



Analyse de la relation dose-réponse pour les risques de mortalité par cancer et par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium

Damien Drubay

► **To cite this version:**

Damien Drubay. Analyse de la relation dose-réponse pour les risques de mortalité par cancer et par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. <NNT : 2015PA11T008>. <tel-01138134>

HAL Id: tel-01138134

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01138134>

Submitted on 1 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 420 :
SANTÉ PUBLIQUE PARIS SUD 11, PARIS DESCARTES

Laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
(IRSN)

THÈSE DE DOCTORAT

SANTÉ PUBLIQUE - EPIDÉMIOLOGIE

par

Damien DRUBAY

Analyse de la relation dose-réponse pour les risques de mortalité par cancer et par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium

Date de soutenance : 06/02/2015

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Dr. Dominique LAURIER	Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN (Fontenay-aux-Roses)
Directeur scientifique :	Dr. Estelle RAGE	Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN (Fontenay-aux-Roses)
Président :	Pr. Jean BOUYER	Directeur de l'ED420, Université Paris Sud-Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Villejuif)
Rapporteurs :	Dr. Patsy THOMPSON	Commission Canadienne de Sûreté Nucléaire (CNSC, Ottawa, Canada)
	Dr. Pascal WILD	Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS, Vandœuvre-lès-Nancy)
Examineurs :	Pr. Jean-Christophe AMABILE	Division médicale du Service de protection radiologique des armées (SPRA, Clamart)
	Dr. Bernd GROSCHE	Division des effets et risques des rayonnements ionisants et non-ionisants de l'office fédéral pour la radioprotection (BfS, Oberschleissheim, Allemagne)

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire d'épidémiologie (LEPID) de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).

IRSN

PRP-HOM/SRBE/LEPID

BP 17

92262 Fontenay-aux-Roses cedex



Remerciements

En tout premier lieu, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à Estelle Rage, ma tutrice de thèse, pour m'avoir encadré pendant ces trois années de thèse. Je te remercie pour tes conseils, ta disponibilité, ta patience et ton soutien.

Je remercie également Dominique Laurier, mon directeur de thèse, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je te remercie également pour ton soutien, tes précieux conseils et pour le temps que tu as pu m'accorder malgré ton emploi du temps chargé.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à Sophie Ancelet pour nos échanges méthodologiques et surtout pour le temps que tu as investi dans les relectures critiques de mon article et de ma thèse.

Je remercie chaleureusement de leur accueil tous les membres du laboratoire d'épidémiologie, anciens et actuels, en particulier Rodrigue Allodji, Hélène Baysson, Marie-Odile Bernier, Sylvaine Caër-Lorho, Irina Canu, Enora Clero, Jérôme-Philippe Garsi, Sophie Jacob, Iris Jovanovic, Olivier Laurent, Klervi Leuraud, Myriam Mezzarobba, Béatrice Nkoumazok, Irwin Piot, Tristan Roué, Eric Samson et Sara Villeneuve. Merci pour votre bonne humeur quotidienne et la bonne ambiance qui m'ont fourni un cadre de travail exceptionnel. Je remercie en particulier Sylvaine Caër-Lorho pour son investissement dans les bases de données et son aide ponctuelle dans la collecte de données. Je remercie également Eric Samson pour sa gestion de l'informatique et son soutien lors des moments difficiles. Je souhaite également remercier les doctorants du LEPID avec qui j'ai partagé mon bureau, Neige Journy et Sergey Zhivin, pour l'ambiance sympathique et nos échanges quotidiens. Je vous souhaite une bonne continuation. Je n'oublie pas de remercier chaleureusement les nouvelles doctorantes, Lucie Fournier et Sabine Hoffmann, pour leur bonne humeur au quotidien. Je vous souhaite réussite et épanouissement pour ces trois ans de thèse qui viennent de commencer.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à la direction de l'IRSN, en particulier Mme Jocelyne Aigueperse (Direction de la Radioprotection de l'Homme), Mr Philippe Voisin, Mr Marc

Benderitter, Mme Laurence Roy et Mme Véronique Joffres (Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie), Mr Gauzelin Barbier, Mr Matthieu Schuler, Mr François Paquet et Mr Patrick Laloi (Direction Stratégie, du Développement et des Partenariats), pour m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse à l'IRSN.

Je remercie l'ensemble du personnel des archives des mines de Bessines-sur-Gartempe et de l'Association Interprofessionnelle pour la Santé au Travail (AIST 87) pour leur collaboration dans le recueil des données. Je souhaite exprimer ma gratitude plus particulièrement à Mr Pierre-Christian Guillolard et le docteur Jean-Louis Filloux pour leur accueil et à Mme Astrid Andres pour son aide lors de la saisie des données. Je remercie également les docteurs Pierre Laroche et Alain Acker de m'avoir apporté leurs soutiens scientifiques.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à Mr Aurélien Latouche pour ses conseils et sa relecture critique de mon article.

J'adresse mes remerciements les plus sincères aux membres de mon jury. Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Jean Bouyer de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, mais également à Mme Patsy Thompson et Mr Pascal Wild pour avoir accepté le rôle de rapporteur, et à Mr Jean-Christophe Amabile et Mr Bernd Grosche d'avoir accepté d'être mes examinateurs.

Je ne peux terminer ces remerciements sans exprimer ma profonde gratitude à mes amis, mais surtout à ma famille pour leur affection, leur patience et leur soutien dans les moments difficiles.

Résumé

La relation entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au radon est aujourd'hui établie, notamment à partir des études conduites chez les mineurs d'uranium. Mais de nombreuses interrogations persistent sur les risques de cancers extra-pulmonaires et de maladies non-cancéreuses, et sur l'impact sur la santé des autres expositions radiologiques professionnelles. L'objectif général de cette thèse est de contribuer à l'estimation des risques radio-induits aux faibles débits de dose au travers de l'analyse des risques de décès par cancer du rein et par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) chez les mineurs d'uranium.

Les analyses du risque de décès par cancer du rein ont été réalisées au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium (n=5 086 ; période de suivi : 1946-2007), la cohorte post-55 (n=3 377 ; période de suivi : 1957-2007) et la cohorte allemande de la Wismut (n=58 986; période de suivi : 1946-2003) au sein desquelles sont respectivement répertoriés 24, 11 et 174 décès par cancer du rein. L'exposition au radon et à ses descendants à vie courte (exprimée en Working Level Month WLM), aux poussières d'uranium (kBqh.m^{-3}) et aux rayonnements gamma (mSv) a été estimée individuellement et la dose absorbée au rein a été calculée. La relation dose-réponse a été affinée par rapport à l'analyse classique en considérant deux types de réponse : le risque instantané de décès par cancer du rein (analyse classique, Cause-specific Hazard Ratio (CSHR) estimé avec le modèle de Cox) et sa probabilité d'occurrence au cours du suivi (Subdistribution Hazard Ratio (SHR) estimé avec le modèle de Fine & Gray). Un excès de mortalité par cancer du rein était observé dans la cohorte française (SMR = 1,62 IC_{95%}[1,04; 2,41]), mais pas dans la cohorte post-55. Dans la cohorte de la Wismut, un déficit de mortalité par cancer du rein était observé (0,89 [0,78; 0,99]). Pour ces trois populations, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre les expositions radiologiques (ou la dose au rein) et le risque de décès par cancer du rein (ex : CSHR_{Wismut_radon/100WLM}=1,023 [0,993; 1,053]), ni avec sa probabilité d'occurrence au cours du suivi (ex : SHR_{Wismut_radon/100WLM}=1,012 [0,983; 1,042]).

L'étude du risque de décès par MAC dans la cohorte française a montré une augmentation significative du risque de décès par MAC (n=442, CSHR_{/100WLM}=1,11 [1,01; 1,22]) et par Maladie CérébroVasculaire (MCeV, n=105, CSHR_{/100WLM}=1,25 [1,09; 1,43]) avec l'exposition au radon. Une enquête cas-témoins nichée au sein de la cohorte a été mise en place pour recueillir dans les dossiers médicaux les facteurs de risque classiques de MAC (surpoids, hypertension, diabète...) pour 313 mineurs (76 décès par MAC (dont 26 par Cardiopathie Ischémique (CI) et 16 par MCeV) et 237 témoins). Pour les trois expositions radiologiques, la relation exposition-risque a été analysée au sein d'une pseudo-cohorte (obtenue en pondérant les observations par l'inverse de la probabilité de sélection, n=1 644 pseudo-individus) avec le modèle de Cox, en ajustant sur les différents facteurs de risque.

L'association entre les expositions radiologiques et le risque de décès par MAC, CI ou MCeV n'était pas significative (ex : CSHR_{MAC_radon/100WLM}=1,43 [0,71; 2,87]). La prise en compte des facteurs de risque ne modifiait pas sensiblement cette association.

L'absence de relation dose-réponse significative suggère que l'excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs français serait induit par d'autres facteurs, non-disponibles pour cette analyse. La faible variation des coefficients avec l'ajustement sur les facteurs de risque de MAC dans l'enquête cas-témoins nichée soutient l'hypothèse de l'existence d'une augmentation du risque de MCeV dans la cohorte française associée à l'exposition au radon. La poursuite du suivi de la cohorte permettra d'affiner ces résultats.

Mots-clés : rayonnements ionisants, mineurs d'uranium, cancer du rein, maladie de l'appareil circulatoire, risques concurrents, étude cas-témoins nichée.

Abstract

The relation between lung cancer risk and radon exposure has been clearly established, especially from the studies on uranium miner cohorts. But the association between radon exposure and extrapulmonary cancers and non-cancer diseases remains not well known. Moreover, the health risks associated with the other mining-related ionizing radiation exposures are still under consideration. The aim of this thesis is to contribute to the estimation of the radio-induced health risks at low-doses through the analysis of the kidney cancer and Circulatory System Disease (CSD) mortality risks among uranium miners.

Kidney cancer mortality risk analyses were performed from the French cohort of uranium miners ($n=5086$; follow-up period: 1946-2007), the post-55 cohort ($n=3,377$; follow-up period: 1957-2007) and the German cohort of the Wismut ($n=58,986$; follow-up period: 1946-2003) which included 24, 11 and 174 deaths from kidney cancer, respectively. The exposures to radon and its short-lived progeny (expressed in Working Level Month WLM), to uranium ore dust ($\text{kBq}\cdot\text{h}\cdot\text{m}^{-3}$) and to external gamma rays (mSv) were estimated for each miners and the equivalent kidney dose was calculated. The dose-response relation was refined considering two responses: the instantaneous risk of kidney cancer mortality (corresponding to the classical analysis, Cause-specific Hazard Ratio (CSHR) estimated with the Cox model) and its occurrence probability during the follow-up (Subdistribution Hazard Ratio (SHR) estimated with the Fine & Gray model). An excess of kidney cancer mortality was observed only in the French cohort ($\text{SMR} = 1.62 \text{ CI}_{95\%}[1.04; 2.41]$). In the Wismut cohort, a decrease of the kidney cancer mortality was observed ($0.89 [0.78; 0.99]$). For these three cohorts, the occupational radiological exposures (or the equivalent kidney dose) were significantly associated neither with the risk of kidney cancer mortality (e.g. $\text{CSHR}_{\text{Wismut_radon}/100\text{WLM}}=1.023 [0.993; 1.053]$), nor with its occurrence probability during the follow-up (e.g. $\text{SHR}_{\text{Wismut_radon}/100\text{WLM}}=1.012 [0.983; 1.042]$).

CSD mortality risk analyses in the French cohort showed a significant increase of the risks of mortality from CSD ($n=442$, $\text{CSHR}_{/100\text{WLM}}=1.11 [1.01; 1.22]$) and from CerebroVascular Disease (MCeV, $n=105$, $\text{CSHR}_{/100\text{WLM}}=1.25 [1.09; 1.43]$) with radon exposure. A case-control study nested in the French cohort was set up to collect the information related to CSD risk factors (overweight, hypertension, diabetes...) from the medical records of 313 miners (76 deaths from CSD (including 26 from Ischemic Heart Disease (IHD) and 16 from MCeV) and 237 controls). For the three radiological exposures, the exposure-risk relation was analyzed in a pseudo-cohort ($n=1,644$ pseudo-individuals, obtained from the weighting of the observations by their inverse selection probability) with the Cox model, adjusted for the CSD risk factors. The association between the radiological exposure and the risk of mortality from CSD, IHD or MCeV was not significant (e.g. $\text{CSHR}_{\text{CSD_radon}/100\text{WLM}}=1.43 [0.71; 2.87]$). The adjustment for CSD risk factors did not substantially change the exposure-risk relation.

The lack of a significant dose-response relation suggests that the excess of kidney cancer mortality among the French uranium miners may be induced by other risk factors, unavailable for this study. The small change of the coefficients observed after adjustment for CSD risk factors in the nested case-control study supports the assumption of the existence of the MCeV mortality risk increase associated with radon exposure in the French cohort of uranium miners. Future analyses based on further follow-up updates should allow to confirm or not these results.

Keywords : ionizing radiation, uranium miners, kidney cancer, circulatory system disease, competing risks, nested case-control study.

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Articles issus du travail de thèse

Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2014;53(3):505-13. doi: 10.1007/s00411-014-0547-4. Epub 2014 May 24.

Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Circulatory system disease mortality among French uranium miners: a case-control study. *Radiation Research*, accepté.

Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Acker A, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946 – 2007). *International Archives of Occupational and Environmental Health*, accepté.

Communications orales

Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium. *V^{ème} congrès international d'épidémiologie ADELFF/EPITER* (<http://adelf.educasante.org/>), Bruxelles, Belgique, Sept 2012.

Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiations among uranium miners. *39th annual meeting of the European Radiation Research society* (<http://www.iss.infn.it/err2012/>), Vietri sul Mare, Italy, Oct 2012.

Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Analyse du risque de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium. *Congrès National de Radioprotection (SFRP)*, (<http://www.sfrp.asso.fr/spip.php?article441>), Bordeaux, Juin 2013.

Drubay D, Ancelet S, Laurier D, Rage E. Improving counter-matching design in nested case-control study to analyze the effect of a continuous occupational exposure. *23rd International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) Conference* (<http://www.epicoh2013.org/>), Utrecht, Juin 2013. *Occupational and Environmental Medicine* 2013;70 (suppl.1):A112.

Drubay D, Kreuzer M, Acker A, Laurier D, Rage E. Analyse du risque de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium. *Journées des thèses IRSN* (http://www.irsn.fr/fr/larecherche/formation_recherche/theses/Pages/Les-theses-a-l-IRSN-5224.aspx), Presqu'île de Giens, Oct. 2013.

Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Acker A, Laurier D. Cohorte française des mineurs d'uranium : 61 ans de suivi (1946-2007). *15ème colloque de l'Association pour le Développement des Etudes et des Recherches Epidémiologiques sur la Santé et le Travail (ADEREST)*, (<http://www.aderest-paris2013.org>), Paris, France, nov 2013. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 01/2013; 74(6):669.

Drubay D, Laurier D, Rage E. Analyse de la relation dose-réponse aux faibles doses et faibles débits de dose pour les risques de mortalité par cancer et par maladie cardiovasculaire chez les mineurs d'uranium. *Journées des thèses IRSN* (http://www.irsn.fr/fr/larecherche/formation_recherche/theses/Pages/Les-theses-a-l-IRSN-5224.aspx), Paris, avril 2014.

Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Circulatory system disease mortality among French uranium miners. *24th International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) Conference* (<http://epicoh2014.uic.edu/>), Chicago, Juin 2014. *Occupational and Environmental Medicine*. 2014 Jun;71 Suppl 1:A24-5.

Communications affichées

Drubay D, Kreuzer M, Acker A, Laurier D, Rage E. Mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium. *Journées des thèses IRSN* (http://www.irsn.fr/fr/larecherche/formation_recherche/theses/Pages/Les-theses-a-l-IRSN-5224.aspx), Le Croizic, Oct 2012.

Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Acker A, Laurier D. Mortality analysis in the French cohort of uranium miners: extended follow-up (1946-2007). *Fourth congress of International Radiation Protection Association (IRPA, <http://www.irpa2014europe.com/>)*, Genève, Juin 2014.

Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D. Analyse de mortalité au sein de la cohorte française de mineurs d'uranium : suivi 1946-2007. *6ème édition des Journées ALARA, SFRP* (<http://www.sfrp.asso.fr/spip.php?article438>), Saint Malo. 11-12 Juin 2014.

Autres publications

Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, Drubay D, Girinsky T, Paul JF, Beaudré A, Lefkopoulos D, Deutsch E, Bourhis J. Coronary CT angiography-based dosimetry in Hodgkin lymphoma patients. En cours de rédaction.

Liste des figures :

Figure 1 : Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants	2
Figure 2 : Principales sources d'exposition aux rayonnements ionisants en France [12].....	4
Figure 3 : Chaîne de désintégration de l'uranium 238.....	5
Figure 4 : Localisation des sites miniers du groupe CEA-COGEMA en France.....	22
Figure 5 : Modalités d'enregistrement des expositions radiologiques dans les mines d'uranium françaises.....	25
Figure 6 : Dynamique temporelle de l'exposition radiologique cumulée d'un mineur au cours du temps modélisée avec une fonction constante par morceaux.....	44
Figure 7 : Représentation schématique du suivi des individus d'une cohorte et des ensembles à risque issus d'un échantillonnage en densité d'incidence.	62
Figure 8 : Répartition des coefficients de régression associés à l'exposition pour l'estimation du risque de décès par MAC au sein de 1000 échantillons sélectionnés en densité d'incidence	65
Figure 9 : Illustration de la catégorisation de l'exposition cumulée au radon dans la cohorte française des mineurs d'uranium pour l'application d'un contre-appariement dans l'échantillonnage des témoins.....	68
Figure 10 : Répartition des coefficients estimés au sein de 1000 échantillons choisis au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium selon différentes stratégies	70
Figure 11 : Représentation schématique du suivi des individus d'une cohorte et des données issues d'échantillonnage selon l'échantillonnage en densité d'incidence.	73
Figure 12 : Variation du Standardized Mortality Ratio (SMR) en fonction de la période de suivi au sein de la cohorte française totale (A), la cohorte post-55 (B) et la cohorte allemande (C)..	88

Liste des tableaux :

Tableau 1: Principales caractéristiques de la cohorte française des mineurs d'uranium	26
Tableau 2 : Caractéristiques de l'exposition au radon des mineurs d'uranium français exposés (n=4133).....	27
Tableau 3 : Principales causes de décès répertoriées au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium.....	28
Tableau 4 : Principales caractéristiques de la cohorte post-55.....	29
Tableau 5 : Caractéristiques des expositions aux rayonnements ionisants des mineurs de la cohorte post-55 exposés (n=3271)	30
Tableau 6 : Principales causes de décès répertoriées au sein de la cohorte post-55.....	31
Tableau 7 : Tendances relatives des hazard ratios cause-spécifique (CSHR) et des hazard ratios de sous-distribution.....	57
Tableau 8 : Caractéristiques de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande	84
Tableau 9 : Expositions et doses équivalentes au rein au sein de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande.....	85
Tableau 10 : Standardized Mortality Ratio (SMR) et son intervalle de confiance à 95% (95%IC) estimé selon différentes méthodes au sein de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande.....	86
Tableau 11 : Mesure de l'association entre chaque exposition cumulée et chaque dose au rein avec le risque cause-spécifique (CSHR) et le risque de sous-distribution (SHR) de décès par cancer du rein au sein de la cohorte française, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande, considérant un lag de 10 ans.....	89
Tableau 12 : Association entre l'exposition cumulée au radon avec le risque cause-spécifique et le risque de sous-distribution des causes de décès d'intérêt (Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC), Cardiopathie Ischémique (CI) et Maladie CérébroVasculaire (MCeV)), respectivement CSHR ₁ et SHR ₁ , et des autres causes de décès, respectivement CSHR ₂ et SHR ₂	108
Tableau 13 : Caractéristiques des mesures des facteurs de risque de MAC recueillis dans les dossiers médicaux des mineurs sélectionnés pour l'enquête cas-témoins nichée	113
Tableau 14 : Caractéristiques de la cohorte restreinte, de la sous-cohorte sélectionnée par le protocole d'enquête Cas-Témoins Nichée (CTN) et de la pseudo-cohorte associée (sous-cohorte CTN pondérée par l'inverse de la probabilité de sélection de chaque mineur).....	118
Tableau 15 : Répartition des facteurs de risque de Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) au sein de l'échantillon cas-témoins (n=313)	120
Tableau 16 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par MAC au sein de la pseudo-cohorte.	122
Tableau 17 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par Cardiopathie ischémique (CI) au sein de la pseudo-cohorte.....	123
Tableau 18 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par Maladie CérébroVasculaire (MCeV) au sein de la pseudo-cohorte.....	124
Tableau 19 : Association entre les expositions cumulées aux rayonnements ionisants et le risque cause-spécifique de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC), Cardiopathie Ischémique (CI) et Maladie CérébroVasculaire (MCeV)	126
Tableau 20 : Association entre le risque de décès par MAC (n=76) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.....	127
Tableau 21 : Association entre le risque de décès par CI (n=26) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.....	128

Tableau 22 : Association entre le risque de décès par MCEV (n=16) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.....	129
Tableau A1 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de MAC (n=76)	162
Tableau A2 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de CI (n=26)	163
Tableau A3 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de MCEV (n=16)	164
Tableau A4 : Comparaison des estimations de l'association entre les expositions radiologiques des mineurs et le risque de décès par MAC, CI et MCEV, obtenues au sein de la cohorte française et de l'enquête cas-témoins nichée.....	165
Tableau A5 : Comparaison des CSHR (/100 WLM [IC95%], ajusté sur la date de naissance) obtenus avec les pondérations de Samuelsen et le Modèle Additif Généralisé (MAG) par rapport à ceux obtenus dans la cohorte restreinte	167

Liste des abréviations :

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIC : Critère d'Information d'Akaike (Akaike Information Criterion)

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

BEIR Committee : Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique

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

CI : Cardiopathie Ischémique

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

CSHR : Rapport de risque cause spécifique (en anglais : Cause-Specific Hazard Ratio)

CTN : (enquête) Cas-Témoins Nichée

ERR : Excès de Risque Relatif (en anglais : Excess Relative Risk)

FIC : Fonction d'Incidence Cumulée

Gamma-GT : Gamma Glutamyl-Transpeptidases

Gy : Gray

HDL (cholestérol) : High Density Lipoprotein

HHE : Effet de la sélection des individus sains à l'embauche (Healthy Hire Effect)

HSE : Effet du survivant sain (Healthy Survivor Effect)

HR : Hazard Ratio (rapport de risque)

HWE : Effet travailleur sain (Healthy Worker Effect)

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

IMC : Indice de Masse Corporelle

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

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LDL (cholestérol) : Low Density Lipoprotein

LEPID : Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants

LSS : Life Span Study

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

MAG : Modèle Additif Généralisé

MCeV : Maladie CérébroVasculaire

MEE : Matrice Emploi-Exposition

mSv : milliSievert

OR : Rapport de cotes (Odds Ratio)

RR : Risque Relatif (en anglais : Relative Risk)

RVL : Radionucléides à vie longue (en anglais : Long-Lived Radionuclides)

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

SHR : Rapport de risque de sous-distribution (en anglais : Subdistribution Hazard Ratio)

SIDI : Système Individuel de Dosimétrie Intégré

SMR : Ratio de mortalité standardisé (en anglais: Standardized Mortality Ratio)

SMT : Service de Médecine du Travail

Sv : Sievert

TSCE : Two-Stage Clonal Expansion model

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

WL : Working Level

WLM : Working Level Month

Sommaire

Chapitre 1.	Etat des connaissances.....	1
1.1	Généralités sur les rayonnements ionisants	1
1.1.1	Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant?	1
1.1.2	Les différents types de rayonnements ionisants	1
1.1.3	Notions de dose	2
1.1.4	Sources d'exposition humaine	4
1.1.5	Modes d'exposition.....	7
1.2	Effets sanitaires radio-induits	7
1.2.1	Effets déterministes et stochastiques	7
1.2.2	Exposition aux rayonnements ionisants et cancérogénèse	8
1.2.3	Epidémiologie des rayonnements ionisants.....	8
Chapitre 2.	Les mineurs d'uranium	14
2.1	Etudes épidémiologiques chez les mineurs d'uranium	14
2.1.1	Exposition aux rayonnements ionisants dans les mines	14
2.1.2	Principales études épidémiologiques.....	14
2.2	Description de la cohorte française des mineurs d'uranium	20
2.2.1	Exploitation de l'uranium en France.....	20
2.2.2	Constitution de la cohorte.....	23
2.2.3	Principaux résultats obtenus au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium	26
Chapitre 3.	Méthodologies statistiques et schémas d'études employés dans la thèse	33
3.1	Estimation d'un ratio de mortalité	33
3.1.1	Le ratio de mortalité standardisé	33
3.1.2	Intervalles de confiance classiques.....	34
3.1.3	Intervalles de confiance corrigés	36
3.2	Etude de l'effet d'une exposition radiologique sur un risque de mortalité par analyse de survie en présence de risques concurrents.....	40
3.2.1	Introduction	40
3.2.2	Notations générales.....	41
3.2.3	Analyse des risques cause-spécifique.....	42
3.2.4	Analyse de la probabilité de décès par une cause d'intérêt	46
3.2.5	Estimation des coefficients de régression des modèles de risque proposés	50
3.2.6	Complémentarité et applications de ces deux approches	56
3.3	Protocole de l'étude rétrospective employé	60
3.3.1	Rappels sur l'étude de cohorte et l'enquête cas-témoins nichée.....	60
3.3.2	Description du protocole d'échantillonnage de l'enquête cas-témoins nichée	61
3.3.3	Conclusions	76
Chapitre 4.	Analyse de la mortalité par cancer du rein	77
4.1	Introduction.....	77
4.1.1	Exposition aux rayonnements ionisants et cancer du rein	77
4.1.2	Objectifs de ce travail de thèse	79
4.2	Matériel et méthodes.....	79
4.2.1	Populations d'étude.....	79
4.2.2	Définition de la mortalité par cancer du rein et des évènements concurrents	81
4.2.3	Expositions et doses au rein.....	81
4.2.4	Méthodes d'analyse.....	81
4.3	Résultats.....	84
4.3.1	Résultats descriptifs.....	84
4.3.2	Analyse de la mortalité par cancer du rein	85

4.3.3	Expositions et risque de décès par cancer du rein	88
4.4	Discussion, conclusions et perspectives de ce travail.....	90
4.4.1	Etude de la mortalité par cancer du rein : Ratio de mortalité standardisé	90
4.4.2	Analyse du risque de décès par cancer du rein.....	94
4.4.3	Forces et limites de l'étude	99
4.4.4	Conclusions et perspectives.....	101
Chapitre 5.	Analyse de la mortalité par maladie de l'appareil circulatoire	103
5.1	Introduction.....	103
5.1.1	Exposition aux rayonnements ionisants et maladies de l'appareil circulatoire.....	103
5.1.2	Facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire : facteurs de confusion? ...	104
5.1.3	Objectifs	105
5.2	Matériel et méthodes.....	106
5.2.1	Population d'étude	106
5.2.2	Définition de la mortalité par maladie de l'appareil circulatoire et des évènements concurrents.....	106
5.2.3	Expositions aux rayonnements ionisants.....	107
5.3	Analyse du risque de mortalité par MAC au sein de la cohorte des mineurs d'uranium français	107
5.3.1	Méthodes	107
5.3.2	Résultats	108
5.4	Analyse du risque de décès par MAC au sein de l'enquête cas-témoins nichée chez les mineurs d'uranium français	110
5.4.1	Matériel et méthodes	110
5.4.2	Méthode d'analyse	114
5.4.3	Résultats	117
5.4.4	Discussion.....	130
5.4.5	Conclusions	142
Chapitre 6.	Discussion générale, conclusions et perspectives	144
Références	149
ANNEXE A.....	162
1.	Influence de l'ajustement sur la relation exposition-risque en fonction de l'ajustement sur les facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire.....	162
2.	Résultats obtenus avec la méthode standard pour l'analyse de données issues d'échantillonnage utilisant le contre-appariement.....	165
3.	Comparaison des pondérations obtenues avec l'estimateur de Samuelsen et le modèle additif généralisé	166

Introduction générale

Les rayonnements ionisants font partie naturellement de l'environnement de l'Homme, qu'ils soient d'origine cosmique ou tellurique. L'exposition aux rayonnements ionisants peut également être d'origine artificielle notamment au travers de certaines pratiques de soins actuelles (scanner, radiothérapie), d'expositions professionnelles (radiothérapeute, mineurs, travailleurs du cycle du nucléaire) ou d'expositions accidentelles (Tchernobyl, Fukushima). La quantification de leur impact sur la santé est un sujet majeur de recherche depuis de nombreuses années [1]. Si les effets des doses élevées sont actuellement bien établis, l'impact à long terme des plus faibles doses sur la santé est moins bien défini, particulièrement du fait qu'elles sont généralement dues à des expositions chroniques. Le suivi de cohortes sur de longues périodes est donc nécessaire afin d'évaluer les risques associés à ce type d'exposition.

Le radon (et ses descendants à vie courte) est la principale source d'exposition aux rayonnements ionisants des mineurs d'uranium et de la population générale [1]. L'association entre l'exposition au radon et le cancer du poumon a été établie sur la base d'études épidémiologique portant sur l'étude de l'impact d'expositions professionnelles des mineurs ou dans l'habitat (radon domestique) [1]. Le radon a été reconnu cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [2].

Chez les mineurs d'uranium, en dehors de cette relation, il existe de nombreuses interrogations sur l'existence d'une association entre l'exposition au radon et l'occurrence des cancers extra-pulmonaires et des pathologies non-cancéreuses. La question des effets liés aux autres expositions aux rayonnements ionisants auxquels sont exposés les mineurs d'uranium a été peu investiguée et se pose également.

Concernant les risques de cancers extra-pulmonaires, un excès de mortalité par cancer du rein a été observé chez les mineurs d'uranium français [3], mais aucune relation avec l'exposition cumulée au radon n'a pu être établie lors des analyses préliminaires. Du fait de leur rôle de filtration, les reins constituent un point de passage obligatoire pour l'excrétion de l'uranium absorbé par contamination interne et sont considérés comme le principal organe cible de l'uranium [4]. De ce fait, l'étude de l'association entre les autres expositions des mineurs

d'uranium, particulièrement l'exposition interne aux poussières d'uranium, et le risque de décès par cancer du rein pourrait être également pertinente.

D'autre part, concernant les risques de pathologies non cancéreuses, la question de l'influence de l'exposition chronique aux faibles doses sur le risque de maladie de l'appareil circulatoire est aujourd'hui posée. Une augmentation du risque de décès par maladie cérébrovasculaire associée à l'exposition cumulée au radon a été observée chez les mineurs d'uranium français [5]. Ce résultat est isolé parmi les études conduites chez les mineurs d'uranium, mais un certain nombre d'études s'intéressant à l'exposition aux rayonnements ionisants ont observé une augmentation du risque, même si la relation est rarement statistiquement significative [6, 7].

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse est d'améliorer les connaissances sur les risques potentiellement associés à l'exposition au radon, mais également aux autres expositions aux rayonnements ionisants des mineurs d'uranium (rayonnement gamma externe et poussières d'uranium). Deux axes principaux sont étudiés au cours de ces travaux : le premier porte sur l'analyse du risque de décès par cancer, et plus spécifiquement par cancer du rein ; le second porte sur l'analyse du risque de décès par maladie non-cancéreuse, et plus spécifiquement par maladie de l'appareil circulatoire. Ces analyses sont principalement conduites au travers de la cohorte française des mineurs d'uranium, dont le suivi a été récemment mis à jour [8].

Ce mémoire s'organise en cinq chapitres. Le premier chapitre est consacré aux rayonnements ionisants et leurs effets sanitaires. Le second chapitre est dédié aux études menées chez les mineurs d'uranium. Il expose l'état des connaissances sur les études conduites sur les cohortes de mineurs d'uranium, puis présente la cohorte française et ses résultats principaux obtenus après sa récente mise à jour. Le troisième chapitre s'attarde sur les méthodologies statistiques employées au cours de ces travaux de thèse, car elles sont encore peu utilisées au sein de l'épidémiologie des rayonnements ionisants. Plus spécifiquement, l'analyse de la relation exposition-risque réalisée au sein de l'ensemble du mémoire est basée sur l'analyse de données de survie qui permet de prendre en compte la présence de risques concurrents. De plus, ce chapitre présente le protocole de sélection et d'analyse de l'enquête cas-témoins nichée réalisée pour ces travaux employant des méthodes peu classiques. Le quatrième chapitre est consacré à l'étude du risque de décès par cancer du rein chez les mineurs d'uranium, réalisée au sein de la cohorte française, mais

également au sein de la cohorte allemande de la Wismut [9]. La comparaison de la mortalité par cancer du rein de ces cohortes avec celle des populations nationales respectives a été réalisée à l'aide du ratio de mortalité standardisé. L'analyse de la relation entre le risque de décès par cancer du rein et les expositions professionnelles, et la dose reçue par le rein a été réalisée à l'aide de l'analyse de survie présentée au Chapitre 3. Le dernier chapitre est consacré à l'analyse du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium français. Dans un premier temps, la relation entre le risque de maladies de l'appareil circulatoire et l'exposition au radon a été étudiée au sein de la cohorte française. Ensuite, le risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire a été étudié au travers d'une étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Cette étude a été mise en place dans l'objectif de recueillir des informations sur les facteurs étiologiques de maladie de l'appareil circulatoire au sein des archives de la médecine du travail. Ce type d'information individuelle est rarement disponible au sein des études épidémiologiques concernant les risques associés aux rayonnements ionisants, et à ce jour, aucune étude chez les mineurs d'uranium n'a recueilli ces informations. Le recueil de ces données et leur prise en compte dans l'analyse a pour objectif de mieux estimer la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants (radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium) et le risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire.

Chapitre 1. Etat des connaissances

Ce chapitre est consacré aux notions de base employées en radioprotection. Tout d'abord, les définitions et les notions fondamentales des rayonnements ionisants sont présentées au cours d'un premier point. La deuxième partie de ce chapitre s'intéresse plus particulièrement aux effets sanitaires observés au sein de différentes études épidémiologiques conduites dans les différentes populations exposées aux rayonnements ionisants. Le contexte lié aux études conduites chez les mineurs d'uranium sera présenté dans le chapitre suivant.

1.1 Généralités sur les rayonnements ionisants

1.1.1 *Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant?*

Un rayonnement est qualifié de ionisant lorsqu'il est capable de transférer aux atomes qu'il croise une énergie suffisante pour leur arracher un électron. Cette altération peut déstabiliser les molécules constituant les cellules du vivant, induisant des perturbations biochimiques. Les conséquences biologiques peuvent être importantes, particulièrement lors de lésions cytoplasmiques et membranaires, entraînant généralement la mort de la cellule - d'où l'apparition de lésion ou de la perte de fonction du tissu touché - ou potentiellement un développement tumoral lorsque l'ADN est altéré [10].

1.1.2 *Les différents types de rayonnements ionisants*

Parmi les rayonnements directement ionisants on retrouve les rayonnements α et β .

Les rayonnements α sont constitués de noyaux d'hélium, eux-mêmes composés de deux protons et deux neutrons, libérés lors de la désintégration de différents nucléotides. Ces particules étant lourdes et chargées électriquement, elles sont arrêtées très facilement et rapidement par les champs électromagnétiques et les atomes composant la matière environnante : une simple feuille de papier suffit à les arrêter (Figure 1). Cependant, étant donné son pouvoir hautement ionisant, il représentera un danger pour la santé lors de contamination interne où la source de rayonnements α est en contact permanent avec l'organisme.

Le rayonnement β est composé d'un positon (rayonnement β^+) ou d'un électron (rayonnement β^-) émis à l'occasion d'une désintégration radioactive. Ces particules ont un pouvoir ionisant plus faible que le rayonnement α mais sont capables de parcourir une distance plus élevée, à savoir quelques centimètres dans la matière vivante. Pour s'en protéger, une feuille d'aluminium de quelques millimètres suffit à arrêter la majorité des rayonnements β (Figure 1).

Les rayonnements indirectement ionisants ne peuvent pas ioniser les particules rencontrées car ils sont dépourvus de charge électrique. Par contre, ils créent des particules, appelées particules secondaires, qui elles sont ionisantes. Ils transfèrent leur énergie aux électrons ou aux protons du milieu qui sont éjectés de leur atome d'origine. Ces particules étant par définition chargées électriquement, elles sont ionisantes et peuvent interagir avec les molécules à proximité. Ce mode d'action permet aux rayonnements indirectement ionisants de n'être que peu influencés par la rencontre avec d'autres particules et donc de traverser une grande quantité de matière avant d'être arrêtés. Ils peuvent parcourir plusieurs centaines de mètres dans l'air. Les moyens de protection actuels sont généralement composés d'une couche de plusieurs centimètres de plomb (ex : tablier et lunettes des radiothérapeutes, conteneurs de matières radioactives) ou de béton dans le cadre de plus grandes structures (ex : enceinte de confinement des réacteurs nucléaires) (Figure 1).

Parmi les rayonnements indirectement ionisants, nous pouvons retrouver les rayonnements neutroniques, X et γ .

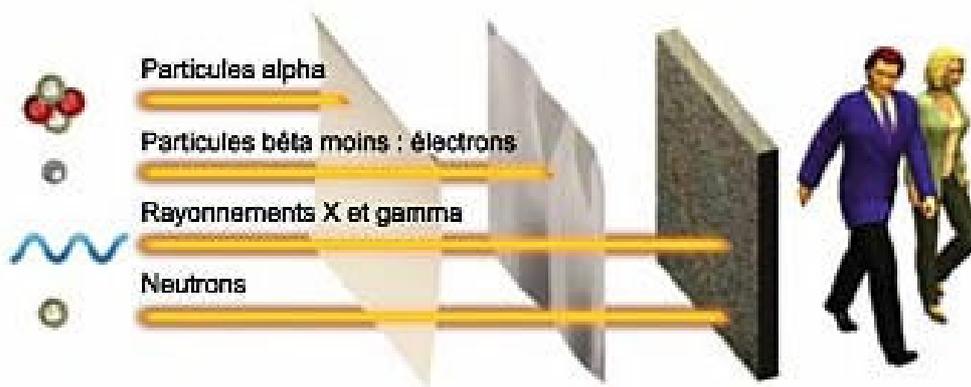


Figure 1 : Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants

1.1.3 Notions de dose

Dans le domaine de la radioprotection, l'exposition aux rayonnements ionisants reçue par un individu peut être caractérisée par plusieurs indicateurs : l'activité, la dose absorbée, la dose équivalente et la dose efficace.

1.1.3.1 L'activité

L'activité d'une substance, exprimée en Becquerel (Bq), permet de mesurer son niveau de radioactivité. Elle représente le nombre de désintégrations radioactives par seconde se produisant au sein d'une quantité de matière définie (1 Bq = 1 désintégration.seconde⁻¹). La concentration de la radioactivité s'exprime en Bq.m⁻³ dans l'air, en Bq.L⁻¹ dans l'eau et en Bq.kg⁻¹ pour les matériaux solides.

1.1.3.2 La mesure d'exposition

La mesure d'exposition découle directement de l'activité et correspond au cumul de l'exposition à une ou plusieurs sources de rayonnements ionisants au cours du temps. Elle est exprimée en Becquerel heure par mètre cube (Bqh.m⁻³). Chez les mineurs d'uranium, l'exposition au radon s'exprime en WLM (Working Level Month). Le WLM est le produit d'une concentration en énergie potentielle de particules α , s'exprimant en WL (Working Level, concentration de 1 WL = 1,3.10⁵ MeV d'énergie α par litre d'air = 3 700 Bq.m⁻³), et du temps d'exposition exprimé en nombre de mois de 170 heures de travail (1 WLM = 3.5 mJ.h.m⁻³ = 6,29.10⁵ Bqh.m⁻³).

1.1.3.3 La dose absorbée

Elle permet de quantifier l'énergie déposée en un point (cellule, tissu, organe, organisme entier) et s'exprime en Gray (1 Gy = 1 Joule.kilogramme⁻¹).

1.1.3.4 La dose équivalente

Afin de prendre en compte la nature des rayonnements ionisants dans la quantification des risques potentiels associés à la dose reçue, un facteur de pondération radiologique est introduit pour calculer la dose équivalente :

$$H_O = \sum_R \omega_R D_{OR}$$

Ici, H_O représente la dose équivalente reçue par l'organe O s'exprimant en Sievert (Sv), D_{OR} la dose absorbée par l'organe O de rayonnement de type R et ω_R le facteur de pondération radiologique associé au type de rayonnement R . D'après les recommandations de la Commission Internationale de la Protection Radiologique (CIPR), $\omega_R = 1$ pour les rayonnements β , γ et X, $\omega_R = 20$ pour le rayonnement α , et varie entre 1 et 10 pour le rayonnement neutronique en

fonction de son énergie [11]. Certaines précautions sont à prendre dans l'utilisation de la dose équivalente du fait des incertitudes persistantes autour des valeurs des facteurs de pondération recommandées [11].

1.1.3.5 La dose efficace

Pour une même dose équivalente reçue, l'impact de l'exposition peut avoir des répercussions différentes selon les tissus biologiques touchés du fait qu'ils possèdent une radiosensibilité différente. Afin de prendre en compte cette différence, la dose équivalente est à son tour pondérée par le facteur de pondération tissulaire, ω_o . On obtient donc la dose efficace reçue par un individu, E , s'exprimant en Sievert (Sv), par :

$$E = \sum_o \omega_o H_o$$

1.1.4 Sources d'exposition humaine

En France, la dose efficace moyenne reçue est de 3,7 mSv par an. L'exposition aux rayonnements ionisants peut être d'origine naturelle (65% de la dose totale), artificielle pour raison médicale (35%), de nature industrielle ou accidentelle (moins de 1%) (Figure 2) [12].

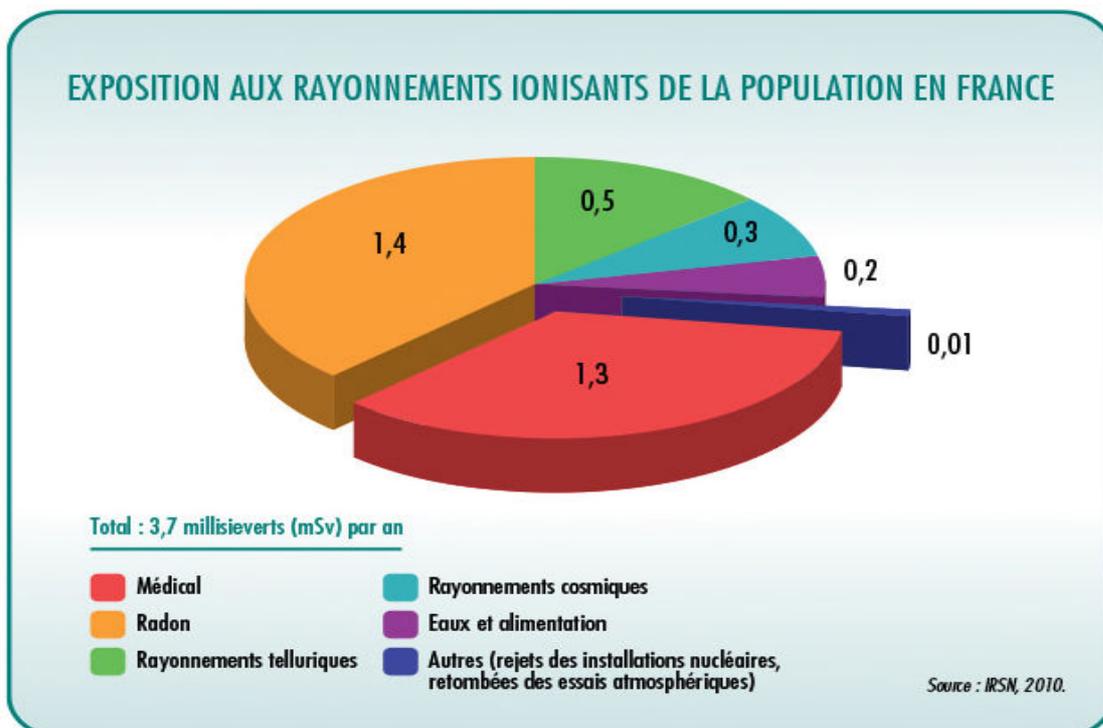


Figure 2 : Principales sources d'exposition aux rayonnements ionisants en France [12]

1.1.4.1 Les sources naturelles

Les sources naturelles sont d'origine cosmique ou tellurique. Les rayonnements cosmiques sont émis lors d'éruptions solaires ou d'explosions d'étoiles et représentent 12% des expositions naturelles annuelles. Le rayonnement tellurique résulte de la désintégration de l'uranium 238 et de ses descendants (thorium, radium, radon...) (Figure 3).

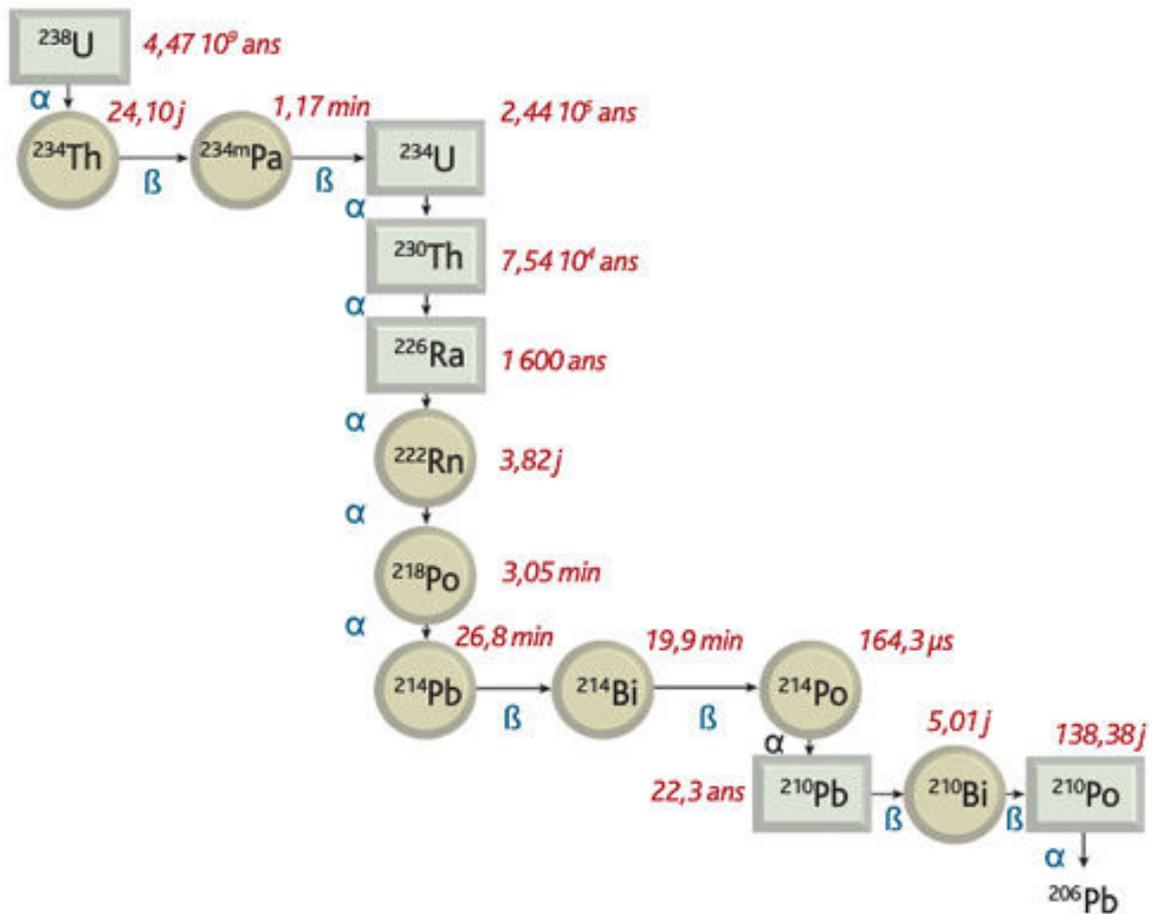


Figure 3 : Chaîne de désintégration de l'uranium 238

Lors de sa désintégration, l'uranium émet des rayonnements α et β , généralement accompagnés de rayonnements gamma. Ces rayonnements gamma telluriques représentent 21% de l'exposition naturelle annuelle. Les rayonnements α et β ayant une faible portée d'action (paragraphe 1.1.2), l'exposition à ces rayonnements sera principalement causée par une exposition interne. Au sein de la population générale, l'uranium est principalement ingéré par l'alimentation et l'eau de boisson à de faibles concentrations. L'exposition résultant de cette ingestion représente 8% de l'exposition naturelle annuelle.

Néanmoins, la majorité des expositions naturelles (58%) est induite par l'exposition à un autre descendant de l'uranium : le radon. Le radon est un gaz radioactif, inodore, incolore et

chimiquement inerte. Il est omniprésent à la surface de la Terre, mais il existe une grande hétérogénéité de sa concentration selon les régions du fait de la nature du sol. Par exemple, les enregistrements des activités les plus importantes sur le territoire français se situent dans les régions avec un sol ayant une forte composante granitique et volcanique (Bretagne, Limousin, Massif Central...). Etant le seul des 35 isotopes du radon ayant une demi-vie supérieure à quelques minutes, le ^{222}Rn est l'isotope du radon le plus abondant dans l'atmosphère du fait de sa période radioactive (3,82 jours) suffisamment longue pour lui permettre de migrer depuis la roche jusqu'à l'atmosphère. Des concentrations plus importantes peuvent être mesurées dans des espaces confinés tels que les habitations ou les mines. Comme, le radon inhalé est exhalé en grande partie immédiatement, le principal risque pour la santé est principalement induit par ses descendants solides radioactifs (polonium, plomb et bismuth) qui peuvent se fixer dans les voies respiratoires. Ces descendants sont à vie courte et émettent de nombreuses particules à fort pouvoir ionisant (rayonnements α et β) sur un court laps de temps au fil des désintégrations successives (Figure 3). Ces émissions augmentent ainsi le risque d'apparition d'effet radio-induit au niveau des voies respiratoires et plus particulièrement des poumons. En 1988, le radon a été classé comme cancérigène pulmonaire certain par le CIRC [2].

1.1.4.2 Les sources artificielles

Les rayonnements ionisants provenant de sources artificielles sont majoritairement issus des pratiques de la médecine moderne (scanner, radiothérapie) et apportent en moyenne 1,3 mSv par personne et par an, ce qui en fait la deuxième source d'exposition après le radon (en moyenne 1,4 mSv par personne et par an) (Figure 2).

Certaines professions sont également en contact avec des sources artificielles de façon chronique, tels que les radiologues, exposés aux rayons émis par leur équipement, ou les travailleurs du cycle du nucléaire, exposés aux produits issus de l'enrichissement de l'uranium. Ces professions font l'objet d'une surveillance dosimétrique. Aujourd'hui, plus de 95% des travailleurs surveillés reçoivent moins de 1 mSv, et seulement quelques dizaines de travailleurs reçoivent une dose dépassant 20 mSv par an [13].

Moins de 1% de l'exposition annuelle moyenne en France est issue des rejets des installations nucléaires, des retombées des essais atmosphériques ou des conséquences d'accidents (Tchernobyl, Fukushima) (Figure 2).

1.1.5 Modes d'exposition

L'exposition aux rayonnements ionisants peut être qualifiée d'interne ou d'externe. On parle d'exposition externe lorsque la source de rayonnement est située à l'extérieur de l'organisme. L'exposition interne (ou contamination interne) regroupe les expositions où la source de rayonnement a pénétré dans l'organisme par inhalation (gaz, aérosols), ingestion, voie oculaire ou percutanée. Alors que la durée d'une exposition externe ne dépend que de la présence auprès de la source, 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 excrétion.

1.2 Effets sanitaires radio-induits

1.2.1 Effets déterministes et stochastiques

L'exposition à une dose élevée de rayonnements ionisants cause des dégâts cellulaires pouvant conduire à des lésions tissulaires importantes. Ces lésions peuvent altérer la fonction de l'organe impacté, jusqu'à parfois entraîner le décès de l'individu. Ces effets sont appelés déterministes car l'apparition de l'effet est certaine au-delà d'un seuil limite de dose reçue par le tissu. La gravité des symptômes, spécifiques à l'exposition aux rayonnements ionisants, augmentent avec la dose reçue au-delà du seuil limite. En général, ces effets sont observés précocement (entre quelques heures et quelques mois après l'exposition) tels que l'apparition de nécrose cellulaire, épilation, perte de cheveux, perforations digestives (...), même si ils peuvent s'accompagner d'effets tardifs (> 6 mois) tels que l'atrophie cutanée, la sténose du tube digestif ou l'apparition de cataracte [11].

Par opposition aux effets déterministes, les effets stochastiques ne sont pas toujours observés quelle que soit la valeur d'exposition (absence de seuil). L'augmentation de la dose n'augmente pas la gravité des symptômes mais la fréquence de leur apparition dans la population exposée. Ils sont principalement causés par une altération de l'ADN de la cellule dont les effets sont observés tardivement et sont moins caractéristiques d'une exposition aux rayonnements ionisants que les effets déterministes (dérégulation de systèmes biologiques (ex : processus inflammatoire), cancer). Le temps entre l'exposition et l'observation de ces effets stochastiques (délai de latence) est souvent long pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années. Cette nature stochastique dépend de nombreux facteurs, généralement inconnus, pouvant intervenir dans la radiosensibilité

individuelle (expositions, autres facteurs de risque, facteurs génétiques et moléculaires tels que la phase du cycle cellulaire atteinte, la partie de l'ADN altérée ou la performance des systèmes de réparation).

Concrètement, la radioprotection vise à éviter l'apparition d'effets déterministes et à limiter au maximum la probabilité d'apparition d'effets stochastiques.

1.2.2 Exposition aux rayonnements ionisants et cancérogénèse

La relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et l'induction de cancers a été un des effets stochastiques les plus étudiés. Des modèles mathématiques ont été proposés afin d'apporter des éléments de réponse aux questions des mécanismes de la cancérogénèse dans lesquels les rayonnements ionisants peuvent être impliqués. Les modèles mécanistiques (modèles TSCE : Two-Stage Clonal Expansion models) ont connu un fort développement au cours des dernières années, particulièrement chez les mineurs d'uranium [14-16]. Ce modèle est basé sur le schéma d'initiation (différenciation d'une cellule saine en cellule tumorale), de promotion (phase de reproduction clonale de la cellule lorsqu'elle a un avantage sélectif (survie et/ou reproduction plus élevée) par rapport aux cellules saines) et de progression (souvent maligne, accompagnée de métastases) de la cancérogénèse. Ces analyses sont généralement réalisées en aval des études épidémiologiques plus classiques afin d'apporter un complément d'information à la compréhension des mécanismes biologiques dans lesquels l'exposition aux rayonnements ionisants peut jouer un rôle, par exemple, une association entre le risque de décès par cancer du poumon au sein des cohortes de mineurs d'uranium. Alors que certaines applications du modèle TSCE chez les mineurs d'uranium montraient une association entre l'exposition au radon et la phase d'initiation [17], d'autres montraient que l'exposition pouvait également être associée à la phase de promotion [15, 16, 18], ou encore avec les trois phases (incluant la phase de progression) [19].

1.2.3 Epidémiologie des rayonnements ionisants

L'Homme étant exposé de façon chronique aux rayonnements ionisants à faible dose et faible débit de dose issus de l'environnement, l'évaluation des risques potentiels pour la santé qui lui sont associés est une question de santé publique. Le système de radioprotection actuel repose sur l'extrapolation pour les expositions à de faibles doses chroniques des risques estimés à partir de

populations exposées à de fortes doses reçues sur de courtes durées [13]. De nombreuses interrogations sont encore d'actualité, telles que celle concernant l'extrapolation aux faibles doses chroniques, les effets de la contamination interne ou encore l'impact d'une exposition durant l'enfance [13]. Depuis 1970, de nombreuses études épidémiologiques ont été mises en place au sein de différentes populations de grande taille, afin de pouvoir détecter un effet, même faible, de l'exposition aux faibles doses. La bibliographie sur ce sujet étant importante, ce paragraphe ne réalise pas une revue exhaustive, mais regroupe une partie des principales études. Seul l'état des connaissances portant sur les études conduites chez les mineurs d'uranium sera développé au chapitre suivant.

1.2.3.1 Exposition ponctuelle

Les expositions de courte durée, ou flash, sont de type externe et d'intensité moyenne à élevée. Elles sont principalement le résultat de pratiques médicales (radiodiagnostique, radiothérapie) ou d'expositions exceptionnelles (accidentelles, conséquence de bombardement par arme nucléaire).

La Life Span Study (LSS) est l'une des études de référence du domaine [20-26]. Elle porte sur l'étude du suivi de la cohorte des survivants des bombardements d'Août 1945 d'Hiroshima et Nagasaki, mise en place à partir de 1950. Cette cohorte inclut 86 611 individus dont l'exposition a été reconstituée. Cette exposition était externe, de très courte durée et dont la dose reçue estimée était comprise entre 0 et plus de 4 Gy [20-26]. Les plus récentes analyses de risque réalisées au sein de cette population [25] ont montré une augmentation significative du risque de décès avec l'exposition aux rayonnements ionisants de 22% par Gy, et plus spécifiquement, une augmentation du risque de décès par cancer solide de 47% par Gy. Parmi les sites de cancer les plus impactés par l'exposition, on retrouve entre autres une augmentation par Gy d'exposition du risque de leucémie, cancer du sein, de la vessie, du poumon, de l'œsophage, de l'estomac et du colon. D'autre part, la LSS est l'une des premières études épidémiologiques à avoir mis en évidence une augmentation du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire associée à l'exposition aux faibles à moyenne doses [21], avec un excès de risque estimé après la dernière mise à jour significatif de 11% [25].

L'utilisation des rayonnements ionisants dans un but diagnostique (scanners) ou thérapeutique (radiothérapie) a augmenté au cours des 20 dernières années. Les impacts sur la santé de l'exposition à des débits de dose élevés ont pu être étudiés chez les patients traités par

radiothérapie. Les études portant sur le sujet ont pu montrer une relation entre le risque de survenue de certains cancers et la dose reçue. Cependant, l'extrapolation à la population générale est délicate du fait que les populations étudiées soient constituées d'individus atteints d'un cancer, potentiellement plus sensibles aux effets cancérigènes des rayonnements. Il est tout de même à noter que de nombreuses pathologies concernant l'appareil circulatoire et impliquant différents mécanismes peuvent être associés à la dose reçue durant la radiothérapie [27]. Des études sont également en cours sur les effets des examens à but diagnostique, en particulier des scanners réalisés chez l'enfant. Ces examens délivrent une dose plus faible que la radiothérapie, de quelques mSv à quelques dizaines de mSv. En Grande-Bretagne, une étude nationale portant sur plus de 176 000 patients ayant subi un premier scanner avant l'âge de 22 ans entre 1985 et 2002 a observé une augmentation du risque de leucémie et de tumeur cérébrale significativement associée à la dose cumulée reçue. En France, une étude a été mise en place par l'IRSN pour suivre 90 000 enfants ayant eu au moins un scanner avant l'âge de 10 ans [28]. Les cohortes britannique, française sont regroupées avec sept autres cohortes au sein d'un projet de recherche européen¹. Cette étude réunit près d'un million d'enfants ayant subi au moins un scanner. Ce projet permettra de mieux étudier le risque de cancer radio-induit, notamment ses variations en fonction de l'âge de l'enfant au moment de l'examen. Les premiers résultats sont attendus en 2016.

1.2.3.2 Exposition chronique

Les études concernant l'effet sanitaire de l'exposition chronique, interne ou externe, ont principalement été réalisées dans le cadre des expositions environnementales et professionnelles.

1.2.3.2.1 Exposition chronique au radon

Les principales études en population générale concernaient l'étude de l'association entre le cancer du poumon et l'exposition au radon dans l'habitat. Une revue des études mises en place depuis 1990 a été réalisée récemment par la CIPR [29]. Malgré leurs effectifs importants, les études en population générale sont limitées par la reconstruction de l'exposition des individus participant à l'étude. La seconde limite de ces études concerne le manque d'information concernant les facteurs de risque, notamment le tabac qui est le premier facteur de risque de cancer pulmonaire. Afin de prendre en compte ces facteurs, plus d'une vingtaine d'études épidémiologiques de type cas-

¹ <http://epi-ct.iarc.fr/>

témoins ont été menées en population générale depuis les années 1990, 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, en prenant en compte le statut tabagique. Une augmentation du risque de décès par cancer du poumon associée à la concentration de radon (moyennée sur plus de 20 ans) était observée en général, mais elle n'était statistiquement significative que pour cinq de ces études [30-34]. Au cours des années 2000, plusieurs études combinées ont été mises en place afin d'augmenter la puissance statistique des analyses de risque. La plus importante fut l'étude européenne [35], regroupant 7 148 cas de cancer du poumon et 14 208 témoins, dont les résultats ont montré une augmentation du risque de cancer du poumon avec la concentration de radon (Excès d'Odds Ratio par 100 Bq.m⁻³ = 0,11 [0,003; 28,00]). Des résultats similaires ont été trouvés pour les études conjointes nord-américaine [36] et chinoise [37], même si l'augmentation du risque est à la limite de la significativité au sein de l'étude nord-américaine (Excès de Risque Relatif (ERR) par 100 Bq.m⁻³ = 0,10 [-0,09; 0,42]). En France, des études similaires ont également été mises en place. Une étude cas-témoins a été menée chez des individus résidant dans des zones présentant des concentrations relativement élevées de radon [38]. Une augmentation du risque de cancer du poumon à la limite de la significativité a été observée chez les 486 cas de cancer du poumon et 984 témoins sélectionnés pour cette étude (risque relatif par 100 Bq.m⁻³ = 1,04 [0,99; 1,11]). Une étude menée au sein de la population générale française a permis d'estimer que 2% à 12% des décès par cancer du poumon observés en France seraient attribuables à l'exposition au radon [39]. Ainsi, dans l'objectif d'atteindre le niveau le plus faible possible d'exposition des personnes, le plan national d'actions 2011-2015 pour la gestion du risque radon de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) [40] met l'accent sur la réduction de l'exposition dans l'habitat existant et l'application de nouvelles réglementations pour la construction de nouveaux bâtiments.

1.2.3.2 Expositions professionnelles

De nombreuses études épidémiologiques sont menées au sein de populations exposées aux rayonnements ionisants durant leur activité professionnelle. L'avantage de ces études en milieu professionnel par rapport aux études en population générale est la bonne qualité de données concernant les mesures individuelles d'expositions aux rayonnements ionisants obtenues à l'aide de la surveillance dosimétrique de ces populations. L'exposition aux rayonnements ionisants est

présente au sein de plusieurs professions (radiologues, pilotes de ligne, mineurs d'uranium, travailleurs des usines de traitement de l'uranium,...). Ce paragraphe se focalise sur les principales études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs du cycle du nucléaire. Le terme "travailleurs du nucléaire" désignera par la suite les travailleurs du cycle du nucléaire à l'exception des mineurs d'uranium pour lesquels une attention toute particulière sera portée aux études épidémiologiques réalisées chez les mineurs au chapitre suivant. . Les travailleurs du nucléaire sont exposés au cours de leur activité professionnelle aux rayonnements gamma externes et, principalement dans le cas des travailleurs des usines de traitement du combustible, à une exposition interne par inhalation de particules α .

Exposition externe

Les études réalisées chez les travailleurs du nucléaire ont pu montrer l'existence d'associations entre le risque de mortalité de certaines pathologies et l'exposition externe aux rayonnements gamma. La plus grande étude conduite à ce jour chez les travailleurs du nucléaire est l'étude 15 pays (Australie, Belgique, Canada, Etats-Unis, Finlande, France, Hongrie, Japon, Corée, Espagne, Lituanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède et Suisse) [41, 42], regroupant plus de 400 000 travailleurs. Chez ces travailleurs, l'exposition externe aux rayonnements gamma était associée avec la mortalité toute cause (ERR par Sv = 0,42; IC90% [0,07; 0,79]), principalement attribuable à la mortalité par cancer (ERR par Sv = 0,97; IC90% [0,28; 1,77]). Parmi les 31 types de cancer étudiés, seule une association entre l'exposition externe et le risque de décès par cancer du poumon a pu être mise en évidence (ERR par Sv = 1,86; IC90% [0,49; 3,63]). Chez les travailleurs de l'usine de production d'armement nucléaire de Mayak (Russie), l'exposition externe était statistiquement associée au risque de mortalité par leucémie (ERR par Gy = 1,0; IC90% [0,5; 2,0] [43]), par cancer du poumon (ERR par Gy = 0,19; IC95% [0,05; 0,39]) et du risque de morbidité par cancer de la lèvre (ERR par Gy = 1,74; IC95% [0,37; 6,71] [44]), par cardiopathie ischémique (ERR par Gy = 0,145 [0,083; 0,207] [45]) et par maladie cérébrovasculaire (ERR par Gy = 0,511 [0,408; 0,614] [45]).

Exposition interne

Chez les travailleurs du nucléaire, à l'exception des travailleurs des centrales, la contamination interne peut jouer un rôle important dans la dose reçue. Cependant, l'étude de la contamination

interne est plus récente que celle de l'exposition externe et ses effets sur la santé sont encore mal connus [13]. Les études réalisées chez les travailleurs de l'usine de Mayak apportent de nombreuses connaissances concernant les risques associés à l'exposition externe aux rayonnements gamma, mais également aux contaminations internes, et plus spécifiquement celle par plutonium. Une augmentation du risque de cancer du poumon (Morbidity : ERR par Gy chez les hommes = 7,1 [4,5; 10,9] [46]; Mortality : ERR par Gy chez les hommes âgés de plus de 60 ans = 7,1 [4,9; 10,0] [47]) et du foie (Morbidity : ERR par Gy = 10,6 [4,7; 30,0] [46]; Mortality : ERR par Gy pour les hommes = 2,6 [0,7; 6,9] [47]) associés à la dose équivalente à l'organe (induite par l'inhalation de plutonium) ont été mis en évidence. La dose interne au foie (supposée représentative de la dose reçue par les muscles, les vaisseaux sanguins et les cavités cardiaques) était statistiquement associée à une augmentation de la morbidité de maladie cérébrovasculaire (ERR par Gy = 0,334 [0,204; 0,464]) et à la mortalité par cardiopathie ischémique (ERR par Gy = 0,336 [0,074; 0,598]) [45].

Chez les travailleurs du nucléaire français, une augmentation du risque de décès par cancer du poumon était statistiquement associée à l'exposition interne à l'uranium de solubilité lente à modérée (exemple : Risque relatif exposé vs non exposé à l'uranium à solubilité lente = 1,07 [1,01; 1,14]) [48]. L'exposition à l'uranium naturel de solubilité lente était également associée à une augmentation du risque de risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire (Hazard ratio exposé vs non exposé = 1,73 [1,11; 2,69]) et plus spécifiquement une augmentation du risque de décès par cardiopathie ischémique (2,40 [1,23; 4,64]) [49].

