baseline data from the German Uranium Miners' Cohort study to investigate the effect of ME in cumulative radon exposure estimates. Küchenhoff et al. (2007) assessed the effect of Berkson ME on parameter estimates in Cox regression models, and Bender et al. (2005) studied the effect of ME in Cox models with exponential,

Weibull, and Gompertz distributions to generate appropriate survival times in simulation studies. These authors reported that ME leads in all cases to attenuation of the true effect for both covariates, shown by negative relative bias values. However, Küchenhoff et al. (2007) did not see a substantial bias in the presence of small ME and in the case of rare diseases.

A specific issue in epidemiological studies of the ionizing radiation (IR) effects is the use of the excess relative risk (ERR) model that is often fitted with Poisson regression. The ERR model offers an important alternative to the exponential rate model (i.e., a multiplicative relative risk model) for cohort studies when an exponential change in disease rates with IR exposure does not conform to observed data (Richardson, 2008). The impact of ME on exposure in the ERR model has not yet been adequately explored. To date, only a few papers have considered this issue (Bennett et al., 2004; Shin et al., 2005; Li et al., 2007). Li et al. (2007) have examined the impact of ME in ERR models in logistic regression only while Shin et al. (2005) have studied this impact in ERR models fitted with Poisson regression by focusing on the specific impact of the dosimeter detection threshold. Bennett et al. (2004) have investigated the impact of ME in similar ERR models also, but their analyses focused exclusively on one specific type of ME (classical additive ME), without considering varied types of ME often encountered in cohort studies. In many instances, ME in exposure may be complex, especially when characteristics of ME vary over time following changes in the process of exposure measurement.

In the present article, the main objective was to investigate the consequences of ME associated with radon exposure on estimates of the ERR of lung cancer death with a simulation study. This approach allowed to completely control ME, and to compare the estimated ERR, with and without ME. Specifically, simulations were used to assess the bias attributable to ME in estimating the ERR of lung cancer mortality and other properties of ERR estimators. To make the simulation study as realistic as possible, data from the French Uranium Miners' Cohort (FUMC) study guided the design of the present simulation experiments (Vacquier et al., 2008 and 2009). Similarly, the detailed characteristics of ME previously analyzed in this cohort were used to determine the ME to be considered in generating radon observed exposure (Allodji et al., 2011). A sensitivity analysis was performed to examine the impact of specific characteristics of ME (type, size, structure and distribution) on the estimated ERR.

Materials and methods

The French Uranium Miners's Cohort and standard Poisson regression analysis

The French Uranium Miners' Cohort

The FUMC study is an important source of information about the lung cancer risk associated with exposure to low levels of radon (Tirmarche et al., 1993; Rogel et al., 2002; Laurier et al., 2004; Tomasek et al., 2008; Vacquier et al., 2008 and 2009). Compared with other cohorts of miners, the FUMC is characterized by very low levels of cumulative exposure received at a low dose rate over a long period. This cohort includes 5,086 men employed as uranium miners for at least one year between 1946 and 1990 by the companies responsible for uranium extraction in France, namely, CEA (French Atomic Energy Commission) and COGEMA (French General Company of Nuclear Materials, called AREVA NC today). The hiring of uranium miners was stopped at the end of 1990 in France but follow-up continued for 10 more years, i.e., until December 31, 1999, at which time the percentage of loss to follow-up was very small (1.2%). Radon exposure was estimated individually for each year of employment of each uranium miner. Earlier reports have described the methods of data collection in detail (Tirmarche et al., 1993; Rogel et al., 2002; Laurier et al., 2004; Vacquier et al., 2008 and 2009). Radon exposure was registered in each miner's file as an individual annual exposure. It was expressed in working level months (WLM). One Working Level Month (WLM) is the cumulative exposure from breathing an atmosphere at a concentration of one working level (WL) for a working month of 170 hours. One WL corresponds to 3,700 Bq, $1.3 \cdot 10^8$ MeV or $20.8 \cdot 10^{-5}$ J per cubic meter of air (Tirmarche et al., 2010). Due to changes in the methods of measurement, the characteristics of ME for radon exposure in the FUMC varied over time. Previous work (Allodji et al., 2011) determined the most plausible characteristics of ME in the FUMC for radon exposure for the years 1956 to 1999, based on literature about uranium mines, annual reports of radiological monitoring of French uranium mines, as well as on information from interviews with experts specialized in radiation monitoring (from the company Alpha Gamma Delta, called Algade) and with those responsible for uranium exploitation in France (from AREVA NC). Annual individual measurements were not available for the first period (1946-1955). Therefore, an expert group had to reconstruct these annual individual exposures retrospectively from

available information characterizing the type and duration of work of each miner and the characteristics of each mine (Tirmarche et al., 1993).

Standard Poisson regression analysis

The FUMC has been the basis for many epidemiological studies (Tirmarche et al., 1993; Rogel et al., 2002; Laurier et al., 2004; Vacquier et al., 2008 and 2009). The primary regression model often used for these epidemiological studies is the ERR model with Poisson regression. In order to perform these analyses, person-years and events (deaths from lung cancer) are distributed in a multi-dimensional table with at least three dimensions. In the present paper, person-years and events were distributed into: attained age with 12 categories (<30, 30–34, ..., 75–79, >80 years), calendar period with 11 five-year categories (1945–1949, 1950–1954, ..., 1994–1999), and lagged cumulative radon exposure with six categories (0, >0-<10, 10-<50, 50-<100, 100-<200, 200+ WLM). A five-year lag was applied for cumulative radon exposure to take into account a minimum latent period between exposure and effect.

For each of the $12 \times 11 \times 6 = 792$ cells of this table, the number of events, of person-years, and the weighted average radon exposure were calculated. In the person-years table observed numbers of events ($Y_{(t,a,e)}$) were assumed to be realizations of independent Poisson variables with means and variances (Breslow and Day, 1987):

$$E(Y_{(t,a,e)}) = \sigma_{Y_{(t,a,e)}}^2 = \mu_{(t,a,e)},$$

where a denotes attained age categories, t calendar time categories and e are lagged cumulative radon exposure categories.

The weighted average radon exposure was computed as the sum of individual lagged cumulative radon exposures divided by the number of person-years within each of these pre-specified cells. This weighted average radon exposure value constituted the radon exposure value ($X_{t,a,e}$) used in Poisson regression analysis (Wood et al., 1997).

The relationship between lagged cumulative radon exposure and relative risk of lung cancer death was estimated with a linear ERR Poisson model, of the form:

$$RR = \frac{\lambda_{(t,a,e)}}{\lambda_{(t,a)}} = 1 + \beta X_{t,a,e}, \quad (1)$$

where RR is the relative risk, $\lambda_{(t,a,e)}$ the hazard rate of dying of lung cancer for calendar time period t , age category a and lagged cumulative radon exposure level e , $\lambda_{(t,a)}$ the internal baseline hazard rate (in the absence of exposure) for time period t and age category a , and β is the ERR per unit of lagged cumulative radon exposure (Breslow and Day, 1987).

If $C_{(t,a,e)}$ denotes the number of person-years for calendar time period t , age category a and lagged cumulative radon exposure level e , then the corresponding expected number of events (i.e., lung cancer deaths) is given by:

$$E(Y)_{(t,a,e)} = C_{(t,a,e)} \lambda_{(t,a)} (1 + \beta X_{(t,a,e)}). \quad (2)$$

Simulation study

We conducted a simulation study to investigate the consequences of ME associated with radon exposure on estimates of ERR for lung cancer death. To perform this study as realistically as possible, the simulated samples were generated to reproduce exposure data from the FUMC study (Vacquier et al., 2008 and 2009).

Simulation algorithm for data generation with the true exposures

One thousand independent cohort samples of 5,086 miners each were generated, and a 6-step procedure was applied to generate a simulated cohort, for each value of β .

1) *Date of birth*: In the first step, 5,086 dates of birth were independently generated, one for each miner. For this, after generating the calendar year-of-birth from the empirical multinomial distribution of year-of-birth observed in the FUMC, the precise date of birth in terms of day and month was randomly generated within that year according to a uniform distribution.

2) *Date of employment*: In the second step, according to the nine categories of simulated date-of-birth (<1920, 1920–1924, 1925–1929, 1930–1934, 1935–1939, 1940–1944, 1945–1949, 1950–1954, >1955), a date of first employment was generated for each individual

from the empirical multinomial distribution of the original FUMC year-of-employment data and from an assumed uniform distribution within each year.

3) *Exposure status*: In the third step, for each individual within each category defined by simulated year-of-employment (<1955, 1955–1964, 1965–1974, >1975) and age at first employment (<35, 35–39, >40 years), exposure to radon (ever, never) was simulated from a Bernoulli distribution with parameters derived from the original FUMC data.

4) *Date of first exposure and career exposure*: In the fourth step, for each exposed individual, the year of first exposure was generated from its empirical multinomial distribution conditional on categories of year of first employment. The career exposure of each miner in the original FUMC was determined, from year of first exposure to year of last exposure, taking into account the possibility of discontinuity in the career exposure (years with no exposure). Simulated career exposure was generated from the empirical multinomial distribution according to the year of first exposure.

5) *True exposure*: In the fifth step, lognormal distributions were used to generate individual yearly radon exposures for each exposed subject. Parameters (mean and variance) of these lognormal distributions were derived from the original FUMC radon exposure distributions between 1956 and 1999 stratified both by location in France (Vendée, Crouzille, Forez or Herault) and type of mine (underground or open-pit). Thus, six sets of parameters were used, one for each combination of location and type of mine. For each subject, location and type of mine had been generated in a preliminary step from multinomial and binomial distributions, respectively, with parameters derived from the original FUMC data.

Annual individual measurements of radon exposure before 1956 were not available: therefore, radon exposures had to be reconstructed in a semi-quantitative manner by an expert group. For the purpose of the present study, radon exposures for years 1946-1955 were generated by using parameters (mean and variance) derived from the radon exposure distribution in 1956. Radon exposure depends on the ventilation rate. In an attempt to reflect the fact that ventilation was not established in the French uranium mine galleries until 1956, we added the median value assigned by the experts for each year before 1956 to the mean of radon exposure for 1956 in our simulation study.

It was assumed that the yearly radon exposures so generated were true (error-free) radon exposures, denoted X in the simulations although they were based on observed error-prone FUMC radon exposures.

6) *Deaths from lung cancer or from other causes*: In the sixth step, time to death from lung cancer and time to death from other causes were generated independently by using piecewise-constant hazard rates according to 12 age groups (<30, 30–34, ..., 75–79, >80 years) and 11 five-year calendar time periods (1945–1949, 1950–1954, ..., 1994–1999). Historical mortality rates obtained from French mortality statistics provided by the National Institute of Health and Medical Research (INSERM-CépiDC) were used to generate time to death from causes other than lung cancer. It was assumed that hazard rates of death from causes other than lung cancer were not influenced by radon exposure. On the contrary, hazard rates of death from lung cancer were obtained as the product of historical rates of lung cancer death for the relevant age (a) and calendar period (t) category, and the RR associated with cumulative five-year lagged radon exposure, $X_{t,a}$, namely $1 + \beta X_{t,a}$.

The FUMC study estimated the ERR for lung cancer at around 0.700 per 100 WLM of radon exposure with the three-dimensional person-year table described above (Vacquier et al., 2008 and 2009). To evaluate the impact of ME for different values of β , this value was used in our simulations, as well as the values of 0.000, 0.250, 1.000 and 2.000 per 100 WLM.

A subject was considered to have died of lung cancer or other causes depending on which event occurred first. If death occurred after December 31, 1999, the subject's observation was censored at that date, with the subject still alive.

Simulation of measurement error in radon exposure based on the French Uranium Miners' Cohort

To assess the impact of the characteristics of ME on the estimated ERR for lung cancer in the present simulation study, error-prone (i.e., containing ME) yearly radon exposure values were derived that were denoted W from the true (i.e., without ME) yearly radon exposure values X , using the characteristics of ME (described below) that were assessed as most consistent with the FUMC data.

In the FUMC, information on covariates was collected before the outcome of interest was known, so that only non differential ME was considered. The type of radon exposure in the FUMC varied over time from Berkson to classical, reflecting changes in the process of radon exposure measurement over time in the French uranium mines. Indeed, ME associated with radon exposure retrospectively reconstructed for the years 1946 to 1955 and ME associated with ambient measurements of radon in mines for the years 1956 to 1982 were

determined as of Berkson type (Allodji et al., 2011) since they reflected a group's average assigned to each individual suiting the group's characteristics (Buzas et al., 2004; Carroll et al., 2006; Muirhead, 2008). In contrast, ME associated with individual alpha dosimeters for the years 1983 through 1999 was determined as classical (Allodji et al., 2011) since radon exposure was then measured individually.

Bender et al. (2005) reported that due to the skewed distribution of some exposures (radon in their study), the application of usual additive ME assuming normally distributed ME may be problematic. They as Lubin et al. (1998) recommended, in this case, to use multiplicative ME assuming log-normally distributed ME. Following their recommendation, we considered multiplicative ME with the following mathematical form (Buzas et al., 2004; Carroll et al., 2006):

$$X = W \times ME, \text{ with } E(ME|W) = 1 \text{ for Berkson error}$$

and $W = X \times ME, \text{ with } E(ME|X) = 1 \text{ for classical error.}$

In the case of classical error, W was generated as: $W = X \times ME$.

In the case of Berkson error, W was generated as: $W = X \div ME$.

Because radon exposure in the FUMC presented asymmetric yearly distributions tending towards log-normal (*LN*) distributions, the following *LN* fluctuation was assumed (Bender et al., 2005; Küchenhoff et al., 2007; Allodji et al., 2011):

$$ME \sim LN(-\sigma_{ME}^2 / 2; \sigma_{ME}^2) \text{ with } \sigma_{ME}^2 \text{ the ME variance.}$$

The FUMC data supported the hypothesis that ME size did not vary with radon exposure level, i.e., that it was constant relative ME was assumed across all yearly exposure measurements within prespecified periods (Allodji et al., 2011). Based on previous work by Allodji et al. (2011), the standard deviation of ME (σ_{ME}) for radon exposure in the FUMC was set at 46.8% for the 1956-1974 period, 41.7% for 1975-1977, 32.6% for 1978-1982, and 10.1% for 1983–1999. Based on advice from experts specialized in radiation monitoring (from the Algade company), we assumed that the size of the ME associated with radon exposure for the period 1946-1955 was twice as great as that for the succeeding period, 1956-1974, i.e., 93.6%.

Sensitivity analyses for varying characteristics of measurement error

Sensitivity analyses were conducted in order to explore the impact of ME characteristics on the bias in estimating ERR. Namely, ME and “observed” radon exposure data were generated with different characteristics of ME than those determined from the FUMC data. Changes of ME characteristics for data generation were explored one characteristic at a time, i.e., separate changes in type, size, distribution and structure were successively explored. For the sake of simplicity, results are presented below only for data generated with β equal to 0.700 per 100 WLM. Similar results were obtained with β values of 0.250, 1.000, and 2.000.

The first set of sensitivity analyses consisted in two analyses exploring the impact of type of ME. Radon exposure data containing only multiplicative classical ME or only multiplicative Berkson ME for all years between 1946 and 1999 were generated.

The second set of sensitivity analyses investigated the effect of ME size. Data were generated with ME of half the size determined from the FUMC data (i.e., ME size ranging from 46.8% to 5.05%) or twice that size (i.e., ME size ranging from 187.2% to 20.2%).

The third set consisted in one sensitivity analysis exploring the impact of ME distribution. Radon exposure data were generated with additive normally distributed ME rather than multiplicative log-normally distributed ME.

The fourth set of sensitivity analyses explored the impact of ME structure. Radon exposure data were generated with relative ME weakly variable with radon exposure level (standard deviation of ME given by $\sigma_{ME} = \log(X)/4$ for $X = x$) or relative ME highly variable with radon exposure level ($\sigma_{ME} = \log(X)/2$) rather than constant relative ME.

Determination of the ERR value yielding a naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM

New simulations were run based on ME characteristics identical to those described in Subsection “*Simulation of measurement error in radon exposure based on the French Uranium Miners' Cohort*”, i.e., based on ME characteristics determined from the FUMC data. Their goal was to determine the ERR value yielding naïve ERR estimate 0.700 per 100 WLM, i.e., the naïve ERR estimated from the FUMC data without taking into account any ME. Two values were determined, one yielding mean estimated ERR of 0.700 per 100 WLM and one yielding median estimated ERR of 0.700 per 100 WLM. This was done by trial and error.

Namely, in view of the 62% relative bias on the mean estimated ERR and the 64-65% relative bias on the median estimated ERR for all non null true ERR values (see below), the ERR interval 1.800-2.000 was considered. For each ERR value between 1.800 and 2.000 with steps of 0.010, 1,000 simulations were run and the mean and median estimated ERR were obtained. Linear regression was fitted to the set of 21 means so obtained and the ERR value for which the linear regression line intersected the horizontal line with ordinate 0.700 per 100 WLM on the Y-axis was retained as the ERR value yielding a mean ERR estimate of 0.700 per 100 WLM. The same approach was used for the median ERR estimate.

