

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

Estelle RAGE¹, David B. RICHARDSON², Paul A. DEMERS³, Minh DO³, Nathan DEBONO³, Nora FENSKE⁴, Veronika DEFFNER⁴, Michaela KREUZER⁴, Jonathan SAMET⁵, Steven BERTKE⁶, Kaitlin KELLY-REIF⁶, Mary K. SCHUBAUER-BERIGAN^{6,7}, Ladislav TOMASEK⁸, Lydia B. ZABLOTSKA⁹, Charles WIGGINS^{10,11}, Dominique LAURIER¹

¹ INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETE NUCLEAIRE, Fontenay-aux-Roses, France, estelle.rage@irsn.fr

² UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA, Chapel Hill, NC, USA

³ CANCER CARE ONTARIO, Toronto, Canada

⁴ FEDERAL OFFICE FOR RADIATION PROTECTION, Neuherberg, Germany

⁵ COLORADO SCHOOL OF PUBLIC HEALTH, Aurora, Colorado

⁶ NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, Cincinnati, OH, USA

⁷ INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, Lyon, France

⁸ RADIATION PROTECTION INSTITUTE, Prague, Czech Republic

⁹ UNIVERSITY OF CALIFORNIA, San Francisco, San Francisco, CA, USA

¹⁰ UNIVERSITY OF NEW MEXICO, Albuquerque, NM, USA

¹¹ NEW MEXICO TUMOR REGISTRY, Albuquerque, NM, USA

Introduction. De nombreuses études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence le caractère cancérigène de l'exposition aux rayonnements ionisants à doses faibles ou modérées [1,2]. Cependant la question des risques radio-induits pour les maladies non cancéreuses, et plus particulièrement pour les maladies de l'appareil circulatoire à dose faibles ou modérées se pose [3]. Certaines études épidémiologiques ont pu observer des augmentations de risque associées aux rayonnements ionisants lors de l'exposition en situation accidentelle ou lors d'expositions professionnelles. L'étude épidémiologique conduite chez les survivants des bombardements d'Hiroshima Nagasaki a permis d'observer une augmentation du risque de maladie ischémique et de maladie cérébrovasculaire [4]. Chez les travailleurs de l'industrie du nucléaire, une augmentation du risque de maladie de l'appareil circulatoire associé à l'exposition externe reçue lors de l'activité professionnelle a été observée [5], en particulier au sein de l'étude internationale Inworks [6].

La question se pose également quant au risque associé à l'exposition au radon. Parmi les études de cohortes de mineurs d'uranium, seule une étude, la cohorte française des mineurs d'uranium, a observé une augmentation du risque de maladie de l'appareil circulatoire, et plus spécifiquement, une augmentation du risque de maladie cérébrovasculaire [7]. L'étude PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis) a été mise en place afin de constituer une large cohorte internationale de mineurs d'uranium permettant d'augmenter la puissance statistique pour l'étude des risques associés à l'exposition au radon [8]. Une première analyse de mortalité a été réalisée avec le calcul des rapports de mortalité standardisés (SMR) qui consiste à comparer la mortalité dans la cohorte des mineurs à celle de la population générale de chaque pays considéré, sans prendre en compte l'exposition au radon. Cette analyse montrait, parmi la population masculine des mineurs, une mortalité par maladie de l'appareil circulatoire moins importante que celle de la population générale, avec un déficit de mortalité de l'ordre de 12 % (SMR = 0,88 ; Intervalle de Confiance à 95% [0,86 ; 0,89]) [9]. D'une manière générale, un risque plus faible de décès par maladie de l'appareil circulatoire est attendu dans les cohortes professionnelles.

L'objectif de ce travail est maintenant d'analyser les risques de maladie de l'appareil circulatoire associé à l'exposition cumulée au radon au sein de cette étude de large envergure.

Matériel et Méthodes. L'étude PUMA est une cohorte internationale regroupant les mineurs d'uranium issus de sept cohortes : trois cohortes européennes (les cohortes allemande, française et tchèque) [10-12], deux cohortes canadiennes (les cohortes de l'Eldorado et de l'Ontario) [13-14] et deux cohortes américaines (les cohortes du Colorado Plateau et du New Mexico) [15-16]. L'ensemble des individus participant à l'étude devaient tous être des mineurs ayant travaillé dans l'industrie minière de l'uranium. Les informations sur le sexe, date de naissance, dates d'embauche et de fin d'emploi devaient être disponibles pour chaque individu. Les informations concernant le statut vital et les causes de décès, devaient être complétées à plus de 95% dans chaque cohorte. Les dates de début et de fin de suivi devaient être clairement définies. L'exposition annuelle au radon devait être disponible au niveau individuel ; elle s'exprime en Working Level Month (WLM).

Les causes de décès ont été identifiées à partir des différents registres nationaux et codées selon la classification internationale des maladies (CIM) et avec ses différentes versions selon les années et les cohortes, de la façon suivante : décès par maladie de l'appareil circulatoire (CIM9 : 390-459), décès par maladie ischémique (CIM9 : 410-414, 429.2) et décès par maladie cérébrovasculaire (CIM9 : 430-438).

Les données analysées ont été tabulées en fonction de plusieurs variables catégorielles (cohorte, année calendaire, âge, période d'embauche, durée d'emploi, exposition cumulée au radon). La relation entre le risque de décès et l'exposition cumulée au radon a été modélisée et estimée avec une régression interne de Poisson intégrant une structure en excès de risque relatif (ERR) linéaire. Un temps de latence de cinq ans a été appliqué afin de prendre en compte le délai entre l'exposition et l'apparition de la maladie. Une analyse de sensibilité a été conduite en considérant l'ensemble des personnes-années correspondant à des expositions cumulées au radon inférieures à 100 WLM. Les coefficients sont exprimés pour 100 WLM, avec un intervalle de confiance à 90%.

