

ETUDE INTERNATIONALE PUMA : RISQUE DE DECES PAR MALADIE DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE ET EXPOSITION AU RADON CHEZ LES MINEURS D'URANIUM

Estelle RAGE, David B. RICHARDSON, Paul A. DEMERS, Minh DO , Nathan DEBONO, Nora FENSKE, Veronika DEFFNER, Michaela KREUZER, Jonathan SAMET , Steven BERTKE, Kaitlin KELLY-REIF, Mary K. SCHUBAUER-BERIGAN, Ladislav TOMASEK, Lydia B. ZABLOTSKA, Charles WIGGINS, Dominique LAURIER

Congrès e-SFRP - 18 juin 2021



CONTEXTE : Cohorte de mineurs et risques associés au radon



■ Etudes chez les mineurs d'uranium

- Etudes épidémiologiques sur les mineurs d'uranium conduites depuis > 50 ans
- Population de travailleurs suivis au cours du temps
- Population exposée au cours de différentes périodes
- Population exposée à des niveaux variables de radon et autres rayonnements ionisants

■ Connaissances sur les risques associés à l'exposition au radon chez les mineurs d'uranium



Consensus : Augmentation du risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon

■ Connaissances moins étayées sur :

- Les risques de cancer autres que le cancer du poumon
- Les risques non cancer, en particulier sur les risques de maladies de l'appareil circulatoire

CONTEXTE : Risques de maladie de l'appareil circulatoire et rayonnements ionisants (RI)

Survivants des bombardements d'Hiroshima Nagasaki (Life Span Study)

- ↗ Risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire (N=86 600 individus) associé à la dose reçue (ERR/Gy = 0,14 [IC95% : 0,06 ; 0,22])
ainsi que ↗ risque de décès pour différents sous-types de pathologie cardiovasculaires

[Takahashi et al, Radiat Research 2017]

Travailleurs du cycle du nucléaire

- Etude Inworks (3 pays inclus, N=308 000 travailleurs inclus)
 - ↗ Risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire associé à l'exposition externe aux RI (ERR/Sv = 0,22 [IC90% : 0,08 ; 0,37]) , ainsi ↗ risque de maladie ischémique et cérébrovasculaire

[Gillies et al, Radiat Research 2017]

Mineurs d'uranium

- Cohorte française des mineurs d'uranium et exposition au radon (N=5086 mineurs)
 - ↗ Risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire (HR/100 WLM = 1,11 [IC 95% : 1,01 ; 1,22])
 - ↗ risque de décès par maladie cérébrovasculaire (ERR/100 WLM = 0,41 [IC95% : 0,04 ; 1,03])

[Drubay et al, Radiat Research 2015]

[Rage et al, Intern Arch Occup Environ Health 2015]

CONTEXTE : Mise en place de l'étude PUMA

Etudes épidémiologiques chez les mineurs :

- Large étude internationale de 11 cohortes de mineurs (N= 60 000 mineurs) [BEIR VI 1999]
- Depuis 1999 :
 - Prolongation du suivi des cohortes
 - Augmentation de la taille des cohortes (élargissement des critères d'inclusion)
 - Nouvelles cohortes
 - Estimation de l'exposition au radon plus précise au cours du temps

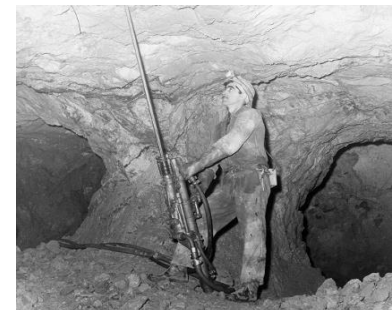


Mise en place d'une large étude internationale de cohortes de mineurs d'uranium :
Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA)

Objectifs principaux :

- Obtenir une meilleure puissance statistique dans les analyses de risque
- Améliorer l'estimation du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon
- **Estimer les risques de cancer** (autres que le cancer du poumon) et les risques de maladie non cancéreuse

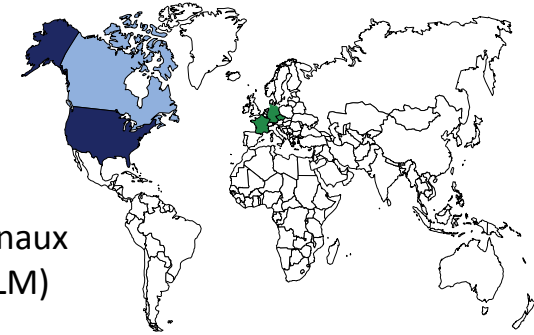
Plus spécifiquement : **risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire et exposition au radon**



RESULTATS: Analyse descriptive

Critères d'inclusion

- Hommes ayant travaillé dans les mines d'uranium
- Statut vital et Causes de décès disponibles : identifiés à partir des registres nationaux
- Exposition annuelle au radon disponible : exprimée en Working Level Month (WLM)