ERR estimates and criteria for evaluating the impact of measurement error on ERR estimates

For each simulated set i ($i=1$ to 1,000), ERR estimate $\hat{\beta}_i$, standard error (SE) estimate $SE(\hat{\beta}_i)$ and 95% confidence interval (CI) of β_i were obtained using SAS PROC NLMIXED as described by Richardson (2008).

The following parameters were estimated for each run of 1,000 simulated sets to evaluate bias and other properties of ERR estimates with and without ME.

a) Mean and median values of $\hat{\beta}$ over 1000 generated data sets and average relative bias in estimating $\hat{\beta}$, namely, $Bias = 100 \times (\bar{\hat{\beta}} - \beta) / \beta$.

b) Empirical standard deviation of $\hat{\beta}$, as obtained from the standard deviation of the distribution of estimates $\hat{\beta}_i$, and mean SE of $\hat{\beta}$, obtained as $\overline{SE(\hat{\beta})} = \sum_{i=1}^{1000} SE(\hat{\beta}_i) / 1000$.

c) Root mean squared error (RMSE) of $\hat{\beta}$, i.e., $RMSE = \sqrt{(\overline{SE(\hat{\beta})})^2 + (\bar{\hat{\beta}} - \beta)^2}$;

d) 2.5th - 97.5th percentiles of the distribution of $\hat{\beta}$, as obtained from the empirical distribution of estimates $\hat{\beta}_i$.

e) Coverage probability, i.e., the proportion of 95% CIs of β_i containing β in 1000 simulations.

f) Proportion of simulated samples in which the null hypothesis ($\beta = 0$) is rejected at the 5% two-sided significance level. In the case where β is set to 0, this proportion yields the

empirical Type I error and, in other cases where $\beta \neq 0$, it yields the empirical power (Burton et al., 2006).

All calculations were performed with the SAS statistical software package (SAS Institute Inc. 2003). The RANNOR and RANUNI SAS functions were used to generate random numbers.

Results

Descriptive statistics for real and simulated data sets

Table 1 presents the characteristics of the simulated and the original FUMC data (Vacquier et al., 2008 and 2009) and shows only minor differences between them. For example, the simulated data yielded a mean age at entry into the cohort virtually identical to that of the real data, i.e., 28.8 years. Figure 1 shows the annual distribution of mean radon exposure between 1946 and 1999 for the simulated and real data. It too shows only slight differences between the real and simulated data for the period from 1956 to 1999. The differences observed between simulated and real data for radon exposure before 1956 (see Fig. 1) were due to choices made regarding the simulation of radon exposure for this period during which exposure was reconstructed (see step 5 of subsection “*Simulation algorithm for data generation with the true exposures*”).

In the original FUMC, 159 deaths from lung cancer were observed. Our simulations with the five values of β over 1,000 replications yielded mean lung cancer deaths ranging from 112.7 (for $\beta = 0$) to 192.7 (for $\beta = 2.0$).

Impact of measurement error

Table 2 reports simulation results with and without ME in radon exposure, with the ME characteristics determined to be most plausible from the FUMC, for each value of β considered. First, when simulated radon exposure was without ME, the mean estimated ERR was very close to the true value of β used to generate the data for all five values of β considered, with absolute positive bias ranging from 0.003 to 0.023 per 100 WLM and relative bias ranging from 1.15 to 2.69% (for non-null values of β). Median estimated ERR

was also close to β , with absolute differences ranging from -0.016 to -0.058 relative to β , suggesting slight skewness in the distribution of estimated ERR particularly for larger values of β . The SE of ERR estimate $\hat{\beta}$ was also well estimated (relative to the standard deviation of $\hat{\beta}$) with slight underestimation for small values of β ($\beta=0.000$ and $\beta=0.250$ per 100 WLM). Given the very small magnitude of bias in estimating ERR, RMSE was almost equal to the mean SE of $\hat{\beta}$. Coverage of 95% CI of β was nominal, except for small values of β ($\beta=0.000$ and $\beta=0.250$ per 100 WLM) for which coverage was lower than nominal (0.920 instead of 0.950) because of the slight SE underestimation. Type I error was above the nominal 5% value (8.0%) as a result of the slight SE underestimation, and statistical power increased with β as expected.

Second, when cumulative radon exposure values included ME, we observed similar results when cumulative radon exposure was not associated with risk of death from lung cancer, i.e., for $\beta=0.000$. Again, we found almost no bias in estimating the ERR despite a weakly significant difference ($p=0.048$) between the mean estimated ERR (0.006 per 100 WLM) and the null value. The difference with the situation without ME was that the mean SE estimation was also unbiased, with nearly nominal 95% CI coverage and 5% Type I error. In the presence of a positive association between cumulative radon exposure and risk of lung cancer death (i.e., for the four positive values of β), there was substantial negative bias (i.e., attenuation) in ERR point estimates, on the order of 60%. Whereas relative bias was remarkably similar for all four values of β , absolute bias increased with β , ranging from -0.154 (for $\beta=0.250$ per 100 WLM) to -1.244 (for $\beta=2.000$ per 100 WLM). Similar findings were noted when examining the median of estimated ERR, with again some skewness in the distribution of estimated ERR. The SE of ERR estimate $\hat{\beta}$ was estimated without bias. Given the large attenuation bias in estimating ERR and its increase with β , RMSE was much larger than mean SE and increased sharply with β . The increasing absolute attenuation bias affecting ERR estimates with increasing β resulted in 95% CI coverage that was much lower than 95% for non-null values of β , dramatically so for the higher values of β , e.g., 1.4% instead of 95% for $\beta=2.000$ per 100 WLM. Statistical power was somewhat reduced compared to the situation with no ME because of the attenuation bias in ERR estimation: this reduction was counterbalanced to some extent by the smaller variability in ERR estimates.

Effect of different types, sizes, structures and distributions of measurement error

Table 3 reports results of the simulations on the estimated ERR for the associations between the risk of lung cancer death and cumulative radon exposure without ME and with ME, either with the most plausible characteristics determined from the FUMC as above, or with alternative characteristics in order to assess the sensitivity of these results to ME characteristics.

Influence of measurement error type

We previously determined that changes in radon exposure measurement over time in French uranium mines supported Berkson ME for the period 1946-1982 and classical ME thereafter (Allodji et al., 2011). The present exploration of the impact of type of ME shows (see Table 3) that results in case of Berkson ME for the entire study period (i.e., 1946-1999) would be essentially identical to the results for Berkson followed by classical ME, with 61.64% negative relative bias. If ME were classical throughout the entire study period, there would still be a substantial negative bias, albeit much smaller, i.e., 19.38% (see Table 3). The SE of ERR estimate $\hat{\beta}$ would be higher, in line with the higher values of $\hat{\beta}$, but 95% CI coverage would be lower than nominal as a result of attenuation of the ERR estimates. It would nonetheless be much closer to the nominal value than in the case of Berkson ME in the 1946-1982 period. Note that the statistical power would be virtually unchanged.

Influence of measurement error size

Examining the effect of magnitude of ME by halving and doubling ME size relative to the reference values determined from the FUMC revealed that this parameter had a dramatic impact on ERR estimates. When magnitudes of ME were twice the FUMC values, attenuation was large enough to make the association disappear (see Table 3), with mean and median ERR estimates of 0.020 and 0.019 per 100 WLM, respectively, and a relative ERR bias over 97%. Moreover, 95% CI coverage was equal to zero (i.e., none of the 1,000 95% CIs obtained contained the ERR value 0.700 per 100 WLM), and statistical power only 35.3%. Results with magnitude of ME halved were intermediate between results based on ME size from the FUMC and results without ME.

Influence of measurement error distribution

From the FUMC, it was assumed that the ME model was multiplicative with a log-normal distribution (Allodji et al., 2011). Assuming an additive fluctuation of ME, with a normal distribution, resulted in no attenuation bias on the ERR (see Table 3) and results are essentially identical to those obtained without ME.

Influence of measurement error structure

Looking at radon exposure data were generated with relative ME weakly or highly variable with radon exposure level rather than constant relative ME suggested that attenuation of the ERR increased with the degree of relationship between relative ME and radon exposure level. For a high degree of relationship between relative ME and radon exposure level, attenuation was also large enough to make the association disappear (see Table 3), 95% CI coverage was equal to zero and statistical power was low (30.8%).

ERR values yielding a naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM

For data generated with an ERR value of 1.80 per 100 WLM, mean and median estimated ERR were 0.688 and 0.664, respectively, while for data generated with ERR value 2.00 per 100 WLM, mean and median estimated ERR were 0.756 and 0.727 per 100 WLM, respectively (see Table 2). As shown on Fig. 2, the median ERR estimate was larger than the mean ERR estimate, with a difference between 0.025 and 0.030 because of the slight skewness of the ERR distribution (see also Subsection “Impact on measurement error”). The two linear regression slopes were nearly parallel and intersected the horizontal line with ordinate 0.700 per 100 WLM on the Y-axis at respective values 1.830 and 1.890 per 100 WLM (Fig. 2). Thus, if the characteristics of ME previously determined are correct, these results suggest that the ERR of lung cancer death associated to radon exposure is in the range 1.8-1.9 per 100 WLM.

Discussion

Cohort studies such as the FUMC are a key source of information about the health risks of exposure to ionizing radiations. It is therefore important to understand the impact of ME on the risk estimates derived from these studies. The presence of ME affecting radon exposure strongly attenuated ERR estimates for lung cancer death in our simulated longitudinal cohorts. The present results also indicate that the magnitude of bias affecting the ERR estimates largely depends on the characteristics of ME, namely, its type, size, structure and distribution.

Effect of measurement error on Poisson regression in a longitudinal occupational cohort

The effect of ME in non-linear models is not always easy to predict (Carroll et al., 2006). The present finding of an attenuation bias is consistent with that of Bender et al. (2005) and Küchenhoff et al. (2007), who investigated the effect of Berkson ME on hazard ratio estimates with Cox regression models, as well as that of Stürmer et al. (2002), who used a logistic model to investigate the effect of ME on odds ratios estimates in case-control studies.

According to the present results, when radon exposure was positively associated with the risk of lung cancer death and the ME characteristics were those determined from the FUMC, relative bias of the ERR parameter was about 60% regardless of the true ERR value (except 0). Moreover, the magnitude of relative bias varied from about 30 to 60% when plausible variations in key characteristics of ME were considered. These values are consistent with those reported by Bender et al. (2005) who found that the relative bias of hazard ratio estimates ranged from 6.81 to 66.15% according to ME characteristics (additive and multiplicative Berkson, additive and multiplicative classical).

The substantial attenuation of the ERR coefficient in the present simulations is due largely to the high magnitude of the ME considered for the years before 1956 (93.6% ME relative to radon exposure). After this period, the magnitude of ME decreased progressively over time, from 46.8% in 1956-1974 to 10.1% in 1983-1999 (Allodji et al., 2011). Indeed, when the present analysis was restricted to the 1956-1999 period, the attenuation of the ERR coefficient was only about 20% rather than 60%. Since generated radon exposure was lower than the original observed exposure for the period before 1956 (see Fig. 1), the impact of ME

in this initial period could be even larger and might result in an attenuation greater than 60% for the entire study period.

Schafer and Gilbert (2006) reported that taking exposure/dose ME into account increased the estimated risk coefficients by about 10% for A-bomb survivors, 50–100% for the residential radon studies, 60% for the Colorado miners, 30% for the Utah fallout leukemia study, and 100% for the Utah fallout thyroid study. The present results suggest that the estimated ERR coefficient in the FUMC might increase by about 60% if it was reanalyzed with methods that allowed correction for ME. Previous analyses on the French cohort of uranium miners showed that the period of exposure was a major modifier of the exposure risk relationship. The ERR of death from lung cancer associated to radon exposure was ten times higher after 1955 (ERR per 100 WLM = 2.090; standard error 0.680) than before 1956 (ERR per 100 WLM = 0.210; standard error 0.220) (Vacquier et al 2009).

Ignoring ME can produce other problems in addition to the attenuation bias of the ERR discussed above. Other authors, including Küchenhoff et al. (2007), have investigated the impact of ME only on SE and found, similar to the present study, that ME yielded smaller SEs. Stürmer et al. (2002) too found that the coverage probability of the 95% CIs can become very small for larger risk coefficient values. The present results were also consistent with this conclusion.

Finally, when radon exposure was not associated with the risk of lung cancer death ($\beta=0$), there was no bias in the ERR estimates in the present simulations. As expected, this result suggests that ME does not lead to spurious associations when there truly is no association (Zeger et al., 2000).

Influence of measurement error characteristics on estimated ERR

Because validation studies (internal or external) using exact measurements of radon exposure, replication data, or instrumental data with reference measurements are not available in French uranium mines, the most likely characteristics of ME on radon exposure were best determined based on the literature, annual reports of radiological monitoring, and interviews with experts (Allodji et al., 2011). Thus, it was essential to assess bias in ERR estimation with sensitivity analyses considering variations in key characteristics of ME.

As noted by Carroll et al. (2006), it is crucial to classify ME correctly as of the classical or Berkson type. The present results show that bias in ERR estimation depends markedly on the type of ME in the initial 1946-1982 period. Fortunately, the literature on

uranium mines, the annual radiological monitoring reports for French uranium mines, and information from interviews with experts, as described in the methods section, clearly supported Berkson ME for this initial period.

As expected when various ME sizes were considered, attenuation bias of the ERR estimate was found to depend strongly on ME size. Küchenhoff et al. (2007) previously came to the same conclusion.

Radon exposure data were generated with relative ME varying with radon exposure level produced greater attenuation of the ERR estimate than did constant relative ME, and attenuation increased sharply with the degree of relationship between relative ME and radon exposure level. This finding is not consistent with that of Guolo and Brazzale (2008) who reported reduced attenuation in cases of ME varying with exposure level relative to constant ME. This difference may be due to the fact these authors used an additive model for ME.

Results with an additive ME distribution were very close to those without ME (Table 3). In particular, there was no attenuation of the ERR, contrary to what was observed with the multiplicative distribution of ME suggested by the FUMC data. A possible explanation is that Berkson error was the dominant type of ME in the present study because Berkson error spanned a much longer time period than classical error (37 years from 1946 to 1982 vs. 17 years from 1983 to 1999) during which both radon exposure level and associated ME were much higher than in the following period. Thus, in the sensitivity analysis where additive normal ME was considered, the results mostly reflected those expected with additive normal Berkson error, namely a lack of bias in estimating β . An indirect argument in favor of this explanation is that, in the first set of sensitivity analyses (Table 3), with only pure multiplicative Berkson error, the ERR estimate was very close to that estimated in the present primary analysis with Berkson error from 1946 to 1982 followed by classical error from 1983 to 1999 (0.269 against 0.268), thus reflecting the dominant role of Berkson error relative to classical error in the present study. Moreover, this finding is consistent with that of Bender et al. (2005), who investigated the effect of additive and multiplicative Berkson error and additive and multiplicative classical error for radon exposure on hazard ratio estimates with Cox regression models. Indeed, their results showed that additive Berkson error leads to much less severe bias (about 7%) than multiplicative Berkson error (27%). Guolo and Brazzale (2008) explored the impact of ME using an asymmetric beta distribution for ME. Their conclusion was similar to ours: bias depends strongly on the shape of the ME distribution (Armstrong 1990).

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first investigation considering ERR models fitted with Poisson regression and ME with structures that varied over time. Previous work, that of Bender et al. (2005) and Küchenhoff et al. (2007), in particular, considered ME with Berkson or classical type, but the same ME throughout all time periods.

In the present simulations, yearly radon exposures were generated from the FUMC exposure data so that generated radon exposure closely matched observed exposure in the FUMC. These exposure data were then used as the reference data to estimate the impact of ME on the estimated ERR coefficient. However, FUMC exposure data were themselves subject to ME so that the generation of exposure data containing ME modeled after FUMC exposure data already incorporating error may appear to be a somewhat convoluted simulation strategy. It is, nonetheless, in line with that used by numerous other authors (Heidenreich et al., 2004; Bender et al., 2005; Shin et al., 2005; Küchenhoff et al., 2007; Guolo and Brazzale, 2008). Moreover, using a more direct strategy whereby ME was subtracted from generated exposure data modeled after the FUMC exposure data yielded results that were very similar to those presented here, with attenuated ERR estimates and magnitude of relative bias of about 60% (data not shown). It is noted that, of course, ERR estimates without ME must not be interpreted as error-free estimates.

The present simulation study could have been more general and could have explored many more different scenarios and patterns of radon exposure. However, our goal was to generate exposure data without and with ME with characteristics closely tailored to those in the FUMC, in order to obtain results directly relevant to the FUMC.

