

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium

D Drubay¹, M Kreuzer², F Dufey², M Sogl², L Walsh², A Acker³, D Laurier¹, E Rage¹

1 : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, 92262, Fontenay-aux-Roses, France

2 : Federal Office for Radiation Protection and Health, Ingolstaedter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, Germany

3 : AREVA, 75009, Paris, France

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE



Bundesamt für Strahlenschutz

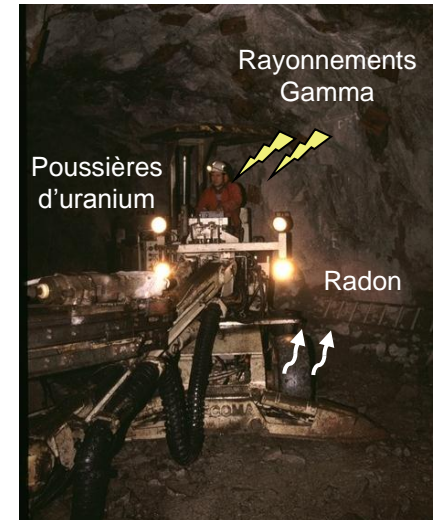
A
AREVA

- **Contexte**
- Matériel & Méthodes
- Résultats
- Conclusion et perspectives

➤ Les mineurs d'uranium

■ Mineurs d'uranium exposés de façon chronique aux rayonnements ionisants :

- Radon et ses descendants à vie courte
- Poussières d'uranium ➤ descendants à vie longue de l'uranium
- Rayonnements gamma



➤ Suivi épidémiologique

■ Objectifs :

- D'étudier l'influence de l'exposition aux rayonnements ionisants à faible dose et faible débit de dose sur la santé humaine
- Contribuer à l'amélioration des normes de radioprotection

➤ Connaissances actuelles

■ Augmentation du risque de décès par cancer du poumon associée avec l'exposition cumulée au radon retrouvée dans les différentes études menées chez les mineurs d'uranium (BEIR VI 1999, UNSCEAR 2006)

➤ Cancer du rein

➤ Association avec d'autres maladies?

- Excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium français (SMR = 2.0 [1.22; 3.09]) sans association significative avec l'exposition cumulée au radon (Vacquier 2008, *Occup. Environ. Med.*)
- Néphrotoxicité de l'uranium (Vicente 2010, *Toxicol. Sci.*; Gueguen 2012, *Radioprotection*)

➤ Effet radiologique?

- Peu de littérature sur le sujet :
 - Exposition externe ponctuelle : aucune association significative avec l'exposition aux RI chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (Ozasa 2012, *Radiat. Res.*)
 - Exposition interne et externe chronique : aucune association significative avec l'exposition au radon chez les mineurs d'uranium français et tchèques (Vacquier 2008, *Occup. Environ. Med.*, Kulich 2011, *Environ. Res.*)

➤ Objectifs

- Existence d'un excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium :
 - Augmentation du suivi de la cohorte française (1999 → 2007)
 - Cohorte allemande de la Wismut
- Association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le décès par cancer du rein

- Contexte
- **Matériel & Méthodes**
- Résultats
- Conclusion et perspectives

➤ Cohortes

- Cohorte française des mineurs d'uranium post-1955 & cohorte allemande des mineurs d'uranium (cohorte de la Wismut)

	Cohorte française post-1955	Cohorte allemande
Période de suivi	1956-2007	1945-2003
Effectif total	3377	58986
Nombre de décès par cancer du rein	11	174
Nombre de décès par autre cause	881	20726
Nombre de mineurs vivants à la fin du suivi	2485	38086
Age médian des mineurs vivants à la fin du suivi (en années)	58	55

➤ Expositions et doses

■ Expositions et doses cumulées médianes (min; max)

Exposition cumulée	Cohorte française post-1955	Cohorte allemande
Radon (WLM)	3,85 (0,00; 128,40)	18,43 (0,00; 3224,49)
Rayonnements gamma (mSv)	1,94 (0,00; 47,00)	10,98 (0,00; 908,59)
Poussières d'uranium (kBqh.m ⁻³)	0,52 (0,00; 10,36)	0,63 (0,00; 132,17)
Dose au rein alpha* (mGy)	0,08 (0,00; 2,50)	0,49 (0,00; 129,30)
Dose au rein non alpha* (mGy)	22,55 (0,00; 1290,00)	11,20 (0,00; 883,30)
Dose au rein totale* (mGy)	22,66 (0,00; 1290,00)	14,41 (0,00; 969,10)

*Doses estimée à l'aide du logiciel AlphaMiners

➤ Analyses

➤ Ratio de mortalité standardisé

- Détecter un excès de mortalité par rapport à une population nationale

➤ Association exposition aux RI et risque de décès par cancer du rein

- Modèle de Cox
- Modèle de Fine & Gray
- Effet retardé de l'exposition (lags entre 0 et 15 ans)