Résultats. L'étude PUMA inclut un total de 119 709 mineurs d'uranium, de sexe masculin, employés entre 1942 et 1996. La durée du suivi variait de 30 à 39 ans, avec un début de suivi entre 1946 et 1957 et une fin de suivi entre 1999 et 2014 selon les cohortes, contribuant ainsi à un total de 4,3 millions de personnes-années. La valeur moyenne du niveau d'exposition cumulée au radon variait selon les cohortes de 31 WLM (cohorte de l'Ontario) à 579 WLM (cohorte du Colorado Plateau) [6] ; en termes de personnes-années, 78% de la cohorte avaient une exposition cumulée inférieure à 100 WLM. A la fin du suivi, 52 450 mineurs étaient décédés (soit 44% de la cohorte), dont 16 603 par maladie cancéreuse. Concernant les décès par maladie non cancéreuse, un total de 17 494 cas de décès par maladie de l'appareil circulatoire était enregistré, dont 9 744 par maladie ischémique et 3 169 par maladie cérébrovasculaire.

Les résultats préliminaires de l'analyse de la relation exposition-risque ne mettaient pas en évidence d'augmentation du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire associé avec l'exposition cumulée au radon (ERR pour 100 WLM=2,3.10⁻⁴ ; IC90% [-0,003 ; 0,004]). Aucune augmentation de risque n'était également pas mise en évidence pour le risque de décès par maladie ischémique ou par maladie cérébrovasculaire. Parmi les mineurs exposés à de faibles niveaux de radon (≤ 100 WLM), aucune association n'était observée ni pour l'ensemble des décès par maladie de l'appareil circulatoire (N=9 882, ERR pour 100 WLM=0,02 [-0,06 ; 0,09]), ni pour les décès par maladie ischémique, ni pour les décès par maladie cérébrovasculaire.

Conclusion et perspectives. Ces analyses préliminaires du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire au sein de la cohorte internationale PUMA ne mettent pas en évidence d'association avec l'exposition cumulée au radon chez les mineurs d'uranium. Ces analyses doivent être approfondies afin d'étudier les différents types de modèle, autres que le modèle linéaire, pouvant décrire la forme de la relation, ainsi que les facteurs susceptibles de modifier cette relation, tels que la période d'embauche, la durée d'emploi, le temps depuis l'exposition ou encore l'âge à l'exposition. Les résultats issus de ces analyses au sein de cette large

cohorte internationale de mineurs d'uranium permettront d'alimenter les connaissances sur les effets du radon et le risque de maladie de l'appareil circulatoire.

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103; Ann ICRP 2007; 37:1-332.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2008. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I. Annex B: Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York: UNSCEAR.
3. Little MP, Azizova TV, Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int J Radiat Biol.* 2021 Jan 20;1-50. doi: 10.1080/09553002.2021.1876955. Online ahead of print. PMID: 33471563.
4. Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950-2008. *Radiat Res.* 2017 Mar;187(3):319-332. doi: 10.1667/RR14347.1. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28170314.
5. Zhang W, Haylock RGE, Gillies M, Hunter N. Mortality from heart diseases following occupational radiation exposure: analysis of the National Registry for Radiation Workers (NRRW) in the United Kingdom. *J Radiol Prot.* 2019 Jun;39(2):327-353. doi: 10.1088/1361-6498/ab02b2. Epub 2019 Mar 12.
6. Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS) *Radiat Res.* 2017 Sep;188(3):276-290.
7. Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Mortality from circulatory system diseases among French Uranium Miners: a nested case-control study. *Radiat Res* 2015; 183:550-62.
8. Rage E, Richardson DB, Demers PA, Do M, Fenske N, Kreuzer M, Samet J, Wiggins C, Schubauer-Berigan MK, Kelly-Reif K, Tomasek L, Zablotska LB, Laurier D. PUMA - pooled uranium miners analysis: cohort profile. *Occup Environ Med.* 2020 Mar;77(3):194-200.
9. Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, DeBono N, Fenske N, Deffner V, Kreuzer M, Samet J, Wiggins C, Schubauer-Berigan MK, Kelly-Reif K, Tomasek L, Zablotska LB, Laurier D. Mortality among uranium miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA). *Int J Epidemiol.* 2020 Nov 24;dyaa195. doi: 10.1093/ije/dyaa195. Online ahead of print.
10. Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946-2007). *Int Arch Occup Environ Health.* 2015 Aug;88(6):717-30.
11. Tomasek L. Lung cancer mortality among Czech uranium miners—60 years since exposure. *J Radiol Prot* 2012, 32:301–314.
12. Kreuzer M, Sobotzki C, Schnelzer M, Fenske N. Factors Modifying the Radon-Related Lung Cancer Risk at Low Exposures and Exposure Rates among German Uranium Miners. *Radiat Res.* 2018 Feb;189(2):165-176.
13. Lane RS, Frost SE, Howe GR, Zablotska LB. Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) in the cohort of Eldorado uranium workers. *Radiat Res.* 2010 Dec;174(6):773-85.
14. Navaranjan G, Berriault C, Do M, Villeneuve PJ, Demers PA. Cancer incidence and mortality from exposure to radon progeny among Ontario uranium miners. *Occup Environ Med.* 2016 Dec;73(12):838-845.

15. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *American journal of epidemiology* 2009; 169: 718-30.
16. Samet JM, Pathak DR, Morgan MV, Key CR, Valdivia AA, Lubin JH. Lung cancer mortality and exposure to radon progeny in a cohort of New Mexico underground uranium miners. *Health physics* 1991; 61: 745-52.