Modified estimation of the association between radon exposure and risk of lung cancer death

The simulation results shown in Subsection “ERR values yielding a naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM” suggest that the ERR for lung cancer death associated with radon exposure in the FUMC is in the range 1.8-1.9 per 100 WLM of radon exposure, hence much higher than the naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM that was obtained when no ME was taken into account. This range (i.e., 1.8-1.9 per 100 WLM) is also much higher than the weighted mean average ERR estimate of 0.590 per 100 WLM published in the UNSCEAR 2006 report (2009) and obtained from naïve ERR estimates without any attempt to control or correct for ME. Although no error correction methods per se were used, the approach in

Subsection “ERR values yielding a naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM” is akin to indirect error-correction, so that ERR values in the range 1.8-1.9 per 100 WLM may be regarded as error-corrected ERR values. They ought to be considered as more valid than the naïve ERR estimate for the FUMC data provided ME characteristics previously determined from the FUMC data and used to generate the simulated data are correct, at least approximately. Further sensitivity analyses to complement results in Subsection “ERR values yielding a naïve ERR estimate of 0.700 per 100 WLM” might be worthwhile. Moreover, it would be very useful to apply error-correction methods such as regression-calibration methods or the SIMEX method (Carroll et al., 2006) to the FUMC data as well as other cohorts such as those still active in Canada (Villeneuve et al., 2007), the Czech Republic (Tomasek et al., 2008), and Germany (Kreuzer et al., 2010; Möhner et al., 2010). If confirmed, our findings of an ERR estimate in the range 1.8-1.9 per 100 WLM could lead to major changes in the protection of workers against radon in the future. Indeed, epidemiological results from miners’ studies provide a major contribution to assess lung cancer risk associated to radon exposure (in conjunction with studies of indoor radon exposure (Darby et al., 2005)), and today, miners’ studies are still the main source of information on which the estimation of lifetime lung cancer risk induced by radon exposure is based (Tirmarche et al., 2010). Further studies are needed to quantify and reduce uncertainty in the estimation of radon exposure or lung doses due to radon exposure and to quantify the impact of this uncertainty in the estimated radon-risk relationship.

Conclusion

In the specific context considered in the present work, i.e., exposure data reflecting those in the FUMC, simulations showed strong attenuation in estimates of ERR of lung cancer mortality with relative bias of about 60% regardless of the true ERR value (except 0) and possibly higher depending on key ME features. Simulations results also suggested that the true ERR for lung cancer death associated with radon in the FUMC might be in the range 1.8 to 1.9 per 100 WLM. Thus, in analyzing occupational cohorts such as the FUMC, it appears absolutely essential to explore and correct for ME.

In future work, it is planned to compare various approaches to correct for ME in the specific context of the FUMC. It is also planned to consider exposure to long-lived

radionuclides and external gamma rays present in mine atmospheres. Selected correction methods will then be applied to the FUMC, in order to derive lung cancer risk estimates associated to radiation exposure among miners corrected for ME. These new estimates will be of great importance in the discussion and consolidation of international radiation protection standards.

Acknowledgements This work was partly supported by AREVA NC, in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC agreement. The authors warmly thank the people that contributed to this work for their help, especially Caër-Lohro S., Rage E., Samson E., Metz C. and Garsi JP., all from IRSN (France), and Guihenneuc-Jouyaux C. from Paris-Sud 11 University and Paris 5 University (France) for her valuable advice about some statistical points.

Figure caption

Fig 1 Mean annual exposure to Radon (^{222}Rn) and decay products between 1946 and 1999, for real data (French Uranium Miners' Cohort) and simulated data.

Fig 2 Simulation results on the relationship between true ERR and naïve mean and median ERR estimates

References

- Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Bénichou J, Laurier D (2011) Assessment of error associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miner's cohort. *J Radiol Protect*; under review
- Armstrong BG (1990) The effects of measurement errors on relative risk regressions. *Am J Epidemiol* 132: 1176-1184
- Bender R, Augustin T, Blettner M. (2005) Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine* 24: 1713–1723
- Bennett J, Little MP, Richardson S (2004) Flexible dose-response models for Japanese atomic bomb survivor data: Bayesian estimation and prediction of cancer risk. *Radiat Environ Biophys* 43: 233–245
- Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI. (1999) Health Effects of Exposure to Radon. Washington, DC: National Academy Press, Report
- Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII. (2006) Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, DC: National Academy Press, Report
- Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research: the design and analysis of cohort studies, Vol. II. Lyon: International Agency for Research on Cancer
- Burton A, Altman DG, Royston P, Holder HR (2006) The design of simulation studies in medical statistics. *Statistics in Medicine* 25: 4279–4292.
- Buzas JS, Stefanski LA, Tosteson TD (2004) Measurement error. W. Ahrens and Pigeot (Eds), *Handbook of Epidemiology*, London: Springer.
- Carroll RJ, Ruppert D, Stefanski LA, Crainiceanu CM (2006) *Measurement Error in Nonlinear Models: A Modern Perspective*. Chapman & Hall, CRC Press: Boca Raton, FL
- Cochran WG (1968) Errors of measurement in statistics. *Technometrics* 10: 637–665
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Schaffrath Rosario A, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330: 223-227.
- Fuller WA (1987) *Measurement Error Models*. Wiley, New York

- Guolo A, Brazzale AR (2008) A simulation-based comparison of techniques to correct for measurement error in matched case-control studies. *Statistics in Medicine* 27: 3755–3775
- Heidenreich WF, Luebeck EG, Moolgavkar SH (2004) Effects of exposure uncertainties in the TSCE model, and application to the Colorado miners data. *Radiat Res* 161: 72–81
- Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L (2010) Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys* 49: 177-185
- Küchenhoff H, Bender R, Langner I (2007) Effect of Berkson measurement error on parameter estimates in Cox regression models. *Lifetime Data Analysis* 13: 261-272
- Möhner M, Gellissen J, Marsh JW, Gregoratto D (2010) Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukaemia risk among German uranium miners. *Health Phys* 99: 314–321
- Muirhead CR (2008) Exposure assessment: implications for epidemiological studies of ionizing radiation. *Radiat Prot Dosim* 132: 134–138
- Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S, Gelas JM and Quesne B (2004) An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *European J Epidemiology* 19: 139–146
- Li Y, Guolo A, Hoffman OF, Carroll RJ (2007) Shared uncertainty in measurement error problems, with application to Nevada test site fallout data. *Biometrics* 63:1226-1236.
- Lubin JH, Boice JD, Jr, Samet JM (1998) Errors in exposure assessment, statistical power and the interpretation of residential radon studies. *Radiat Res* 144: 329-341
- Reeves GK, Cox DR, Darby SC, Whitley E (1998) Some aspects of measurement error in explanatory variables for continuous and binary regression models. *Statistics in Medicine* 17: 2157-2177
- Richardson DB (2008) A simple approach for fitting linear relative rate models in SAS. *Am J Epidemiol* 168: 1333-1338
- Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B (2002) Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 22: A101–A106
- SAS Institute Inc. (2003) SAS OnlineDoc 9.1.2. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Schafer DW, Gilbert ES (2006) Some Statistical implications of dose uncertainty in radiation dose-response analyses. *Radiat Res* 166: 303-312

- Shin H, Ramsay T, Krewski D, Zielinski JM (2005) The effect of censoring on cancer risk estimates based on the Canadian National Dose Registry of occupational radiation exposure. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 15: 398–406
- Stürmer T, Thürigen D, Spiegelman D, Blettner M, Brenner H (2002) The performance of methods for correcting measurement error in case-control studies. *Epidemiology* 13: 507–516
- Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P (1993) Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Brit J Cancer* 67: 1090–1097
- Tirmarche M, Harrison JD, Laurier D, Paquet F, Blanchardon E, Marsh JW (2010) Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115, *Ann ICRP* 40: 1-64
- Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169: 125-137
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. (2009) Effects of Ionizing Radiation Vol I. UNSCEAR, Report to the general assembly with scientific annexes A and B. UNSCEAR 2006 Report (Vienna: United Nations Office)
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. (2009) Effects of Ionizing Radiation Vol II. UNSCEAR, Report to the general assembly with scientific annexes C, D and E. UNSCEAR 2006 Report (Vienna: United Nations Office)
- Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, Quesne B, Acker A, Laurier D (2008) Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occupational and Environmental Medicine* 65: 597-604
- Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caër S, Acker A, Laurier D (2009) Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: Modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys* 48: 1-9
- Villeneuve PJ, Lane RS, Morrison HI (2007) Coronary heart disease mortality and radon exposure in the Newfoundland fluorspar miners' cohort, 1950-2001. *Radiat Environ Biophys* 46: 291-296
- Wood J, Richardson DB, Wing S (1997) A simple program to create exact person-time data in cohort analyses. *Internat J Epidemiol* 26: 395–399

- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, Cohen A (2000) Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspectives* 108: 419–426
- Zheng J, Frey C (2005) Quantitative analysis of variability and uncertainty with known measurement error: methodology and case study. *Risk Analysis* 25: 663–675

Table 1: Characteristics of real data (French Uranium Miners' Cohort) and of simulated data

Characteristics	Real data	Simulated data*
Number of miners	5,086	5,086
Number of person–years of follow-up	153,076.6	153,568.8
Age at entry into the cohort (years): mean (SD)	28.8 (7.6)	28.8 (8.1)
Age at end of follow-up (years): mean (SD)	58.9 (13.2)	59.0 (13.2)
Miners exposed to radon, No (%)	4,133 (81.3)	4,142.6 (81.4)
Age at first exposure (years): mean (SD)	29.1 (7.8)	28.4 (8.6)
Duration of exposure (years): mean (SD)	13.1 (9.3)	12.6 (8.9)
Cumulative exposure (WLM): mean (SD)	36.6 (71.1)	33.4 (44.3)

*means from 1,000 replications; WLM: Working Level Month; SD: Standard Deviation.

Table 2: Simulation results of estimated excess relative risk (ERR) based on 1,000 replications, for five values of the true ERR (β) used to generate lung cancer deaths for exposed subjects to Radon (^{222}Rn) and decay products, without and with measurement error (ME), according to the characteristics of ME determined from the French Uranium Miners' Cohort

		Mean ERR per 100 WLM	Median ERR per 100 WLM	Relative Bias based on mean ERR (%)	Empirical SD of ERR	Mean standard error	Root mean squared error	2.5th - 97.5th percentiles	Coverage Probability (95% CI)	Empirical Power (%)
$\beta = 0$ per 100 WLM	Without ME	0.009	-0.016	Not estimable	0.214	0.199	0.199	-0.320 – 0.491	0.920**	8.0 [†]
	With ME	0.006*	-0.003	Not estimable	0.087	0.086	0.086	-0.133 – 0.208	0.952	4.8 [†]
$\beta = 0.250$ per 100 WLM	Without ME	0.253	0.227	1.29	0.254	0.245	0.245	-0.175 – 0.804	0.920**	6.5
	With ME	0.096*	0.087	-61.57	0.103	0.103	0.185	-0.077 – 0.322	0.594**	5.3
$\beta = 0.700$ per 100 WLM	Without ME	0.719	0.673	2.69	0.325	0.329	0.330	0.206 – 1.495	0.951	64.1
	With ME	0.268*	0.255	-61.65	0.131	0.134	0.452	0.048 – 0.591	0.163**	49.9
$\beta = 1$ per 100 WLM	Without ME	1.020	0.973	2.00	0.378	0.380	0.380	0.400 – 1.912	0.948	92.1
	With ME	0.381*	0.361	-61.88	0.150	0.152	0.637	0.137 – 0.711	0.085**	82.3
$\beta = 2$ per 100 WLM	Without ME	2.023	1.942	1.15	0.549	0.544	0.549	1.170 – 3.252	0.952	100
	With ME	0.756*	0.727	-62.19	0.222	0.211	1.262	0.406 – 1.246	0.014**	100

WLM: Working Level Month; SD: Standard Deviation; CI: confidence interval; [†]Type I error for $\beta = 0$;*Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level.

Table 3: Simulation results of estimated excess relative risk (ERR) based on 1,000 replications, using β (Excess Relative Risk) equal to 0.700 per 100 WLM, without and with incorporating measurement error (ME), according to various characteristics of ME

		Mean ERR per 100 WLM	Median ERR per 100 WLM	Relative Bias based on mean ERR (%)	Empirical SD of ERR	Mean standard error	Root mean squared error	2.5th - 97.5th percentiles	Coverage Probability (95% CI)	Empirical power (%)
Without ME		0.719	0.673	2.69	0.325	0.329	0.330	0.206 – 1.495	0.951	64.1
With ME [‡]										
	From FUMC	0.268*	0.255	-61.65	0.131	0.134	0.452	0.048 – 0.591	0.163**	49.9
Nature	All Classical	0.564*	0.531	-19.38	0.283	0.284	0.315	0.075 – 1.214	0.865**	49.3
	All Berkson	0.269*	0.255	-61.64	0.131	0.134	0.452	0.048 – 0.590	0.159**	50.2
Size	halved [‡]	0.569*	0.530	-18.71	0.259	0.265	0.296	0.158 – 1.202	0.878**	59.2
	doubled [‡]	0.020*	0.019	-97.15	0.012	0.011	0.680	0.001– 0.048	0.000**	35.3
Additive distribution	log(ME) $\sim N(-\sigma_{ME}^2/2, \sigma_{ME}^2)$	0.702	0.652	0.31	0.315	0.321	0.321	0.197 – 1.449	0.948	63.9
Variable relative ME	$\sigma_{ME} = \log(X)/4$	0.236*	0.228	-66.22	0.118	0.120	0.497	0.041 – 0.531	0.098**	47.7
	$\sigma_{ME} = \log(X)/2$	0.011*	0.010	-98.49	0.008	0.006	0.689	-0.001– 0.028	0.000**	30.8

WLM: Working Level Month; SD: Standard Deviation; CI: confidence interval; σ_{ME} = ME standard deviation. *Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level; [‡]Relative to the ME size determined from the French Uranium Miners' Cohort.

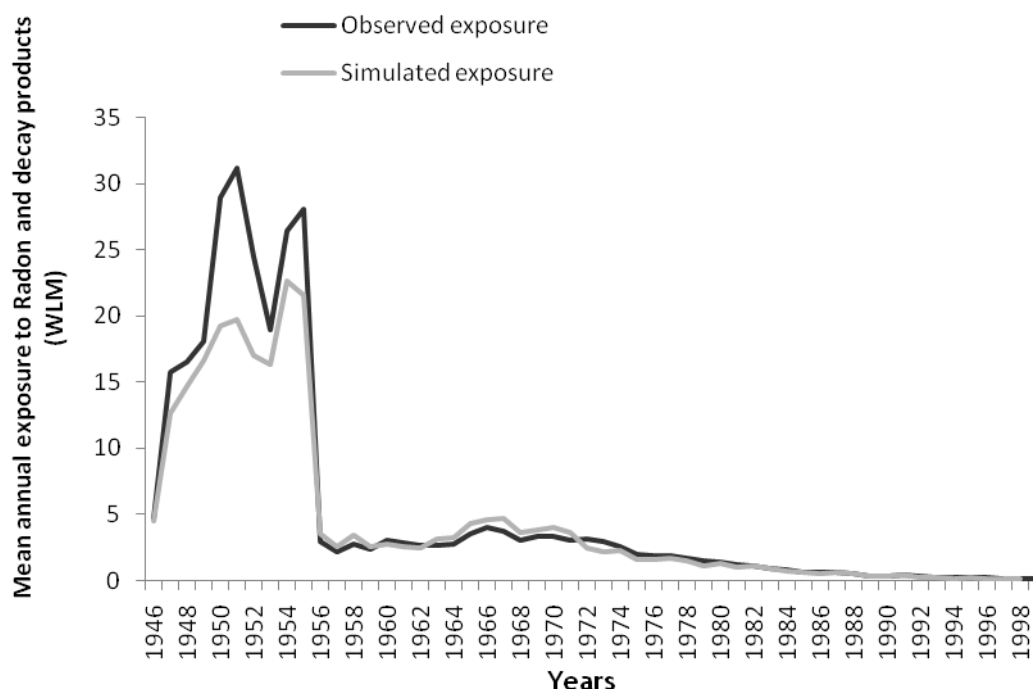


Figure 2.