En amont du cycle du combustible nucléaire, les mineurs d'uranium sont également exposés aux rayonnements ionisants (exposition externe et interne). Le chapitre suivant est exclusivement consacré aux études épidémiologiques réalisées au sein de cette profession, et plus particulièrement celles réalisées chez les mineurs français.

Chapitre 2. Les mineurs d'uranium

Ce chapitre est consacré aux études épidémiologiques menées chez les mineurs d'uranium à travers le monde. Après une revue de la littérature, ce chapitre se focalisera sur la cohorte française des mineurs d'uranium. Les principaux résultats obtenus après la mise à jour du suivi des mineurs seront présentés.

2.1 Etudes épidémiologiques chez les mineurs d'uranium

2.1.1 Exposition aux rayonnements ionisants dans les mines

Plusieurs sources d'exposition aux rayonnements ionisants sont présentes dans les mines d'uranium. Travaillant dans des espaces confinés, les mineurs sont exposés à des concentrations plus importantes de radon et de ses descendants à vie courte. Au cours de leurs activités, des poussières, composées de Radionucléides à Vie Longue (RVL) de l'uranium, sont mises en suspension puis inhalées par les mineurs, impliquant une contamination interne. De plus, les mines étant naturellement installées dans des régions où la concentration d'uranium est la plus élevée, l'exposition aux rayonnements gamma telluriques y est plus élevée que dans les autres régions. Les mineurs d'uranium représentent donc une population pertinente pour l'étude des risques associés aux expositions chroniques aux rayonnements ionisants.

2.1.2 Principales études épidémiologiques

Dès les années 1960, un certain nombre d'études épidémiologiques concernant les mineurs ont été mises en place dans le monde dont l'objectif principal était d'analyser les risques de mortalité associés à l'inhalation chronique du radon et de ses descendants à vie courte. Les deux tiers de ces études concernaient les mineurs d'uranium (France [50], Allemagne [9], République Tchèque [51], Canada [52], Etats-Unis [53, 54], Australie [55], Chine [56]), le reste portant sur les mineurs d'étain (Grande-Bretagne [57], République tchèque [58], Chine [59]), de fer (Suède [60]) ou de fluorine (Canada [61]). Cette section est consacrée aux principaux résultats des études épidémiologiques concernant le risque pour la santé associé aux expositions professionnelles aux rayonnements ionisants des mineurs.

2.1.2.1.1 Relation exposition-risque de décès par cancer du poumon

Les résultats des études épidémiologiques chez les mineurs d'uranium s'accordent sur l'existence d'un excès de mortalité par cancer du poumon au sein de ces populations et une augmentation du risque de cancer du poumon associée à l'exposition professionnelle cumulée au radon a été confirmée au cours des dernières décennies [62] au travers les différentes cohortes de mineurs [53, 59-61, 63-66]. Une certaine hétérogénéité de l'intensité de l'augmentation du risque associée à l'exposition au radon peut être observée au travers de ces différentes études. Elle est en partie le résultat de la variation de la précision des estimations du fait des différentes caractéristiques des données disponibles concernant ces populations (effectifs, âge, facteurs de risques...), mais également de la méthode d'estimation et de la distribution de l'exposition reçue, la prise en compte des facteurs modifiant la forme de la relation dose-réponse (classiquement appelés facteurs modifiants), des facteurs de confusion ou encore des erreurs de mesures.

Facteurs modifiants

Les facteurs modifiants permettent de définir une relation exposition risque plus précise que la relation linéaire du modèle de base en prenant en compte d'autres facteurs (débit d'exposition, âge à l'exposition, durée d'exposition...). Des modèles de risques ont été développés afin de prendre en compte l'impact de ces facteurs sur la forme de la relation exposition-risque [67]. Les facteurs modifiants les plus étudiés sont l'âge atteint (ou l'âge à l'exposition), le temps depuis l'exposition, la durée et le débit d'exposition. L'impact de l'exposition cumulée au radon sur le risque de décès par cancer du poumon diminue généralement avec le temps depuis la dernière exposition et l'âge à l'exposition (ou l'âge atteint) [61, 64, 65, 67-71]). D'autre part, l'impact de l'exposition cumulée au radon sur le risque de décès par cancer du poumon augmente avec la durée d'exposition. Ce résultat peut être relié à celui du débit de dose pour lequel un effet inverse est souvent observé [61, 64, 65, 67, 68, 71]). En effet, pour une exposition cumulée équivalente, l'augmentation du risque associée à cette exposition cumulée est plus importante chez ceux ayant reçu de faibles débits pendant une longue période que ceux ayant reçu une dose avec un débit plus important sur une courte période.

Des analyses conjointes des données de plusieurs études ont été mises en place [44, 67-69, 72, 73] afin d'affiner les estimations de risque en prenant en compte ces facteurs modifiants. La première

étude conjointe regroupait 11 cohortes incluant des mineurs d'uranium (France, République Tchèque, Canada (Port radium, Beaverlodge, Ontario), Colorado, Nouveau Mexique et Australie), des mineurs de fer (Chine) et de fluorine (Canada) [67, 68]. Elle a permis de rassembler plus de 60 000 mineurs pour l'analyse du risque de cancer du poumon. L'excès de risque relatif moyen apporté par cette étude était de 0,49 pour 100 WLM d'exposition cumulée au radon avec un intervalle de confiance compris entre 0,20 et 1,00. L'étude conjointe la plus récente est également la plus importante, regroupant près de 125 000 mineurs issus des mêmes cohortes que l'étude précédemment citée (à l'exception des mineurs australiens et du Nouveau Mexique), et incluant également les mineurs allemands de la cohorte de la Wismut. Elle a été publiée par l'UNSCEAR en 2009 [73]. L'excès de risque relatif moyen apporté par cette étude était proche de celui observé au cours de la première étude avec une valeur estimée de 0,59 pour 100 WLM d'exposition cumulée au radon avec un intervalle de confiance compris entre 0,35 et 1,00.

Une modification du risque associé à l'exposition au radon était observé avec la période calendaire pour les cohortes française [64] et allemande [71]. Ces périodes calendaires étant définies à partir des méthodes d'enregistrement de l'exposition au radon (reconstruction par un groupe d'experts, reconstruction à partir de mesures d'ambiance, mesures dosimétriques individuelles), les différences d'estimation de l'impact de l'exposition au radon sur le risque pourraient être dues à la présence d'erreurs de mesure.

Erreurs de mesure

Le traitement des erreurs de mesure est une problématique importante pour l'estimation de l'exposition reçue et pour l'estimation des risques associés à l'exposition, en particulier dans le domaine de l'épidémiologie professionnelle [74]. Actuellement, seules quelques rares études chez les mineurs d'uranium ont essayé de les corriger [16, 74-76]. Même si les méthodes de corrections appliquées jusqu'à aujourd'hui peuvent modifier substantiellement les résultats [76], ils ne peuvent être définitivement validés du fait de l'existence de certaines limites attribuables à ces méthodes de corrections [77]. De nombreux travaux de recherche sont en cours afin d'améliorer la prise en compte de ces erreurs et, par conséquent, l'estimation de la relation exposition-risque.

Facteurs de confusion

Certains facteurs peuvent être statistiquement associés au risque de décès par cancer du poumon et à l'exposition. Lorsqu'ils ne sont pas pris en compte dans l'analyse, une partie de leur effet sur le risque peut être attribué à l'exposition qui peut être associée à tort au risque. Il est donc important de prendre en compte ces facteurs dans l'analyse de la relation exposition-risque. Ces facteurs sont appelés facteurs de confusion ou facteurs confondants. Parmi les facteurs de confusion potentiels, l'impact de l'ajustement sur la consommation de tabac sur la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon a beaucoup été étudié. Les principales études de cohorte concernant ce sujet ont été réalisées au sein des cohortes des mineurs d'uranium américains [53] et des mineurs d'étain chinois [59]. L'information concernant le statut tabagique n'étant pas disponible au sein des cohortes française [78, 79], allemande [80] et tchèque [81], des études rétrospective de type d'études cas-témoins nichées ont été mises en place pour la recueillir. La limite majeure des études cas-témoins nichées est leur effectif restreint, limitant la puissance statistique et donc la complexité des analyses. Ainsi, des analyses conjointes de ces trois études européennes ont été menées [44, 82] afin de pouvoir explorer l'impact des effets modifiants ou l'existence de potentielles interactions. Pour l'ensemble de ces études, la relation entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au radon persiste après la prise en compte du statut tabagique. D'autres expositions professionnelles des mineurs sont potentiellement cancérigènes pour le poumon telles que la silice [83-86] ou l'arsenic [59, 84] et sont également de potentiels facteurs de confusion. Cependant, l'association entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au radon reste statistiquement significative après ajustement dans la majorité de ces études. Ces résultats sont donc en faveur d'un effet propre de l'exposition au radon sur le risque de décès par cancer du poumon.

Néanmoins, l'exposition aux rayonnements gamma et aux RVL peuvent également être associées au risque de décès par cancer du poumon [87]. Comme ces deux expositions sont également corrélées à l'exposition au radon, chacune d'entre elles joue le rôle de facteur de confusion pour les autres. Ceci induit des problèmes de multicollinéarité lorsqu'elles sont prises en compte simultanément dans l'analyse de la relation exposition-risque. Une autre approche consiste à les prendre en compte simultanément en estimant la dose au poumon [88]. Les analyses réalisées au sein de la cohorte française post-55 ont mis en évidence une augmentation du risque de décès par cancer du poumon associée à la dose équivalente totale reçue (ERR par Gray Equivalent (Gy-Eq)

=2,94 [0,80; 7,53]) [63]. Cette augmentation semble être principalement induite par l'exposition aux descendants à vie courte du radon (ERR/Gy-Eq = 4,59 [1,31; 11,16]) qui constituent la principale source de rayonnements α reçus par le poumon chez les mineurs d'uranium [88] (97% chez les mineurs français [63]). L'impact de l'exposition aux rayons X, issus des radiographies pulmonaires réalisées dans le cadre de la surveillance médicale au travail, a également été étudié dans la cohorte française [74]. L'exposition aux rayons X n'était pas associée au risque de décès par cancer du poumon et n'influçait pas la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon.

2.1.2.1.2 Relation exposition-risque de décès par cancer extra-pulmonaire et maladie non-cancéreuses

En dehors de l'association entre le décès par cancer du poumon et l'exposition au radon, quelques résultats isolés ont pu être observés dans certaines cohortes concernant certains cancers extra-pulmonaires et certaines maladies non-cancéreuses.

Cancers extra-pulmonaires

L'impact de l'exposition au radon sur le risque de décès par cancer du poumon pose la question de son impact sur la partie extra-thoracique des voies respiratoires (bouche, nez, pharynx et larynx) qui reçoivent une dose proche à celle reçue par les poumons [89]. Néanmoins, la rareté de ce type de décès n'a jusqu'à maintenant pas permis d'avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un effet de l'exposition [3, 75, 90]. Seule la cohorte allemande a pu mettre en évidence une augmentation du risque de décès par cancer de la partie extra-thoracique des voies respiratoires [91], qui n'était cependant plus statistiquement significative après la récente extension du suivi [92].

Aucune relation entre le risque de leucémie et l'exposition aux rayonnements ionisants n'a pu être observé chez les mineurs d'uranium jusqu'au début des années 2000. Cependant, les résultats obtenus à partir des données d'incidence de la cohorte tchèque des mineurs d'uranium montrent une augmentation du risque de leucémie avec l'exposition au radon [93]. D'autre part, un excès de décès par leucémie associé avec la durée d'exposition et la dose reçue à la moelle osseuse a été observé chez les mineurs tchèques [94]. Cette augmentation était associée à l'exposition externe aux radiations et à l'inhalation de poussières d'uranium. Ces résultats sont confortés par une étude rétrospective chez des mineurs d'uranium allemands montrant une augmentation du risque de

leucémie pour une dose reçue par la moelle osseuse au cours de l'activité professionnelle [95]. Néanmoins, lorsque la dose reçue par la moelle prenait en compte l'exposition médicale aux rayons X, aucune relation significative n'était observée. De plus, ce dernier résultat n'a pu être confirmé lors d'analyses se basant uniquement sur les expositions professionnelles au sein de la cohorte de la Wismut [96]. Cependant, aucun excès de mortalité n'a pu être observé au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium [3] et aucune association entre l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants et le risque de leucémie n'a pu être mis en évidence chez les mineurs d'uranium canadiens [97]. L'analyse de la mortalité par cancer extra-pulmonaire chez les mineurs allemands la plus récente a révélé un excès de mortalité par cancer de l'estomac et par cancer du foie par rapport à la population générale [96]. Cependant, aucune association statistiquement significative n'était observée avec la dose à l'organe (estomac et foie) [98, 99], même si il peut être noté qu'une association entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer de l'estomac statistiquement significative a été observée ($ERR/WLM = 0,022 [0,001; 0,043]$) [96]. Ces excès de mortalité par cancer de l'estomac et par cancer du foie étaient également observés au sein d'une étude regroupant 11 cohortes de mineurs [75]. Néanmoins, aucune association entre le risque de mortalité par ces pathologies avec l'exposition au radon n'a pu être mise en évidence.

Chez les mineurs d'uranium français, un excès de mortalité par cancer du rein par rapport à la population nationale masculine a été observé ($n=20$, $SMR = 2,00 [1,22 ; 3,09]$ [3]). Néanmoins, aucune relation avec l'exposition au radon n'a pu être mise en évidence.

Un résultat plus surprenant est la présence d'un déficit de mortalité par cancer de la prostate chez les mineurs allemands ($SMR = 0,85 [0,75; 0,95]$) en l'absence d'un effet travailleur sain ou d'un effet du survivant sain significatif [100]. Néanmoins, une très faible diminution du risque avec le nombre de jours travaillés au fond a été mise en évidence ($ERR/jour = -5,59 \times 10^{-5} [-9,81 \times 10^{-5}; -1,36 \times 10^{-5}]$). L'hypothèse apportée par les auteurs serait que le travail de fond perturbe le rythme circadien, causant une augmentation de la production de la mélatonine qui, par le biais de différents mécanismes, aurait des propriétés anti-cancéreuses.

Pathologies non-cancéreuses

L'impact de l'exposition au radon sur le risque de décès par cancer du poumon pose la question de son impact sur le risque d'autres pathologies pulmonaires. Néanmoins, aucune relation exposition-risque significative n'a été mise en évidence chez les mineurs d'uranium [3, 52, 101].

Chez les mineurs d'uranium français un excès de mortalité par silicose par rapport à la population générale a été mis en évidence dans la cohorte entière ($n = 23$, $SMR = 7,12$ [4,51; 10,69]) avec une tendance à l'augmentation avec l'exposition cumulée au radon [3, 8]. Le principal facteur de risque de silicose est la silice cristalline présente dans les poussières mises en suspension et inhalées par les mineurs. Les données concernant cette exposition ne sont pas disponibles pour la cohorte française des mineurs d'uranium. Néanmoins, les informations recueillies au cours d'une étude cas-témoins nichée suggèrent que le statut silicotique (induit par l'exposition à la silice) ne serait pas indépendant de l'exposition au radon. Ces résultats sont confirmés par les données de la cohorte allemande qui dispose des données d'exposition à la silice [85] qui est fortement corrélée à celle du radon ($r=0,70$ [101]). Ainsi, la silice pourrait être un facteur de confusion de la relation entre l'exposition au radon et cet excès de mortalité par silicose. Cet excès pourrait donc être attribuable à l'exposition à la silice dont l'effet est détecté au travers de l'exposition au radon.

L'idée de l'existence d'une relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et les maladies de l'appareil circulatoire émerge depuis près de deux décennies. Chez les mineurs d'uranium, une augmentation du risque de décès par maladie cérébrovasculaire a été observée dans la cohorte française [5]. Cette relation n'est cependant pas retrouvée au sein d'autres cohortes de mineurs [52, 91, 102, 103]. L'effet de l'exposition au radon, aux RVL [104] et aux rayonnements gamma a été étudié chez les mineurs allemands sans révéler de résultat statistiquement significatif [103, 104].

2.2 Description de la cohorte française des mineurs d'uranium

2.2.1 Exploitation de l'uranium en France

2.2.1.1 Les mines d'uranium

Comme dans beaucoup de pays, l'exploitation de l'uranium en France a débuté au lendemain de la seconde guerre mondiale [105]. 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 [106, 107]. La COGEMA est devenue AREVA NC en 2006. Nous parlerons donc par

la suite des mines du groupe CEA-COGEMA. Durant l'exploitation des mines, il y a eu deux pics d'embauche : le premier lors de l'extension de l'activité minière du 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.

2.2.1.2 Localisation des mines d'uranium du groupe CEA COGEMA en France

Au total, quatre grands districts miniers, appelés divisions minières, ont été exploités en France par le groupe CEA-COGEMA (Figure 4) [106, 108] :

- 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 Betouille, Henriette et Bonnac [106];
- la division du Forez et du Morvan, exploitée de 1953 à 1978, est localisée près de Vichy et regroupe principalement les mines des Bois-Noirs et de Grury [106];
- 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 [106];
- 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 [106];



Figure 4 : Localisation des sites miniers du groupe CEA-COGEMA en France

2.2.1.3 Types de mine et d'emploi

En fonction de la profondeur du gisement, l'extraction du minerai d'uranium pouvait s'effectuer dans une mine à ciel ouvert ou une mine souterraine. Le travail dans les mines à ciel ouvert induit des niveaux d'exposition plus faibles au radon que dans les mines souterraines, milieu plus confiné où le radon s'accumule plus facilement. L'installation de la ventilation forcée vers 1956 a permis de réduire considérablement la concentration de radon dans les mines. De nombreux métiers bénéficiant du statut de "mineur" ont été exercés sur les sites miniers. La généralisation de la mécanisation au cours des années 1970 (camions, chargeuses,...) a amélioré les conditions de travail des mineurs et ouvert des emplois demandant de nouvelles compétences. Ainsi, plusieurs types d'emplois peuvent être retrouvés : foreur, mineur de fond, chauffeur, mécanicien, électricien, géologue, topographe, etc. Ces différents métiers étaient sujets à des expositions différentes en fonction du temps passé au niveau du gisement. Par exemple, un électricien était moins exposé qu'un mineur de fond.

2.2.2 Constitution de la cohorte

2.2.2.1 Historique

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 1 785 mineurs de fond embauchés au moins deux ans 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 [50]. Ensuite, le temps d'embauche nécessaire pour l'inclusion a été réduit de deux ans à un an et plusieurs extensions de la cohorte ont été effectuées, tout d'abord jusqu'en décembre 1994 [109], puis jusqu'en décembre 1999 [108], pour atteindre aujourd'hui décembre 2007 [8]. Ces extensions ont permis à la fois d'inclure de nouveaux travailleurs et de prolonger le suivi des mineurs. À ce jour, la cohorte comprend 5086 mineurs d'uranium embauchés par le groupe CEA-COGEMA pendant au moins un an entre 1946 et 1990 [8].

Pour ces 5086 mineurs, l'ensemble des informations administratives (date de début et de fin d'embauche, poste occupé, ...) étaient disponibles dans les fichiers du personnel CEA-COGEMA. Des informations supplémentaires sur la localisation de la mine, la pénibilité de l'emploi et le type d'emploi ont été reconstruites individuellement pour chaque année de travail en utilisant des données issues des archives du groupe CEA-COGEMA au cours de la prolongation du suivi jusqu'en 1999. La cohorte des mineurs d'uranium fait l'objet d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour l'étude de la mortalité et de la morbidité, en lien avec les expositions aux rayonnements ionisants.

2.2.2.2 Statuts vitaux et causes de décès

Les statuts vitaux des mineurs de la cohorte ont été obtenus auprès du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Les causes de décès ont été obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDC) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) pour la période de 1968 à 2007. Des informations complémentaires ont été collectées auprès du service de médecine du travail et de l'administration du groupe CEA-GOGEMA pour obtenir le statut vital et la cause de décès des individus décédés avant 1968. Les causes de décès sont codées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM) définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Pour les décès survenant avant 1978, les causes de décès sont codées selon la version 8 de la CIM (CIM8), puis selon la CIM9 pour les décès survenant jusqu'à la fin de l'année 1999 et finalement selon la CIM10 pour les décès survenant après 2000. La précision de la cause de décès diminue avec l'âge du fait de la présence de multipathologies. De ce fait, le suivi d'un mineur est arrêté lorsqu'il atteint l'âge de 85 ans afin de limiter la proportion de causes de décès non identifiables [110]. Au final, quatre statuts différents ont été attribués aux mineurs à la fin du suivi : vivant, vivant à 85 ans, décédé et perdu de vue.

2.2.2.3 Données d'exposition

Trois expositions radiologiques ont été mesurées en parallèle dans les mines françaises d'uranium : l'exposition au radon (et ses descendant à vie courte), aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium. Le suivi dosimétrique individuel a été effectué pour l'ensemble des mineurs durant leur période d'emploi dans le groupe CEA-COGEMA dont le mode d'enregistrement des expositions a évolué au cours du temps (Figure 5).

A partir de 1956, lors de la mise en place des normes de radioprotection, un enregistrement individuel systématique des expositions annuelles au radon 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 est effectué sur la base de fichiers informatiques annuels de surveillance dosimétrique fournis par la société ALGADE (ALpha GAMMA Delta, ayant assuré la surveillance radiologique des mineurs d'uranium en France). La gestion de ces données et leur intégration dans la base de données ont été effectuées par le laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN.

De 1946 à 1955, aucun enregistrement individuel n'avait été réalisé. L'exposition au radon pour cette période a été reconstituée pour chaque mineur par un groupe d'experts dans les années 1980. Cette reconstruction rétrospective s'est faite à l'aide de l'historique des divisions minières et sur la base de quelques mesures d'ambiance [111, 112].

Les mesures du niveau d'exposition aux poussières d'uranium au niveau individuel ont été calculées à partir des mesures de capteurs d'ambiance entre 1959 et 1982, puis les niveaux d'exposition des mineurs ont été mesurés avec des SIDI, comme pour les niveaux d'exposition au radon. Une estimation rétrospective de l'exposition a été réalisée pour les années 1956 à 1958.

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.

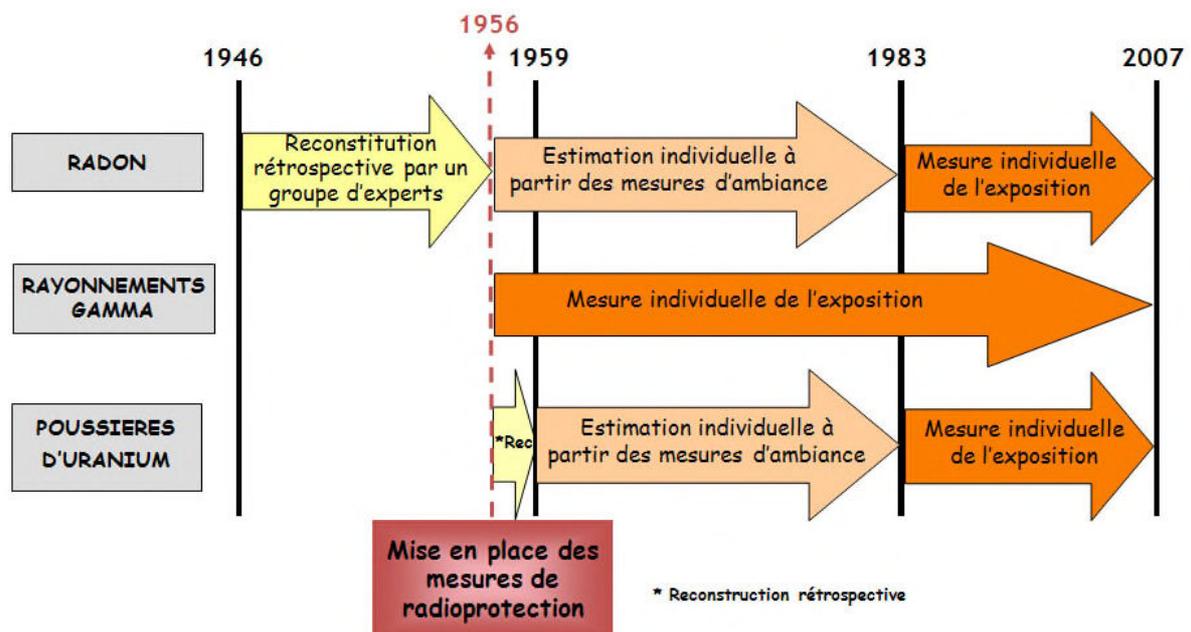


Figure 5 : Modalités d'enregistrement des expositions radiologiques dans les mines d'uranium françaises

Avant 1956, l'exposition aux rayonnements ionisants n'était donc pas mesurée. La reconstitution rétrospective de l'exposition cumulée au radon pour les années antérieures laisse place à la présence d'erreurs de mesure plus importantes que dans le cas de mesures individuelles observées (ou reconstituées à partir des mesures d'ambiance) [113]. Ces limites ont motivé la mise en place

de la cohorte « post-55 », constituée des mineurs embauchés à partir du premier janvier 1956. Les trois expositions aux rayonnements ionisants sont disponibles pour l'ensemble du suivi des mineurs de cette sous-cohorte, permettant d'évaluer leur impact sur la santé.

2.2.3 Principaux résultats obtenus au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium

Depuis sa mise en place, la cohorte française des mineurs d'uranium a fait l'objet de nombreuses études [3, 5, 50, 63, 64, 76, 78, 79, 87, 109, 113-115] [8]. Les dernières analyses réalisées sur la cohorte portaient sur la période de suivi 1946-1999 [3, 5, 87]. Ce paragraphe est consacré à la cohorte française des mineurs d'uranium (et la cohorte post-55) dont le suivi a été récemment actualisé, apportant 8 ans de suivi supplémentaires. Les résultats descriptifs de la cohorte entière et la cohorte post-55 présentés au cours de ce paragraphe sont principalement issus de l'article faisant suite à la mise à jour de la cohorte [8]. .

2.2.3.1 Description des caractéristiques de la cohorte française des mineurs d'uranium

Les principales caractéristiques de la cohorte sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Principales caractéristiques de la cohorte française des mineurs d'uranium

Effectif, n	5 086
Vivant à la fin du suivi, n	3 111
Vivant certain (< 85ans) , n	2 924
Agé de 85 ans et plus, n	187
Décédé, n	1 935
Perdu de vue, n	40
Période de suivi	1946 - 2007
Nombre de personnes-années, n	179 955
Durée de suivi, m (sd) en années	35,4 (12,5)
Age à la fin du suivi, m (sd) en années	64,2 (12,8)
Age à l'embauche, m (sd) en années	27,8 (7,6)
Age à la fin d'emploi, m (sd) en années	44,8 (11,4)
Durée d'emploi, m (sd) en années	16,9 (10,6)

m : moyenne

sd : Ecart-type empirique (standard deviation)

La cohorte inclut 5 086 mineurs suivis entre 1946 et 2007, dont la durée de suivi moyenne atteint plus de 35 ans. Moins de 1% des mineurs ont été perdus de vue (n=40) et 4% ont atteint l'âge de 85 ans. Les mineurs exposés au moins une fois au radon durant leur carrière (n = 4133; 81,3% de l'effectif total de la cohorte) sont exposés pendant près de 12 ans, en moyenne, pour une exposition cumulée au radon moyenne de 36,6 WLM (Tableau 2). Cependant, la médiane marque le fait que la moyenne de la distribution de l'exposition cumulée au radon est très influencée par

les valeurs extrêmes car 50% des mineurs sont exposés à moins de 12,1 WLM. La médiane et les extremums sont donc plus pertinents pour apprécier le décalage vers la gauche de la distribution de l'exposition cumulée au radon qui est très asymétrique.

Tableau 2 : Caractéristiques de l'exposition au radon des mineurs d'uranium français exposés (n=4133)

Age à la première exposition, m (sd) en années	30,6 (7,8)
Age à la dernière exposition, m (sd) en années	42,7 (10,5)
Temps depuis la première exposition, m (sd) en années	32,7 (12,2)
Temps depuis la dernière exposition, m (sd) en années	20,6 (12,5)
Durée d'exposition, m (sd) en années	12,1 (9,3)
Exposition cumulée en WLM	
m (sd)	36,6 (71,1)
med (min; max)	12,1 (0,0; 960,1)

m : moyenne

sd : Ecart-type empirique (standard deviation)

med : médiane

WLM : Working Level Month

Les nombres de décès associés aux principales causes de mortalité sont présentés dans le Tableau 3. Parmi les 1 935 décès observés, 37% sont d'origine cancéreuse (n=721), 23% d'origine cardiovasculaire (n=442), 7% d'origine respiratoire (n=110) et 3% sont de cause inconnue (n=59).

Tableau 3 : Principales causes de décès répertoriées au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium

Causes de décès	CIM9	CIM10	n
Toute cause connue	1-E999	A00 – Y89	1 876
Cancer			
Tous	140-208	C00-C97	721
Lèvres, cavité buccale et pharynx	140-149	C00-C14	42
Œsophage	150	C15	27
Estomac	151	C16	33
Intestin, colon et rectum	152-154, 159.0	C17-C21, C26.0	63
Foie	155.0-155.1	C22	31
Voies biliaires	156	C23-C24	4
Pancréas	157	C25	28
Fosses nasales, oreille moyenne et sinus annexes	160	C30-C31	13
Larynx	161	C32	30
Poumon	162	C33-C34	211
Os	170	C40-C41 (excl C41.8)	3
Cerveau et SNC	191-192, 239.6, 225, 237.5, 237.6	C70-C72, D32-D33, D42- D43	28
Prostate	195	C61	51
Vessie	188	C67	25
Rein	189	C64-C66, C68	24
Système lymphatique et hématopoïétique à l'exclusion de la leucémie	200-203	C81-C85, C90, C96	23
Myélome multiple	203	C90	5
Leucémie	204-208	C91-C95 (excl C91.4)	24
Leucémie à l'exclusion de LLC	204-208 (excl 204.1; 204.9)	C91 à C95 (excl C91.1, C91.3, C91.4, C91,9)	21
Tous à l'exclusion du poumon	140-208 (excl 162)	C00-C97 (excl C32-C33)	510
Tous à l'exclusion du poumon et du rein	140-208 (excl 162, 189)	C00-C97 (excl C32-C33, C64-C66, C68)	486
Maladies de l'appareil circulatoire	390-459	I00-I99	442
Cardiopathie ischémique	410-414	I20-I25	167
CeVD	430-438	I60-I69	105
Autre	390-459 (excl 410- 414; 430-438)	I00-I99 (excl I20-I25; I60- I69)	170
Maladies de l'appareil respiratoire	460-519	J00-J99	110
Silicose	502	J62	30
Maladies de l'appareil respiratoire à l'exception de la silicose	490-519 (excl 502)	J00-J99 (excl J62)	80
Causes externes	E800-E999	V01-Y89	219

CIM : Classification Internationale des Maladies

SNC : Système Nerveux Central

CeVD : maladie CérébroVasculaire

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

2.2.3.2 Description des caractéristiques de la cohorte post-55

La cohorte post-55 a été définie à partir des mêmes critères d'inclusion que la cohorte entière excepté le fait que les mineurs devaient être embauchés après le 1er janvier 1956. Ses principales caractéristiques sont présentées au sein du Tableau 4.

Tableau 4 : Principales caractéristiques de la cohorte post-55

Effectif, n	3 377
Vivant à la fin du suivi, n	2 486
Vivant certain (< 85ans), n	2 412
Agé de 85 ans et plus, n	74
Décédé, n	871
Perdu de vue, n	20
Période de suivi	1957 - 2007
Nombre de personnes-années, n	110 548
Durée de suivi, m (sd) en années	32,8 (10,4)
Age à la fin du suivi, m (sd) en années	61,1 (11,6)
Age à l'embauche, m (sd) en années	27,3 (7,0)
Age à la fin d'emploi, m (sd) en années	44,0 (10,7)
Durée d'emploi, m (sd) en années	16,7 (9,6)

m : moyenne

sd : Ecart-type empirique (standard deviation)

La cohorte inclut 3 377 mineurs suivis entre 1957 et 2007, dont la durée de suivi moyenne atteint plus de 32 ans. Moins de 1% des mineurs ont été perdus de vue (n=20) et 2% ont atteint l'âge de 85 ans. Tout comme au sein de la cohorte entière, la distribution des expositions est très resserrée vers la gauche. Les mineurs exposés au moins une fois aux rayonnements ionisants durant leur carrière (n=3271; 96,9% de la cohorte post-55) sont exposés pendant près de 12 ans pour une exposition cumulée médiane au radon de 5,2 WLM, aux rayonnements gamma de 26,1 mSv et aux poussières d'uranium de 1,4 kBq.h.m⁻³ (Tableau 5). Il peut être noté que l'exposition au radon est plus faible qu'au sein de la cohorte entière principalement du fait de l'exclusion des mineurs ayant reçu des expositions avant la mise en place de mesure de radioprotection où l'installation de la ventilation forcée a entraîné une diminution drastique des concentrations de radon dans l'atmosphère des mines.

Tableau 5 : Caractéristiques des expositions aux rayonnements ionisants des mineurs de la cohorte post-55 exposés (n=3271)

Exposition au radon	
Age à la première exposition, m (sd) en années	30,2 (7,5)
Age à la dernière exposition, m (sd) en années	42,0 (9,8)
Temps depuis la première exposition, m (sd) en années	30,2 (10,3)
Temps depuis la dernière exposition, m (sd) en années	18,4 (10,8)
Durée d'exposition, m (sd) en années	11,8 (8,4)
Exposition cumulée en WLM	
m (sd)	15,9 (24,0)
med (min; max)	5,2 (0,0; 128,4)
Exposition aux rayonnements gamma	
Age à la première exposition, m (sd) en années	30,1 (7,5)
Age à la dernière exposition, m (sd) en années	42,3 (10,3)
Temps depuis la première exposition, m (sd) en années	30,2 (10,3)
Temps depuis la dernière exposition, m (sd) en années	18,4 (10,8)
Durée d'exposition, m (sd) en années	12,2 (8,6)
Exposition cumulée en mSv	
m (sd)	54,4 (70,8)
med (min; max)	26,1 (0,0; 470,1)
Exposition aux poussières d'uranium	
Age à la première exposition, m (sd) en années	30,3 (7,6)
Age à la dernière exposition, m (sd) en années	42,6 (9,6)
Temps depuis la première exposition, m (sd) en années	29,6 (9,7)
Temps depuis la dernière exposition, m (sd) en années	17,3 (9,5)
Durée d'exposition, m (sd) en années	12,3 (8,1)
Exposition cumulée en kBq.h.m ⁻³	
m (sd)	1,4 (1,4)
med (min; max)	1,0 (0,0; 10,4)

m : moyenne

sd : Ecart-type empirique (standard deviation)

med : médiane

WLM : Working Level Month

Les nombres de décès associés aux principales causes de mortalité sont présentés dans le et 2% de cause inconnue (n=20).

Tableau 6. Parmi les 851 décès observés, on observe des fréquences proches de celles de la cohorte entière avec 37% d'origine cancéreuse (n=315), 22% d'origine cardiovasculaire (n=185), 4% d'origine respiratoire (n=37) et 2% de cause inconnue (n=20).

Tableau 6 : Principales causes de décès répertoriées au sein de la cohorte post-55

Causes de décès	CIM9	CIM10	N
Toute cause connue	1-E999	A00 – Y89	851
Cancer			
Tous	140-208	C00-C97	315
Lèvres, cavité buccale et pharynx	140-149	C00-C14	25
Œsophage	150	C15	9
Estomac	151	C16	8
Intestin, colon et rectum	152-154, 159.0	C17-C21, C26.0	28
Foie	155.0-155.1	C22	10
Voies biliaires	156	C23-C24	2
Pancréas	157	C25	20
Fosses nasales, oreille moyenne et sinus annexes	160	C30-C31	11
Larynx	161	C32	10
Poumon	162	C33-C34	94
Os	170	C40-C41 (excl C41.8)	0
Cerveau et SNC	191-192, 239.6, 225, 237.5, 237.6	C70-C72, D32-D33, D42- D43	17
Prostate	195	C61	18
Vessie	188	C67	13
Rein	189	C64-C66, C68	11
Système lymphatique et hématopoïétique à l'exclusion de la leucémie	200-203	C81-C85, C90, C96	9
Myélome multiple	203	C90	1
Leucémie	204-208	C91-C95 (excl C91.4)	6
Leucémie à l'exclusion de LLC	204-208 (excl 204.1; 204.9)	C91 à C95 (excl C91.1, C91.3, C91.4, C91.9)	5
Tous à l'exclusion du poumon	140-208 (excl 162)	C00-C97 (excl C32-C33)	221
Tous à l'exclusion du poumon et du rein	140-208 (excl 162, 189)	C00-C97 (excl C32-C33, C64-C66, C68)	210
Maladies de l'appareil circulatoire	390-459	I00-I99	185
Cardiopathie ischémique	410-414	I20-I25	72
CeVD	430-438	I60-I69	41
Autre	390-459 (excl 410- 414; 430-438)	I00-I99 (excl I20-I25; I60- I69)	72
Maladies de l'appareil respiratoire	460-519	J00-J99	37
Silicose	502	J62	5
Maladies de l'appareil respiratoire à l'exception de la silicose	490-519 (excl 502)	J00-J99 (excl J62)	32
Causes externes	E800-E999	V01-Y89	120

CIM : Classification Internationale des Maladies

SNC : Système Nerveux Central

CeVD : maladie CérébroVasculaire

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

En conclusion, la mise à jour du suivi a permis de prolonger de 8 ans le suivi de la cohorte. Les travaux réalisés au cours de cette thèse se basent sur ces nouvelles données, décrites au cours des paragraphes précédents. De nouvelles analyses, réalisées en amont de cette thèse, ont confirmé les résultats précédemment observés, notamment la présence d'un excès de mortalité par cancer du rein (n=24, SMR = 1,60 [1,03; 2,39]) et d'une association entre le risque de décès par maladie

cérébrovasculaire et l'exposition au radon ($ERR_{/100WLM} = 0,41 [0,04; 1,03]$) [8]. Cette thèse s'articule autour de ces deux observations spécifiques à la cohorte française des mineurs d'uranium pour lesquelles des analyses plus approfondies pour le décès par cancer du rein (Chapitre 4) et le décès par maladie de l'appareil circulatoire (Chapitre 5).

Chapitre 3. Méthodologies statistiques et schémas d'études employés dans la thèse

Les deux premières sections de ce chapitre sont consacrées à la description des méthodes statistiques employées dans les chapitres 4 et 5 du manuscrit : l'estimation d'un ratio de mortalité et la modélisation de données de survie en présence de risques concurrents. La troisième section présente le schéma d'enquête cas-témoins nichée mis en œuvre dans le chapitre 5.

3.1 Estimation d'un ratio de mortalité

Une première étape dans l'analyse des risques radio-induits chez les mineurs d'uranium est la comparaison entre la morbidité ou la mortalité chez les mineurs par rapport à une population de référence. Cette comparaison est réalisée à l'aide du ratio de mortalité standardisé (SMR : Standardized Mortality Ratio).

3.1.1 Le ratio de mortalité standardisé

Supposons que les personnes-années d'une cohorte d'intérêt aient été regroupées en I strates définies selon le sexe, la catégorie d'âge (généralement de 5 ans) et l'année calendaire. Le nombre de décès observés dans la strate i ($i=1, \dots, I$) pour une pathologie d'intérêt, noté O_i , peut être vu comme le résultat d'un tirage aléatoire dans la loi de Poisson suivante :

$$O_i | \lambda, A_i \sim \text{Poisson}(A_i \times \lambda) \quad (1)$$

A_i désigne le nombre de décès attendus pour cette même pathologie dans la strate i . Il est généralement calculé en appliquant le taux de mortalité λ_i^{ref} disponible pour cette strate i dans une population de référence, comme la population nationale, à la population d'étude : $A_i = n_i \lambda_i^{ref}$. n_i désigne le nombre de personnes-années dans la population d'étude pour la strate i .

Les O_i étant des variables aléatoires indépendantes, le nombre total de décès observés dans la cohorte pour cette pathologie, noté $O = \sum_{i=1}^I O_i$, suit la loi de Poisson suivante :

$$O | \lambda, A \sim \text{Poisson}(A \times \lambda) \quad (2)$$

Avec $A = \sum_{i=1}^I A_i$ le nombre total de décès attendu. λ désigne le « vrai » risque relatif ou ratio de mortalité pour la pathologie d'intérêt entre la population d'étude et la population de référence. Il est supposé identique dans toutes les strates. L'estimateur du maximum de vraisemblance du

paramètre inconnu λ est plus connu sous le nom de *ratio de mortalité standardisé* ou SMR (pour Standardized Mortality Ratio en anglais). Il a la forme analytique suivante :

$$SMR = \hat{\lambda} = \frac{O}{A} \quad (3)$$

Cet indicateur statistique est classiquement utilisé en épidémiologie pour comparer la mortalité d'une population étudiée à celle d'une population de référence [116]. Dans ces travaux, le SMR a été employé afin de comparer la mortalité par cancer du rein dans les cohortes de mineurs d'uranium française et allemande par rapport à celle de leur population de référence respective (Chapitre 4).

D'après la relation ci-dessus, l'interprétation du SMR est simple. Une valeur de SMR significativement supérieure (ou inférieure) à 1 permet de conclure à un excès (ou à un moindre risque) de mortalité dans la population d'étude par rapport à la population de référence.

Au sein de cohortes professionnelles, la mortalité observée est souvent significativement inférieure à la mortalité attendue. Ce phénomène peut être induit par l'effet travailleur sain (HWE : Healthy Worker Effect) [117] résultant du fait que les mineurs sont en moyenne en meilleure santé que la population générale grâce à la sélection des individus en bonne santé à l'embauche (HHE : Healthy Hire Effect) et au cours de leur période d'emploi (HSE : Healthy Survivor Effect).

3.1.2 Intervalles de confiance classiques

L'incertitude d'estimation sur le « vrai » ratio de mortalité λ entre une population d'étude et une population de référence peut être quantifiée par un intervalle de confiance. Dans cette thèse, quatre approches différentes, définies dans les sections suivantes, ont été utilisées au chapitre 4 pour construire un intervalle de confiance permettant d'encadrer le « vrai » ratio de mortalité par cancer du rein dans les cohortes française et allemande de mineurs d'uranium. Comme pour les autres sections parlant de l'incertitude autour d'une estimation, la notation d'un estimateur est surmonté d'un accent circonflexe (ex : $\hat{\lambda}$), la borne inférieure de son intervalle de confiance est soulignée (ex : $\underline{\lambda}$) alors que sa borne supérieure est surmontée d'une barre (ex : $\bar{\lambda}$).

3.1.2.1 Intervalle de confiance exact

Un intervalle de confiance exact sur l'espérance de la loi de Poisson selon laquelle est distribué O (et donc, a fortiori, sur le « vrai » ratio de mortalité λ) peut s'obtenir grâce au lien existant entre la loi de Poisson et celle du χ^2 [118]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de niveau $100 \times (1 - \alpha)\%$ (généralement le risque $\alpha = 0,05$) est donnée par :

$$\underline{\lambda} = \frac{\chi^2}{2A} \quad (4)$$

et la borne supérieure par :

$$\bar{\lambda} = \frac{\overline{\chi^2}}{2A} \quad (5)$$

Avec $\underline{\chi^2}$ le quantile d'ordre $\alpha/2$ de la loi du χ^2 à $2O$ degrés de liberté et $\overline{\chi^2}$ le quantile d'ordre $1 - \alpha/2$ de la loi du χ^2 à $2O + 2$ degrés de liberté. La fonction de répartition de la loi du χ^2 n'ayant pas de forme analytique simple, ces quantiles ne peuvent être obtenus que de façon numérique. Cette complexité a encouragé le développement de certaines approximations des bornes de l'intervalle de confiance du SMR au cours du siècle dernier, dont la plus connue en épidémiologie est celle de Byar [116] (voir paragraphe suivant). Néanmoins, avec le développement de l'informatique au cours des deux dernières décennies, de nombreuses fonctions permettant d'obtenir ces quantiles ont été implémentées dans les logiciels statistiques classiques (e.g. la fonction `qchisq()` de R).

3.1.2.2 Approximation de Byar

Byar a proposé des formules analytiques permettant de calculer aisément une approximation suffisamment exacte (même pour de faibles valeurs de O) des bornes de cet intervalle de confiance exact qui, en pratique, requiert des calculs itératifs complexes [116]. Ainsi, l'intervalle de confiance le plus utilisé en épidémiologie pour encadrer le « vrai » ratio de mortalité entre une population d'étude et une population de référence est calculé à partir de l'approximation de Byar [119]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de niveau $100 \times (1 - \alpha)\%$ (généralement le risque $\alpha = 0,05$) est donnée par :

$$\underline{\lambda} = \frac{E(O)}{A} = \frac{O}{A} \left(1 - \frac{1}{9O} - \frac{Z_{1-\alpha/2}}{3\sqrt{O}} \right)^3 \quad (6)$$

et la borne supérieure par :

$$\bar{\lambda} = \frac{\overline{E(O)}}{A} = \frac{O + 1}{A} \left(1 - \frac{1}{9(O + 1)} - \frac{Z_{1-\alpha/2}}{3\sqrt{O + 1}} \right)^3 \quad (7)$$

Avec $E(O)$ l'espérance de la loi de Poisson selon laquelle est distribué O et $Z_{1-\alpha/2}$ le quantile d'ordre $1 - \alpha/2$ de la loi normale centrée réduite.

3.1.2.3 Intervalle de confiance asymptotique

Comme le SMR est asymptotiquement normal (en tant qu'estimateur du maximum de vraisemblance), on peut aussi construire un intervalle de confiance dit asymptotique sur le « vrai » ratio de mortalité λ . Pour un niveau de confiance $100 \times (1 - \alpha)\%$, ses bornes sont définies par :

$$\begin{aligned} \underline{\lambda} &= SMR - Z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}_{SMR} \\ \bar{\lambda} &= SMR + Z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}_{SMR} \end{aligned} \quad (8)$$

Où $Z_{1-\alpha/2}$ est le quantile d'ordre $1 - \alpha/2$ de la loi normale centrée réduite. $\hat{\sigma}_{SMR}$ est l'écart-type estimé du SMR. Si l'hypothèse Poissonnienne est vérifiée, la variance estimée du SMR est :

$$\hat{\sigma}_{SMR}^2 = \frac{\widehat{Var}(O)}{A^2} = \frac{SMR}{A} \quad (9)$$

Comme son nom l'indique, l'intervalle de confiance asymptotique défini par l'expression (8) ne sera valable que dans un contexte où la quantité d'information portée par les données est suffisamment grande. Par ailleurs, tout comme l'intervalle de confiance défini par l'approximation de Byar, il pourra ne pas être correct en situation de sur ou sous-dispersion du nombre de décès observés ou encore en présence de causes de décès inconnues.

3.1.3 Intervalles de confiance corrigés

3.1.3.1 Prise en compte de la sur ou sous-dispersion du nombre de décès

Une des hypothèses majeures du modèle de Poisson défini dans le paragraphe 3.1.1 est l'équidispersion i.e. que l'espérance du nombre de décès observés est égale à sa variance :

$$E(O) = Var(O) = \lambda \times A \quad (10)$$

En pratique, cette hypothèse peut ne pas être vérifiée. En particulier, une variance estimée supérieure à l'espérance estimée traduit une surdispersion des données par rapport au modèle de Poisson. La variance observée est alors supérieure à la variance théorique du modèle de Poisson. Dans ce cas, $\hat{\sigma}_{SMR}^2$, (expression (9)) sous-estime la variance du SMR si bien que le SMR peut apparaître à tort significativement inférieur ou supérieur à 1 lorsqu'un intervalle de confiance

asymptotique (expression (8)) est calculé. Réciproquement, la sous-dispersion est le cas où la variance observée est inférieure à la variance théorique du modèle de Poisson. Dans ce cas, $\hat{\sigma}_{SMR}^2$, (expression (9)) surestime la variance du SMR et la capacité du modèle de Poisson à mettre en évidence un SMR significativement supérieur ou inférieur à 1 est alors diminuée.

Pour pallier ces problèmes, il est possible de corriger la variance estimée du SMR en présence de sur ou sous-dispersion avérée en faisant l'hypothèse de modélisation suivante :

$$Var(O) = \varphi Var_{Poisson}(O) = \varphi \times \lambda \times A \quad (11)$$

On parlera classiquement de modèle quasi-Poissonien ou modèle quasi-Poisson. φ désigne un paramètre inconnu de surdispersion. Il est possible de l'estimer empiriquement en définissant $\varphi = \frac{\chi^2}{I-1}$ où I désigne le nombre total de strates dans la cohorte d'étude et χ^2 désigne la statistique standard du Chi2 de Pearson. La variance estimée corrigée du SMR est définie par :

$$\tilde{\sigma}_{SMR}^2 = \frac{Var(O)}{A^2} = \varphi \frac{SMR}{A} = \varphi \hat{\sigma}_{SMR}^2 \quad (12)$$

Lorsque $\varphi = 1$, l'hypothèse d'équidispersion est respectée. La variance du SMR n'est pas corrigée. En présence de surdispersion ($\varphi > 1$), la variance du SMR est corrigée par un paramètre de dispersion supérieur à 1. En présence de sous-dispersion ($\varphi < 1$), la variance du SMR est corrigée par un paramètre de dispersion inférieur à 1.

Un intervalle de confiance asymptotique corrigé sur le « vrai » ratio de mortalité λ peut ainsi être construit. Pour un niveau de confiance $100 \times (1 - \alpha)\%$, ses bornes sont définies par :

$$\begin{aligned} \underline{\lambda} &= SMR - Z_{1-\alpha/2} \tilde{\sigma}_{SMR} \\ \bar{\lambda} &= SMR + Z_{1-\alpha/2} \tilde{\sigma}_{SMR} \end{aligned} \quad (13)$$

où $\tilde{\sigma}_{SMR}$ désigne l'écart-type corrigé du SMR, c'est-à-dire $\tilde{\sigma}_{SMR} = \sqrt{\varphi \hat{\sigma}_{SMR}^2}$ et $Z_{1-\alpha/2}$ le quantile d'ordre $1 - \alpha/2$ de la loi normale centrée réduite.

L'inconvénient de cette approche est double. Tout d'abord, l'estimation empirique sur le paramètre de surdispersion φ ne permet pas de construire aisément un intervalle de confiance sur φ et ainsi, de déterminer si une sur ou sous-dispersion observée est statistiquement significative. Par ailleurs, l'intervalle de confiance asymptotique défini par (13) ne sera valable que dans un contexte où la quantité d'information portée par les données est suffisamment grande.

3.1.3.2 Prise en compte des causes de décès inconnues

Dans une population d'étude, le nombre de décès observés pour une pathologie (ou un ensemble de pathologies) peut sous-estimer le « vrai » nombre de ces décès. Cela est notamment dû à l'existence, fréquente en pratique, de causes de décès inconnues (exemples : 3% dans la cohorte française). Dans ce contexte, le SMR peut sous-estimer le « vrai » ratio de mortalité d'intérêt.

Rittgen & Becker [120] ont proposé de complexifier le modèle (1) afin de tenir compte des causes de décès inconnues et ainsi, d'obtenir un estimateur et un intervalle de confiance corrigés du « vrai » ratio de mortalité.

Dans ce modèle, le nombre total de décès dans la population d'étude est supposé connu. Lorsqu'elles sont connues, les causes de décès sont supposées exactes. De plus, la probabilité pour que la cause de décès soit connue est supposée identique pour la pathologie d'intérêt (e.g., cancer du rein) et toutes les autres pathologies observées dans la population d'étude. En d'autres termes, la disponibilité des causes de décès ne dépend pas de la pathologie. Cette probabilité est aussi supposée constante dans le temps.

Le nombre de décès observés pour une pathologie d'intérêt, noté O , peut être vu comme le résultat d'un tirage aléatoire dans la loi de Poisson suivante :

$$O|\lambda^*, p, A \sim \text{Poisson}(A \times \lambda^* \times p) \quad (14)$$

Où p désigne la probabilité pour que la cause de décès soit connue, A le nombre de décès attendus (voir section 3.1.1) et λ^* le « vrai » ratio de mortalité standardisé pour la pathologie d'intérêt. Le nombre de décès observés pour toutes les autres pathologies recensées au sein de la population d'étude, noté N , peut être vu comme le résultat d'un tirage aléatoire dans la loi de Poisson suivante :

$$N|\kappa^*, p, A \sim \text{Poisson}(A \times \kappa^* \times p) \quad (15)$$

κ^* désigne le « vrai » ratio de mortalité standardisé pour toutes les autres pathologies agrégées entre la population d'étude et la population de référence. Compte tenu du modèle défini, les estimateurs du maximum de vraisemblance du « vrai » ratio de mortalité λ^* et du paramètre p sont donnés par :

$$\hat{\lambda}^* = \frac{O}{A\hat{p}} = \frac{SMR}{\hat{p}} \quad (16)$$

$$\hat{p} = \frac{O + N}{Z}$$

Z désigne le nombre total de décès observés dans la population d'étude avec $Z \geq O + N$ du fait de la présence de causes de décès inconnues. Ainsi, l'estimateur du maximum de vraisemblance de λ^* est un SMR corrigé.

Trois méthodes ont été proposées par Rittgen et Becker [120] pour définir l'intervalle de confiance permettant d'encadrer le « vrai » ratio de mortalité standardisé λ^* . La méthode exacte qui est uniquement valable pour un petit nombre total de décès observés dans la population d'étude (i.e., inférieur à 100) n'est pas appropriée pour les cohortes française et allemande de mineurs d'uranium ($Z=1\ 935$ et $Z=20\ 900$ respectivement). La méthode asymptotique qui, comme son nom l'indique, n'est valable que dans un contexte asymptotique n'est pas nécessairement appropriée notamment pour la cohorte française de mineurs d'uranium. La troisième approche dite méthode approchée a donc été employée au cours de cette thèse. Elle consiste simplement à diviser les bornes de l'intervalle de confiance sur le paramètre λ de la loi de Poisson selon laquelle est distribué O , notée $E(O)$ et obtenue par l'approximation de Byar (paragraphe 3.1.2.2), par le produit de A et l'opposé des bornes de l'intervalle de confiance sur p . On obtient ainsi :

$$\underline{\lambda}^* = \frac{E(O)}{\underline{p}A} = \frac{\underline{\lambda}}{\underline{p}} \quad (17)$$

$$\overline{\lambda}^* = \frac{E(O)}{\overline{p}A} = \frac{\overline{\lambda}}{\overline{p}}$$

Où $\underline{\lambda}$ et $\overline{\lambda}$ sont donnés dans la section par les équations (6) et (7) respectivement. Compte-tenu de ses bonnes propriétés, même pour un petit nombre de décès, la méthode du score de Wilson [121] a été employée pour définir les bornes \overline{p} et \underline{p} de l'intervalle de confiance sur la probabilité inconnue p . Des intervalles de confiance à 97.5% ont été calculés pour le paramètre p et l'espérance $E(O)$ afin de s'assurer que l'intervalle de confiance $[\underline{\lambda}^*, \overline{\lambda}^*]$ contienne le « vrai » ratio de mortalité standardisé λ^* avec une probabilité au moins égale à 95%.

3.2 Etude de l'effet d'une exposition radiologique sur un risque de mortalité par analyse de survie en présence de risques concurrents

3.2.1 Introduction

Les études de mortalité menées en épidémiologie des rayonnements ionisants visent à répondre à deux questions : 1) Quel est l'effet d'une exposition aux rayonnements ionisants sur le risque instantané de décès par une pathologie d'intérêt ? 2) Quel est l'effet d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la probabilité de décéder d'une pathologie d'intérêt au cours du temps?

La modélisation du délai de survenue d'un décès (appelé délai de survie par la suite) dans une population d'étude (e.g., mineurs d'uranium) exposée aux rayonnements ionisants est une approche possible permettant de répondre à ces deux questions. On parle classiquement d'analyse de survie [122].

Dans une analyse de survie standard, on s'intéresse au délai de survenue d'un unique événement d'intérêt (on parle encore d'analyse de survie univariée) et toute cause de censure rendant cet événement non-observable est supposée *non-informative*. Cela signifie qu'elle est supposée n'apporter aucune information susceptible de modifier la probabilité d'occurrence de l'événement d'intérêt, qui est alors supposée identique à celle d'individus similaires encore suivis. En d'autres termes, tout individu est encore supposé à risque par rapport à l'événement d'intérêt au-delà du temps de censure : il pourrait donc connaître l'événement d'intérêt si on pouvait prolonger son suivi assez longtemps. Dans le cas d'une étude de mortalité basée sur une cohorte de mineurs d'uranium, alors qu'une hypothèse de censure non-informative peut être valide pour des individus perdus de vue ou encore suivis à la date de point de l'étude, elle ne semble pas plausible pour des individus décédés d'une autre cause qu'une pathologie d'intérêt. En effet, dans une étude de mortalité par une cause 1 d'intérêt principal (e.g. cancer du rein), si un mineur est décédé de la cause 2 (e.g. cancer du poumon) au temps t , alors l'individu n'est bien évidemment plus à risque de décéder de la cause 1 au-delà de t . Les différentes causes de décès sont dites exclusives, dans le sens où le décès d'un individu par une cause spécifique exclut le fait qu'il puisse décéder d'une autre cause. Ainsi, l'occurrence d'un décès par la cause concurrente 2 induit une censure

informative sur la probabilité de décès par la pathologie d'intérêt 1. Les différentes causes de décès sont ainsi appelées *risques concurrents*.

Comme nous le verrons dans cette section, alors qu'une analyse de survie univariée reste adaptée pour répondre à la première question ci-dessus, elle ne suffit plus et peut conduire à une réponse erronée à la question 2 lorsque les causes de décès concurrentes ne sont pas prises en compte [123]. En effet, dans ce cas, la probabilité de décéder de la cause d'intérêt pourra être surestimée en considérant comme à risque des individus qui ne le sont plus, car décédé d'une autre cause. Ce biais sera d'autant plus important que le nombre de décès observés pour les causes concurrentes sera élevé. L'effet de l'exposition sur cette probabilité surestimée ne pourra donc pas être utilisé pour répondre à la question 2. En effet, même si le risque cause-spécifique du décès par la cause d'intérêt est associé à une exposition, une diminution de sa probabilité d'occurrence peut être associée à cette même exposition (si cette exposition augmenterait de façon beaucoup plus importante le risque cause-spécifique d'une autre cause de décès). Les conclusions de l'analyse de l'effet d'une exposition sur le risque cause-spécifique (analyse classique) et sur la probabilité du décès par la cause d'intérêt peuvent apporter des résultats différents.

En présence de risques concurrents, deux analyses différentes sont nécessaires pour répondre aux deux questions posées [124] : une *analyse des risques cause-spécifique* correspondant à une analyse du risque instantané de mortalité menée pour chaque cause de décès possible et une *analyse de la probabilité de décès associé à la cause d'intérêt* au cours du temps. Dans cette section, afin de faciliter la compréhension du lecteur non-spécialiste de l'analyse de survie et des risques concurrents, toutes les notions importantes seront directement définies par rapport à l'une des pathologies considérées dans cette thèse : le cancer du rein (Chapitre 4).

3.2.2 Notations générales

Soit T_i le délai de survie du mineur i ($i = 1, \dots, I$) correspondant à son âge au décès (en jours).

Soit ε_i la cause de décès du mineur i . Dans ces travaux de thèse, ε_i prend deux états possibles notés $k=1$ ou $k=2$. $\varepsilon_i=1$ lorsque le mineur i est décédé de la cause d'intérêt principale (cancer du rein) et $\varepsilon_i=2$ lorsque le mineur i est décédé de n'importe quelle autre cause que la cause d'intérêt (e.g. cancer du poumon).

Soit C_i le délai de censure à droite de l'individu i , i.e. l'âge en jours à partir duquel le suivi de l'individu s'interrompt avant observation du décès. Chez les mineurs d'uranium, les individus censurés sont les perdus de vue et les individus encore en vie à la fin du suivi. Cette censure est supposée non-informative, i.e. T_i et C_i sont des variables aléatoires supposées indépendantes.

Ainsi, les variables aléatoires observables relatives à un individu i sont définies par le triplet $(Y_i, \delta_i, \varepsilon_i)$ où :

$$Y_i = \min(T_i, C_i)$$

$$\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{si } T_i \leq C_i \\ 0 & \text{si } T_i > C_i \end{cases}$$

Avec Y_i le délai de survie observé et δ_i l'indicatrice de décès.

L'âge atteint a été considéré comme échelle de temps afin de limiter les problèmes de multicollinéarité liés à l'inclusion d'autres facteurs pris en compte dans l'analyse (e.g. l'exposition cumulée) [125]. De plus, ce choix est également à favoriser lorsque la modélisation de l'effet de l'âge sur le risque est complexe, afin d'éviter les problèmes de mauvaise spécification du modèle choisi [125, 126]. La troncature à gauche correspond au fait que seuls les individus ayant survécu jusqu'à leur temps d'inclusion dans l'étude (date de début d'emploi + 1 an) peuvent être inclus dans la cohorte. La probabilité de décès est donc nulle avant leur entrée dans la cohorte. Cette troncature à gauche a été prise en compte dans l'étape d'estimation des modèles proposés ci-après. Néanmoins, pour plus de clarté, elle n'apparaîtra pas dans les expressions mathématiques des prochains paragraphes.

3.2.3 Analyse des risques cause-spécifique

3.2.3.1 Qu'est-ce qu'un risque cause-spécifique ?

La fonction centrale d'une analyse de risques cause-spécifique est la *fonction de risque cause-spécifique* suivante [127] :

$$\lambda_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_i < t + dt, \varepsilon_i = k | T_i \geq t, \mathbf{X}_i(t))}{dt} \quad (18)$$

Elle représente le risque pour un mineur i de décéder de la cause k (1 ou 2) au temps t *conditionnellement au fait* qu'il soit toujours en vie juste avant t . On parle ainsi plus spécifiquement de *risque instantané*. A noter que cette fonction ne définit pas une probabilité,

mais une densité de probabilité. Elle prend ainsi ses valeurs dans l'ensemble des réels positifs. $\mathbf{X}_i(t)$ est un vecteur de covariables caractérisant le mineur i et dépendantes ou non du temps.

3.2.3.2 Mesure de l'effet d'un facteur sur les risques cause-spécifique : le modèle de Cox

Pour analyser l'effet d'une exposition aux rayonnements ionisants sur ce risque instantané, un modèle de survie classique, le modèle de Cox [128-130], a été assigné à chaque fonction de risque cause-spécifique dans les chapitres 4 et 5 :

$$\lambda_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \lambda_{0k}(t) \exp(\eta_k B_i + \beta_k Z_i(t)) \quad (19)$$

$\lambda_{0k}(t)$ désigne le risque instantané de base de décès par la cause k au temps t . Dans le cas d'un modèle de Cox standard, celui-ci n'est pas modélisé : on parlera de modèle semi-paramétrique car le modèle possède alors une composante non-paramétrique $\lambda_{0k}(t)$ et une composante paramétrique $\exp(\eta_k B_i + \beta_k Z_i(t))$. $\mathbf{X}_i(t) = (B_i, Z_i(t))$ avec B_i la date de naissance (en années) du mineur i , permettant de tenir compte de la période calendaire, et $Z_i(t)$ une covariable continue dépendante du temps, associées aux coefficients de régression η_k et β_k respectivement.

Plus spécifiquement, $Z_i(t)$ désigne soit l'exposition cumulée (au radon, poussières d'uranium ou rayonnements gamma) du mineur i au temps t , soit une dose cumulée équivalente au rein au temps t (dans le Chapitre 4). Cette covariable n'était mesurée qu'une fois par an. Ainsi, sa dynamique temporelle a été modélisée avec une fonction constante par morceaux dont les points de changement correspondent au 31 décembre de chaque année.

Dans la Figure 6 représentant la dynamique temporelle de l'exposition cumulée d'un mineur au cours du temps, le mineur est non-exposé du temps t_0 à la première mesure d'exposition non-nulle (i.e. à la fin de l'année t_1). Au 31 décembre de chaque année, l'exposition est cumulée. A la fin d'emploi, correspondant ici à la fin de l'année t_6 , l'individu n'est plus exposé, son exposition est donc constante jusqu'à la fin de son suivi, ici t_{10} .

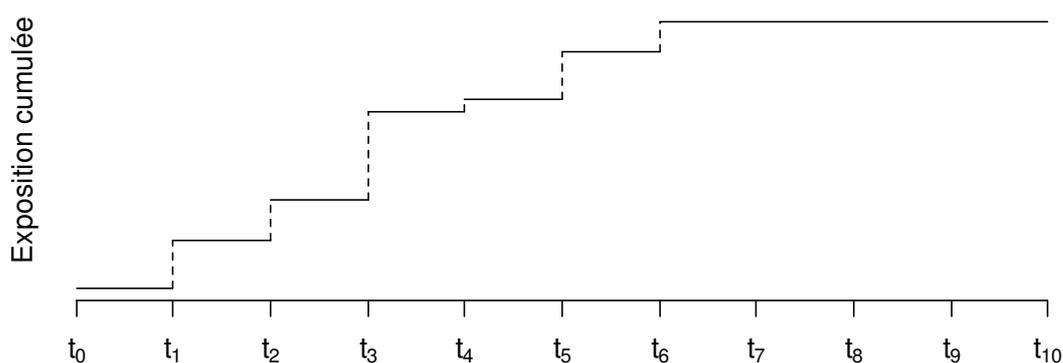


Figure 6 : Dynamique temporelle de l'exposition radiologique cumulée d'un mineur au cours du temps modélisée avec une fonction constante par morceaux.

Les points de changement de l'exposition cumulée forment ainsi une partition de l'axe du temps $t_0 < t_1 < \dots < t_l = \max Y_i$ ($i=1, \dots, D$). Ainsi, $Z_i(t) = Z_{il}$ pour tout t compris dans l'intervalle de temps $I_l = (t_{l-1}, t_l]$. A noter que l'utilisation d'une fonction constante par morceaux pour modéliser des covariables dépendantes du temps est une approche simple et standard en analyse de survie [131].

$\exp(\beta_k)$ désigne le *rapport des risques (ou hazard ratio) cause-spécifique* associé à la cause de décès k et à la covariable d'exposition aux rayonnements ionisants. Par convention, il sera noté CSHR_k (pour *Cause-Specific-Hazard Ratio* en anglais). Il caractérise l'effet des rayonnements ionisants sur le risque instantané cause-spécifique. A date de naissance fixée, il correspond à ce par quoi il faut multiplier le risque instantané pour chaque augmentation d'une unité de la covariable d'exposition $Z_i(t)$. Il s'agit de l'hypothèse de log-linéarité : pour chaque augmentation d'une unité de la covariable $Z_i(t)$, le logarithme du risque instantané associé à la cause de décès k est augmenté de β_k . Si CSHR_k est significativement plus grand (resp. petit) que 1 alors le risque instantané de décès par la cause k est significativement plus élevé (resp. faible) chez les mineurs exposés par rapport aux mineurs non exposés (à date de naissance identique). Pour vérifier l'hypothèse de log-linéarité, une analyse de la forme fonctionnelle de la relation exposition-risque a été réalisée à l'aide de splines pénalisées [131, 132].

