

# ESTIMATION D'UN RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT EN SITUATION DE CO-EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES : CAS DES MINEURS D'URANIUM FRANCAIS.

**Sophie ANCELET<sup>1</sup>, Marion BELLONI<sup>1</sup>, Olivier LAURENT<sup>1</sup>, Chantal GUIHENNEUC<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> IRSN, PSE-SANTE/SESANE/LEPID, Fontenay-Aux-Roses, France

<sup>2</sup> Université de Paris, UR 7537 BioSTM "Biostatistique, Traitement et Modélisation des données biologiques", Paris, France

[sophie.ancelet@irsn.fr](mailto:sophie.ancelet@irsn.fr)

## 1- Contexte

Depuis les dix dernières années, l'exposome humain est apparu comme un nouveau paradigme de recherche prometteur en épidémiologie [1]. Proposé à l'origine par le Dr Christopher Wild en 2005 [2], il englobe la totalité des expositions environnementales (i.e., non génétiques) de l'Homme au cours de sa vie. Ce concept, qui plaide pour une prise en compte globale et simultanée de toutes les expositions environnementales de l'Homme [3], est le complément clé du génome en matière de compréhension de la santé humaine. Son objectif initial est d'appréhender comment des situations complexes d'exposition environnementale peuvent conduire au développement de pathologies. Son objectif finalisé est de mieux comprendre l'étiologie de pathologies chroniques et multifactorielles afin d'aboutir à de meilleures stratégies de prévention en santé publique. De toute évidence, les cancers font partie de ces pathologies pour lesquelles le concept d'exposome est essentiel. En effet, ils résultent de l'influence combinée de nombreux facteurs de risque génétiques, environnementaux (i.e., physiques, biologiques, chimiques) et comportementaux auxquels l'Homme est susceptible d'être exposé simultanément et qui peuvent interagir les uns avec les autres [4] [5]. Ce sont des situations qualifiées de «multi-expositions» voire de «co-expositions» en cas d'expositions simultanées.

Dans les études épidémiologiques, il est donc important de raisonner dans un cadre d'exposition multifactorielle lorsque des risques de cancer sont estimés ou prédits au niveau individuel ou populationnel. Pourtant, historiquement, les études épidémiologiques se sont surtout concentrées sur la caractérisation de l'effet d'un seul facteur de risque, généralement considéré comme facteur d'intérêt principal pour l'étude [6]. D'autres facteurs de risque ont été pris en compte avec des modèles de régression standard mais le plus souvent en raison de leur rôle redouté de facteurs de confusion potentiels. L'effet du facteur d'intérêt principal a ainsi été estimé indépendamment de l'influence potentielle de ces autres facteurs de risque. Aussi, si certains travaux de recherche ont pu documenter des exemples de synergies ou d'antagonismes suite à des expositions conjointes à différents agents environnementaux, les effets sanitaires d'expositions en mélanges demeurent très mal caractérisés. Seules quelques études ont visé à estimer l'interaction entre l'exposition à un facteur de risque environnemental et d'autres facteurs de risque (ex : le tabagisme et l'amiante ou le radon) [7], et, plus rarement encore, les effets conjoints de l'exposition à plusieurs facteurs de risque, par exemple environnementaux (ex : les particules ambiantes et l'ozone). Si de nombreuses connaissances ont été accumulées sur les effets cancer des expositions aux RIs, la manière dont des expositions simultanées à de multiples facteurs de risque radiologiques peuvent affecter les risques de cancers n'a pas encore été étudiée de manière approfondie [8]. Ainsi, l'élaboration de normes de radioprotection reste principalement basée sur un cadre d'exposition monofactoriel.

Dans le cas particulier de l'estimation de risques de cancers radio-induits en situation d'expositions chroniques à faibles doses de RIs, il est ainsi légitime de se demander dans quelle mesure l'estimation d'un risque faible, dans un cadre simplifié d'exposition radiologique supposée unique, reste faible en situation de co-expositions à de multiples sources radiologiques. Plus généralement, dans ce contexte, les enjeux en épidémiologie des RIs sont de : 1/ mieux estimer les effets sanitaires faisant suite à des expositions conjointes prolongées à faibles doses de RIs et à d'autres facteurs de risque ; 2/ mieux appréhender les potentielles interactions entre expositions radiologiques et autres facteurs de risque ; 3/ mettre en perspective ou mieux positionner les effets sanitaires de l'exposition aux RIs par rapport à ceux associés à d'autres facteurs de risque.