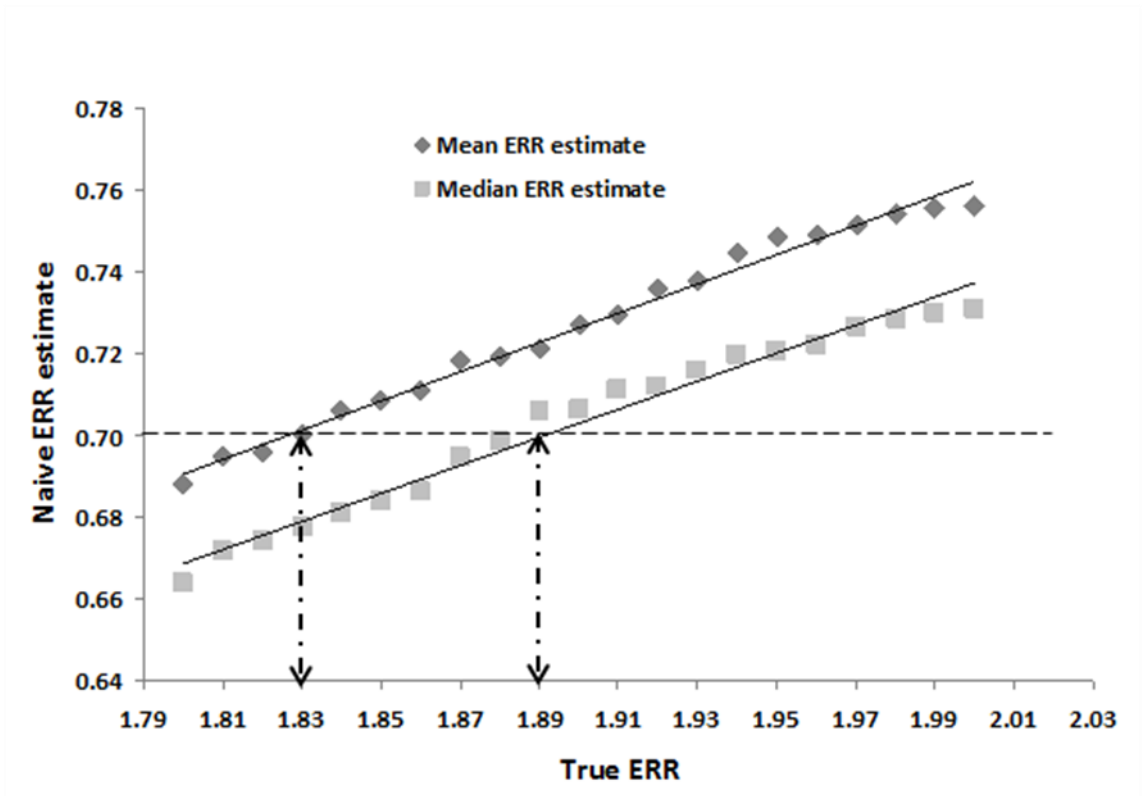


Figure 2.



The Performance of Functional Methods for Correcting non-Gaussian Measurement Error within Poisson Regression: Corrected Excess Risk of Lung Cancer Mortality in Relation to Radon Exposure among French Uranium Miners



Journal:	<i>Statistics in Medicine</i>
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Special Issue Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Allodji, Rodrigue; Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie Thiébaud, Anne; INSERM U657; Institut Pasteur, Unité Pharmaco-épidémiologie et Maladies Infectieuses; Institut Pasteur, Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI); Université Versailles Saint-Quentin, EA 4499; Université Versailles Saint-Quentin, EA 4499, Faculté de Médecine Paris Ile de France Ouest Leuraud, Klervi; Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie Rage, Estelle; Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie Henry, Stéphane; Medical Council Areva Group Laurier, Dominique; Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie Benichou, Jacques; INSERM U657; University of Rouen Medical School and Rouen University Hospital, Biostatistics
Keywords:	measurement error, error-correction methods, Poisson regression, uranium miners exposure to radon, lung cancer risk

Title

The Performance of Functional Methods for Correcting non-Gaussian Measurement Error within Poisson Regression: Corrected Excess Risk of Lung Cancer Mortality in Relation to Radon Exposure among French Uranium Miners

Authors

Rodrigue S. Allodji¹, Anne C. M. Thiébaud^{2,3,4}, Klervi Leuraud¹, Estelle Rage¹, Stéphane Henry⁵, Dominique Laurier¹, and Jacques Bénichou^{2,6}

Affiliations

¹*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), DRPH, SRBE, Laboratoire d'épidémiologie, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France;*

²*INSERM, U657, Paris, France;*

³*Institut Pasteur, Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Paris, France;*

⁴*Université Versailles Saint Quentin, EA 4499, Faculté de Médecine Paris Ile de France Ouest, Garches, France;*

⁵*Medical Council Areva Group, Pierrelatte, France;*

⁶*Department of Biostatistics, University of Rouen Medical School and Rouen University Hospital, France.*

Corresponding author

Rodrigue S. Allodji

e-mail: rodrigue.allodji@irsn.fr

Tel: 33 1 58 35 83 49 / Fax: 33 1 58 35 95 36

Running title

Correcting Measurement Error within Poisson Regression

1
2
3 **The Performance of Functional Methods for Correcting non-Gaussian Measurement**
4 **Error within Poisson Regression: Corrected Excess Risk of Lung Cancer Mortality in**
5 **Relation to Radon Exposure among French Uranium Miners**
6
7

8
9 **Abstract**

10
11 A broad variety of methods for Measurement Error (ME) correction have been developed, but
12 these methods have rarely been applied possibly because their ability to correct ME is poorly
13 understood. We carried out a simulation study to assess the performance of three error-
14 correction methods: two variants of regression-calibration (the Substitution Method and the
15 Estimation Calibration Method), and the Simulation Extrapolation method (SIMEX). Features
16 of the simulated cohorts were borrowed from the French Uranium Miners' Cohort in which
17 exposure to radon had been documented from 1946 to 1999. In the absence of ME correction,
18 we observed a severe attenuation of the true effect of radon exposure, with a negative relative
19 bias of the order of 60% on the excess relative risk of lung cancer death. In the main scenario
20 considered, i.e., when ME characteristics previously determined as most plausible from the
21 French Uranium Miners' Cohort were used both to generate exposure data and to correct for
22 ME at the analysis stage, all three error-correction methods showed a noticeable but partial
23 reduction of the attenuation bias, with a slight advantage for the SIMEX method. However,
24 the performance of the three correction methods highly depended on the accurate
25 determination of the characteristics of ME. In particular, severe overestimation was
26 encountered in some scenarios with the SIMEX and lack of correction was encountered with
27 the three methods in some other scenarios. For illustration, we also applied and compared the
28 proposed methods on the real data set from the French Uranium Miners' Cohort study.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

51
52 **Key words:** measurement error, error-correction methods, Poisson regression, uranium
53 miners exposed to radon, lung cancer risk.
54
55
56
57
58
59
60

1. Introduction

The issue of erroneously measured variables is very common in many research areas and has long been acknowledged in epidemiology [1-10]. Typically, it arises in observational studies, such as those carried out in radiation epidemiology [10]. It has long been recognized that ignoring the presence of Measurement Error (ME), i.e., performing so-called naive regression analysis, may affect inferential results [1, 5]. ME can substantially bias parameter estimates, make coverage levels of confidence intervals unsuitable, and reduce power of tests. Moreover, ME can lead to distortion of the shape of the exposure-response function [1-10]. A large number of methods aiming at correcting for ME have been developed [7-9]. In practice, however, despite the ubiquity of ME, the use of methods for correcting ME is still scarce. This was shown by Jurek et al. [11] who found that only one out of 57 randomly selected articles in three major epidemiological journals had quantitatively evaluated the impact of ME and provided estimates corrected for ME. One reason may be that all ME correction methods require some knowledge about the distribution of the ME [7-9, 12]. If the ME variance is not known, it must be estimated based on internal or external validation studies, replication data or instrumental data, which can be costly and logistically difficult if not impossible to obtain [8]. Another important reason is that many of the proposed methods make strong assumptions about the data structure and little is known about their robustness or performance [8, 13].

The present study is situated in the field of radiation epidemiology, where ME occurs because of the complex nature of the process of radiation monitoring or exposure assessment. Only a small number of radiation epidemiological studies have tried to correct for ME in estimating the risk associated with radiation exposure [14, 15]. Specifically among miners, many studies [16-25] have been performed in different countries, but only Stram et al. [14] and Heidenreich et al. [15] have considered ME in exposure to radon (^{222}Rn) and its decay products (RDP) when analyzing their association with lung cancer risk. Stram et al. [14] used

1
2
3 an imputation approach, whereas Heidenreich et al. [15] used likelihood-based techniques
4 applied to a two-stage clonal expansion (TSCE) model. Both articles considered the Colorado
5 Plateau Uranium Miners' Cohort and obtained substantially increased risk estimates after ME
6 correction.
7
8
9

10
11 In most cases, classical ME with a Gaussian distribution was considered [8, 26, 27].
12
13 However, in many situations in radiation epidemiology or in other fields, ME of the Berkson
14 type occurs and, in view of the frequently skewed distribution of the exposure variable, ME
15 may be non-Gaussian [26, 27].
16
17
18
19

20
21 In a previous simulation study, we investigated the consequences of ME associated
22 with RDP exposure and found that ME strongly attenuated excess relative risk (ERR)
23 estimates for lung cancer death in our simulated longitudinal cohorts, with relative bias of
24 approximately 60% for various values of the true (non-null) ERR [28]. Our results also
25 indicated that the magnitude of the relative bias largely depended on ME characteristics
26 namely, its nature, size, structure and distribution [28].
27
28
29
30
31
32
33

34 The aim of this paper was to compare the statistical properties and performance of
35 three functional techniques to correct for non-Gaussian ME in a continuous covariate, i.e., the
36 Substitution Method (also called regression-calibration) denoted RC-SM, the Estimation
37 Calibration Method (a regression-calibration variant) denoted RC-ECM, and the Simulation
38 Extrapolation method denoted SIMEX. Comparisons were performed within simulated
39 longitudinal cohorts using an ERR model fitted with Poisson regression and considering
40 specific ME characteristics pertaining to RDP exposure in the French Uranium Miners'
41 Cohort (FUMC).
42
43
44
45
46
47
48
49
50

51 The outline of the remainder of this article is as follows. Section 2 gives a short
52 overview of the FUMC and of the characteristics of ME in RDP exposure in this cohort. In
53 Section 3, we describe Poisson regression analysis and the three ME correction methods
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 considered in this work and their extension to the specific context of the FUMC. In Section 4,
4
5 our simulation study is described and its results are reported in Section 5. In Section 6, we
6
7 illustrate the use of these methods on real data from the FUMC study, where the effect of
8
9 RDP exposure on excess risk of lung cancer death is investigated. In Section 7, we conclude
10
11 with a discussion of the results.
12
13

14 15 16 **2. French Uranium Miners' Cohort data**

17
18 The characteristics of the FUMC have been previously described [19-21, 28, 29].
19
20 Compared with other cohorts of miners, the FUMC is characterized by very low levels of
21
22 cumulative exposure received at a low dose rate over a long period. Briefly, this cohort
23
24 includes 5,086 men employed as uranium miners for at least one year between 1946 and 1990
25
26 by the companies responsible for uranium extraction in France, namely CEA (Atomic Energy
27
28 Commission) and COGEMA (General Company of Nuclear Materials, named AREVA NC
29
30 today). The follow-up is relatively long with a mean duration of 30 years (range: 0.1–53.6
31
32 years) with a very small percentage of loss to follow-up (1.2%) [29]. Included uranium miners
33
34 contribute 153,063 person-years at risk. During the study period (1946-1999), 1467 (28.8%)
35
36 deaths occurred including 159 lung cancer deaths. RDP exposure was estimated individually
37
38 for each year of employment by methods that changed over time. For the first period (1946–
39
40 1955), individual annual exposure was reconstructed retrospectively in 1981 by a group of
41
42 mining experts [19]. RDP exposure from 1956 through 1982 was estimated from individual
43
44 records; exposure for each miner was routinely recorded each month in files, based on
45
46 measurements of ambient radon gas concentration at work sites, time worked and type of job.
47
48 Since 1983, individual exposure has been determined by personal measurements of RDP
49
50 exposure using the integrated system of individual dosimetry (ISID) [29]. Annual RDP
51
52 exposure is expressed in Working Level Months (WLM) [29], which is a measure of the
53
54
55
56
57
58
59
60

concentration of potential alpha particles per liter of air emitted by RDP. The recorded RDP exposure values in all miners' studies are subjected to ME, the nature of which varies with the exposure measurement method. The most likely characteristics of ME in the FUMC for RDP exposure for the years 1946 to 1999 have been determined previously according to available observations, expert judgment and literature data and have been extensively described elsewhere [28]. Briefly, the nature of the ME of RDP exposure in the FUMC varied over time from Berkson (1946-1982) to classical (1983-1999) ME, reflecting changes in the process of RDP exposure measurement over time in French uranium mines. Because RDP exposure in the FUMC presented asymmetric distributions tending towards log-normal (*LN*) distributions, a multiplicative ME model with log-normal fluctuation was assumed [26-28]. Homoscedasticity of ME across all yearly exposure measurements within pre-specified periods was assumed and the relative error of ME for RDP exposure in the FUMC was estimated at 93.6% for the 1946-1955 period, 46.8% for the 1956-1974 period, 41.7% for 1975-1977, 32.6% for 1978-1982, and 10.1% for 1983-1999 [28].

3. Regression analysis and methods for correcting measurement error

We use the following notation throughout: let $X_{i,y}$ be the explanatory variable (yearly RDP exposure) for individual i ($i = 1$ to 5086 in the FUMC) and year of exposure y ($y = 1946$ to 1999 in the FUMC), which cannot be directly observed. Instead of $X_{i,y}$, the mismeasured variable $W_{i,y}$ is observed and $U_{i,y}$ is the ME associated with $W_{i,y}$. In this paper, the exposure of interest is the cumulative RDP exposure with a five-year lag, denoted and defined as $X_{i,y}^{cum} = \sum_{l=1946}^{l \leq (y-5)} X_{i,l}$. Similarly, the error-prone lagged cumulative exposure denoted $W_{i,y}^{cum}$. A five-year lag was applied for cumulative RDP exposure to take into account a minimum latent period between RDP exposure and potential effect on lung cancer mortality.

3.1 Poisson regression analysis

A specific issue in epidemiological studies of the ionizing radiation effects is the use of the ERR model that is often fitted with Poisson regression. This ERR model offers an important alternative to the exponential rate model (i.e., a multiplicative relative risk model) for cohort studies when an exponential change in disease rates with ionizing radiation exposure does not conform to observed data [30]. Therefore, following previous analyses of the FUMC data [19-21, 28, 29], an ERR model was used both to analyze simulated and real FUMC data in this work. The hazard of lung cancer death was related to cumulative RDP exposure as follows:

$$RR = \frac{\lambda_{(t,a,e)}}{\lambda_{(t,a)}} = 1 + \beta X_{(t,a,e)}^{cum}, \quad (\text{equation 1})$$

where $X_{(t,a,e)}^{cum}$ denotes cumulative exposure for attained age category a , calendar time category t and cumulative exposure category e (see below), $\lambda_{(t,a,e)}$ is the hazard rate of dying of lung cancer in year t , age a and cumulative exposure category e , $\lambda_{(t,a)}$ is the internal hazard rate in the absence of exposure ($X^{cum} = 0$), and β is the ERR per unit of cumulative RDP exposure (i.e., per 100 working level months) and RR is the relative hazard for cumulative exposure level e relative to lack of exposure [30, 31].

In order to perform these analyses, person-years and events were distributed in a multi-dimensional table with the following three dimensions: attained age with 12 categories (<30 years, 10 five-year categories from 30–34 to 75-79 years, ≥ 80 years), calendar period with 11 five-year categories (1945–1949, 1950–1954, ..., 1994–1999), and lagged cumulative RDP exposure with six categories (0, (0,10], (10-50], (50-100], (100-200], >200 WLM).

For each of the $12 \times 11 \times 6 = 792$ cells of this table, the numbers of events and person-years, and the weighted average RDP exposure were calculated. Throughout all cells,

observed numbers of events $Y_{(t,a,e)}$ were assumed to be realizations of independent Poisson variables with respective means and variances [30, 31]:

$$E(Y_{(t,a,e)}) = \sigma_{Y_{(t,a,e)}}^2 = \mu_{(t,a,e)}, \text{ for each attained age category } a, \text{ calendar time category } t$$

and lagged cumulative RDP exposure category e .

The weighted average RDP exposure was computed as the sum of individual lagged cumulative RDP exposures divided by the number of person-years within each cell and was the RDP exposure value ($X_{(t,a,e)}^{cum}$) used in Poisson regression analysis [32]. Depending on the analysis and the use of error-correction methods or not, $X_{(t,a,e)}^{cum}$ was a realization of $W_{(t,a,e)}^{cum}$, the observed lagged cumulative exposure, or the expected value of $X_{(t,a,e)}^{cum}$, or a realization of $W_{(t,a,e)}^{cum}$ with inflated ME (see below).

3.2 Methods for correcting measurement error

We describe thereafter the three functional error-correction methods considered in this paper.

3.2.1. Substitution Method (RC-SM)

The RC-SM method is a conceptually straightforward approach to reduce ME bias that has been successfully applied to a broad range of regression models in view of its simple applicability. This method has its roots in the work by Armstrong [4] for generalized linear models and Prentice [2] for proportional hazard regression. It has been used also in logistic regression (e.g., see Rosner et al. [33]) and Poisson regression (e.g., see Fung and Krewski [36]).