De plus, il est à noter que l'effet de la covariable d'exposition ne dépend pas du temps dans le modèle considéré. C'est l'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de Cox. Cette hypothèse a été validée à l'aide du test de tendance des résidus de Schoenfeld [133]. La détection d'une tendance non-linéaire des résidus qui ne pourrait être détectée avec le test de tendance de

Schoenfeld (e.g. cas d'une forme quadratique) a été étudiée à l'aide d'une représentation graphique de ces résidus en fonction du temps [133].

3.2.3.3 Relation entre survie et risques cause-spécifique

La fonction de risque cause-spécifique peut s'écrire comme le ratio de fonctions suivant :

$$\lambda_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \frac{f_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))}{S_i(t; \mathbf{X}_i(t))} \quad (20)$$

$f_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$ désigne le risque marginal pour le mineur i (caractérisé par les covariables $\mathbf{X}_i(t)$) de décéder de la cause k au temps t . $S_i(t; \mathbf{X}_i(t))$ désigne la probabilité de survie globale du mineur i jusqu'au temps t , i.e. la probabilité de ne pas être décédé avant t , ni de la cause d'intérêt ni de toute autre cause de décès concurrente.

Le risque marginal associé à la cause de décès k est à valeurs dans l'ensemble des réels positifs (ce n'est pas une probabilité mais une densité de probabilité) et est défini par :

$$f_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_i < t + dt, \varepsilon_i = k | \mathbf{X}_i(t))}{dt} \quad (21)$$

Ce risque est moins intuitif que le risque instantané $\lambda_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$ qui désigne le même risque mais *conditionnellement* au fait d'être encore en vie juste avant t .

Comme les causes de décès 1 et 2 sont mutuellement exclusives (définition de risques concurrents), le risque instantané global de décès du mineur i au temps t soit par la cause 1 ou par la cause 2, sachant qu'il était encore en vie juste avant t , est défini par $\lambda_i(t; \mathbf{X}_i(t)) = \lambda_{1,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) + \lambda_{2,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$. Ce risque est aussi défini par :

$$\lambda_i(t; \mathbf{X}_i(t)) = \frac{f_i(t; \mathbf{X}_i(t))}{S_i(t; \mathbf{X}_i(t))} = - \frac{d \left(\log \left(S_i(t; \mathbf{X}_i(t)) \right) \right)}{dt} \quad (22)$$

Avec $f_i(t; \mathbf{X}_i(t))$ le risque marginal pour le mineur i de décéder de la cause 1 ou de la cause 2.

De l'expression ci-dessus, on peut déduire l'expression suivante de la fonction de survie globale du mineur i :

$$\begin{aligned}
S_i(t; \mathbf{X}_i(t)) &= P(T_i > t) \\
&= \exp\left(-\int_0^t \lambda_i(u; \mathbf{X}_i(u)) du\right) \\
&= \exp\left(-\int_0^t (\lambda_{1,i}(u; \mathbf{X}_i(u)) + \lambda_{2,i}(u; \mathbf{X}_i(t))) du\right)
\end{aligned} \tag{23}$$

De l'expression (23), on déduit que $S_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \exp\left(-\int_0^t \lambda_{k,i}(u; \mathbf{X}_i(u)) du\right)$ ne peut plus être interprété comme une probabilité marginale de survie comme cela serait le cas dans une analyse de survie univariée [134]. Comme les risques instantanés sont positifs ou nuls, on remarque que :

$$S_i(t; \mathbf{X}_i(t)) \geq S_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) \tag{24}$$

On en déduit que le calcul d'un estimateur naïf de type Kaplan-Meier de la survie de la cause k , conduira à sous-estimer la probabilité d'être encore en vie au temps t .

3.2.4 Analyse de la probabilité de décès par une cause d'intérêt

Considérons la question suivante : Quel est l'effet d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la probabilité de décéder par cancer du rein au cours du temps chez les mineurs d'uranium? Répondre à cette question nécessite d'étudier l'association entre une exposition aux rayonnements ionisants et la probabilité de décéder par une pathologie d'intérêt avant tout temps t .

3.2.4.1 Fonction d'incidence cumulée

La fonction centrale d'une analyse de la probabilité de décéder par une cause d'intérêt k est définie par:

$$\begin{aligned}
F_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) &= P(T_i \leq t, \varepsilon_i = k | \mathbf{X}_i(t)) \\
&= \int_0^t f_{k,i}(u; \mathbf{X}_i(u)) du \\
&= \int_0^t \lambda_{k,i}(u; \mathbf{X}_i(u)) S_i(u; \mathbf{X}_i(u)) du \text{ (d'après l'équation (20))}
\end{aligned} \tag{25}$$

Le terme classiquement utilisé en analyse de survie est *fonction d'incidence cumulée* (notée FIC par la suite). Le terme *incidence cumulée* doit être compris comme risque (marginal) cumulé d'occurrence d'un événement qui était au cours de ces travaux le décès par une pathologie (cancer du rein ou maladie de l'appareil circulatoire). $F_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$ désigne donc la probabilité de

décéder de la cause d'intérêt k avant le temps t pour un mineur i caractérisée par le vecteur de covariables $\mathbf{X}_i(t)$. C'est donc la fonction de répartition cause-spécifique associée à $f_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$.

Il est important de noter que la probabilité de décéder de la cause 1 avant le temps t dépend non seulement du risque cause-spécifique associé à la cause de décès 1 mais aussi du risque cause-spécifique associé à la cause de décès 2 à travers la fonction de survie globale (cf. équations (20) et (23)). L'effet d'un facteur sur la probabilité de décéder de la cause 1 dépendra de son effet sur les risques cause-spécifique de ces deux causes de décès.

Regardons ce que cela implique en termes d'interprétation de l'effet d'une covariable d'intérêt. Supposons, par simplicité, que le risque cause-spécifique associé à chaque cause k soit modélisé par :

$$\lambda_{k,i}(t; Z_i) = \lambda_{0k} \times \exp(\eta_k Z_i) \quad (26)$$

Où λ_{0k} désigne le risque de décès par la cause k chez les non-exposés, supposé constant pour tout t , et Z_i l'exposition du mineur i (en supposant, par exemple, qu'il ait reçu uniquement une exposition ponctuelle à t_0). Dans ce cas, le CSHR₁ donné par $\exp(\eta_1)$ s'interprète comme ce par quoi il faut multiplier le risque instantané de décès par la cause 1 chez les non-exposés (i.e., λ_{01}) pour obtenir le risque chez le mineur i exposé à une unité de la covariable Z_i . Néanmoins, en remarquant que :

$$F_{1,i}(t; Z_i = 1) = F_{1,i}(t; Z_i = 0) \times \exp(\eta_1) \times \frac{\int_0^t S_{1,i}(u; Z_i = 1) du}{\int_0^t S_{1,i}(u; Z_i = 0) du} \quad (27)$$

Avec :

$$\begin{aligned} & \frac{\int_0^t S_{1,i}(u; Z_i = 1) du}{\int_0^t S_{1,i}(u; Z_i = 0) du} \\ &= \frac{\lambda_{01} + \lambda_{02}}{\lambda_{01} \exp(\eta_1) + \lambda_{02} \exp(\eta_2)} \times \frac{\exp(-t(\lambda_{01} \exp(\eta_1) + \lambda_{02} \exp(\eta_2))) - 1}{\exp(-t(\lambda_{01} + \lambda_{02})) - 1} \end{aligned} \quad (28)$$

On constate que, même dans ce modèle simple, $\exp(\eta_1)$ n'est pas ce par quoi il faut multiplier la probabilité de décéder de la cause 1 avant le temps t chez les non-exposés i.e., $F_{1,i}(t; Z_i = 0)$ pour obtenir la probabilité de décéder de la cause 1 avant le temps t chez les mineurs exposés à une unité de la covariable Z_i i.e., $F_{1,i}(t; Z_i = 1)$. Cette remarque est également valable si l'exposition cumulée n'a aucun effet sur la cause de décès 2 (i.e., $\eta_2 = 0$). En effet, un rapport faisant intervenir la survie globale chez les exposés à une unité de la covariable Z_i par rapport à

celle chez les non-exposés intervient également dans cette relation. Ainsi, l'effet d'une covariable d'intérêt sur un risque cause-spécifique, donné par le CSHR, peut être différent de l'effet de cette même covariable sur la FIC associée, du fait de l'influence des autres causes de décès en concurrence. Ainsi, dans un contexte de causes de décès concurrentes, une modélisation puis estimation de l'effet de covariables sur le risque cause-spécifique n'est pas suffisante pour répondre à la question 2. Il est nécessaire de modéliser puis d'estimer l'effet de covariables sur la FIC.

3.2.4.2 Relation entre survie et fonction d'incidence cumulée

La probabilité globale de décéder avant le temps t (de la cause 1 ou de la cause 2) est définie par :

$$\begin{aligned}
 F_i(t; \mathbf{X}_i(t)) &= P(T_i \leq t | \mathbf{X}_i(t)) \\
 &= P(T_i \leq t, \varepsilon_i = 1 | \mathbf{X}_i(t)) + P(T_i \leq t, \varepsilon_i = 2 | \mathbf{X}_i(t)) \\
 &= F_{1,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) + F_{2,i}(t; \mathbf{X}_i(t))
 \end{aligned} \tag{29}$$

Comme :

$$\begin{aligned}
 F_i(t; \mathbf{X}_i(t)) &= P(T_i \leq t | \mathbf{X}_i(t)) \\
 &= 1 - P(T_i > t | \mathbf{X}_i(t)) \\
 &= 1 - S_i(u; \mathbf{X}_i(u))
 \end{aligned} \tag{30}$$

On en déduit que, pour la cause de décès 1 et chaque mineur i :

$$F_{1,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = 1 - S_i(u; \mathbf{X}_i(u)) + F_{2,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) \tag{31}$$

3.2.4.3 Modélisation d'une fonction d'incidence cumulée : risque de sous-distribution et modèle de Fine & Gray

Comme énoncé dans le paragraphe précédent, l'effet d'une covariable sur un risque cause-spécifique, donné par le CSHR, peut être différent de l'effet de cette même covariable sur la FIC associée, du fait de l'effet des autres causes de décès en concurrence. L'objectif est donc de proposer une modélisation de la fonction d'incidence cumulée associée à la cause de décès d'intérêt (e.g. $k=1$) qui permette de rétablir une relation entre les mesures de risque instantané et probabilité associées au décès par la cause d'intérêt.

Fine et Gray [135] ont montré que la FIC associée à la cause de décès k (e.g. cancer du rein) peut aussi s'écrire sous la forme suivante :

$$F_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = 1 - \exp\left(-\int_0^t \alpha_{k,i}(u; \mathbf{X}_i(u)) du\right) \quad (32)$$

Dans cette expression, $\alpha_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t))$ est une mesure de risque spécifique appelée *risque de sous-distribution* du mineur i pour la cause de décès d'intérêt 1 au temps t . Il est défini par :

$$\alpha_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_i \leq t + dt, \varepsilon_i = 1 | T_i \geq t \cup (T_i \leq t \cap \varepsilon_i \neq 1), \mathbf{X}_i(t))}{dt} \quad (33)$$

Il s'agit du risque instantané de décès du mineur i par la cause 1 (e.g. cancer du rein) sachant que ce dernier est encore en vie avant t ou décédé d'une autre cause que la cause 1. L'idée derrière cette approche est de considérer la variable aléatoire, T_i^* , qui, pour le mineur i est égal à T_i si il est décédé de la cause d'intérêt et $+\infty$ s'il est décédé d'une autre cause (car il ne décèdera jamais de la cause d'intérêt, quel que soit $t > T_i$). T_i^* a une distribution impropre (i.e. d'intégrale $\neq 1$), d'où le terme de sous-distribution.

Pour analyser l'effet d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la probabilité de décéder de la cause d'intérêt (e.g. cancer du rein) au cours du temps, un modèle à risques proportionnels semi-paramétrique de type modèle de Cox a été assigné à la fonction de risque de sous-distribution dans les chapitres 4 et 5, suivant ainsi les idées de Fine & Gray [135] :

$$\alpha_{k,i}(t; \mathbf{X}_i(t)) = \alpha_{k1}(t) \exp(\theta_1 B_i + \nu_1 Z_i(t)) \quad (34)$$

$\alpha_{01}(t)$ désigne le risque instantané de sous-distribution de base de décès par la cause d'intérêt au temps t (non modélisé). $\mathbf{X}_i(t) = (B_i, Z_i(t))$ avec B_i la date de naissance (en années) du mineur i , permettant de tenir compte de la période calendaire, et $Z_i(t)$ désigne une exposition cumulée (au radon, poussières d'uranium ou rayonnements gamma) du mineur i au temps t (modélisée avec une fonction constante par morceaux, cf. paragraphe 3.2.3.2), associés aux coefficients de régression θ_1 et ν_1 respectivement.

$\exp(\nu_1)$ désigne le *rapport des risques (ou hazard ratio) de sous-distribution* associé à la cause de décès d'intérêt et à la covariable d'exposition aux rayonnements ionisants. Par convention, il sera noté SHR_1 (pour *Subdistribution Hazard Ratio* en anglais). Il caractérise l'effet des rayonnements ionisants sur le risque de sous-distribution et donc a fortiori sur la FIC associés à la cause d'intérêt (équation (32)). Un SHR_1 s'interprète de la même manière qu'un CSHR_1 , mais pour le risque de sous-distribution et non le risque cause-spécifique : à date de naissance fixée, SHR_1 correspond à ce par quoi il faut multiplier le risque de sous-distribution pour chaque augmentation d'une unité

de la variable d'exposition $Z_i(t)$. En somme, si SHR_1 est significativement plus grand (resp. petit) que 1 alors le risque de sous-distribution et la FIC pour la cause de décès d'intérêt 1 sont significativement plus élevés (resp. faibles) chez les mineurs exposés par rapport aux mineurs non exposés (à date de naissance identique). En revanche, le SHR_1 ne donne aucune indication directe sur l'ordre de grandeur de l'augmentation (ou de diminution) de la probabilité de décéder cause-spécifique chez les exposés par rapport aux non-exposés. En effet, v_1 peut seulement s'interpréter comme ce qu'il faudrait en moyenne ajouter (si $v_1 > 0$) ou retrancher (si $v_1 < 0$) à la FIC transformée avec un lien log-log complémentaire chez les non-exposés pour obtenir la FIC transformée chez les exposés à une exposition cumulée d'une unité. A noter que la forme du modèle (expression (34)) étant identique à celle du modèle de Cox, on retrouve les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité (paragraphe 3.2.3.2). La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques a été réalisée à partir des résidus de Schoenfeld modifiés par Fine & Gray [135]. Pour vérifier l'hypothèse de log-linéarité, une analyse de la forme fonctionnelle de la relation exposition-risque a été réalisée à l'aide de splines pénalisées [131, 132].

3.2.5 Estimation des coefficients de régression des modèles de risque proposés

3.2.5.1 Cas du modèle de Cox pour les risques cause-spécifique

L'estimation des coefficients de régression du modèle de Cox pour l'analyse du risque de décès par la cause k ($k=1$ ou 2) a été réalisée par maximisation de la Vraisemblance Partielle (VP) [127, 129] définie par :

$$VP(t_1, \dots, t_I; \beta_k) = \prod_{i=1}^I \left(\frac{\exp(\eta_k B_i + \beta_k Z_i(t_i))}{\sum_{j \in R_i} \exp(\eta_k B_j + \beta_k Z_j(t_i))} \right)^{\delta_i} \quad (35)$$

Avec I le nombre d'individus, δ_i l'indicatrice d'occurrence d'un décès pour l'individu i (paragraphe 3.2.2), η_k et β_k les coefficients de régression pour la cause de décès k respectivement associés à la date de naissance B_i (en années) et à la covariable d'exposition $Z_j(t_i)$ (paragraphe 3.2.3.2) de l'individu j observée au temps de décès de l'individu i par la cause k noté t_i . Enfin, R_i désigne l'ensemble des individus encore à risque (défini par le terme *ensemble à risque* par la suite) au temps de décès observé t_i . En présence de censure à droite et de troncature à gauche, l'ensemble à risque au temps de décès T_i de l'individu i est défini par :

$$R_i = \{j \in \{1, \dots, I\}; L_j < T_i \leq Y_j\} \quad (36)$$

Avec L_j l'âge à l'entrée dans l'étude (en jours) de l'individu j et $Y_j = \min(T_j, C_j)$ le délai de survie observé de l'individu j (cf. paragraphe 3.2.2). En d'autres termes, un individu j est à risque à partir de son entrée dans l'étude et ce, jusqu'à ce qu'il décède ou qu'il soit censuré (i.e., perdu de vue ou vivant à la fin du suivi).

Les paramètres de régression du modèle de Cox (incluant notamment les $\text{CSHR}_k = \exp(\beta_k)$) ont été estimés indépendamment pour chaque cause k avec la fonction `coxph()` du package *survival* de R.

3.2.5.2 Cas du modèle de Fine & Gray pour le risque de sous-distribution associé à la cause de décès d'intérêt

Le modèle de Fine & Gray défini par l'expression (34) est basé sur un modèle à risques proportionnels de type modèle de Cox. Ainsi, la maximisation d'une vraisemblance partielle de la forme (35) peut être réalisée pour estimer les paramètres de régression du modèle de Fine & Gray (incluant notamment le $\text{SHR}_1 = \exp(v_1)$) mais à partir d'ensembles à risque différents de ceux employés pour estimer les CSHR_k (paragraphe 3.2.5.1). En effet, d'après la définition du risque de sous-distribution (équation (33)) et de la variable aléatoire impropre T_i^* qui est égale à T_i pour les individus décédés par la cause d'intérêt et $+\infty$ pour les individus décédant d'une cause concurrente, l'ensemble à risque de sous-distribution au temps de décès par la cause d'intérêt T_i de l'individu i est défini par :

$$R_i^* = \{j \in \{1, \dots, I\}; L_j < T_i \leq Y_j^*\} \quad (37)$$

Avec $Y_j^* = \min(T_j^*, C_j)$.

Les ensembles à risques doivent ainsi être redéfinis afin de prolonger artificiellement le suivi d'individus décédés d'une cause concurrente au-delà de leur temps de décès. Néanmoins, il a été montré que maintenir indéfiniment les individus décédés à risque peut introduire un biais dans l'estimation de la FIC associée à la cause principale [136]. Ce biais est induit par une spécification erronée en pratique des ensembles à risque de sous-distribution. En effet, pour un individu j décédé d'une cause concurrente (e.g. cancer du poumon), on a $T_j^* = +\infty$. Cette égalité implique que :

1. $Y_j^* = \min(T_j^*, C_j) = C_j$. Comme le suivi de l'individu j est limité à son temps de décès, l'âge à la censure C_j (due à perte de vue ou vivant à la fin du suivi) n'est pas connu en pratique. Or, si cette censure non-informative se produisait avant le décès de l'individu i (i.e., $C_j < T_i$), l'individu j ne devrait plus être à risque à T_i . Le risque est donc d'inclure à tort des individus dans l'ensemble à risque R_i^* .
2. $T_{j_i}^* > L_j$ pour toute valeur de L_j . Ainsi, les individus décédés d'une cause concurrente avant le début de l'étude devraient en théorie être inclus dans l'ensemble à risque de sous-distribution R_i^* , ce qui, en pratique, est impossible puisque ces individus ne sont pas connus.

Pour pallier à ces deux difficultés, des méthodes ont été proposées afin d'obtenir des estimations corrigées d'un éventuel biais pour les coefficients de régression du modèle de Fine & Gray [135, 137].

Pour pallier en partie à la difficulté 1 ci-dessus, l'ensemble des individus à risque suivant a tout d'abord été considéré, suivant les idées de Fine & Gray [135] :

$$R_i^* = \{j \in \{1, \dots, I\}; L_j < T_i \leq C_j\} \quad (38)$$

Par rapport à l'expression (37), il s'agit de considérer que l'âge à la censure est connu (et fini) pour tous les individus décédés d'une cause concurrente (i.e., $Y_j^* = C_j$). On suppose pour cela que l'unique cause de censure serait d'origine administrative au-delà du temps de décès. Ainsi, par exemple, dans la cohorte française, l'âge à la censure C_j du mineur j correspond au minimum entre 85 ans et l'âge du mineur j à la date de point de l'étude i.e., au 31 décembre 2007. Ainsi, si $T_i = t_i$, R_i^* inclut tous les mineurs toujours en vie à t_i et ceux décédés de la cause concurrente 2 (e.g., cancer du poumon) avant t_i . Néanmoins, les individus décédés de la cause concurrente 2 sont exclus de R_i^* au-delà de leur temps de censure administrative.

L'hypothèse de Fine & Gray ci-dessus (expression (38)) ne permet pas de tenir compte du fait que les individus des populations de mineurs étudiées au cours de ces travaux peuvent également être perdus de vue et que, contrairement à la censure administrative, ce temps de censure dite *aléatoire* n'est pas connu pour tous les individus. Par ailleurs, elle ne permet pas de pallier à la difficulté 2 susceptible d'induire un biais sur les estimations des coefficients de régression du modèle de Fine

& Gray. Ainsi, Fine & Gray [135] et Geskus [137] ont proposé de maximiser la Vraisemblance Partielle Pondérée (VPP) suivante:

$$VPP(t_1, \dots, t_I; \beta_k) = \prod_{i=1}^I \left(\frac{\omega_i(t_i) \exp(\theta_1 B_i + v_1 Z_i(t_i))}{\sum_{j \in R_i^*} \omega_j(t_i) \exp(\theta_1 B_j + v_1 Z_j(t_i))} \right)^{\delta_i} \quad (39)$$

I désigne le nombre d'individus, δ_i l'indicatrice d'occurrence d'un décès pour l'individu i (paragraphe 3.2.2). θ_1 et v_1 sont les coefficients de régression pour la cause de décès d'intérêt respectivement associés à la date de naissance B_i (en années) et à la covariable d'exposition $Z_j(t_i)$ (paragraphe 3.2.4.3) de l'individu j observée au temps de décès de l'individu i par la cause d'intérêt noté t_i . R_i^* désigne l'ensemble des individus à risque défini par l'expression (38). $\omega_j(t_i)$ désigne le poids attribué à l'observation de l'individu j au temps de décès de l'individu i , t_i . Ce poids est défini par le produit de poids suivant :

$$\omega_j(t_i) = \omega_{cens,j}(t_i) \omega_{tronc,j}(t_i)$$

$\omega_{cens,j}(t_i)$ désigne le poids dit *de censure* de l'individu j au temps de décès de l'individu i , i.e., t_i .

Il est défini selon la méthode dite de pondération par l'inverse de la probabilité de censure [138] suivante:

$$\omega_{cens,j}(t_i) = \begin{cases} 1 & \text{si l'individu } j \text{ est encore vivant et à risque à } t_i \\ \hat{P}(C_j \geq t_i | C_j \geq t_j; t_i \geq t_j) & \text{si l'individu } j \text{ est décédé d'une cause concurrente avant } t_i \\ 0 & \text{pour les cas ne répondant pas aux 2 situations précédentes} \end{cases}$$

$\hat{P}(C_j \geq t_i | C_j \geq t_j; t_i \geq t_j)$ désigne la probabilité estimée pour l'individu j d'être censuré au-delà du temps de décès t_i de l'individu i par la cause d'intérêt sachant que l'individu j est nécessairement censuré au-delà de son temps de décès t_j par une cause concurrente. Cette probabilité estimée peut être écrite comme le rapport de probabilités estimées suivant :

$$\hat{P}(C_j \geq t_i | C_j \geq t_j; t_i \geq t_j) = \frac{\hat{G}(t_i)}{\hat{G}(t_j)}$$

Avec $\hat{G}(t_i) = \hat{P}(C_j \geq t_i)$ et $\hat{G}(t_j) = \hat{P}(C_j \geq t_j)$ les probabilités de censure au-delà des temps t_i et t_j respectivement et estimées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier [135, 136, 138] de la fonction de survie associée à la variable C_j de censure aléatoire. Ces poids de censure permettent de pallier à la difficulté 1.

$\omega_{tronc,j}(t_i)$ désigne le poids dit *de troncature* de l'individu j au temps de décès de l'individu i i.e., t_i . Dans cette thèse, ce poids est défini par l'expression suivante, suivant les idées de Geskus [137] :

$$\omega_{tronc,j}(t_i) = \begin{cases} 1 & \text{si l'individu } j \text{ est encore vivant et à risque à } t_i \\ \frac{\hat{L}(t_i)}{\hat{L}(t_j)} & \text{si l'individu } j \text{ est décédé d'une cause concurrente avant } t_i \\ 0 & \text{pour les cas ne répondant pas aux 2 situations précédentes} \end{cases}$$

Avec $\hat{L}(t_i)$ et $\hat{L}(t_j)$ les probabilités estimées de ne pas être tronqué aux temps t_i (le temps de décès de l'individu i par la cause d'intérêt) et t_j (le temps de décès de l'individu j par une cause concurrente) respectivement. Ces estimations sont obtenues à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier en inversant l'échelle de temps [137].

Finalement, l'estimation des paramètres de régression du modèle de Fine & Gray a été réalisée avec la fonction `coxph()` du package *survival* de R, à partir d'une base de données étendue, incluant le prolongement du suivi des individus au-delà de leur âge au décès par une cause concurrente et sa pondération au cours du temps. Cette base de données a été obtenue avec la fonction `crprep()` du package *mstate* de R.

3.2.5.3 Limites à l'utilisation du modèle de Fine & Gray

Proportionnalité des risques

En considérant la covariable d'exposition $Z_i(t)$ du mineur i , la relation mathématique entre le rapport de risques instantanés cause-spécifique et le rapport de risques de sous-distribution associées à la cause de décès d'intérêt se déduit des expressions (25) et (32) [124] :

$$CSHR_1 = \frac{1 + \frac{F_{2,i}(t|Z_i(t)=1)}{S_i(t|Z_i(t)=1)}}{1 + \frac{F_{2,i}(t|Z_i(t)=0)}{S_i(t|Z_i(t)=0)}} SHR_1 \quad (40)$$

Avec $F_{2,i}$ la FIC de la cause de décès concurrente (paragraphe 3.2.4.1) et S_i la fonction de survie globale. D'après cette relation, le $CSHR_1$ et le SHR_1 étant reliés par une fonction dépendante du temps, si l'hypothèse de proportionnalité des risques est valide pour le modèle de Cox, elle ne le sera pas pour le modèle de Fine & Gray, et inversement.

Néanmoins, en l'absence de proportionnalité des risques, le $CSHR_1$ (respectivement le SHR_1) représente l'effet moyen dans le temps de l'exposition sur le risque cause-spécifique (respectivement le risque de sous-distribution). Par conséquent, le non-respect de cette hypothèse

limite l'interprétation d'un effet dans le temps. Cet aspect n'a pas été pris en compte dans ces travaux.

Malgré le fait que l'estimation des paramètres de régression sous une fausse hypothèse de proportionnalité des risques soit consistante, leur variance, et donc les intervalles de confiance obtenus, peuvent être biaisés [136]. Un estimateur de la variance robuste à ces écarts proposée par Lin et Wei [139] a donc été employé pour le calcul des intervalles de confiance présentés par ces travaux.

Variables dépendantes du temps et risque de sous-distribution

Le prolongement « artificiel » du suivi des individus décédés d'une cause concurrente pour la définition de l'ensemble à risque de sous-distribution nécessite de connaître les valeurs de leurs covariables après leur décès. Cette question ne se pose pas lorsqu'il s'agit d'une covariable constante dans le temps comme par exemple la date de naissance d'un mineur qui sera la même quel que soit t . En revanche, les covariables dépendantes du temps ne sont plus mesurables après le décès de l'individu. Quelles valeurs de tension artérielle auraient été mesurées pour un individu s'il n'était pas décédé? Aucune réponse ne peut être apportée à cette question sans ajouter plusieurs hypothèses de modélisation supplémentaires [136, 140, 141]. Lorsque celles-ci ne sont pas adaptées, il peut exister un biais dans l'analyse du fait de l'imputation de valeurs d'exposition inappropriées au-delà du temps de décès [140]. Dans ces travaux de thèse (chapitres 4 et 5), la seule covariable dépendante du temps introduite dans les modèles de risque de sous-distribution est l'exposition cumulée aux rayonnements ionisants. Cette exposition cumulée n'évoluant plus après le départ de l'entreprise, elle peut être supposée constante même après le décès. Le problème d'imputation de l'exposition ne concerne que les mineurs encore embauchés au moment de leur décès. En effet, leur exposition cumulée aurait pu continuer à augmenter s'ils n'étaient pas décédés (car ils auraient pu continuer à travailler). Par chance, cela ne concerne qu'une faible proportion de mineurs (moins de 4% pour les cohortes française et allemande) et cette proportion tendra à diminuer avec l'extension de la cohorte.

3.2.6 Complémentarité et applications de ces deux approches

Les ratios CSHR et SHR représentent l'effet d'une covariable (e.g. exposition) sur deux mesures de risque différentes d'une même cause de décès d'intérêt. La complémentarité de ces deux quantités est illustrée dans ce paragraphe par l'exemple de l'étude de l'effet de l'exposition sur la mortalité par cancer du rein. Ces deux ratios (CSHR et SHR) apportent une information complémentaire permettant de répondre aux deux questions posée au début de ce chapitre.

Effet direct, indirect et global d'une exposition sur la probabilité de décès

L'estimation de l'effet de l'exposition sur le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein (CSHR₁) permet de répondre à la première question : Est-ce qu'une exposition aux rayonnements ionisants a un effet sur le risque instantané de décès par une pathologie d'intérêt ? Cette relation peut s'interpréter comme un *effet direct* de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein [142].

Comme expliqué tout au long de cette section, la probabilité de décès par cancer du rein peut être également modifiée *indirectement* par l'effet de l'exposition sur le risque cause-spécifique d'autres causes de décès (e.g. cancer du poumon). L'estimation du CSHR₁ n'est donc pas suffisante pour répondre à la question de l'effet de l'exposition sur la probabilité de décéder par cancer du rein. Pour y répondre, il est nécessaire d'évaluer l'*effet global* de l'exposition, réalisant la synthèse de son *effet direct* et son *effet indirect* sur la probabilité de décéder par cancer du rein. Cet effet global est mesuré par le SHR₁.

La différence entre ces deux ratios (CSHR₁ et SHR₁) peut être importante et des tendances opposées peuvent même être observées. Prenons l'exemple de l'étude de l'effet de l'exposition au radon pour l'analyse de la mortalité par cancer du rein (cause de décès d'intérêt) et celle de la mortalité par cancer du poumon (cause de décès concurrente). Seul le cancer du poumon est considéré en tant que cause concurrente afin de pouvoir s'appuyer sur le fait que l'augmentation du risque cause-spécifique de décès par cancer du poumon avec l'exposition au radon a déjà été démontrée (CSHR₂>1). Bien entendu, pour l'application dans des chapitres 4 et 5, l'ensemble des causes de décès autre que la cause d'intérêt ont été considérées comme cause concurrente. En partant de l'hypothèse qu'il n'existe pas d'effet hormesis (effet bénéfique de l'exposition au radon aux faibles doses), deux situations sont possibles :

1. L'exposition au radon n'a pas d'effet sur le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein ($CSHR_1=1$)

2. L'exposition au radon augmente le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein ($CSHR_1>1$)

Lorsque $CSHR_1=1$ (situation 1.), l'exposition n'a pas d'effet direct sur la probabilité de décès par cancer du rein. Néanmoins, elle a un effet indirect sur cette probabilité en augmentant le risque cause-spécifique de décès par cancer du poumon ($CSHR_2>1$). Cet effet indirect a pour conséquence de diminuer au cours du temps la proportion d'individus à risque de décès par cancer du rein, car l'exposition au radon sera associée à une augmentation du nombre de décès par cancer du poumon observés. La probabilité de décès par cancer du rein en est donc diminuée. L'effet global de l'exposition au radon sur la probabilité de décès par cancer du rein sera donc la synthèse de ces deux effets, c'est-à-dire qu'il reflètera une diminution de la probabilité de décès par cancer du rein avec l'exposition du fait de son effet sur les risques concurrents ($SHR_1<1$).

Lorsque $CSHR_1>1$ (situation 2.), l'exposition est associée à une augmentation directe de la probabilité de décès par cancer du rein. La synthèse de cet effet direct de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein avec son effet indirect (à travers le risque de décès par cancer du poumon) sera reflétée par un $SHR_1<CSHR_1$.

Cet exemple illustre l'importance de la présentation de l'ensemble de ces éléments ($CSHR_1$, $CSHR_2$ et SHR_1) afin d'avoir tous les éléments pour l'interprétation de l'effet d'un facteur sur la probabilité d'occurrence de l'évènement d'intérêt [142]. Ainsi, on peut définir les tendances générales présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Tendances relatives des hazard ratios cause-spécifique (CSHR) et des hazard ratios de sous-distribution.

$CSHR_1$	$CSHR_2$	SHR_1	Interprétation
<1	<1	> $CSHR_1$	La diminution du risque cause-spécifique de la cause 2 avec l'exposition induit une augmentation indirecte de la probabilité de décès par la cause 1. L'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par la cause 1 sera supérieur à son effet direct
<1	>1	< $CSHR_1$	L'augmentation du risque cause-spécifique de la cause 2 avec l'exposition induit une diminution indirecte de la probabilité de décès par la cause 1. L'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par la cause 1 sera inférieur à son effet direct
>1	<1	> $CSHR_1$	La diminution du risque cause-spécifique de la cause 2 avec l'exposition induit une augmentation indirecte de la probabilité de décès par la cause 1. L'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par la cause 1 sera supérieur à son effet direct
>1	>1	< $CSHR_1$	L'augmentation du risque cause-spécifique de la cause 2 avec l'exposition induit une diminution indirecte de la probabilité de décès par la cause 1. L'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par la cause 1 sera

Ainsi, lorsque l'effet indirect est assez important, l'exposition peut être associée à une diminution de la probabilité de décès par cancer du rein ($SHR_1 < 1$) malgré le fait qu'elle soit associée une augmentation du risque cause-spécifique de décès par cancer du rein ($CSHR_1 > 1$) [143]. Néanmoins, cet effet indirect ne dépend pas seulement de $CSHR_2$, mais de plusieurs éléments (d'après l'expression (40) : $CSHR_1$, $CSHR_2$ et la probabilité de décès par cancer du poumon (FIC_2)). En effet, lorsque $CSHR_2 = 1$, le ratio de l'expression (40) n'est pas égal à 1 du fait de l'effet direct entre l'exposition et la probabilité de décès par cancer du rein sur la FIC_2 ($F_{2,i}(t|Z_i(t) = 1)$) et la survie globale ($S_i(t|Z_i(t) = 1)$). Ce résultat avait déjà été déduit des expressions (27) et (28) du paragraphe 3.2.4.1. Néanmoins, Latouche *et al* [143] ont montré par une étude de simulations que lorsque l'exposition n'a pas d'effet sur le risque cause-spécifique des causes concurrentes ($CSHR_2 = 1$), on observe $CSHR_1 \approx SHR_1$.

D'autre part, lorsque le risque de base $\lambda_{02}(t)$ est faible, $\lambda_2(t)$ est proche de 0 ; $F_{2,i}(t|Z_i(t) = 1)$ et $F_{2,i}(t|Z_i(t) = 0)$ sont également proche de 0 (d'après l'expression (25)). Les fractions de l'expression (40) entre parenthèses tendent vers 0. Dans ce cas, $CSHR_1 \approx SHR_1$. Un faible risque de base peut donc limiter la différence entre $CSHR_1$ et SHR_1 , malgré l'observation d'un $CSHR_2$ élevé. Il est donc difficile de prévoir l'ampleur de la différence entre $CSHR_1$ et SHR_1 .

Applications

La prise en compte de la présence des risques concurrents n'est pas récente dans le domaine de l'épidémiologie des rayonnements ionisants, mais elle se restreint à la prédiction du risque vie entière [1, 144, 145], basée sur les risques cause-spécifiques. Néanmoins, cette idée de risques concurrents n'est pas toujours explicite lors de l'analyse du risque cause-spécifique (analyse classique), limitant l'information disponible pour la compréhension du lien entre ce risque et le nombre de cas attribuable à l'exposition.

Le risque cause-spécifique correspond au risque instantané de décès par cancer du rein à un temps t chez les individus ayant survécu jusqu'à t . Ce risque instantané n'est donc pas impacté par l'influence du facteur étudié sur les risques concurrents, il est adapté pour l'étude de facteurs étiologiques.

Cependant, le CSHR ne permet pas de tester l'association entre l'exposition et la probabilité de décès par la cause d'intérêt. Or, l'augmentation de cette probabilité avec l'exposition au cours d'une période (par exemple : au cours de la vie (donc associé au risque vie entière), de la période d'embauche...) est une information certainement plus pertinente pour le public qu'une augmentation du risque de décéder à un instant t . Ainsi, contrairement au CSHR, le SHR permet de quantifier (au travers d'un lien log-log complémentaire) et de tester la relation entre l'exposition et cette probabilité. La relation ainsi obtenue est la suivante : $1 - F_{1,i}(t; Z_i = 1) = (1 - F_{1,i}(t; Z_i = 0))^{SHR_1}$. Si SHR_1 n'est pas statistiquement différent de 1, il n'y a pas de différence significative avec l'exposition. De plus, la probabilité de décès par une cause d'intérêt (e.g. cancer du rein) pour une exposition nulle peut être interprétée comme la proportion de décès par cette cause dans une population non-exposée. Le SHR représentant la modification de cette quantité avec l'exposition, il peut s'interpréter en termes de proportion de cas associée à l'exposition. Cependant, le SHR ne peut être employé pour l'étude de facteurs étiologiques car il prend en compte l'effet indirect de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. Pour conclure, la prise en compte de l'existence de risques concurrents permet d'affiner les estimations de risque en fonction de la réponse étudiée (étude de facteurs étiologiques ou de la probabilité d'occurrence au cours d'une période). Néanmoins, ces deux aspects sont complémentaires pour la compréhension des mécanismes conduisant à l'occurrence de la cause de décès d'intérêt (e.g. décès par cancer du rein).

3.3 Protocole de l'étude rétrospective employé

L'enquête cas-témoins nichée présentée dans le chapitre 5 a été réalisée en suivant une démarche encore peu classique. Une attention toute particulière est portée dans de cette section autour des procédures d'échantillonnage appliquées ainsi que leurs conséquences pour l'analyse statistique des données recueillies. Dans un premier temps, cette section décrit et rappelle l'intérêt des études de cohorte et d'enquête cas-témoins nichée menée en épidémiologie. La deuxième partie est consacrée à la description du protocole d'échantillonnage utilisé dans ces travaux pour analyser l'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants sur le risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC). La description des conséquences des choix faits au cours de l'étape d'échantillonnage sur l'estimation de l'effet d'un facteur ainsi que les méthodes utilisées pour mener l'analyse statistique adaptée des données recueillies sont également décrites. La dernière partie présente la méthode utilisée au cours de cette thèse pour augmenter la précision des analyses de ces données.

3.3.1 Rappels sur l'étude de cohorte et l'enquête cas-témoins nichée

Les études de cohorte reposent sur le suivi d'un grand nombre d'individus sur de longues périodes, enregistrant certaines caractéristiques de ces individus (facteurs génétiques, biologiques, environnementaux, comportementaux, démographiques, sociaux, culturels, expositions professionnelles,...). Les données ainsi recueillies permettent d'identifier des liens entre ces caractéristiques et la survenue d'évènements (maladies, accidents, troubles de l'humeur ou du comportement,...). Les liens éventuellement mis ainsi en évidence lors d'études de cohorte apportent des arguments sur l'existence d'éventuelles relations causales et ouvrent la voie vers l'étude des mécanismes (biologiques, physiques...) potentiellement impliqués.

Lorsqu'un lien entre une exposition d'intérêt et l'occurrence d'une maladie est identifié au sein d'une cohorte, l'information concernant certains facteurs de risque non recueillis peut s'avérer nécessaire pour valider ce lien. Cela est le cas lorsque ces facteurs jouent un rôle de facteur confondant. Néanmoins, lors de l'étude de maladies rares, il est nécessaire de suivre un grand nombre d'individus sur de longues périodes de temps afin de pouvoir observer assez de cas et d'obtenir une puissance statistique suffisante pour apporter une réponse aux questions posées. Ce large effectif rend la collecte d'information sur de nombreux facteurs difficile du fait de limites

pratiques (budget, main d'œuvre,...). Ceci est d'autant plus vrai qu'une grande diversité de maladies peut apparaître au cours du suivi des individus de la cohorte, impliquant la collecte de nombreux facteurs de risque différents.

Un des objectifs de ce travail de thèse a été d'étudier le risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire (MAC) chez les mineurs d'uranium français après l'extension du suivi de la cohorte. Pour mener à bien cette analyse, il est pertinent de prendre en compte l'information concernant les facteurs de risque classiques de maladie de l'appareil circulatoire. Cependant, ces facteurs ne sont pas présents dans la base de données disponible. Dans l'idéal, il serait nécessaire de les recueillir à partir des dossiers médicaux papier de chaque mineur, mais cela représente un investissement trop important. Certains schémas d'études rétrospectives spécifiques peuvent être utilisés afin de minimiser cet investissement tout en gardant une précision statistique suffisante.

La sélection des individus, pour lesquels l'information complémentaire pour l'analyse sera recueillie, ne doit pas être réalisée au hasard. Elle doit respecter certains schémas d'étude afin de limiter les biais de sélection et la diminution de puissance statistique du fait de la réduction d'effectif. Le schéma le plus classique est celui d'enquête cas-témoins nichée [146]. C'est ce schéma qui a été choisi pour la réalisation de cette étude. Une analyse bibliographique a été conduite afin de déterminer le protocole d'échantillonnage le plus adapté aux objectifs de l'étude. Ainsi, 5 témoins ont été sélectionnés pour chaque cas selon le protocole d'échantillonnage en densité d'incidence, considérant un appariement sur la date de naissance et un contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon. Ces trois procédures d'échantillonnage, ainsi qu'une amélioration de l'analyse standard des données recueillies, sont présentées au paragraphe suivant.

3.3.2 Description du protocole d'échantillonnage de l'enquête cas-témoins nichée

Cette partie est consacrée au schéma d'échantillonnage employé pour cette enquête cas-témoins nichée. L'échantillonnage en densité d'incidence est décrit dans un premier temps car il constitue la base du schéma employé. Ensuite, les principes des procédures d'appariement et de contre-appariement sont décrits.

3.3.2.1 Echantillonnage en densité d'incidence

3.3.2.1.1 Principe

Ce protocole d'échantillonnage constitue la base du schéma d'enquête cas-témoins nichée utilisé au cours de ces travaux. Il consiste à attribuer un nombre de témoins prédéfini à chaque cas. Ces témoins sont choisis parmi les individus à risque au temps de décès de chaque cas (ces individus et le cas définissant l'ensemble à risque du cas) selon un tirage aléatoire sans remise. La Figure 7 illustre ce protocole d'échantillonnage à partir de la représentation schématique du suivi épidémiologique des différents individus d'une cohorte, ainsi que des ensembles à risque associés. Chaque individu entre dans l'étude à un âge spécifique et est à risque au cours de son suivi (représenté par une ligne horizontale). L'interruption du suivi peut être causé par le décès par MAC (événement d'intérêt, représenté par un point noir ●) ou par un événement de censure (perdu de vue, fin du suivi ou décès par autre cause; paragraphe 3.2.2). L'ensemble à risque est indiqué par la ligne verticale en pointillés. Pour chaque cas, des observations sont sélectionnées en tant que témoins parmi les individus de l'ensemble à risque, représentés par un point rouge ●.

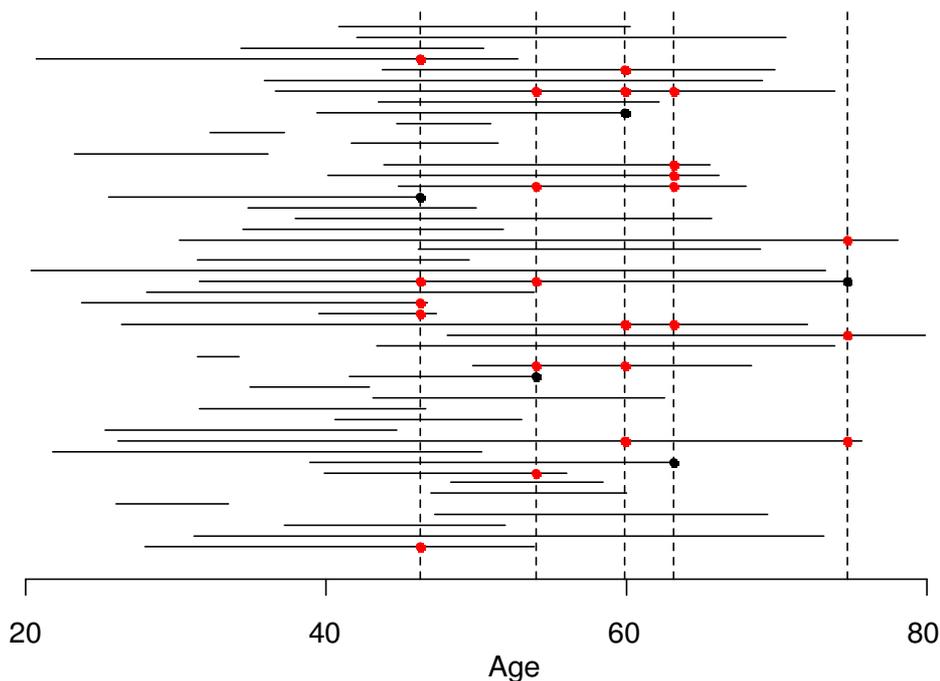


Figure 7 : Représentation schématique du suivi des individus d'une cohorte et des ensembles à risque issus d'un échantillonnage en densité d'incidence.

Ainsi, chaque individu (cas ou individu n'étant pas décédé par MAC) peut être présent au sein de plusieurs ensembles à risque. Il peut notamment être sélectionné comme témoin de plusieurs cas. De plus, un cas présent dans l'ensemble à risque d'autres cas peut également être choisi comme

témoin. Ceci implique que le nombre d'individus final de l'échantillon sélectionné est inférieur au nombre de cas multiplié par le (nombre de témoins + 1). Pour l'exemple de l'étude menée au cours de ces travaux, 5 témoins sont appariés à chaque cas. Le nombre d'observations pour les 76 cas de cette étude est donc de $76 \times (5+1) = 456$ observations (5 témoins + 1 cas). Cependant, comme plusieurs observations peuvent se rapporter à un même individu, 313 individus sélectionnés et non 456. Ainsi, lorsque l'on parle de témoins, on ne se réfère pas à un individu mais à une observation ponctuelle de son suivi au moment du décès d'un cas.

Cette procédure d'échantillonnage est un des standards de l'étude cas-témoins nichée, permettant d'obtenir des résultats non-biaisés [147], en accord avec ceux obtenus au sein de la cohorte entière (voir paragraphe suivant). Une perte de puissance statistique et l'augmentation de l'influence des valeurs extrêmes sont néanmoins inévitables du fait de la réduction d'effectifs par rapport à la cohorte entière. Afin de limiter ces complications, la procédure d'échantillonnage en densité d'incidence peut être améliorée en utilisant d'autres informations présentes au sein de la cohorte.

3.3.2.1.2 Analyse du risque

Un lien direct existe entre l'inférence du modèle de Cox employé pour l'analyse du risque au sein de la cohorte et l'échantillonnage en densité d'incidence. Reprenons la Vraisemblance Partielle (VP) du modèle de Cox décrite au paragraphe 3.2.5.1 :

$$VP(t_1, \dots, t_I; \beta_k) = \prod_{i=1}^I \left(\frac{\exp(\eta_k B_i + \beta_k Z_i(t_i))}{\sum_{j \in R_i} \exp(\eta_k B_j + \beta_k Z_j(t_i))} \right)^{\delta_i} \quad (41)$$

Avec I le nombre d'individus, δ_i l'indicatrice d'occurrence d'un décès pour l'individu i (paragraphe 3.2.2), η_k et β_k les coefficients de régression pour la cause de décès k respectivement associés à la date de naissance B_i (en années) et à la covariable d'exposition $Z_j(t_i)$ de l'individu j observée au temps de décès de l'individu i par la cause k noté t_i . Enfin, R_i désigne l'ensemble à risque au temps de décès observé t_i .

Lors de l'échantillonnage en densité d'incidence, les témoins sont sélectionnés au sein des ensembles à risque de la cohorte associés à chaque cas (Figure 9). Ensuite, l'analyse de risque est réalisée de façon similaire à celle au sein de la cohorte, mais à partir de ces nouveaux ensembles à risque réduits. Néanmoins, les contraintes du protocole d'échantillonnage doivent être prises en compte dans l'écriture de la vraisemblance du modèle. La Vraisemblance Partielle Pondérée (VPP) suivante a été considérée suivant les idées de Borgan *et al* [148] :

$$VPP(t_1, \dots, t_j; \beta_k) = \prod_{i=1}^I \left(\frac{\omega_i(t_i) \exp(\theta_1 B_i + v_1 Z_i(t_i))}{\sum_{j \in r_i} \omega_j(t_i) \exp(\theta_1 B_j + v_1 Z_j(t_i))} \right)^{\delta_i} \quad (42)$$

Avec r_i l'ensemble à risque au sein de l'échantillon cas-témoins et $\omega_j(t_i)$ le poids d'échantillonnage de l'individu j au temps de décès de l'individu i , t_i . Cette VPP permet d'estimer les paramètres du modèle quel que soit le protocole d'échantillonnage réalisé. La définition de la pondération doit néanmoins être adaptée aux contraintes d'échantillonnage.

Pour l'échantillonnage en densité d'incidence, la sélection des observations témoins est réalisée au sein de strates définies par les ensembles à risque des cas. Le poids d'échantillonnage l'observation j au temps t_i est défini à partir de la probabilité de sélectionner l'ensemble à risque cas-témoins auquel appartient l'observation j [149]. Elle est obtenue par :

$$\omega_j(t_i) = \frac{n_i}{m_i} \quad (43)$$

Avec n_i le nombre d'observations présentes dans R_i (i.e. le nombre d'individus de la cohorte à risque à t_i , le temps de décès de l'individu i) et m_i le nombre d'observations sélectionnées parmi n_i . On peut remarquer que ce poids est le même pour tous les individus d'un même ensemble à risque de l'échantillon cas-témoins r_i . Cette pondération s'élimine au numérateur et dénominateur et nous retrouvons la vraisemblance partielle non pondérée (expression (41)). Néanmoins, la pondération doit être prise en compte dans l'estimation du risque de base ou de la fonction de survie [148].

On peut également noter que l'influence d'une observation sélectionnée dans r_i est de $\frac{1}{m_i}$ alors que l'influence de cette même observation dans R_i est de $\frac{1}{n_i}$. Comme $m_i \leq n_i$, on en déduit que l'influence des valeurs sélectionnées est plus importante dans l'échantillon cas-témoins que dans la cohorte (car $\frac{1}{m_i} \geq \frac{1}{n_i}$). D'un certain point de vue, il peut être considéré que chaque individu est représentatif d'une même proportion $\frac{1}{m_i}$ de R_i (soit $\frac{1}{6}$ dans le cadre de cette étude).

Cette propriété explique que des estimations de l'effet de covariables sur le risque sont proches entre l'étude de cohorte et l'enquête cas témoins nichée malgré la réduction d'effectif. Un exemple a été généré à partir de la cohorte française des mineurs d'uranium pour l'estimation de l'association entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par MAC (Figure 8). Les coefficients de régression associés à l'exposition estimés au sein de 1000 échantillons sélectionnés

avec l'échantillonnage en densité d'incidence se répartissent autour de la valeur obtenue au sein de la cohorte entière.

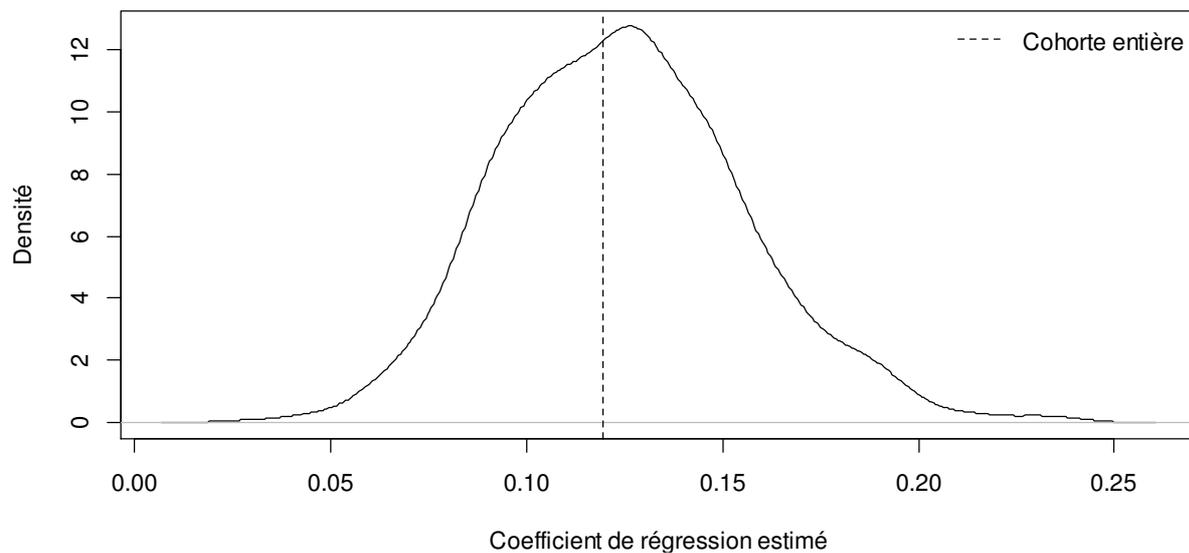


Figure 8 : Répartition des coefficients de régression associés à l'exposition pour l'estimation du risque de décès par MAC au sein de 1000 échantillons sélectionnés en densité d'incidence

Cependant, un seul de ces échantillons a en pratique été sélectionné pour l'étude. Il aurait été possible de sélectionner un échantillon avec un coefficient correspondant, par exemple, au double de celui observé au sein de la cohorte entière (0,24 au lieu de 0,12). Cette différence de résultats est induite par l'augmentation de l'influence d'observations extrêmes associée à la réduction d'effectif. La présence de ces valeurs atypiques, ne permet donc pas d'obtenir un échantillon représentatif de la cohorte initiale. Dans cette situation, d'autres informations disponibles au sein de la cohorte peuvent être employée pour limiter ces problèmes.

3.3.2.2 Appariement et contre-appariement

L'information sur certains facteurs de risque est disponible au sein de la cohorte. Elle peut être également employée, pour optimiser l'échantillonnage des témoins dans le cas d'une enquête cas-témoins nichée. Deux méthodes peuvent être employées : l'appariement et le contre-appariement.

3.3.2.2.1 Appariement

Principe

L'appariement sur certains facteurs est souvent réalisé afin de prendre en compte les facteurs n'étant pas d'intérêt pour l'échantillonnage. Dans l'exemple de cette étude, l'estimation de l'effet de

la période calendaire (représenté par la date de naissance) n'est pas d'intérêt, mais il est nécessaire de la prendre en compte dans l'analyse. Ainsi, l'appariement consiste à sélectionner des témoins qui ont une date de naissance similaire à celle du cas. La différence entre un cas et ses témoins ne sera donc pas expliquée par la période calendaire, mais par d'autres facteurs d'intérêt dont l'effet sera estimé au cours de l'analyse (e.g. l'exposition professionnelle et d'autres facteurs de risque recueillis), sans oublier l'effet des facteurs non-observés. Pour sélectionner des témoins dont la date de naissance est similaire à celle du cas, une méthode de classification statistique standard, l'algorithme des K-moyennes [150], a été employée. Elle a permis de définir six strates regroupant des individus de date de naissance homogènes.

Analyse du risque

Comme dans le cadre de l'échantillonnage en densité d'incidence, les observations sont sélectionnées à partir des ensembles à risque des cas. Néanmoins, la définition de cet ensemble à risque se restreint aux individus appartenant à la même strate de date de naissance que le cas. De ce fait, les estimations obtenues au sein de l'enquête cas-témoins nichée seront donc comparables à ceux obtenus lors d'une analyse de la cohorte entière stratifiée selon la catégorisation de la date de naissance définie pour l'appariement. Dans les deux cas, la date de naissance étant prise en compte par la stratification, son effet sur le risque de décès par MAC ne pourra pas être estimé.

Comme pour l'échantillonnage en densité d'incidence simple, les poids d'échantillonnage des observations sont identiques (car elles sont issue d'une même strate définie par l'ensemble à risque et la stratification sur la date de naissance). Cette pondération s'élimine donc au numérateur et dénominateur et nous retrouvons la vraisemblance partielle non pondérée (expression (41)).

3.3.2.2 Contre-appariement

Cette procédure d'échantillonnage étant moins classique que l'appariement, son principe est tout d'abord illustré dans le cas simple d'une exposition binaire. Puis, le principe du contre-appariement est étendu pour une variable continue en prenant comme exemple l'exposition cumulée au radon. Dans ce cadre, des travaux préliminaires ont été réalisés sur le choix de la méthode permettant de définir les strates de contre-appariement. Dans un dernier point, les avantages et les limites de cette procédure sont évoqués.

Principe

A l'inverse de l'appariement, l'objectif du contre-appariement est de sélectionner les individus les plus différents possibles par rapport au facteur d'intérêt. Ses avantages sont multiples par rapport au schéma classique : réduction du biais de sélection pour le facteur d'intérêt et de la perte de puissance statistique induite par la diminution d'effectifs.

Le principe du contre-appariement dans le cadre d'une exposition binaire (exposé/non-exposé) est étudié depuis longtemps [149, 151]. Ce schéma a déjà été employé au cours de plusieurs études similaires [152-155], y compris au sein de la LSS [156]. Ce schéma a un intérêt particulier lorsque l'exposition est rare [149]. Si peu d'individus sont exposés, la probabilité de sélectionner aléatoirement des témoins exposés est logiquement plus faible que celle de sélectionner des témoins non-exposés. Ceci présente l'inconvénient de réduire la quantité d'information disponible dans l'enquête cas-témoins nichée. En effet, la comparaison d'un cas non-exposé à des témoins non-exposés également (et réciproquement pour des individus exposés) n'apportera aucune information concernant l'effet de l'exposition. Cela réduit le nombre d'ensembles à risque informatifs par rapport à la cohorte ce qui entraîne une perte de puissance statistique.

Le principe du contre-appariement est donc d'apparier des témoins non-exposés aux cas exposés et inversement afin de n'obtenir que des ensembles à risque informatifs. La puissance statistique s'en trouve moins réduite par rapport à celle de la cohorte entière que lors d'un échantillonnage en densité d'incidence simple par rapport à la cohorte entière. Cependant, les proportions d'individus exposés et non-exposés sont déséquilibrées par rapport à la cohorte entière. Si l'exposition est rare, la majorité des témoins potentiels sont non-exposés. Ne sélectionner que des témoins exposés pour un cas non-exposé introduit un biais de sélection. Ce biais est néanmoins corrigé en ajustant la pondération d'échantillonnage des observations en fonction de l'information sur l'exposition disponible au sein de la cohorte entière [149]. Cette modification de la pondération sera présentée au paragraphe suivant (« *Analyse du risque* »).

Le principe du contre-appariement reste le même pour une exposition que dans le cadre d'une exposition binaire. L'exposition peut être catégorisée afin d'appliquer le principe du contre-appariement pour s'assurer un échantillonnage recouvrant toute la gamme d'exposition. Le nombre d'observations dans l'ensemble à risque de l'échantillon cas-témoins (1 cas + 5 témoins = 6 catégories) a été choisi comme nombre de catégories d'exposition à définir pour le contre-

appariement [157]. Ensuite, pour chaque cas, un témoin est sélectionné par catégorie d'exposition différente de celle du cas.

La Figure 9 représente la distribution de l'exposition au radon au sein d'un ensemble à risque R_i de la cohorte française. Il existe une forte proportion d'individus non-exposés (ou faiblement), induisant une distribution resserrée vers la gauche. Des témoins échantillonnés de façon aléatoire seraient donc plus favorablement sélectionnés dans la strate correspondant à la première catégorie (C1). A l'inverse, les individus des catégories les plus élevées auraient peu de chance d'être sélectionnés. La probabilité d'obtenir un échantillon non-représentatif est donc importante car une faible proportion de témoins des catégories les plus élevées (C4 à C6), par rapport à celle de la population de référence, serait sélectionnée (voir aucun).

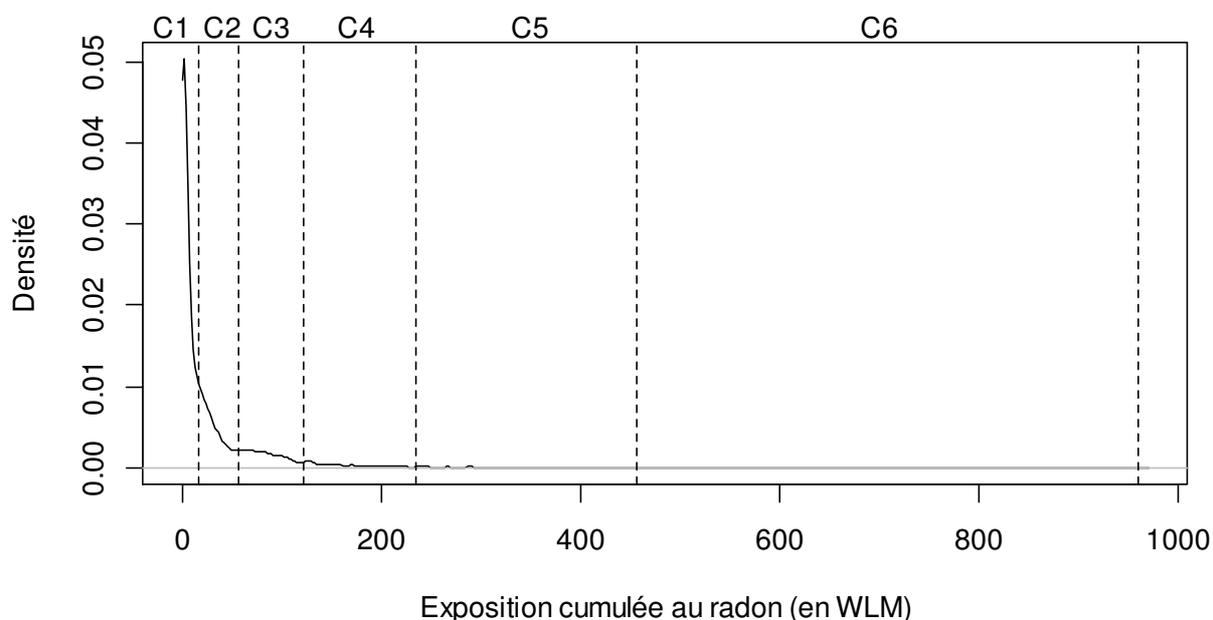


Figure 9 : Illustration de la catégorisation de l'exposition cumulée au radon dans la cohorte française des mineurs d'uranium pour l'application d'un contre-appariement dans l'échantillonnage des témoins.

Grâce à ce protocole, chaque individu de l'ensemble à risque sélectionné a une exposition différente. Il apporte une information unique. Or, dans la cohorte, comme dans le cas d'une distribution binaire, plusieurs individus peuvent avoir la même exposition (exemple : non-exposé), ce qui n'est donc pas le cas dans notre échantillon sélectionné. Le biais introduit par cet échantillonnage déséquilibré est corrigé avec la même méthode que celle employée dans le cas d'une exposition binaire.

Analyse du risque

La VPP de l'expression (42), est également employée pour l'analyse de ces données. Mais contrairement aux approches précédentes, les observations sont sélectionnées au sein de strates d'exposition différentes. Contrairement aux cas précédents, la pondération sera donc différente pour chaque observation.

L'ensemble à risque de la cohorte au temps t_i , R_i est séparé en L strates de contre-appariement, comme illustré au paragraphe précédent (La Figure 9 illustre l'exemple pour $L=6$). Soient n_{il} le nombre d'observations de la cohorte présentes dans la strate de contre appariement l et m_{il} le nombre d'observations sélectionnées dans cette même strate. Le poids attribué à une observation j issue de la strate l est défini par [149] :

$$\omega_j(t_i) = \frac{n_{il}}{m_{il}} \quad (44)$$

Comme pour cette étude, une seule observation est sélectionnée par strate, $\omega_j(t_i) = n_{il}$.

Le poids de l'observation j est donc le nombre d'observations de la cohorte présentes dans cette strate l . D'après la Figure 9, une observation de la strate C1 aura une pondération plus importante qu'une issue de la strate C6. La pondération des différentes observations n'est donc pas égale et ne peut pas être ignorée lors de l'estimation de l'effet de l'exposition sur le risque. Il est à noter que dans le cadre de cette étude, la pondération peut atteindre la valeur de 219 (pour la strate C1, Figure 9). Une seule observation sélectionnée représentera donc 219 observations. Il est donc important que cette observation soit représentative de sa strate de contre-appariement. Le choix de la catégorisation est donc un aspect important de ce protocole.

Choix des seuils de catégorisation pour le contre-appariement

Afin de sélectionner des observations qui seraient représentatives de leur strate de contre-appariement, il est nécessaire d'avoir des strates d'exposition homogènes. Comme dans le cadre de l'appariement, l'algorithme des K-moyennes a été employé afin de définir six strates d'exposition (une pour le cas et une pour chacun de ces témoins). L'exposition variant au cours du temps, la catégorisation aurait pu être réalisée au sein de chaque ensemble à risque. Néanmoins, l'exposition des mineurs ne varie que très peu au sein des différents ensembles à risque. En effet, la majorité des décès par MAC se produisent après 55 ans, c'est-à-dire après le départ à la retraite de la majorité des individus qui ne sont donc plus exposés. L'exposition à la fin d'emploi peut

donc être considérée comme un proxy de l'exposition variant au cours du temps. L'algorithme des K-moyennes a été appliqué à l'exposition à la fin d'emploi afin d'avoir une valeur de seuil unique. Ce choix permet également de simplifier l'interprétation de l'impact du contre-appariement sur les estimations obtenues (particulièrement dans le cadre de la comparaison des méthodes présentées ultérieurement au paragraphe 3.3.2.3.2). La catégorisation employant les K-moyenne a été comparée à deux autres méthodes de catégorisation standards : la catégorisation à priori (utilisée lors de la dernière analyse du risque de décès par MAC au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium [5] : non-exposé;]0; 10];]10; 50];]50; 100];]100; 200]; >200 WLM) et la catégorisation selon les quantiles de l'exposition. Cette comparaison a été effectuée en sélectionnant 1000 échantillons au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium et en comparant les estimations obtenues avec chacune des méthodes de catégorisation (Figure 10) : densité d'incidence simple (trait noir), contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon à la fin du suivi employant les seuils de catégorisation classiques (trait rouge), définis par les quantiles de l'exposition (trait vert) ou par la méthode des K-moyennes (trait bleu).