- Contexte
- Matériel & Méthodes
- **Résultats**
- Conclusion et perspectives

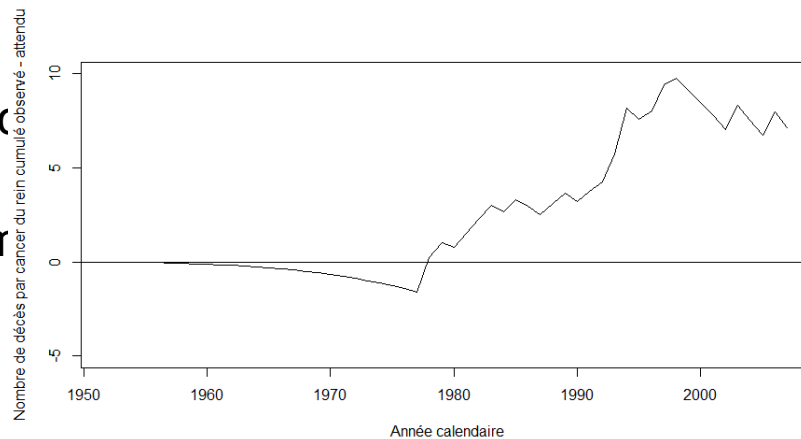
➤ Résultats

➤ SMR

Cohorte	Période	Nombre de décès par cancer observés	SMR [IC _{95%}]
Française	1952-1999	20	2,00 [1,22; 3,09]
Française	1952-2007	24	1,46 [0,94; 2,17]
Allemande	1960-2003	165	0,82 [0,70; 0,95]

■ Excès de mortalité

■ Déficit de mortalité



la cohorte française

la cohorte allemande

➤ Résultats

Association exposition aux RI et risque de décès par cancer du rein

	Cohorte française post-1955	P-value	Cohorte allemande	P-value
Exposition cumulée au radon (/100 WLM)	0,815 [0,075; 8,842]	0,866	1,023 [0,993; 1,053]	0,134
Exposition cumulée aux rayonnements gamma (/mSv)	0,991 [0,913; 1,075]	0,823	1,001 [0,999; 1,003]	0,315
Exposition cumulée aux poussières d'uranium (/kBqh.m ⁻³)	0,894 [0,559; 1,430]	0,639	1,009 [0,993; 1,025]	0,281
Dose alpha cumulée (/mGy)	0,918 [0,247; 3,407]	0,898	1,005 [0,997; 1,014]	0,229
Dose non-alpha cumulée (/mGy)	0,999 [0,991; 1,007]	0,831	1,001 [0,999; 1,002]	0,529
Dose totale cumulée (/mGy)	0,999 [0,991; 1,007]	0,832	1,001 [0,999; 1,002]	0,442

Cause-Specific Hazard-Ratio (CSHR) de chaque exposition avec un lag de 10 ans chez les mineurs français et allemands après ajustement sur l'année calendaire atteinte

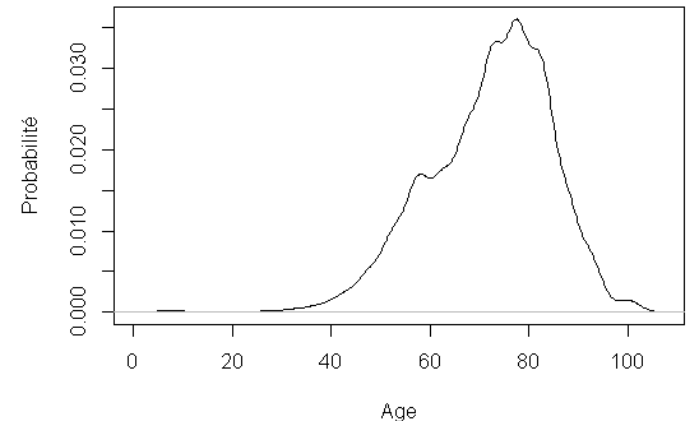
- Contexte
- Matériel & Méthodes
- Résultats
- **Conclusion et perspectives**

➤ Conclusion

- Excès de mortalité par cancer du rein au sein de la cohorte française reste à confirmer
- Pas d'excès au sein de la cohorte allemande
- Pas d'association significative entre l'exposition aux RI et le risque de décès par cancer du rein
- Autres facteurs sous-jacents :
 - Facteurs de risque de cancer du rein (tabac, hypertension, obésité,...)
 - Facteurs de risque d'autres maladies (risques compétitifs)

➤ Conclusion

- Cohortes « jeunes » : plus de 50% des mineurs vivants à la fin du suivi < 58 ans
 - Limite le nombre de décès par cancer du rein observé
 - Plus faible précision sur les âges avancés
 - Faible puissance statistique



Âge au décès par cancer du rein en France (InVS 2005)