The principle of RC-SM is the replacement of each unobserved value of X by its expected value conditional on the observed value of W , i.e., $(E[X|W]_{i,y})$ for subject i and

year y . This expected value is usually obtained from the linear regression of X on W provided joint observations of X and W are available or from repeated data on W if they are available. The analysis (Poisson regression model in our study) is then run using expected values only to estimate the ERR and resulting standard error (SE). For further details, see Carroll et al. [8].

In the FUMC setting, no observations of $X_{i,y}$ were available, thus barring the use of regression methods to obtain expected values of X conditional on W . Similarly, no repeated data were available. Since the ME variance had been estimated in previous work [28], we used the formulation of $E[X|W]_{i,y}$ proposed by Schafer and Gilbert [9] for multiplicative ME that expresses the expectation of $X_{i,y}$ conditional on $W_{i,y}$ as the following function of the ME variance, $\sigma_{U_y}^2$:

$$E[X|W]_{i,y} = e^{\sigma_{U_y}^2/2} \times W_{i,y} \text{ for multiplicative Berkson ME;}$$

$$E[X|W]_{i,y} = E[X_{i,y}]^{1-R_y^2} \times W_{i,y}^{R_y^2} \quad \text{with} \quad R_y^2 = \sigma_{W_y}^2 / (\sigma_{W_y}^2 + \sigma_{U_y}^2) \quad \text{for}$$

multiplicative classical ME. The value of $\sigma_{U_y}^2$ used in the above expressions and the type of error (Berkson or classical) depends on the time period to which y belongs. From expected values of $X_{i,y}$ so obtained, expected cumulative lagged RDP exposure values of $X_{(t,a,e)}^{cum}$ were obtained for all 792 cells of attained age category a , calendar time category t and lagged cumulative RDP exposure category e . Then, Poisson regression was run on these expected values.

3.2.2. Estimation Calibration Method (RC-ECM)

This method first published by Rosner et al. [33] shares with the RC-SM method its simplicity of application. Its principle is to use knowledge on the relationship between X and W in order to directly correct the regression coefficient obtained from the naïve regression

analysis relating the risk of an event to the mismeasured exposure variable W . Thus, in contrast with the RC-SM method, the correction is made directly on the coefficient of regression of interest (the ERR per unit of lagged cumulative RDP exposure, β , in our setting) rather than on the observed mismeasured exposure W . Rosner et al. [33] proposed to use the following simple formulas for the corrected parameter:

$$\hat{\beta}_{cor} = \hat{\beta} / \hat{\gamma} \text{ and } SE(\hat{\beta}_{cor}) = \sqrt{SE(\hat{\beta})^2 / \hat{\gamma}^2 + SE(\hat{\gamma})^2 \times (\hat{\beta}^2 / \hat{\gamma}^4)},$$

where $\hat{\gamma}$ is the estimated slope of the linear regression of X on W and $\hat{\beta}$ the parameter from the naïve regression analysis relating the risk of event to the mismeasured exposure variable W . As the RC-SM method, the RC-ECM method requires validation or repeated data to estimate the coefficient γ .

Because no validation or repeated data were available in the FUMC setting, we again used the formulations of $E[X|W]_{i,y}$ proposed by Schafer and Gilbert [9] mentioned above in order to obtain expected values of $X_{i,y}$ and in turn expected cumulative lagged RDP exposure values of $X_{(t,a,e)}^{cum}$, for all 792 cells of attained age category a , calendar time category t and lagged cumulative RDP exposure category e . The coefficient $\hat{\gamma}$ was then estimated (along with its SE) from the linear regression of expected cumulative lagged RDP exposure values of $X_{(t,a,e)}^{cum}$ on observed values of $W_{(t,a,e)}^{cum}$.

3.2.3. Simulation Extrapolation (SIMEX)

The SIMEX method is a simulation-based method, sharing with RC-SM and RC-ECM their simplicity of application, but with a larger computational burden. It was developed by Cook and Stefanski [12] and Carroll et al. [8]. The underlying idea is that the effect of ME can be determined and corrected for using simulations.

The SIMEX algorithm has two main steps, a resampling-like step and an extrapolation step that may be succinctly described as follows:

i) In the resampling-like step, M datasets with additional ME are generated with $\sigma_{U_y}^2$ successively increased by adding $\xi_m \times \sigma_{U_y}^2$ to it, where ξ_m is the factor of increase in the ME variance that takes strictly positive values between 0 and ξ_M , the maximum value of this factor. Following recommendations by Carroll et al. [8], ξ_M was set equal to 2 in our study and we used eight values of ξ_m from 0.25 to 2, thus using steps of 0.25 (i.e., 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, and 2.00). For each value of ξ_m , RDP exposure was generated for each subject and for each year of exposure, according to the following models taking into account the ME nature:

$$W_{i,y}(\xi_m) = W_{i,y} / U_{i,y}^{\xi_m}, \text{ for Berkson ME,}$$

$$\text{and } W_{i,y}(\xi_m) = W_{i,y} \times U_{i,y}^{\xi_m}, \text{ for classical ME.}$$

where $W_{i,y}$ is the observed mismeasured exposure and $U_{i,y}^{\xi_m}$ are the generated additional non-Gaussian ME at the m^{th} factor of increase, i.e., $U_{i,y}^{\xi_m} \sim \text{LN}\{-\frac{\xi_m \times \sigma_{U_y}^2}{2}; \xi_m \times \sigma_{U_y}^2\}$. For each value of ξ_m , new “observed” exposure values $W_{i,y}(\xi_m)$ were generated, leading to values of $W_{(t,a,e)}^{\text{cum}}$ for all 792 cells of attained age category a , calendar time category t and lagged cumulative RDP exposure category e . This was repeated $B=20$ times for each value of ξ_m .

For each data set, the estimated naïve ERR per 100 WLM ($\hat{\beta}$) and its SE were obtained from Poisson regression and their average values were computed over the B sets as follows:

$$\bar{\hat{\beta}}(\xi_m) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{\beta}_b(\xi_m) \text{ and } \overline{SE\{\hat{\beta}(\xi_m)\}} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B SE_b\{\hat{\beta}(\xi_m)\}.$$

1
2
3 ii) In the extrapolation step, the relationship of these average estimates with ME size
4 measured by ξ_m were then fitted in order to extrapolate back to the case of no ME, i.e., $\xi =$
5
6
7
8 1.

9
10 Extrapolation was performed using a linear quadratic function as recommended by
11
12 Cook and Stefanski [12] and Carroll et al. [8].
13

14 15 16 17 **4. Simulation study**

18
19
20 We conducted a simulation study to compare the respective performances of the three
21 error-correction methods for correcting non-Gaussian ME associated with RDP exposure on
22 the estimated ERR for lung cancer death. Our simulated samples were generated to reproduce
23 as closely as possible exposure data from the FUMC study [28, 29].
24
25
26
27

28
29 Briefly, we generated 1,000 independent cohort samples of 5,086 miners each.
30 Lognormal distributions were used to generate individual yearly RDP exposure for each
31 exposed subject. Parameters (mean and variance) of lognormal distributions were derived
32 from original FUMC RDP exposure distributions. Historical mortality rates obtained from
33 French mortality statistics provided by the French National Institute of Health and Medical
34 Research (INSERM-CépiDC) were used to generate time to death from causes other than lung
35 cancer by using piecewise-constant hazard rates. It was assumed that hazard rates of death
36 from causes other than lung cancer were not influenced by RDP exposure. On the contrary,
37 hazard rates of death from lung cancer were obtained as the product of historical rates of lung
38 cancer death for the relevant age and calendar period category by the relative risk associated
39 with cumulative five-year lagged RDP exposure, $X_{i,y}^{cum}$, namely $1 + \beta X_{i,y}^{cum}$. We considered
40 two values of β , namely $\beta = 0.700$ and $\beta = 2.000$ per 100 WLM. In line with the strategy
41 followed by numerous other authors [15, 26, 27, 35, 36], it was assumed that the yearly RDP
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 exposures generated were true (error-free) RDP exposures ($X_{i,y}$) in the simulations although
4
5 they were based on observed error-prone FUMC RDP exposures. To assess the impact of the
6
7 characteristics of ME on the estimated ERR for lung cancer in our simulation study, we added
8
9 ME to each unobserved yearly RDP exposure value $X_{i,y}$ to obtain $W_{i,y}$, the observed yearly
10
11 RDP exposure assessed with ME. We used the characteristics of ME that were assessed as
12
13 most consistent with the FUMC data (described in Section 2). For further details, see our
14
15 previous simulation study where the generation of true unobserved and observed RDP
16
17 exposures as well as the generation of lung cancer deaths and deaths from other causes are
18
19 described extensively [28].
20
21
22

23
24 In all analyses, the implementation of the three error-correction methods considered
25
26 (RC-SM, RC-ECM, and SIMEX) relied on the characteristics of ME as previously determined
27
28 from the FUMC. In the main analysis, it was assumed that these characteristics perfectly
29
30 captured the true ME in the FUMC, i.e., observed RDP exposure data were generated based
31
32 on these characteristics. In sensitivity analyses, different characteristics of ME were used to
33
34 generate observed RDP exposure data in order to assess the performance of correction
35
36 methods in the case where the determination of ME characteristics was inaccurate. The three
37
38 following sets of sensitivity analyses were performed corresponding to an inaccurate
39
40 determination of the nature, size or structure of ME:
41
42

43
44 i) The first set explored the behavior of correction methods when simulated data
45
46 containing only classical ME associated with RDP exposure for all years between 1946 and
47
48 1999 were generated instead of Berkson ME (until 1982) followed by classical ME (after
49
50 1982) as determined from the FUMC.
51

52
53 ii) In the second set, data were generated with ME size twice smaller (i.e., ME size
54
55 ranging from 46.8% to 5.05%) or twice larger (i.e., ME size ranging from 187.2% to 20.2%)
56
57
58
59
60

1
2
3 than the size determined from the FUMC (i.e., ME size ranging from 93.6% to 10.1%)
4
5 throughout all years from 1946 to 1999.
6

7 iii) In the third set, data were generated with weakly heteroscedastic ME
8
9 $\{ \sigma_{U_y}(x_{i,y}) = \log(x_{i,y}) / 4 \text{ for } X_{i,y} = x_{i,y} \}$ or highly heteroscedastic ME
10
11 $\{ \sigma_{U_y}(x_{i,y}) = \log(x_{i,y}) / 2 \text{ for } X_{i,y} = x_{i,y} \}$ instead of homoscedastic ME as determined from
12
13 the FUMC.
14
15

16
17 For the sake of simplicity, sensitivity analyses results are presented only for data
18
19 generated with β equal to 2 per 100 WLM. Indeed, results with β equal to 0.700 per 100
20
21 WLM were qualitatively similar to those with β equal to 2.000 per 100 WLM.
22
23

24 In all situations, 1000 simulations were performed. Each method for correcting ME
25
26 allowed us to estimate the corrected ERR per 100 WLM denoted $\hat{\beta}_{r_{cor}}$ and $SE(\hat{\beta}_{r_{cor}})$ for each
27
28 replication r ($r = 1$ to 1000). The performance of error-correction methods was assessed by
29
30 considering the following criteria: mean and median values of estimated ERR, standard
31
32 deviation of its empirical simulation distribution, mean SE, root mean squared error (RMSE),
33
34 2.5th and 97.5th percentiles of the empirical simulation distribution of estimated ERR,
35
36 coverage probability of the 95% confidence interval of the ERR, and empirical power of the
37
38 test comparing the estimated ERR to value 0.
39
40
41

42 All calculations were performed with the SAS statistical software package. PROC
43
44 NLMIXED of SAS was used to fit linear relative rate Poisson regressions (equation 1) as
45
46 described by Richardson [30].
47
48
49

50 51 52 **5. Simulation results** 53 54 55 56 57 58 59 60

5.1. Main analyses results: performance of correction in case of perfect knowledge of measurement error characteristics

Table I reports simulation results without correction (i.e., ignoring ME) and after correction of ME effect, for the two values of β considered, i.e., 0.700 and 2.000 per 100 WLM. First, when ME in RDP exposure values was ignored, there was a substantial negative bias (i.e., attenuation) in naïve ERR point estimates, in the order of 60%. Whereas relative bias was similar regardless of β , absolute bias increased (in absolute value) from 0.432 for $\beta = 0.700$ per 100 WLM to 1.244 for $\beta = 2.000$ per 100 WLM. Similar findings were noticed when examining the median of estimated ERR, with slight skewness in the distribution of the estimated ERR. The SE of ERR estimate ($\hat{\beta}$) was estimated without any noticeable bias as indicated by the almost identity of the mean SE estimate of $\hat{\beta}$ and the empirical standard deviation of $\hat{\beta}$. Given the large attenuation bias in estimating ERR, the RMSE was much larger than the mean SE and was higher for $\beta=2.000$ per 100 WLM because of the larger absolute attenuation bias for this value. The strong attenuation bias affecting ERR estimates resulted in 95% CI coverage probability far lower than nominal, especially for $\beta = 2.000$ per 100 WLM (i.e., 0.014 instead of 0.950). For $\beta = 2.000$ per 100 WLM, the statistical power was not affected by the presence of ME in RDP exposure in view of the large number of events (the mean number of lung cancer deaths over 1,000 replications was 192.7).

Second, when error-correction methods (RC-SM, RC-ECM and SIMEX) were implemented, the attenuation bias was reduced substantially but not completely (see Table I). About 60% of the attenuation bias was corrected using the SIMEX method and about 50% using the RC-SM method, whereas only about 15% was corrected using the RC-ECM method, for the two values of the ERR considered. With the three functional error-correction

1
2
3 methods, the SE of ERR estimate ($\hat{\beta}$) was estimated with no apparent bias, except perhaps
4
5 for a small downward bias with the SIMEX method. As expected, there was some loss of
6
7 precision from taking ME into account, which resulted in higher SE of $\hat{\beta}$ with the error-
8
9 correction methods than with the naïve method, especially so for the two methods that
10
11 provided the best correction of the attenuation bias (RC-SM and SIMEX). Nevertheless, the
12
13 RMSE was smaller with the three correction methods than with the naïve method because of
14
15 the lower attenuation bias, especially so again for the RC-SM and SIMEX methods. In view
16
17 of the incomplete correction of the attenuation bias, the coverage probability of the 95% ERR
18
19 CI remained lower than nominal with the correction methods, although to a much lesser
20
21 extent with the RC-SM and SIMEX methods relative to the naïve method. Statistical power
22
23 was in the same order with the correction methods as with the naïve method as a result of
24
25 decreased attenuation bias and decreased precision (increased SE).
26
27
28
29
30
31

32 **5.2. Sensitivity analyses results: performance of correction methods in case of imperfect** 33 **knowledge of measurement error characteristics** 34 35

36
37 The sensitivity analyses results are given in Tables II, III and IV.
38

39
40 Table II shows that when simulated data contained only classical ME over the whole
41
42 1946-1999 period, the naïve estimate was not too distant from the true ERR value 2.000
43
44 (mean ERR of 1.641, 18.0% negative bias). Results with error-correction methods were in
45
46 sharp contrast, with a very serious overestimation (overcorrection) with the SIMEX method
47
48 (mean ERR of 3.224, 66.2% positive bias), no correction with the RC-SM method (mean
49
50 ERR of 1.360, 32.0% negative bias) and an almost complete correction with the RC-ECM
51
52 method (mean ERR of 1.837, 5.3% negative bias). The RC-ECM yielded coverage of the 95%
53
54 ERR CI close to nominal (91.6%), whereas the RC-SM method yielded low coverage in view
55
56 of the attenuation bias and low SE of $\hat{\beta}$.
57
58
59
60

1
2
3 Table III presents the results obtained with the three functional error-correction
4 methods when the determination of the size of ME associated with RDP exposure was
5 inaccurate. When data were simulated with half the size of ME as determined from the FUMC
6 (top half of Table III), results were very close to results in Table II both for the naïve method
7 and the three error-correction methods. There was again a very serious overcorrection with
8 the SIMEX method (mean ERR of 3.308, 65.4% positive bias), no correction with the RC-SM
9 method (mean ERR of 1.252, 37.4% negative bias) and an almost complete correction with
10 the RC-ECM method (mean ERR of 1.799, 10.0% negative bias). When data were simulated
11 with twice the size of ME as determined from the FUMC (bottom half of Table III), none of
12 the three error-correction methods was able to provide any meaningful bias correction, as
13 relative negative biases ranged from 95.5% (with the SIMEX method) to 98.2% (with the RC-
14 ECM method). All three methods yielded null coverage of 95% ERR CI (the 95% CI never
15 contained the true value β in all 1000 simulations).
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 Table IV presents the results obtained with the three functional error-correction
33 methods when ME was heteroscedastic instead of homoscedastic as determined from the
34 FUMC. In case of low heteroscedasticity (top half of Table IV), the regression-calibration
35 methods provided no bias correction (mean ERR of 0.559, 72.1% negative bias with the RC-
36 SM method; mean ERR of 0.661, 67.0% negative bias with the RC-ECM method), whereas
37 the SIMEX method corrected approximately half the attenuation bias (mean ERR of 1.298,
38 35.1% negative bias). 95% CI coverage was 47% with the SIMEX method and less than 1%
39 with the regression-calibration methods. In case of high heteroscedasticity (bottom half of
40 Table IV), none of the three error-correction methods was able to provide any meaningful bias
41 correction, as relative negative biases ranged from 97.7% (with the SIMEX method) to 99.9%
42 (with the RC-ECM method). All three methods yielded null coverage of 95% ERR CI.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

6. Application to a real example

In this section, we apply the naïve method and the three error-correction methods to the FUMC data for the whole 1946-1999 period looking at the association between RDP exposure and risk of lung cancer death. As in all our simulations, the three error-correction methods were applied assuming the characteristics of ME previously determined from the FUMC were correct (non-Gaussian ME, ME size, homoscedastic structure and Berkson followed by classical nature). Table V presents the ERR estimates, associated SE estimates and 95% CI of ERR without and with correction. Figure 1 gives a graphical, display of the use of the SIMEX method.