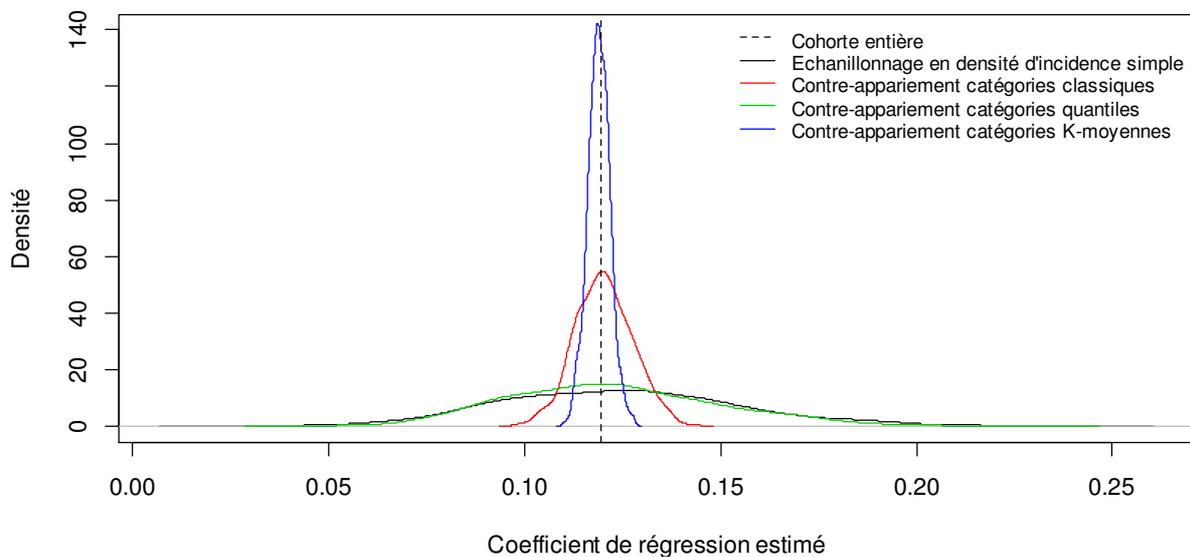


Figure 10 : Répartition des coefficients estimés au sein de 1000 échantillons choisis au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium selon différentes stratégies

L'utilisation de la méthode des K-moyennes procure des échantillons au sein desquels les coefficients de régression estimés sont les plus concentrés autour de l'estimation ponctuelle obtenue dans la cohorte entière. Tout comme dans le cas de la catégorisation classique, une association statistiquement significative est observée pour 100% des échantillons (comme dans la cohorte entière), contrairement à la catégorisation avec les quantiles (80,0% des échantillons) ou

l'échantillonnage en densité d'incidence simple (74,5% des échantillons). La méthode des quantiles n'apporte que peu d'amélioration par rapport à la méthode standard. En effet, les décès par MAC se produisent généralement à des âges avancés où les mineurs sont à la retraite. Leur exposition cumulée au radon est la même que celle à la fin de leur suivi. Or, la catégorisation en utilisant les quantiles de l'exposition à la fin du suivi définit des strates de taille identique. Comme dans le cadre de l'échantillonnage en densité d'incidence simple, pondération s'élimine au numérateur et dénominateur et nous retrouvons la vraisemblance partielle non pondérée (expression (41)). Néanmoins, comme cela a été défini au début de ce paragraphe, l'exposition à la fin d'emploi utilisée pour définir les strates de contre appariement n'est pas la même que celle au sein des ensembles à risque (variant légèrement au cours du temps). Au moment du décès des cas les plus précoces, certains mineurs travaillaient encore, leur exposition cumulée n'était donc pas encore égale à celle à la fin du suivi. Dans ces ensembles à risque, la pondération n'est donc pas identique pour tous les individus, ce qui explique la faible différence de résultat avec l'échantillonnage en densité d'incidence.

Ces travaux ont apporté des résultats prometteurs par rapport aux problèmes d'échantillonnage que l'on peut rencontrer avec une exposition continue dont la distribution est très asymétrique. Néanmoins, de nombreuses perspectives de travail peuvent être envisagées à partir de ces résultats. Tout d'abord, une preuve analytique de l'efficacité de cette méthode accompagnée d'une étude de simulations permettraient de valider cette approche dans un cadre général. Cette étude de simulations pourrait être étendue afin de mesurer l'impact de cette méthode sur l'estimation de l'effet des facteurs recueillis.

Avantages et limites du contre-appariement

L'application du contre-appariement permet de limiter la perte d'information concernant l'exposition après une réduction d'effectif, par rapport au schéma plus classique. Par conséquent, elle permet de limiter la perte de puissance statistique pour l'estimation de l'effet de l'exposition. Cette constatation est également valable pour les facteurs qui ont une distribution proche de celle de l'exposition [146]. Cependant, pour des facteurs faiblement corrélés avec l'exposition, l'impact du contre-appariement est plus variable et induit même une perte d'efficacité par rapport au schéma d'échantillonnage en densité d'incidence pour ces facteurs [151, 152].

Un des objectifs principal est également d'étudier l'association entre le risque de décès par MAC et les expositions aux rayonnements gamma et aux RVL. Leur corrélation importante avec l'exposition au radon devrait induire également une augmentation de la précision des analyses pour ces deux expositions [151, 152]. Cependant, les résultats non-cohérents pour ces deux expositions (Annexe A.2) peuvent indiquer la présence d'un biais.

Les données issues de l'enquête cas-témoins peuvent être considérées comme un problème de données manquantes par rapport à la cohorte restreinte (car seule une partie des données des ensembles à risque n'a été sélectionnée (Figure 7)). Les résultats non-cohérents avec ceux de la cohorte peuvent donc être la cause d'un biais d'échantillonnage induit par la réduction d'information. Une solution serait d'augmenter le nombre d'observations. Le coût du recueil d'information supplémentaire étant important, une autre solution a été envisagée.

3.3.2.3 Utilisation de l'ensemble de l'information disponible

3.3.2.3.1 Principe et intérêt

L'information concernant les facteurs de risque de MAC a été recueillie pour l'ensemble du suivi médical des mineurs sélectionnés. Les traits rouges de la Figure 11 représentent l'information disponible dans la base de données alors que les points représentent les observations employées dans l'analyse des données de l'enquête cas-témoins. On peut noter qu'une grande partie de cette information est inutilisée car les individus n'ont pas été sélectionnés comme témoins de tous les cas pour lesquels ils auraient pu l'être du fait de l'appariement et du contre-appariement. Ainsi, une approche naturelle serait de compléter les ensembles à risque sélectionné par l'ensemble des observations disponibles en ignorant l'appariement et le contre-appariement. Cette opération a pour avantage de diminuer la quantité de données manquantes au sein des ensembles à risque par rapport à la méthode standard. On peut noter que cette modification de la structure des données revient à considérer une sous-cohorte de la cohorte entière car le suivi entier de chaque individu est utilisé. Cette structure permet l'emploi des méthodes similaires à celle employées lors de l'étude de cohorte (modèle de Cox). Cette sous-cohorte sera appelée par la suite la sous-cohorte CTN (Cas-Témoins Nichée).

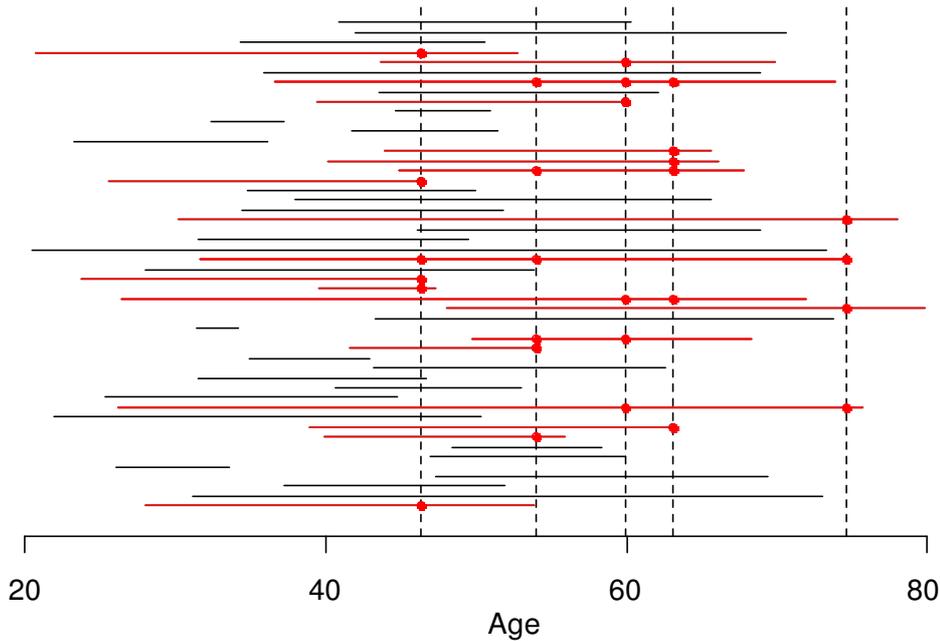


Figure 11 : Représentation schématique du suivi des individus d'une cohorte et des données issues d'échantillonnage selon l'échantillonnage en densité d'incidence.

L'augmentation du nombre d'observations au sein des ensembles à risque des données cas-témoins présente l'avantage de diminuer la proportion de données manquantes et donc d'augmenter la précision des estimateurs associés aux expositions, en termes de biais et de puissance statistique. De plus, cela limite la réduction d'efficacité concernant l'estimation des coefficients associés aux facteurs de risque de MAC recueillis que peut causer l'analyse des données de contre-appariement [151]. Néanmoins, cette opération induit un biais dans les analyses car les observations de la sous-cohorte CTN n'ont pas été sélectionnées au hasard et résultent d'un processus de sélection complexe. La pondération définie au point précédent (3.3.2.2.2) n'est plus adaptée car l'appariement sur l'âge atteint et sur la date de naissance sont brisés. Cependant, des méthodes ont été développées au cours des deux dernières décennies, pour corriger ce biais de sélection. La motivation principale pour le développement de ces méthodes était de permettre l'analyse du risque de plusieurs événements. Pour cela, l'appariement de l'échantillonnage d'origine doit être « brisé » afin de pouvoir réattribuer les observations aux ensembles à risques au sein desquels elles auraient pu être sélectionnées [158, 159]. Ces méthodes sont similaires à celles développées dans le cadre d'un schéma d'enquête cas-cohorte.

3.3.2.3.2 *Pondération par l'inverse de la probabilité individuelle d'être toujours sélectionné*

Plusieurs méthodes de pondération ont été proposées afin de prendre en compte les différentes contraintes de sélection pour le calcul des poids d'échantillonnage [158-160]. Ces méthodes reposent sur la probabilité d'être sélectionné qui peut être estimée par différentes approches [158]. La probabilité d'être sélectionné de chaque mineur i , p_i , est estimée à partir de la sous-cohorte délimitée par les critères d'inclusion de l'étude (décrits au chapitre 5) appelée *cohorte restreinte*. La pondération des individus par l'inverse de cette probabilité permet de « reconstituer » la cohorte restreinte. La cohorte hypothétique ainsi obtenue est appelée *pseudo-cohorte* [161]. Deux méthodes ont été prises en compte : la méthode de Samuelsen [160] et la méthode basée sur le modèle additif généralisé [158].

Pondération de Samuelsen

Samuelsen fut l'un des premiers à proposer une pondération pour la réutilisation des individus dans une enquête cas-témoins [160]. Pour cette approche, p_i est égal à 1 pour les k mineurs décédés par MAC de la cohorte restreinte car ils ont tous été inclus dans l'échantillon. L'estimateur de la probabilité d'être toujours sélectionné de chaque mineur i , \hat{p}_i , que Samuelsen propose ressemble à l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{p}_i = 1 - \prod_{j=1}^J \left\{ 1 - \frac{m}{n(t_j) - 1} \right\}^{\delta_j} \quad (45)$$

Avec J le nombre d'individus, δ_j l'indicatrice de censure de l'individu j , m le nombre d'individus sélectionnés au sein de chaque ensemble à risque dans la cohorte restreinte (selon le protocole d'enquête cas-témoins initial) et $n(t_j)$ le nombre d'individus à risque à t_j le délai de survie de l'individu j . L'appariement et le contre-appariement sont considérés par :

$$\hat{p}_i = 1 - \prod_{j=1}^J \left\{ 1 - \frac{m}{n_j(t_j) - 1} 1(i \in R_j) \right\}^{\delta_j} \quad (46)$$

Avec $n_j(t_j)$ le nombre d'individus à risque présents dans l'ensemble à risque de l'individu j dans la cohorte restreinte, R_j (en prenant en compte les critères d'appariement et de contre-appariement), et $1(i \in R_j)$ la fonction indicatrice que l'individu j se trouve dans R_j .

Pondération estimée avec le Modèle Additif Généralisé (MAG)

Comme pour l'approche précédente, p_i est égal à 1 pour les k mineurs décédés par MAC de la cohorte restreinte car ils ont tous été inclus dans l'échantillon. Soit m l'effectif de la cohorte restreinte et s l'effectif de la sous-cohorte CTN. Pour les $s - k$ mineurs sélectionnés parmi les $m - k$ mineurs non-décédés par MAC de la cohorte restreinte, p_i dépend des contraintes appliquées à l'échantillonnage, i.e. l'appariement sur l'âge atteint (principe de l'échantillonnage en densité d'incidence, paragraphe 3.3.2.1) et sur la date de naissance ainsi que le contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon. Par conséquent, la probabilité p_i que le mineur non-décédés par MAC i soit sélectionné dépend de la période où il est à risque (caractérisée par son âge à l'entrée (L_i , qui est l'âge le plus élevé entre l'âge à l'entrée du mineur et son âge atteint le premier janvier 1976) et son âge à la fin du suivi (T_i)), sa date de naissance B_i et son exposition cumulée au radon à la fin du suivi (Z_i). Les probabilités d'être sélectionné des individus non-décédés par MAC sélectionnés ont été estimées à l'aide d'un MAG, considérant la fonction de lien logit à partir des $m - k$ individus non-décédés par MAC de la cohorte restreinte [159] (paragraphe 5.4.1) :

$$p_i = \frac{\exp(\alpha + f_1(L_i) + f_2(T_i) + f_3(B_i) + f_4(Z_i))}{1 + \exp(\alpha + f_1(L_i) + f_2(T_i) + f_3(B_i) + f_4(Z_i))} \quad (47)$$

Avec p_i la probabilité d'être sélectionné de l'individu i , α l'intercept du modèle et f_1 , f_2 , f_3 et f_4 les fonctions splines associées respectivement à l'âge d'entrée, l'âge à la fin du suivi, à la date de naissance et l'exposition cumulée au radon. L'estimation des p_i a été réalisée à l'aide de la fonction `gam()` du package `mgcv` du logiciel R. L'avantage de cette approche est qu'elle permet de s'affranchir de la catégorisation, réalisée pour la sélection des individus, dans l'estimation de la probabilité d'être sélectionné.

L'estimation des paramètres de régression est ensuite réalisée avec la VPP présentée précédemment (expression (42)). Comme cette pondération n'est pas dépendante des ensembles à risque mais des individus, le poids de sélection de l'individu j est $\omega_j = \frac{1}{p_j}$, quel que soit l'ensemble à risque dans lequel il est inclus.

Comparaison de ces deux méthodes

La comparaison de ces deux méthodes, présentée dans l'annexe A, a montré que la méthode employant le MAG apporte des résultats plus proches de ceux obtenus avec la cohorte restreinte que ceux de la méthode de Samuelsen. La limite de la méthode de Samuelsen pour cette étude est

d'estimer la probabilité de sélection des individus à partir des strates d'appariement, sans prendre en compte une possible hétérogénéité au sein de ces strates. La pondération ainsi définie peut introduire une erreur différentielle (voir annexe A), induisant un biais de sélection. La flexibilité de la modélisation employant le MAG permet de s'affranchir de cette limite en se basant sur la distribution des valeurs continues d'exposition. De ce fait, les probabilités de sélection ont été estimées à l'aide du MAG au cours de ces travaux.

3.3.3 Conclusions

Contrairement à l'idée reçue, il existe une très grande souplesse d'analyse d'un échantillon recueilli au cours d'une enquête cas-témoins nichée. La fiabilité des résultats dépend dans un premier temps des données recueillies. Le plan d'échantillonnage constitue ainsi une étape importante du protocole de l'étude. La recherche bibliographique entreprise au début de la thèse a permis d'élaborer un schéma basé sur les méthodes standards et employant le contre-appariement, rarement employé dans les enquêtes cas-témoins nichées malgré ses avantages. Son faible succès vient de deux raisons principales : 1) il est nécessaire d'avoir une information a priori sur la variable d'intérêt (ou une variable lui étant corrélée), ce qui n'est pas toujours le cas; 2) la complexité de sa mise en œuvre et de la méthode de correction par rapport au schéma standard. L'étude des limites de ces schémas a permis d'améliorer encore la fiabilité des analyses. La modification de la structure des données et la correction adaptée ont permis d'utiliser toute l'information recueillie, mais également celle disponible au sein de la cohorte entière. Cette information supplémentaire a permis de diminuer le biais de sélection et la perte de puissance statistique induite par la réduction d'effectif. Grâce à ces améliorations, les conclusions de l'étude réalisée sont basées sur des résultats plus précis que ceux qui auraient été obtenus avec la méthode standard.

Chapitre 4. Analyse de la mortalité par cancer du rein

Suite à la mise en évidence d'un excès de mortalité par cancer du rein au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium [3], la question de l'association entre les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants et le cancer du rein se pose. Cette partie du travail de thèse avait pour objectif d'évaluer la relation exposition-risque au sein de la cohorte française, mais également au sein de la cohorte allemande des mineurs d'uranium dont la taille importante a permis d'avoir des estimations plus précises. Ce travail a fait l'objet d'une publication au sein de la revue *Radiation and Environmental Biophysics* et de présentations orales aux congrès de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF), de la société Européenne de Recherche sur le Rayonnement (European Radiation Research (ERR) society) et de la Société Française de RadioProtection (SFRP).

4.1 Introduction

4.1.1 Exposition aux rayonnements ionisants et cancer du rein

Jusqu'à maintenant, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le risque de décès par cancer du rein et l'exposition aux rayonnements ionisants. Quelques études ont pu mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du rein avec une exposition aiguë externe chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki [23] et chez des patients ayant subi une radiothérapie [162, 163], c'est à dire au sein de populations ayant pu recevoir des doses modérées à élevées. Cependant, l'étude de l'effet d'une exposition externe chronique à faible dose, étudiée en particulier chez les travailleurs du nucléaire [164-166] n'a révélée aucune association, à l'exception d'une étude chez les travailleurs américains du nucléaire de l'entreprise Mallinckrodt Chemical Works à St Louis, Missouri ayant mis en évidence un excès de risque relatif associé à l'exposition externe aux rayonnements gamma de 10,5 par Sv (intervalle de confiance à 90% [0,6; 57,4]) [166].

La question de l'effet de l'exposition interne à l'uranium sur le rein se pose également. En effet, du fait de leur rôle de filtration, les reins constituent un point de passage obligatoire pour l'excrétion de l'uranium absorbé par contamination interne. L'uranium est par ailleurs connu pour son tropisme rénal du fait de ses propriétés physico-chimique. Ainsi les reins sont considérés comme

le principal organe cible de l'uranium [4]. Il posséderait une néphrotoxicité chimique mise en évidence au cours de plusieurs études expérimentales conduites chez l'animal suite à une exposition aiguë à l'uranium naturel par contamination interne (inhalation, eau de boisson), même pour des doses de niveau environnemental [167, 168]. Certaines expériences portant spécifiquement sur l'effet d'une exposition chronique à l'uranium ont également rapporté une néphrotoxicité chimique chez le rat [169, 170], mais cette observation n'est pas retrouvée systématiquement [171]. Les études menées chez l'Homme concernent principalement l'effet de l'exposition à de faibles concentrations d'uranium. Même si une concentration urinaire en uranium supérieure à la normale est systématiquement observée (même plusieurs années après l'exposition), les résultats concernant l'altération de certains marqueurs de la fonction rénale varient selon les études [167].

Au-delà de l'aspect de la toxicité chimique de l'uranium, la question de la néphrotoxicité radiologique de l'uranium et des autres rayonnements ionisants se pose également. En effet, plusieurs expérimentations ont pu montrer la présence d'un excès de mortalité par cancer du rein chez des rats exposés au radon [172, 173]. Des estimations chez l'Homme de la dose reçue par les organes suite à l'exposition au radon indiquent que le rein est l'organe recevant la plus forte dose après l'appareil respiratoire [88, 89]. Une étude cas-cohorte a été menée chez des finlandais exposés à l'uranium naturel, au radium et au radon par l'eau de boisson [174], mais aucune association entre risque d'occurrence de cancer du rein et l'activité des radionucléides contenus dans l'eau de boisson n'a pu être mise en évidence.

Chez les mineurs d'uranium, l'analyse de la relation entre l'exposition au radon et le risque de cancer du rein n'a été, à notre connaissance, étudiée que dans deux cohortes. Une étude menée chez les mineurs tchèques n'a pas révélé de résultat significatif [90]. L'observation d'un excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium français a fait l'objet d'analyses préliminaires sur la précédente période de suivi qui n'avaient également pas révélé de relation significative entre le risque de mortalité par cancer du rein et l'exposition au radon [3, 87]. Ce résultat était conforté par l'absence de relation significative entre le décès par cancer du rein et l'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium [87]. Ces résultats sont à modérer par la puissance statistique limitée des analyses réalisées qui est insuffisante pour mettre en évidence un effet de faible amplitude.

4.1.2 Objectifs de ce travail de thèse

Les objectifs de cet axe sont de vérifier si l'excès de mortalité par cancer du rein précédemment observé persiste dans la cohorte française et si l'absence de relation entre le risque de décès par cancer du rein et l'exposition au radon persiste suite à la récente extension du suivi de la cohorte française des mineurs d'uranium où de nouveaux cas de décès par cancer du rein ont été répertoriés. De plus, une collaboration avec les chercheurs de l'office fédéral allemand de la radioprotection (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ou Federal Office for Radiation Protection) a été mise en place afin de pouvoir exploiter les données de la cohorte des mineurs allemands de la Wismut au cours de cette étude. Cette démarche a été entreprise afin d'améliorer la précision pour les analyses réalisées au cours de ces travaux, assurée par la grande taille de la cohorte de la Wismut (dix fois plus importante que celle de la cohorte française). Dans un premier temps, pour chaque cohorte, la mortalité par cancer du rein a été comparée à celle de la population générale à l'aide du ratio de mortalité standardisé (paragraphe 3.1.1). Puis l'influence de l'exposition au radon, aux rayonnements gamma, aux poussières d'uranium, mais également de la dose reçue par le rein sur le risque de décès par cancer du rein a été évaluée en employant les méthodes d'analyse de survie. Par rapport aux analyses réalisées habituellement au cours des études du domaine de l'épidémiologie des rayonnements ionisants, cette étude a pris en compte l'existence de risques concurrents à celui de cancer du rein. Les méthodologies présentées dans la section 3.2 ont été employées afin de mesurer l'effet de l'exposition sur deux types de réponse : le risque instantané de décéder d'un cancer du rein (appelé risque cause-spécifique) et la probabilité de décéder d'un cancer du rein (associé au risque de sous-distribution). Ce type d'analyse étant encore peu fréquent, un complément d'explication pour l'interprétation de ces quantités (par rapport à celles exposées au paragraphe 3.2.6) sera apporté au cours de la discussion.

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Populations d'étude

4.2.1.1 La cohorte française des mineurs d'uranium

Les analyses ont été réalisées au sein de la cohorte entière décrite au paragraphe 2.2.3.1. Les expositions aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium n'étant pas disponibles pour

l'ensemble de mineurs de la cohorte entière, les analyses ont également été conduites au sein de la cohorte post-55, décrite au paragraphe 2.2.3.2.

4.2.1.2 La cohorte allemande des mineurs d'uranium

Une collaboration internationale a été mise en place entre l'IRSN et BfS en 2011 dans le but d'analyser le risque de décès par cancer du rein chez les mineurs d'uranium. Ce paragraphe est consacré spécifiquement à la cohorte allemande des mineurs d'uranium mise à notre disposition pour la réalisation de ces travaux.

4.2.1.2.1 Historique

Suite à la fin de la seconde guerre mondiale, l'union soviétique, au travers de la corporation dénommée WISMUT, ré-ouvrit de nombreuses mines d'argent situées dans le sud-est de l'Allemagne (land de la Saxe) afin de lancer une collecte d'uranium de grande envergure pour la constitution de son stock d'armes nucléaires [9]. L'exploitation de l'uranium fut rapidement étendue à la région voisine (actuel land de Thuringe) à partir de 1955. De 1946 à 1955, les mineurs étaient soumis à de mauvaises conditions de travail avec peu de protection. A partir de 1955, les systèmes de radioprotection commencèrent à apparaître avec l'introduction de la ventilation forcée et du forage humide. C'est notamment à partir de cette date que les mesures de concentration de radon de l'atmosphère des mines furent réalisées. Ces systèmes évoluèrent jusqu'à atteindre les standards internationaux en 1970. En 1990, après la réunification de l'Allemagne, l'exploitation des mines fut abandonnée. Il a été estimé que plus de 400 000 mineurs auraient travaillé pour la WISMUT.

Incluant 58 986 individus, la cohorte de la Wismut est actuellement la plus grande cohorte de mineurs d'uranium dans le monde.

4.2.1.2.2 Données d'exposition

La concentration de radon a été mesurée à partir de 1955 et les expositions aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium ont été mesurées à partir de 1967. Les expositions précédant ces dates ont été reconstituées à partir de la première mesure disponible en prenant en compte différents facteurs comme la ventilation forcée, la taille des galeries ou la teneur en uranium [175]. Une Matrice Emploi-Exposition (MEE) a été développée afin de reconstituer l'exposition individuelle annuelle de chaque mineur à partir des mesures dans les mines de la WISMUT selon

l'année calendaire d'emploi (1946-1989), le lieu de travail (mine souterraine, mine ouverte, surface, usine de broyage) et le type d'emploi [9, 176].

4.2.2 Définition de la mortalité par cancer du rein et des évènements concurrents

Le décès par cancer du rein est défini par la mortalité par cancer du rein (code CIM 10: C64), du bassinnet (C65), des uretères (C66) et tout autre organe du système urinaire à l'exception de la vessie (C68), tous regroupés sous le code 189 de la version 8 et 9 de la CIM.

Les évènements concurrents sont définis par l'ensemble des causes de décès (y compris les causes inconnues) en dehors du décès par cancer du rein défini précédemment.

4.2.3 Expositions et doses au rein

La mesure de l'exposition individuelle au radon (en WLM), aux rayonnements gamma (en mSv) et aux Radionucléides à Vie Longue (RVL) provenant des poussières d'uranium (en kBqh.m⁻³) a été décrite au paragraphe 2.2.2.3 pour la cohorte française et au paragraphe 4.2.1.2.2 pour la cohorte allemande. La dose équivalente au rein, exprimée en mSv, a été estimée à partir des trois expositions à l'aide du logiciel AlphaMiner [88, 177], développé dans le cadre du projet collaboratif européen Alpha-Risk [178]. Cette dose au rein peut être décomposée en une dose apportée par le rayonnement alpha, due à l'exposition aux poussières d'uranium, au radon et ses descendants à vie courte, et une dose apportée par le rayonnement non-alpha, principalement issue de l'exposition aux rayonnements gamma. L'absence de mesure de l'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium avant 1956 ne permet pas d'estimer la dose au rein dans la cohorte française entière. Ainsi, les doses totale, alpha et non-alpha n'ont été estimées que pour la cohorte post-55 et la cohorte allemande.

4.2.4 Méthodes d'analyse

4.2.4.1 Ratio de mortalité standardisé

La table de contingence pour l'estimation du SMR a été construite avec le logiciel R en considérant 16 catégories d'âge atteint (<15, [15; 20[, [20; 25[, ..., [80; 85[, ≥85 ans) et une catégorisation de l'année calendaire annuelle. Le nombre attendu de décès par cancer du rein a été calculé à partir des populations de référence de chaque cohorte (cohorte française : population

nationale masculine française; cohorte allemande : population masculine des länder de Saxe et Thuringe). Les données concernant les taux de référence pour la cohorte allemande sont manquantes pour les années 1968, 1969, 1970 et 1979 ainsi que pour les catégories d'âges supérieures à 75 ans entre 1970 et 1979. Aucun traitement des données manquantes n'a été considéré lors de l'estimation du SMR. Les observations associées à ces années ont donc été supprimées de l'analyse. Neuf décès par cancer du rein se sont produits au cours des années où le taux de référence manquait. Les taux de mortalité standardisés estimés dans la cohorte allemande sont basés sur 165 décès par cancer du rein.

Le SMR a été estimé sous l'hypothèse que le nombre de décès par cancer du rein observé est distribué selon une loi de Poisson. Les estimations présentées au sein de l'article publié [179] étaient basées sur la méthode standard, employant l'approximation de Byar pour le calcul de l'intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$ du SMR^*_{Byar}) et en tenant compte de la correction du biais potentiellement induit par la présence de certaines causes de décès non-définies (3.1.3.2) [120]. Les résultats ne prenant pas en compte cette correction sont également présentés dans ce mémoire. D'autres intervalles de confiance du SMR ont été calculés selon d'autres méthodes. Tout d'abord, l'intervalle de confiance exact a été calculé (3.1.2.1). Ensuite, ces résultats ont été complétés par une analyse employant le modèle quasi-Poisson permettant de corriger l'écart à l'hypothèse d'équi-dispersion (3.1.3.1). Avant de valider les résultats de cette approche, il est nécessaire de vérifier que nous sommes bien dans un cadre asymptotique. Une étape intermédiaire a donc été de comparer l'intervalle de confiance exact avec celui calculé selon l'approximation asymptotique. Ainsi, l'ensemble des intervalles de confiance à 95% pour les estimations du SMR calculés avec la méthode exacte ($IC_{95\%}$ du SMR_{exact}), l'approximation de Byar ($IC_{95\%}$ du SMR_{Byar}), la méthode asymptotique ($IC_{95\%}$ du $SMR_{Asymptotique}$) et le modèle quasi-Poisson ($IC_{95\%}$ du $SMR_{quasi-Poisson}$) sont présentés dans ce mémoire.

4.2.4.2 Analyse de survie

En présence de risques concurrents (autres causes de décès), l'estimation du risque cause spécifique (équivalente à l'analyse du risque classique) n'est plus interprétable en termes de probabilité de décès par cancer du rein (paragraphe 3.2.4.1). Deux approches ont été menées afin d'avoir deux points de vue complémentaires sur l'effet de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. L'étude du risque cause-spécifique (risque instantané) apporte des estimations

similaires à celle du risque classique, mais ne représente que l'effet direct de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. L'interprétation doit tenir compte de l'effet de l'exposition sur les risques concurrents (effet indirect sur la probabilité de décès par cancer du rein). L'étude du risque de sous-distribution permet d'avoir une mesure globale de l'effet de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein, mais son interprétation est parfois complexe. Ces deux aspects sont présentés au paragraphe 3.2.6 et seront illustrés pour cette application au cours de la discussion.

Le modèle de Cox (3.2.3.2) [128, 129] et le modèle de Fine & Gray (3.2.4.3) [135] ont été employés afin d'évaluer l'association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et respectivement le risque cause-spécifique (CSHR) et le risque de sous-distribution (SHR) de décès par cancer du rein. Afin d'éviter tout problème de multicollinéarité du fait de la corrélation entre les trois expositions (radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium) induite par la co-exposition dans les mines, des analyses indépendantes ont été réalisées pour chacune de ces expositions. Une autre méthode pour éviter ce problème est de considérer la dose au rein, résumant l'énergie déposée par ces trois expositions. De façon similaire aux expositions, l'effet sur le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein de la dose équivalente alpha, la dose non-alpha et de la dose totale a été évalué de façon indépendante pour chacune des doses du fait de la corrélation induite par la construction de ces doses. La dose équivalente n'a pas été estimée après le décès (par cancer du rein ou autre cause), son effet sur le risque de sous-distribution (SHR) n'a pas été mesuré. Il est à noter qu'elle aurait néanmoins pu être extrapolée après le décès selon les mêmes hypothèses que celles considérées après la fin d'emploi. L'association entre le risque de sous-distribution de décès par cancer du rein et la dose équivalente au rein n'a également pas été estimée pour les mêmes raisons. Afin de prendre en compte un temps de latence entre l'exposition et l'observation du décès, un lag de l'exposition de 10 ans a été considéré. Une analyse de sensibilité de ce seuil a été réalisée en testant plusieurs valeurs de lag pour l'exposition (de 0 à 25 ans). Les modèles de Cox et Fine & Gray ont été ajustés sur l'année de naissance et l'âge atteint a été considéré comme échelle de temps. Les paramètres des modèles ont été estimés avec la fonction `coxph()` du package `survival` de R [131]. La vérification des hypothèses des modèles employés a été réalisée selon le protocole évoqué aux paragraphes 3.2.3.2 et 3.2.4.3.

4.3 Résultats

4.3.1 Résultats descriptifs

Les caractéristiques des trois populations étudiées sont présentées dans le Tableau 8. L'effectif de la cohorte allemande est le plus important avec un total de 58 986 mineurs. Le nombre de décès par cancer du rein représente moins de 1% des effectifs avec 24 cas au sein de la cohorte française, 11 au sein de la cohorte post-55 et 174 au sein de la cohorte allemande. Relativement au nombre de cancers du rein, le nombre d'évènements concurrents est important, représentant 38% des effectifs de la cohorte française entière, 25% de ceux de la cohorte post-55 et 35% de ceux de la cohorte allemande. La proportion de causes de décès manquantes est de 3,0% (n=59) au sein de la cohorte française, 2,3% (n=20) au sein de la cohorte post-55 et de 6,4% (n=1332) chez les mineurs allemands. La proportion de mineurs encore vivants à la fin du suivi est de 62% de la cohorte française, 74% de la cohorte post-55 et 65% de la cohorte allemande. Le nombre d'individus perdus de vue représente 5% des effectifs de la cohorte allemande et moins de 1% de ceux de la cohorte française et la cohorte post-55.

Le suivi médian individuel est de plus de 30 ans pour les trois cohortes et un âge médian à la fin du suivi de près de 60 ans. L'âge maximal de la cohorte française est de 85 ans du fait de la censure administrative appliquée au suivi des mineurs français. Cette censure n'est cependant pas appliquée au suivi des mineurs allemands dont l'âge maximal atteint est de 103,2 ans.

Tableau 8 : Caractéristiques de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande

Caractéristiques	Cohorte française	Cohorte post-55	Cohorte allemande
Période de suivi, n	1946-2007	1956-2007	1946-2003
Effectifs, n	5 086	3 377	58 986
Décès par cancer du rein, n	24	11	174
Evènement concurrents, n	1 911	860	20 726
Vivants à la fin du suivi, n	3 151	2 506	38 066
Perdus de vue, n	40	20	2 704
Vivants certains, n	3 111	2 486	35 362
Durée médiane de suivi en années (min; max)	40,8 (0,1; 61,0)	30,0 (0,1; 51,0)	34,8 (0,5; 58,1)
Âge médian à la fin du suivi en années (min; max)	63,2 (19,5; 85,0)	58,6 (19,5; 85,0)	60,4 (15,3; 103,2)
Age médian des individus vivants à la fin du suivi (min; max)	60,5 (19,5; 85,0)	57,7 (19,5; 85,0)	55,4 (15,3; 99,2)

Les caractéristiques des différentes expositions aux rayonnements ionisants et des doses associées au sein des trois populations étudiées, incluant les individus non-exposés, sont présentées dans le

Tableau 9. Les valeurs médianes indiquent que les distributions des différents types d'expositions et doses sont très resserrées vers la gauche.

Chez les mineurs français, la dose totale équivalente est majoritairement composée de la dose non-alpha qui correspond principalement à l'exposition aux rayonnements gamma, dont la médiane est plus élevée que chez les mineurs allemands, malgré une valeur maximale inférieure.

Chez les mineurs allemands, la contribution de la dose alpha est plus importante qu'au sein de la cohorte post-55. Ceci peut être expliqué par le fait que les expositions au radon et aux poussières d'uranium, émetteurs de rayonnement alpha, sont plus élevées chez les mineurs allemands que chez les mineurs de la cohorte post-55, proportionnellement à l'exposition aux rayonnements gamma.

Tableau 9 : Expositions et doses équivalentes au rein au sein de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande

	Cohorte française médiane (min; max; proportion de mineurs exposés)	Cohorte post-55 médiane (min; max; proportion de mineurs exposés)	Cohorte allemande médiane (min; max; proportion de mineurs exposés)
Expositions cumulées			
Radon (WLM ^a)	6,2 (0; 960,1; 81%)	4,7 (0; 128,4; 86%)	18,4 (0; 3224,5; 86%)
Gamma (mSv)	-	24,5 (0; 470,1; 96%)	11,0 (0; 908,6; 86%)
RVL ^b (kBq h m ⁻³)	-	0,9 (0; 10,4; 81%)	0,6 (0; 132,2; 86%)
Doses au rein équivalentes cumulées			
Dose alpha (mSv)	-	2,4 (0; 50,1; 87%)	10,5 (0; 2586,5; 86%)
Dose non-alpha (mSv)	-	24,5 (0; 470,1; 97%)	11,2 (0; 883,3; 86%)
Dose totale (mSv)	-	26,7 (0; 497,8; 97%)	34,4 (0; 2904,9; 86%)

^aWLM : Working Level Months

^bRVL : Radionucléides à Vie Longue provenant des poussières d'uranium

4.3.2 Analyse de la mortalité par cancer du rein

Le Tableau 10 présente les estimations du SMR selon les différentes méthodes évoquées pour les cohortes française totale, post-55 et allemande. Quelle que soit la méthode utilisée, on observe un excès de mortalité par cancer du rein élevé chez les mineurs français ($SMR > 1,5$) et un déficit ($SMR < 1$) chez les mineurs allemands. Des résultats similaires sont observés pour la méthode exacte (SMR_{exact}) et l'approximation de Byar (SMR_{Byar}) pour le calcul de l'intervalle de confiance. On observe que seul le SMR de la cohorte française totale est statistiquement plus grand que 1 ($SMR_{exact} = 1,62 [1,04; 2,41]$). La méthode de correction des causes de données manquantes augmente systématiquement la valeur du SMR. Seul l'excès de mortalité par cancer du rein au sein de la cohorte française totale reste à la limite de la significativité ($SMR^*_{exact} = 1,67 [0,99;$

2,62]). Une légère différence par rapport aux résultats de l'article [179] est observée du fait de l'amélioration de la précision de la répartition des personnes-années au sein des classes de la fonction employée pour l'élaboration de la table de contingence.

Cependant, pour les trois cohortes, le calcul du paramètre de dispersion suggère l'existence d'une sous-dispersion ($\varphi_{\text{cohorte française}} = 0,50$; $\varphi_{\text{cohorte post55}} = 0,46$; $\varphi_{\text{cohorte allemande}} = 0,64$). L'intervalle de confiance obtenu avec la méthode asymptotique ($\text{SMR}_{\text{Asymptotique}}$) n'est équivalent à la méthode exacte ($\text{SMR}_{\text{exact}}$) que pour la cohorte allemande. L'approximation asymptotique, et donc l'approche par le modèle quasi-Poisson, ne peuvent donc être validées que chez les mineurs allemands. Avec cette approche, le SMR de la cohorte allemande est statistiquement plus petit que 1 ($\text{SMR}_{\text{quasi-Poisson}} = 0,89 [0,78; 0,99]$).

Tableau 10 : Standardized Mortality Ratio (SMR) et son intervalle de confiance à 95% (95%IC) estimé selon différentes méthodes au sein de la cohorte française totale, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande

	Cohorte française	Cohorte post-55	Cohorte allemande
Période calendaire	1946-2007	1956-2007	1960-2003
Nombre de décès par cancer du rein	24	11	165 ^a
$\text{SMR}_{\text{exact}}$	1,62 [1,04; 2,41]	1,51 [0,76; 2,71]	0,89 [0,76; 1,03]
SMR_{Byar}	1,62 [1,04; 2,41]	1,51 [0,75; 2,71]	0,89 [0,76; 1,03]
$\text{SMR}_{\text{Asymptotique}}$	1,62 [0,97; 2,26]	1,51 [0,62; 2,41]	0,89 [0,75; 1,02]
$\text{SMR}_{\text{quasi-Poisson}}$	1,62 [1,16; 2,08]	1,51 [0,90; 2,12]	0,89 [0,78; 0,99]
$\text{SMR}^*_{\text{exact}}$	1,67 [0,99; 2,62]	1,55 [0,68; 2,98]	0,94 [0,82; 1,12]
$\text{SMR}^*_{\text{Byar}}$	1,67 [0,99; 2,62]	1,55 [0,68; 2,98]	0,94 [0,82; 1,12]

SMR : Ratio de Mortalité Standardisé

SMR* : Ratio de Mortalité Standardisé corrigé

^a : Les 9 cas manquants se sont produits au cours des années où le taux de référence manquaient. Ils n'ont donc pas été pris en compte dans l'analyse

La Figure 12 présente l'évolution de l'estimation du SMR au fil des années calendaires, sans prise en compte de la correction pour les causes de décès manquantes. Le trait plein représente l'estimation du SMR et les traits en pointillés délimitent son intervalle de confiance ($\alpha=5\%$) estimé à l'aide de la méthode exacte et de l'approximation de Byar. L'interruption de la courbe pour la cohorte allemande correspond aux années où le taux de mortalité de la population de référence est indisponible. L'échelle d'année calendaire représentée commence l'année du premier cas de décès par cancer du rein déclaré au sein de chaque population (car avant, aucun cas n'est observé et le SMR estimé vaut 0).

Pour la cohorte française totale (Figure 12A), une augmentation importante de l'estimation du SMR au début des années 80 est observée, puis des oscillations autour de 2 jusqu'à la fin des années 90, pour finalement amorcer une diminution vers sa valeur actuelle. L'évolution de

l'estimation du SMR de la cohorte post-55 (Figure 12B) présente une augmentation jusqu'en 1995, puis une diminution progressive vers sa valeur actuelle. On peut noter que les variations annuelles sont plus importantes que dans le cas de la cohorte entière. Chez les mineurs allemands, un déficit de mortalité par cancer du rein est retrouvé dès les premières années et la valeur du SMR se rapproche de 1 avec l'année calendaire (Figure 12C).

Au-delà de la dynamique de l'estimation ponctuelle du SMR, on observe une diminution de son intervalle de temps avec l'augmentation du suivi. On peut noter que l'excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs français est statistiquement significatif depuis 1995. Pour la cohorte post-55, le résultat était significatif lors du pic en 1995, mais s'en éloigne avec l'actualisation du suivi. Chez les mineurs allemands, le résultat est à la limite de la significativité depuis le début des années 90.

Pour conclure, un excès de mortalité par cancer du rein est observé au sein de la cohorte française alors qu'un déficit de mortalité est observé chez les mineurs allemands quelles que soient les méthodes d'estimation du SMR utilisées. Seul l'excès au sein de la cohorte française totale est statistiquement significatif avec la méthode standard. Cet excès est également le seul mis en avant lorsque les causes de décès manquantes sont prises en compte. Le faible nombre de cas au sein de la cohorte française ne permet pas d'obtenir des résultats fiables avec le modèle quasi-Poisson. Ceci n'est pas le cas de la cohorte allemande, répertoriant 165 décès, pour laquelle cette méthode permet de mettre en évidence la présence d'une sous-dispersion et un SMR statistiquement inférieur à 1.

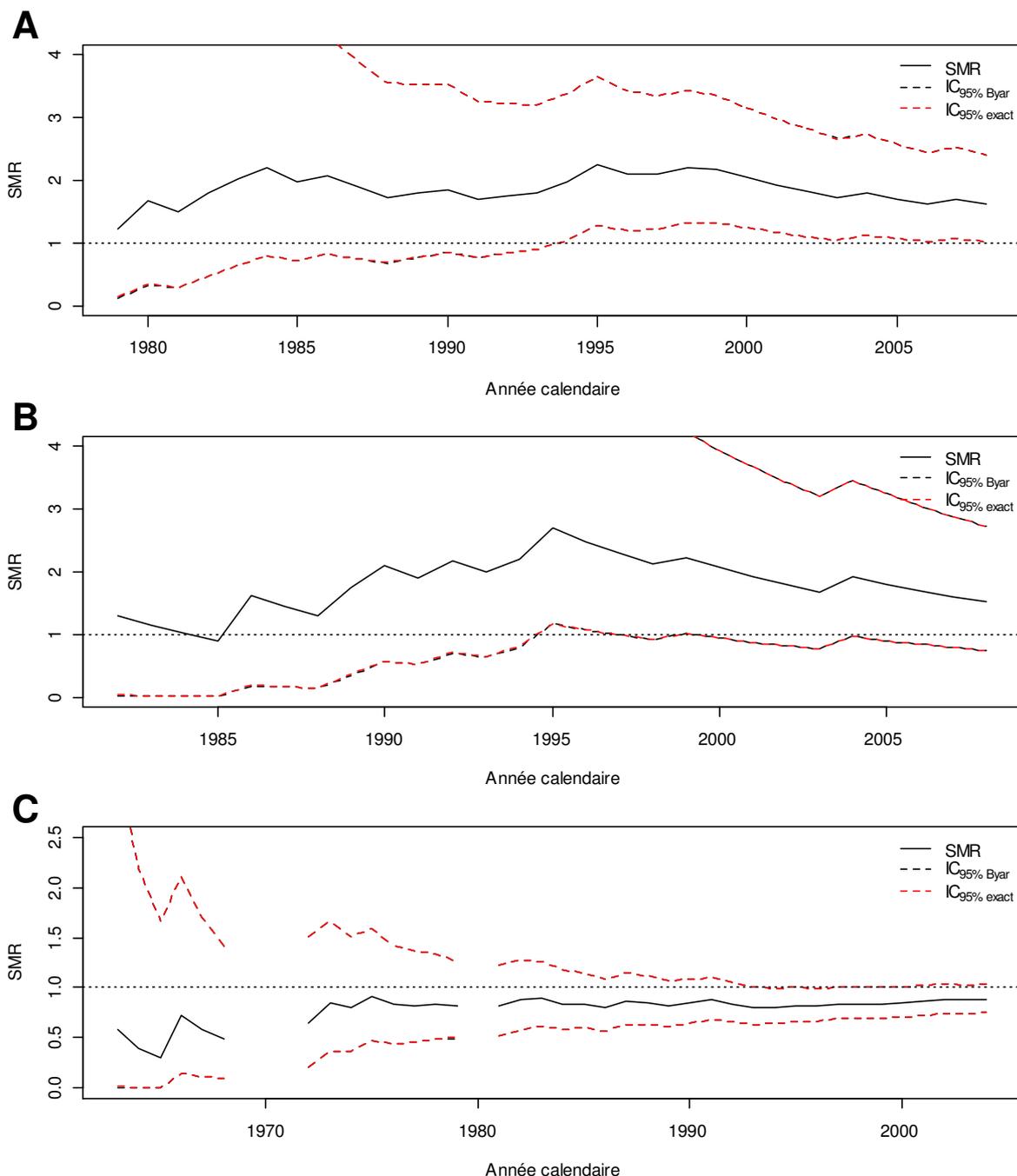


Figure 12 : Variation du Standardized Mortality Ratio (SMR) en fonction de la période de suivi au sein de la cohorte française totale (A), la cohorte post-55 (B) et la cohorte allemande (C).

4.3.3 Expositions et risque de décès par cancer du rein

Quelles que soient la population et l'exposition professionnelle étudiée aucune association statistiquement significative ne peut être mise en évidence entre l'exposition et le risque cause-spécifique ($CSHR_1$) de décès par cancer du rein (cause 1), ni avec son risque de sous-distribution

(SHR₁). Le Tableau 11 présente les résultats obtenus en considérant un lag de l'exposition de 10 ans pour les trois populations étudiées.

Tableau 11 : Mesure de l'association entre chaque exposition cumulée et chaque dose au rein avec le risque cause-spécifique (CSHR) et le risque de sous-distribution (SHR) de décès par cancer du rein au sein de la cohorte française, de la cohorte post-55 et de la cohorte allemande, considérant un lag de 10 ans

Cohorte		CSHR ₁ [95% IC]	SHR ₁ [95% IC]
Cohorte française (1947-2007)	Exposition cumulée au Radon (/100 WLM ^a)	1,209 [0,807; 1,812]	1,181 [0,809; 1,724]
Cohorte post-55 (1957-2007)	Expositions cumulées		
	Radon (/100 WLM ^a)	0,805 [0,074; 8,746]	0,823 [0,076; 8,935]
	Gamma (/100 mSv)	0,908 [0,400; 2,060]	0,923 [0,407; 2,092]
	RVL ^b (/kBqh.m ⁻³)	0,888 [0,554; 1,423]	0,894 [0,558; 1,432]
	Doses au rein équivalentes cumulées		
	Dose alpha (/100 mSv)	0,631 [0,001; 447,158]	-
	Dose non-alpha (/100 mSv)	0,990 [0,913; 1,075]	-
	Dose totale (/100 mSv)	0,955 [0,495; 1,841]	-
Cohorte allemande (1946-2003)	Expositions cumulées		
	Radon (/100 WLM ^a)	1,023 [0,993; 1,053]	1,012 [0,983; 1,042]
	Gamma (/100 mSv)	1,057 [0,884; 1,264]	1,061 [0,884; 1,274]
	RVL ^b (/kBqh.m ⁻³)	1,009 [0,991; 1,027]	1,008 [0,989; 1,027]
	Doses au rein équivalentes cumulées		
	Dose alpha (/100 mSv)	1,028 [0,984; 1,074]	-
	Dose non-alpha (/100 mSv)	1,061 [0,883; 1,275]	-
	Dose totale (/100 mSv)	1,024 [0,985; 1,065]	-

^aWLM : Working Level Months

^bRVL : Radionucléides à Vie Longue provenant des poussières d'uranium

Une augmentation non-statistiquement significative du risque cause-spécifique de décès par cancer du rein avec l'exposition aux différentes sources de rayonnements ionisants et la dose équivalente au rein équivalente est observée au sein de la cohorte française entière (CSHR_{1 radon (/100WLM)}=1,209 [0,807; 1,812]) et de la cohorte allemande (ex : CSHR_{1 radon (/100WLM)}= 1,023 [0,993; 1,053]). Au sein de la cohorte post-55, un CSHR₁ inférieur à 1 est observé pour chaque type d'exposition et de dose. Néanmoins, on peut noter qu'il existe une grande incertitude autour de ces valeurs qui ne permet pas d'interpréter ces estimations ponctuelles de CSHR₁. Les estimations des SHR₁ des différentes expositions sont relativement proches des CSHR₁ (ex: cohorte française : SHR_{1 radon (/100WLM)}= 1,181 [0,809; 1,724]; cohorte post-55 : 0,823 [0,076; 8,935]; cohorte allemande : 1,012 [0,983; 1,042]), suggérant un effet relativement faible de l'exposition sur les risques concurrents au risque de décès par cancer du rein.

La mesure de l'effet des expositions aux différentes sources de rayonnements ionisants sur les risques concurrents révèle une augmentation statistiquement significative du risque cause-spécifique d'occurrence d'évènements concurrents (cause 2) au sein de chaque cohorte (exemple

de l'exposition cumulée au radon : cohorte française : $CSHR_2_{\text{radon}} (/100\text{WLM})=1,105$ [1,044; 1,170]; cohorte post-55 : 1,381 [1,084; 1,760]; cohorte allemande : 1,028 [1,025; 1,031]), mais également de son risque de sous-distribution (cohorte française : $SHR_2_{\text{radon}} (/100\text{WLM})= 1,102$ [1,042; 1,166]; cohorte post-55 : 1,380 [1,085; 1,755]; cohorte allemande : 1,028 [1,025; 1,031]). La faible différence entre les $CSHR_2$ et les SHR_2 est la conséquence du faible risque cause-spécifique de décès par cancer du rein.

L'analyse de sensibilité en fonction de la valeur du lag de l'exposition considéré ne change pas ces conclusions.

4.4 Discussion, conclusions et perspectives de ce travail

Cette étude a permis de conforter l'hypothèse de l'existence d'un excès de mortalité significatif par cancer du rein par rapport à la population nationale au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Un excès est également retrouvé au sein de la cohorte post-55, mais il est non statistiquement significatif. A l'inverse, un déficit de la mortalité par cancer du rein est observé chez les mineurs allemands. Ces résultats sont à modérer par le fait qu'après la correction pour les causes de décès manquantes, seul l'excès de mortalité au sein de la cohorte française reste significatif. Concernant la relation exposition-risque, aucune association statistiquement significative entre les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants et le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein ou sa probabilité d'occurrence au cours du suivi n'a pu être mise en évidence.

4.4.1 Etude de la mortalité par cancer du rein : Ratio de mortalité standardisé

4.4.1.1 Résultats de la méthode standard et littérature actuelle chez les mineurs d'uranium

Les résultats observés lors des études antérieures chez les mineurs d'uranium français [3, 87] sont confirmés après cette extension du suivi en employant la méthode de calcul du SMR similaire (méthode standard) : un excès de décès par cancer du rein est observé au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium ($n=24$; $SMR_{\text{Byar}} = 1,62$, $IC_{95\%} = [1,04; 2,41]$) alors qu'aucune différence statistiquement significative entre la cohorte post-55 et la population nationale ne peut être mise en évidence ($n=11$; 1,51 [0,75; 2,71]). Cependant, ces deux estimations sont inférieures

à celles précédemment observées (respectivement 2,00 [1,22; 3,09] (n=20) et 2,02 [0,92; 3,83] (n=9)). Chez les mineurs allemands, le résultat publié précédemment sur la même période de suivi ($SMR^*_{Byar} = 1,06 [0,91; 1,24]$ [96] (n=165)) est différent de celui obtenu au cours de cette étude ($SMR^*_{Byar} = 0,89 [0,76; 1,03]$) car la définition du cancer du rein de l'étude précédente ne prenait pas en compte le code C68 de la CIM-10 (Tumeur maligne des organes urinaires, autres et non précisés) [96].

Jusqu'à maintenant, peu d'études chez les mineurs d'uranium se sont intéressées à la mortalité par cancer du rein. Le cancer du rein étant une maladie rare et peu létale (taux survie à 5 ans = 69%) [180], peu de cas sont généralement reportés au sein des cohortes professionnelles. Ce faible effectif limite la précision des analyses, et donc réduit la possibilité de mettre en évidence un excès de mortalité significatif. Aucune tendance n'a pu être mise en évidence chez les mineurs d'uranium américains (Nouveau Mexique [54], 2 500 hommes (mineurs et millers), $SMR_{Byar} = 1,14 [0,42; 2,49]$ (n=6), Plateau du Colorado [53], 4 137 mineurs (hommes uniquement) : $0,76 [0,30; 1,56]$ (n=7)).

Dans un souci de comparaison avec les études antérieures, les résultats présentés au cours de ce paragraphe ont été ceux obtenus avec l'approximation de Byar. La méthode exacte est par définition plus précise, mais la différence des résultats obtenus au cours de cette étude avec ces deux méthodes est négligeable.

4.4.1.2 Evolution du SMR en fonction de l'année calendaire

Les estimations du SMR au sein de la cohorte française sont inférieures à celles des études antérieures qui étaient proches de 2 [3, 87]. Cette diminution peut être observée sur la Figure 12. Pour les trois populations étudiées, on observe une convergence du SMR estimé vers 1, et une diminution de son intervalle de confiance, avec l'augmentation du suivi à travers les années calendaires (Figure 12). Les variations importantes de l'estimation du SMR et son large intervalle de confiance observés au cours des premières années est représentatif d'une large fluctuation statistique du fait du faible nombre de décès par cancer du rein. Lorsque la période de suivi est augmentée, le nombre de décès par cancer du rein augmente et l'amplitude de ces fluctuations diminue ainsi que l'incertitude autour de la valeur du SMR estimée. Avec l'extension du suivi, l'estimation du SMR se stabilise.

Chez les mineurs allemands, le SMR semble se stabiliser autour d'une valeur inférieure à 1. Ce déficit de mortalité pourrait s'expliquer par un effet du travailleur sain (paragraphe 3.1.1), souvent retrouvé au sein des cohortes professionnelles. Chez les mineurs français, l'évolution des estimations du SMR suggérerait qu'un excès de mortalité existerait chez les mineurs français par rapport à la population nationale masculine. Cependant, les fluctuations du SMR sont encore importantes (relativement à ce qui est observé chez les mineurs allemands) et ne permettent pas d'avoir de conclusions définitives. Ainsi, l'augmentation du suivi permettra d'augmenter la précision de ces analyses.

4.4.1.3 Correction pour les causes de décès manquantes

L'approche standard ne prend pas en compte le fait que certaines causes de décès sont manquantes. Elle se base donc sur l'hypothèse qu'aucun décès par cancer du rein ne peut être répertorié au sein des causes de décès manquantes. Le SMR obtenu avec cette approche est par conséquent l'estimation du SMR la plus faible que l'on puisse obtenir quelle que soit l'hypothèse faite sur la présence de décès par cancer du rein au sein des causes manquantes. La correction pour les causes de décès manquantes permet de prendre en compte la possibilité de présence de décès par cancer du rein au sein de ces causes manquantes. Ceci induit une augmentation de l'estimation ponctuelle du SMR car le nombre observé est artificiellement augmenté, i.e. le numérateur du ratio de mortalité standardisé, et donc l'estimation du SMR. D'un autre côté, cette méthode augmente de façon non-négligeable la taille de l'intervalle de confiance du SMR du fait de la prise en compte de l'incertitude autour de la probabilité de connaître la cause de décès. Malgré l'augmentation de la valeur du SMR, l'augmentation de la taille de son intervalle de confiance peut modifier les conclusions. Dans le cadre de ces analyses, seul l'excès au sein de la cohorte française totale est encore statistiquement significatif après l'application de cette correction.

Cette correction repose sur l'hypothèse que la disponibilité des causes de décès ne dépend pas de la pathologie. Par exemple, si la cause de décès est manquante car le dossier médical a été perdu, cette hypothèse peut être considérée comme valide. En effet, dans ce cas, la probabilité que le dossier manquant concerne un décès par cancer du rein est la même que pour tous les dossiers non-manquants. Dans l'état actuel de nos connaissances, aucun élément ne permet de remettre en question cette hypothèse. Cette approche peut donc être considérée comme moins biaisée que

l'approche standard. Néanmoins, les résultats obtenus avec cette méthode sont proches de ceux obtenus avec la méthode standard et apportent des conclusions similaires en termes d'excès ou de déficit de mortalité.

4.4.1.4 Correction du phénomène de sous-dispersion

Les résultats de l'analyse à l'aide du ratio de mortalité standardisé dépendent du respect de l'hypothèse d'équidispersion du modèle de Poisson. Le modèle de quasi-Poisson a été utilisé afin d'estimer l'intervalle de confiance du SMR, apportant des résultats complémentaires par rapport à l'article publié [179]. L'estimation du paramètre de dispersion semble indiquer la présence d'une sous-dispersion pour l'ensemble des analyses. Néanmoins, le faible nombre de décès par cancer du rein dans la cohorte française ne nous place pas dans un cadre asymptotique. Les résultats apportés par le modèle quasi-Poisson ne sont donc valides que pour la cohorte allemande et l'intervalle de confiance exact doit être privilégié pour la cohorte française.

La détection et la correction de l'écart à cette hypothèse, à l'aide du modèle de quasi-Poisson, a permis de mettre en évidence un SMR statistiquement inférieur à 1 dans la cohorte allemande ($SMR_{\text{quasi-Poisson}} = 0,89 [0,78; 0,99]$). Cette conclusion est proche de celle obtenue avec la méthode exacte (dont la borne supérieure de l'intervalle de confiance est proche de 1 : $SMR_{\text{exact}} = 0,89 [0,76; 1,03]$). Cette sous-dispersion ($\varphi_{\text{cohorte allemande}} = 0,64$) pourrait indiquer que le nombre de strates considérées est trop important, ne permettant pas d'avoir de strate avec un nombre de cas élevé (avec jusqu'à 4 cas dans une strate pour une moyenne de 0,27). Une sous-dispersion était toujours observée avec la diminution du nombre de strates en considérant des strates d'âges et d'années calendaires de 10 ans ($\varphi_{\text{cohorte allemande}} = 0,75$) malgré le fait que la distribution du nombre de cas observés était plus étendue (avec jusqu'à 27 cas dans une strate pour une moyenne de 4,34 qui laisserai penser qu'une sur-dispersion puisse exister). Néanmoins, 45% des strates ne contenaient aucun cas. Il serait intéressant de vérifier si cette sous-dispersion pourrait être expliquée par un excès de 0. Les modèles à inflation de 0 permettraient de gérer ce problème, mais une réflexion sur les facteurs pouvant influencer cet excès de 0 est requise.

La distribution de Poisson pourrait ne pas être adaptée pour la description de ces données. Dans ce cas, d'autres méthodes pourraient être appliquées pour estimer le SMR afin de prendre en compte cette sous-dispersion. Si de nombreuses solutions ont été proposées pour gérer les problèmes liés

à la surdispersion, la question de la sous-dispersion a été beaucoup moins étudiée. La modélisation du nombre de décès observés par une distribution de probabilité plus souple que celle de Poisson pourrait fournir des résultats plus précis. Une piste intéressante pourrait être le modèle de Conway-Maxwell-Poisson (COM-Poisson) [181] dont les propriétés permettent de gérer la surdispersion et la sous-dispersion.

De nombreuses pistes d'amélioration de l'estimation d'un ratio de mortalité entre deux populations sont donc encore ouvertes.

4.4.2 Analyse du risque de décès par cancer du rein

4.4.2.1 Rayonnements ionisants et risque cause-spécifique de cancer du rein

Jusqu'à aujourd'hui, l'étude du risque de cancer du rein chez les populations exposées aux rayonnements ionisants a été exclusivement basée sur le risque cause-spécifique. L'absence de résultat significatif observés dans cette étude pour ce type d'analyse est en accord avec la littérature actuelle concernant les effets de l'exposition aux rayonnements à faible débit de dose sur le risque cause-spécifique de cancer du rein.

4.4.2.1.1 Exposition externe et cancer du rein

Peu d'études ont mis en évidence un effet de l'exposition externe aux rayonnements ionisants. Deux d'entre elles portaient sur l'étude de l'incidence de second cancer [162] et de décès par cancer [163] des patients ayant subi une radiothérapie dont la dose cumulée reçue (dose moyenne > 2,5 Sv) était plus élevée que celle reçue par les mineurs d'uranium au cours de leur carrière (chez les mineurs allemands : dose équivalente non-alpha cumulée moyenne = 40,2 mSv; dose équivalente totale cumulée moyenne = 193,1 mSv) . Une autre étude menée au sein de la LSS où la dose reçue était plus modérée, a mis en évidence un excès de risque relatif de cancer du rein, principalement influencée par les individus exposés à plus de 1 Sv (Risque Relatif = 2,07; IC_{90%} [1,11; 3,55]) [23]. Ce niveau de dose, reçue sur un très court laps de temps, est supérieur à la dose au rein équivalente cumulée par les mineurs français au cours de toute leur carrière (dose équivalente non-alpha observée maximale = 470,1 mSv; dose équivalente totale observée maximale = 497,8 mSv). Chez les mineurs allemands, la dose reçue par l'exposition externe atteint au maximum 883,3 mSv et peut atteindre 2,9 Sv pour la dose équivalente totale. Néanmoins,

contrairement à celle reçue par les individus de la LSS, cette dose a été cumulée sur plusieurs années dont la dose annuelle maximale observée était de 122,6 mSv et la dose équivalente totale annuelle maximale observée de 312,1 mSv.

Seule l'étude chez les travailleurs du nucléaire américains [166] a pu montrer une association entre une exposition chronique aux rayonnements gamma à faible débit de dose et le risque de décès par cancer du rein ($ERR_{Sv}=10,5$; $IC_{90\%} [0,6; 57,4]$). Cependant, les auteurs n'écartent pas la présence d'un biais de confusion, d'un artéfact statistique - du fait du faible nombre de décès par cancer du rein ($n=8$) - ou encore d'un effet néphrotoxique chimique. De plus, pour cette étude et celle réalisée au sein de la LSS, les résultats sont basés sur des analyses considérant un risque α de 10% différent du seuil de 5% choisi généralement. Ce seuil de 10 % est dit moins conservatif que celui employé dans notre étude ($\alpha=5\%$), car il y a 5% de risque supplémentaires que l'intervalle de confiance ne contienne pas la vraie valeur du coefficient. Il y a donc plus de risque de se tromper en acceptant l'hypothèse de l'existence d'un effet de l'exposition statistiquement significatif. Cependant, les conclusions de ces travaux de thèse ne changent pas en prenant ce seuil de 10%, ni pour les mineurs français (pour la dose équivalente : $CSHR_{1/(100mSv)} = 0,955$ $IC_{90\%} = [0,550; 1,657]$), ni pour les mineurs allemands ($CSHR_{1/(100mSv)} = 1,024$, $IC_{90\%} = [0,991; 1,048]$). Afin d'obtenir des estimations comparables à celles obtenues dans le cadre des études portant sur les débits de dose faible à élevé précédemment citées [23, 166], un modèle de Cox en Excès de Risque Relatif (ERR) a été implémenté sous R. La convergence de l'algorithme de Newton-Raphson (algorithme d'optimisation des paramètres du modèle) n'a pu être obtenue qu'au sein de la cohorte allemande ($ERR_{/100mSv} = 0,018$; $IC_{90\%} = [-0,005; 0,052]$; $IC_{95\%} = [-0,009; 0,060]$). Aucun résultat n'a donc pu être obtenu pour les données de la cohorte française. Cet ERR estimé chez les mineurs allemands n'est statistiquement significatif pour aucun des seuils α choisis. De plus, il est plus faible que celui observé chez les travailleurs du nucléaire américains ($ERR_{/100mSv} = 1,05$; $IC_{90\%} = [0,06; 5,74]$ [166]) et que celui observé au sein de la LSS ($ERR_{/100mSv} = 0,060$; $IC_{90\%} = [0,009; 0,130]$ [23]). L'ERR estimé chez les travailleurs du nucléaire américains est beaucoup plus élevé, mais il existe une grande incertitude du fait qu'il ait été estimé à partir d'un faible nombre de décès par cancer du rein ($n=8$) par rapport à celui de la cohorte allemande ($n=174$). La comparaison de ces ERR issus des différentes études restent cependant limitée puisqu'au-delà des différences d'effectifs, les analyses reposent sur des modes d'exposition différents (exposition

aiguë [23] ou chronique [166]) et sur des évènements différents (incidence [23] ou mortalité [166]).