➤ Perspectives

- Augmentation du temps de suivi :
 - Persistance de l'excès de mortalité chez les mineurs français?
 - Augmentation de l'âge à la fin du suivi
 - Augmentation du nombre d'évènements
 - Augmentation de la puissance statistique
- Cohorte internationale (EuroMiners project)

Remerciements :



D. Laurier

M. Kreuzer

A. Acker

E. Rage

F. Dufey

S. Caër Lohro

M. Sogl

L. Walsh

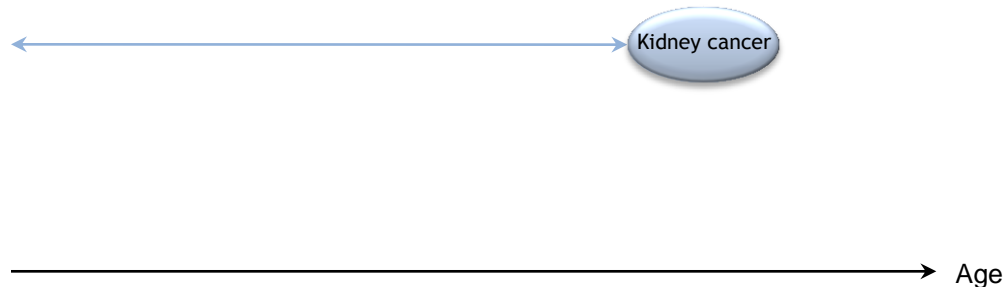
M. Schnelzer



➤ Estimation du risque

➤ Taux de mortalité

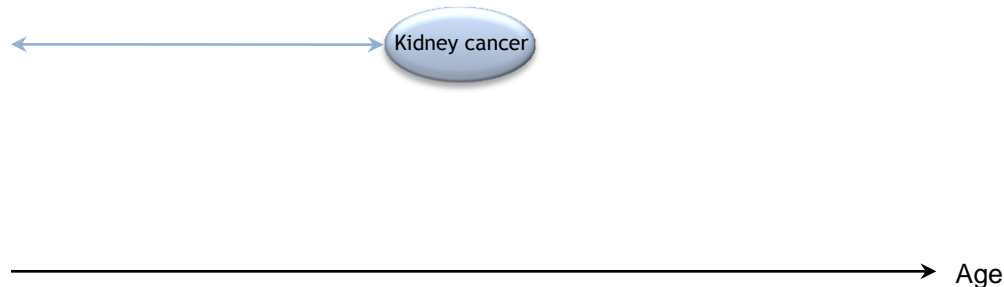
- Estimation de l'impact d'un facteur sur le taux d'occurrence de décès par cancer du rein



➤ Estimation du risque

➤ Taux de mortalité

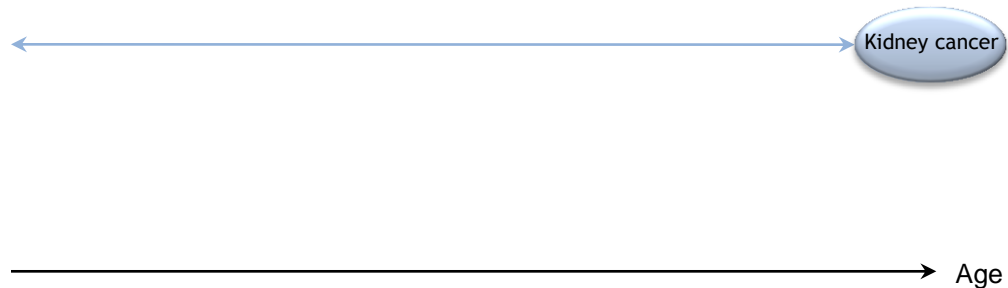
- Estimation de l'impact d'un facteur sur le taux d'occurrence de décès par cancer du rein



➤ Estimation du risque

➤ Taux de mortalité

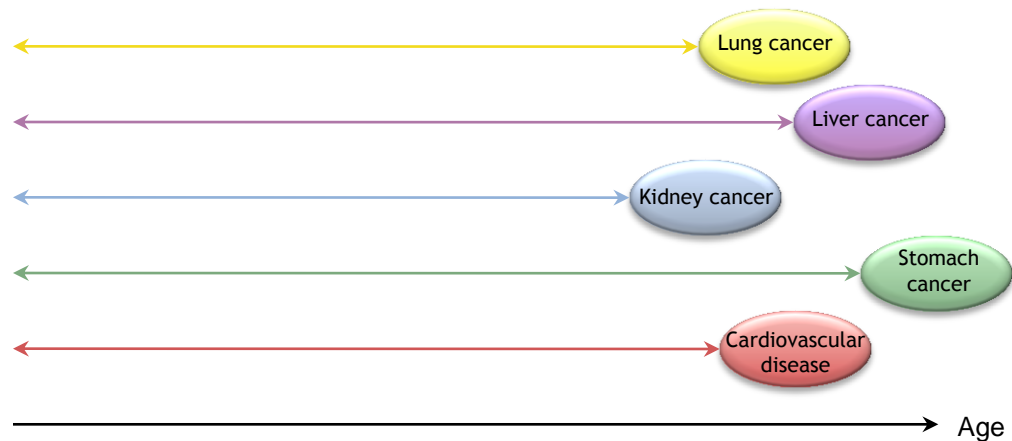
- Estimation de l'impact d'un facteur sur le taux d'occurrence de décès par cancer du rein