The naïve ERR estimate indicates a significant association between RDP exposure and lung cancer death risk, i.e., a relative hazard of 1.776 for an increase in RDP exposure of 100 WLM. All three error-correction methods yielded higher ERR estimates ranging from 0.909 per 100 WLM (with the RC-ECM method) to 1.700 per 100 WLM (with the SIMEX method) corresponding to increases between 17% (with the RC-ECM method) and 119% (with the SIMEX method) relative to the naïve 0.776 ERR estimate per 100 WLM. Of note, the ERR estimate with the SIMEX method is not included in the 95% CI yielded by the naïve or RC-ECM method. The correction of ME was obtained at the cost of a loss of precision, with an increased SE and increased width of the 95% ERR CI for all three methods relative to the naïve method, as expected. For the RC-ECM method, the estimate of the slope ($\hat{\gamma}$) of the linear regression of expected values of $X_{(t,a,e)}^{cum}$ obtained from the use of the formulas of Schafer and Gilbert [9] on observed values $W_{(t,a,e)}^{cum}$ was 0.854 (SE = 0.030), suggesting a moderate attenuation.

7. Discussion

The aim of the present paper was to compare the statistical properties and respective performances of three functional error-correction methods (RC-SM, RC-ECM and SIMEX) regarding the estimation of the ERR of lung cancer death associated with error-prone RDP exposure by a simulation study, under complex nature of ME as well as variable ME magnitude according to the measurement process over time in the FUMC. Moreover, the application of error-correction methods to the FUMC data allowed us to provide for the first time a range of corrected ERR estimates of lung cancer death associated with cumulative RDP exposure.

7.1. Performance of error-correction methods

When ME characteristics previously determined from the FUMC perfectly reflected true ME, all three error correction method partially reduced the attenuation bias due to ME, with a slightly better performance for the SIMEX method followed closely by the RC-SM method and more distantly by the RC-ECM method. The RC-SM and RC-ECM methods are the most commonly used methods to correct for ME in covariates, mainly because of their simplicity. They yield consistent estimates of the parameters in linear regression and approximately consistent estimates in nonlinear regression models, under the assumption of non differential, additive homoscedastic ME [34]. However, the RC-SM and RC-ECM methods have been reported to be optimal when validation data or repeated data are available for a subset or for the whole population [8, 9, 13, 33, 35, 36], which was not the case in our study. Moreover, the RC-SM and RC-ECM methods have been reported to be optimal for correction of additive classical ME with Gaussian distribution [8, 34] and Guolo and Brazzale [35] reported that regression-calibration methods were not a viable option for error-correction when ME was multiplicative in their simulation study on the comparison of methods for

1
2
3 correcting ME in the context of case-control studies. In our study, ME was multiplicative and
4
5 more complex (Berkson ME followed by classical ME) than the simple classical additive ME
6
7 commonly encountered in the literature.
8

9
10 When ME characteristics previously determined from the FUMC imperfectly reflected
11
12 true ME, three types of situations were encountered. In case of larger ME than assumed and in
13
14 case of high heteroscedasticity rather than assumed homoscedasticity, none of the three
15
16 error-correction methods was able to provide any correction of the attenuation bias due to
17
18 ME. In case of low heteroscedasticity rather than assumed homoscedasticity, the SIMEX
19
20 method was the only method to partially correct the attenuation bias due to ME, whereas the
21
22 regression-calibration methods provided no correction. In case of classical error rather than
23
24 assumed Berkson followed by classical error and in case of lower ME than assumed, the
25
26 SIMEX method substantially overcorrected the attenuation bias, which resulted in severely
27
28 upward biased ERR estimates, whereas the regression-calibration methods provided partial
29
30 correction of the attenuation bias with less severe bias than with the SIMEX. Thus, there is a
31
32 potential for the SIMEX method to severely overestimate the ERR in case of inaccurate
33
34 determination of the nature or size of ME. To our knowledge, this finding has not been
35
36 reported previously; although the phenomenon can be easily understood at least for the case
37
38 of lower ME than assumed. Indeed, when the added ME is too high for the additional points
39
40 simulated (e.g., twice higher in our simulations of the top half of Table III), there is a sharper
41
42 drop of mean ERR values with the increasing ME variance expansion factor ξ_m , thus
43
44 increasing the slope of the curve fitted to the simulated points for ξ_m between 0 and 2, which
45
46 results in turn in a higher value of the extrapolated point at $\xi = -1$ (i.e., SIMEX estimate).
47
48
49 Our results from sensitivity analyses are not only consistent with the general point made by
50
51 Carroll et al. [8] that it is crucial to correctly determine ME nature (classical or Berkson type)
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 in order to use error-correction methods but also extend this point to other characteristics (size
4
5 and structure) of ME.
6
7

8 9 10 **7.2. Strengths, limitations and perspectives**

11
12 Our work provides original results on the use and performance of error-correction
13
14 methods in a specific context. Indeed, to date, very few papers have considered the error-
15
16 correction on exposure in the ERR model fitted with Poisson regression. Shin et al. have
17
18 studied the impact of ME in ERR models fitted with Poisson regression by focusing on the
19
20 specific impact of the dosimeter detection threshold, but they did not attempt error correction
21
22 [39]. Bennett et al. have investigated the impact of ME in ERR models also, but their analyses
23
24 focused exclusively on classical additive ME, without considering the various other types of
25
26 ME that may be encountered in cohort studies [40].
27
28

29
30 Further investigation regarding the three functional methods considered in the present
31
32 work might be worthwhile. The use of the logarithmic transformation has been suggested by
33
34 some authors for regression-calibration methods, e.g., for the linear regression of expected X
35
36 on W in the RC-ECM method [8, 33]. Moreover, further investigation might be useful on the
37
38 ERR model fitted with external Poisson regression. Finally, a thorough investigation of
39
40 internal parameters of the SIMEX method might help to better define its conditions of optimal
41
42 use. In our work, the maximum value of the factor of increase of the ME variance (i.e.,
43
44 $\xi_M=2$), the number of additional data generated for each value of the factor of increase (i.e.,
45
46 $B=20$) and the shape of the extrapolation function (i.e., linear quadratic) were determined on
47
48 the basis of previous recommendations and applications in the literature [8, 12, 35, 36].
49
50
51

52
53 Our work did not consider structural error-correction methods, in particular Bayesian
54
55 methods. The lack of statistical standard softwares to implement structural error-correction
56
57 methods, the convergence problems encountered with Bayesian methods and long running
58
59
60

1
2
3 time for models such as the ERR model fitted with internal Poisson regression ruled out the
4
5 consideration of Bayesian methods in our simulation study in practice.
6
7

8 9 **7.3. Corrected excess relative risk for lung cancer death associated with radon and** 10 **decay products in the French Uranium Miners' Cohort** 11 12

13
14 Schafer and Gilbert [9] reported that taking exposure/dose ME into account increased
15
16 the estimated risk coefficients by about 10% for A-bomb survivors, 50–100% for the
17
18 residential radon studies, 60% for the Colorado miners, 30% for the Utah nuclear fallout
19
20 leukemia study, and 100% for the Utah nuclear fallout thyroid study. Our results on the
21
22 FUMC data are consistent with these observations, since the ERR estimate was increased by
23
24 an amount comprised between 17% (with the RC-ECM method) and 119% (with the SIMEX
25
26 method), with an intermediate 41% increase with the RC-SM method. The remaining question
27
28 is whether the SIMEX method may have overcorrected the attenuation bias due to ME in our
29
30 analysis of the FUMC data, as observed in some of the sensitivity analyses of our simulation
31
32 study. It seems unlikely that the nature of ME was classical not only in 1983 and following
33
34 years but also before 1983 when RDP exposure was assessed from ambient measurements.
35
36 However, our determination of ME size may have been inaccurate particularly for the years
37
38 before 1956 but also possibly for the following years, so that overestimation with the SIMEX
39
40 method cannot be excluded. It is safe to say however that the ERR of lung cancer death lies
41
42 within the range 0.909 to 1.700 per 100 WLM of RDP exposure. It would be useful to analyze
43
44 FUMC data for the years 1956-1999 only, considering only workers recruited after 1955. This
45
46 would exclude the period from 1946 to 1955 for which RDP exposure was reconstructed by a
47
48 group of experts and there was little information on ME characteristics. This would limit the
49
50 use of error-correction methods to a time period when determination of ME characteristics
51
52 rests on more solid ground but would lead to a substantial loss of precision due to the
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 exclusion of a period with high exposure. In any case, our results suggesting a higher ERR
4
5 than that from a naïve analysis are important for protection against radon, because
6
7 epidemiological results from miners' studies provide a major contribution to assess lung
8
9 cancer risk associated to RDP exposure (in conjunction with studies of indoor radon exposure
10
11 [37]), and today, miners' studies are still the main source of information on which the
12
13 estimation of lifetime lung cancer risk induced by RDP exposure is based [18]. If our results
14
15 in the FUMC and those on the Colorado miners are confirmed by other studies that are still
16
17 active, such as in Canada [24], USA [25], Czech Republic [20, 23], and Germany [22], they
18
19 could lead to major changes in the protection of workers against radon in the future.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgements

This work was partly supported by AREVA NC, in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC agreement. The authors warmly thank the people that contributed to this work for their help, especially Caër-Lohro S., Samson E., and Garsi JP., all from IRSN (France) and Guihenneuc-Jouyaux C. from Paris-Sud 11 University and Paris 5 University (France) for her valuable advice about Bayesian methods.

For Peer Review

References

1. Cochran W. G. Errors of measurement in statistics. *Technometrics* 1968; 10:637–665.
2. Prentice R. L. Covariate measurement error and parameter estimation in a failure time regression model. *Biometrika* 1982; 69:331–342.
3. Stefanski L. A. and Carroll R. J. Covariate measurement error in logistic regression. *Annals of Statistics* 1985; 13:1335-1351.
4. Armstrong, B. G. The effects of measurement errors on relative risk regressions. *American Journal of Epidemiology* 1990; 132:1176-1184.
5. Clayton D. G. *Models for the analysis of cohort and case-control studies with inaccurately measured exposures*. In: Dwyer J. H., Feinlieb M., Lippert P. and H. Hoffmeister (Eds), *Statistical Models for Longitudinal Studies on Health*. New York: Oxford University Press 1992.
6. Reeves, G. K., Cox, D. R., Darby S. C. and Whitley E. Some aspects of measurement error in explanatory variables for continuous and binary regression models. *Statistics in Medicine* 1998; 17:2157-2177.
7. Buzas J. S., Stefanski L. A. and Tosteson T. D. Measurement error. W. Ahrens and Pigeot (Eds), *Handbook of Epidemiology*, London: Springer, 2004.
8. Carroll R. J., Ruppert D., Stefanski L. A. and Crainiceanu C. M. *Measurement Error in Nonlinear Models: A Modern Perspective*. Chapman & Hall, CRC Press: Boca Raton, FL, 2006.
9. Schafer D. W. and Gilbert E. S. Some statistical implications of dose uncertainty in radiation dose–response analyses. *Radiation Research* 2006; 166:303-312.
10. Muirhead C. R. Exposure assessment: implications for epidemiological studies of ionizing radiation. *Radiation Protection Dosimetry* 2008; 132:134–138.

- 1
2
3 11. Jurek A. M., Maldonado G., Greenland S., Church T. R. Exposure-measurement error
4 is frequently ignored when interpreting epidemiologic study results. *European Journal*
5 *of Epidemiology* 2006; 21(12):871–876.
6
7
- 8
9 12. Cook J. R. and Stefanski L. A. Simulation–Extrapolation Estimation in Parametric
10 Measurement Error Models. *Journal of the American Statistical Association* 1994;
11 89:1314–1328.
12
13
- 14 13. Stürmer T., Thürigen D., Spiegelman D., Blettner M. and Brenner H. The performance
15 of methods for correcting measurement error in case-control studies. *Epidemiology*
16 2002; 13:507–516.
17
18
- 19 14. Stram D. O., Langholz B., Huberman M. and Thomas D. C. Correcting for exposure
20 measurement error in a reanalysis of lung cancer mortality for the Colorado plateau
21 uranium miners cohort. *Health Physics* 1999; 77:265–275.
22
23
- 24 15. Heidenreich W. F., Luebeck E. G. and Moolgavkar S. H. Effects of exposure
25 uncertainties in the TSCE model, and application to the Colorado miners data.
26 *Radiation Research* 2004; 161:72–81.
27
28
- 29 16. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Effects of*
30 *Ionizing Radiation Vol I*. UNSCEAR, Report to the general assembly with scientific
31 annexes A and B. UNSCEAR 2006 Report (Vienna: United Nations Office) 2008.
32
33
- 34 17. Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI. *Health Effects of Exposure to*
35 *Radon*. Washington, DC: National Academy Press, Report, 1999.
36
37
- 38 18. International Commission on Radiological Protection. *Lung Cancer Risk from Radon*
39 *and Progeny and Statement on Radon*. ICRP Publication 115, Annals of the ICRP;
40 40(1) 2011 (in Press).
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 19. Tirmarche M., Raphalen A., Allin F., Chameaud J., Bredon P. Mortality of a cohort of
4 French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *British*
5 *Journal of Cancer* 1993; 67(5):1090-1097.
6
7
- 8
9 20. Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M., Mitton N. and Laurier D. Lung cancer in French
10 and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and
11 modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiation Research*
12 2008; 169:125-137.
13
14
- 15 21. Leuraud K., Schnelzer M., Tomasek L., Hunter N., Timarche M., Grosche B., Kreuzer
16 M. and Laurier D. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of
17 three European case-control studies among uranium miners. *Radiation Research* 2011;
18 176(3):375-387.
19
20
- 21 22. Walsh L., Dufey F., Tschense A., Schnelzer M., Grosche B. and Kreuzer M. Radon
22 and the risk of cancer mortality--internal Poisson models for the German uranium
23 miners cohort. *Health Physics*. 2010; 99(3):292-300.
24
25
- 26 23. Tomasek L. Interaction of radon and smoking among Czech uranium miners.
27 *Radiation Protection Dosimetry* 2011; 145(2-3):238-242.
28
29
- 30 24. Lane R. S., Frost S. E., Howe G. R. and Zablotska L. B. Mortality (1950-1999) and
31 cancer incidence (1969-1999) in the cohort of Eldorado uranium workers. *Radiation*
32 *Research* 2010; 174(6):773-785.
33
34
- 35 25. Schubauer-Berigan M. K., Daniels R. D., Pinkerton L. E. Radon exposure and
36 mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the
37 Colorado Plateau cohort. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169(6):718-730.
38
39
- 40 26. Küchenhoff H., Bender R. and Langner I. Effect of Berkson measurement error on
41 parameter estimates in Cox regression models. *Lifetime Data Analysis* 2007; 13:261-
42 272.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 27. Bender R., Augustin T. and Blettner M. Generating survival times to simulate Cox
4 proportional hazards models. *Statistics in Medicine* 2005; 24:1713–1723.
5
6
7 28. Allodji S. R., Leuraud K., Thiébaud A.C.M., Henry S., Laurier D. and Bénichou J.
8 Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk
9 of lung cancer death in a simulated study based on the French uranium miners' cohort.
10 *Radiation and Environmental Biophysics*; under review.
11
12
13
14
15
16 29. Vacquier B., Caer S., Rogel A., Feurprier M., Tirmarche M., Luccioni C., Quesne B.,
17 Acker A., Laurier D. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended
18 follow-up 1946-1999. *Occupational and Environmental Medicine* 2008; 65(9):597-
19 604.
20
21
22
23
24
25 30. Richardson D. B. A simple approach for fitting linear relative rate models in SAS.
26 *American Journal of Epidemiology* 2008; 168:1333-1338.
27
28
29 31. Breslow N. E. and Day N. E. *Statistical Methods in Cancer Research. vol II - The*
30 *design and analysis of cohort studies*. Lyon: IARC Scientific Publications 82; 1987.
31
32
33 32. Wood J., Richardson D. B., and Wing S. A simple program to create exact person-time
34 data in cohort analyses. *International Journal of Epidemiology* 1997; 26:395–399.
35
36
37 33. Rosner B., Willett W. C. and Spiegelman D. Correction of logistic regression relative
38 risk estimates for systematic within-person measurement error. *Statistics in Medicine*
39 1989; 8:1051–1069.
40
41
42
43
44 34. Guolo A. Robust techniques for measurement error correction: a review. *Statistical*
45 *Methods in Medical Research* 2008; 17:555–580.
46
47
48 35. Guolo A. and Brazzale A. R. A simulation-based comparison of techniques to correct
49 for measurement error in matched case–control studies. *Statistics in Medicine* 2008;
50 27:3755–3775.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 36. Fung K. Y. and Krewski D. On measurement error adjustment methods in Poisson
4 regression. *Environmetrics* 1999; 10:213-224.
5
6
7 37. Fearn T., Hill D. C. and Darby S. C. Measurement error in the explanatory variable of
8 a binary regression: Regression calibration and integrated conditional likelihood in
9 studies of residential radon and lung cancer. *Statistics in Medicine* 2008; 27:2159–
10 2179.
11
12
13 38. Burton A., Altman D. G., Royston P., and Holder H. R. The design of simulation
14 studies in medical statistics. *Statistics in Medicine* 2006; 25:4279–4292.
15
16
17 39. Shin H., Ramsay T., Krewski D. and Zielinski J. M. The effect of censoring on cancer
18 risk estimates based on the Canadian National Dose Registry of occupational radiation
19 exposure. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005;
20 15:398–406.
21
22
23 40. Bennett J., Little M. P. and Richardson S. Flexible dose-response models for Japanese
24 atomic bomb survivor data: Bayesian estimation and prediction of cancer risk.
25 *Radiation and Environmental Biophysics* 2004; 43:233–245.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table I: Simulation results on the estimated excess relative risk (ERR) per 100 WLM based on 1000 replications, for two values of the true ERR (β) used to generate lung cancer deaths for subjects exposed to Radon (^{222}Rn) and decay products, without and with correction of the effects of measurement error determined from the French Uranium Miners' Cohort