4.4.2.1.2 Radon et cancer du rein

Une seule étude épidémiologique portant sur le lien entre l'exposition au radon et le risque cause-spécifique de cancer du rein a été réalisée chez les mineurs d'uranium tchèques [90]. Cette étude n'a pas pu mettre en évidence d'association significative. Comme dans le cadre de l'étude réalisée au sein de la LSS [23], cette étude s'est intéressée à l'incidence du cancer du rein, ce qui ne permet pas d'avoir une comparaison aisée. La contribution du radon à la dose équivalente reçue par le rein pourrait être trop faible pour impacter significativement le risque de cancer du rein, ce qui pose la question de l'effet du niveau d'exposition. En effet, les expériences ayant montré un excès de mortalité par cancer du rein chez le rat considéraient une exposition cumulée au cours de quelques mois de plusieurs centaines à plusieurs milliers de WLM [172, 182]. Cette exposition représente une exposition élevée par rapport à l'exposition annuelle des mineurs d'uranium dont un maximum de 375 WLM est observé (Tableau 9) chez les mineurs allemands (90% des expositions annuelles des mineurs allemands < 6 WLM). En termes de dose calculée au rein chez les mineurs d'uranium, le radon et ses descendants à vie courte contribuent de façon majoritaire à la dose alpha. En termes de dose totale équivalente, après prise en compte du facteur de pondération radiologique pour les rayonnements alpha, la dose alpha équivalente représente 30,5% de la dose totale équivalente chez les mineurs allemands et 9,0% chez les mineurs français. En termes de dose absorbée, ces proportions sont beaucoup plus faibles (mineurs français : 0,4%; mineurs allemands : 1,5%). Ainsi, la faible contribution à la dose totale du radon et de ses descendants à vie courte pourrait expliquer l'absence de relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du rein.

4.4.2.1.3 Poussières d'uranium et cancer du rein

Aucune association n'a pu être observée au cours de cette étude entre l'exposition interne à de faibles concentrations de RVL du niveau des expositions professionnelles des mineurs d'uranium. Ce résultat pouvait être attendu car l'uranium naturel n'induit pas une forte toxicité radiologique de par sa faible radioactivité. Sa contribution à la dose au rein est relativement faible par rapport aux autres expositions, n'induisant pas d'effet sur le risque de décès par cancer du rein (ou un

faible effet, non détectable avec la puissance statistique disponible). Si la radiotoxicité induite par une exposition chronique à l'uranium naturel n'est pas associée au risque de décès par cancer du rein, sa néphrotoxicité chimique pourrait induire une insuffisance rénale causant certains troubles physiologiques [167, 168] et ainsi entraîner l'apparition de pathologies extrarénales. Un type de mécanisme similaire commence à être étudié au sein de la LSS, au travers du lien potentiel entre l'insuffisance rénale chronique radio-induite et les maladies de l'appareil circulatoire [26, 183]. De telles augmentations du risque cause-spécifique de décès par d'autres pathologies suite à l'exposition aux rayonnements ionisants pourraient avoir un effet indirect sur la probabilité de décès par cancer du rein. Néanmoins, même si les doses reçues par le rein des mineurs sont du même ordre que celles des individus de la LSS, elles ont été cumulées sur plusieurs années, induisant un débit de dose beaucoup plus faible que celui reçu par les individus de la LSS (ayant reçu cette dose sur un court laps de temps).

Il serait cependant intéressant d'étudier l'effet d'une exposition chronique à de faibles concentrations d'uranium sur le risque de décès par cancer du rein. L'uranium présente une néphrotoxicité chimique, même à des doses environnementales [167, 168], mais qui n'induirait qu'une faible altération des fonctions rénales (généralement réversible [167, 168]) aux faibles niveaux de concentration de poussières auxquels sont exposés les mineurs d'uranium. Aucune association entre la concentration d'uranium et le décès par cancer du rein n'a pu être réalisée au cours de cette étude car aucune concentration urinaire n'était disponible. Néanmoins, les poussières d'uranium inhalées étant filtrées en grande partie par le rein, l'activité des RVL mesurée peut être considérée comme un proxy de la concentration d'uranium au niveau du rein. Par conséquent, l'absence de lien avec l'exposition aux poussières d'uranium pourrait indiquer que le décès par cancer du rein ne serait pas associé à la concentration de l'uranium dans le rein, et ne serait donc pas associée à une néphrotoxicité chimique de l'uranium inhalé. Cette hypothèse ne peut cependant être validée du fait de l'existence de nombreux autres facteurs physiologiques pouvant faire varier la concentration d'uranium dans l'organisme (volume respiratoire, vitesse d'excrétion...).

4.4.2.2 Rayonnements ionisants, risques concurrents et cancer du rein

L'analyse de risque classique est restreinte à l'étude de l'effet direct de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. Or l'exposition peut également influencer le risque des autres événements et, par conséquent, indirectement la probabilité de décès par cancer du rein. Afin d'évaluer l'effet indirect et global de l'exposition sur et la probabilité de décès par cancer du rein au cours du suivi, des analyses complémentaires ont été menées.

4.4.2.2.1 Evènements concurrents

Les événements concurrents sont définis par l'ensemble des autres causes de décès qui, par nature, empêchent les individus de décéder par cancer du rein et diminuent par conséquent sa probabilité d'occurrence. Tout d'abord, l'étude du risque des événements concurrents a été réalisée pour vérifier s'il pouvait être associé avec l'exposition. D'après les $CSHR_2$ (décès par autre cause = événement 2), chacune des trois expositions est associée à une augmentation significative du risque cause-spécifique de décès par autre cause au sein des deux cohortes (pour raison de confidentialité liée à l'exploitation des données allemandes, seuls les résultats numériques concernant l'exposition au radon ont été montrés). Cette association est influencée par l'association bien établie entre l'exposition au radon et le risque cause-spécifique de décès par cancer du poumon. Sous cette hypothèse, la corrélation entre l'exposition au radon et celles aux rayonnements gamma et aux RVL pourrait expliquer ces résultats significatifs pour ces deux expositions. En effet, les précédentes analyses réalisées au sein de la cohorte post-55 avaient mis en évidence une corrélation entre les trois expositions et considérées au cours de ces analyses (radon, rayonnements gamma et RVL) une association significative entre le risque cause-spécifique de décès par cancer du poumon et chacune d'entre elle [87].

Cette relation suggère l'existence d'un effet indirect de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. Comme le risque cause-spécifique de décès par autre cause augmente avec l'exposition, un mineur exposé pourrait avoir une probabilité plus faible de décéder d'un cancer du rein qu'un mineur non-exposé au cours de sa vie, car il aura une probabilité plus forte de décéder d'une autre cause). L'exposition va donc diminuer la probabilité de décès par cancer du rein à chaque instant indirectement au travers des risques concurrents. Comme l'exposition augmente également directement la probabilité de décès par cancer du rein à chaque instant ($CSHR_1 > 1$), son

effet sur la probabilité de décès par cancer du rein au cours du suivi résulte de ces deux effets (direct et indirect) opposés.

4.4.2.2 Décès par cancer du rein

Ainsi, l'analyse du risque de sous-distribution permet d'avoir une mesure associée à l'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein au cours du suivi.

Même si une légère différence est observée entre les estimations ponctuelles de l'effet de l'exposition sur le risque cause-spécifique de décès par cancer du rein ($CSHR_1$) et celui sur son risque de sous-distribution (SHR_1), on observe des tendances similaires (on observe soit une augmentation des deux risques, soit leur diminution), mais aucun de ces résultats n'est significatif.

Une observation qui peut être faite est que le sens de la variation est opposé à celui attendu. Comme le risque cause-spécifique de décès par autre cause augmente avec l'exposition ($CSHR_2 > 1$), l'effet de l'exposition sur le risque de sous-distribution de décès par cancer du rein (associé à la probabilité au cours du suivi) devrait être inférieur à celui sur son risque cause-spécifique ($SHR_1 < CSHR_1$) (paragraphe 3.2.6) [124]. Or, ce résultat n'est pas observé pour la cohorte post-55, ni pour la relation entre l'exposition aux rayonnements gamma chez les mineurs allemands. Néanmoins, ce raisonnement portant sur les valeurs ponctuelles des $CSHR$ et SHR est à pondérer par les larges intervalles de confiance des estimations qui indiquent que la « vraie » valeur du SHR_1 pourrait tout de même être inférieure à celle du $CSHR_1$.

Pour conclure, aucune relation significative entre la probabilité de décès par cancer du rein au cours du suivi et les expositions professionnelles des mineurs aux rayonnements ionisants ne peut être mise en évidence.

4.4.3 Forces et limites de l'étude

Cette étude est la première mesurant l'effet de l'exposition externe (rayonnement gamma), interne (radon et poussières d'uranium), mais également de la dose reçue par le rein chez les mineurs d'uranium. La mesure individuelle de ces expositions (ou leur estimation robuste par la matrice emploi exposition développée pour la cohorte de la Wismut) a permis l'emploi de méthodologies pour l'analyse de données individuelles, connue pour être plus efficaces que celles pour l'analyse de données groupées [184, 185] et permettant d'aborder de nouvelles approches telles que celle des risques concurrents. Les populations étudiées sont caractérisées par une longue période de

suivi (plus de 50 ans) et une faible proportion de perdus de vue et de causes de décès manquantes grâce à la bonne qualité du suivi administratif des individus.

Si une augmentation du risque de décès par cancer du rein était associée avec l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants des mineurs d'uranium, la puissance statistique de cette étude ne permet pas de la mettre en évidence. Une puissance d'au moins 80% est généralement souhaitée pour considérer que l'absence de résultat statistiquement significatif est assez fiable pour rejeter l'hypothèse de l'existence d'un effet de l'exposition. Or, au cours de cette étude, la puissance statistique est insuffisante pour rejeter définitivement cette hypothèse (puissance du test de Wald pour la mise en évidence d'un effet de l'exposition de l'ordre de celui observé au sein de la cohorte allemande, $CSHR_{L_{radon}/100WLM} = 1,023$: cohorte française = 3,0%; cohorte post-55 = 2,6%; cohorte allemande = 32,3%). Cette faible puissance est non seulement expliquée par la taille des cohortes, mais également par les faibles expositions reçues par les mineurs. Néanmoins, ces cohortes sont encore "jeunes" (âge médian < 65 ans), relativement à l'âge médian de décès par cancer du rein (73 ans [186]). De plus, une autre limite majeure de cette étude est l'absence de données concernant l'incidence du cancer du rein. En effet, le pronostic vital du cancer du rein étant bon relativement à d'autres types de cancer (taux survie à 5 ans = 69%), étudier l'incidence de cancer du rein serait plus informatif que d'étudier sa mortalité [180]. Ainsi, la mortalité pourrait ne pas être un indicateur adapté pour l'analyse de l'association entre le cancer du rein et l'exposition aux rayonnements ionisants. Néanmoins, les données d'incidence ne sont pas disponibles du fait de l'absence de registre national concernant l'incidence des cancers en France.

Une autre limite de cette étude est l'absence d'information sur les autres facteurs de risque (obésité, consommation de tabac, d'alcool...) [187, 188]. Ces facteurs permettraient particulièrement d'expliquer qu'un excès de décès par cancer du rein soit observé au sein de la cohorte française en l'absence d'association avec les expositions professionnelles, alors qu'un déficit de la mortalité est observé chez les mineurs allemands. Une analyse détaillée des dossiers médicaux de 15 mineurs décédés par cancer du rein réalisée au cours de travaux précédents n'a pas fourni d'éléments pertinents concernant ces facteurs de risque ou une maladie rénale antérieure [108]. Cependant, cette information se limite au suivi médical professionnel et de nombreux facteurs de risque, tels que l'obésité, ont pu apparaître après la fin d'emploi.

Les difficultés de convergence des modèles permettant d'estimer un Excès de Risque Relatif (ERR) furent des arguments majeurs pour l'utilisation de la forme exponentielle, plus classiquement employée en épidémiologie. Cependant, cette forme ne permet pas de gérer facilement le concept de facteurs modifiants tel qu'il est pris en compte dans les modèles ERR. Ces facteurs modifiants potentiels (débit d'exposition, temps depuis la première/dernière exposition, durée d'exposition,...[64, 189]) n'ont pas été pris en compte au sein de l'analyse du fait de l'absence de procédure standard pour les modèles de Cox et Fine & Gray. D'autres analyses prenant en compte ces facteurs pourraient être menées par la suite, même si les conclusions au sein de la cohorte française ne devraient pas être modifiées du fait de l'incertitude importante autour des estimations.

La présence d'erreurs de mesure est connue pour pouvoir influencer l'estimation de l'association entre le risque et l'exposition [76, 113, 115]. De futures analyses pourraient être réalisées en employant la méthodologie adaptée pour le traitement de ces erreurs de mesure afin de confirmer ou infirmer les résultats de ces travaux.

4.4.4 Conclusions et perspectives

Les analyses précédentes ont pu mettre en évidence un excès de mortalité par cancer du rein au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium par rapport à la population générale sans relation avec l'exposition aux rayonnements ionisants [3, 87]. Les résultats obtenus avec différentes méthodes employées afin d'affiner les estimations du ratio de mortalité standardisé ne font que conforter l'hypothèse de l'existence d'excès de mortalité par cancer du rein au sein de cette cohorte. D'autre part, un déficit de mortalité est mis en évidence chez les mineurs allemands. Cette étude est la première chez les mineurs d'uranium ayant pu considérer la dose au rein pour l'analyse de risque de décès par cancer du rein. La relation entre l'exposition et la probabilité de décès par cancer du rein a été affinée par la prise en compte de l'effet indirect de l'exposition au travers des risques concurrents. Les analyses de risque n'ont révélé aucune relation significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la probabilité de décès par cancer du rein. L'absence de résultat significatif chez les mineurs allemands conforte les résultats retrouvés chez les mineurs français. L'hypothèse de l'existence d'une relation exposition-risque ne peut être définitivement écartée du fait de la puissance statistique limitée. Néanmoins, son effet serait de

faible amplitude. Les différences de mortalité entre les cohortes étudiées et leurs populations de référence pourraient être expliquées par d'autres facteurs de risque de cancer du rein indisponibles pour la réalisation de cette étude. La présence de cet excès important observé chez les mineurs français mérite donc une attention toute particulière.

Jusqu'à aujourd'hui, aucune preuve solide ne permet d'affirmer qu'une relation existe entre le risque de décès par cancer du rein et l'exposition à de faibles débits de dose de rayonnements ionisants. La dose reçue par le rein suite aux expositions professionnelles des mineurs ne semble pas impacter le risque de décès par cancer du rein. Cependant, de nombreuses incertitudes existent encore, notamment sur l'existence d'un excès de mortalité par cancer du rein chez les mineurs d'uranium français qui est mis en évidence depuis plusieurs années et mérite donc une attention toute particulière. L'extension du suivi de ces populations au cours des prochaines années sera essentielle afin de confirmer ou infirmer ces résultats.

Chapitre 5. Analyse de la mortalité par maladie de l'appareil circulatoire

Au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium, une augmentation du risque de décès par maladie cérébrovasculaire associée à l'exposition au radon a été mise en évidence sur la précédente période de suivi [5]. Les facteurs de risque de Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) n'avaient cependant pas été pris en compte dans cette analyse.

Cette partie du travail de thèse s'ancre entièrement dans ce contexte. Elle a pour objectif de préciser la relation exposition-risque au sein de la cohorte française. La force majeure de cette étude par rapport à la littérature actuelle est la prise en compte des facteurs de risque classiques de MAC, recueillis au cours d'une enquête cas-témoins nichée au sein de la cohorte, pour l'analyse de la relation exposition-risque. Cette partie du travail a fait l'objet d'un article actuellement en cours de révision dans la revue *Radiation Research* et de présentations orales aux 23^{ème} et 24^{ème} congrès d'EPICOH (EPIde miology in Occupational Health).

5.1 Introduction

5.1.1 Exposition aux rayonnements ionisants et maladies de l'appareil circulatoire

La relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cancer est étudiée depuis plusieurs décennies [1, 145]. La question de l'association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de MAC se pose depuis près de 20 ans. A fortes doses (>5 Gy), des effets radio-induits déterministes ont clairement été établis à partir d'études réalisées chez les patients recevant une radiothérapie [190-192]. A faibles et moyennes doses, une relation dose-réponse significative entre l'exposition externe ponctuelle reçue par les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki est observée depuis les années 90 [20-22, 24, 193].

Les expositions professionnelles externes aux rayonnements ionisants sont chroniques et inférieures à celles reçues lors de séances de radiothérapie ou celles reportées au sein de la LSS. La plupart des études épidémiologiques sur le suivi des travailleurs montrent une association positive entre l'exposition externe aux rayonnements ionisants et le risque de MAC. Cette association est néanmoins rarement statistiquement significative [6, 7]. Une augmentation du

risque de décès par MAC associée à l'exposition aux rayonnements gamma a été retrouvée chez les liquidateurs de Tchernobyl [194], les travailleurs du site de Mayak [45, 195, 196] et les travailleurs du nucléaire anglais mais aucune relation statistiquement significative n'a pu être observée dans d'autres cohortes de travailleurs du nucléaire [42, 197-202]. Une méta-analyse récente prenant en compte la majorité de ces études a conclu à une association significative entre l'exposition externe et le risque de décès par MAC [6].

L'effet de l'exposition interne aux particules alpha a été moins étudié que celui de l'exposition externe. Cependant, une augmentation du risque de MAC était associée avec la dose absorbée au foie² induite par l'exposition interne au plutonium chez les travailleurs du site de Mayak [45, 195, 196] et avec l'exposition interne à l'uranium chez les travailleurs du nucléaire français [49].

Chez les mineurs d'uranium, aucune augmentation significative du risque de MAC n'a pu être attribuée à l'exposition externe aux rayonnements gamma [103] ou à l'exposition interne au radon et ses descendants à vie courte [51-53, 104]. Néanmoins, dans la cohorte française, une augmentation du risque de décès par Maladie CérébroVasculaire (MCeV) associée à l'exposition cumulée au radon était observée [5]. Ce résultat spécifique à la cohorte française pourrait être le signe de la présence de facteurs de confusion.

5.1.2 Facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire : facteurs de confusion?

De nombreux facteurs sont connus depuis longtemps pour être associés au risque de MAC, tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, la consommation de tabac et d'alcool [203, 204] : ce sont les facteurs de risque communément admis, qualifiés de "classiques" dans ce mémoire, mis en évidence par de nombreuses études épidémiologiques portant sur le risque de MAC, dont l'étude de cohorte la plus importante sur le sujet – l'étude de Framingham [205]. L'insuffisance rénale chronique est également souvent évoquée comme facteur de risque, du fait du lien étroit entre la fonction rénale et l'occurrence de certaines MAC telles que les maladies hypertensives (particulièrement au travers du système rénine-angiotensine-aldostérone)[203]. D'autres facteurs, souvent délaissés par leur manque de spécificité, ont été récemment proposés comme facteur de risque de MAC indépendant des facteurs précédemment

² La dose au foie étant supposée représentative de la dose reçue par les muscles, les vaisseaux sanguins et les cavités cardiaques

cités. Parmi ces nouveaux facteurs, on retrouve le rythme cardiaque mesuré au travers du pouls [206] et le taux de Gamma Glutamyl-Transpeptidases (Gamma-GT) [207]. Tous ces facteurs peuvent jouer le rôle de facteurs de confusion et avoir une influence sur l'estimation de la relation exposition-risque de MAC.

Or, dans les études de cohortes de grande taille, ces facteurs sont rarement disponibles et la grande majorité de ces études n'ont donc pas pu prendre en compte ces facteurs. A notre connaissance, dans le domaine de l'épidémiologie des rayonnements ionisants, seules les études menées au sein de la LSS [24, 193] et chez les travailleurs de Mayak [45, 195, 196] ont pu investiguer l'influence de certains facteurs de risque de MAC (obésité, hypertension artérielle, diabète, consommation de tabac et d'alcool) sur l'estimation de l'association entre le risque de MAC et l'exposition à de faibles à moyennes doses de rayonnements ionisants.

5.1.3 Objectifs

Ce travail s'organise autour de deux objectifs généraux.

La première partie de cet axe sera consacrée à l'analyse de la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par MAC au sein de la cohorte française, ainsi qu'aux sous-groupes des cardiopathies ischémiques (CI) et des MCEV. Cette analyse a été réalisée afin de vérifier si la relation entre le risque de décès par MCEV et l'exposition cumulée au radon observée précédemment [5] persiste après la récente extension du suivi de huit ans. Au-delà de cette vérification, la méthodologie des risques concurrents a été employée, comme dans le cadre du chapitre précédent.

Afin de confirmer les résultats obtenus dans la cohorte entière et d'étudier l'influence des facteurs de risque des MAC sur la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de décès par MAC, la deuxième partie de ce travail a consisté au recueil des informations sur ces facteurs de risque selon un protocole d'enquête cas-témoins nichée défini dans la seconde partie de ce chapitre. Cette enquête a également permis d'évaluer l'influence de l'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium sur le risque de MAC. L'ensemble des résultats de cette enquête est présenté dans la section 5.4.

5.2 Matériel et méthodes

5.2.1 Population d'étude

L'ensemble de ce chapitre se base sur la cohorte française des mineurs d'uranium décrite au paragraphe 2.2.3.1. Les analyses correspondant au premier objectif de ce chapitre ont été réalisées au sein de la cohorte entière sur la période de suivi de 1946 à 2007, afin de pouvoir comparer ces résultats à ceux précédemment observés [5]. Les spécificités de l'étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte entière seront décrites au paragraphe 5.4.1.

5.2.2 Définition de la mortalité par maladie de l'appareil circulatoire et des évènements concurrents

Le décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) a été défini selon la classification internationale des maladies par les codes suivants : codes CIM-8 et CIM-9 de 390 à 459,9; codes CIM-10 de I-1 à I-99. Au sein des MAC, deux sous-catégories de pathologies ont été considérées : le décès par Cardiopathie Ischémique (CI) (codes CIM-8 et CIM-9 de 410 à 414,9; codes CIM-10 de 20 à 25,9) et le décès par Maladie CérébroVasculaire (MCEV) (codes CIM-8 et ICD-9 de 430 à 438,9; codes CIM-10 de 60 à 69,8). Les autres causes de décès par MAC en dehors des CI et MCEV (codes CIM-8 et ICD-9 de 390 à 409,9, 415 à 429,9 et 439 à 459,9; codes CIM-10 de I-1 à I-19,9, I-26 à I-59,9 et I-70 à I-99) n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique. D'une part, le nombre de cas au sein de chacune des sous catégories ne permettait pas d'avoir une précision statistique. D'autre part, le regroupement de ces différents cas au sein d'une catégorie "Autres causes de décès par MAC" (AMAC) afin d'augmenter la puissance statistique entraîne une diminution de la précision étiologique du fait de la large diversité des maladies de cette catégorie, telles que les affections cardiopulmonaires, les cardiopathies rhumatismales et de nombreuses autres pathologies.

L'évènement concurrent du décès par MAC est défini par l'ensemble des causes de décès (y compris les causes inconnues) à l'exception des décès par MAC définis précédemment. Pour l'analyse du risque de décès par un des sous-groupes de MAC étudiés, l'évènement concurrent du décès par une maladie d'un sous-groupe est défini par l'ensemble des causes de décès à l'exception de cette cause (ex : décès par MCEV, évènement concurrent = autres causes de décès, y compris les CI et AMAC).

5.2.3 Expositions aux rayonnements ionisants

L'exposition individuelle au radon (en WLM) est disponible au sein de la cohorte entière. L'un des critères de sélection de l'étude cas-témoins nichée étant d'avoir été embauchés après le 1er janvier 1956, les expositions individuelles aux rayonnements gamma (en mSv) et aux RVL (en kBqh.m⁻³) sont également disponibles pour l'analyse chez les individus sélectionnés pour cette étude. Les modalités de mesures de ces expositions ont été décrites au paragraphe 2.2.2.3.

5.3 Analyse du risque de mortalité par MAC au sein de la cohorte des mineurs d'uranium français

Ce chapitre est consacré à l'analyse du risque de décès par MAC au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Afin de comparer ces résultats avec l'analyse précédente [5], l'association entre le radon et le risque cause-spécifique de décès par MAC, CI et MCEV a été évaluée. De plus, comme au cours du chapitre précédent, la relation entre l'exposition et le risque de sous-distribution de ces trois événements (décès par MAC, CI et MCEV) a également été étudiée.

5.3.1 Méthodes

La méthodologie statistique est similaire à celle employée au cours du chapitre précédent (Chapitre 4). Le modèle de Cox (paragraphe 3.2.3.2) [128, 129] et le modèle de Fine & Gray (paragraphe 3.2.4.3) [135] ont été employés afin d'évaluer l'association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et respectivement le risque cause-spécifique (associé à la probabilité de décès instantanée) et le risque de sous-distribution (associé à la probabilité de décès au cours du suivi) de décès par MAC. Afin d'éviter tout problème de multicollinéarité du fait de la corrélation entre les trois expositions (radon, rayonnement gamma et poussières d'uranium) induite par la co-exposition dans les mines, des analyses indépendantes ont été réalisées pour chacune de ces expositions. Comme aucun consensus sur la valeur du temps de latence entre l'exposition et l'observation du décès par MAC n'est défini dans la littérature actuelle, les analyses ont été réalisées en ne considérant aucun lag de l'exposition et un lag de 10 ans. Les modèles de Cox et Fine & Gray ont été ajustés sur l'année de naissance et l'âge atteint a été considéré comme échelle de temps. Les paramètres des modèles ont été estimés avec la fonction `coxph()` du package `survival` de R [131]. La vérification des hypothèses des modèles employés a été réalisée selon le protocole évoqué aux paragraphes 3.2.3.2 et 3.2.4.3.

5.3.2 Résultats

Les caractéristiques détaillées de la cohorte française des mineurs d'uranium sont décrites au Chapitre 2. Parmi les 5 086 mineurs de la cohorte, 442 sont décédés par MAC, dont 167 sont décédés par CI et 105 par MCeV.

Le Tableau 12 présente les résultats de l'analyse de l'effet de l'exposition au radon sur le risque cause-spécifique de décès par MAC, CI et MCeV, et sur leurs probabilités d'occurrence au cours du suivi.

Tableau 12 : Association entre l'exposition cumulée au radon avec le risque cause-spécifique et le risque de sous-distribution des causes de décès d'intérêt (Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC), Cardiopathie Ischémique (CI) et Maladie CérébroVasculaire (MCeV)), respectivement $CSHR_1$ et SHR_1 , et des autres causes de décès, respectivement $CSHR_2$ et SHR_2

Cause de décès d'intérêt	Lag	$CSHR_1$ (/100WLM) [IC 95%]	SHR_1 (/100WLM) [IC 95%]	$CSHR_2$ (/100WLM) [IC 95%]	SHR_2 (/100WLM) [IC 95%]
MAC	0	1,11 [1,01; 1,22]	1,07 [0,98; 1,18]	1,09 [1,03; 1,16]	1,07 [1,01; 1,14]
	10	1,12 [1,01; 1,23]	1,10 [1,01; 1,21]	1,10 [1,04; 1,18]	1,09 [1,02; 1,16]
CI	0	1,10 [0,92; 1,31]	1,07 [0,90; 1,26]	1,10 [1,04; 1,16]	1,08 [1,02; 1,14]
	10	1,08 [0,90; 1,30]	1,08 [0,91; 1,27]	1,11 [1,05; 1,17]	1,10 [1,04; 1,16]
MCeV	0	1,25 [1,09; 1,43]	1,20 [1,05; 1,36]	1,08 [1,02; 1,15]	1,08 [1,01; 1,14]
	10	1,27 [1,11; 1,45]	1,24 [1,10; 1,39]	1,09 [1,03; 1,16]	1,08 [1,02; 1,15]

WLM : Working Level Month

Lorsqu'aucun lag de l'exposition n'est considéré, on observe une augmentation significative du risque cause-spécifique de décès par MAC ($CSHR_{1/(100WLM)} = 1,11 [1,01; 1,22]$) et par MCeV ($SHR_{1/(100WLM)} = 1,25 [1,09; 1,43]$). La prise en compte d'un lag de 10 ans augmente légèrement les valeurs de ces estimations (MAC : $CSHR_{1/(100WLM)} = 1,12 [1,01; 1,23]$; MCeV : $CSHR_{1/(100WLM)} = 1,27 [1,11; 1,45]$).

L'analyse du risque de sous-distribution, associé à la probabilité de décéder par la cause étudiée (MAC, CI ou MCeV) au cours du suivi, présente des associations avec l'exposition cumulée au radon légèrement plus faibles que celles observées pour le risque cause-spécifique. L'association entre la probabilité de décès par MAC n'est pas statistiquement significative lorsqu'aucun lag n'est considéré ($SHR_{1/(100WLM)} = 1,07 [0,98; 1,18]$). Cependant, on retrouve une association significative lorsqu'un lag de 10 ans est pris en compte ($SHR_{1/(100WLM)} = 1,10 [1,01; 1,21]$). L'association entre la probabilité de décès par MCeV est statistiquement significative, quel que soit le lag considéré (aucun lag : $SHR_{1/(100WLM)} = 1,20 [1,05; 1,36]$; lag de 10 ans : $SHR_{1/(100WLM)} = 1,24 [1,10; 1,39]$).

Quel que soit le lag considéré, aucune association significative n'est mise en évidence entre les deux risques de décès par CI et l'exposition cumulée au radon.

L'exposition au radon est toujours associée à une augmentation du risque cause-spécifique et de la probabilité d'occurrence au cours du suivi du décès par autre cause, quel que soit l'évènement d'intérêt (MAC, CI ou MCEV) et le lag considéré (exemple pour le décès par MAC, aucun lag : $CSHR_{2/(100WLM)} = 1,12 [1,01; 1,23]$; $SHR_{2/(100WLM)} = 1,07 [1,01; 1,14]$). Comme pour l'évènement d'intérêt, les SHR sont légèrement inférieurs aux CSHR.

Cette analyse réalisée sur l'ensemble de la cohorte montre que la relation précédemment observée chez les mineurs d'uranium français, entre le risque de décès par MCEV et l'exposition cumulée au radon persiste après prolongation du suivi. De plus, une association entre le risque de décès par MAC et l'exposition cumulée au radon significative est maintenant observée. Ces résultats seront discutés à la fin de ce chapitre, avec les résultats issus de l'enquête cas-témoins nichée.

5.4 Analyse du risque de décès par MAC au sein de l'enquête cas-témoins nichée chez les mineurs d'uranium français

Suite à la mise en évidence d'une augmentation du risque de décès par MAC et MCEV avec l'exposition cumulée au radon, la question de la présence de facteurs de confusion se pose. En effet, ce résultat pourrait être la conséquence d'une corrélation entre un des facteurs de risque de MAC classiques (surpoids, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie ou consommation de tabac...) et l'exposition (sachant que ces facteurs ne sont pas pris en compte dans l'analyse réalisée au sein de la cohorte). Il est donc essentiel de considérer les facteurs de confusion potentiels dans l'analyse exposition-risque afin d'améliorer la compréhension et l'interprétation des résultats observés. Une enquête cas-témoins nichée au sein de la cohorte a donc été mise en place afin de recueillir - et prendre en compte dans l'analyse - les informations sur les facteurs de risque de MAC disponibles au sein des dossiers médicaux des archives de la médecine du travail. Le protocole de cette enquête est défini au paragraphe 5.4.1. Les méthodes d'analyses sont détaillées au paragraphe 5.4.2. Finalement, les résultats de l'analyse des données recueillies et leur discussion sont présentés respectivement dans les sections 5.4.3 et 5.4.4.

5.4.1 Matériel et méthodes

5.4.1.1 Critères d'inclusion

L'échantillonnage a été restreint à une sous-cohorte définie par les critères d'inclusion suivants :

- être inclus dans la cohorte post-55, c'est à dire d'avoir été embauché après le 1er janvier 1956 afin que l'ensemble des données concernant l'exposition aux rayonnements gamma et aux RVL soit disponible.
- être encore embauché au 1^{er} janvier 1976. Ce deuxième critère d'inclusion fut déterminé à partir des résultats d'une étude de faisabilité antérieure, indiquant que la présence d'information sur certains facteurs de risque au sein des dossiers médicaux était limitée avant 1976. Ce critère a donc été pris en compte afin d'augmenter la probabilité d'avoir au moins une mesure de chaque facteur de risque pour chaque individu.

La cohorte définie par ces deux critères, appelée par la suite *cohorte restreinte*, était composée de 1690 mineurs, incluant 76 décès par MAC dont 26 décès par CI et 16 décès par MCEV.

5.4.1.2 Sélection des cas et des témoins

Tous les décès par MAC répertoriés au sein de la cohorte restreinte (n=76) ont été inclus dans cette étude. Chacun d'entre eux a été apparié à cinq témoins en employant le schéma décrit dans la section 3.3, i.e. en utilisant l'échantillonnage en densité d'incidence considérant l'âge atteint comme échelle de temps, un appariement sur la date de naissance et un contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon. Pour cet échantillonnage stratifié, six strates d'années de naissance (≤ 1929 ,]1929; 1936],]1936; 1944],]1944; 1951],]1951; 1956], > 1956) et six strates d'exposition cumulées au radon (≤ 7.9 ,]7.9; 19.8],]19.8; 34.9],]34.9; 58.3],]58.3; 86.8], > 86.8 WLM) ont été définies à l'aide de la méthode de classification des K-moyennes [150].

Au final, 313 mineurs ont été sélectionnés dont les 76 décès par MAC de la cohorte restreinte et 237 individus censurés (vivants ou décédés d'une autre cause à la fin du suivi).

5.4.1.3 Schéma d'étude

L'observation d'un biais substantiel avec la méthode de pondération standard pour le traitement de données issues d'un tirage basé sur le contre-appariement a encouragé l'utilisation d'une méthode plus complexe. Ces résultats sont présentés en annexe A afin d'apporter un point de comparaison avec ceux obtenus avec l'approche proposée au cours de ce chapitre. Toute l'information disponible au sein des dossiers médicaux des individus sélectionnés concernant les facteurs de risque retenus pour l'étude a été recueillie, fournissant un suivi longitudinal des facteurs de risque. Comme illustré au paragraphe 3.3.2.3, la totalité de cette information peut être utilisée en complétant les données manquantes au sein de chaque ensemble à risque afin d'obtenir une sous-cohorte qui sera appelée sous-cohorte CTN (Cas-Témoins Nichée) par la suite. La méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de sélection, présentée au paragraphe 3.3.2.3.2, a été employée afin de corriger le biais de sélection. La pondération des observations de la sous-cohorte CTN par leurs poids de sélection permet de définir une cohorte théorique sur laquelle porte les analyses, appelée pseudo-cohorte [161]. Les caractéristiques de cette pseudo-cohorte sont théoriquement proches de la population d'où sont issus les individus sélectionnés (la cohorte restreinte). Ce fait a été validé par la comparaison systématique des résultats obtenus entre ces deux cohortes.

5.4.1.4 Recueil de l'information sur les facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire

5.4.1.4.1 Choix des facteurs de risque étudiés

Les facteurs de risque de MAC ont été définis en concertation avec la médecine du travail d'AREVA. Une étude de faisabilité indiquait la présence au sein des dossiers médicaux des informations suivantes : la taille (en mètre), le poids (en kg), la pression artérielle (systolique et diastolique en mmHg), le pouls (en pulsation/min), la consommation de tabac (fumeur, non-fumeur, ex-fumeur, parfois la consommation journalière de cigarette), la consommation d'alcool (parfois le type d'alcool et sa consommation journalière/hebdomadaire), la glycémie (en g/L), le cholestérol total (en g/L), le cholestérol HDL (High Density Lipoprotein) (en g/L), le cholestérol LDL (Low Density Lipoprotein) (en g/L), les triglycérides (en g/L) et les lipides totaux (en g/L). Les marqueurs d'inflammation tels que la Protéine C-Réactive (en mg/L) ou la vitesse de sédimentation étaient parfois disponibles. La quantité d'information concernant la consommation d'alcool étant limitée et peu précise, le taux de Gamma Glutamyl-Transpeptidases (Gamma-GT, en UI/L (Unités Internationales/L)) a également été recueilli afin d'apporter une information complémentaire sur de potentiels troubles liés à la consommation d'alcool. La créatinémie (en mg/L), l'uricémie (en mg/L) et l'urée sanguine (en g/L), marqueurs de la fonction rénale, ont également pu être recueillies afin d'avoir un indicateur de l'insuffisance rénale, sachant qu'il existe un lien entre le système rénine-angiotensine-aldostérone, régulé par la fonction rénale, et l'hypertension artérielle [203].

5.4.1.4.2 Conditions de recueil et traitement de l'information

Le recueil de l'information concernant les facteurs de risque de MAC a été effectué au sein des archives médicales d'AREVA situées sur le site de Bessines-sur-Gartempes. Plusieurs déplacements répartis sur 13 mois ont été nécessaires. Plusieurs personnes ont été impliquées dans le recueil à différentes périodes (Sylvaine Caër Lorho, Astrid Andres, Sara Villeneuve, Damien Drubay). Afin de limiter l'hétérogénéité des notations lors de la saisie, un masque de saisie a été adapté par Sylvaine Caër Lorho. J'ai ensuite effectué la mise en forme finale de la base de données et une réflexion sur le traitement de l'information pour l'analyse du risque de MAC au cours des trois mois suivants.

5.4.1.4.3 Caractéristiques des données recueillies

La quantité de données recueillies varie d'un facteur à l'autre. Au cours des visites médicales, la taille, le poids et la tension artérielle étaient presque systématiquement retranscrits dans le dossier médical. Certains facteurs recueillis lors des prises de sang n'étaient pas recueillis de façon systématique au cours des périodes les plus anciennes. Quelques analyses spécifiques ont pu être prescrites durant cette période par la médecine du travail mais de façon hétérogène entre les individus. De plus, au cours d'une même période, la prescription systématique du dosage de certains facteurs (particulièrement pour les Gamma-GT) ou la notification dans le dossier de la consommation de tabac pouvaient varier selon les médecins. Les périodes de recueil de l'information concernant les différents facteurs de risque recherchés par les services de santé au travail par l'intermédiaire des prises de sang ont pu être identifiées (Tableau 13).

Tableau 13 : Caractéristiques des mesures des facteurs de risque de MAC recueillis dans les dossiers médicaux des mineurs sélectionnés pour l'enquête cas-témoins nichée

Facteurs	Nombre d'individus avec au moins une mesure (proportion de l'échantillon)	Nombre moyen de mesures par individu ayant au moins une mesure (écart-type)	Année de 1 ^{ère} mesure	Médiane de l'année mesure (1er quartile; 3ème quartile)
Poids (kg)	313 (100%)	40,89 (14,97)	1956	1972 (1965; 1980)
Taille (m)	285 (91%)	1,00 (0,00)	1956	1975 (1966; 1982)
Tension systolique (mmHg)	313 (100%)	29,61 (11,13)	1956	1973 (1965; 1981)
Tension diastolique (mmHg)	313 (100%)	29,56 (11,12)	1956	1973 (1965; 1981)
Pouls (pulsation/min)	289 (92%)	8,78 (6,24)	1956	1980 (1976; 1985)
Glycémie (g/l)	273 (87%)	2,73 (2,20)	1957	1982 (1978; 1986)
Lipides totaux (g/l)	136 (43%)	1,49 (1,01)	1971	1981 (1979; 1983)
Triglycérides (g/l)	234 (75%)	2,06 (1,72)	1971	1984 (1981; 1987)
Cholestérol total (g/l)	275 (88%)	2,87 (2,30)	1958	1983 (1981; 1986)
Cholestérol HDL (g/l)	67 (21%)	1,32 (0,73)	1981	1988 (1987; 1991)
Cholestérol LDL (g/l)	43 (14%)	1,35 (0,84)	1982	1989 (1987; 1990)
Créatinine (mL/min/1,73 m ²)	252 (81%)	2,17 (1,55)	1973	1984 (1982; 1987)
Acide urique (mg/l)	223 (71%)	2,48 (1,94)	1962	1984 (1982; 1986)
Urée sanguine (g/l)	227 (73%)	3,30 (3,55)	1956	1975 (1962; 1985)
Gamma-GT (UI)	259 (83%)	4,26 (4,05)	1976	1981 (1979; 1985)
Vitesses de sédimentation 1 et 2 (mm)	133 (42%)	3,77 (2,26)	1956	1988 (1987; 1990)
Consommation de tabac ^a	291 (93%)	26,80 (19,69)	1956	1977 (1968; 1983)
Consommation d'alcool ^a	179 (57%)	5,58 (4,26)	1956	1977 (1975; 1981)

HDL : High Density Lipoprotein

LDL : Low Density Lipoprotein

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

UI : Unité Internationale

^a : Information variable : consommation journalière ou statut (non-fumeur/fumeur/ex-fumeur; ne consomme pas d'alcool/consommateur régulier/a arrêté)

Seules les variables dont au moins 70% des individus sélectionnés possédait au moins une mesure ont été retenues, à savoir : le poids, la taille, la tension systolique et diastolique, le statut

tabagique, le pouls, le cholestérol total, les triglycérides, la glycémie, la créatinine, l'acide urique, l'urée sanguine et les Gamma-GT.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) a été calculé à partir du poids (en kg) et de la taille (en m) en utilisant de la formule classique :

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids}}{\text{taille}^2}$$

Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) a été estimé à l'aide de la formule CKD-EPI [208] spécifique aux hommes d'ethnie non afro-américaine ou sub-saharienne :

$$\text{DFG} = 141 \times \min\left(\frac{C}{0,9}, 1\right)^{-0,441} \times \max\left(\frac{C}{0,9}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993 \times A$$

avec C le taux de créatinine en mg/dL et A l'âge à la mesure. Cette formule est recommandée depuis décembre 2011 par la Haute Autorité de Santé [209] et semble plus appropriée que celle de Cockcroft ou MDRD (Modified Diet Renal Disease) pour l'étude de risques à long-terme chez des individus d'âge 45-65 ans [210], âge à partir duquel le suivi médical des mineurs par la médecine du travail est interrompu du fait de leur départ de l'entreprise.

5.4.2 Méthode d'analyse

5.4.2.1 Traitement de l'information recueillie

5.4.2.1.1 Indicateurs

Choix de la méthode

L'information concernant les facteurs de risque de MAC provenant des dossiers médicaux de la médecine du travail est limitée à la période d'activité professionnelle des mineurs. Lorsque le décès survient après le départ de l'entreprise, aucune information sur les facteurs de risque n'est donc disponible après la date de fin d'emploi. Or, comme seulement 1,5% des mineurs de la sous-cohorte CTN se produisent avant le départ de l'entreprise (n=5 dont 4 décès par MAC, 1 décès par autre cause), nous sommes face à un problème de données manquantes pour les 98,5% des mineurs sélectionnés. La solution adoptée au cours de cette étude a été de retenir le dernier statut de santé observé pour la période après le départ de l'entreprise. Pour cela, un indicateur de la présence d'un facteur de risque de MAC a été défini en catégorisant les différents facteurs selon les seuils admis par la littérature actuelle [203], par la Haute Autorité de Santé [204] et en accord avec les conseils promulgués par la médecine du travail d'AREVA, définis au paragraphe suivant.

La présence d'un facteur de risque (surpoids, hypertension, hypercholestérolémie...) était considérée chez un mineur

à partir du moment où le facteur associé franchissait une seule fois le seuil défini. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour l'IMC et la tension artérielle (pour lesquels de nombreuses mesures ont été enregistrées par mineur) en considérant qu'un mineur présentait le facteur de risque associé (respectivement le surpoids et l'hypertension) lorsque le seuil était franchi plusieurs fois (entre deux et cinq fois).

Seuls deux facteurs font exception :

- la glycémie dont la définition du statut diabétique possède deux modalités spécifiques : une glycémie observée supérieure à 2 g/L une fois ou deux mesures de glycémies observées supérieures à 1,26 g/L

- la consommation de tabac a été considérée comme une variable catégorielle. Elle a été considérée comme dépendante du temps mais, contrairement aux autres indicateurs, le fait de devenir fumeur a été considéré comme réversible. Trois statuts ont été définis : non-fumeur, fumeur et ex-fumeur. Cependant, comme les autres indicateurs, la dernière information disponible a été considérée après le départ de l'entreprise.

Définition de l'indicateur

La présence d'un facteur de risque est définie pour chaque facteur recueilli en fonction des seuils suivants : le surpoids ($IMC \geq 25$) [203], l'hypertension³ (pression artérielle systolique > 150 mmHg ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg), le pouls élevé (> 90 battements/min) [206], l'hypercholestérolémie (cholestérol total $> 2,4$ g/L) [203], l'hypertriglycéridémie (triglycérides $> 1,5$ g/L) [203], l'hyperuricémie (acide urique > 70 mg/L), et la Maladie Rénale Chronique (MRC : $DFG < 60$ mL/min/1,73 m²) [203, 204]. Aucun seuil n'a pu être trouvé dans la littérature actuelle concernant le risque de MAC pour le taux de Gamma-GT. La médiane des mesures observée a donc été choisie comme seuil. Un taux élevé de Gamma-GT a été défini au cours de cette étude par un taux de Gamma-GT > 30 Unités Internationales/L. Ce seuil semble raisonnable bien qu'il soit supérieur à ceux trouvés dans la littérature actuelle pour lesquelles une augmentation de risque de MAC avait été observée [207].

³ Seuils définis en accord avec la médecine du travail d'AREVA NC

5.4.2.1.2 Données manquantes

La méthode implémentée dans les logiciels d'analyse classiques pour le traitement des données manquantes est l'analyse des observations complètes. Les observations comportant au moins une valeur manquante parmi les facteurs pris en compte dans le modèle sont alors ignorées. Lorsque le nombre de facteurs est grand comme dans cette étude, même si le taux de données manquantes est modéré pour chaque facteur (<10%), le nombre d'observations pour lesquelles une valeur est manquante peut être non négligeable. L'analyse se restreint alors à un nombre limité d'observations, induisant une large variance des estimateurs. Au cours de cette étude, la méthode de l'indicateur de présence de données manquantes [211] a été employée. Son application dans le cadre de variables catégorielles est simple, consistant à remplacer les valeurs manquantes par un "statut inconnu" de manière à disposer d'un jeu de données complet. Les propriétés de cette méthode ont déjà été étudiées [212] et seront abordées dans la discussion de ce chapitre.

5.4.2.2 Analyses statistiques

Dans un premier temps, les caractéristiques de la cohorte restreinte, de la sous-cohorte CTN et de la pseudo-cohorte seront présentées. Pour rappel, les caractéristiques de la pseudo-cohorte, correspondant à la population théorique sur laquelle est basée l'analyse du risque, sont obtenues par la pondération des observations de la sous-cohorte CTN par leurs poids d'échantillonnage (i.e. par l'inverse de probabilité d'être sélectionné : $\omega_i = \frac{1}{p_i}$), estimés selon la méthode présentée au chapitre 3 (paragraphe 3.3.2.3.2). Les caractéristiques de la pseudo-cohorte seront comparées avec ceux de la cohorte restreinte afin de valider l'estimation de ces poids. Pour la même raison, les résultats de l'analyse de risque au sein de la pseudo-cohorte seront comparés à ceux obtenus au sein de la cohorte restreinte.

L'analyse du risque cause-spécifique de décès par MAC a été réalisée à l'aide du modèle de Cox pondéré (paragraphe 3.3.2.3.2) par l'inverse de la probabilité d'être sélectionné de chaque mineur, considérant l'âge atteint comme échelle de temps.

La première partie des analyses a consisté à estimer les Cause-Specific Hazard Ratios (CSHR) associés aux trois expositions (radon, rayonnement gamma et RVL) et aux différents facteurs de risque de MAC pour les risques de décès par MAC, CI et MCeV en ne considérant qu'un ajustement sur la date de naissance. Ensuite, plusieurs stratégies d'ajustement sur les facteurs de

risque ont été menées afin de décrire leur influence sur l'estimation du CSHR associé à l'exposition. Dans un premier temps, l'ajustement de la relation exposition risque a été réalisé séparément avec chaque indicateur défini au paragraphe 5.4.2.1.1. Dans un second temps, les facteurs de risque classiques de MAC, i.e. ceux reconnus depuis des décennies et employés dans de nombreuses études épidémiologiques telles que celle de Framingham [205] (surpoids, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie et consommation de tabac) ont été inclus simultanément dans le modèle. Ensuite, l'ensemble des indicateurs a été considéré dans le modèle pour finalement sélectionner le meilleur modèle selon le Critère d'Information d'Akaike (AIC) parmi l'ensemble des combinaisons de facteurs de risque possible pour l'ajustement (sachant que l'exposition et la date de naissance étaient forcées dans chaque cas).

Les paramètres des modèles ont été estimés avec la fonction `coxph()` du package *survival* de R [131]. Les hypothèses du modèle ont été vérifiées selon le protocole détaillé au paragraphe 3.2.3.2. L'estimateur de la variance robuste a été utilisé pour le calcul des intervalles de confiance à 95% des coefficients afin de prendre en compte l'incertitude autour de l'estimation des poids d'échantillonnage [158].

5.4.3 Résultats

5.4.3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Le Tableau 14 présente les résultats descriptifs de la cohorte restreinte, de la sous-cohorte CTN et de la pseudo-cohorte.

La cohorte restreinte est composée de 1690 mineurs avec un suivi moyen de 27,4 ans, pour un total de 26 812 personnes-années. Comme pour la cohorte entière et la cohorte post-55, la distribution des expositions est fortement resserrée vers la gauche. On retrouve cependant des expositions cumulées médianes plus importantes que celle observées au sein de la cohorte entière et de la cohorte post-55 avec une exposition cumulée médiane au radon de 10,9 WLM (minimum = 0; maximum = 125,8), aux rayonnements gamma de 43,4 mSv (0; 470,1) et aux poussières d'uranium de 1,2 kBq.h.m⁻³ (0; 7,6). Ceci s'explique principalement par une proportion d'individus non exposés plus faible (7%) qu'au sein de la cohorte post-55 (14%).

La sous-cohorte CTN est composée des 313 mineurs sélectionnés. La réduction d'effectif diminue le nombre de personnes-années à 4 876. Le schéma de contre-appariement imposant la sélection

d'individus exposés à différentes gammes de dose reçue, la proportion d'individus avec une exposition cumulée élevée est plus importante que dans la cohorte restreinte. Ceci explique que les expositions cumulées au sein de la sous-cohorte CTN soient supérieures à celles de la cohorte restreinte.

Tableau 14 : Caractéristiques de la cohorte restreinte, de la sous-cohorte sélectionnée par le protocole d'enquête Cas-Témoins Nichée (CTN) et de la pseudo-cohorte associée (sous-cohorte CTN pondérée par l'inverse de la probabilité de sélection de chaque mineur)

Caractéristiques	Cohorte restreinte	Sous-cohorte CTN	Pseudo-cohorte
N	1 690	313	1 644
Période de suivi	1976 - 2007	1976 - 2007	1976 - 2007
Personnes-années, n	26 812	4 876	28 170
Durée de suivi individuel, m (sd) en années	27,4 (6,0)	27,7 (6,4)	27,8 (5,0)
Statut vital			
Vivant, n	1 351	189	1 280
Décès par MAC, n	76	76	76
Décédés par CI, n	26	26	26
Décédés par MCeV, n	16	16	16
Décédés par AMAC, n	34	34	34
Décédés par autre cause, n	261	47	284
Perdus de vue, n	2	1	4
Age à la fin du suivi, m (sd) en années	60,2 (11,0)	70,3 (10,9)	60,9 (10,4)
Caractéristiques d'emploi			
Age à l'embauche, m (sd) en années	26,1 (5,6)	28,8 (5,7)	26,0 (5,6)
Age à la fin d'emploi, m (sd) en années	46,1 (9,6)	52,8 (5,8)	48,3 (7,7)
Date d'embauche, m (sd) en années	1971,5 (9,8)	1962,7 (8,3)	1970,9 (9,8)
Date de fin d'emploi, m (sd) en années	1991,5 (8,0)	1986,7 (6,7)	1993,3 (8,6)
Durée d'emploi, m (sd) en années	19,9 (8,5)	24,0 (6,3)	22,3 (8,6)
Expositions			
Age à la première exposition*, m (sd) en années	28,0 (6,8)	30,5 (7,1)	27,1 (7,8)
Age à la dernière exposition*, m (sd) en années	42,6 (10,3)	50,8 (8,2)	42,2 (11,8)
Temps depuis la première exposition*, m (sd) en années	32,3 (9,7)	39,8 (9,9)	33,7 (9,4)
Temps depuis la dernière exposition*, m (sd) en années	17,7 (7,3)	19,5 (8,0)	18,6 (9,4)
Durée d'exposition, m (sd) en années	14,6 (8,5)	20,3 (7,4)	15,1 (8,5)
Exposition cumulée au radon (en WLM)			
m (sd)	21,5 (27,6)	39,3 (34,6)	22,2 (28,0)
med (min; max)	10,7 (0; 128,4)	29,4 (0; 125,8)	10,9 (0; 125,8)
Exposition cumulée aux rayonnements gamma (mSv)			
m (sd)	66,2 (80,4)	115,9 (99,2)	67,5 (78,2)
med (min; max)	38,6 (0; 470,1)	86,4 (0; 470,1)	43,4 (0; 470,1)
Exposition cumulée aux RVL (en kBqh.m ⁻³)			
m (sd)	1,6 (1,5)	2,4 (1,8)	1,6 (1,6)
med (min; max)	1,3 (0; 9,4)	2,2 (0; 7,6)	1,2 (0; 7,6)

m (sd) : moyenne (Standard Deviation = écart-type)

med (min-max) : médiane (minimum-maximum)

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

CI : Cardiopathie Ischémique

MCeV : Maladie CérébroVasculaire

AMAC : Autre Maladie de l'Appareil Circulatoire

WLM : Working Level Month

RVL: Radionucléides à Vie Longue provenant des poussières d'uranium

* : Première ou dernière exposition au radon, aux rayonnements gamma ou aux RVL

Le schéma d'échantillonnage explique également l'âge moyen à la fin du suivi (70,3 ans) supérieur à celui de la cohorte restreinte (60,2 ans) car les individus avec un long suivi avaient plus de chance d'être sélectionnés. La pseudo-cohorte présente cependant des caractéristiques beaucoup plus proches de la cohorte restreinte que la sous-cohorte CTN. Le nombre de pseudo-individus est de 1644 avec un suivi moyen de 27,8 ans, pour un total de 28 170 personnes-années. Les expositions cumulées sont proches de celles de la cohorte restreinte avec une exposition cumulée médiane au radon de 10,9 WLM (0; 125,8), aux rayonnements gamma de 43,4 mSv (0; 470,1) et aux poussières d'uranium de 1,2 kBqh.m⁻³ (0; 7,6).

5.4.3.2 Facteurs de risque de MAC

5.4.3.2.1 Statut au début et à la fin de l'emploi

Le Tableau 15 présente le statut observé pour chaque facteur de risque à l'embauche et à la fin d'emploi (sortie de l'entreprise ou décès) de chaque mineur sélectionné (n=313), tels que les informations ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Seule l'information concernant le poids, la taille, et la pression artérielle est présente au sein des dossiers d'embauche de plus de 80% des mineurs sélectionnés. Selon les critères définissant ces facteurs de risque, 27,5% des mineurs sélectionnés présentent à l'embauche un surpoids (IMC>25) et 17,6% présentent une hypertension (Pression artérielle systolique>150 mmHg ou pression artérielle diastolique>90 mmHg). Ces proportions augmentent de façon importante lorsque l'on regarde le statut à la fin du suivi où 76,4% de ces mineurs sont (ou ont été) en surpoids et 82,4 sont définis comme hypertendus.

Les autres indicateurs ont été, la plupart du temps, mesurés après l'embauche. A la date de fin d'emploi, les mineurs n'ont en majorité pas présenté les facteurs de risque associés à ces indicateurs, à l'exception de l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et le taux élevé de Gamma-GT pour lesquels respectivement 54,3%, 40,0% et 46,0% des mineurs présentaient ce facteur de risque. Près d'un tiers de ces mineurs fumait encore à la fin de leur emploi (32,0%) et 27,5% étaient des ex-fumeurs.

Tableau 15 : Répartition des facteurs de risque de Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) au sein de l'échantillon cas-témoins (n=313)

Facteurs de risque de MAC	Embauche		Fin d'emploi	
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion
Surpoids				
Non	175	55,9%	46	14,7%
Oui	86	27,5%	239	76,4%
Inconnu	52	16,6%	28	8,9%
Hypertension				
Non	219	70,0%	55	17,6%
Oui	55	17,6%	258	82,4%
Inconnu	39	12,4%	0	0,0%
Pouls élevé				
Non	49	15,6%	209	66,8%
Oui	3	1,0%	36	11,5%
Inconnu	261	83,4%	68	21,7%
Statut tabagique				
Non-fumeur	7	2,2%	105	33,5%
Fumeur	66	21,1%	100	32,0%
Ex-fumeur	106	33,9%	86	27,5%
Inconnu	134	42,8%	22	7,0%
Diabète				
Non	5	1,6%	259	82,7%
Oui	0	0,0%	14	4,5%
Inconnu	308	98,4%	40	12,8%
Hypercholestérolémie				
Non	2	0,6%	105	33,6%
Oui	0	0,0%	170	54,3%
Inconnu	311	99,4%	38	12,1%
Hypertriglycéridémie				
Non	0	0,0%	109	34,8%
Oui	0	0,0%	125	40,0%
Inconnu	313	100,0%	79	25,2%
Hyperuricémie				
Non	0	0,0%	170	54,3%
Oui	0	0,0%	53	16,9%
Inconnu	313	100,0%	90	28,8%
MRC				
Non	3	1,0%	230	73,5%
Oui	0	0,0%	22	7,0%
Inconnu	310	99,0%	61	19,5%
Taux élevé de Gamma-GT				
Non	1	0,3%	115	36,7%
Oui	1	0,3%	144	46,0%
Inconnu	311	99,4%	54	17,3%

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

5.4.3.2.2 Risque de décès par MAC et facteurs de risque

Le statut des individus évoluant au cours du temps (paragraphe 5.4.2.1.1), le statut à la fin du suivi, présenté dans le Tableau 15, n'est pas représentatif de l'information recueillie tout au long du suivi qui a été utilisée au cours de l'analyse. La description des statuts concernant les facteurs de risque de MAC des tableaux 16 à 18 est celle employée classiquement lors des enquêtes cas-

témoins standards. Ces tableaux présentent la répartition des facteurs de risque de MAC chez les cas, ainsi que celle pour l'ensemble des pseudo-observations témoins, c'est-à-dire les individus à risque au moment du décès de chaque cas pondérés par l'inverse de leur probabilité d'être sélectionné. Ainsi, le nombre de pseudo-observations témoins varie d'un cas à l'autre, de 33 à 1426 (moyenne = 589, écart-type=419). Comme attendu (paragraphe 3.3.2.3.2), ces effectifs sont proches du nombre de personnes à risque à l'âge de décès de chaque cas observé dans la cohorte restreinte (de 33 à 1366, moyenne = 587, écart-type=405). Selon cette présentation pour la pseudo-cohorte, il est recensé 76 cas et 44815 pseudo-observations témoins, ce qui indique un total de 44891 pseudo-observations contribuant à l'analyse. Les tableaux 16 à 18 présentent donc la répartition des statuts en fonction de l'évènement étudié (décès par MAC, CI ou MCeV) au sein des cas et de leurs observations témoins et les CSHR associés.

Quel que soit l'évènement, une majorité de surpoids, hypertension, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et de taux élevé de Gamma-GT est reportée chez les cas, mais également chez les témoins. Les proportions de non-fumeurs, fumeurs et ex-fumeurs se répartissent par tiers chez les pseudo-observations témoins alors que la proportion de fumeurs est toujours plus élevée chez les cas. Le taux de données manquantes au sein des ensembles à risque dépasse rarement les 20% à l'exception du statut de maladie rénale chronique, de l'hypertriglycéridémie et de l'hyperuricémie. Lorsque l'on regarde plus spécifiquement chez les cas et les pseudo-observations témoins, on remarque que le taux de données manquantes dépasse également les 20% chez les cas pour le pouls élevé et le taux élevé de Gamma-GT (uniquement pour MAC et CI).

Les CSHR obtenus permettent de comparer ces proportions observées chez les cas et les témoins, en tenant compte de l'âge atteint et de la date de naissance, afin de vérifier si les facteurs de risque connus se retrouvent associés au décès par MAC, CI et MCeV. En général, on retrouve une augmentation du risque cause-spécifique de décès par MAC, CI et MCeV, associée à ces facteurs. On retrouve une augmentation significative du risque de décès par MAC (Tableau 16) avec le statut de fumeur (CSHR = 2,25, IC 95% = [1,22; 4,15]), un pouls élevé (2,74 [1,25; 5,99]), l'hypertriglycéridémie (2,70 [1,40; 5,22]) et un taux élevé de Gamma-GT (1,87 [1,06; 3,28]). Une augmentation du risque de décès par MAC à la limite de la significativité statistique est observée avec le diabète (2,37 [0,91; 6,18]; p=0,077).

Tableau 16 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par MAC au sein de la pseudo-cohorte.

Facteurs de risque de MAC	Cas		Pseudo-observations témoins ^b		CSHR
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion	[95% IC]
Surpoids					
Non	11	14,5%	8449	18,8%	1,00 (référence)
Oui	58	76,3%	32346	72,2%	1,14 [0,55; 2,37]
Inconnu	7	9,2%	4019	9,0%	
Hypertension					
Non	11	14,5%	10820	24,1%	1,00 (référence)
Oui	65	85,5%	33953	75,8%	1,36 [0,66; 2,82]
Inconnu	0	0,0%	41	0,1%	
Pouls élevé					
Non	38	50,0%	33703	75,2%	1,00 (référence)
Oui	12	15,8%	3404	7,6%	2,74 [1,25; 5,99]
Inconnu	26	34,2%	7707	17,2%	
Statut tabagique					
Non-fumeur	19	25,0%	13775	30,7%	1,00 (référence)
Fumeur	35	46,1%	13513	30,2%	2,25 [1,22; 4,15]
Ex-fumeur	14	18,4%	15581	34,8%	0,92 [0,42; 2,00]
Inconnu	8	10,5%	1945	4,3%	
Diabète					
Non	57	75,0%	37032	82,6%	1,00 (référence)
Oui	6	7,9%	2003	4,5%	2,37 [0,91; 6,18]
Inconnu	13	17,1%	5779	12,9%	
Hypercholestérolémie					
Non	24	31,6%	17897	39,9%	1,00 (référence)
Oui	38	50,0%	20255	45,2%	1,11 [0,63; 1,96]
Inconnu	14	18,4%	6662	14,9%	
Hypertriglycéridémie					
Non	14	18,4%	14647	32,7%	1,00 (référence)
Oui	38	50,0%	13941	31,1%	2,70 [1,40; 5,22]
Inconnu	24	31,6%	16226	36,2%	
Hyperuricémie					
Non	38	50,0%	21280	47,5%	1,00 (référence)
Oui	11	14,5%	7151	16,0%	0,98 [0,47; 2,03]
Inconnu	27	35,5%	16383	36,5%	
MRC					
Non	48	63,2%	31427	70,1%	1,00 (référence)
Oui	7	9,2%	2530	5,7%	1,62 [0,67; 3,92]
Inconnu	21	27,6%	10857	24,2%	
Taux élevé de Gamma-GT					
Non	22	28,9%	18949	42,3%	1,00 (référence)
Oui	38	50,0%	17586	39,2%	1,87 [1,06; 3,28]
Inconnu	16	21,1%	8279	18,5%	

IC : Intervalle de Confiance

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance et considérant l'âge atteint comme échelle de temps

^b : Ensemble des pseudo-observations des individus à risque au moment du décès de chaque cas et ne décédant pas de MAC. Les individus pouvant être témoins de plusieurs cas, le nombre d'observations témoins est supérieur à l'effectif de la pseudo-cohorte

Une augmentation statistiquement significative du risque de CI est observée avec le pouls élevé (4,88 [1,55; 15,39]) (Tableau 17). On retrouve également plusieurs résultats à la limite de la

significativité : une augmentation du risque de décès par CI avec le diabète (3,96 [0,99; 15,93]; p=0,052) et l'hypercholestérolémie (3,10 [0,92; 10,41]; p=0,068).

Tableau 17 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par Cardiopathie ischémique (CI) au sein de la pseudo-cohorte.

Facteurs de risque de MAC	Cas		Pseudo-observations témoins ^b		CSHR [95% IC]
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion	
Surpoids					
Non	3	11,5%	3613	20,4%	1,00 (référence)
Oui	21	80,8%	12670	71,4%	1,62 [0,45; 5,80]
Inconnu	2	7,7%	1459	8,2%	
Hypertension					
Non	2	7,7%	4727	26,6%	1,00 (référence)
Oui	24	92,3%	13007	73,3%	3,41 [0,77; 15,10]
Inconnu	0	0,0%	8	0,1%	
Pouls élevé					
Non	11	42,3%	13526	76,2%	1,00 (référence)
Oui	6	23,1%	1338	7,5%	4,88 [1,55; 15,39]
Inconnu	9	34,6%	2878	16,2%	
Statut tabagique					
Non-fumeur	6	23,1%	5217	29,4%	1,00 (référence)
Fumeur	11	42,3%	5426	30,6%	2,14 [0,75; 6,10]
Ex-fumeur	7	26,9%	6441	36,3%	1,28 [0,37; 4,43]
Inconnu	2	7,7%	658	3,7%	
Diabète					
Non	16	61,5%	14688	82,8%	1,00 (référence)
Oui	3	11,5%	814	4,6%	3,96 [0,99; 15,93]
Inconnu	7	26,9%	2240	12,6%	
Hypercholestérolémie					
Non	4	15,4%	7369	41,5%	1,00 (référence)
Oui	16	61,5%	7586	42,8%	3,10 [0,92; 10,41]
Inconnu	6	23,1%	2787	15,7%	
Hypertriglycéridémie					
Non	7	26,9%	5383	30,3%	1,00 (référence)
Oui	14	53,8%	5207	29,4%	1,99 [0,77; 5,13]
Inconnu	5	19,2%	7152	40,3%	
Hyperuricémie					
Non	13	50,0%	8059	45,4%	1,00 (référence)
Oui	3	11,5%	2604	14,7%	0,79 [0,22; 2,83]
Inconnu	10	38,5%	7079	39,9%	
MRC					
Non	19	73,1%	12407	69,9%	1,00 (référence)
Oui	2	7,7%	858	4,9%	1,27 [0,28; 5,87]
Inconnu	5	19,2%	4477	25,2%	
Taux élevé de Gamma-GT					
Non	6	23,1%	7693	43,3%	1,00 (référence)
Oui	12	46,2%	6737	38,0%	2,16 [0,77; 6,05]
Inconnu	8	30,8%	3312	18,7%	

IC : Intervalle de Confiance

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance et considérant l'âge atteint comme échelle de temps

^b : Ensemble des pseudo-observations des individus à risque au moment du décès de chaque cas et ne décédant pas de CI. Les individus pouvant être témoins de plusieurs cas, le nombre d'observations témoins est supérieur à l'effectif de la pseudo-cohorte

On observe une augmentation du risque de décès par MCEV avec un taux élevé de Gamma-GT à la limite de la significativité statistique (3,69 [0,99; 13,73]; p=0,051) (Tableau 18).