➤ Estimation du risque

➤ Incidence

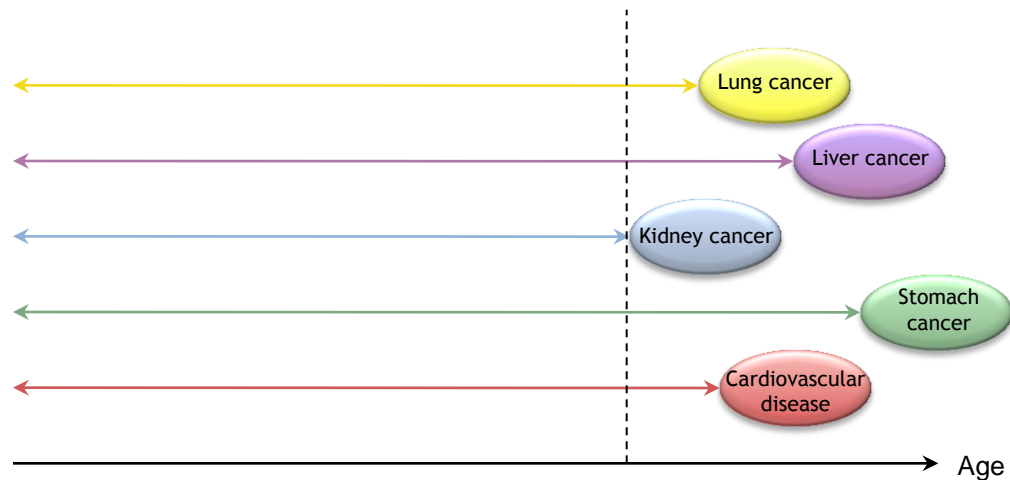
- Estimation de l'impact d'un facteur sur l'incidence de décès par cancer du rein



➤ Estimation du risque

➤ Incidence

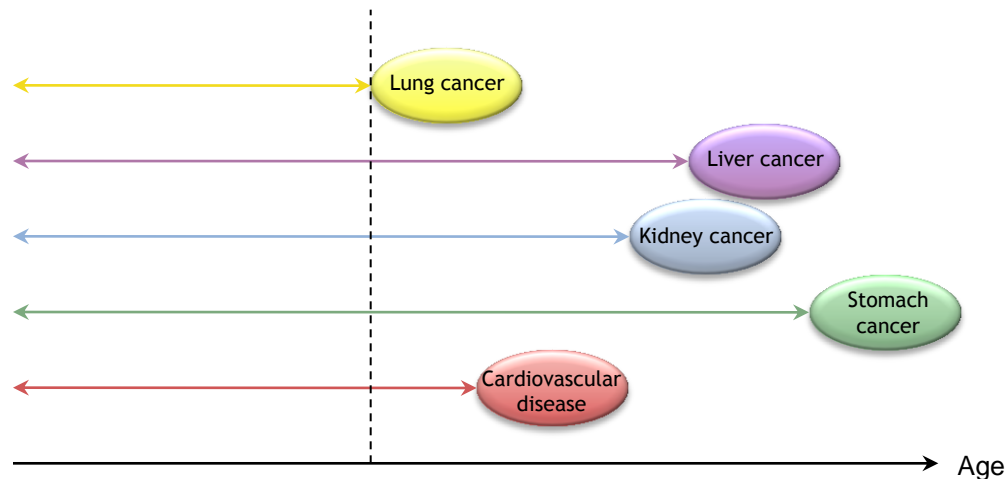
- Estimation de l'impact d'un facteur sur l'incidence de décès par cancer du rein