	Naive estimates (without correction of measurement error [‡])	Corrected estimates (after correction of measurement error [‡])		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 0.700$ per 100 WLM				
Mean ERR per 100 WLM	0.268*	0.471*	0.338*	0.525*
Median ERR per 100 WLM	0.255	0.440	0.318	0.497
Relative Bias (%)	-61.65	-32.68	-51.77	-25.02
Standard Deviation of ERR	0.131	0.249	0.166	0.275
Mean of Standard Errors	0.134	0.251	0.169	0.256
Root Mean Squared Error	0.452	0.340	0.400	0.310
2.5th - 97.5th percentiles	0.048 – 0.591	0.096 – 1.058	0.062 – 0.734	0.076 – 1.190
Coverage Probability of 95% CI	0.163**	0.753**	0.382**	0.801**
Empirical power (%)	49.9	39.2	49.3	54.1
$\beta = 2$ per 100 WLM				
Mean ERR per 100 WLM	0.756*	1.354*	0.952*	1.538*
Median ERR per 100 WLM	0.727	1.311	9.130	1.480
Relative Bias (%)	-62.19	-32.29	-52.38	-23.13
Standard Deviation of ERR	0.222	0.408	0.281	0.468
Mean of Standard Errors	0.211	0.396	0.270	0.427
Root Mean Squared Error	1.262	0.758	1.082	0.629
2.5th - 97.5th percentiles	0.406 – 1.246	0.714 – 2.277	0.504 – 1.561	0.759 – 2.581
Coverage Probability of 95% CI	0.014**	0.534**	0.107**	0.694**
Empirical power (%)	100	99.8	100	100

WLM: Working Level Month; CI: confidence interval of ERR; *Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level; [‡]Most plausible characteristics of measurement error as determined from the French Uranium Miners' Cohort (FUMC).

Table II: Simulation results on the performance of error-correction methods when the determination of the nature of measurement error associated with Radon (^{222}Rn) and decay products is inaccurate (classical measurement error corrected assuming a succession of Berkson and classical measurement error as determined from the FUMC) on the estimated excess relative risk (ERR) per 100 WLM for lung cancer death, based on 1000 replications

	Naive estimates (without correction of only classical measurement error)	Corrected estimates (after correction of measurement error assumed to be Berkson (1946-1982) followed by classical (1983- 1999) as determined from the FUMC)		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2$ per 100 WLM				
Mean ERR per 100 WLM	1.641*	1.360*	1.894*	3.324*
Median ERR per 100 WLM	1.584	1.298	1.837	3.225
Relative Bias (%)	-17.96	-32.02	-5.30	+66.18
Standard Deviation of ERR	0.462	0.403	0.550	0.996
Mean of Standard Errors	0.463	0.398	0.547	0.920
Root Mean Squared Error	0.586	0.754	0.557	1.612
2.5th - 97.5th percentiles	0.903 – 2.650	0.725 – 2.307	1.011 – 3.116	1.730 – 5.451
Coverage Probability of 95% CI	0.804**	0.531**	0.916**	0.809**
Empirical power (%)	100	100	100	100

WLM: Working Level Month; CI: confidence interval of ERR; *Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level.

Table III: Simulation results on the performance of error-correction methods when the determination of the size of measurement error associated with Radon (²²²Rn) and decay products is inaccurate (measurement error of half or twice the size of ME used for correction according to value determined from the FUMC) on the estimated excess relative risk (ERR) per 100 WLM for lung cancer death, based on 1000 replications

	Naive estimates (without correction of lower size of measurement error)	Corrected estimates (after correction of measurement error assumed to be of size determined from the FUMC)		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2$ per 100 WLM				
Mean ERR per 100 WLM	1.610*	1.252*	1.799*	3.308*
Median ERR per 100 WLM	1.552	1.206	1.729	3.182
Relative Bias (%)	-19.51	-37.39	-10.03	+65.40
Standard Deviation of ERR	0.441	0.362	0.502	0.946
Mean of Standard Errors	0.436	0.358	0.498	0.882
Root Mean Squared Error	0.585	0.829	0.537	1.578
2.5th - 97.5th percentiles	0.922 – 2.638	0.677 – 2.071	1.001 – 2.948	1.864 – 5.431
Coverage Probability of 95% CI	0.758**	0.419**	0.880**	0.791**
Empirical power (%)	99.8	100	99.9	100
	Naive estimates (without correction of higher size of measurement error)	Corrected estimates (after correction of measurement error assumed to be as determined from the FUMC)		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
Mean ERR per 100 WLM	0.049*	0.039*	0.037*	0.089*
Median ERR per 100 WLM	0.048	0.038	0.035	0.086
Relative Bias (%)	-97.54	-98.06	-98.16	-95.54
Standard Deviation of ERR	0.016	0.014	0.015	0.033
Mean of Standard Errors	0.014	0.012	0.011	0.025
Root Mean Squared Error	1.951	1.961	1.963	1.911
2.5th - 97.5th percentiles	0.021 – 0.086	0.016 – 0.069	0.016 – 0.065	0.034– 0.165
Coverage Probability of 95% CI	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Empirical power (%)	99.3	97.9	99.3	98.4

WLM: Working Level Month; CI: confidence interval of ERR; *Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level.

Table IV: Simulation results on the performance of error-correction methods when the determination of the structure of measurement error associated with Radon (222Rn) and decay products is inaccurate (low or high heteroscedastic measurement error corrected assuming homoscedasticity as determined from the FUMC) on the estimated excess relative risk (ERR) per 100 WLM for lung cancer death, based on 1000 replications

	Naive estimates (without correction of low heteroscedastic measurement error)	Corrected estimates (after correction of measurement error assumed to be homoscedastic as determined from the FUMC)		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
$\beta = 2$ per 100 WLM				
Mean ERR per 100 WLM	0.659*	0.559*	0.661*	1.298*
Median ERR per 100 WLM	0.637	0.537	0.634	1.254
Relative Bias (%)	-67.05	-72.06	-66.96	-35.08
Standard Deviation of ERR	0.195	0.176	0.213	0.415
Mean of Standard Errors	0.186	0.164	0.190	0.366
Root Mean Squared Error	1.354	1.450	1.353	0.942
2.5th - 97.5th percentiles	0.346 – 1.119	0.277 – 0.973	0.332 – 1.143	0.649 – 2.242
Coverage Probability of 95% CI	0.003**	0.000**	0.006**	0.470**
Empirical power (%)	99.9	99.9	99.9	99.9
	Naive estimates (without correction of high heteroscedastic measurement error)	Corrected estimates (after correction of measurement error assumed to be homoscedastic as determined from the FUMC)		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
Mean ERR per 100 WLM	0.027*	0.022*	0.002*	0.046*
Median ERR per 100 WLM	0.025	0.020	0.002	0.044
Relative Bias (%)	-98.65	-98.92	-99.88	-97.71
Standard Deviation of ERR	0.013	0.007	0.002	0.026
Mean of Standard Errors	0.008	0.020	0.001	0.013
Root Mean Squared Error	1.973	1.978	1.998	1.954
2.5th - 97.5th percentiles	0.005 – 0.057	0.003 – 0.048	0.000 – 0.007	0.003 – 0.109
Coverage Probability of 95% CI	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Empirical power (%)	96.5	94.0	95.7	91.9

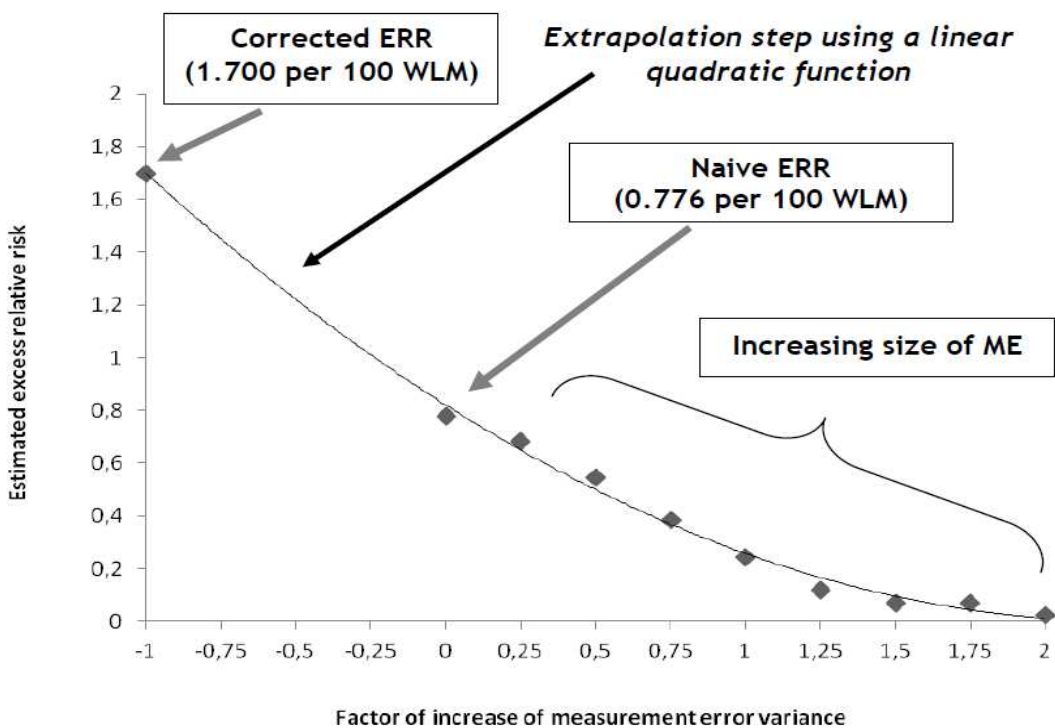
WLM: Working Level Month; CI: confidence interval of ERR; *Statistically significantly different from β at the 5% level; **Statistically significantly different from the nominal value 0.95 at the 5% level.

Table V: Naive and corrected excess relative risk (ERR) per 100 WLM for lung cancer death associated with Radon (^{222}Rn) and decay products in the French Uranium Miners' Cohort

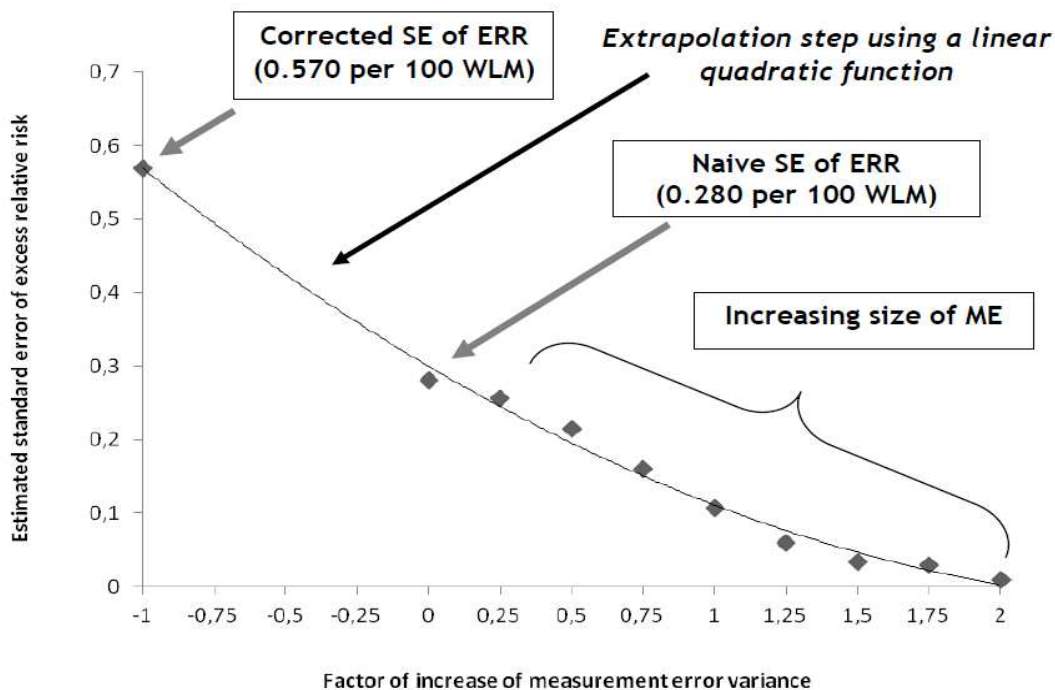
	Naive estimates (without correction of measurement error effects [‡])	Corrected estimates (after correction of measurement error [‡])		
		Substitution Method (RC-SM)	Estimation Calibration Method (RC-ECM)	Simulation Extrapolation (SIMEX)
ERR per 100 WLM	0.776	1.098	0.909	1.700
Standard Error of ERR	0.280	0.398	0.330	0.570
95% confidence interval	0.226 – 1.325	0.317 – 1.879	0.262 – 1.556	0.583 – 2.817

WLM: Working Level Month; [‡]based on most plausible characteristics as determined from the French Uranium Miners' Cohort.