Tableau 18 : Caractéristiques des facteurs risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et associations avec le risque cause-spécifique de décès par Maladie CérébroVasculaire (MCEV) au sein de la pseudo-cohorte.

Facteurs de risque de MAC	Cas		Pseudo-observations témoins ^b		CSHR
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion	[95% IC]
Surpoids					
Non	3	18,8%	1334	15,1%	1,00 (référence)
Oui	12	75,0%	6556	74,2%	0,72 [0,19; 2,71]
Inconnu	1	6,2%	945	10,7%	
Hypertension					
Non	5	31,2%	1691	19,1%	1,00 (référence)
Oui	11	68,8%	7137	80,8%	0,38 [0,12; 1,16]
Inconnu	0	0,0%	7	0,1%	
Pouls élevé					
Non	8	50,0%	6366	72,1%	1,00 (référence)
Oui	2	12,5%	770	8,7%	1,91 [0,37; 9,79]
Inconnu	6	37,5%	1699	19,2%	
Statut tabagique					
Non-fumeur	5	31,2%	3066	34,7%	1,00 (référence)
Fumeur	7	43,8%	2720	30,8%	1,67 [0,52; 5,41]
Ex-fumeur	4	25,0%	2558	28,9%	1,22 [0,32; 4,72]
Inconnu	0	0,0%	491	5,6%	
Diabète					
Non	13	81,2%	7415	83,9%	1,00 (référence)
Oui	1	6,2%	339	3,8%	1,79 [0,22; 14,34]
Inconnu	2	12,5%	1081	12,3%	
Hypercholestérolémie					
Non	6	37,5%	3015	34,1%	1,00 (référence)
Oui	8	50,0%	4729	53,5%	0,81 [0,27; 2,42]
Inconnu	2	12,5%	1091	12,4%	
Hypertriglycéridémie					
Non	3	18,8%	3297	37,3%	1,00 (référence)
Oui	9	56,2%	3306	37,4%	2,89 [0,77; 10,84]
Inconnu	4	25,0%	2232	25,3%	
Hyperuricémie					
Non	12	75,0%	4770	54,0%	1,00 (référence)
Oui	1	6,2%	1697	19,2%	0,28 [0,03; 2,42]
Inconnu	3	18,8%	2368	26,8%	
MRC					
Non	9	56,2%	6242	70,7%	1,00 (référence)
Oui	1	6,2%	734	8,3%	0,95 [0,11; 8,26]
Inconnu	6	37,5%	1859	21,0%	
Taux élevé de Gamma-GT					
Non	3	18,8%	3453	39,1%	1,00 (référence)
Oui	11	68,8%	3892	44,0%	3,69 [0,99; 13,73]
Inconnu	2	12,5%	1490	16,9%	

IC : Intervalle de Confiance

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance et considérant l'âge atteint comme échelle de temps

^b : Ensemble des pseudo-observations des individus à risque au moment du décès de chaque cas et ne décédant pas de MCEV. Les individus pouvant être témoins de plusieurs cas, le nombre d'observations témoins est supérieur à l'effectif de la pseudo-cohorte

On observe également une diminution importante du risque de décès par MCEV avec l'hypertension, cependant non statistiquement significative (pour $\alpha=5\%$: 0,38 [0,12; 1,16]; $p=0,089$).

Les analyses de sensibilité réalisées pour le surpoids et l'hypertension (concernant le choix du nombre de dépassements pour la définition de l'indicateur de présence de facteur de risque) ont montré que ce nombre pouvait influencer la valeur du CSHR estimée. Cette valeur augmente généralement avec le nombre de dépassements choisi pour le surpoids (2 dépassements de seuil : $CSHR_{MAC} = 1,26$ [0,61; 2,63]; 3 dépassements : $CSHR_{MAC} = 1,30$ [0,64; 2,65]; 4 dépassements : $CSHR_{MAC} = 1,32$ [0,66; 2,67]; 5 dépassements : $CSHR_{MAC} = 1,29$ [0,66; 2,55]), mais également l'hypertension dont la relation avec le risque de décès par MAC est statistiquement significative au-delà de 3 dépassements de seuil (2 dépassements de seuil : $CSHR_{MAC} = 1,50$ [0,79; 2,82]; 3 dépassements : $CSHR_{MAC} = 1,86$ [1,06; 3,25]; 4 dépassements : $CSHR_{MAC} = 2,03$ [1,19; 3,46]; 5 dépassements : $CSHR_{MAC} = 1,77$ [1,05; 2,98]). Une augmentation des CSHR associés à ces deux facteurs avec le nombre de dépassements est également observée pour l'analyse du risque de décès par CI et MCEV. Cependant, seul le CSHR associé à l'hypertension lors de l'analyse du risque de décès par CI est statistiquement significatif à partir de 3 dépassements de seuils ($CSHR = 4,06$ [1,50; 10,98]).

5.4.3.3 Relation exposition-risque non-ajustée sur les facteurs de risque de MAC

Les estimations des CSHR associés aux expositions obtenues au sein de la cohorte restreinte et de la pseudo-cohorte sont présentées dans le Tableau 19 (modèles ajustés sur la date de naissance uniquement). Seuls les résultats des analyses ne considérant aucun lag de l'exposition sont présentés. Les estimations ne sont pas significativement impactées par la valeur du lag de l'exposition choisie (résultats non-présentés). Les résultats obtenus pour ces deux cohortes sont très proches (exemple : cohorte restreinte: $CSHR_{MAC_radon /100 WLM} = 1,43$ [0,76; 2,71]; pseudo-cohorte : $CSHR_{MAC_radon /100 WLM} = 1,43$ [0,71; 2,87]), même si on peut noter que la variance estimée est plus importante pour les résultats obtenus avec la pseudo-cohorte. Les résultats présentés seront donc basés sur la pseudo-cohorte qui sera utilisée par la suite. Une relation positive entre le risque cause-spécifique et les différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants est retrouvée pour le décès par MAC, CI et MCEV ($CSHR > 1$), à l'exception d'une légère diminution du risque de CI avec l'exposition aux rayonnements gamma ($CSHR_{100mSv} = 0,89$,

intervalle de confiance 95% = [0,60; 1,32]). Même si aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif (au seuil $\alpha=5\%$), on peut tout de même noter que la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la relation entre l'exposition aux poussières d'uranium et le risque cause-spécifique de décès par MAC est proche de 1 ($CSHR_{kBqh.m^{-3}} = 1,11 [0,97; 1,26]$). Mais de façon générale, aucune évidence d'association significative pour les risques de décès par MAC, CI ou MCEV avec aucune des trois expositions n'est observée au sein de la pseudo-cohorte.

Tableau 19 : Association entre les expositions cumulées aux rayonnements ionisants et le risque cause-spécifique de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC), Cardiopathie Ischémique (CI) et Maladie CérébroVasculaire (MCEV)

	N	Cohorte restreinte CSHR ^a [95% IC]	Pseudo-cohorte CSHR ^a [95% IC]
Décès par MAC	76		
Radon (/100WLM)		1,43 [0,76; 2,71]	1,43 [0,71; 2,87]
Rayonnement gamma (/100 mSv)		1,03 [0,84; 1,26]	1,04 [0,82; 1,30]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		1,11 [0,99; 1,24]	1,11 [0,97; 1,26]
Décès par CI	26		
Radon (/100WLM)		1,10 [0,33; 3,61]	1,07 [0,31; 3,65]
Rayonnement gamma (/100 mSv)		0,89 [0,61; 1,29]	0,89 [0,60; 1,32]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		0,99 [0,80; 1,23]	0,99 [0,80; 1,24]
Décès par MCEV	16		
Radon (/100WLM)		2,19 [0,58; 8,32]	2,27 [0,57; 9,08]
Rayonnement gamma (/100 mSv)		1,34 [0,92; 1,94]	1,37 [0,91; 2,06]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		1,18 [0,94; 1,50]	1,18 [0,92; 1,52]

IC : Intervalle de Confiance

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

CI : Cardiopathie Ischémique

MCEV : Maladie cérébrovasculaire

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

^a : modèle ajusté sur la date de naissance

Les résultats obtenus au sein de la pseudo-cohorte et de la cohorte restreinte étant très proches, le biais dû à la sélection peut être supposé correctement corrigé par la pondération. Cette vérification était essentielle afin de ne pas ajuster une relation exposition-risque biaisée.

5.4.3.4 Relation exposition-risque ajustée sur les facteurs de risque de MAC

Les résultats de l'ajustement de la relation exposition-risque sur les facteurs de risque sont présentés dans les tableaux 20 à 22 pour respectivement les risques de décès par MAC, CI et MCEV. L'ajustement a été réalisé sur chaque facteur de risque séparément et selon plusieurs combinaisons de facteurs définies au paragraphe 5.4.2.2.

Pour l'étude du risque de décès par MAC (Tableau 20), l'ajustement sur chaque facteur de risque ne modifie que très peu la valeur du CSHR. Néanmoins, la valeur du CSHR diminue

substantiellement lorsque le modèle est ajusté sur les facteurs de risques classiques ($CSHR_{/100WLM} = 1,21 [0,54 ; 2,75]$) et sur l'ensemble des facteurs de risque disponibles ($CSHR_{/100WLM} = 1,15 [0,48; 2,78]$). Néanmoins, la valeur du CSHR après ajustement sur les facteurs de risque sélectionnés avec l'AIC est très proche de celle du modèle non ajusté ($CSHR_{/100WLM} = 1,44 [0,66; 3,14]$). Des tendances similaires sont observées pour les expositions aux rayonnements gamma et aux RVL.

Tableau 20 : Association entre le risque de décès par MAC (n=76) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon CSHR ^a [95% IC] (/100 WLM)	Gamma CSHR ^a [95% IC] (/100 mSv)	RVL CSHR ^a [95% IC] (kBqh.m ⁻³)
Aucun	1,43 [0,71; 2,87]	1,04 [0,82; 1,30]	1,11 [0,97; 1,26]
Surpoids	1,38 [0,68; 2,81]	1,02 [0,81; 1,29]	1,10 [0,97; 1,25]
Hypertension	1,41 [0,70; 2,82]	1,03 [0,82; 1,30]	1,10 [0,97; 1,25]
Pouls élevé	1,52 [0,74; 3,10]	1,07 [0,83; 1,36]	1,12 [0,98; 1,27]
Statut tabagique	1,46 [0,70; 3,06]	1,06 [0,82; 1,35]	1,12 [0,98; 1,29]
Diabète	1,32 [0,63; 2,78]	1,00 [0,78; 1,29]	1,10 [0,96; 1,26]
Hypercholestérolémie	1,39 [0,68; 2,82]	1,03 [0,81; 1,30]	1,10 [0,97; 1,25]
Hypertriglycéridémie	1,33 [0,65; 2,71]	0,99 [0,79; 1,25]	1,09 [0,96; 1,25]
Hyperuricémie	1,44 [0,71; 2,90]	1,04 [0,82; 1,31]	1,11 [0,97; 1,26]
MRC	1,39 [0,68; 2,87]	1,03 [0,81; 1,30]	1,11 [0,97; 1,26]
Taux élevé de Gamma-GT	1,34 [0,66; 2,71]	1,00 [0,79; 1,27]	1,09 [0,96; 1,24]
Facteurs de risque de MAC classiques ^b	1,21 [0,54; 2,75]	0,99 [0,75; 1,31]	1,10 [0,94; 1,28]
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	1,15 [0,48; 2,78]	0,93 [0,68; 1,29]	1,09 [0,92; 1,29]
Sélection par AIC ^c	1,44 [0,66; 3,14]	1,04 [0,80; 1,36]	1,13 [0,97; 1,31]

IC : Intervalle de Confiance

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance

^b : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^c : Modèle ajusté sur le pouls élevé, le statut tabagique et l'hypertriglycéridémie

Pour l'étude du risque de décès par CI (Tableau 21), l'ajustement sur chaque facteur de risque diminue en général la valeur du CSHR (à l'exception d'une légère augmentation pour le pouls et le tabac). Néanmoins, cette diminution du CSHR peut se traduire par une inversion de la relation exposition-risque telle qu'observée avec l'ajustement sur le surpoids, le diabète, l'hypercholestérolémie et le taux élevé de Gamma-GT. La variation du CSHR la plus importante est obtenue avec l'ajustement sur le diabète ($CSHR_{/100WLM} = 0,79 [0,20; 3,05]$), représentant une diminution de 450% de la valeur du coefficient associé à l'exposition (Tableau A2).

Cette inversion est également obtenue après l'ajustement sur les facteurs de risques classiques ($CSHR_{/100WLM} = 0,62 [0,15; 2,59]$), l'ensemble des facteurs de risque disponibles ($CSHR_{/100WLM} = 0,84 [0,16; 4,34]$) et sur ceux sélectionnés avec ($CSHR_{/100WLM} = 0,85 [0,21; 3,49]$).

Les tendances étant similaires pour les expositions aux rayonnements gamma et aux RVL, les valeurs de leur CSHR, déjà inférieures à 1 avant l'ajustement, sont diminuées lors de la prise en compte des facteurs de risque.

Tableau 21 : Association entre le risque de décès par CI (n=26) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon CSHR ^a [95% IC] (/100 WLM)	Gamma CSHR ^a [95% IC] (/100 mSv)	RVL CSHR ^a [95% IC] (kBqh.m ⁻³)
Aucun	1,07 [0,31; 3,65]	0,89 [0,60; 1,32]	0,99 [0,80; 1,24]
Surpoids	0,98 [0,28; 3,41]	0,86 [0,58; 1,29]	0,98 [0,79; 1,21]
Hypertension	1,02 [0,30; 3,39]	0,87 [0,58; 1,30]	0,98 [0,79; 1,21]
Pouls élevé	1,11 [0,31; 3,98]	0,91 [0,58; 1,41]	0,99 [0,79; 1,25]
Statut tabagique	1,11 [0,32; 3,90]	0,91 [0,60; 1,37]	1,01 [0,80; 1,27]
Diabète	0,79 [0,20; 3,05]	0,78 [0,50; 1,22]	0,95 [0,74; 1,21]
Hypercholestérolémie	0,91 [0,25; 3,27]	0,86 [0,56; 1,31]	0,97 [0,78; 1,22]
Hypertriglycéridémie	1,03 [0,30; 3,55]	0,88 [0,59; 1,31]	1,00 [0,80; 1,24]
Hyperuricémie	1,07 [0,31; 3,70]	0,89 [0,59; 1,33]	0,99 [0,79; 1,24]
MRC	1,06 [0,30; 3,76]	0,89 [0,59; 1,34]	0,99 [0,80; 1,23]
Taux élevé de Gamma-GT	0,98 [0,27; 3,52]	0,85 [0,56; 1,31]	0,98 [0,78; 1,23]
Facteurs de risque de MAC classiques ^b	0,62 [0,15; 2,59]	0,71 [0,42; 1,19]	0,88 [0,69; 1,14]
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	0,84 [0,16; 4,34]	0,74 [0,37; 1,51]	0,89 [0,64; 1,23]
Sélection par AIC ^c	0,85 [0,21; 3,49]	0,71 [0,44; 1,17]	0,94 [0,73; 1,20]

IC : Intervalle de Confiance

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

CI : Cardiopathie Ischémique

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance

^b : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^c : Modèle ajusté sur l'hypercholestérolémie, le pouls élevé et le diabète

Pour l'étude du risque de décès par MCEV (Tableau 22), l'ajustement sur chaque facteur de risque modifie de façon plus importante la valeur du CSHR que pour l'analyse du risque de décès par MAC et par CI. La valeur du CSHR diminue lorsque le modèle est ajusté sur les facteurs de risques classiques ($CSHR_{/100WLM} = 2,14 [0,40; 11,45]$) et diminue de façon importante pour l'ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque disponibles ($CSHR_{/100WLM} = 1,63 [0,26; 10,18]$). Après ajustement sur les facteurs de risque sélectionnés avec l'AIC, la valeur de l'estimation du CSHR est proche de celle obtenue avec l'ajustement sur l'ensemble des facteurs

de risque classiques, mais son intervalle de confiance est légèrement plus faible ($CSHR_{/100WLM} = 2,12 [0,48; 9,32]$). Des tendances similaires sont observées pour les expositions aux rayonnements gamma et aux RVL.

Tableau 22 : Association entre le risque de décès par MCEV (n=16) et l'exposition aux rayonnements ionisants, avec prise en compte des facteurs de risque, au sein de la pseudo-cohorte.

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon CSHR ^a [95% IC] (/100 WLM)	Gamma CSHR ^a [95% IC] (/100 mSv)	RVL CSHR ^a [95% IC] (/kBqh.m ⁻³)
Aucun	2,27 [0,57; 9,08]	1,37 [0,91; 2,06]	1,18 [0,92; 1,52]
Surpoids	2,22 [0,56; 8,87]	1,36 [0,89; 2,06]	1,19 [0,92; 1,54]
Hypertension	2,51 [0,58; 10,80]	1,40 [0,93; 2,11]	1,23 [0,94; 1,60]
Pouls élevé	2,31 [0,56; 9,53]	1,40 [0,90; 2,19]	1,19 [0,92; 1,53]
Statut tabagique	2,00 [0,46; 8,68]	1,32 [0,84; 2,08]	1,15 [0,89; 1,50]
Diabète	2,28 [0,53; 9,80]	1,39 [0,90; 2,13]	1,19 [0,91; 1,55]
Hypercholestérolémie	2,34 [0,53; 10,25]	1,38 [0,91; 2,09]	1,19 [0,91; 1,55]
Hypertriglycéridémie	2,14 [0,54; 8,52]	1,32 [0,88; 1,96]	1,18 [0,91; 1,52]
Hyperuricémie	2,23 [0,57; 8,70]	1,36 [0,92; 2,02]	1,19 [0,93; 1,54]
MRC	2,48 [0,57; 10,85]	1,40 [0,91; 2,16]	1,21 [0,94; 1,55]
Taux élevé de Gamma-GT	1,88 [0,47; 7,50]	1,27 [0,83; 1,95]	1,14 [0,89; 1,45]
Facteurs de risque de MAC classiques ^b	2,14 [0,40; 11,45]	1,36 [0,83; 2,21]	1,20 [0,89; 1,62]
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	1,63 [0,26; 10,18]	1,19 [0,65; 2,18]	1,17 [0,84; 1,64]
Sélection par AIC ^c	2,12 [0,48; 9,32]	1,32 [0,85; 2,05]	1,17 [0,90; 1,53]

IC : Intervalle de Confiance

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

MCEV : Maladie cérébrovasculaire

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : modèle ajusté sur la date de naissance

^b : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^c : Modèle ajusté sur l'hypertension et le taux élevé de Gamma-GT

Même si aucun résultat statistiquement significatif n'est mis en évidence, on peut tout de même observer que l'ajustement sur certains facteurs peut modifier l'estimation ponctuelle des CSHR. Lors de l'ajustement sur un seul facteur, l'estimation ponctuelle des CSHR n'est en général que peu impactée. Néanmoins, sa variation est plus importante lors de l'analyse du risque de décès par CI et par MCEV que pour l'analyse du risque de décès par MAC. L'ajustement sur certains facteurs de risque augmente la valeur de l'estimation du CSHR (exemple : augmentation de 16% du $CSHR_{/100WLM}$ avec l'ajustement sur le pouls élevé pour le risque de décès par MAC). Néanmoins, pour la majorité des facteurs, l'ajustement entraîne une diminution du CSHR estimé (Tableaux 20 à 22 et Annexe A tableaux A1 à A3). L'ajustement sur de multiples facteurs de risque diminue en général l'estimation du CSHR. Cette diminution de l'effet peut parfois renverser

la relation pour aboutir à l'observation d'un CSHR inférieur à 1. L'augmentation du nombre de facteurs de risque pris en compte pour l'ajustement du modèle augmente généralement la variation du CSHR associé à l'exposition et sa variance (Annexe A tableaux A1 à A3). Avec la sélection à l'aide de l'AIC, les mêmes facteurs de risque sont sélectionnés pour les trois expositions pour chaque évènement étudié : le pouls élevé, le statut tabagique et l'hypertriglycéridémie pour le décès par MAC; l'hypertension, le pouls élevé et le diabète pour le décès par CI; l'hypertension et le taux élevé de Gamma-GT pour le décès par MCEV.

5.4.4 Discussion

Ces travaux ont pu mettre en évidence une augmentation significative du risque cause-spécifique de décès par MAC avec l'exposition cumulée au radon chez les mineurs d'uranium français. Cette association est induite en grande partie par l'association entre le risque cause-spécifique de décès par MCEV et l'exposition cumulée au radon, déjà mise en évidence au cours de l'étude précédente [5]. Néanmoins, même si l'exposition au radon est associée avec la probabilité de décès par MCEV quelle que soit la valeur de lag considérée, elle n'est pas associée à la probabilité de décès par MAC lorsqu'aucun lag de l'exposition n'est considéré.

Au sein de l'enquête cas-témoins nichée, aucune relation statistiquement significative n'a pu être observée entre le risque cause-spécifique de MAC et les trois expositions aux rayonnements ionisants. Cependant, ces analyses confirment le fait qu'une tendance à l'augmentation du risque associée à l'exposition à chacune des trois expositions considérées serait plus importante pour le décès par MCEV que pour de décès par CI. Afin d'étudier l'influence des facteurs de risque de MAC sur l'estimation de la relation exposition-risque, un investissement important a été réalisé pour le recueil de l'information concernant ces facteurs à partir des dossiers médicaux des mineurs. L'ajustement du modèle sur les facteurs de risque retrouvés ne modifie que peu les estimations et ne change pas les conclusions.

5.4.4.1 Relation exposition-risque cause-spécifique

Une augmentation du risque de MAC avec l'exposition externe est généralement observée dans la littérature actuelle [6, 7]. Cette augmentation est également retrouvée dans cette enquête cas-témoins (à l'exception du risque de CI : $CSHR_{CI/100mSv} = 0,89$, IC95% [0,60; 1,32]), malgré le fait qu'elle ne soit pas statistiquement significative ($CSHR_{MAC/100mSv} = 1,04$ [0,82; 1,30];

$CSHR_{M_{CeV}/100mSv} = 1,37 [0,91; 2,06]$). La diminution du risque observée avec l'exposition aux rayonnements gamma au sein de l'enquête cas-témoins est surprenante, mais elle est à relativiser par rapport à l'échelle choisie ($CSHR$ pour 100 mSv = 0,89 [0,61; 1,29]; $CSHR$ pour 1 mSv = 0,99 [0,95; 1,03]). L'estimation de l'association entre l'exposition au radon et le risque cause-spécifique montre un $CSHR$ plus important pour le risque de décès par M_{CeV} que pour le risque de décès par CI, ce qui est en accord avec la littérature actuelle. En effet, l'analyse de la relation entre l'exposition et le risque de MAC montre également qu'une tendance à l'augmentation du risque associé à l'exposition serait plus importante pour le décès par M_{CeV} que pour de décès par CI [24, 42, 165]. Les mêmes tendances ont également été observées chez les travailleurs de Mayak, mais pour le risque de morbidité et non le risque de mortalité par MAC [45]. Néanmoins, les intervalles de confiance de ces $CSHR$ sont relativement larges et contiennent les valeurs ponctuelles de ces deux $CSHR$. Une grande précaution pour l'interprétation de cette comparaison est donc requise.

L'effet de l'exposition interne a été moins étudié. Cependant, le même contraste est observé pour l'exposition au radon et aux RVL, certainement du fait de la corrélation entre les trois expositions, induite par la co-exposition dans les mines [87]. En effet, pour l'exemple du radon disponible également pour la cohorte entière, l'estimation de l'association entre l'exposition au radon et le risque montre un $CSHR$ plus important pour le risque de décès par M_{CeV} (cohorte entière : $CSHR_{/100WLM} = 1,25 [1,09; 1,43]$; enquête cas-témoins : $CSHR_{/100WLM} = 2,27 [0,57; 9,08]$) que pour le risque de décès par CI (cohorte entière : $CSHR_{/100WLM} = 1,11 [1,01; 1,22]$; enquête cas-témoins : $CSHR_{/100WLM} = 1,07 [0,31; 3,65]$).

Même si l'incertitude autour des coefficients estimés est importante au sein de l'enquête cas-témoins, une augmentation du risque de décès par MAC dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance est proche de 1 (1,11 [0,97; 1,26]) est observée. Cette relation pourrait être en accord avec l'augmentation de risque associée à l'exposition interne à l'uranium naturel retrouvée chez les travailleurs du nucléaire de la cohorte d'AREVA NC de Pierrelatte ($CSHR_{\text{exposé/non-exposé}} = 1,73 [1,11; 2,69]$ [49]). En effet, pour une catégorisation de l'exposition similaire à celle employée au cours de cette étude (exposé/non-exposé), une relation du même ordre de grandeur (mais non-statistiquement significative) est observée chez les mineurs d'uranium français ($CSHR_{\text{exposé/non-exposé}} = 1,89 [0,84; 4,22]$). L'hypothèse d'une perturbation de la fonction rénale, et plus

particulièrement du système rénine-angiotensine-aldostérone, causée par l'effet néphrotoxique de l'uranium [167, 168] avait été évoquée pour expliquer l'augmentation de risque de décès par MAC observée chez les travailleurs du nucléaire de la cohorte d'AREVA NC de Pierrelatte. Cette modification pourrait entraîner l'apparition d'une hypertension, facteur de risque de MAC. A l'heure actuelle, cette hypothèse reste encore à vérifier.

5.4.4.2 Relation exposition-risque de sous-distribution

Cette étude est la première à estimer la relation entre l'exposition au radon et le risque de sous-distribution de décès par MAC. L'effet de l'exposition sur la probabilité de décès par MAC, CI ou MCEV n'est pas aussi important que sur son risque cause-spécifique car l'exposition diminue cette probabilité au travers de son effet sur le risque cause-spécifique de décès par autre cause (exemple pour le risque de MAC, aucun lag : $CSHR_{2/(100WLM)} = 1,12 [1,01; 1,23]$). Cette augmentation du risque cause-spécifique de décès par autre cause est certainement influencée par l'association bien établie entre l'exposition au radon et le risque cause-spécifique de décès par cancer du poumon. Il en résulte que, malgré le fait que l'exposition au radon ait un effet direct sur la probabilité de décéder par MAC significatif ($CSHR_{1/(100WLM)} = 1,11 [1,01; 1,22]$), son effet global sur la probabilité de décéder par MAC ne l'est pas ($SHR_{1/(100WLM)} = 1,07 [0,98; 1,18]$) lorsqu'aucun lag n'est considéré. Ainsi, un mineur exposé ne verrait pas sa probabilité de décès par MAC augmentée par rapport à un mineur non-exposé, non pas parce que l'exposition ne serait pas associé au risque de décès par MAC, mais parce qu'il serait plus probable qu'il décède d'une autre cause. Néanmoins, la borne inférieure de l'intervalle de confiance du SHR_1 est proche de 1 et avec un lag de 10 ans, l'effet global de l'exposition au radon sur la probabilité de décéder par MAC est statistiquement significatif ($SHR_{1/(100WLM)} = 1,10 [1,01; 1,21]$).

Concernant les sous catégories de MAC, quel que soit le lag considéré, l'exposition au radon est associée à la probabilité de décès par MCEV, mais pas à celle du décès par CI, ce qui confirme les tendances observées pour l'analyse du risque cause-spécifique.

5.4.4.3 Choix de la valeur du lag de l'exposition

Actuellement, aucun consensus n'est établi sur le délai de latence entre l'exposition et le décès par MAC car l'étude de l'association entre le risque de MAC et l'exposition à de faibles débit de dose est encore récente. Le choix de la valeur du lag de l'exposition est importante car elle peut

introduire un biais dans les analyses [213]. Au sein de l'enquête cas-témoins nichée, la grande incertitude autour des coefficients estimés ne permet pas de confirmer qu'il existe une réelle modification du CSHR avec la valeur du lag de l'exposition choisie (résultats non présentés). Au sein de la cohorte entière, une légère modification des estimations peut être observée, mais qui peut être suffisante pour modifier les conclusions (spécifiquement pour la probabilité de décès par MAC (SHR_1)). Dans ce cas, il est difficile de se prononcer sur le résultat à mettre en avant, même si dans les deux situations les valeurs du SHR_1 suggéreraient une augmentation de la probabilité de décès par MAC. Néanmoins, la mise en évidence d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de décès par MAC au sein de la LSS près de 40 ans après l'exposition des survivants [20] serait en faveur d'un long délai de latence, illustrant l'importance d'un suivi prolongé des populations exposées afin de pouvoir mettre en évidence des effets à long terme de l'exposition.

Le choix du lag doit se baser sur des connaissances a priori basées sur des hypothèses biologiques ou l'avis d'experts pour limiter les biais. Néanmoins, de telles connaissances n'existent pas à l'heure actuelle pour le risque de décès par MAC. Dans ce cas, différentes méthodes ont déjà été développées pour estimer la valeur d'un lag entre une exposition cumulée et l'occurrence d'une maladie [213, 214]. D'autres méthodes plus souples existent, permettant de prendre en compte simultanément certains facteurs modifiants tels que le délai de latence (au travers du temps depuis la dernière exposition), l'intensité et la durée de l'exposition. Ces méthodes sont déjà appliquées dans le cadre de l'étude de l'impact de la consommation de tabac [215] ou de la prise d'un traitement [216], et la faisabilité de leur application à nos problématiques pourrait être investiguée par la suite afin d'affiner la relation exposition-risque.

5.4.4.4 Facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire

5.4.4.4.1 Effet des facteurs sur le risque cause-spécifique de décès par maladie de l'appareil circulatoire

La relation attendue entre les différents facteurs de risque considérés et le risque de décès par MAC, CI ou MCeV n'est pas systématiquement retrouvée (5.4.3.2.2). Néanmoins, même si ces résultats ne sont pas tous statistiquement significatifs, l'ensemble des facteurs de risque est associé à une augmentation du risque de décès par MAC, à l'exception de l'hyperuricémie. La proportion d'individus classés en surpoids chez les mineurs sélectionnés augmente au cours du suivi pour

atteindre les 76,4% à la date de dernières nouvelles. Cette proportion peut sembler importante. Néanmoins, l'IMC ne distingue pas la masse musculaire de la masse grasseuse. Si le surpoids des mineurs est expliqué par une masse musculaire importante du fait de leur activité physique soutenue, la mesure de l'IMC pourrait dans ce cas ne pas être spécifique du risque de MAC. Ceci pourrait expliquer l'absence de résultat statistiquement significatif pour ce facteur.

La relation connue entre l'hypercholestérolémie et le risque de décès par MAC n'est pas statistiquement significative. On retrouve cependant une augmentation du risque statistiquement significative avec l'hypertriglycéridémie (2,70 [1,40; 5,22]), qui est un autre marqueur de dyslipidémie. Pour l'analyse du risque de décès par CI, on retrouve l'association connue avec l'hypercholestérolémie (à la limite de la significativité au seuil $\alpha = 5\%$ 3,10 [0,92; 10,41]; $p=0,068$) et avec le diabète (3,96 [0,99; 15,93]; $p=0,052$). On retrouve une augmentation statistiquement significative entre le pouls élevé et le risque de décès par MAC et par CI (4,88 [1,55; 15,39]) qui pouvait être observée pour le risque de décès par MAC (2,74 [1,25; 5,99]). Une explication potentielle à ce résultat serait que le pouls serait un proxy d'un autre facteur relié au risque de MAC : l'activité physique. En effet, les personnes ayant une activité physique régulière ont généralement un pouls plus lent, mais également un risque de MAC plus faible. Par conséquent, l'impact du pouls sur le risque de décès par MAC représenterait en partie l'effet de cette activité physique.

Le taux de Gamma-GT est souvent considéré comme un proxy de la consommation d'alcool. Ceci pourrait expliquer l'observation de l'association entre le taux élevé de Gamma-GT et une augmentation du risque de décès par MAC (1,87 [1,06; 3,28]) et du risque de décès par MCeV (3,69 [0,99; 13,73]; $p=0,051$). Cependant, cette interprétation est à pondérer par rapport à la spécificité modérée du taux de Gamma-GT pour l'alcoolisme.

La forte proportion d'hypertendus chez les cas et les témoins pourrait être le signe d'un effet "blouse blanche" [217] ou du stress induit par le fait que des résultats de la visite médicale dépendait la délivrance de la déclaration d'aptitude au travail. Dans ce cas, la pression artérielle des individus non-hypertendus plus élevée au cours des visites médicales conduit à les considérer comme hypertendus. Ces "faux hypertendus" ne peuvent donc pas être distingués des "vrais". Ce phénomène peut expliquer l'absence d'association statistiquement significative entre le risque de décès par MAC et l'hypertension. La relation inverse entre le risque de décès par MCeV et

l'hypertension est également surprenante (0,38 [0,12; 1,16]; $p=0,089$). Le nombre de mesures de la pression artérielle par mineur étant important (Tableau 13), une analyse de sensibilité sur le nombre de fois où l'hypertension dépasse le seuil (de 1 à 5) avant de considérer que le mineur est hypertendu a été réalisée. Cette analyse a montré que le CSHR associé à l'hypertension tend à augmenter avec le nombre de dépassements de seuil requis pour le déclarer hypertendu avec un maximum observé pour 4 dépassements (CSHR = 1,19 [0,42; 3,39]). A partir de 3 dépassements, l'hypertension augmente de façon significative le risque de décès par MAC (CSHR_{MAC} = 1,86 [1,06; 3,25]) et CI (CSHR_{CI} = 4,06 [1,50; 10,98]). L'augmentation de la pression artérielle peut être exceptionnelle. Dans ce cas, cette augmentation du nombre de dépassements de seuil permet certainement de mieux distinguer les « faux » hypertendus des « vrais » et donc de faire ressortir un effet de ce facteur.

5.4.4.4.2 Biais potentiels

Même si l'absence de résultat significatif pour certains facteurs de risque peut être attribuée à une faible puissance statistique à cause du faible nombre de cas, certains biais peuvent exister.

Une explication aux résultats atypiques observés peut se trouver dans la catégorisation des facteurs recueillis pour la définition d'indicateurs. En effet, le problème de distinction entre les « vrais » et les « faux » mineurs hypertendus, évoqué au paragraphe précédent, reflète un problème de classification qui peut concerner l'ensemble des facteurs de risque de MAC. Un premier aspect de ce problème de classification serait un problème de choix de seuil. Même si la plupart des seuils utilisés sont basés sur la littérature actuelle, ils pourraient être différents chez les mineurs d'uranium qui sont sélectionnés à l'embauche pour leur bonne santé et sont suivis régulièrement par la médecine du travail. Un second aspect concerne le nombre de dépassements de seuil pour la construction des indicateurs. Le choix d'un seul dépassement du seuil a été fixé du fait du contexte de la mesure des différents facteurs. Pour les facteurs ayant un faible nombre de mesures (médiane < 5), la présence d'un facteur de risque pourrait être ignorée pour de nombreux mineurs si plusieurs dépassements étaient requis. D'autre part, pour les facteurs ayant un nombre important de mesures, le délai entre deux visites est généralement d'au moins 6 mois. Une mesure dépassant le seuil une fois peut ne pas être retrouvée lors de la visite suivante grâce à la prise d'un traitement par exemple. L'information concernant le traitement étant rare, il est difficile de distinguer une personne non-traitée avec une mesure dans les normes d'une personne présentant le

facteur de risque mais traitée. La présence d'un facteur de risque d'un mineur traité efficacement risque d'être ignorée en augmentant le nombre de dépassements pour la définition de l'indicateur. Pour ces raisons, l'indicateur de présence de facteur de risque a donc été attribué au mineur lorsqu'une mesure observée dépasse le seuil défini. L'augmentation des CSHR du surpoids et de l'hypertension avec le nombre de dépassements de seuil peut indiquer que le choix d'un seul dépassement peut être trop restrictif. L'occurrence d'une valeur extrême induirait un changement de statut d'un mineur, même si elle est non-symptomatique de la présence du facteur de risque. Cet individu sera cependant classé parmi les individus présentant ce facteur de risque, ce qui induit un biais dans l'analyse.

D'autre part, un mineur partant de l'entreprise à un âge jeune a moins de risque d'avoir déclaré une hypertension lors de son activité professionnelle qu'un mineur partant à l'âge de 55 ans. Dans ce cas, il est considéré comme non-hypertendu jusqu'à son décès. Or, ce jeune mineur peut être sujet à une hypertension par la suite et décéder d'une MAC. Considérer un statut constant après le départ de l'entreprise pour pallier à l'absence de données peut donc induire un biais important dans l'analyse de l'effet des facteurs de risque.

Une autre limite de cette analyse est liée à la présence de données manquantes durant le suivi. La méthode de l'indicateur de données manquantes permet de réduire le biais de l'estimateur par rapport à l'analyse standard qui élimine de l'analyse les observations comportant des données manquantes. Cependant, le caractère imprévisible de l'amplitude de la correction ne permet pas d'assurer que le gain de précision soit significatif par rapport à la méthode cas-complet lorsque le nombre de données manquantes est important [212]. Lorsque la proportion de données manquantes est important (exemple : > 20% pour l'hypertriglycéridémie, l'hyperuricémie et les MRC) le résultat doit être interprété avec précautions.

Le traitement de l'information réalisé afin de pallier à l'absence de donnée après le départ de l'entreprise peut donc introduire un biais dans l'estimation de l'association entre le risque de décès par MAC et les différents facteurs de risque considérés. Une réflexion méthodologique pourra être réalisée à l'avenir pour pallier à cette limite.

5.4.4.5 Relation exposition-risque cause-spécifique ajustée

Chez les mineurs d'uranium, aucune étude n'a pas porté sur l'analyse des risques de MAC en prenant en compte les facteurs de risques associés. A notre connaissance, plus largement, dans le

domaine de l'épidémiologie des rayonnements ionisants, seules deux études ont eu l'occasion de prendre en compte les facteurs de risque de MAC lors de l'analyse de l'impact sanitaire des rayonnements ionisants pour des débits de dose faibles à modérés : l'étude menée chez les travailleurs de Mayak [45, 195, 196] et celle menée chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki [24]. Une légère modification du coefficient associée à l'exposition avait été observée après ajustement sur chaque facteur de risque disponible, mais l'augmentation du risque était toujours associée à l'exposition externe aux rayonnements ionisants.

L'ajustement réalisé dans cette étude considérant les facteurs de risque classiques (le surpoids, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et le statut tabagique) induit également une légère modification du CSHR pour l'analyse du risque de décès par MAC (Tableau 20 et Annexes tableau A1). Cependant, cette variation est plus importante lors de l'analyse du risque de décès par CI et MCeV (Tableau 21, Tableau 22 et Annexes tableaux A2 et A3). De manière générale, cette variation augmente avec le nombre de facteurs de risque considéré dans le modèle. Cette variation est accompagnée d'une augmentation de la variance de l'estimation du coefficient associé à l'exposition, limitant la probabilité de mettre en évidence un effet de l'exposition sur le risque de décès par MAC. Ces modifications peuvent être le signe de la présence d'un phénomène de multicollinéarité. Ce phénomène est atténué en employant la sélection basée sur l'AIC qui sélectionne les variables les plus informatives. Cependant, les variables sélectionnées selon cette procédure sont basées selon un critère statistique et non clinique. Les variables sélectionnées ne sont pas toujours celles attendues (exemple pour le risque de décès par MAC : l'hypertension n'est pas sélectionnée alors que le pouls élevé l'est).

Quelle que soit la stratégie d'ajustement du modèle, on peut conclure que la prise en compte des facteurs de risque de MAC modifie peu la relation exposition risque. Les quelques fortes variations qui peuvent être observées lors de l'analyse du risque de décès par CI et MCeV pourraient être considérées comme des artefacts résultant du faible nombre de cas. Cette hypothèse ne pourrait être vérifiée que par l'extension de cette étude après la prochaine mise à jour de la cohorte où un nombre de cas supérieur devrait être observé.

5.4.4.6 Forces et limites

5.4.4.6.1 Forces de l'étude

Diversité des facteurs de risque et des expositions

Cette étude de l'impact sanitaire de l'exposition à de faibles débits de doses de rayonnements ionisants se distingue de la littérature actuelle par la grande diversité des facteurs de risque de MAC pris en compte dans l'analyse du risque. La liste de ces facteurs comprend les facteurs de risque les plus reconnus (hypertension artérielle, diabète, surpoids, statut de fumeur, hypercholestérolémie, fonction rénale) ainsi que certains facteurs récemment identifiés et reconnus comme facteurs de risque de MAC indépendants (pouls et taux élevé Gamma-GT). La qualité de l'information concernant ces facteurs est assurée par les visites médicales annuelles réalisées par le service de santé au travail.

De plus, la diversité des sources d'expositions aux rayonnements ionisants dans les mines a permis d'étudier non seulement l'effet de l'exposition externe (rayonnement gamma), mais également de l'exposition interne (radon et RVL).

Schéma de l'étude

Le schéma d'enquête cas-témoins standard est asymptotiquement non-biaisé. Cependant, lorsque la réduction d'effectif par rapport à la population d'origine est très importante (comme pour cette étude où seuls 313 individus sont sélectionnés parmi les 1690 individus de la cohorte restreinte, ce qui équivaut à 18,5% des effectifs de départ), la probabilité d'obtenir un tirage apportant des résultats différents de ceux obtenus au sein de la population d'origine, est augmentée (paragraphe 3.3.2).

Cette étude a été réalisée selon un schéma spécifique, encore rarement employé, mais qui assure des estimations plus fiables et une plus grande puissance statistique que les schémas classiques. En effet, concernant le protocole de sélection, il a été démontré que la prise en compte d'un contre-appariement lors de l'échantillonnage augmente la précision des estimateurs associés à l'exposition (employée pour la définition du contre-appariement), et aux facteurs qui lui sont corrélés, par rapport au schéma standard [151]. De plus, le contre-appariement a permis d'assurer la sélection de mineurs dont les mesures d'exposition couvrent la gamme d'exposition disponibles au sein de la cohorte restreinte. Cette sélection limite la perte de puissance statistique par rapport à la cohorte restreinte pour l'analyse du risque, mais également pour de futures analyses de la relation entre l'exposition et l'évolution temporelle des facteurs recueillis. Concernant l'analyse, l'utilisation de

toute l'information recueillie et la méthode de correction du biais de sélection permettent de limiter l'impact des données manquantes (par rapport à la cohorte restreinte). Cette procédure permet de limiter la perte de précision des analyses induit par la réduction d'effectif (paragraphe 3.3.2.3).

Le schéma employé a donc de nombreux avantages par rapport aux schémas standards, permettant d'obtenir des résultats proches de ceux qui auraient pu être obtenus au sein de la cohorte restreinte, malgré la réduction d'effectif importante.

5.4.4.6.2 Limites de l'étude

La limite principale de l'étude réalisée dans la cohorte entière est l'absence d'information sur l'exposition aux rayonnements gamma, aux RVL, mais surtout sur les facteurs de risque de MAC. L'enquête cas-témoins nichée a été mise en place afin d'étudier l'influence de la considération des facteurs de risque de MAC sur la relation entre le risque de MAC et chacune des expositions radiologiques des mineurs.

Cependant, l'une des principales limites de cette enquête est la réduction d'effectif par rapport à la cohorte entière. La restriction du cadre de l'étude induit une diminution de 83% du nombre de cas (cohorte entière : $n=442$; cohorte restreinte : $n=76$) et donc de la puissance statistique. Cette réduction du nombre de cas pose également problème lors de l'ajustement sur les facteurs de risque. En effet, en plus des paramètres estimés pour l'exposition et la date de naissance, chaque facteur introduit au moins deux paramètres supplémentaires (statut "présence du facteur de risque" et statut "inconnu"). Le modèle ajusté sur l'ensemble des facteurs de risque doit estimer 23 paramètres ce qui a pour conséquence de saturer rapidement le modèle. Le modèle est rapidement surparamétré. Cette saturation est atteinte rapidement pour l'étude du risque de décès par MCeV ($n=16$), où le modèle ajusté sur les facteurs de risque classiques atteint déjà 13 paramètres. La sélection par AIC permet néanmoins d'obtenir un modèle plus parcimonieux (6 paramètres), mais l'interprétation des résultats est plus délicate car les facteurs retenus selon ce critère statistique ne sont pas forcément ceux attendus d'un point de vue clinique.

Une seconde limite à cette enquête est le manque d'information concernant certains facteurs de risque de MAC plus spécifiques. Parmi eux, les taux de cholestérol HDL et LDL étaient présents au sein des dossiers médicaux. Cependant, ces facteurs n'ont été mesurés que tardivement par rapport à la période de suivi de la cohorte (après 1980). Seuls 43 mineurs ont au moins une

mesure du cholestérol LDL (13,7% de l'échantillon). Par conséquent, ces données n'ont donc pas pu être exploitées.

Finalement, l'absence d'information après le départ à la retraite est également une des limites principales de cette étude. La définition d'indicateurs de présence de facteurs de risque pour pallier à cette limite a réduit l'information disponible, mais a potentiellement introduit de nombreux biais (paragraphe 5.4.2.1). A notre connaissance, aucune méthodologie standard ne permet de résoudre ce problème. Des recherches complémentaires concernant le traitement de ce type de données devra être réalisée pour valider ces observations.

5.4.4.7 Perspectives de ce travail

L'apport de ces nouvelles données au sein de l'étude des mineurs d'uranium français, ainsi que les nouvelles méthodologies apportées ouvrent de nouvelles perspectives.

5.4.4.7.1 Perspectives liées la cohorte entière

La prise en compte des facteurs modifiants (débit d'exposition, âge à l'exposition, durée d'exposition...) a souvent été évoquée pour l'étude du risque du décès par cancer du poumon (paragraphe 2.1.2.1.1), mais ils ont peu été étudiés dans le cadre des MAC. Seule l'étude réalisée chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki a mis en évidence une réduction du risque relatif associée à l'exposition externe aux rayonnements gamma, pour l'analyse du risque de MCeV, avec l'âge atteint [24] et l'âge à l'exposition [6]. De nouvelles analyses pourront être réalisées pour tester leur impact sur la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par MAC dans la cohorte entière. De plus, d'autres méthodologies récemment développées pourrait être employées afin d'estimer le délai de latence entre l'exposition et le décès par MAC tout en considérant ces facteurs modifiants [213-216].

5.4.4.7.2 Perspectives liées à l'étude cas-témoins nichée

Une première perspective serait l'extension de cette étude à partir des informations supplémentaires qu'apporteront les futures extensions du suivi afin d'augmenter la puissance statistique des analyses réalisées.

Une seconde perspective sur le plan international serait de grouper les données de cette enquête avec celles recueillies lors d'autres études rétrospectives réalisées chez les mineurs d'uranium, comme cela avait été entrepris pour l'étude de l'impact de l'ajustement sur la consommation de

tabac sur la relation entre l'exposition au radon et le risque de décès par cancer du poumon [44, 82]. Dans ce cadre, l'utilisation de la méthode de la pondération par l'inverse de la probabilité d'être sélectionné permettrait d'affiner les résultats par rapport à la méthode standard en limitant le biais de sélection [218].

Une autre perspective apportée par cette méthode de pondération est l'étude d'autres risques que celui du décès par MAC [159]. Néanmoins, étant donné le faible effectif de cette étude, le nombre de décès pour d'autres causes est limité (e.g. 9 décès par cancer du poumon). La puissance statistique de ces nouvelles analyses serait insuffisante pour obtenir des résultats consistants. Ces données pourraient néanmoins être groupées avec d'autres études rétrospectives afin d'améliorer les estimations de risque au sein de chacune d'entre elles. Notamment, une partie des facteurs de risque de cancer du rein étant similaire à ceux du risque de MAC (e.g. obésité, consommation de tabac), ces données pourraient être regroupées avec celles d'une future étude cas-témoins nichée pour l'analyse du risque de décès par cancer du rein chez les mineurs d'uranium français.

5.4.4.7.3 Vers l'étude des chemins physiopathologiques?

L'ajustement standard d'un modèle statistique n'est pas simple à interpréter car il suppose que les variables explicatives interviennent sur un même plan. Par exemple, l'hypertension pourrait être la conséquence d'un surpoids et serait donc un facteur intermédiaire entre le surpoids et le risque de décès par MAC. Mesurer l'effet de ces deux facteurs comme si ils étaient indépendant pose un problème d'interprétation et d'estimation, car ces deux facteurs sont généralement associés (donc non-indépendants) et apportent une information similaire. Ceci induit un phénomène de multicollinéarité important entre les différents facteurs de risque de MAC.

De la même façon, les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants pourraient modifier les facteurs de risque de MAC. Ces derniers pourraient donc être des facteurs intermédiaires de la relation exposition-risque. Certaines pistes ont déjà été étudiées, particulièrement chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. Ces études ont montré que l'exposition aux rayonnements gamma pouvait être associée à une diminution de la fonction rénale [26, 183], une modification de la pression artérielle systolique [219], une augmentation de l'incidence de l'hypertension [220, 221] et une augmentation du taux de cholestérol total [222, 223]. La mise en évidence de ces associations pose la question de l'existence d'une relation directe entre l'exposition et ces facteurs. Parmi les hypothèses les plus

fréquemment évoquées, on retrouve celle d'une augmentation du risque de décès par MAC au travers de la diminution de la fonction rénale, induite par la néphrotoxicité de l'uranium [49] ou de l'exposition aux rayonnements gamma [26, 183]. Cette hypothèse permettrait d'expliquer une relation entre l'exposition aux RVL et le risque de décès par MAC.

Plusieurs pistes méthodologiques pourraient être explorées par la suite afin d'expliquer le rôle de l'exposition dans le risque de décès par MAC. Notamment, l'analyse des liens de causalités à l'aide de la méthodologie des modèles structuraux est en plein essor actuellement en épidémiologie [224]. Elle permet d'analyser les relations entre différents facteurs au sein d'un système complexe. Elle présente de nombreux avantages : elle permet d'éviter les problèmes de multicollinéarité et de surparamétrisation, tout en permettant une communication simple des résultats au travers de diagrammes représentant les relations entre les facteurs (apportant une vision plus mécanistique, plus pertinente pour l'interprétation qu'un ajustement classique).

La difficulté de ce type de modèle, particulièrement pour l'étude du risque de MAC, est qu'il repose sur des hypothèses de liens entre les facteurs qui peuvent être trop simples pour représenter un phénomène biologique ou trop complexe par rapport à l'information apportée par les données. Un compromis doit être trouvé entre ces deux aspects. Une collaboration étroite entre les épidémiologistes, les statisticiens et les biologistes serait nécessaire afin de déterminer les liens physiologiques les plus pertinents, ainsi que ceux dans lesquels l'exposition aux rayonnements ionisants pourrait être impliquée.

5.4.5 Conclusions

Les analyses précédentes ont pu mettre en évidence une augmentation du risque cause-spécifique de décès par MCEV avec l'exposition cumulée au radon [5]. Ces travaux ont pu montrer que cette augmentation persistait après l'extension du suivi de la cohorte et impliquait également une augmentation du risque cause spécifique de décès par MAC avec l'exposition cumulée au radon. La mesure de l'effet global de l'exposition sur la probabilité de décès par MAC conforte également ces résultats.

Cette augmentation pose la question de la présence de facteurs de confusion. Ces analyses n'ont en effet pas pu prendre en compte les facteurs de risque de MAC dans l'analyse du risque, indisponibles au sein de la cohorte. Un effort a été réalisé afin de recueillir l'information sur un

nombre important de ces facteurs au cours d'une enquête cas-témoins nichée au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. Les analyses réalisées suggèrent que la relation exposition-risque n'est pas significativement impactée par la prise en compte des facteurs de risque de MAC. Cette absence de confusion peut être soutenue par des observations similaires obtenues pour l'exposition externe chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki [24] et les travailleurs de Mayak [195, 196]. Ces résultats seraient en faveur d'une validation des estimations obtenues au cours des autres études épidémiologiques portant sur l'effet de l'exposition à de faibles débits de dose, car elles ne seraient que peu impactées par l'ajustement sur les facteurs de risque. Néanmoins, étant la première étude de ce type réalisée chez les mineurs d'uranium, des résultats complémentaires seraient nécessaires pour valider ces observations pour l'exposition au radon et celle aux poussières d'uranium.

De plus, la question de l'association entre l'exposition et les facteurs de risque de MAC se pose depuis quelques années. Pour y répondre, de nouvelles approches mécanistiques pourraient être abordées, nécessitant un travail commun des épidémiologistes, statisticiens et biologistes afin d'apporter une vision globale de l'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants à faible débit de dose sur le risque de décès par MAC. Cette approche serait également l'occasion de mener une réflexion méthodologique concernant l'utilisation de l'information des facteurs recueillis car sa catégorisation peut introduire un biais. De plus, l'extension de l'étude cas-témoins à la suite des prochaines extensions permettrait de recueillir plus d'information afin d'affiner les résultats de cette approche mais également celle de l'étude du risque. En effet, malgré le gain de précision attribuable au schéma employé par rapport au schéma standard, la puissance statistique reste limitée du fait du faible nombre de décès par MAC au sein de cet échantillon. La poursuite du suivi de la cohorte française des mineurs d'uranium sera donc essentielle pour affiner la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la probabilité de décès par MAC.

Chapitre 6. Discussion générale, conclusions et perspectives

L'impact sur la santé de l'exposition aux faibles débits de dose de rayonnements ionisants est encore mal défini. Actuellement, il existe un consensus sur l'existence d'une association entre l'exposition au radon et le cancer du poumon. Cependant, les résultats des travaux épidémiologiques concernant les cancers extra-pulmonaires et les pathologies non cancéreuses sont moins convergents. Deux résultats spécifiques à la cohorte française des mineurs d'uranium ont été confirmés après la récente extension de son suivi de huit ans. Tout d'abord, un excès de mortalité par cancer du rein par rapport à la population générale avait été mis en évidence, sans qu'une relation entre le risque de décès par cancer du rein et les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants n'ait pu être mise en évidence. D'autre part, une augmentation du risque de décès par maladie cérébrovasculaire associée à l'exposition au radon avait été observée. Ces travaux de thèse reposaient sur ces deux problématiques. L'objectif était d'affiner la relation entre l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants des mineurs d'uranium et le risque de décès par cancer du rein et maladie de l'appareil circulatoire.

Décès par cancer du rein

L'extension du suivi de la cohorte de huit années supplémentaires a apporté de nouvelles informations qui ont amélioré la précision des analyses en termes de puissance statistique. De plus, une collaboration avec les chercheurs de l'office fédéral allemand de la radioprotection a été mise en place afin de pouvoir analyser les données de la plus grande cohorte de mineurs d'uranium, la cohorte de la Wismut.

A la suite de l'extension du suivi de la cohorte française, un excès de mortalité par cancer du rein est toujours observé au sein de la cohorte entière. A l'inverse des résultats obtenus chez les mineurs français, on observe un déficit de mortalité par cancer du rein chez les mineurs allemands par rapport à leur population de référence.

La persistance de cet excès de décès par cancer du rein chez les mineurs d'uranium français pose la question de l'implication potentielle de l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants depuis plusieurs années. Les analyses du risque de décès par cancer du rein réalisées jusque-là au

sein de la cohorte française ne montraient pas d'association statistiquement significative. Les trois expositions professionnelles aux rayonnements ionisants des mineurs d'uranium (radon, rayonnements gamma et poussières d'uranium) étaient disponibles, permettant d'estimer la dose équivalente au rein. Cette étude est la première chez les mineurs d'uranium à avoir utilisé la dose équivalente au rein afin de pouvoir prendre en compte simultanément l'impact des différentes expositions radiologiques des mineurs d'uranium dans l'analyse du risque de décès par cancer du rein.

Aucune relation significative n'a pu être mise en évidence entre le risque de décès par cancer du rein et les trois expositions aux rayonnements ionisants disponibles, ni avec la dose équivalente au rein. La notion de risque employée ici est celle de risque cause-spécifique ou risque instantané, qui est le risque le plus communément mesuré en épidémiologie. Cependant, en présence de risques concurrents, il n'existe pas de lien direct entre le risque cause-spécifique et la probabilité de décès par cancer du rein. L'association entre l'exposition et ce risque est une mesure de l'effet direct de l'exposition sur la probabilité de décéder par cancer du rein. Néanmoins, l'exposition peut diminuer indirectement la probabilité de décès par cancer du rein en augmentant, par exemple, le risque de décès par cancer du poumon. Des analyses complémentaires ont été réalisées pour avoir une mesure de l'effet global (direct + indirect) de l'exposition sur la probabilité de décès par cancer du rein. Ces analyses n'ont pas mis en évidence d'association significative entre les expositions radiologiques des mineurs d'uranium et la probabilité de décès par cancer du rein. Ces résultats sont à modérer du fait de la puissance statistique limitée des analyses réalisées qui est insuffisante pour mettre en évidence un effet de faible amplitude.

L'absence de relation entre la probabilité de décès par cancer du rein et les expositions radiologiques professionnelles des mineurs pose néanmoins la question de l'influence d'autres facteurs. Cet excès est mis en évidence depuis plusieurs années et mérite donc une attention toute particulière. Un retour antérieur aux dossiers de douze mineurs n'a pas révélé la présence de facteurs de risques de cancer du rein ou d'anciennes pathologies rénales [3]. La réalisation d'une enquête cas-témoins nichée serait nécessaire afin de déterminer plus précisément l'impact des facteurs de risques classiques de cancer du rein. Néanmoins, ce type d'enquête nécessite un investissement important. Le ratio de mortalité standardisé diminuant avec le temps, il s'agira en

amont de vérifier lors des prochaines extensions du suivi si cet excès de mortalité persiste chez les mineurs français ou s'il s'agit d'un artefact statistique imputable au faible nombre de cas.

Décès par maladie de l'appareil circulatoire

La seconde thématique de ces travaux concernait l'étude du risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC) et par deux sous-catégories de MAC : les Cardiopathies Ischémiques (CI) et les Maladies CérébroVasculaires (MCeV). Deux études ont été conduites en parallèle au sein de la cohorte française des mineurs d'uranium. La première avait pour objectif d'étudier la relation entre le risque de décès par MAC et l'exposition cumulée au radon dans la cohorte entière. Ces travaux ont montré une augmentation significative du risque de décès par MAC avec l'exposition cumulée au radon, principalement induite par celle du risque de décès par MCeV précédemment observée [5]. Une augmentation de la probabilité de décès par MAC et MCeV associée à l'exposition au radon a également été observée.

Ces résultats posent la question de l'existence de facteurs confondants. En effet, une des limites majeures de ce type d'étude est l'absence d'information concernant les facteurs de risque classiques de MAC. De plus, l'impact des autres expositions radiologiques auxquelles sont soumis les mineurs n'a pas pu être évalué au sein de la cohorte entière du fait de l'indisponibilité des mesures d'exposition aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium.

Afin de répondre à ces questions, la seconde étude reposait sur une enquête cas-témoin nichée au sein de la cohorte française, mise en place pour recueillir l'information sur les facteurs de risque de MAC, disponible dans les dossiers médicaux des mineurs au sein des archives de la médecine du travail. Un travail de saisie s'est déroulé sur près d'un an pour recueillir l'information sur de nombreux facteurs de risque tels que le surpoids, l'hypertension artérielle, le taux de cholestérol ou encore le diabète. Des associations positives, mais non significatives, entre les expositions aux rayonnements ionisants et le risque de décès par MAC ont été observées. La prise en compte des facteurs de risque dans l'analyse n'influçait cependant pas substantiellement la relation exposition-risque.

Les conclusions des différentes études épidémiologiques convergent vers l'existence d'une augmentation du risque de MAC associée avec l'exposition externe aux rayonnements ionisants. Les études épidémiologiques ayant pu prendre en compte une partie de ces facteurs de risque

suggèrent que les facteurs de risque classique de MAC ne jouent pas un rôle de facteurs confondant majeur dans la relation dose-réponse [24, 195, 196]. Ces travaux de thèse soutiennent ces observations, mais ont également permis de mettre en évidence des résultats similaires pour l'exposition interne au radon et aux poussières d'uranium. Ces résultats suggèrent que l'exposition chronique aux faibles débits de dose pourrait être un facteur de risque indépendant de MAC et supportent ainsi l'hypothèse de l'existence d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de décès par MAC.

L'effet des trois expositions radiologiques des mineurs sur le risque de décès par MAC a dû être estimé indépendamment car aucune dose reçue par l'appareil circulatoire n'était disponible. La dose au foie, considérée comme similaire à celle de l'appareil circulatoire, pourrait être employée lors de futurs travaux.

Néanmoins, les deux limites majeures de cette enquête cas-témoins nichée restent la faible puissance statistique et le biais potentiel induit par la catégorisation des facteurs de risque. De ces limites découlent plusieurs perspectives d'amélioration.

En effet, malgré le gain de précision des analyses, en termes de biais de sélection et de puissance statistique, apporté par le schéma spécifique employé pour l'enquête cas-témoins nichée par rapport au schéma standard, le faible nombre de cas limite la puissance statistique. La souplesse de ce schéma permettrait d'étendre aisément cette étude lors des prochaines prolongations du suivi de la cohorte. La puissance statistique supplémentaire permettrait notamment d'étudier l'impact de facteurs modifiants sur la relation dose réponse.

D'autre part, le traitement de l'information pour la prise en compte des facteurs de risque dans l'analyse nécessiterait une réflexion méthodologique afin de s'affranchir des biais potentiels induits par la définition d'indicateurs. Une première piste pourrait impliquer l'étude de l'association entre les expositions radiologiques et la dynamique temporelle des facteurs de risque de MAC. Ces analyses permettraient de mieux comprendre les implications potentielles de l'exposition dans le risque de décès par MAC afin d'améliorer la protection des travailleurs.

Relation dose-réponse

Différentes mesures clés de la radioprotection (risque vie entière, proportion de cas attribuable à l'exposition) sont basées sur la probabilité vie entière d'occurrence d'un événement d'intérêt (e.g.

une cause spécifique de décès). L'analyse du risque classique (risque cause-spécifique) permet d'étudier la présence d'une association directe de l'exposition sur cette probabilité. Elle est donc adaptée pour l'étude de facteurs étiologiques. Néanmoins, l'exposition peut être également indirectement associée avec cette probabilité au travers de son effet sur les risques concurrents. Il en résulte qu'il n'y a pas de correspondance entre l'association de l'exposition avec le risque cause-spécifique et celle avec la probabilité vie entière.

Une autre approche, le modèle de Fine et Gray, a été employée au cours de ces travaux pour définir une relation dose-réponse entre l'exposition et la probabilité vie entière de décès par cancer du rein et celle de décès par MAC chez les mineurs d'uranium. A la différence de l'approche classique, la quantification de cette relation apporte des résultats directement interprétables en termes d'association entre l'exposition et la proportion de cas observés.

Les analyses de ces deux types de réponses permettent d'aborder différents aspects de l'association entre l'exposition et la pathologie d'intérêt (étiologie, probabilité vie entière). Elles sont donc complémentaires pour la prise de décision dans le cadre de la radioprotection des travailleurs.

Conclusions

Ces travaux ont confirmé la présence d'un excès de mortalité par cancer du rein dans la cohorte française des mineurs d'uranium, non-associé aux expositions radiologiques professionnelles. L'hypothèse de l'existence d'une augmentation du risque de décès par MAC et MCeV associée au radon, observée dans la cohorte entière, est soutenue par l'absence de confusion substantielle avec les facteurs de risque classiques de MAC dans l'enquête cas-témoins nichée.

Ces résultats apportés par les méthodologies épidémiologiques (dose à l'organe, prise en compte des facteurs de risque) et statistiques (risques concurrents) contribuent aux connaissances des risques radio-induits par l'exposition aux rayonnements ionisants aux faibles débits de dose. Néanmoins, l'impact de l'exposition aux faibles débits de doses sur la santé nécessite de suivre les individus durant de très longues périodes afin d'évaluer les potentiels effets à long terme. L'extension du suivi de cette cohorte sera donc essentielle pour confirmer ou infirmer ces résultats et ainsi contribuer à l'amélioration de la radioprotection.

Références

1. UNSCEAR. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report. Volume 1. Annex A: epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2006.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Manmade Fibres and Radon. 1988.
3. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med.* 2008;65(9):597-604.
4. ATSDR. Toxicological profile for uranium. Atlanta, Georgia (USA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2013.
5. Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caer-Lorho S, Acker A, et al. Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(5):373-83.
6. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis ESC, Chekin S, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect.* 2012;120(11):1503-11.
7. Little MP. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat Environ Biophys.* 2013;52(4):435-49.
8. Rage E, Caer-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Acker A, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946 – 2007). *Int Arch Occup Environ Health* (accepté). 2014.
9. Kreuzer M, Schnelzer M, Tschense A, Walsh L, Grosche B. Cohort profile: the German uranium miners cohort study (WISMUT cohort), 1946-2003. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):980-7.
10. UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses : A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2012.
11. CIPR. Recommandations 2007 de la Commission Internationale de Protection Radiologique. publication CIPR 103: 2009.
12. Autorité de Sûreté Nucléaire. Disponible à l'adresse : <http://www.asn.fr/Informer/Dossiers/Les-effets-des-rayonnements-ionisants>. [28/10/2014].
13. Laurier D, Hill C. Risque de cancer lié aux radiations ionisantes. *Rev Prat.* 2013;63(8):1126-32.
14. Brugmans MJ, Rispens SM, Bijwaard H, Laurier D, Rogel A, Tomasek L, et al. Radon-induced lung cancer in French and Czech miner cohorts described with a two-mutation cancer model. *Radiat Environ Biophys.* 2004;43(3):153-63.
15. Heidenreich WF, Tomasek L, Rogel A, Laurier D, Tirmarche M. Studies of radon-exposed miner cohorts using a biologically based model: comparison of current Czech and French data with historic data from China and Colorado. *Radiat Environ Biophys.* 2004;43(4):247-56.