➤ Estimation du risque

➤ Incidence

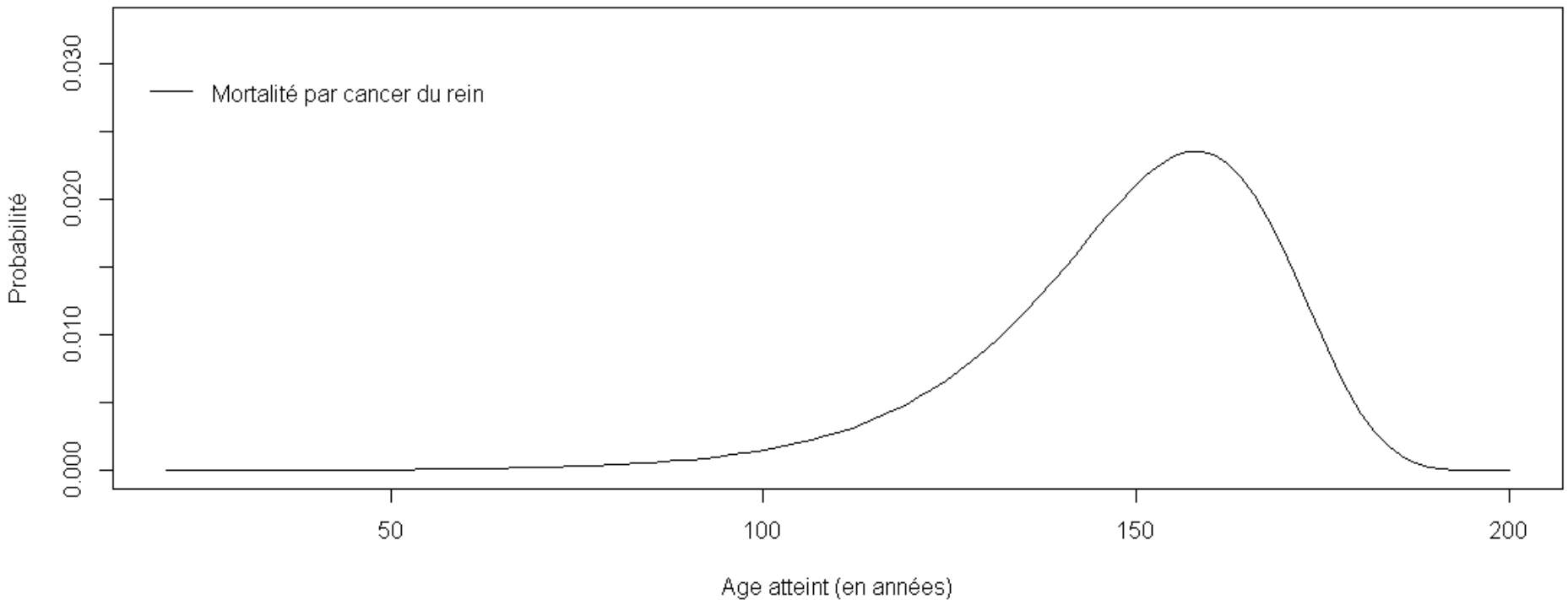
- Estimation de l'impact d'un facteur sur l'incidence de décès par cancer du rein



➤ Résultats

➤ Risques concurrents

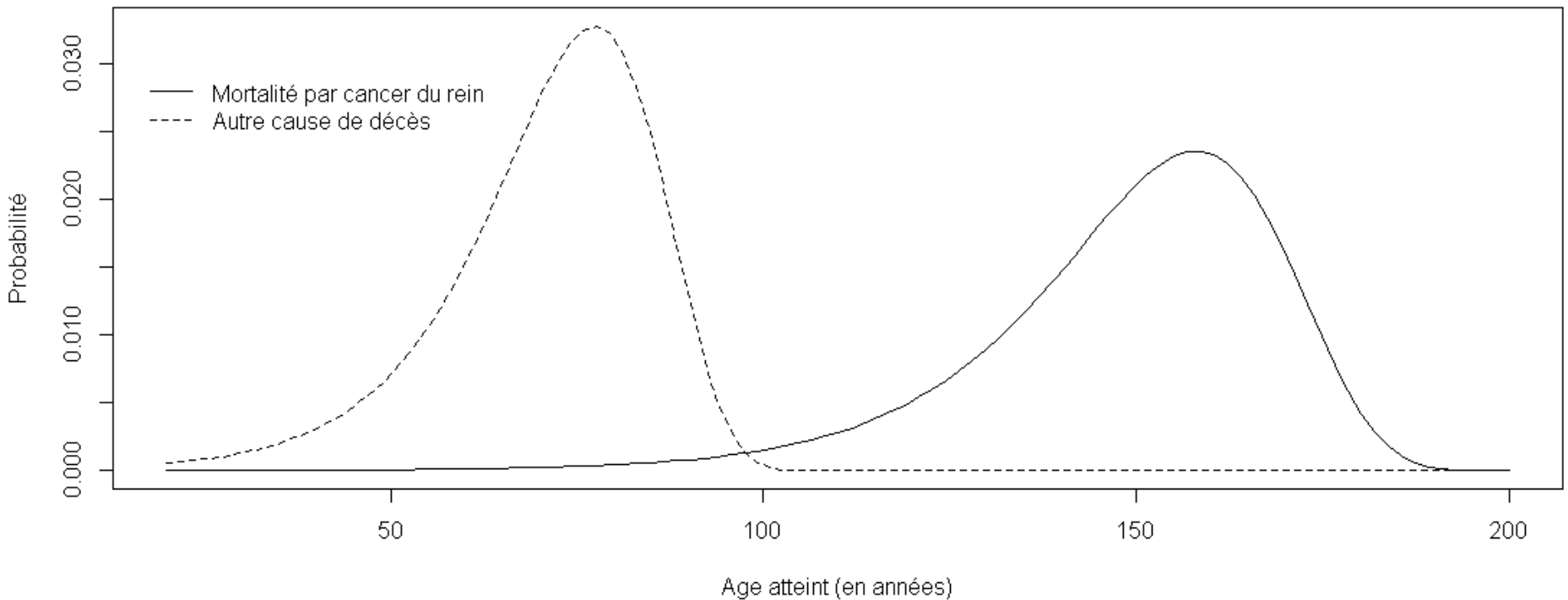
■ Distribution des âges latents au décès