For Peer Review



(a): Estimation of the corrected excess relative risk (ERR)



(b): Estimation of the corrected standard error (SE) of the estimated ERR

Figure 1: Estimation of the corrected excess relative risk (ERR) per 100 WLM and its standard error (SE) for lung cancer death associated with Radon (^{222}Rn) and decay products in the French Uranium Miners' Cohort using the simulation extrapolation (SIMEX) error-correction method

Annexe 2 : Exemple de fiche dosimétrique individuelle annuelle des expositions au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma

C. E. A.		FICHE INDIVIDUELLE				STEP	
N° MATRICULE	NOM - PRÉNOMS	N° DOSIMÉTRIE	DIVISION				
1674	ROBERT	10798	LA CROUZILLE				
ANNÉE	IRRADIATIONS					SILICOSE	
1969	IRRADIATIONS (MILLIREMS)	DOSES POSTES				TYPE CHANT.	INDICE KONIOT
		IRRADIATIONS	RADON	POUSSIÈRES	CUMUL		
Janvier	130	2,60	10,04	1,61	14,25	3A	2,9
Février	130	2,60	8,66	1,89	13,15	3A	2,9
Mars	130	2,60	20,53	3,30	26,43	3A	2,9
1 ^{er} TRIMESTRE	390				53,83		
Avril	130	2,60	19,65	2,20	24,48	3A	2,9
Mai			11,29	2,20	13,49	3A	2,9
Juin	130	2,60	14,66	0,63	17,89	3A	2,9
2 ^e TRIMESTRE	260				55,86		
Juillet			33,22	0,75	33,97	3A	2,9
Août	180	3,60			3,60		
Septembre			15,05	1,54	16,60	3A	2,9
3 ^e TRIMESTRE	180				54,17		
Octobre							
Novembre							
Décembre							
4 ^e TRIMESTRE							
Année							
A		B		C			
DOSES MOYENNES ANNUELLES		IRRADIATIONS A/15000	RADON B/264	POUSSIÈRES C/264	CUMUL		

**Annexe 3 : Illustration graphique des distributions des trois expositions
dans la cohorte des mineurs d'uranium**

1972

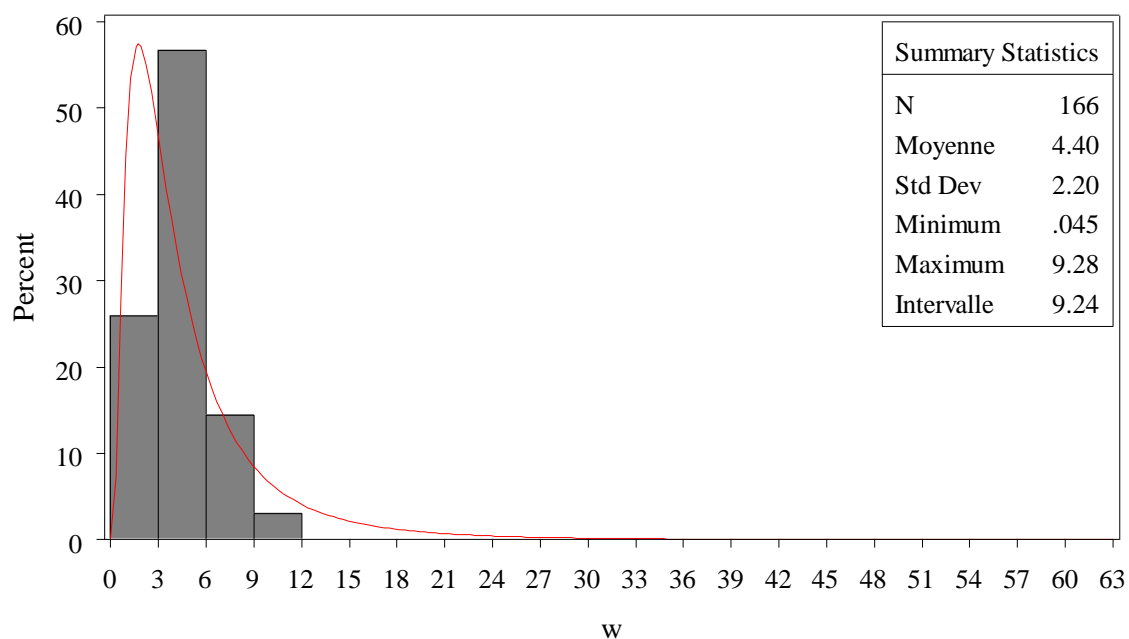


Figure A-1 : distribution de l'exposition au radon dans la localisation Forez en 1972

1972

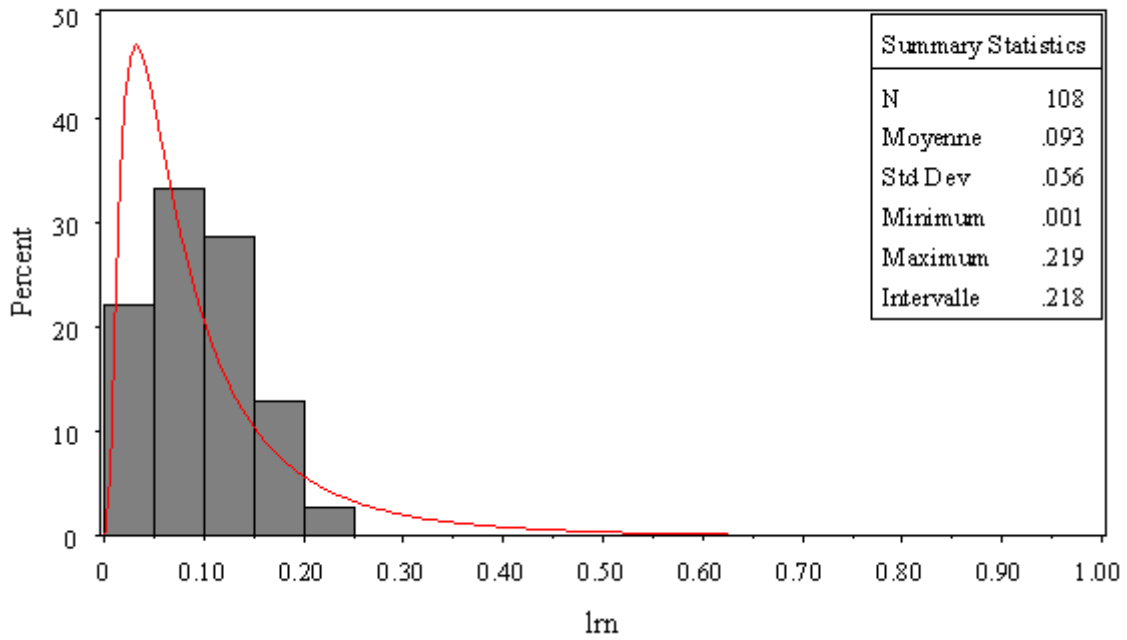


Figure A-2 : distribution de l'exposition aux poussières d'uranium dans la localisation Forez en 1972

1972

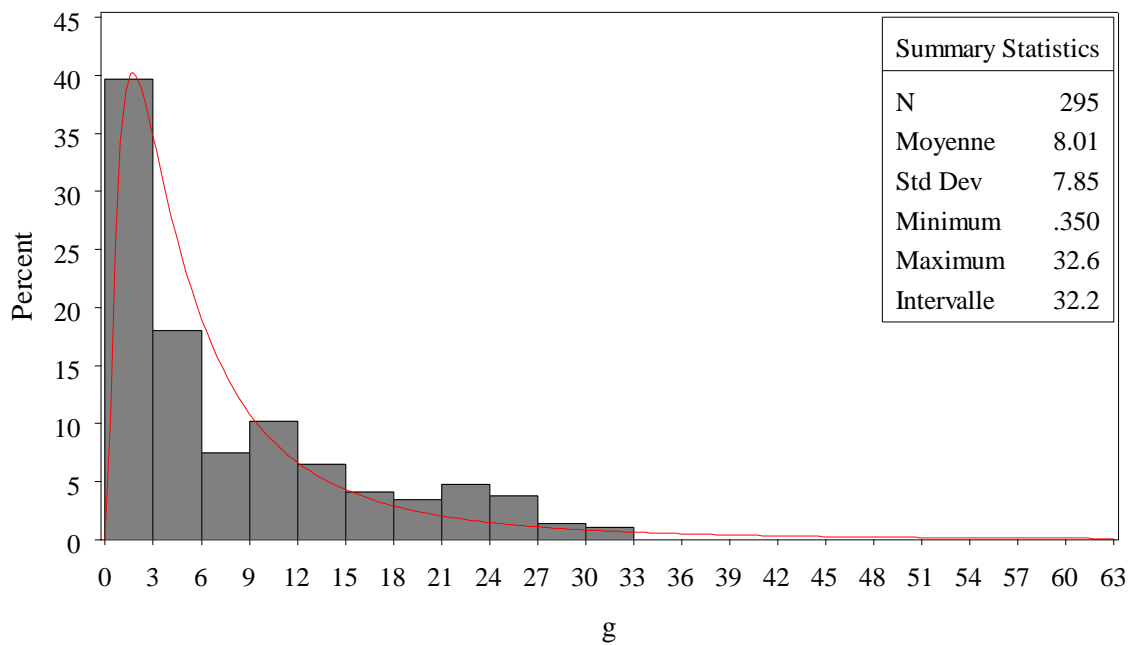


Figure A-3 : distribution de l'exposition aux rayonnements gamma dans la localisation Forez en 1972

**Annexe 4 : Résultats des analyses de sensibilité avec les valeurs de $\beta =$
0,250, 1,000 et 2,000 pour 100 WLM**

Tableau A-I : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreur de mesure (U) associées à l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basé sur 1000 répétitions, pour la vraie de l'ERR à 0,250 pour 100 WLM utilisée pour générer des décès par cancer du poumon et pour différentes caractéristiques d'erreurs de mesure

		Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	Médiane de l'ERR pour 100 WLM	Biais relative par rapport à la moyenne de l'ERR (%)	SD empirique de l'ERR	Moyenne de SE	RMSE	2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	CP	Puissance empirique (%)	
Sans U		0,253	0,227	1,29	0,254	0,245	0,245	-0,175 – 0,804	0,920**	6,5	
avec U [‡]	Erreurs [‡]	0,096*	0,087	-61,57	0,103	0,103	0,185	-0,077 – 0,322	0,594**	5,3	
	Taille	$\sigma_U \times 2$	0,007*	0,006	-97,05	0,010	0,009	0,243	-0,008 – 0,030	0,000**	5,2
	Distribution additive	$\text{Log}(U) \sim \text{N}(-\sigma_U^2 / 2, \sigma_U^2)$	0,247	0,216	-1,24	0,248	0,239	0,239	-0,166 – 0,803	0,923**	6,6
	Structure hétéroscédastique	$\sigma_U = \log(X) / 4$	0,085*	0,077	-65,86	0,093	0,092	0,189	-0,068 – 0,292	0,516**	5,5

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Tableau A-II : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreur de mesure (U) associées à l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basé sur 1000 répétitions, pour la vraie de l'ERR à 1,000 pour 100 WLM utilisée pour générer des décès par cancer du poumon et pour différentes caractéristiques d'erreurs de mesure

		Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	Médiane de l'ERR pour 100 WLM	Biais relative par rapport à la moyenne de l'ERR (%)	SD empirique de l'ERR	Moyenne de SE	RMSE	2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	CP	Puissance empirique (%)
Sans U		1,020	0,973	2,00	0,378	0,380	0,380	0,400 – 1,912	0,948	92,1
avec U [‡]	Erreurs [‡]	0,381*	0,361	-61,88	0,150	0,152	0,637	0,137 – 0,711	0,085**	82,3
	Taille	$\sigma_U \times 2$	0,027*	0,026	-97,25	0,013	0,012	0,006 – 0,058	0,000**	67,0
	Distribution additive	$\text{Log}(U) \sim \text{N}(-\sigma_U^2 / 2, \sigma_U^2)$	0,996	0,950	-0,43	0,367	0,371	0,380 – 1,449	0,942	91,8
	Structure hétéroscédastique	$\sigma_U = \log(X) / 4$	0,333*	0,322	-66,71	0,136	0,136	0,109 – 0,649	0,036**	79,6

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Tableau A-III : Résultats de l'étude de simulation avec et sans erreur de mesure (U) associées à l'exposition au radon (^{222}Rn) et ses descendants sur l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) basé sur 1000 répétitions, pour la vraie de l'ERR à 2,000 pour 100 WLM utilisée pour générer des décès par cancer du poumon et pour différentes caractéristiques d'erreurs de mesure

		Moyenne de l'ERR pour 100 WLM	Médiane de l'ERR pour 100 WLM	Biais relative par rapport à la moyenne de l'ERR (%)	SD empirique de l'ERR	Moyenne de SE	RMSE	2,5 ^{ème} et 97,5 ^{ème} percentiles	CP	Puissance empirique (%)	
Sans U		2,023	1,942	1,15	0,549	0,544	0,549	1,170 – 3,252	0,952	100	
avec U [‡]	Erreurs [‡]	0,756*	0,727	-62,19	0,222	0,211	1,262	0,406 – 1,246	0,014**	100	
	Taille	$\sigma_U \times 2$	0,049*	0,047	-97,54	0,016	0,014	1,951	0,021– 0,086	0,000**	99,3
	Distribution additive	$\text{Log}(U) \sim \text{N}(-\sigma_U^2 / 2, \sigma_U^2)$	1,992	1,915	-0,37	0,539	0,536	0,536	1,117 – 3,231	0,949	100
	Structure hétéroscédastique	$\sigma_U = \log(X) / 4$	0,659*	0,637	-67,06	0,186	0,195	1,354	0,346– 1,119	0,003**	99,9

WLM : Working Level Month ; [‡]Erreurs de mesure de caractéristiques déterminées à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium ; SD : Ecart-type empirique {en anglais : Standard Deviation (SD)} ; SE : Ecart-type de $\hat{\beta}$ {en anglais : Standard Error (SE)} ; RMSE : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne ; CP : Probabilité de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95 % de β ; *Différence statistiquement significative par rapport à β au seuil de 5 % ; **Différence statistiquement significative par rapport à la valeur nominale 0,950 au seuil de 5 %.

Annexe 5 : Projet EUROCAN MINERS

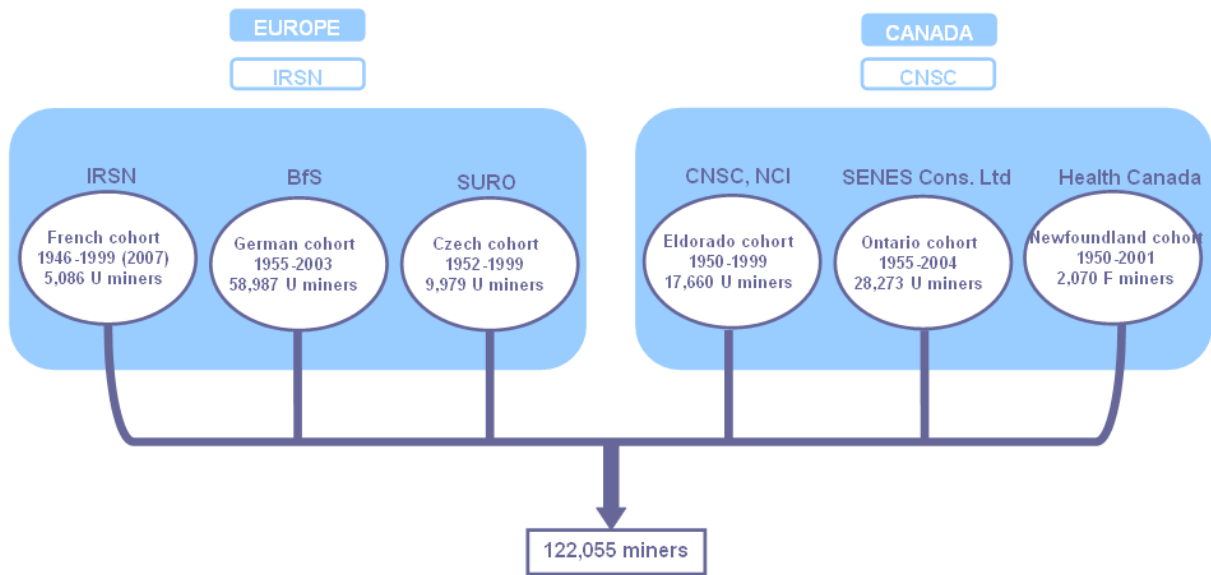


Figure A-4 : Illustration du projet EUROCAN Miners

Résumé court

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'impact de la prise en compte des erreurs de mesure dans l'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer dû à l'exposition au radon à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium. Une étude de simulation basée sur cette cohorte a été mise en place pour étudier l'impact de ces erreurs sur l'ERR ainsi que pour comparer la performance des méthodes de correction. La détermination des caractéristiques des erreurs de mesure de l'exposition au radon dans la cohorte française des mineurs d'uranium a permis de démontrer une diminution de leur ampleur au fil des années. Les résultats de l'étude de simulation ont montré que les erreurs de mesure de l'exposition au radon conduisent à une atténuation importante de l'estimation de l'ERR. Les trois méthodes de correction d'erreurs considérées ont permis une réduction notable mais partielle du biais d'atténuation, avec toutefois un léger avantage pour la méthode de simulation extrapolation (SIMEX) et une forte sensibilité des trois méthodes à la détermination précise des caractéristiques des erreurs de mesure. Ce travail illustre l'importance de corriger l'effet des erreurs de mesure pour obtenir des estimations fiables de l'ERR. De telles estimations devraient s'avérer d'un intérêt majeur en support des politiques de protection contre le radon en radioprotection et en santé publique.

Mots-clés : Mineurs d'uranium, exposition au radon, erreur de mesure, modèle en excès de risque relatif, atténuation du risque estimé, méthode de correction de l'erreur de mesure.

Short abstract

The aim of this thesis is to take into account measurement error in the analysis of the estimated excess relative risk (ERR) of lung cancer death associated to radon exposure based on the French cohort of uranium miners. A simulation study based on this cohort has been carried out to investigate the effects of measurement error on the estimated ERR and to assess the performance of different methods for correcting these effects. Our work allowed a precise characterization of measurement error among the French cohort of uranium miners, and showed a decrease of its size over time. Simulation results showed that measurement error lead to a strong attenuation of the ERR. All three error-correction methods showed a noticeable but partial reduction of the attenuation bias, with a slight advantage for the simulation-extrapolation method (SIMEX). The three methods proved to be highly sensitive to the accuracy of the determination of the characteristics of measurement error. This work illustrates the importance of measurement error correction in order to obtain reliable ERR estimates. Such risk estimates should prove of great interest in the elaboration of radiation protection measures against radon.

Key words: uranium miners, radon exposure, measurement error, excess relative risk model, attenuation on the estimated risk, measurement error correction methods.