16. Heidenreich WF, Tomasek L, Grosche B, Leuraud K, Laurier D. Lung cancer mortality in the European uranium miners cohorts analyzed with a biologically based model taking into account radon measurement error. *Radiat Environ Biophys.* 2012;51(3):263-75.
17. Bijwaard H, Brugmans MJ, Schollnberger H. Can promotion of initiated cells be explained by excess replacement of radiation-inactivated neighbor cells? *Radiat Res.* 2006;165(6):741-4.
18. Eidemuller M, Jacob P, Lane RS, Frost SE, Zablotska LB. Lung cancer mortality (1950-1999) among Eldorado uranium workers: a comparison of models of carcinogenesis and empirical excess risk models. *PLoS One.* 2012;7(8):e41431.
19. Madas BG, Varga K. Biophysical modelling of the effects of inhaled radon progeny on the bronchial epithelium for the estimation of the relationships applied in the two-stage clonal expansion model of carcinogenesis. *Radiat Prot Dosimetry.* 2014;159(1-4):237-41.
20. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shimaoka K, et al. Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. *Radiat Res.* 1993;135(3):418-30.
21. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res.* 1992;130(2):249-66.
22. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res.* 2003;160(4):381-407.
23. Richardson DB, Hamra G. Ionizing radiation and kidney cancer among Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2010;173(6):837-42.
24. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ.* 2010;340:b5349.
25. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res.* 2012;177(3):229-43.
26. Adams MJ, Grant EJ, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F, Suyama A, et al. Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res.* 2012;177(2):220-8.
27. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(10):617-24.
28. Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, et al. Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. *Br J Radiol.* 2012;85(1009):53-60.
29. Tirmarche M, Harrison JD, Laurier D, Paquet F, Blanchardon E, Marsh JW. ICRP Publication 115. Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. *Ann ICRP.* 2010;40(1):1-64.
30. Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health.* 1999;89(7):1042-8.
31. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med.* 1994;330(3):159-64.

32. Wang Z, Lubin JH, Wang L, Zhang S, Boice JD, Jr., Cui H, et al. Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China. *Am J Epidemiol.* 2002;155(6):554-64.
33. Tomasek L, Kunz E, Muller T, Hulka J, Heribanova A, Matzner J, et al. Radon exposure and lung cancer risk--Czech cohort study on residential radon. *Sci Total Environ.* 2001;272(1-3):43-51.
34. Torres-Duran M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernandez V, Abal-Arca J, Montero-Martinez C, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J.* 2014;44(4):994-1001.
35. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32 Suppl 1:1-83.
36. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69(7):533-97.
37. Lubin JH, Wang ZY, Boice JD, Jr., Xu ZY, Blot WJ, De Wang L, et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer.* 2004;109(1):132-7.
38. Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et al. Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology.* 2004;15(6):709-16.
39. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1361-6.
40. Autorité de Sûreté Nucléaire. Plan national d'actions 2011-2015 pour la gestion du risque radon. 2011.
41. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res.* 2007;167(4):396-416.
42. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1126-35.
43. Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res.* 2003;159(6):787-98.
44. Hunter N, Muirhead CR, Tomasek L, Kreuzer M, Laurier D, Leuraud K, et al. Joint analysis of three European nested case-control studies of lung cancer among radon exposed miners: exposure restricted to below 300 WLM. *Health Phys.* 2013;104(3):282-92.
45. Moseeva MB, Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock R. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(2):469-77.
46. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, Harrison J, Koshurnikova NA. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. *Health Phys.* 2013;105(2):165-76.
47. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, Ron E, Shilnikova NS, Khokhryakov VV, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer.* 2008;123(4):905-11.

48. Canu IG, Jacob S, Cardis E, Wild P, Caer-Lorho S, Auriol B, et al. Reprocessed uranium exposure and lung cancer risk. *Health Phys.* 2010;99(3):308-13.
49. Guseva Canu I, Garsi JP, Caer-Lorho S, Jacob S, Collomb P, Acker A, et al. Does uranium induce circulatory diseases? First results from a French cohort of uranium workers. *Occup Environ Med.* 2012;69(6):404-9.
50. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer.* 1993;67(5):1090-7.
51. Tomasek L, Swerdlow AJ, Darby SC, Placek V, Kunz E. Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study. *Occup Environ Med.* 1994;51(5):308-15.
52. 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;174(6):773-85.
53. 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. *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):718-30.
54. Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ. A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979-2005. *J Radiol Prot.* 2008;28(3):303-25.
55. Woodward A, Roder D, McMichael AJ, Crouch P, Mylvaganam A. Radon daughter exposures at the Radium Hill uranium mine and lung cancer rates among former workers, 1952-87. *Cancer Causes Control.* 1991;2(4):213-20.
56. Shiquan S, Suyun L, Liyun Y, Yinzhang W, Weilin L, Huiyun B, et al. Radioepidemiological studies on the occupational exposure of workers in nuclear industry of China. *China Nuclear Science, 1993 Technical Report CNIC-00778.*
57. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. *Br J Ind Med.* 1990;47(10):665-76.
58. Tomasek L, Zarska H. Lung cancer risk among Czech tin and uranium miners--comparison of lifetime detriment. *Neoplasma.* 2004;51(4):255-60.
59. Fan YG, Hu P, Jiang Y, Chang RS, Yao SX, Wang W, et al. Association between sputum atypia and lung cancer risk in an occupational cohort in Yunnan, China. *Chest.* 2009;135(3):778-85.
60. Jonsson H, Bergdahl IA, Akerblom G, Eriksson K, Andersson K, Kagstrom L, et al. Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden. *Occup Environ Med.* 2010;67(8):519-25.
61. Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane R. Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys.* 2007;92(2):157-69.
62. Tirmarche M, Harrison J, Laurier D, Blanchardon E, Paquet F, Marsh J. Risk of lung cancer from radon exposure: contribution of recently published studies of uranium miners. *Ann ICRP.* 2012;41(3-4):368-77.
63. Rage E, Vacquier B, Blanchardon E, Allodji RS, Marsh JW, Caer-Lorho S, et al. Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-1999. *Radiat Res.* 2012;177(3):288-97.
64. Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D. Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys.* 2009;48(1):1-9.

65. Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res.* 2010;173(1):79-90.
66. Tomasek L. Lung cancer mortality among Czech uranium miners-60 years since exposure. *J Radiol Prot.* 2012;32(3):301-14.
67. Committee on Health Risks of Exposure to Radon - National Research Council. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: 1999.
68. Lubin JH, National Institutes of Health. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1994.
69. ICRP. Protection against radon-222 at home and at work. ICRP Publication 65 Ann ICRP. 1993;23(2).
70. Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Marsh JW, Schnelzer M, et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014.
71. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer.* 2006;95(9):1280-7.
72. Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D. 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.* 2008;169(2):125-37.
73. UNSCEAR. Annex E: Sources-to-effects Assessment for Radon in Homes and Workplaces. New York: United Nations; 2009.
74. Laborde-Casterot H, Laurier D, Caer-Lorho S, Etard C, Acker A, Rage E. Chest X-ray screening examinations among French uranium miners: exposure estimation and impact on radon-associated lung cancer risk. *Occup Environ Med.* 2014;71(9):611-8.
75. Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(5):378-84.
76. Allodji RS, Thiebaut AC, Leuraud K, Rage E, Henry S, Laurier D, et al. 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. *Stat Med.* 2012;31(30):4428-43.
77. Hoffmann S. A Bayesian hierarchical approach to deal with measurement error in the analysis of the cancer risk associated with exposure to ionizing radiation - An application to the French cohort of uranium miners. Fontenay-aux-Roses: Rapport IRSN, 2014.
78. Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B, et al. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys.* 2007;92(4):371-8.
79. Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B, Caer-Lorho S, Acker A, Laurier D. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys.* 2009;97(6):613-21.
80. Schnelzer M, Hammer GP, Kreuzer M, Tschense A, Grosche B. Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study. *Health Phys.* 2010;98(1):20-8.

81. Tomasek L. Lung cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(3):963-79.
82. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, Hunter N, Timarche M, Grosche B, et al. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res*. 2011;176(3):375-87.
83. Finkelstein MM. Silicosis, radon, and lung cancer risk in Ontario miners. *Health Phys*. 1995;69(3):396-9.
84. Taeger D, Krahn U, Wiethage T, Ickstadt K, Johnen G, Eisenmenger A, et al. A study on lung cancer mortality related to radon, quartz, and arsenic exposures in German uranium miners. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(13-14):859-65.
85. Sogl M, Taeger D, Pallapies D, Bruning T, Dufey F, Schnelzer M, et al. Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1188-94.
86. Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damber L, Jarvholm B. Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon. *Occup Environ Med*. 2010;67(8):513-8.
87. Vacquier B, Rage E, Leuraud K, Caer-Lorho S, Houot J, Acker A, 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. *Radiat Res*. 2011;176(6):796-806.
88. Marsh JW, Blanchardon E, Gregoratto D, Hofmann W, Karcher K, Nosske D, et al. Dosimetric calculations for uranium miners for epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry*. 2012;149(4):371-83.
89. Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot*. 2002;22(4):389-406.
90. Kulich M, Rericha V, Rericha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Res*. 2011;111(3):400-5.
91. Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys*. 2010;49(2):177-85.
92. Kreuzer M, Dufey F, Marsh JW, Nowak D, Schnelzer M, Walsh L. Mortality from cancers of the extra-thoracic airways in relation to radon progeny in the Wismut cohort, 1946-2008. *Int J Radiat Biol*. 2014:1-6.
93. Rericha V, Kulich M, Rericha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect*. 2006;114(6):818-22.
94. Tomasek L, Malatova I. Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners. *Med Radiol Radiat Safety*. 2006;51:74-9.
95. Mohner M, Gellissen J, Marsh JW, Gregoratto D. Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys*. 2010;99(3):314-21.
96. Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960-2003. *Br J Cancer*. 2008;99(11):1946-53.

97. Zablotska LB, Lane RS, Frost SE, Thompson PA. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950-1999) and incidence (1969-1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ Res.* 2014;130:43-50.
98. Kreuzer M, Straif K, Marsh JW, Dufey F, Grosche B, Nosske D, et al. Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946-2003. *Occup Environ Med.* 2012;69(3):217-23.
99. Dufey F, Walsh L, Sogl M, Tschense A, Schnelzer M, Kreuzer M. Radiation dose dependent risk of liver cancer mortality in the German uranium miners cohort 1946-2003. *J Radiol Prot.* 2013;33(1):175-85.
100. Walsh L, Dufey F, Tschense A, Schnelzer M, Sogl M, Kreuzer M. Prostate cancer mortality risk in relation to working underground in the Wismut cohort study of German uranium miners, 1970-2003. *BMJ Open.* 2012;2(3):1-10.
101. Kreuzer M, Sogl M, Bruske I, Mohner M, Nowak D, Schnelzer M, et al. Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occup Environ Med.* 2013;70(12):869-75.
102. Villeneuve PJ, Lane RS, Morrison HI. Coronary heart disease mortality and radon exposure in the Newfoundland fluorspar miners' cohort, 1950-2001. *Radiat Environ Biophys.* 2007;46(3):291-6.
103. Kreuzer M, Dufey F, Sogl M, Schnelzer M, Walsh L. External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946-2008. *Radiat Environ Biophys.* 2013;52(1):37-46.
104. Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946-1998. *Radiat Environ Biophys.* 2006;45(3):159-66.
105. Lefebvre V. Médecine de l'atome: l'histoire de la santé au travail au CEA et à la Cogema: Le Cherche Midi; 2005.
106. Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives. L'Industrie minière française de l'uranium: CEA; 1985.
107. Zeetwoog PR. State-of-the-art of the α individual dosimetry in France. United States: American Institute of Mining, Metallurgical, and Petroleum Engineers, Inc; 1981.
108. Vacquier B. Analyse de la mortalité dans la cohorte française des mineurs d'uranium. [thèse]: Université Paris-Sud XI; 2008.
109. Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S, et al. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(2):139-46.
110. Hatton F, Bouvier-Colle M, Michel E, Maujol L. Causes de décès en France en 1986. In: INSERM, editor. Mortalité et causes de décès en France. Paris; 1990. p. 111-45.
111. Pradel J. 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, 1981.
112. Bernhard S, Pradel J, Tirmarche M, Zettwoog P. Bilan et enseignement de la radioprotection dans les mines d'uranium depuis 45 ans (1948-1992). *Revue Générale Nucléaire.* 1992;6:491-7.
113. Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Benichou J, Laurier D. Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot.* 2012;32(1):85-100.

114. Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B. Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot.* 2002;22(3A):A101-6.
115. Allodji RS, Leuraud K, Thiebaut AC, Henry S, Laurier D, Benichou 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. *Radiat Environ Biophys.* 2012;51(2):151-63.
116. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies.* Lyon 1987. 406 p.
117. Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med.* 2001;16(2):359-66.
118. Liddell FD. Simple exact analysis of the standardised mortality ratio. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 1984;38(1):85-8.
119. Rothman KJ, Boice JD. *Epidemiologic analysis with a programmable calculator* : NIH publication, no. 79-1649. Washington, DC: Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health; 1979.
120. Rittgen W, Becker N. SMR analysis of historical follow-up studies with missing death certificates. *Biometrics.* 2000;56(4):1164-9.
121. Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc.* 1927;22:209-12.
122. Elandt-Johnson RC, Johnson NL. *Survival Models and Data Analysis*: Wiley; 1999.
123. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol.* 2012;41(3):861-70.
124. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol.* 2009;170(2):244-56.
125. Cologne J, Hsu WL, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, et al. Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: an intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology.* 2012;23(4):565-73.
126. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol.* 1997;145(1):72-80.
127. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Jr., Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics.* 1978;34(4):541-54.
128. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology).* 1972;34:187-220.
129. Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika.* 1975;62(2):269-76.
130. Andersen PK, Borgan Ø, Hjort NL, Arjas E, Stene J, Aalen O. Counting Process Models for Life History Data: A Review. *Scandinavian Journal of Statistics.* 1985;12(2):97-158.
131. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* New York: Springer; 2000.
132. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with b-splines and penalties. *Statistical Science.* 1996;11(2):89-121.
133. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 1994;81:515-26.
134. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007;26(11):2389-430.
135. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.

136. Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M. *Competing Risks and Multistate Models with R*: Springer; 2011.
137. Geskus RB. Cause-specific cumulative incidence estimation and the fine and gray model under both left truncation and right censoring. *Biometrics*. 2011;67(1):39-49.
138. Robins J, Rotnitzky A. Recovery of information and adjustment for dependent censoring using surrogate markers. In: Jewell N DK, Farewell V, editor. *AIDS Epidemiology - Methodological Issues*. Birkhäuser, Boston1992. p. 24-33.
139. Lin D, LJ. W. The robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc*. 1989;84(408):1074-8.
140. Latouche A, Porcher R, Chevret S. A note on including time-dependent covariate in regression model for competing risks data. *Biom J*. 2005;47(6):807-14.
141. Cortese G, Andersen PK. Competing risks and time-dependent covariates. *Biom J*. 2010;52(1):138-58.
142. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(6):648-53.
143. Latouche A, Boisson V, Chevret S, Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*. 2007;26(5):965-74.
144. Kellerer AM, Nekolla EA, Walsh L. On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk. *Radiat Environ Biophys*. 2001;40(4):249-57.
145. NRC. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, national research council (NRC). *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII—Phase 2*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2006.
146. Langholz B. Case-Control Study, Nested. In: Armitage P, Colton T, editors. *Encyclopedia of Biostatistics*. 2nd edition ed. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
147. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics*. 1984;40(1):63-75.
148. Borgan O, Goldstein L, Langholz B. *Methods for the Analysis of Sampled Cohort Data in the Cox Proportional Hazards Model*. 1995(5):1749-78.
149. Langholz B, Borgan O. Counter-matching: A stratified nested case-control sampling method. *Biometrika*. 1995;82(1):69-79.
150. MacQueen J, editor. *Some methods for classification and analysis of multivariate observations*. 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability; 1967; Berkeley.
151. Borgan O, Olsen EF. The Efficiency of Simple and Counter-matched Nested Case-control Sampling. *Scand J Statist*. 1999;26:493-509.
152. Langholz B. Counter-Matching. In: Armitage P, Colton T, editors. *Encyclopedia of Biostatistics* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. p. 1248–54.
153. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2404-10.
154. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*. 2005;127(4):1232-41.
155. Begg CB, Haile RW, Borg A, Malone KE, Concannon P, Thomas DC, et al. Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA*. 2008;299(2):194-201.
156. Sharp GB, Neriishi K, Hakoda M, Suzuki G, Akahoshi M, Cologne JB, et al. A Nested Case-control Study of Breast and Endometrial Cancer in the Cohort of Japanese Atomic

Bomb Survivors. Hiroshima, Japan: Research Protocol 6-02: Radiation Effects Research Foundation (RERF), 2002.

157. Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol.* 2004;33(3):485-92.

158. Stoer NC, Samuelsen SO. Comparison of estimators in nested case-control studies with multiple outcomes. *Lifetime Data Anal.* 2012;18(3):261-83.

159. Stoer NC, Meyer HE, Samuelsen SO. Reuse of controls in nested case-control studies. *Epidemiology.* 2014;25(2):315-7.

160. Samuelsen SO. A pseudolikelihood approach to analysis of nested case-control studies. *Biometrika.* 1997;84(2):379-94.

161. Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(7):578-86.

162. Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res.* 1988;116(1):3-55.

163. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer.* 1994;59(3):327-38.

164. Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG, Vokes J, Little MP, Jackson DA, et al. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot.* 1999;19(1):3-26.

165. Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(8):935-44.

166. Dupree-Ellis E, Watkins J, Ingle JN, Phillips J. External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(1):91-5.

167. Vicente L, Quiros Y, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ, Morales AI. Nephrotoxicity of uranium: Pathophysiological, diagnostic and therapeutic perspectives. *Toxicological Sciences.* 2010;118(2):324-47.

168. Gueguen Y, Rouas C. Données nouvelles sur la néphrotoxicité de l'uranium. *Radioprotection.* 2012;47(3):345-59.

169. Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, et al. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Sci.* 1998;41(1):117-28.

170. Zhu G, Xiang X, Chen X, Wang L, Hu H, Weng S. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats. *Arch Toxicol.* 2009;83(1):37-46.

171. Dublineau I, Souidi M, Gueguen Y, Lestaevel P, Bertho JM, Manens L, et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-24.

172. Cross FT, Buschbom RL, Dagle GE, Gideon KM, Gies RA, Gilbert ES. Inhalation hazards to uranium miners. Technical Report Part 1: biomedical sciences, Pacific Northwest Laboratory annual report for 1989 to the DOE Office of Energy Research, PNL-7200. Richland, WA: Pacific Northwest Laboratory, 1990.

173. Masse R, Morlier JP, Morin M, Chameaud J, Bredon P, Lafuma J. Animals exposed to radon. *Radiation protection dosimetry.* 1992;45(1-4 SUPPL.):603-9.

174. Kurttio P, Salonen L, Ilus T, Pekkanen J, Pukkala E, Auvinen A. Well water radioactivity and risk of cancers of the urinary organs. *Environ Res.* 2006;102(3):333-8.

175. HVBG, BBG. Belastung durch ionisierende Strahlung, Staub und Arsen im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR (Version 08/2005). Gera: Bergbau BG (BBG), St Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) [Internet]. 2005.
176. Lehmann F. Job-Exposure-Matrix ionisierende strahlung im uranerzbergbau der ehemaligen ddr [version 06/2003]. Gera: Bergbau BG, 2004.
177. Marsh JW, Bessa Y, Birchall A, Blanchardon E, Hofmann W, Nosske D, et al. Dosimetric models used in the Alpha-Risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;130(1):101-6.
178. Tirmarche M, Laurier D, Bochicchio F, Cardis E, Binks K, Hofmann W, et al. Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures: Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment.
179. Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiat Environ Biophys*. 2014;53(3):505-13.
180. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013.
181. Conway RW, Maxwell WL. A queuing model with state dependent service rates. *Journal of Industrial Engineering*. 1962;12:132-6.
182. Masse R, Morlier JP, Morin M, Chameaud J, Bredon P, Lafuma J. Animals exposed to radon. *Radiat Prot Dosimetry*. 1992;45:603-10.
183. Sera N, Hida A, Imaizumi M, Nakashima E, Akahoshi M. The association between chronic kidney disease and cardiovascular disease risk factors in atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2013;179(1):46-52.
184. Dean CB, Balshaw R. Efficiency lost by analyzing counts rather than even times in Poisson and overdispersed Poisson regression models. *J Am Stat Assoc*. 1997;92(440):1387-98.
185. Richardson DB, Loomis D. The impact of exposure categorisation for grouped analyses of cohort data. *Occup Environ Med*. 2004;61(11):930-5.
186. Maraninchi D, Cerf N, Bousquet P. *Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France*. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer (INCa), 2010.
187. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2012;30(2):220-4.
188. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
189. Walsh L, Dufey F, Tschense A, Schnelzer M, Grosche B, Kreuzer M. Radon and the risk of cancer mortality--internal Poisson models for the German uranium miners cohort. *Health Phys*. 2010;99(3):292-300.
190. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-65.
191. McMillan TJ, Bennett MR, Bridges BA, Darby SC, Hendry J, Jones B, et al. Circulatory disease risk, Subgroup on Circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Holborn Gate, 330 High Holborn, London, UK: Health Protection Agency, 2010.
192. Borghini A, Gianicolo EA, Picano E, Andreassi MG. Ionizing radiation and atherosclerosis: current knowledge and future challenges. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):40-7.

193. Takahashi I, Abbott RD, Ohshita T, Takahashi T, Ozasa K, Akahoshi M, et al. A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980-2003). *BMJ Open*. 2012;2(1):e000654.
194. Ivanov VK, Maksoutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys*. 2006;90(3):199-207.
195. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Sumina MV, O'Hagan J, et al. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Radiat Environ Biophys*. 2011;50(4):539-52.
196. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Hunter N, et al. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Health Phys*. 2012;103(1):3-14.
197. Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med*. 2004;61(7):577-85.
198. Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM. Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occup Environ Med*. 2004;61(1):57-64.
199. Engels H, Swaen GM, Slangen J, van Amersvoort L, Holmstock L, Van Mieghem E, et al. Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969-1994). *Radiat Prot Dosimetry*. 2005;117(4):373-81.
200. Hammer GP, Fehringer F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I, et al. Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys*. 2008;47(1):95-9.
201. McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):506-18.
202. Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caer-Lorho S, Acker A, Hubert D, et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med*. 2013;70(9):630-8.
203. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
204. Haute Autorité de Santé. [February 7, 2014]; Available from: <http://www.has-sante.fr>.
205. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
206. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):823-30.
207. Du G, Song Z, Zhang Q. Gamma-glutamyltransferase is associated with cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev Med*. 2013;57(1):31-7.
208. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
209. Service d'évaluation des actes professionnels. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte Haute autorité de santé, 2011.

210. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):648-59.
211. Huberman M, Langholz B. Application of the missing-indicator method in matched case-control studies with incomplete data. *Am J Epidemiol.* 1999;150(12):1340-5.
212. Knol MJ, Janssen KJ, Donders AR, Egberts AC, Heerdink ER, Grobbee DE, et al. Unpredictable bias when using the missing indicator method or complete case analysis for missing confounder values: an empirical example. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):728-36.
213. Richardson DB, Cole SR, Chu H, Langholz B. Lagging exposure information in cumulative exposure-response analyses. *Am J Epidemiol.* 2011;174(12):1416-22.
214. Ivanov VK, Gorsky AI, Kashcheev VV, Maksioutov MA, Tumanov KA. Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers. *Radiat Environ Biophys.* 2009;48(3):247-52.
215. Leffondre K, Abrahamowicz M, Xiao Y, Siemiatycki J. Modelling smoking history using a comprehensive smoking index: application to lung cancer. *Stat Med.* 2006;25(24):4132-46.
216. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med.* 2012;31(11-12):1014-30.
217. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens.* 1996;14(9):1049-52.
218. Salim A, Hultman C, Sparen P, Reilly M. Combining data from 2 nested case-control studies of overlapping cohorts to improve efficiency. *Biostatistics.* 2009;10(1):70-9.
219. Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(10):974-81.
220. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res.* 2004;161(6):622-32.
221. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. *Health Phys.* 2012;103(1):15-23.
222. Yamada M, Wong FL, Kodama K, Sasaki H, Shimaoka K, Yamakido M. Longitudinal trends in total serum cholesterol levels in a Japanese cohort, 1958-1986. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(4):425-34.
223. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Hosoda Y. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 1999;151(6):736-46.
224. Dumas O, Siroux V, Le Moual N, Varraso R. Approches d'analyse causale en épidémiologie. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique.* 2014;62(1):53-63.
225. White E. Design and interpretation of studies of differential exposure measurement error. *Am J Epidemiol.* 2003;157(5):380-7.

ANNEXE A

1. Influence de l'ajustement sur la relation exposition-risque en fonction de l'ajustement sur les facteurs de risque de maladie de l'appareil circulatoire

Les analyses du risque de décès par Maladie de l'Appareil Circulatoire (MAC), Cardiopathie Ischémique (CI) et Maladie CérébroVasculaire (MCeV) dans l'enquête cas-témoins nichée (présentées dans les tableaux 20 à 22 du chapitre 5) montrent une variation des Cause-Specific Hazard Ratio (CSHR) avec l'ajustement sur les facteurs de risque de MAC. Afin de mieux apprécier cette variation, les tableaux suivants présentent la variation (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition ($\beta = \log(\text{CSHR})$) et de sa variance par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement sur les facteurs de risque de MAC.

Tableau A1 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de MAC (n=76)

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon	Gamma	RVL
Surpoids	-9,2 (+1,3)	-40,1 (+2,0)	-4,8 (+2,0)
Hypertension	-4,1 (-0,6)	-13,9 (+0,6)	-4,7 (+0,2)
Pouls élevé	+16,2 (+2,3)	+76,8 (+6,1)	+8,1 (+2,2)
Statut tabagique	+5,6 (+6,3)	+52,1 (+7,8)	+15,7 (+10,0)
Diabète	-21,9 (+6,6)	-87,7 (+8,0)	-9,0 (+6,5)
Hypercholestérolémie	-8,6 (+1,9)	-24,1 (+1,1)	-3,9 (+1,6)
Hypertriglycémie	-21,3 (+2,3)	-121,6 (+1,4)	-11,8 (+2,7)
Hyperuricémie	+1,3 (+0,7)	-1,7 (+1,1)	-0,6 (+1,5)
MRC	-7,3 (+3,4)	-25,6 (+3,7)	-0,3 (+1,6)
Taux élevé de Gamma-GT	-18,9 (+1,2)	-93,1 (+3,5)	-16,0 (+1,2)
Facteurs de risque de MAC classiques ^a	-45,7 (+17,3)	-120,7 (+19,8)	-8,7 (+19,7)
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	-61,2 (+26,7)	-288,2 (+38,5)	-16,3 (+34,0)
Sélection par AIC ^b	-1,1 (+12,3)	+17,1 (+16,2)	+17,1 (+16,6)

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^b : Modèle ajusté sur le pouls élevé, le statut tabagique et l'hypertriglycémie

Tableau A2 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de CI (n=26)

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon	Gamma	RVL
Surpoids	-123,8 (+1,1)	-25,6 (+1,8)	-282,2 (-1,4)
Hypertension	-75,2 (-2,0)	-17,5 (+1,5)	-250,9 (-3,0)
Pouls élevé	+48,8 (+4,3)	+14,8 (+11,2)	+2,0 (4,5)
Statut tabagique	+58,7 (+2,0)	+16,5 (+3,4)	+248,8 (4,7)
Diabète	-450,0 (+10,0)	-112,4 (+12,9)	-823,7 (+12,3)
Hypercholestérolémie	-236,1 (+4,0)	-29,2 (+5,8)	-356,7 (+1,8)
Hypertriglycéridémie	-62,9 (+1,0)	-8,3 (0,0)	24,7 (+0,6)
Hyperuricémie	-5,3 (+1,2)	-4,3 (+3,2)	-45,6 (+4,2)
MRC	-15,6 (+3,2)	-2,7 (+3,8)	-46,8 (+0,4)
Taux élevé de Gamma-GT	-131,2 (+4,2)	-35,7 (+7,1)	-261,5 (+3,6)
Facteurs de risque de MAC classiques ^a	-806,8 (+16,2)	-193,3 (+29,1)	-2007,2 (+15,7)
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	-351,2 (+33,2)	-152,7 (+77,4)	-1848,2 (+49,5)
Sélection par AIC ^b	-378,0 (+11,1)	-119,0 (+29,1)	-1250,9 (+10,0)

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

CI : Cardiopathie Ischémique

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^b : Modèle ajusté sur l'hypertension, le pouls élevé et le diabète

Tableau A3 : Modification (en %) de l'estimation du coefficient associé à l'exposition (et de sa variance) par rapport au modèle non-ajusté en fonction de l'ajustement pour l'analyse du risque de MCEV (n=16)

Ajustement sur les facteurs de risque de MAC	Radon	Gamma	RVL
Surpoids	-2,6 (-0,2)	-3,0 (+2,1)	+2,9 (+3,3)
Hypertension	+12,4 (+5,2)	+6,6 (+0,8)	+21,3 (+7,9)
Pouls élevé	+2,1 (+2,3)	+6,8 (+8,7)	+1,6 (+2,3)
Statut tabagique	-15,4 (+5,9)	-11,0 (+9,9)	-15,1 (+5,1)
Diabète	+0,6 (+5,2)	+3,8 (+5,1)	+3,4 (+6,6)
Hypercholestérolémie	+3,7 (+6,5)	+1,0 (+2,2)	+3,1 (+7,0)
Hypertriglycémie	-7,1 (-0,4)	-13,0 (-2,5)	-3,6 (+2,3)
Hyperuricémie	-2,1 (-1,9)	-1,6 (-4,1)	+4,8 (+2,1)
MRC	+10,9 (+6,4)	+7,0 (+5,2)	+11,1 (+1,1)
Taux élevé de Gamma-GT	-22,9 (-0,3)	-24,2 (+4,9)	-24,5 (-1,5)
Facteurs de risque de MAC classiques ^a	-6,8 (+20,7)	-3,7 (+18,9)	+10,0 (+21,1)
Tous les facteurs de risque de MAC disponibles	-40,4 (+32,1)	-43,7 (+47,4)	-4,7 (+33,6)
Sélection par AIC ^b	-8,0 (+6,6)	-11,3 (+6,9)	-5,6 (+7,4)

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

MCEV : Maladie cérébrovasculaire

WLM : Working Level Month

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

MRC : Maladie Rénale Chronique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

^a : Modèle ajusté sur le surpoids, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le statut tabagique

^b : Modèle ajusté sur l'hypertension et le taux élevé de Gamma-GT

L'ajustement sur les facteurs de risque diminue de manière générale l'effet de l'exposition sur le risque de MAC et de CI, mais pas celui sur le risque de décès par MCEV. Néanmoins, la principale observation est l'augmentation quasi-systématique de la variance de l'estimation avec l'ajustement, indiquant un possible problème de colinéarité. Cette augmentation de la variance avec le nombre de facteurs de risque pris en compte dans l'analyse confirmerait la présence d'un problème de multicollinéarité.

2. Résultats obtenus avec la méthode standard pour l'analyse de données issues d'échantillonnage utilisant le contre-appariement

Le schéma employé pour cette enquête Cas-Témoins Nichée (CTN) prenait en compte un contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon et un appariement sur la date de naissance. Les Hazard Ratio Cause-Spécifique (CSHR) obtenus avec l'échantillon sélectionné (en employant la méthode de pondération standard [149]) devraient être théoriquement comparables aux CSHR obtenus dans la cohorte restreinte stratifiée sur la date de naissance ([148] et paragraphe 3.3.2.2.2). Les estimations ponctuelles obtenues à partir de l'échantillon CTN sont en effet assez proches de celles de la cohorte (Tableau A4), à l'exception de celles pour le radon ($CSHR_{/100WLM}=2,49$ [0,60; 10,35]; $CSHR_{/100WLM}=2,89$ [0,77; 10,86]) et les rayonnements gamma ($CSHR_{/100mSv}=1,24$ [0,94; 2,14]; $CSHR_{/100WLM}=1,72$ [1,06; 2,79]) lors de l'analyse du risque de décès par MCeV.

Tableau A4 : Comparaison des estimations de l'association entre les expositions radiologiques des mineurs et le risque de décès par MAC, CI et MCeV, obtenues au sein de la cohorte française et de l'enquête cas-témoins nichée

	N	Cohorte restreinte stratifiée sur l'année de naissance (CSHR [IC95%])	CTN contre-appariement sur l'exposition cumulée au radon et appariement sur l'année de naissance (CSHR [IC95%])
Décès par MAC	76		
Radon (/100WLM)		1,51 [0,78; 2,90]	1,49 [0,85; 2,61]
Rayonnements gamma (/100 mSv)		1,04 [0,84; 1,29]	1,08 [0,88; 1,32]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		1,12 [1,00; 1,26]	1,12 [1,00; 1,24]
Décès par CI	26		
Radon (/100WLM)		1,18 [0,35; 4,05]	1,13 [0,40; 3,19]
Rayonnements gamma (/100 mSv)		0,90 [0,61; 1,33]	0,88 [0,61; 1,28]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		1,01 [0,81; 1,25]	1,01 [0,82; 1,24]
Décès par MCeV	16		
Radon (/100WLM)		2,49 [0,60; 10,35]	2,89 [0,77; 10,86]
Rayonnements gamma (/100 mSv)		1,24 [0,94; 2,14]	1,72 [1,06; 2,79]
RVL (/kBqh.m ⁻³)		1,23 [0,96; 1,56]	1,23 [0,97; 1,56]

CSHR : Hazard Ratio Cause-Spécifique

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

MCeV : Maladie cérébrovasculaire

WLM : Working Level Month

IC : Intervalle de Confiance

RVL : Radionucléides à Vie Longue des poussières d'uranium

En dehors de ces différences, deux associations sont statistiquement significatives dans l'échantillon CTN alors qu'elles ne le sont pas dans la cohorte : entre les Radionucléides à Vie

Longue (RVL) et le risque de décès par MAC et entre l'exposition aux rayonnements gamma et le risque de décès par MCEV (Tableau A4).

Cette différence de résultats peut être la conséquence d'un biais de sélection induit par la réduction d'effectifs. Par conséquent, la recherche d'un autre protocole d'analyse permettant d'augmenter l'information disponible a abouti au protocole défini au chapitre 3.

3. Comparaison des pondérations obtenues avec l'estimateur de Samuelsen et le modèle additif généralisé

Le Tableau A5 présente l'estimation du CSHR associé à l'exposition cumulée au radon pour les risques de décès par MAC (n=76) et par deux sous-types de MAC (afin de confirmer ces résultats sur de plus faibles effectifs : Cardiopathie Ischémique : CI (n=26); Maladie CérébroVasculaire : MCEV (n=16)) au sein de la cohorte restreinte et des pseudo-cohortes obtenues avec la pondération de Samuelsen et celle obtenue avec le MAG. Dans toutes les situations, on observe que les résultats obtenus avec le MAG sont plus proches de ceux obtenus dans la cohorte restreinte que ceux de la méthode de Samuelsen.

Une hypothèse serait la présence d'une erreur différentielle induite par le processus de sélection. Ce type d'erreur peut se rencontrer lorsque la sélection des individus induit une différence entre les expositions moyennes des cas et des individus non décédés par MAC (observations témoins) différente de celle au sein de la cohorte restreinte [225]. Les cas étant tous sélectionnés avec un poids de 1, l'exposition chez les cas est la même qu'au sein de la cohorte restreinte. La différence de résultats par rapport à la cohorte restreinte s'explique donc par une différence entre l'exposition des individus non décédés par MAC sélectionnés de la cohorte et celle des pseudo-individus non décédés par MAC de la pseudo-cohorte. Pour le vérifier, un critère D a été calculé pour quantifier cette erreur différentielle (pour la méthode de Samuelsen, $D_{\text{Samuelsen}}$, et pour la méthode employant le MAG, D_{MAG}). Ce critère est obtenu en calculant, au sein de chaque ensemble à risque i , la moyenne de la différence entre la moyenne des expositions des pseudo-individus non décédés par MAC (pour la pseudo-cohorte), $\bar{Z}_{\text{pseudo cohorte},i}$, et la moyenne des expositions des individus non décédés par MAC (pour la cohorte) $\bar{Z}_{\text{cohorte},i}$:

$$D = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \bar{Z}_{pseudo\ cohorte,i} - \bar{Z}_{cohorte,i} \quad (48)$$

Avec N le nombre d'ensemble à risque. Ainsi, dans un ensemble à risque, si la moyenne d'exposition est plus élevée au sein de la pseudo-cohorte que dans la cohorte, D est positif (et inversement). Dans ce cas, le dénominateur de la vraisemblance partielle a tendance à augmenter et on s'attend à avoir un CSHR plus faible dans la pseudo-cohorte que dans la cohorte restreinte (et inversement si D est négatif). Ce raisonnement se vérifie dans cette étude (Tableau A5).

D'après les valeurs de ce critère et la différence de CSHR, la pondération obtenue avec le MAG induit une valeur moyenne de l'exposition plus faible que celle de la cohorte pour le risque de décès par MAC et CI, et plus élevée pour le risque de décès par MCeV. La différence de CSHR est plus faible que pour la méthode de Samuelsen qui induit une valeur moyenne de l'exposition plus faible que celle de la cohorte quel que soit l'évènement étudié.

Tableau A5 : Comparaison des CSHR (/100 WLM [IC95%], ajusté sur la date de naissance) obtenus avec les pondérations de Samuelsen et le Modèle Additif Généralisé (MAG) par rapport à ceux obtenus dans la cohorte restreinte

Cause de décès d'intérêt	Cohorte restreinte	Pondération de Samuelsen	$D_{\text{Samuelsen}}$	Pondération MAG	D_{MAG}
MAC	1,43 [0,76; 2,71]	1,50 [0,73; 3,08]	-0,09	1,43 [0,71; 2,87]	0,13
CI	1,10 [0,33; 3,61]	1,13 [0,31; 4,11]	-0,02	1,07 [0,31; 3,65]	0,33
MCeV	2,19 [0,58; 8,32]	2,39 [0,55; 10,41]	-0,28	2,27 [0,57; 9,08]	-0,21

CSHR : Hazard Ratio Cause-Spécifique

WLM : Working Level Month

MAG : Modèle Additif Généralisé

MAC : Maladie de l'Appareil Circulatoire

CI : Cardiopathie ischémique

MCeV : Maladie CérébroVasculaire

Cette sous-estimation systématique du CSHR est due à la construction de l'estimateur de Samuelsen (équation (46), paragraphe 3.3.2.3.2). En effet, la probabilité de sélection au sein de chaque ensemble à risque est supposée identique pour tous les individus. Or, comme la distribution de l'exposition est asymétrique, la probabilité de sélectionner une valeur d'exposition élevée au sein d'une strate de contre-appariement est plus faible que la probabilité de sélectionner une valeur d'exposition plus faible (Figure 9) ce qui induit des probabilités de sélection différentes pour valeurs d'exposition non-identiques au sein d'une même strate de contre-appariement. Ceci est particulièrement vrai pour la classe d'exposition la plus faible du fait de la grande proportion de faibles expositions (Strate C1 de la Figure 9) où la probabilité de sélectionner un individu parmi les non-exposés est plus faible que celle de sélectionner un

individu exposé à 7 WLM parmi ceux ayant été exposés à 7 WLM. L'attribution de la même probabilité de sélection à ces deux valeurs d'exposition induit que l'on sous-estime la probabilité de sélection d'un individu exposé à 7 WLM (respectivement surestime le poids de sélection) et que l'on sous-estime celle d'un individu non-exposé (respectivement sous-estime le poids de sélection).

Ce problème peut engendrer les observations du Tableau A5, particulièrement lorsqu'il concerne les valeurs d'expositions élevées qui ont une forte influence dans l'estimation des coefficients de régression du modèle de Cox. Comme décrit dans le paragraphe précédent, cette pondération pourrait être surestimée pour les valeurs extrêmes (les valeurs les plus élevées). De ce fait, la moyenne des expositions des pseudo-individus à risque de la pseudo-cohorte serait plus élevée que la moyenne des expositions des individus à risque de la cohorte, induisant un CSHR de la pseudo-cohorte inférieur à celui de la cohorte.

La méthode de Samuelsen permet de calculer la probabilité de sélection en amont de l'échantillonnage, c'est-à-dire qu'il n'y a pas besoin d'information sur les individus sélectionnés (car ces probabilités sont estimées à partir des données de la cohorte et du schéma d'échantillonnage). Une autre approche est d'estimer la probabilité de sélection en aval de l'échantillonnage, c'est-à-dire, en utilisant les données des individus sélectionnés. De façon similaire à un score de propension, on peut corriger le biais de sélection à partir des données des individus sélectionnés en utilisant les données de la cohorte entière. Cette estimation a été réalisée avec le MAG, qui ne tient plus donc plus compte des strates d'appariement mais se base sur la distribution des valeurs continues d'exposition. Cette approche permet donc de limiter les problèmes liés à la définition des strates d'échantillonnage rencontrés avec la méthode de Samuelsen. De plus, l'utilisation de splines apporte une flexibilité supplémentaire au MAG, pour prendre en compte une relation non-linéaire entre l'exposition et la probabilité de sélection, particulièrement due à la présence du pic important de la distribution au niveau des faibles d'expositions et de la longue queue de la distribution. Pour toutes ces raisons, l'approche par MAG a été choisie par rapport à l'approche de Samuelsen.

ANNEXE B

Article : Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners

Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners

Damien Drubay · Sophie Ancelet · Alain Acker ·
Michaela Kreuzer · Dominique Laurier ·
Estelle Rage

Received: 20 January 2014 / Accepted: 26 April 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract The investigation of potential adverse health effects of occupational exposures to ionizing radiation, on uranium miners, is an important area of research. Radon is a well-known carcinogen for lung, but the link between radiation exposure and other diseases remains controversial, particularly for kidney cancer. The aims of this study were therefore to perform external kidney cancer mortality analyses and to assess the relationship between occupational radiation exposure and kidney cancer mortality, using competing risks methodology, from two uranium miners cohorts. The French ($n = 3,377$) and German ($n = 58,986$) cohorts of uranium miners included 11 and 174 deaths from kidney cancer. For each cohort, the excess of kidney cancer mortality has been assessed by standardized mortality ratio (SMR) corrected for the probability of known causes of death. The associations between cumulative occupational radiation exposures (radon, external gamma radiation and long-lived radionuclides) or kidney equivalent doses and both the cause-specific hazard and the probability of occurrence of kidney cancer death have been estimated with Cox and Fine and Gray models adjusted to date of birth and considering the attained age as the timescale. No significant excess of kidney cancer

mortality has been observed neither in the French cohort (SMR = 1.49, 95 % confidence interval [0.73; 2.67]) nor in the German cohort (SMR = 0.91 [0.77; 1.06]). Moreover, no significant association between kidney cancer mortality and any type of occupational radiation exposure or kidney equivalent dose has been observed. Future analyses based on further follow-up updates and/or large pooled cohorts should allow us to confirm or not the absence of association.

Keywords Kidney cancer mortality · Ionizing radiation · Uranium miners · Competing risks

Introduction

Uranium miners constitute a relevant population to analyze the health risks in association with chronic exposures to low dose of multiple ionizing radiations (IR). Indeed, during their occupational activity, miners are exposed to radon (radioactive gas, consequence of the disintegration of uranium 238) and its short-lived progeny, long-lived radionuclides (LLR, arising from uranium ore dust) and external gamma rays. While the association between lung cancer mortality and cumulative radon exposure is well established among uranium miners (NRC 2006; UNSCEAR 2006), the potential association between radon or the other occupational IR exposures and extrapulmonary cancer mortality is not clear.

Due to their role of filtration, kidneys are an unavoidable waypoint to uranium before its elimination from the body. Previous works have contributed to give some insight into the possible mechanisms of uranium nephrotoxicity. Alteration of renal function, whose intensity varies with the administered concentration of uranium, has been observed

D. Drubay (✉) · S. Ancelet · D. Laurier · E. Rage
Laboratory of Epidemiology, Institut de Radioprotection et de
Sûreté Nucléaire (IRSN), BP17,
92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France
e-mail: damien.drubay@irsn.fr

A. Acker
AREVA NC, Paris, France

M. Kreuzer
Department of Radiation Protection and Health, Federal Office
for Radiation Protection and Health, Neuherberg, Germany

in animals (Vicente et al. 2010; Gueguen and Rouas 2012) due to lesions in several structures of the kidney. Other experimental studies have reported an excess risk of kidney cancer among male rats exposed to radon (Cross et al. 1990; Masse et al. 1992) which could suggest a radiation effect of radon on the kidneys. This assumption is supported by the study of Kendall and Smith who have reported that, after human exposure to radon gas, kidney is the organ receiving the highest dose outside the respiratory tract (Kendall and Smith 2002).

Up to now, only few epidemiological studies have investigated the association between radiation exposure and kidney cancer mortality (KCM). Moreover, although these studies have focused on different kinds of populations and exposure scenarios (e.g., chronic external occupational exposure (Muirhead et al. 1999; Vacquier et al. 2008; Laurent et al. 2010; Kulich et al. 2011; Vacquier et al. 2011), chronic internal exposure through drinking water (Kurttio et al. 2006) or flash exposure (Boice et al. 1988; Weiss et al. 1994; Richardson and Hamra 2010; Ozasa et al. 2012)), an increase in KCM with IR exposure has only been reported among patients treated by radiotherapy (Boice et al. 1988; Weiss et al. 1994) or atomic bomb survivors (Richardson and Hamra 2010). Finally, an excess of KCM has been previously observed (Vacquier et al. 2008) among French uranium miners (compared to the general French population) but no significant association has been found with cumulative exposure to radon (Vacquier et al. 2008).

In this context, the aim of this study was first to perform additional comparisons between KCM rates among uranium miners and a general reference population and then to check whether occupational IR exposures may be significantly associated with KCM, from two uranium miners cohorts: the French cohort, whose follow-up has increased by eight years since the last statistical analyses (Vacquier et al. 2008, 2011), and the German cohort.

In uranium miner cohort studies, the occurrence of KCM, which is the primary event of interest in the present work, may be precluded by death due to other causes called competing events. This is especially the case among uranium miners that appear to be more likely to die from circulatory system disease or lung cancer (Vacquier et al. 2009; Kreuzer et al. 2010a; Walsh et al. 2011) than for kidney cancer (Kreuzer et al. 2008; Vacquier et al. 2008, 2011). Such competing events are assumed to be “dependent competing events” meaning that the occurrence of any cause of death other than KCM may substantially change the instantaneous rate of occurrence of KCM (contrary to the right censoring due to loss to follow-up or end of study that can safely be seen here as “independent competing events”). Such a dependent competing risks setting is commonly encountered in epidemiological studies (Putter

et al. 2007; Lau et al. 2009) but also in medical research (Koller et al. 2012). Nevertheless, despite an obvious practical relevance and a firmly established methodological background (Putter et al. 2007), it is not always well accounted for in survival analyses where standard Cox proportional hazards models are most often considered to estimate the effect of exposure on the instantaneous rate of occurrence of a given event, among the individuals still event free. Such an approach is not fundamentally wrong but may be not sufficient for a complete understanding of the effect of exposure in the presence of dependent competing risks. Indeed, in this specific context, it has been well documented that caution must be used in interpreting the estimated hazard ratio associated with exposure for the event of interest as it may be very different from the effect of this exposure on the probability of occurrence of this event overtime (Lau et al. 2009). Indeed, such a probability—that may be more intuitive and appealing to identify risk factors—is then directly impacted by the probability of occurrence of competing events.

Following Latouche et al. (2013), two key concepts of competing risks have been considered in this paper to provide a complete understanding of the effect of miner’s exposure to radon, gamma rays and LLR on the risk of KCM: the cause-specific hazard function and the cumulative incidence function. Up to our knowledge, such an approach has never been applied in occupational cohort studies and in epidemiology of IR exposure, where Poisson regression models are mainly used to describe risk–exposure relationships.

Materials and methods

Study populations

The characteristics of the French and German cohorts of uranium miners have been described previously (Vacquier et al. 2008; Kreuzer et al. 2010b; Vacquier et al. 2011; Allodji et al. 2012). The French cohort includes 5,086 men employed by the CEA-COGEMA group (the French Atomic Energy Commission (CEA) and the COmpagnie GENErale des MATieres Nucleaires) for at least 12 months between 1946 and 1990. Information on the vital status of the cohort members has been collected from the French national vital status registry. Follow-up has been recently extended by 8 years, up to the end of 2007. Information on the causes of death is based on the French national mortality database from 1968 to 2007, supplemented by information from the COGEMA occupational medicine department for the previous period. Previous analyses have been conducted on the French post-55 sub-cohort including 3,377 miners in order to take into account all occupational

IR exposures, including gamma ray and LLR exposures which are not available before 1956 (Vacquier et al. 2011).

The German cohort includes 58,986 men employed by the Wismut company in charge of the uranium exploitation in East Germany for at least 6 months between 1946 and 1989. Information on the vital status of the cohort members, by the end of 2003, has been collected from local registration offices. Information on the causes of death is based on copies of death certificates obtained from the responsible public health offices or on data from the pathology archive of the Wismut company.

For both cohorts, the KCM status is defined according to the code 189 of 9th revision of the International Classification of Disease, and according to the codes C64 (kidney cancer), C65 (renal pelvis cancer), C66 (ureter cancer) and C68 (cancer of other and unspecified urinary organs, except bladder) of the 10th revision (ICD-10).

Individual annual cumulative exposures to radon, external gamma rays and LLR are available for each year of follow-up in working level month (WLM: concentration of short-lived radon progeny per liter of air that gives rise to 1.3×10^5 MeV of alpha-particle energy after complete decay for 1 month (170 h) = 3.5 MJ h m^{-3}), mSv and kBq h m^{-3} , respectively. For the French miners, the radiation exposures were measured from 1956 for radon and gamma rays, and from 1959 for LLR. A retrospective assessment was realized for LLR from 1956 to 1958 (Al-lodji et al. 2012). For the German miners, a Job Exposure Matrix, based on measurements in the Wismut mines (available after 1955 for radon progeny and external gamma rays and after 1967 for LLR) and exposure estimates before these periods by an expert group, has been developed to assess the annual measurements for the whole period of mining from 1946 to 1989 (Lehmann 2004).

For both cohorts, individual annual alpha and non-alpha absorbed kidney doses have been estimated in mGy with the Alpha Miner software (Marsh et al. 2008, 2012) taking into account the contributions of the three exposures. Then, following the International Commission on Radiological Protection (ICPR 2007) recommendations, the equivalent kidney doses have been calculated in mSv, using a radiation weighted factor equal to 20 for α -particles and one for low-linear energy transfer radiation (i.e., γ radiation and β particles). Radon gas, its short-lived progeny and LLR exposures mainly contribute to the alpha kidney dose and, to a lesser extent, to the non-alpha dose, whereas the external gamma rays only contribute to the non-alpha kidney dose.

External mortality analyses

For each uranium miners cohort, a bias-corrected estimate of the true mortality ratio (Breslow and Day 1987) between the KCM rate among the French or German uranium miners

and the KCM rate in a reference general population—here, French males or Eastern German males, respectively—has been computed. Indeed, some causes of death are unknown in both cohorts (French post-55 sub-cohort: 2.8 % of unknown causes, German cohort: 5.4 %). Consequently, the total number of deaths from kidney cancer observed in a given cohort, noted O , may underestimate the true number of such deaths and, a fortiori, the widely used standardized mortality ratio (SMR) may also underestimate the true mortality ratio of interest. The following bias-corrected SMR, proposed by Rittgen and Becker (Rittgen and Becker 2000) and noted SMR^* , has been considered:

$$\text{SMR}^* = \frac{O}{\hat{p}E} = \frac{\text{SMR}}{\hat{p}}$$

where \hat{p} denotes the observed proportion of all known causes of death among all deceased miners over all the calendar periods. Thus, the true proportion p of all known causes of death among all deceased miners has been assumed to be constant with calendar period, implying a constant correction of the SMR overtime and E is the total number of deaths expected in the associated reference population. It has been computed by summing up the products of annual and age-specific KCM rates that are available for the reference population of interest (France: 1956–2007; East of Germany: 1960–2003), also called external rates, and the number of person-years in the associated stratum for the cohort of interest.

Five-year age groups have been considered for both cohorts. The external rates are not available for a few years for the German cohort, and thus, the corresponding numbers of observed deaths have not been included in the SMR computation.

Ninety-five percent confidence intervals (CI) have been derived for the true mortality ratio by dividing the confidence limits of the expected total number of deaths from kidney cancer in the cohort, provided by the standard Byar's approximation under the usual assumption that observed total number is Poisson distributed (Breslow and Day 1987), by E and the opposite confidence limits of the true proportion p (Rittgen and Becker 2000). In this context, 97.5 % CI have been computed for both the expected total number of deaths and p to ensure that the conservative CI they produce covers the true mortality ratio with a probability at least equal to 95 %. Due to their good properties, even for a small number of deaths, Wilson score CI (Wilson 1927) have been computed for p , which is assumed to be the parameter of a binomial distribution.

Cause-specific hazard model

For each miner i , the observable variables are the possibly right-censored time to death T_i and the cause of death ε_i .

The event of interest, that is to say KCM, is referred as $\varepsilon_i = 1$ for miner i (and more generally as $k = 1$ in the equation below). All the other possible causes of death among uranium miners, including the unknown ones, have been aggregated together in a single end point. Such a dependent overall competing risk is referred as $\varepsilon_i = 2$ for miner i (and more generally as $k = 2$ in the equation below).

The instantaneous risk of occurrence of a given cause of death k ($k = 1, 2$) among the miners still alive, $\lambda_{k,i}$, is defined, for each miner i , as the following function of time t :

$$\lambda_{k,i}(t; X_i(t)) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_i < t + \Delta t, \varepsilon_i = k | T_i \geq t, X_i(t))}{\Delta t}$$

where $X_i(t)$ is a miner-specific vector of covariates, and T_i is the possibly right-censored time to death.

By analogy with standard survival analysis, this so-called cause-specific hazard function for cause k can be interpreted as the momentary transition intensity (Koller et al. 2012) that draws a miner out of the state “alive” into the state “died from cause k .” As the above definition conditions on $T_i \geq t$, such a cause-specific hazard is passively affected by the competing risks since all miners that have failed for any cause of death before time t are removed from the risk set at that time point.

To investigate the effect of each radiation exposure, the following Cox proportional hazards model (Cox 1975) has been assumed for each cause-specific hazard function:

$$\lambda_{k,i}(t; X_i(t)) = \lambda_{k,0}(t) \exp(\eta_k B_i + \beta_k Z_i(t))$$

where $\lambda_{k,0}(t)$ is the unspecified baseline hazard of death cause k at time t , $X_i(t) = (B_i, Z_i(t))$ where B_i is the date of birth of miner i , allowing to account for calendar period, and $Z_i(t)$ is a time-varying continuous covariate, respectively, associated with cause-specific regression coefficients η_k and β_k . For each miner i , $Z_i(t)$ corresponds either to a cumulative exposure measurement at time t (to radon, external gamma rays or LLR) or to a cumulative equivalent kidney dose at time t . Independent analyses have been realized for each radiation exposure to avoid multicollinearity problems due to co-exposures in the mines. $\exp(\beta_k)$ is the cause-specific hazard ratio of cause k , noted CSHR_k . It provides a summary of how a radiation exposure impacts in mean on the instantaneous risk of KCM.

Different lags of exposure from 0 to 25 years have been considered to take into account the uncertainty on the minimum latent period between exposure and KCM. Attained age has been used as the timescale to avoid bias that can occur in proportional hazards regression when time-on-study is used, even when age is adjusted for or stratified on (Cologne et al. 2012). This implies delayed entry with left truncation occurring at the attained age at

inclusion in the cohort.

Sub-distribution hazard model

The association between a given exposure and the probability of occurrence of both KCM ($\varepsilon_i = 1$) and other causes ($\varepsilon_i = 2$) to time t has also been investigated. For each cause of death k , such a probability, called cumulative incidence function for cause k ($\text{CIF}_{k,i}$), is formally defined as $\text{CIF}_{k,i}(t; X_i(t)) = P(T_i \leq t, \varepsilon_i = k | X_i(t))$. $\text{CIF}_{1,i}(t; X_i(t))$ describes the actual (absolute) risk of KCM until time t . It may appear as a more intuitively appealing statistical quantity than a cause-specific hazard (Pepe and Mori 1993). In the presence of dependent competing risks, such an additional analysis may be useful because the effect of a given radiation exposure on the cause-specific hazard for KCM (i.e., $\lambda_{1,i}$) may then be different from its effect on the $\text{CIF}_{1,i}$, as that is directly impacted by the dependent competing events.

This association can be assessed most conveniently by the method proposed by Fine and Gray (1999) who propose to directly regress on the CIFs through the following alternative hazard function, called sub-distribution hazard function of death cause k ($k = 1, 2$):

$$\alpha_{k,i}(t; X_i(t)) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_i < t + \Delta t, \varepsilon_i = k | T_i \geq t \cap (T_i \leq t \cup \varepsilon_i \neq k), X_i(t))}{\Delta t}$$

Such a sub-distribution hazard is directly attached to the associated $\text{CIF}_{k,i}$. $\alpha_{1,i}(t; X_i(t))$ is the probability of dying for kidney cancer given that a miner i has survived up to time t without any event or has died for other causes prior to time t (given his vector of covariates $X_i(t)$). Even if it may be counterintuitive, the conditioning ($T_i \leq t \cap \varepsilon_i \neq k$) should only be understood as a way to inflate the risk set, slowing down the sub-distribution hazard.

The Fine and Gray model has been assumed for each sub-distribution hazard function to investigate the effect of the three radiation exposures of interest:

$$\alpha_{k,i}(t; X_i(t)) = \alpha_{k,0}(t) \exp(\tilde{\eta}_k B_i + \tilde{\beta}_k Z_i(t))$$

where $\alpha_{k,0}(t)$ is the unspecified baseline sub-distribution hazard of death cause k at time t , $\tilde{\eta}_k$ and $\tilde{\beta}_k$ are the regression coefficients associated to B_i and $Z_i(t)$, respectively. $\exp(\tilde{\beta}_k)$ denotes the sub-distribution hazard ratio of death from cause k , noted SHR_k . In particular, $\exp(\tilde{\beta}_1)$ measures the direct average association between a given exposure and the CIF for KCM that is due to both the association between the radiation exposure and KCM and the possibly differential impact of other causes of death on the risk set for exposed and unexposed miners.

Statistical inference

The Cox cause-specific hazard and Fine and Gray models have been fitted to the French post-55 sub-cohort and the German cohort and separately for KCM ($k = 1$) and the overall competing event ($k = 2$), to facilitate the interpretation of the effect of the cumulative exposure to radon, external gamma rays or LLR on the cause-specific hazard function and the CIF for KCM. The coxph function of the R software (v3.0.) *survival* package (Therneau and Grambsch 2000) has been used. The proportional hazards assumption has been checked by trend tests and graphical diagnoses (Grambsch and Therneau 1994) using the *cox.zph* function. The Fine and Gray model has been re-weighted according to the method proposed by (Geskus 2011) to deal with left truncation induced by the choice of the attained age as the timescale. The correction of inverse probability-of-censoring weights proposed by (Howe et al. 2011) has been used to deal with the artificial censoring induced by the end of the study.

When estimating the $CSHR_1$ for KCM (for instance), the risk set decreases at each time of death for another cause than kidney cancer or due to loss to follow-up. For the SHR_1 , the miners who have died from another cause than kidney cancer remains in the risk set until the end of the study. Thus, the values for the time-dependent covariates $Z_i(t)$ are required for those times beyond the death. In both uranium miners cohorts, about 93 % of deaths occur after the last date of employment. It is reasonable to assume that the miners are no longer exposed to occupational IR after this last date of employment. Consequently, the cumulative exposure measurements to IR have been assumed to be constant after death and equal to the one reported at the last date of employment. Note that the cumulative kidney equivalent doses after death have not been estimated from the Alpha Miner software, although they could have been

from the previous hypothesis about exposure measurements. Thus, the estimated SHRs for kidney doses are not presented in this paper.

Results

Table 1 summarizes the main characteristics of the French post-55 sub-cohort and the German cohort. The median duration of follow-up is 30.0 and 34.8 years, while the median age at the end of follow-up is 58.6 and 60.4 years old, respectively. The censoring rate (loss to follow-up or alive at the end of follow-up) is 73.6 % for the French post-55 sub-cohort (median age = 57.7 years old) and 64.5 % for the German cohort (median age = 55.4 years old). The main characteristics of cumulative exposures and equivalent kidney doses among both cohorts are reported in Table 2.

In the French post-55 sub-cohort, no significant excess of KCM is observed ($SMR^* = 1.49$, 95 % CI [0.73; 2.67]) (Table 3). Figure 1a shows that SMR^* increases until 1995 and then decreases with calendar years. The KCM rate among the German uranium miners is lower than the one observed among Eastern German males (0.91 [0.77; 1.06]) (Table 3). SMR^* is more stable over calendar years than for the French miners but a slight increase is observed since the 1990s (Fig. 1b).

Table 4 shows the estimations of $CSHR_1$ and SHR_1 for KCM for the cumulative exposures and equivalent kidney doses with a lag of 10 years for the French and German cohorts. For both uranium miners cohorts, neither a cumulative exposure to radon, LLR or external gamma rays nor a cumulative equivalent kidney dose seems to have a significant impact on the instantaneous risk of occurrence of KCM (for instance, France: $CSHR_{1 \text{ radon}} (/100WLM) = 0.805$, 95 % CI [0.074; 8.746]; Germany: $CSHR_{1 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.023$,

Table 1 Characteristics of the French post-55 sub-cohort and the German cohort

Characteristics	French post-55 sub-cohort	German cohort
Gender	Male only	Male only
Minimum period of employment	12 months	6 months
Period of follow-up	1956–2007	1946–2003
Size	3,377	58,986
Deaths from kidney cancer, n	11	174
Competing events, n	860	20,726
Right-censored miners, n	2,506	38,066
Miners lost to follow-up, n	20	2,704
Miners alive at the end of follow-up, n	2,486	35,362
Follow-up duration, median (min; max)	30.0 (0.1; 51.0)	34.8 (0.5; 58.1)
Age at the end of follow-up, median (min; max)	58.6 (19.5; 85.0)	60.4 (15.3; 103.2)
Age at the end of follow-up for right-censored miners, median (min; max)	57.7 (19.5; 85.0)	55.4 (15.33; 99.2)

Table 2 Cumulative exposures and equivalent kidney doses among the French and the German cohorts

	French post-55 sub-cohort median (min; max)	German cohort median (min; max)
Cumulative exposures		
Radon (WLM)	4.7 (0; 128.4)	18.4 (0; 3,224.5)
External gamma rays (mSv)	24.5 (0; 470.1)	11.0 (0; 908.6)
LLR (kBq h m ⁻³)	0.9 (0; 10.4)	0.6 (0; 132.2)
Cumulative equivalent kidney doses		
Alpha kidney dose (mSv)	2.4 (0; 50.1)	10.5 (0; 2,586.5)
Non-alpha kidney dose (mSv)	24.5 (0; 470.1)	11.2 (0; 883.3)
Total kidney dose (mSv)	26.7 (0; 497.8)	34.4 (0; 2,904.9)

WLM working level months
LLR long-lived radionuclides

Table 3 Corrected standardized mortality ratios for missing causes of death (SMR*) of kidney cancer for the French and German cohorts

	French post-55 sub-cohort	German cohort
Calendar period	1956–2007	1960–2003
Number of events	11	165
SMR*[95 % CI]	1.49 [0.73; 2.67]	0.91 [0.77; 1.06]

95 % CI [0.993; 1.053]). The exposure to IR also displays no significant effect on the probability of KCM over the course of time (for instance, France: $SHR_{1 \text{ radon}} (/100WLM) = 0.823$ [0.076; 8.935]; Germany: $SHR_{1 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.012$ [0.983; 1.042]).

For both uranium miners cohorts, a nonzero cumulative radon exposure is significantly associated with an average increase in the instantaneous risk of death for all the aggregated causes other than kidney cancer (i.e., the dependent overall competing event) (France: $CSHR_{2 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.381$ [1.086; 1.756]; Germany: $CSHR_{2 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.028$ [1.025; 1.031]). These results are in line with those displayed

by the CIF_2 for the competing event. Indeed, the exposure to radon significantly increases (in mean) the probability of death for other causes than kidney cancer over the course of time (France: $SHR_{2 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.380$ [1.085; 1.755]; Germany: $SHR_{2 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.028$ [1.025; 1.031]).

The proportional hazards assumption for the cause-specific and sub-distribution hazards for KCM and the competing event is checked for all the covariates of interest and for both cohorts except for the competing event among the German cohort (trend test p value $< 10^{-4}$). Similar results are observed with other lag values (results not shown).