➤ Résultats

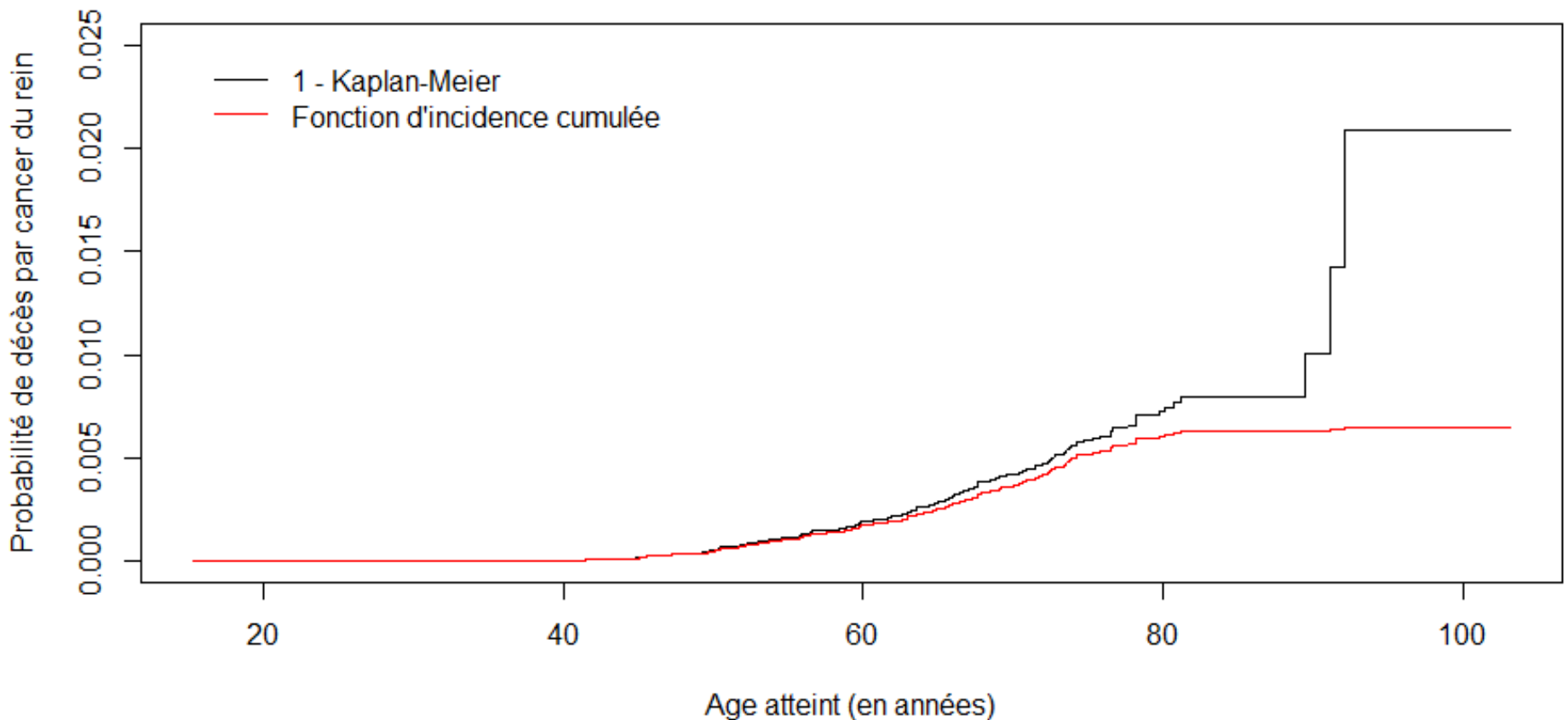
➤ Risques concurrents

■ Distribution des âges latents au décès



➤ Résultats

➤ Probabilités de décès



➤ Analyses

➤ Standardized mortality ratio

■ $SMR = \frac{O}{E}$ avec O et E les nombre de décès observés et attendus

■ Présence de causes de décès inconnues

- Cohorte française : 2,8% des causes de décès
- Cohorte allemande : 5,9% des causes de décès