Au-delà des difficultés posées par la collecte de données d'expositions multiples de qualité pour les études épidémiologiques [1], plusieurs défis statistiques se posent lors de l'estimation de risques sanitaires en situation de co-expositions environnementales [9]. Ce travail concerne plus particulièrement le problème de multicollinéarité qui survient lorsque plusieurs facteurs de risque d'intérêt sont fortement corrélés. En épidémiologie des RIs, cela peut notamment être le cas, par exemple, lorsqu'un travailleur du cycle du combustible nucléaire est simultanément exposé à plusieurs facteurs de risque radiologiques, chimiques et/ou biologiques, au cours de son activité professionnelle. Dans ce contexte, il est bien connu que l'application de modèles standard de régression multiple - dans lesquels au moins deux prédicteurs sont fortement corrélés - peut conduire à des estimations instables et des coefficients de risque avec une variance élevée. Une telle approche peut donc conduire à des conclusions trompeuses et à de mauvaises interprétations concernant l'effet de chacun des prédicteurs colinéaires sur la variable réponse d'intérêt. Bien qu'elles soient encore rarement utilisées dans la pratique [10], différentes approches statistiques ont été développées pour pallier un problème de multicollinéarité et étudier le potentiel effet combiné de facteurs de risque environnementaux fortement corrélés, sur un événement d'intérêt. Aucune d'entre elles n'a néanmoins été utilisée jusqu'alors en épidémiologie des RIs dans le but d'estimer des risques sanitaires radio-induits en situation de co-expositions.

## **2- Matériels et Méthodes**

Le cas d'étude considéré a porté sur l'analyse de l'association entre expositions radiologiques à faibles doses et mortalité par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs d'uranium. En effet, dans le cadre de leur activité professionnelle, les mineurs d'uranium sont soumis, de manière chronique, à un ensemble d'expositions radiologiques à faibles doses [11] dont le radon et ses descendants à vie courte, les rayonnements gamma et des poussières d'uranium en suspension dans l'atmosphère. Toutes ces expositions sont associées au même phénomène de désintégration radioactive de l'uranium-238 qui est omniprésent dans les mines d'uranium. Elles sont ainsi fortement corrélées. À ce stade, un effet additif ou synergique de la co-exposition à ces différentes sources radiologiques, sur les risques de cancer du poumon, ne peut donc être exclu. Jusqu'à présent, la plupart des études épidémiologiques portant sur la cohorte française des mineurs d'uranium se sont concentrées sur l'étude de l'association entre la mortalité par cancer du poumon et une exposition chronique et à faibles doses au radon (et ses descendants à vie courte), comme si ce dernier - reconnu comme cancérigène pulmonaire chez l'homme depuis 1988 et comme deuxième cause de cancer du poumon après le tabagisme - avait un effet nécessairement indépendant des autres sources radiologiques auxquelles sont exposés les mineurs. Seuls quelques travaux ont été menés afin d'estimer l'impact du radon, des poussières d'uranium et des rayonnements gamma sur le risque de décès par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs d'uranium [12] [11]. Ces travaux n'ont permis ni d'estimer l'effet combiné de ces trois expositions radiologiques ni d'appréhender les potentielles interactions entre expositions au regard du risque d'intérêt.

Dans ce travail, nous apportons une première réponse, souple et élégante, au problème spécifique de l'estimation d'un risque sanitaire radio-induit en présence de plusieurs covariables d'expositions radiologiques fortement corrélées et d'une variable réponse de type survie fortement censurée. Du point de vue méthodologique, une extension de la classe des modèles de mélange par régression sur profils d'exposition (modèle PRM pour «Profile Regression Mixture») [13] au contexte des modèles de survie en excès de risque instantané (EHR) - classiquement utilisés en épidémiologie des RIs - a été proposée. Il s'agit de la première utilisation de cette classe de modèles en épidémiologie des RIs pour pallier au problème de multicolinéarité classiquement rencontré en situation de multi-expositions radiologiques.

Le modèle PRM bayésien proposé a été appliqué aux données de la sous-cohorte post-55 des mineurs d'uranium français afin d'estimer l'excès de risque instantané (EHR) de décès par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma ainsi qu'à toute autre exposition professionnelle par le biais de variables de substitution comme le type de poste et la localisation des mines. La sous-cohorte post-55 comprend 3377 mineurs d'uranium embauchés après le 31 décembre 1955. Ils ont été suivis en moyenne pendant 33 ans et 94 cas de décès par cancer du poumon ont été observés. Radon, poussières d'uranium et rayonnements gamma ont déjà été associés séparément à un risque significativement plus élevé de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium français [11]. L'estimation bayésienne de ce modèle a permis : 1) d'identifier et de caractériser des groupes de mineurs d'uranium ayant un profil d'expositions similaire et un excès de risque similaire de décès par cancer du poumon ; 2) d'estimer l'excès de risque de décès par cancer du poumon associé à chaque groupe identifié, ainsi que l'incertitude d'estimation associée.

### 3- Résultats

Le nombre de groupes non-vides de mineurs d'uranium (i.e., incluant le groupe des mineurs non exposés) a tout d'abord été estimé en ajustant le modèle PRM complet : des partitions en 5, 6, 7 ou 8 groupes non-vides ont ainsi été identifiées. Quatre modèles PRM bayésiens restreints (RPRM pour «Restricted Profile Regression Model») dans lesquels le nombre de groupes non-vides a été fixé à 5, 6, 7 et 8 respectivement ont ensuite été ajustés à la sous-cohorte post-55. Deux critères bayésiens de sélection de modèles (i.e., DIC et WAIC) ont enfin été calculés et ont conduit à sélectionner la partition en 8 groupes non vides comme étant la « meilleure » selon les deux critères retenus et sachant les données disponibles.