Description de la cohorte PUMA

Pays, cohorte	Institution	N	Personnes-Années (10 ⁶)	Période de suivi	Durée de suivi m (années)	Exposition cumulée au Radon m (WLM)	Décès toute cause (N)	Décès par maladie app. circul (N)
Canada								
Ontario	CCO	28 546	1,00	1954-2007	33	31	8 572	2 803
Eldorado	UCSF	13 574	0,42	1950-1999	31	122	4 044	1 381
Europe								
Rép. tchèque	SURO	9 978	0,32	1952-2014	32	73	5 572	1 875
France	IRSN	5 086	0,18	1946-2007	35	37	1 984	463
Allemagne	BfS	54 919	2,16	1946-2013	39	304	27 738	9 806
USA								
Colorado Plateau	NIOSH	4 137	0,12	1960-2005	30	579	2 964	799
New Mexico	UNC/USC	3 469	0,13	1957-2012	38	90	1 576	367
PUMA cohort		119 709	4,33				52 450	17 494

[Rage et al, Occup Environ Med 2020]

RESULTATS : Analyse de mortalité externe par maladie de l'appareil circulatoire

Ratio de Mortalité Standardisé (SMR)

- Comparaison du nombre de décès dans la population d'étude par rapport à celui observé dans une population de référence
- Taux de référence dans chaque pays considéré
- Stratification sur l'âge et la période calendaire

$$SMR = \frac{Nb \text{ de décès observés}}{Nb \text{ de décès attendus}}$$

Mortalité par maladie de l'appareil circulatoire dans l'étude PUMA

Pays, cohorte	SMR
Ontario	0,85
Eldorado	0,77
Rép. tchèque	0,88
France	0,93
Allemagne	0,95
Colorado Plateau	1,03
New Mexico	0,71
PUMA cohort	0,88 IC95% [0,86 – 0,89]

[Richardson et al, Int J Epidemiol 2021]



↘ significative de la mortalité (12%) chez les mineurs d'uranium



Effet du travailleur sain



Relation avec l'exposition cumulée au radon ?

RESULTATS: Analyse de la relation Risque – Exposition cumulée au radon

Modèle statistique

- Temps de latence de 5 ans
- Régression interne de Poisson intégrant une structure en excès de risque relatif (ERR) linéaire

$$RR(t,w) = 1 + \beta w(t)$$

- $RR(t,w)$: Risque Relatif de décéder d'une maladie de l'appareil circulatoire pour une exposition cumulée de radon w à un moment t comparé au risque de base
- β : Excès de Risque Relatif (ERR)
- $w(t)$: Exposition cumulée à un instant t
- IC 95% : intervalle de confiance à 95%

RESULTATS: Analyse de la relation Risque – Exposition cumulée au radon

Risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire et exposition cumulée au radon - étude PUMA

Cause de décès	ERR/100 WLM	IC95%
Maladie de l'appareil circulatoire	0,0014	[-0,0046 ; 0,0025]
Cohortes		
Ontario	-0,047	[-0,001 ; 0,047]
Eldorado	-0,018	[-0,0003 ; 0,0015]
Rép. tchèque	0,004	[-0,04672 ; 0,069]
France	0,092	[-0,04213 ; 0,29]
Allemagne	-0,0005	[-0,0048 ; 0,004]
Colorado Plateau	-0,002	[< -0,0001 ; 0,007]
New Mexico	0,057	[-0,0008 ; 0,26]
Période d'embauche		
< 1960 (N=14480)	-0,0015	[-0,0047 ; 0,0024]
≥ 1960 (N=3014)	0,077	[-0,058 ; 0,13]
Exposition au radon < 100 WLM		
≤ 100 WLM (N=9882 cas)	0,026	[- 0,066 ; 0,12]
> 100 WLM (N=7612 cas)	0,00079	[- 0,0036 ; 0,0061]

DISCUSSION – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Aucune association significative observée entre le risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire et l'exposition cumulée au radon
 - Parmi l'ensemble des mineurs inclus dans l'étude PUMA
 - Pour des niveaux d'exposition cumulée au radon < 100 WLM
- Comparaison avec la littérature chez les mineurs d'uranium
 - Cohorte allemande : Aucune association entre risque de maladie de l'appareil circulatoire et exposition aux rayonnements gamma externe *[Kreuzer et al, Radiat Environ Biophys 2013]*
- Avantages et Limites de l'étude PUMA :
 - Première étude de très large envergure étudiant le risque de maladie de l'appareil circulatoire associé à l'exposition au radon
 - Facteurs de risque des maladies de l'appareil circulatoire non disponibles (tabac, alcool, indicateurs biologiques ...) → nécessité d'études cas-témoins nichées *[Drubay et al, Radiat Research 2015]*
- Perspectives :
 - Analyses du risque de maladie ischémique et maladie cérébrovasculaire
 - Effet des potentiels facteurs confondants (temps depuis l'exposition, âge à l'exposition, ...)

**Merci
pour votre attention**

estelle.rage@irsn.fr