■ SMR corrigé pour tenir compte des causes de décès inconnues (Rittgen & Becker 2000, *Biometrics*):

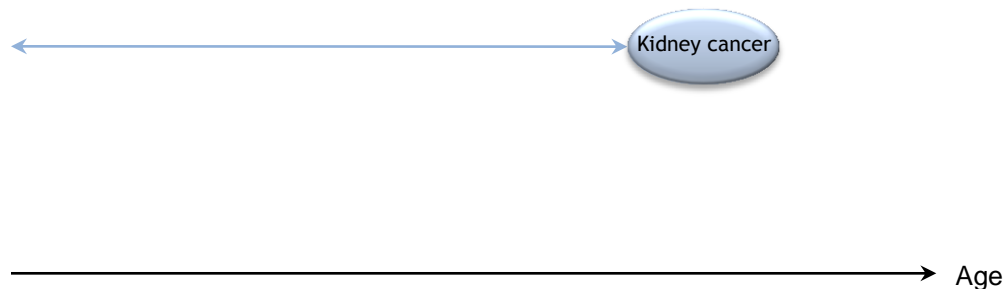
$$SMR^* = \frac{SMR}{p} \quad \text{avec} \quad p = \frac{\text{Nombre de causes de décès connues}}{\text{Nombre total de décès}}$$

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

■ Modèle de Cox : estimation du risque « classique »

- Estimation du risque de mortalité par cancer du rein : modélisation du temps jusqu'à l'évènement pour tous les individus



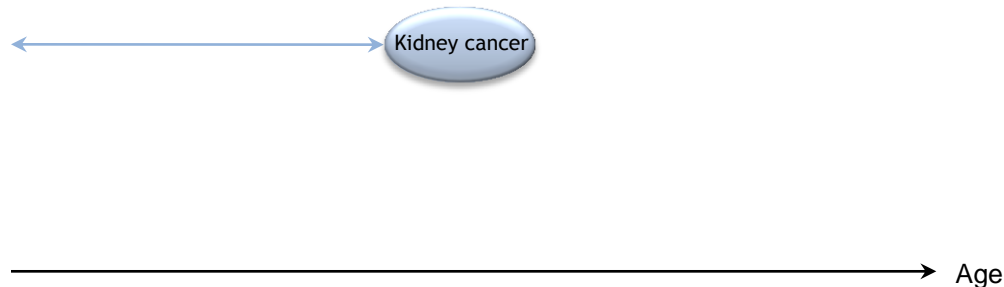
- Étude de l'influence de facteurs sur le temps jusqu'au décès par cancer du rein
- Détection de « facteurs de risque » (effet direct sur l'apparition de la maladie, exemple : effet biologique)

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

■ Modèle de Cox : estimation du risque « classique »

- Estimation du risque de mortalité par cancer du rein : modélisation du temps jusqu'à l'évènement pour tous les individus



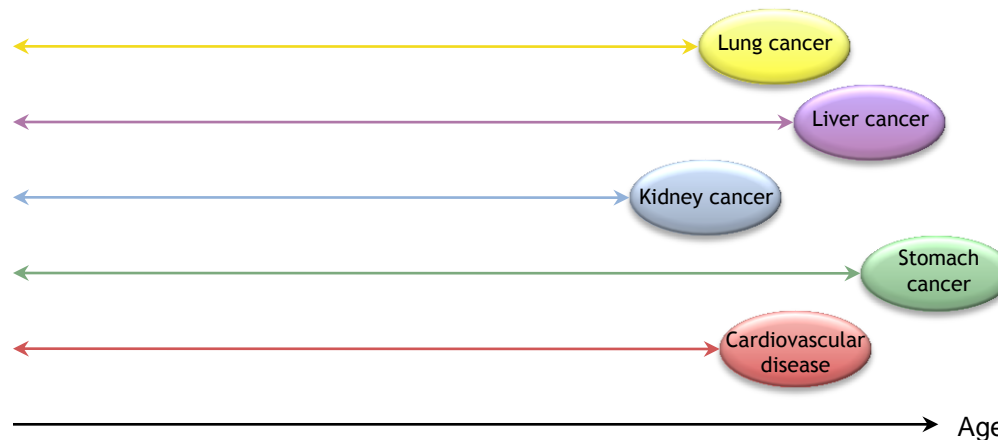
- Étude de l'influence de facteurs sur le temps jusqu'au décès par cancer du rein
- Détection de « facteurs de risque » (effet direct sur l'apparition de la maladie, exemple : effet biologique)

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

■ Modèle de Fine & Gray :

- Estimation du risque de mortalité par cancer du rein en présence de risques compétitifs