Le modèle RPRM bayésien avec 8 groupes non-vides a permis d'identifier des groupes de mineurs très intéressants. Deux d'entre eux ont été associés à un EHR strictement positif et statistiquement significatif de décès par cancer du poumon. Le premier groupe (EHR=1.4, IC 95%= [0.60 ; 2.60]) correspondait aux mineurs les plus exposés au radon, aux rayonnements et aux poussières d'uranium et ce depuis plus de 19 ans (principalement avant la mécanisation ou comme foreur après la mécanisation, hors de la mine située dans l'Hérault). Le second groupe (EHR=1.2, IC 95%= [0.17 ; 2.80]) correspondait aux mineurs très jeunes lors de leur première exposition et qui ont été fortement exposés au radon, aux rayonnements et aux poussières d'uranium (mais dans une moindre mesure que le groupe précédent) et ce pendant plus de 13 ans (principalement comme foreur après la mécanisation ou autre travail souterrain avant la mécanisation). De manière intéressante, les résultats obtenus montrent également que les mineurs ayant travaillé après la mécanisation et principalement dans la mine de l'Hérault - la seule mine d'uranium avec un sol sédimentaire - ont un risque faible et non statistiquement significatif alors que ces mineurs ont été fortement exposés aux trois sources radiologiques. Le modèle RPRM bayésien à 8 groupes non-vides a ainsi permis de fournir une interprétation originale, riche et fine de l'association potentielle entre le risque de décès par cancer du poumon et les profils spécifiques d'exposition aux RIs des mineurs d'uranium

français. Il permet d'estimer l'effet combiné de plusieurs sources d'expositions radiologiques tout en modulant cet effet par d'autres facteurs de risque potentiels tels que l'âge à la première exposition et la durée d'exposition.

#### 4- Discussion

Ce travail montre que les modèles PRM bayésiens sont prometteurs pour la recherche sur l'exposome en épidémiologie des RI. Néanmoins, le modèle PRM bayésien proposé a été appliqué à la cohorte post-55 des mineurs d'uranium français, sur un nombre limité de variables d'expositions radiologiques (c'est-à-dire 7). La question se pose donc de savoir dans quelle(s) mesure(s) une telle approche serait applicable à la prise en compte d'un nombre plus élevé de variables d'expositions voire de nature différente (e.g., chimique). En théorie, un plus grand nombre de covariables, y compris de facteurs de risque environnementaux et génétiques, pourraient être inclus dans les modèles PRM bayésiens afin d'étudier, par exemple, des interactions gène-environnement. Néanmoins, en pratique, les performances des modèles PRM restent encore à évaluer dans ce contexte plus difficile.

#### Références bibliographiques

- [1] M. Vrijheid. « The exposome : a new paradigm to study the impact of environment on health ». In : Thorax (BMJ journals) 69 (2014), p. 876-878.
- [2] Christopher Paul Wild. « Complementing the genome with an "exposome" : the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology ». In : Cancer Epidemiol Biomark Prev 14 (2005), p. 1847-50.
- [3] Christopher Paul Wild. « The exposome : from concept to utility. ». In : Int J Epidemiol 41 (2012), p. 24-32.
- [4] Ruey S Lin et Irving I Kessler. « A multifactorial model for pancreatic cancer in man : Epidemiologic evidence ». In : Jama 245.2 (1981), p. 147-152.
- [5] Matthew A Steliga et Carolyn M Dresler. « Epidemiology of lung cancer : smoking, secondhand smoke, and genetics ». In : Surgical Oncology Clinics 20.4 (2011), p. 605-618.
- [6] F. Dominici et al. « Protecting Human Health from Air Pollution : Shifting from a Single-Pollutant to a Multi-pollutant Approach ». In : Epidemiology 21.2 (2010), p. 187-194.
- [7] K. Leuraud et al. « Radon, smoking and lung cancer risk : results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. ». In : Radiat Res 176.3 (2011), p. 375-387.
- [8] NRC. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2. Washington, DC : The National Academies Press, 2006.
- [9] C. Billionnet et al. « Estimating the health effects of exposure to multipollutant mixture ». In : Ann Epidemiol 22.2 (2012), p. 126-41.
- [10] K.P. Vatcheva et al. « Multicollinearity in regression analyses conducted in epidemiologic studies ». In : Epidemiology 6.2 (2016), p. 227.
- [11] Estelle Rage et al. « Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners : follow-up 1956–1999 ». In : Radiation research 177.3 (2012), p. 288-297.
- [12] Blandine Vacquier et al. « The influence of multiple types of occupational exposure to radon, gamma rays and long-lived radionuclides on mortality risk in the French "post-55" sub-cohort of uranium miners : 1956–1999 ». In : Radiation research 176.6 (2011), p. 796-806.
- [13] John Molitor et al. « Bayesian profile regression with an application to the National Survey of Children's Health ». In : Biostatistics 11.3 (2010), p. 484-498.