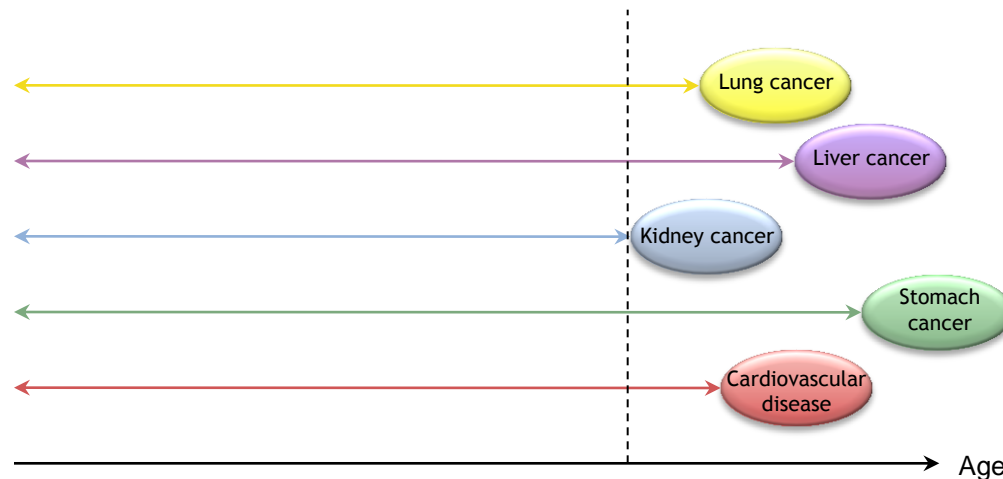
- Étude de l'influence de facteurs sur le temps jusqu'au décès par cancer du rein ET jusqu'aux décès par toute autre cause de décès
- Détection de « facteurs de risque » impossible
- Détection de facteurs modifiant l'incidence du décès par cancer du rein

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

■ Modèle de Fine & Gray :

- Estimation du risque de mortalité par cancer du rein en présence de risques compétitifs



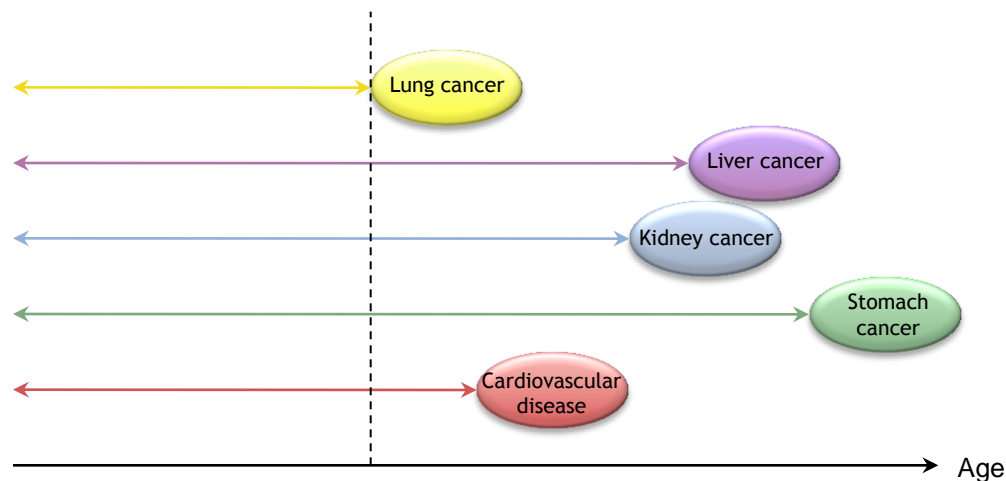
- Étude de l'influence de facteurs sur le temps jusqu'au décès par cancer du rein ET jusqu'aux décès par toute autre cause de décès
- Détection de « facteurs de risque » impossible
- Détection de facteurs modifiant l'incidence du décès par cancer du rein

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

■ Modèle de Fine & Gray :

- Estimation du risque de mortalité par cancer du rein en présence de risques compétitifs



- Étude de l'influence de facteurs sur le temps jusqu'au décès par cancer du rein ET jusqu'aux décès par toute autre cause de décès
- Détection de « facteurs de risque » impossible
- Détection de facteurs modifiant l'incidence du décès par cancer du rein

➤ Analyses

➤ Modèles de régression à risques proportionnels

- Modélisation de la fonction de risque cause-spécifique ➤ Modèle de Cox ➤ estimation du Cause-Specific Hazard Ratio (CSHR)
- Modélisation de la fonction d'incidence cumulée ➤ Modèle de Fine & Gray ➤ estimation du Sub-distribution Hazard Ratio (SHR)
- Choix de l'âge atteint comme échelle de temps
 - Limite les biais induit par la modélisation de l'effet de l'âge
 - Introduit de la troncature à gauche

➤ Repondération du modèle de Fine & Gray pour tenir compte de la troncature à gauche (Geskus 2011, *Biometrics*)

- Vérification des hypothèses :
 - proportionnalité des risques : Résidus de Schoenfeld (test + vérification graphique)
 - log-linéarité : résidus de martingale + splines pénalisées