Discussion

The present study did not show any significant effect of occupational IR exposures or equivalent kidney doses on both the instantaneous risk and the probability of occurrence (until time t) of KCM for both uranium miner cohorts. Nevertheless, a nonzero cumulative radon exposure significantly increases both the instantaneous risk and the probability of occurrence (until time t) of all the aggregated causes of death other than kidney cancer for both cohorts. This may be partly due to the strong known association between radon and the instantaneous risk of lung cancer mortality (NRC 2006; UNSCEAR 2006; Kreuzer et al. 2010b; Vacquier et al. 2011). In this specific context, the SHR_1 for KCM should be lower than $CSHR_1$ for KCM, i.e., less than what one would expect if the exposure was not associated with the dependent overall competing event. This result is observed for the German cohort ($SHR_1 < CSHR_1$) but not in the French cohort, even if the SHR_1 and $CSHR_1$ all are relatively close due to the very close to one $CSHR_2$ for the competing event (e.g., $CSHR_{2 \text{ radon}} (/100WLM) = 1.028$ [1.025; 1.031] for the German cohort). Indeed, the low exposures have induced a very low increase in the risk of competing event, and therefore, a low increase in the occurrence of competing event which could have precluded KCM. The low number

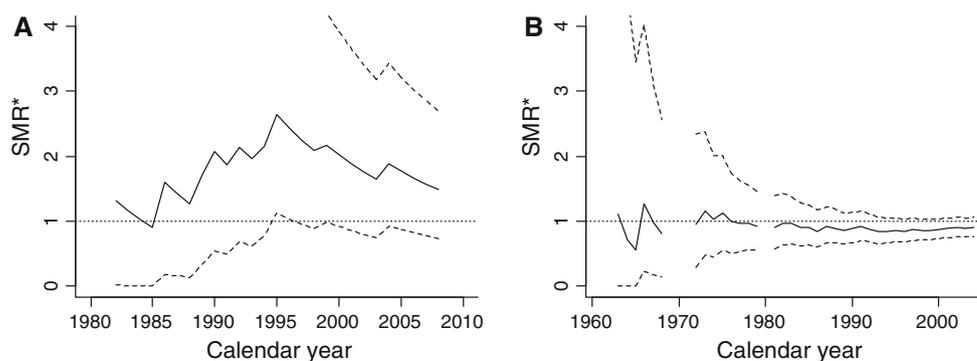
Fig. 1 Variation of bias-corrected standardized mortality ratio (SMR*) over calendar year (solid line) and its 95 % confidence intervals (dashed line) among French post-55 sub-cohort (a) and German cohort (b). Discontinuity of the variation of SMR* for the German cohort corresponding to years where external rates are not available

Table 4 Cause-specific hazard ratio (CSHR) and sub-distribution hazard ratio (SHR) for kidney cancer mortality for each continuous cumulative exposure in the French sub-cohort (1956–2007) and the German cohort (1946–2003) assuming a lag of 10 years

Cohort		CSHR ₁ [95 % CI]	SHR ₁ [95 % CI]
French post-55 sub-cohort (1956–2007)	Cumulative exposures		
	Radon (/100 WLM)	0.805 [0.074; 8.746]	0.823 [0.076; 8.935]
	Gamma (/100 mSv)	0.908 [0.400; 2.060]	0.923 [0.407; 2.092]
	LLR (/kBq h.m ⁻³)	0.888 [0.554; 1.423]	0.894 [0.558; 1.432]
	Cumulative equivalent kidney doses		
	Alpha kidney dose (/100 mSv)	0.631 [0.001; 447.158]	–
	Non-alpha kidney dose (/100 mSv)	0.990 [0.913; 1.075]	–
Total kidney dose (/100 mSv)	0.955 [0.495; 1.841]	–	
German cohort (1946–2003)	Cumulative exposures		
	Radon (/100 WLM)	1.023 [0.993; 1.053]	1.012 [0.983; 1.042]
	Gamma (/100 mSv)	1.057 [0.884; 1.264]	1.061 [0.884; 1.274]
	LLR (/kBq h.m ⁻³)	1.009 [0.991; 1.027]	1.008 [0.989; 1.027]
	Cumulative equivalent kidney doses		
	Alpha kidney dose (/100 mSv)	1.028 [0.984; 1.074]	–
	Non-alpha kidney dose (/100 mSv)	1.061 [0.883; 1.275]	–
Total kidney dose (/100 mSv)	1.024 [0.985; 1.065]	–	

WLM working level months

LLR long-lived radionuclides

of KCM (i.e., $n = 11$) and low exposure values observed in the French post-55 sub-cohort induces very large 95 % CI for the estimates of the hazard ratios of KCM that prevents from any interpretation of the obtained values and thus, from any comparison with the estimates of the hazard ratios of KCM obtained from the German cohort, for which the number of kidney cancer deaths is higher (i.e., $n = 174$) and the 95 % CI narrower. More statistical power is needed in the French case to be more confident in the obtained estimates of the CSHRs and SHRs for KCM.

Among the German miners, the SMR* shows a non-significant decrease of KCM rates compared to Eastern German males. This result differs from the previous study (Kreuzer et al. 2008). It may be due to the choice of ICD-10 codes used to define KCM but also to the healthy worker effect (HWE), typically encountered in occupational cohort studies. The slight increase observed during the last decade of the follow-up may be induced by the end of the medical follow-up at the closure of mines in 1989 which reduces the HWE.

No significant excess of KCM has been observed among the French miners compared to the national rates. The potential HWE may be offset by exposure to several KCM risk factors (Ljungberg et al. 2011; Navai and Wood 2012). On the other hand, the trend of an excess of KCM among the French cohort is mainly driven by a large increase in the occurrence of kidney cancer deaths between 1988 and 1995 (Fig. 1) (63 % of KCM occurrence during 13 % of the duration of the follow-up). The available medical

records provide no relevant information concerning some risks factors or previous diseases that may potentially explain such a large increase (Vacquier et al. 2008). Nevertheless, the low number of observed and expected kidney cancer deaths induces large 95 % confidence intervals of the true mortality ratio and large fluctuations of the SMR* over the calendar years (compared to the German cohort) which indicates that it is still premature to draw any definitive conclusion. The decrease of the SMR* and the decreased confidence intervals widths beyond 1995 (Fig. 1) may suggest that more accurate estimations of the true mortality ratio, closer to one, could be expected with further follow-up updates of the cohort.

The difference between the French and German SMR* may result from several factors as other occupational exposures (e.g., diesel) or risk behaviors hardly recordable (smoking status, hypertension, obesity,...) (Runge 1999; Ljungberg et al. 2011; Navai and Wood 2012).

This study is the first which considers external (gamma rays) and internal exposures (radon and uranium dust), but also equivalent kidney doses for the analysis of KCM risk among uranium miners. Its strengths are also the large size of the cohorts of interest, in particular the German cohort which is the largest cohort of uranium miners, their long duration of follow-up, and their quality of follow-up ensured by a low rate of missing data for causes of death, and a low rate of miners' lost to follow-up.

The existence of several studies that report health effects of uranium on the kidneys (Vicente et al. 2010; Gueguen

and Rouas 2012) raises the question whether or not uranium might influence KCM among uranium miners. However, any association between uranium concentration and KCM could not be directly estimated in this study, because no urinary uranium concentration was available. Nevertheless, the radioactivity of uranium dust can be considered as a proxy of uranium concentration which may suggest an absence of significant association between uranium concentration and KCM.

Regarding the radiation effect, our results are in accordance with the current literature (Muirhead et al. 1999; Kurttio et al. 2006; NRC 2006; UNSCEAR 2006; Vacquier et al. 2008; Kulich et al. 2011; Vacquier et al. 2011; Ozasa et al. 2012). Only few epidemiological studies have reported an increase in KCM risk with radiation exposure. Some studies concern patients treated by X-rays (Boice et al. 1988; Weiss et al. 1994; UNSCEAR 2006) where the received doses are much higher than those received by uranium miners. Another analysis conducted on the Life Span Study cohort has reported an excess relative risk for kidney cancer (Richardson and Hamra 2010), driven by doses greater than 1 Sv. Such doses are higher than the cumulative total equivalent kidney doses (cumulated over the years of employment) assessed in the French cohort which reach a maximum of 497.8 mSv. The cumulative total equivalent kidney doses may be higher among German miners with a maximum equal to 2.9 Sv. Nevertheless, contrary to the Life Span Study, such doses have been received over a period of several years of occupational IR exposure for which the annual total equivalent kidney doses reach an estimated maximum of 312.1 mSv. Thus, if an increase in KCM risk may be associated with low levels of occupational IR exposure as the ones observed in uranium mines, the available statistical power in the present study does not allow us to detect it.

Several biases may exist in this study. One of them may be induced by the assumption of no exposure after the death for the SHRs estimation: although most of the miners died during their retirement, several exposed miners died of competing causes during their employment (6.6 % of total competing events for both cohorts). These miners could have been still exposed during years following their death until their retirement. Thus, their post-death cumulative exposure may be underestimated and SHRs for exposures overestimated. The classification of the unknown causes of death as competing event may also induce a bias if they include some kidney cancer deaths. Nevertheless, this bias is probably small because of the low rate of missing data for causes of death and the low frequency of KCM.

Conclusion

In conclusion, no association has been observed between the risk of KCM and radon, uranium ore dust and external

gamma ray exposures among French and German uranium miners. Moreover, the indirect effect of occupational IR exposure on KCM risk, through its association with the risk of competing event occurrence, seems to be too low to induce a significant variation of KCM. Nevertheless, both cohorts are still young (median age at the end of follow-up is less than 60 years), whereas the median age for KCM is 73 years (Maraninchi et al. 2010). Further follow-up updates and large pooled cohorts should allow us to confirm or not the lack of any association between occupational IR exposure and KCM.

Acknowledgments This work was partly supported by AREVA NC, in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC research agreement, and by the European Commission through the DoReMI program (low Dose Research toward Multidisciplinary Integration). The authors thank Florian Dufey for his valuable contribution.

References

- Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Benichou J, Laurier D (2012) Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot* 32(1):85–100
- Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Kremenz ET, Latourette HB, Merrill JA, Peters LJ, Schulz MD, Storm HH, Björkholm E, Pettersson F, Coleman MP, Fraser P, Neal FE, Prior P, Choi NW, Hislop TG, Koch M, Kreiger N, Robb D, Robson D, Thomson DH, Lochmüller H, von Fournier D, Frischkorn R, Kjørstad KE, Rimpela A, Pejovic MH, Pompe-Kirn V, Stankusova H, Berrino F, Sigurdsson K, Hutchison GB, MacMahon B (1988) Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116(1):3–55
- Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 82:1–406
- Cologne J, Hsu WL, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, Cullings HM (2012) Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: an intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology* 23(4):565–573
- Cox DR (1975) Partial likelihood. *Biometrika* 62(2):269–276
- Cross FT, Buschbom RL, Dagle GE, Gideon KM, Gies RA, Gilbert ES (1990) Inhalation hazards to uranium miners. Technical Report Part 1: biomedical sciences, Pacific Northwest Laboratory annual report for 1989 to the DOE Office of Energy Research, PNL-7200. Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA
- Fine JP, Gray RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 94:496–509
- Geskus RB (2011) Cause-specific cumulative incidence estimation and the fine and gray model under both left truncation and right censoring. *Biometrics* 67(1):39–49
- Grambsch PM, Therneau TM (1994) Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81:515–526
- Gueguen Y, Rouas C (2012) Données nouvelles sur la nephrotoxicité de l'uranium. *Radioprotection* 47(3):345–359
- Howe CJ, Cole SR, Chmiel JS, Munoz A (2011) Limitation of inverse probability-of-censoring weights in estimating survival in the presence of strong selection bias. *Am J Epidemiol* 173(5):569–577

- International Commission in Radiological Protection (2007) The 2007 Recommendations of the international commission on radiological protection. ICRP publication 103 Ann ICRP 37 (2–4):1–332
- Kendall GM, Smith TJ (2002) Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 22(4):389–406
- Koller MT, Raatz H, Steyerberg EW, Wolbers M (2012) Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? *Stat Med* 31(11–12):1089–1097
- Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B (2008) Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960–2003. *Br J Cancer* 99(11):1946–1953
- Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L (2010a) 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(2):177–185
- Kreuzer M, Schnelzer M, Tschense A, Walsh L, Grosche B (2010b) Cohort profile: the German uranium miners cohort study (WISMUT cohort), 1946–2003. *Int J Epidemiol* 39(4):980–987
- Kulich M, Rericha V, Rericha R, Shore DL, Sandler DP (2011) Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Res* 111(3):400–405
- Kurttio P, Salonen L, Ilus T, Pekkanen J, Pukkala E, Auvinen A (2006) Well water radioactivity and risk of cancers of the urinary organs. *Environ Res* 102(3):333–338
- Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP (2013) A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 66(6):648–653
- Lau B, Cole SR, Gange SJ (2009) Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 170(2):244–256
- Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D (2010) Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int Arch Occup Environ Health* 83(8):935–944
- Lehmann F (2004) Job-exposure-matrix ionisierende strahlung im uranerzbergbau der ehemaligen ddr [version 06/2003]. Technical report, Bergbau BG, Gera
- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA (2011) The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60(4):615–621
- Maraninchi D, Cerf N, Bousquet P (2010) Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Institut national du cancer (INCa), Boulogne-Billancourt
- Marsh JW, Bessa Y, Birchall A, Blanchardon E, Hofmann W, Nosske D, Tomasek L (2008) Dosimetric models used in the alpha-risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. *Radiat Prot Dosimetry* 130(1):101–106
- Marsh JW, Blanchardon E, Gregoratto D, Hofmann W, Karcher K, Nosske D, Tomasek L (2012) Dosimetric calculations for uranium miners for epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry* 149(4):371–383
- Masse R, Morlier JP, Morin M, Chameaud J, Bredon P, Lafuma J (1992) Animals exposed to radon. *Radiat Prot Dosimetry* 45:603–610
- Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG, Vokes J, Little MP, Jackson DA, O'Hagan JA, Thomas JM, Kendall GM, Silk TJ, Bingham D, Berridge GL (1999) Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the national registry for radiation workers. *J Radiol Prot* 19(1):3–26
- Navai N, Wood CG (2012) Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 30(2):220–224
- NRC (2006) Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, national research council (NRC). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII—Phase 2. National Academy of Sciences, Washington, DC
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 177(3):229–243
- Pepe MS, Mori M (1993) Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med* 12(8):737–751
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007) Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 26(11):2389–2430
- Richardson DB, Hamra G (2010) Ionizing radiation and kidney cancer among Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 173(6):837–842
- Rittgen W, Becker N (2000) SMR analysis of historical follow-up studies with missing death certificates. *Biometrics* 56(4):1164–1169
- Runge W (1999) Chronik der Wismut. Technical report. Wismut GmbH (2738 pages, in German)
- Therneau TM, Grambsch PM (2000) Modeling survival data: extending the cox model. Springer, New York
- UNSCEAR (2006) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report. Volume 1. Annex A: epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York
- 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. *Occup Environ Med* 65(9):597–604
- Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer 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):1–9
- Vacquier B, Rage E, Leuraud K, Caer-Lorho S, Houot J, Acker A, Laurier D (2011) 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. *Radiat Res* 176(6):796–806
- Vicente L, Quiros Y, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ, Morales AI (2010) Nephrotoxicity of uranium: pathophysiological, diagnostic and therapeutic perspectives. *Toxicol Sci* 118(2):324–347
- Walsh L, Dufey F, Mohner M, Schnelzer M, Tschense A, 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(1):57–66
- Weiss HA, Darby SC, Doll R (1994) Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 59(3):327–338
- Wilson EB (1927) Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc* 22:209–212

ANNEXE C

Article : Mortality from circulatory system diseases among French uranium miners : a nested case-control study

Mortality from circulatory system diseases among French uranium miners: a nested case-control study

Damien Drubay,^a Sylvaine Caër-Lorho,^a Pierre Laroche,^b Dominique Laurier^a and Estelle Rage^a

^a Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, LEPID, Fontenay-aux-Roses, France

^b AREVA, Direction Santé, Paris - la Défense, France

Running title: Circulatory system disease among uranium miners

Corresponding author:

Estelle Rage

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, LEPID, BP17, F92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

e-mail address: estelle.rage@irsn.fr

phone number: +33 (0)1 58 35 90 04

¹ Address for correspondence: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratory of Epidemiology (LEPID), BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France; e-mail: damien.drubay@irsn.fr

Drubay, D., Caër-Lorho, S., Laroche, P., Laurier, D. and Rage, E. Mortality from circulatory system diseases among French uranium miners: a nested case-control study. *Radiat. Res.*

Abstract

A significant association has been observed between radon exposure and cerebrovascular disease (CeVD) mortality among French uranium miners, but risk factors for circulatory system diseases (CSD) have not previously been considered. We conducted new analyses in the recently updated (through 2007) French cohort of uranium miners (n=5,086), which included 442 deaths from CSD, 167 of them from ischemic heart disease (IHD) and 105 from CeVD. A nested case-control study was then set up to collect and investigate the influence of these risk factors on the relations between mortality from CSD and occupational external gamma-ray and internal ionizing radiation exposure (radon and long-lived radionuclides) in this updated cohort. The nested case control study included miners first employed after 1955, still employed in 1976, and followed up through 2007. Individual information about CSD risk factors was collected from medical files for the 76 deaths from CSD (including 26 from IHD and 16 from CeVD), and 237 miners who had not died of CSD by the end of follow-up. The exposure-risk relations were assessed with a Cox proportional hazard model weighted by the inverse sampling probability.

A significant increase in all CSD and CeVD mortality risks associated with radon exposure was observed in the total cohort (hazard ratios: $HR_{CSD/100 \text{ working level months (WLM)}}=1.11$, 95% confidence interval [1.01; 1.22] and $HR_{CeVD/100 \text{ WLM}}=1.25$ [1.09; 1.43], respectively). A non-significant exposure-risk relation was observed for every type of cumulative ionizing radiation exposure and every endpoint (e.g., $HR_{CSD/100WLM} = 1.43$ [0.71; 2.87]). The adjustment for each CSD risk factor did not substantially change the exposure-risk relations. When the model was adjusted for overweight, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and smoking status, the $HR_{/100WLM}$ for CSD, for example, was equal to 1.21 [0.54; 2.75]; and

when it was adjusted for risk factors selected with the Akaike Information Criterion, it was equal to= 1.44 [0.66; 3.14]).

This study is the first using a uranium miner cohort to consider the major standard CSD risk factors in assessing the relations between ionizing radiation exposure and the risk of death from these diseases. These results suggest that the significant relation between CeVD risk and radon exposure observed in the total French cohort is probably not affected by the CSD risk factors. Extending the collection of information about CSD risk factors to a larger subsample would be useful to confirm this result.

INTRODUCTION

Health risks associated with exposure to ionizing radiation (IR) have long been assumed to be related primarily to cancers (*1, 2*), but the question of the association between IR exposure and circulatory system diseases (CSD) has arisen in recent decades. Studies of patients receiving radiotherapy have clearly demonstrated the impact on the circulatory system of acute exposure to high doses (>5 Gy) (*3-5*). The Life Span Study cohort of atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki also found an association over time between flash IR exposure and CSD risk (*6-10*).

On the other hand, the occupational exposure of uranium miners and nuclear fuel workers comes mainly from chronic doses that are relatively low compared to radiotherapy or the atomic bomb flash exposures. Some epidemiological studies have observed a positive association between IR exposure and CSD risks, but those reporting statistical significant results are rare (*11, 12*). An increase in the risk of CSD mortality with occupational external gamma-ray exposure has been reported among Chernobyl emergency workers (*13*), Mayak staff (*14-16*), and British nuclear workers (*17*), without significant results in other nuclear-worker cohorts (*18-23*).

Less attention has been paid to the effect of internal exposure to alpha-particle emitters. An increased risk of CSD mortality has been associated with the absorbed alpha-particle liver dose from plutonium intake among Mayak workers (*14-16*) and with internal uranium exposure among French uranium workers (*24*).

Uranium miners are exposed both to external gamma rays and internal IR (radon gas, its short-lived progeny, and long-lived radionuclides (LLR) in uranium ore dust). No significant increase in CSD risk has been reported in uranium miner cohorts, from exposure to either external gamma rays (*25*) or internal alpha particles from radon and its short-lived progeny (*26-29*). Cerebrovascular disease (CeVD) mortality was significantly associated with

cumulative radon exposure among the French uranium miners (30), although no significant associations were observed for mortality from either ischemic heart disease (IHD) or, more generally, all CSDs. That study did not consider exposure to external gamma rays or LLR.

Numerous factors, including obesity, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and alcohol intake, have long been known to be associated with CSD risk (31, 32). Others, less traditional, have been proposed as CSD risk factors more recently; these include a high resting heart rate (33) and high blood levels of gamma glutamyl transpeptidase (GGT) (34). To our knowledge, only the Life Span Study (7, 10) and the Mayak worker study (14-16) have investigated the association between CSD risk and low-to-moderate IR exposure while taking into account some CSD risk factors, such as obesity, hypertension, diabetes, smoking, and alcohol consumption.

After extending the follow-up of the French uranium miner cohort for an additional 8 years and verifying that CeVD risk remained associated with radon exposure, as previously observed (30), we set up a nested case-control (NCC) study to collect the information related to CSD risk factors available in occupational medical records (body mass index, blood pressure, heart rate, smoking status, and blood levels of glucose, cholesterol, triglycerides, creatinine, uric acid, and GGT). This study investigated the potential relations between the risk of CSD (and more specifically, IHD and CeVD) mortality and occupational exposure to external (gamma rays) or internal (radon and LLR) occupational IR. This relation was subsequently adjusted for the available CSD risk factors to assess their influence on the estimation of the exposure-risk relation.

MATERIAL AND METHODS

French uranium miner cohort and follow-up

The French cohort of uranium miners has previously been described elsewhere (30, 35-37). It includes 5,086 miners, all men, employed by the CEA-COGEMA group (the French Atomic

Energy Commission (CEA) and the COmpagnie GEnérale des MATières Nucleaires) for at least 12 months between 1946 and 1990. Follow-up was recently extended by eight years, to the end of 2007.

Information on the vital status of the cohort members was obtained from the French national vital status registry. Because the proportion of causes of death reported inaccurately is considered relatively high for those dying at or after the age of 85 years, vital status is categorized in four classes: alive, dead, lost to follow-up, and alive at age 85.

Information on the causes of death comes from the French national mortality database from 1968 to 2007, supplemented by information from the COGEMA occupational medicine department for the previous period. Causes of deaths were coded according to the 8th revision of the International Classification of Disease (ICD-8) for deaths occurring before 1978, the 9th revision (ICD-9) for deaths from 1979 through 1999, and the 10th (ICD-10) revision for deaths from 2000 through 2007. The outcomes of interest were deaths with an underlying cause listed as a CSD (ICD-8 and ICD-9 codes from 390 to 459.9; ICD-10 codes from I-00 to I-99) and two subtypes of CSD: IHD (ICD-8 and ICD-9 codes from 410 to 414.9; ICD-10 codes from I-20 to I-25.9) and CeVD (ICD-8 and ICD-9 codes from 430 to 438.9; ICD-10 codes from I-60 to I-69.8). A CSD subtype, subsequently defined as other circulatory system diseases (OCSD), covers the CSD codes excluding IHD and CeVD. OSCD was not considered in this risk analysis because the diversity and the low number of cases of the diseases included in this subtype prevent sufficient etiological or statistical precision.

Ionizing radiation exposures

IR exposure assessment was described in detail in previous studies (35, 38). Briefly, prospective measurement of individual exposure to radon, expressed in working level months (WLM: concentration of short-lived radon progeny per liter of air that gives rise to 1.33×10^5 MeV of alpha-particle energy after complete decay for 1 month (170 h) = $3.5 \text{ mJ} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{h}^{-1}$),

began in 1956. The period from 1945 to 1955 (35, 38) was assessed by a retrospective dose reconstruction by a group of experts. Measurement of individual exposure to LLR, expressed in kBq.h.m⁻³, started in 1959 (39) and was retrospectively reconstructed for the period from 1956 to 1958 (35, 38). Measurement of individual exposure to external gamma rays, expressed in mGy, began in 1956.

Selection of cases and controls

The design of the NCC study was based on the availability of information on exposure and CSD risk factors. The first inclusion criterion was first employment after January 1, 1956, so that all three types of occupational IR exposures could be taken into account. The second inclusion criterion was employment on or after January 1, 1976, after a feasibility study showed that until the 1970s, information about CSD risk factors was limited to several measurements from blood samples taken during regular occupational medicine visits (e.g., blood glucose and total cholesterol). These two criteria defined the miners eligible for what we subsequently called the *restricted cohort*, which included 1,690 individuals.

All miners in the restricted cohort who died of CSD (n=76) were selected as cases for this study. Controls were selected by incidence density sampling (40) with a control:case ratio of 5:1, attained age as the timescale, matching for date of birth, and counter-matching for cumulative radon exposure at the end of the follow-up. Although matching is a standard procedure in case-control studies, the use of counter-matching (41) is still rare. It has nonetheless been used in epidemiological studies of IR (42-44). Clustering algorithms were used to define six strata for matching for date of birth (≤ 1929 ,]1929; 1936],]1936; 1944],]1944; 1951],]1951; 1956], >1956), and six strata of cumulative radon exposure (≤ 7.9 ,]7.9; 19.8],]19.8; 34.9],]34.9; 58.3],]58.3; 86.8], >86.8 WLM) for the counter-matching.

The nested case-control sample included 313 miners (76 cases and 237 miners who had not died from CSD by the end of follow-up). Because a subject could be the control for several

cases, and a case the control for a different case, the sample thus corresponds to 76 cases and 380 control observations.

CSD risk factors

During their period of employment, all miners went through an initial medical check-up and at least one medical examination per year thereafter, in compliance with French laws on occupational health. Clinical examinations and blood test results from these examinations were reported in their individual paper medical files. Data about several known CSD risk factors for these individuals were collected from these records, stored in the occupational health care service archives. CSD risk factors available at some point during the study were height, weight, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, smoking status, and blood levels of glucose, cholesterol, triglycerides, creatinine, uric acid, and GGT.

Statistical analysis

Categorization of CSD risk factors

Of the CSD risk factors, only blood pressure and weight were measured at each medical examination, i.e., at least once a year. The frequency of measurement for the other factors depended on the calendar year and the physician. Body mass index (BMI) was assessed with the standard formula (weight in kg/height in m²). The glomerular filtration rate (GFR) was estimated from blood creatinine with the CDK-EPI formula (45). Time-varying smoking status was defined according to 3 categories: never-smoker, ex-smoker, and current smoker. For every other CSD risk factor, a time-varying indicator was defined as healthy or unhealthy. The unhealthy status was permanently assigned to the miner for each relevant factor through the end of follow-up, once he crossed its corresponding threshold, defined below. The missing indicator method (46) was used to deal with missing data, that is, the absence of CSD risk factor information in the medical files: a third category classified missing data as unknown. The threshold for categorizing each factor was defined according to the current scientific

literature (31) or the French national health authority (32) and recommendations by the occupational health care department.

The unhealthy indicators were defined as follows: overweight ($BMI \geq 25$) (31), hypertension (systolic blood pressure > 150 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg), hypercholesterolemia (total cholesterol > 2.4 g/L) (31), hypertriglyceridemia (triglycerides > 1.5 g/L) (31), high resting heart rate (> 90 beats/min) (33), hyperuricemia (uric acid > 70 mg/L) (32), chronic kidney disease (CKD: $GFR < 60$ mL/min/1.73 m²) (31, 32). The median GGT measurement was employed to define high GGT status ($GGT > 30$ IU/L) because no consensus about the threshold for GGT related to CSD risk could be found in the current literature (34). Diabetes was defined by its diagnosis in the medical file or a blood glucose finding that exceeded 2 g/L once or 1.26 g/L twice (32).

Sensitivity analyses of the number of threshold-crossing events required for a permanent transition to the unhealthy status (from one to five) were performed for the factors for which measurements were taken an adequate number of times: BMI and blood pressure.

The nested case-control subcohort

Information on CSD risk factors was collected for the entire follow-up period for the selected miners. To use all available information and therefore increase the statistical power, the miners of the NCC sample were used in each risk set (a case and its control observations) for which they could have been selected, regardless of incidence density sampling, matching, and counter-matching criteria. Breaking the matching (47) makes it possible to treat the NCC group as a subcohort of the restricted cohort, which we call hereafter the *NCC subcohort*. This enables us to increase the initial five control observations per case to 21 to 303 observations, depending on the left truncation and the right censoring. We thus have 13,341 control observations (instead of the initial 380).

Correction of sampling bias

Although the standard cohort risk analysis can be applied to this NCC subcohort, the sampling constraints of this NCC design (the incidence density sampling, the matching and the counter-matching) prevent any assurance that the subcohort is representative of the restricted cohort. Thus, we used inverse probability weighting, according to the sampling probability p (47, 48) to deal with the bias induced by the size reduction between the NCC subcohort and the restricted cohort. Specifically, p was equal to one for the k cases of the restricted cohort because all of them were included in the NCC study. Here m is the size of the restricted cohort and s the size of the NCC subcohort. For the $s - k$ controls, selected from the $m - k$ miners in the restricted cohort who did not die from CSD, p depends on the constraints applied to the sampling, i.e., the incidence density sampling (matching for exact attained age), matching, and counter-matching. Thus, the probability p_i that miner i ($i \in \{1, \dots, m - k\}$) will be sampled depends on the period during which he was at risk of death from CSD, defined by his age at entry L_i , as well as censoring age T_i , date of birth B_i and cumulative radon exposure at the end of follow-up Z_i . The sampling probabilities, p_i , were estimated with the generalized additive model with the logit link function from the $m - k$ miners of the restricted cohort:

$$p_i = \frac{\exp(\alpha + f_1(L_i) + f_2(T_i) + f_3(B_i) + f_4(Z_i))}{1 + \exp(\alpha + f_1(L_i) + f_2(T_i) + f_3(B_i) + f_4(Z_i))}. \quad (1)$$

Here, α denotes the intercept, and f_1 , f_2 , f_3 , and f_4 denote smoothing spline functions associated with the restricted cohort entry age, censoring age, date of birth, and cumulative radon exposure. R software v3.0, with the `gam` function from the `mgcv` package, was used to assess p_i .

Weighted means and standard deviations of the characteristics of the NCC subcohort were assessed with the sampling weights ω_i , i.e., the inverse of the sampling probability p_i estimated in (1), hence $\omega_i = \frac{1}{p_i}$. They were compared to those of the restricted cohort to check the representativeness of the sample.

The weighting of the observations by ω_i provided the “pseudo-observations” considered for the analyses. As $\omega_i = 1$ for each case, only the number of control observations ($n=13,341$) was increased to 44,814 *pseudo-control observations*.

Risk analyses

For the total cohort and the NCC subcohort, we assessed the CSD, IHD, and CeVD mortality risks with the Cox proportional hazard model (49), assuming a log-linear exposure-risk relation, weighted by the inverse sampling probability, adjusted for date of birth, and considering attained age as the time scale.

Here n denotes the number of individuals and k the number of cases in the population considered. For miner i ($i = \{1, \dots, n\}$), t_i denotes the observed attained age, δ_i the event (death from CSD) indicator, and $X_i(t) = (B_i, Z_i(t), C_i(t))$ where B_i is the date of birth, and $Z_i(t)$ and $C_i(t)$ are time-varying covariates. Specifically, $Z_i(t)$ corresponds to a cumulative exposure measurement (to radon, external gamma rays, or LLR) at time t , and $C_i(t)$ to the vector of indicators of the potential confounders (CSD risk factors) considered for the adjustment. The parameters of the Cox model were estimated with the following weighted partial likelihood (WPL):

$$WPL = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\omega_i \exp(\beta' X_i(t_i))}{\sum_{j \in \tilde{R}_i} \omega_j \exp(\beta' X_j(t_i))} \right)^{\delta_i} . \quad (2)$$

Here \tilde{R}_i denotes the risk set related to the observed time for miner i ($i = \{1, \dots, n\}$) and β the vector of regression coefficient estimates related to the vector of the individual covariates considered at time t_i , $X_i(t_i)$. Note that for the total and the restricted cohorts $\omega_i = 1$ for all individuals because all miners of these populations were considered. In this case, the WPL corresponds to the standard partial likelihood proposed by Cox (49).

In the total cohort, only the association between risk and the cumulative radon exposure adjusted for date of birth was assessed, because the other exposures were unavailable for the

1945-1955 period. In the NCC subcohort, each of the three IR exposures was analyzed independently, to avoid the well-known multicollinearity problems due to co-exposures in mines (39). Similar analyses were performed for the restricted cohort to compare the results with those obtained in the NCC subcohort and thus validate the weighting method. Results with no lag of exposure are presented here, but sensitivity analyses tested 25 other lags, at one year intervals from 1 to 25 years.

The relation between each CSD risk factor and the CSD mortality risk was assessed independently with a similar Cox proportional hazard model, adjusted only for date of birth.

The exposure-risk relation was adjusted for CSD risk factors in four steps. First, the model was adjusted separately for each CSD risk factor to assess its impact on the estimation of the coefficient related to IR exposure. In a second step, traditional CSD risk factors, i.e., those widely recognized and used in epidemiological studies such as the Framingham study (50) (overweight, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and smoking status), were included in the regression model. Next, all CSD risk factors were included. Finally, the best model that included IR exposure, according to the Akaike information criterion (AIC), was selected for adjustment from all possible combinations of CSD risk factors.

The parameters were estimated with R software v3.0, with the `coxph` function from the *survival* package. Deviation from the independence assumption between covariates (IR exposure and CSD risk factors) was checked by looking at the variance inflation factor (VIF) (51). The thresholds were defined as follows: $VIF < 2$: no or slight multicollinearity problem; $2 \leq VIF \leq 4$: moderate multicollinearity problem; $VIF > 4$: strong multicollinearity problem). The proportional hazards assumption was checked by trend tests and graphical diagnoses with the `cox.zph` function.

The 95% confidence intervals (95% CI) of the hazard ratios ($HR = \exp(\beta)$) were based on the robust sandwich variance estimator (52) to take into account the correlation between the

multiple individual measurements and the additional variability resulting from estimation of the weights.

RESULTS

Descriptive results

Table 1 summarizes the main characteristics of the total cohort, the restricted cohort, and the NCC subcohort (after weighting).

The total cohort includes 5,086 miners followed for a mean of 35.4 years (sd = 12.5) and a total of 180,093 person-years. There were 442 deaths reported from CSD, including 167 from IHD and 105 from CeVD. The distribution of cumulative radon exposure was right-skewed with a median of 6.2 WLM and a maximum of 960.1 WLM.

The NCC subcohort included 313 miners followed for a weighted mean of 27.8 years (sd = 5.0) and a total of 4,876 person-years. The 76 deaths from CSD reported in the restricted cohort were all selected, including 26 from IHD and 16 from CeVD. All the weighted characteristics of the NCC subcohort were relatively similar to those of the restricted cohort. The number of pseudo-control observations (n=44,814) was close to the number of individuals (non-cases) at risk in each risk set of the restricted cohort (n=44,537). The distribution of each cumulative exposure in the NCC subcohort, like that for radon exposure in the total cohort, was right-skewed, with weighted medians of 10.9 WLM (max = 125.8 WLM) for cumulative radon exposure, 43.4 mGy (max = 470.1) for cumulative external gamma-ray exposure, and 1.2 kBq.h.m⁻³ (max = 7.6) for cumulative LLR.

Exposure-risk relations (unadjusted for CSD risk factors)

In the total cohort, cumulative radon exposure was significantly associated with an increased risk of death from CSD ($HR_{CSD_radon} (/100WLM) = 1.11$, 95% CI = [1.01; 1.22]) and CeVD ($HR_{CSD_radon} (/100WLM) = 1.25$ [1.09; 1.43]), but not from IHD (1.10 [0.92; 1.31]) (results not included in tables).

HR point estimates in the NCC subcohort were close to those estimated in the restricted cohort for cumulative IR exposure (e.g., restricted cohort: $HR_{CSD_radon (/100\ WLM)} = 1.43 [0.76; 2.71]$; NCC subcohort: $HR_{CSD_radon (/100\ WLM)} = 1.43 [0.71; 2.87]$) (Supplementary Table S3), although precision was slightly lower in the NCC subcohort. Moreover, despite a borderline significant association between LLR exposure and CSD mortality risk ($HR_{CSD_LLR (/kBq.h.m^{-3})} = 1.11 [0.97; 1.26]$) (Table 4), no statistically significant associations with CSD, IHD, or CeVD mortality risks were observed for any of the three exposures. The point estimates of the HRs related to the three cumulative IR exposures were slightly affected by modification of the lag (e.g. 5-years lag: $HR_{CSD_radon (/100WLM)} = 1.50 [0.74; 3.07]$; 10-years lag: $HR_{CSD_radon (/100WLM)} = 1.56 [0.75; 3.26]$; 20-years lag: $HR_{CSD_radon (/100WLM)} = 1.51 [0.66; 3.48]$), but we found non-significant association between IR exposure and CSD risk.

CSD risk factors and CSD mortality risk

Table 2 presents the distribution of CSD risk factors among the cases (deaths from CSD) and the pseudo-control observations (for the CSD analysis) in the NCC subcohort. Similar tables for the IHD and CeVD analyses are provided in the supplementary material (Supplementary Tables S1 and S2). The HR for each CSD risk factor compares the relative proportions of cases and their pseudo-control observations with a healthy and unhealthy status for that risk factor (Table 3). The proportion of smokers was higher than the proportion of nonsmokers among the cases who died from CSD (65%). This difference was less important among the pseudo-control observations (50%); this ratio difference was accompanied by a significant increase in the CSD risk associated with smoker status ($HR_{CSD} = 2.25 [1.22; 4.15]$) (Table 3). Similarly, the ratio of the proportions of unhealthy/healthy subjects was higher among the cases than among the pseudo-control observations for high resting heart rate (2.74 [1.25; 5.99]), hypertriglyceridemia (2.70 [1.40; 5.22]), and high level of GGT (1.87 [1.06; 3.28]). The risk of IHD mortality was significantly associated with high resting heart rate (4.88 [1.55;

15.39]) and a borderline statistically significant association was observed with diabetes (3.96 [0.99; 15.93]). High GGT was the only factor related to the risk of CeVD mortality, and the association was borderline (3.69 [0.99; 13.73]).

Sensitivity analyses showed that the HRs of hypertension for the risk of all three outcomes of interest tended to increase with the number of times the threshold was crossed (e.g., for hypertension and CSD mortality risk, with 2 thresholds crossed: HR=1.50 [0.79; 2.82]; 3 thresholds: HR=1.86 [1.06; 3.25]; 4: HR=2.03 [1.19; 3.46]; and 5: HR=1.77 [1.05; 2.98]). A similar trend was observed for BMI, but no statistically significant result was reported.

Exposure-risk relations adjusted for CSD risk factors

Tables 4 to 6 present the HRs for the risks of death from CSD, IHD, and CeVD associated with the three IR exposures in the NCC subcohort. The adjustment for each CSD risk factor did not substantially change the point estimates of the coefficient associated with cumulative radon exposure. When the model was adjusted for all CSD risk factors, a larger modification of the point estimates and an increase of their variance were observed ($HR_{CSD_radon_unadjusted (/100WLM)} = 1.43 [0.71; 2.87]$; $HR_{CSD_radon_adjusted (/100WLM)} = 1.15 [0.48; 2.78]$). Adjustment for only the traditional risk factors provided lower variance estimates, but the lowest variance estimates were obtained with the AIC strategy, which selected different CSD risk factors for each endpoint: high resting heart rate, smoking status, and hypertriglyceridemia for CSD mortality; high resting heart rate and diabetes for IHD mortality; and hypertension and high GGT for CeVD mortality. Regardless of the adjustment, however, these analyses did not provide statistically significant association between cumulative radon exposure and CSD mortality risk. The same CSD risk factors were selected regardless of the lag, and the trends of HR modification by the lag were similar to those for the unadjusted analyses.

The VIF indicated slight multicollinearity between IR exposure and each risk factor ($VIF < 2$), but increased with multiple adjustments, i.e., for all or traditional risk factors. For the CeVD

mortality risk, the VIF reached 5 for cumulative radon exposure and was larger than 10 for several CSD risk factors (e.g., $VIF_{\text{hyperuricemia}}=10.9$, $VIF_{\text{high GGT}}=14.5$), indicating a multicollinearity problem. The VIF for the coefficient estimates of the models selected by AIC were generally less than 2. Similar results were observed for cumulative external gamma-ray and LLR exposures.

DISCUSSION

The increase in the CeVD mortality risk associated with cumulative radon exposure in the total cohort led us to set up a NCC study to collect information related to CSD risk factors from individual medical files. Non-significant associations were observed between the risk of death from CSD, IHD, or CeVD and either external or internal IR exposure. Nevertheless the analyses confirmed higher point estimates for CeVD than IHD, as previously observed. Adjustment for CSD risk factors affected the IR exposure relation only slightly.

Exposure-risk relations (unadjusted)

A significant increase in the CeVD mortality risk and a non-significant increase in that for IHD with cumulative radon exposure were observed on the previous follow-up (1946-1999) among the French uranium miners (Excess Relative Risks: $ERR_{\text{CeVD } (/100\text{WLM})} = 0.44 [0.04; 1.16]$), but non-significant result was observed for the IHD mortality risk ($ERR_{\text{IHD } (/100\text{WLM})} = 0.01 [<0; 0.27]$) (30). To compare these risk estimates with the HRs assessed in this study, we also calculated HRs from the previous database, using the Cox model, as described in the statistical methods section. These estimations ($HR_{\text{CeVD } (/100\text{WLM})} = 1.22 [1.05; 1.42]$ and $HR_{\text{IHD } (/100\text{WLM})} = 1.08 [0.88; 1.32]$) produced similar conclusions. These HRs increased slightly in the updated cohort ($HR_{\text{CeVD } (/100\text{WLM})} = 1.25 [1.09; 1.43]$, $HR_{\text{IHD } (/100\text{WLM})} = 1.10 [0.92; 1.31]$). This increase might explain in part the significant increase in the CSD mortality risk ($HR_{\text{CSD } (/100\text{WLM})} = 1.11 [1.01; 1.22]$) reported here and not found at any earlier point (e.g. on the previous follow-up, $HR_{\text{CSD } (/100\text{WLM})} = 1.09 [0.97; 1.22]$).

Similarly, in the NCC subcohort, the point estimate of the HR associated with cumulative radon exposure for the CeVD mortality risk ($HR_{CeVD (100WLM)} = 2.27 [0.57; 9.08]$) was higher than that for the IHD risk ($HR_{CeVD (100WLM)} = 1.07 [0.31; 3.65]$), even though the wide confidence intervals mandate caution in interpreting this comparison. The same contrast was seen for LLR and external gamma-ray exposures, probably because of the correlation between the three IR exposures, due to co-exposure in the mines (39).

These results are consistent with the current literature. Analyses of the associations between IR exposure and subtypes of CSD mortality risk generally report higher coefficients for CeVD than IHD mortality risk (7, 22, 53). The same results were observed for morbidity risks among the Mayak workers (14).

Although no statistically significant association was observed in the NCC subcohort between any of the cumulative occupational IR exposures and any of the different mortality risks (CSD, IHD or IHD), a borderline significant HR for cumulative LLR exposure was noted for the risk of CSD mortality ($HR_{CSD (kBq.h.m^{-3})} = 1.11 [0.97; 1.26]$). This result may be related to the increase in CSD mortality risk associated with natural uranium exposure reported among the French uranium workers in the AREVA NC Pierrelatte cohort (24) ($HR_{CSD \text{ exposed/unexposed}} = 1.73 [1.11; 2.69]$).

The results are presented in this paper with no lag for exposure. This choice might be debated, but no consensus currently exists around an appropriate value for this lag-time (11, 12). We performed a sensitivity analysis using a large range of lag times (from 0 to 25 years), which did not substantially modify the estimates for any CSD subtype or any type of IR exposure considered.

The linear form of the exposure-risk relation was assessed with an excess relative risk proportional hazard model and provided similar conclusions (results not shown). Since the goodness-of-fit of the linear model was very close to that of the log-linear model, we applied

the latter (Cox model) so that we could use the asymptotic robust sandwich variance estimator for the assessment of the confidence intervals. Further methodological investigations are required to take into account the uncertainties of sampling weights in the framework of ERR models. It would allow us to calculate the unbiased confidence intervals of the ERR and study the impact of factor modifying the exposure-risk relation.

CSD risk factors and CSD mortality risk

The expected relations between the CSD risk factors and the CSD mortality risks were not systematically found in this study (Table 3). Nevertheless, all point estimates for CSD and IHD mortality were higher than one, except that for hyperuricemia). As usual, we observed the well-known increase of the CSD mortality risk with smoking habits ($HR_{CSD} = 2.25$ [1.22; 4.15]), but it was not statistically significant for either CSD subtype ($HR_{IHD} = 2.14$ [0.75; 6.10]; $HR_{CeVD} = 1.67$ [0.52; 5.41]), certainly due to the low number of cases. The expected relation with high cholesterol levels was not observed for CSD mortality, but a significant association was found with high triglyceride levels. The expected associations between IHD mortality and high cholesterol levels and diabetes were present, although borderline. A high resting heart rate was significantly associated with CSD and IHD mortality risks ($HR_{CSD} = 2.74$ [1.25; 5.99]; $HR_{IHD} = 4.88$ [1.55; 15.39]). The HR for hypertension related to CeVD mortality was surprisingly low, but increased with the number of threshold-crossing events required for classification as unhealthy (1.19 [0.42; 3.39] for 4 thresholds crossed). Alcohol consumption is often associated with CSD risk but this information could not be used directly since it was recorded in the medical file infrequently. Nevertheless high GGT, often considered a proxy of alcoholism, was associated with the risk of CSD (1.87 [1.06; 3.28]) and CeVD (borderline: 3.69 [0.99; 13.73]) death. Nonetheless, the only moderate specificity of GGT for alcohol consumption requires caution in its interpretation.

Exposure-risk relations adjusted for CSD risk factors

Adjustment for CSD risk factors affected the HR estimates for the three cumulative exposures slightly. This result is consistent with those reported in the Japanese survivor and Mayak worker cohorts (7, 15, 16). Nonetheless, although the impact of adjustment for CSD risk factors on the HR estimates for IR exposure appears slight, it cannot be proportionately negligible (e.g., adjustment for IHD mortality risk for diabetes decreased the point estimate of the radon coefficient by 450% and increased its variance by 21%) and might be increased by multiple adjustments (e.g., adjustment of IHD mortality risk for traditional CSD risk factors decreased the point estimate of the radon coefficient by 807% and increased its variance by 35%). This variation was induced by the multicollinearity that we have noted repeatedly. When the adjustment was limited to one CSD risk factor, only slight multicollinearity was observed, and it did not seriously affect the statistical significance tests. This slight multicollinearity between IR exposure and CSD risk factors ($VIF < 2$) may indicate that they are not independent. Several studies report statistically significant associations between IR exposure and several CSD risk factors. In particular, IR exposure has been associated with a modification of systolic blood pressure (54), increased incidence of hypertension (55, 56), increased total cholesterol (57, 58), and decreased renal function (59, 60). The association between IR exposure and several CSD risk factors may explain that the multicollinearity was greater when multiple adjustments were considered. Moreover, the multicollinearity was particularly high between the CSD risk factors ($VIF > 4$) because of their physiological relations. This limitation was partially reduced by the AIC selection, which provided the most parsimonious model by removing factors that provided redundant information. This removal, however, sometimes limits the interpretation by eliminating CSD risk factors that may be important. Because the underlying potential relations that might explain the correlation between IR exposure and all CSD risk factors (causal links or latent processes such as socio-occupational status) are complex, future risk analyses based on structural equation modeling

might improve our understanding of the potential influence of IR exposure on the CSD mortality risk via the different biological factors available for study.

Study limitations

Consideration of CSD risk factors

Risk factors are widely treated as categorical variables in epidemiological (7, 14-16) and clinical studies, and CSD risk factors were so treated here to define some time-varying indicators. These indicators allowed us to consider the longitudinal follow-up, more informative than limiting ourselves to data collected at hiring. It is, however, subject to misclassification bias. Several unhealthy statuses were probably not observed because of the likelihood that retirement was accompanied by various unobserved changes in lifestyle habits, especially diet and physical activity. The limitation of a single threshold crossing to define unhealthy status may increase the risk of classification bias if one exceptionally high measurement occurs. The severity of hypertension is indeed different for a miner with a single one-off high blood pressure measurement and another with persistent hypertension. This was highlighted by the sensitivity analyses: increasing the number of crossed thresholds for hypertension and BMI tended to strengthen the relation between these factors and the risk of CSD mortality. The same reasoning applies to other CSD risk factors, but could not be verified because of the limited number of measurements (median < 4 measurements per individual). This issue illustrates the importance of having complete quantitative data on long-term follow-up to obtain reliable estimates. In France, national registries recording health data have recently been developed and their use is encouraging. However, no useful information could be obtained for this study because of their restriction to recent years. The opportunity to use this data source will be considered for future studies.

Moreover, summarizing the information of a continuous variable in a few categories may change the intensity of its correlation with other factors. The point estimate of IR exposure

with adjustment for these indicators might have been modified differently if we had considered continuous forms of CSD risk factors. Further methodological work on the appropriate treatment of continuous factors in this complex missing data situation (lack of information after the end of employment) is required to reduce this limitation.

Study size

Because a significant relation was observed in the total cohort, the absence of significant results in the NCC subcohort might be attributed to the restriction of the sampling. Although the break of the matching and the inverse sampling probability weighting methods ensured an efficiency of the estimates in the NCC study similar to that of the estimates obtained in the restricted cohort (Supplementary Table S3), statistical power was lower than in the total cohort because there were fewer cases and lower IR exposures (the latter due mainly to radioprotection measures such as the installation of forced ventilation in mines in 1956).

Because of the CSD factors were treated as categorical variables (one for healthy status and one for missing), our models used a large number of parameters relative to the low number of cases. This over-parameterization may explain the instability of the estimations after adjustment, especially for the CeVD mortality risk analysis. Thus, the efficiency of this study was mainly limited by the number of cases which should be increased by the future extensions of the follow-up. In the other hand, more parsimonious models could be obtained with other approaches, such as propensity scores or latent variables. The risk analyses based on structural equation modeling evocated above could also deal with this issue. But further work is required to adapt all these methods to the lack of information after employment ends.

Study strengths

Diversity of risk factors and IR exposure measurements, quality of follow-up

This study is the first to consider in its IR exposure-risk analysis so diverse a group of CSD risk factors: both traditional ones, such as BMI, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and

smoking status, and those more recently identified as independent CSD risk factors, such as resting heart rate, GGT, and renal function markers. The quality of the information is due to annual medical examinations and several blood tests performed for the occupational medicine monitoring mandatory in France.

Moreover, the diversity of the sources of IR exposure in uranium mines allows us to study the potential health effects of IR by both external (gamma rays) and internal (radon and LLR) exposure. The individual exposure assessment for each miner enables the use of survival methodology to assess exposure-risk relations. Moreover, the French uranium miner cohort has a long duration of high-quality follow-up, with a low rate of missing data for causes of death and a low rate of miners lost to follow-up.

Strengths of the design

Designs based on counter-matching are known to provide more efficient estimates than the widely used standard incidence density sampling (42). However, this gain of efficiency was insufficient in our study, in view of the difference between results obtained for the NCC sample and for the restricted cohort (Supplementary Table S3). This is especially true for the external gamma-ray exposure: analysis of its association with CeVD risk in the two populations produced different conclusions (restricted cohort: $HR_{CeVD/100mSv}=1.24$ [0.94; 2.14]; NCC sample: $HR_{CeVD/100 mSv}=1.72$ [1.06; 2.79]). To improve the efficiency of the estimates, we broke the matching to add information for the risk set. This reduced the influence of the extreme values. Moreover, it substantially stabilized the correlations between covariates over risk sets and thus somewhat reduced the multicollinearity problem.

Inverse sampling probability weighting was used to correct the selection bias. Its performance for this purpose has already been demonstrated (47, 48). The similarity of the characteristics of the NCC subcohort (after weighting) and the restricted cohort and of their risk estimates here provide further support of the value of this method (Supplementary Table S3).

Even though the wide confidence intervals of the hazard ratios estimated in the NCC subcohort did not allow us to draw any definitive conclusions, the inverse sampling probability method should enable us to combine the information currently available with the future collection of CSD risk factor data (for example, during another NCC study or a feasibility study) to perform pooled analyses (61).

CONCLUSION

This study is the first to take CSD risk factors into account in an analysis of the relations between IR exposure and the risk of CSD mortality in a study of uranium miners. A major effort has been made to collect information about CSD risk factors from the archived (paper) medical files. Non-significant associations between IR exposure and CSD mortality risk were observed in the nested case-control study. The increase of the risk with IR exposure was higher for mortality from CeVD than IHD. Adjustment for CSD risk factors did not change these conclusions. Extension of this retrospective study might reduce the large uncertainties around estimates in future analyses.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partly supported by AREVA-NC, in the framework of a bilateral IRSN-AREVA-NC research agreement. We thank the following staff from the Bessines sur Gartempe site for their assistance with data collection from the mine archives and their helpfulness: Pierre-Christian Guiollard from AREVA-NC and Jean-Louis Filloux from the Association Interprofessionnelle pour la Santé au Travail (AIST 87). The authors also thank Astrid Andres and Sara Villeneuve for their participation in the data collection, Alain Acker for his constructive advice on the choice of indicators, Pascal Wild for his methodological advice, and Jo Ann Cahn for her critical reading of the manuscript.

REFERENCES

1. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, national research council (NRC). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII—Phase 2. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2006.
2. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report. Volume 1. Annex A: epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2006.
3. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al., Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:656-65.
4. Circulatory disease risk, Subgroup on Circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Holborn Gate, 330 High Holborn, London, UK: Health Protection Agency; 2010.
5. Borghini A, Gianicolo EA, Picano E, Andreassi MG, Ionizing radiation and atherosclerosis: current knowledge and future challenges. *Atherosclerosis* 2013; 230:40-7.
6. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K, Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003; 160:381-407.
7. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al., Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 2010; 340:b5349.
8. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shimaoka K, et al., Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. *Radiat Res* 1993; 135:418-30.

9. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG, Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 1992; 130:249-66.
10. Takahashi I, Abbott RD, Ohshita T, Takahashi T, Ozasa K, Akahoshi M, et al., A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980-2003). *BMJ Open* 2012; 2:e000654.
11. Little MP, A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat Environ Biophys* 2013; 52:435-49.
12. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis ESC, Chekin S, et al., Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect* 2012; 120:1503-11.
13. Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, et al., The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys* 2006; 90:199-207.
14. Moseeva MB, Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock R, Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53:469-77.
15. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Sumina MV, O'Hagan J, et al., Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Radiat Environ Biophys* 2011; 50:539-52.
16. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Hunter N, et al., Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Health Phys* 2012; 103:3-14.

17. McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S, The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol* 2008; 37:506-18.
18. Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM, Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med* 2004; 61:577-85.
19. Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM, Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occup Environ Med* 2004; 61:57-64.
20. Engels H, Swaen GM, Slangen J, van Amersvoort L, Holmstock L, Van Mieghem E, et al., Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969-1994). *Radiat Prot Dosimetry* 2005; 117:373-81.
21. Hammer GP, Fehring F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I, et al., Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys* 2008; 47:95-9.
22. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, et al., Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 2007; 36:1126-35.
23. Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caer-Lorho S, Acker A, Hubert D, et al., Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 2013; 70:630-8.
24. Guseva Canu I, Garsi JP, Caer-Lorho S, Jacob S, Collomb P, Acker A, et al., Does uranium induce circulatory diseases? First results from a French cohort of uranium workers. *Occup Environ Med* 2012; 69:404-9.
25. Kreuzer M, Dufey F, Sogl M, Schnelzer M, Walsh L, External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946-2008. *Radiat Environ Biophys* 2013; 52:37-46.

26. Tomasek L, Swerdlow AJ, Darby SC, Placek V, Kunz E, Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study. *Occup Environ Med* 1994; 51:308-15.
27. Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B, Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946-1998. *Radiat Environ Biophys* 2006; 45:159-66.
28. 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. *Am J Epidemiol* 2009; 169:718-30.
29. 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; 174:773-85.
30. Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caer-Lorho S, Acker A, et al., Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36:373-83.
31. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the american heart association. *Circulation* 2014; 129:e28-e292.
32. Haute Autorité de Santé. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2006 [Cited 2014 December 17]. Available from: <http://www.has-sante.fr>
33. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al., Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:823-30.
34. Du G, Song Z, Zhang Q, Gamma-glutamyltransferase is associated with cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev Med* 2013; 57:31-7.
35. Rage E, Vacquier B, Blanchardon E, Allodji RS, Marsh JW, Caer-Lorho S, et al., Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-1999. *Radiat Res* 2012; 177:288-97.

36. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al., Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med* 2008; 65:597-604.
37. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P, Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer* 1993; 67:1090-7.
38. Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Benichou J, Laurier D, Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot* 2012; 32:85-100.
39. Vacquier B, Rage E, Leuraud K, Caer-Lorho S, Houot J, Acker A, 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. *Radiat Res* 2011; 176:796-806.
40. Robins JM, Gail MH, Lubin JH, More on "Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies". *Biometrics* 1986; 42:293-9.
41. Langholz B, Borgan O, Counter-matching: A stratified nested case-control sampling method. *Biometrika* 1995; 82:69-79.
42. Langholz B, Counter-Matching. In: Armitage P, Colton T editors. *Encyclopedia of Biostatistics* Place John Wiley & Sons, Ltd: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
43. Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K, Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* 2004; 33:485-92.
44. Bernstein JL, Langholz B, Haile RW, Bernstein L, Thomas DC, Stovall M, et al., Study design: evaluating gene-environment interactions in the etiology of breast cancer - the WECARE study. *Breast Cancer Res* 2004; 6:R199-214.

45. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J, Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:648-59.
46. Huberman M, Langholz B, Application of the missing-indicator method in matched case-control studies with incomplete data. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1340-5.
47. Stoer NC, Meyer HE, Samuelsen SO, Reuse of controls in nested case-control studies. *Epidemiology* 2014; 25:315-7.
48. Stoer NC, Samuelsen SO, Comparison of estimators in nested case-control studies with multiple outcomes. *Lifetime Data Anal* 2012; 18:261-83.
49. Cox DR, Partial likelihood. *Biometrika* 1975; 62:269-76.
50. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-7.
51. Harrell FE, *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*: Springer; 2001.
52. Lin D, LJ. W, The robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 1989; 84:1074-78.
53. Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, et al., Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83:935-44.
54. Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K, The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:974-81.
55. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G, Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* 2004; 161:622-32.

56. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE, The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. *Health Phys* 2012; 103:15-23.
57. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Hosoda Y, Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1999; 151:736-46.
58. Yamada M, Wong FL, Kodama K, Sasaki H, Shimaoka K, Yamakido M, Longitudinal trends in total serum cholesterol levels in a Japanese cohort, 1958-1986. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:425-34.
59. Adams MJ, Grant EJ, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F, Suyama A, et al., Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res* 2012; 177:220-8.
60. Sera N, Hida A, Imaizumi M, Nakashima E, Akahoshi M, The association between chronic kidney disease and cardiovascular disease risk factors in atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2013; 179:46-52.
61. Salim A, Hultman C, Sparen P, Reilly M, Combining data from 2 nested case-control studies of overlapping cohorts to improve efficiency. *Biostatistics* 2009; 10:70-9.

TABLE 1

Description of characteristics of the total cohort, the restricted cohort, and the nested case-control (NCC) subcohort. For the latter, means, standard deviations and medians were weighted by the inverse sampling probability.

Characteristics	Total cohort	Restricted cohort	NCC subcohort
Size, n	5,086	1,690	313
Period of follow-up	1946 - 2007	1976 - 2007	1976 - 2007
Individual follow-up duration, m (sd)	35.4 (12.5)	27.4(6.0)	27.8 (5.0)
Person-years, n	180,093	26,812	4,876
Vital status			
Alive, n	3,111	1,351	189
Death from CSD, n	442	76	76
Death from IHD, n	167	26	26
Death from CeVD, n	105	16	16
Death from OCSD, n	170	34	34
Death from other causes, n	1,493	261	47
Lost to follow-up, n	40	2	1
Age at the end of follow-up, m (sd) in years	64.2 (12.8)	60.2 (11.0)	60.9 (10.4)
Employment			
Age at first employment, m (sd) in years	27.8 (7.6)	26.1 (5.6)	26.0 (5.6)
Age at last employment, m (sd) in years	44.8 (11.4)	46.1 (9.6)	48.3 (7.7)
Date of first employment, m (sd) in years	1963.9 (11.8)	1971.5 (9.8)	1970.9 (9.8)
Date of last employment, m (sd) in years	1981.9 (15.5)	1991.5 (8.0)	1993.3 (8.6)
Employment duration, m (sd) in years	16.9 (10.6)	19.9 (8.5)	22.3 (8.6)
Exposures			
Age at first IR exposure*, m (sd) in years	27.7 (10.9)	28.0 (6.8)	27.1 (7.8)
Age at last IR exposure*, m (sd) in years	39.9 (15.3)	42.6 (10.3)	42.2 (11.8)
Time since first IR exposure*, m (sd) in years	36.4 (14.9)	32.3 (9.7)	33.7 (9.4)
Time since last IR exposure*, m (sd) in years	24.3 (17.1)	17.7 (7.3)	18.6 (9.4)
IR exposure duration, m (sd) in years	12.2 (9.7)	14.6 (8.5)	15.1 (8.5)
Cumulative radon exposure (WLM)			
m (sd)	29.7 (65.7)	21.5 (27.6)	22.2 (28.0)
med (min; max)	6.2 (0; 960.1)	10.7 (0; 128.4)	10.9 (0; 125.8)
Cumulative gamma radiation exposure (mGy)			
m (sd)		66.2 (80.4)	67.5(78.2)
med (min; max)		38.6 (0; 470.1)	43.4 (0; 470.1)
Cumulative LLR exposure (kBqh.m ⁻³)			
m (sd)		1.6 (1.5)	1.6 (1.6)
med (min; max)		1.3 (0; 9.4)	1.2 (0; 7.6)

n: number

m (sd): mean (Standard deviation)

med (min-max): median (minimum-maximum)

CSD: circulatory system disease

IHD: ischemic heart disease

CeVD: cerebrovascular disease

OCSD: other circulatory system disease

WLM: working level month

LLR: long lived radionuclides

*: First or last exposure to radon, gamma radiation or LLR

TABLE 2

Distribution of CSD risk factors among the cases (death from CSD) and the pseudo control observations (for the CSD mortality analysis) in the nested case-control subcohort.

CSD Risk factors	Cases (n=76)		Pseudo (weighted) control observations ^a (n=44,814)	
	Number	Proportion	Number	Proportion
Overweight				
No	11	14,5%	8449	18,8%
Yes	58	76,3%	32346	72,2%
Unknown	7	9,2%	4019	9,0%
Hypertension				
No	11	14,5%	10820	24,1%
Yes	65	85,5%	33953	75,8%
Unknown	0	0,0%	41	0,1%
High resting heart rate				
No	38	50,0%	33703	75,2%
Yes	12	15,8%	3404	7,6%
Unknown	26	34,2%	7707	17,2%
Smoking status				
No smoker	19	25,0%	13775	30,7%
Current smoker	35	46,1%	13513	30,2%
Ex-smoker	14	18,4%	15581	34,8%
Unknown	8	10,5%	1945	4,3%
Diabetes				
No	57	75,0%	37032	82,6%
Yes	6	7,9%	2003	4,5%
Unknown	13	17,1%	5779	12,9%
Hypercholesterolemia				
No	24	31,6%	17897	39,9%
Yes	38	50,0%	20255	45,2%
Unknown	14	18,4%	6662	14,9%
Hypertriglyceridemia				
No	14	18,4%	14647	32,7%
Yes	38	50,0%	13941	31,1%
Unknown	24	31,6%	16226	36,2%
Hyperuricemia				
No	38	50,0%	21280	47,5%
Yes	11	14,5%	7151	16,0%
Unknown	27	35,5%	16383	36,5%
CKD				
No	48	63,2%	31427	70,1%
Yes	7	9,2%	2530	5,7%
Unknown	21	27,6%	10857	24,2%
High GGT				
No	22	28,9%	18949	42,3%
Yes	38	50,0%	17586	39,2%
Unknown	16	21,1%	8279	18,5%

CSD: circulatory system disease

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

^a: The use of the selected individuals as controls whenever possible resulting in a total of 13,341 control observations. For the analyses, these observations were weighted by the inverse probability to be sampled, resulting in a total of 44,814 pseudo control observations

TABLE 3

Analysis of the association between risk factors for CSD and the risk of subtypes of CSD mortality in the nested case-control subcohort, adjusted for date of birth.

CSD Risk factors	CSD mortality (n=76) Hazard Ratio [95% CI]	IHD mortality (n=26) Hazard Ratio [95% CI]	CeVD mortality (n=16) Hazard Ratio [95% CI]
Overweight	1.14 [0.55; 2.37]	1.62 [0.45; 5.80]	0.72 [0.19; 2.71]
Hypertension	1.36 [0.66; 2.82]	3.41 [0.77; 15.10]	0.38 [0.12; 1.16]
High resting heart rate	2.74 [1.25; 5.99]	4.88 [1.55; 15.39]	1.91 [0.37; 9.79]
Smoking status			
Current smoker	2.25 [1.22; 4.15]	2.14 [0.75; 6.10]	1.67 [0.52; 5.41]
Exsmoker	0.92 [0.42; 2.00]	1.28 [0.37; 4.43]	1.22 [0.32; 4.72]
Diabetes	2.37 [0.91; 6.18]	3.96 [0.99; 15.93]	1.79 [0.22; 14.34]
Hypercholesterolemia	1.11 [0.63; 1.96]	3.10 [0.92; 10.41]	0.81 [0.27; 2.42]
Hypertriglyceridemia	2.70 [1.40; 5.22]	1.99 [0.77; 5.13]	2.89 [0.77; 10.84]
Hyperuricemia	0.98 [0.47; 2.03]	0.79 [0.22; 2.83]	0.28 [0.03; 2.42]
CKD	1.62 [0.67; 3.92]	1.27 [0.28; 5.87]	0.95 [0.11; 8.26]
High GGT	1.87 [1.06; 3.28]	2.16 [0.77; 6.05]	3.69 [0.99; 13.73]

CSD: circulatory system disease

IHD: ischemic heart disease

CeVD: cerebrovascular disease

CI: confidence interval

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

TABLE 4

Analysis of the association between the three exposures and the risk of CSD mortality (76 deaths) in the nested case-control subcohort. Hazard ratios for cumulative radon, cumulative gamma-ray and cumulative long-lived radionuclide (LLR) exposures, adjusted for CSD risk factors (and always adjusted for date of birth).

Adjustment for CSD risk factors	Radon Hazard Ratio [95% CI] (/100 WLM)	Gamma Hazard Ratio [95% CI] (/100 mGy)	LLR Hazard Ratio [95% CI] (/kBqh.m⁻³)
No	1.43 [0.71; 2.87]	1.04 [0.82; 1.30]	1.11 [0.97; 1.26]
Overweight	1.38 [0.68; 2.81]	1.02 [0.81; 1.29]	1.10 [0.97; 1.25]
Hypertension	1.41 [0.70; 2.82]	1.03 [0.82; 1.30]	1.10 [0.97; 1.25]
High resting heart rate	1.52 [0.74; 3.10]	1.07 [0.83; 1.36]	1.12 [0.98; 1.27]
Smoking status	1.46 [0.70; 3.06]	1.06 [0.82; 1.35]	1.12 [0.98; 1.29]
Diabetes	1.32 [0.63; 2.78]	1.00 [0.78; 1.29]	1.10 [0.96; 1.26]
Hypercholesterolemia	1.39 [0.68; 2.82]	1.03 [0.81; 1.30]	1.10 [0.97; 1.25]
Hypertriglyceridemia	1.33 [0.65; 2.71]	0.99 [0.79; 1.25]	1.09 [0.96; 1.25]
Hyperuricemia	1.44 [0.71; 2.90]	1.04 [0.82; 1.31]	1.11 [0.97; 1.26]
CKD	1.39 [0.68; 2.87]	1.03 [0.81; 1.30]	1.11 [0.97; 1.26]
High GGT	1.34 [0.66; 2.71]	1.00 [0.79; 1.27]	1.09 [0.96; 1.24]
Traditional CSD risk factors ^a	1.21 [0.54; 2.75]	0.99 [0.75; 1.31]	1.10 [0.94; 1.28]
All CSD risk factors	1.15 [0.48; 2.78]	0.93 [0.68; 1.29]	1.09 [0.92; 1.29]
AIC selection ^b	1.44 [0.66; 3.14]	1.04 [0.80; 1.36]	1.13 [0.97; 1.31]

CSD: circulatory system disease

CI: confidence interval

WLM: working level month

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

AIC: Akaike Information Criterion

^a: Adjusted for overweight, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and smoking status

^b: Adjusted for high resting heart rate, smoking status and hypertriglyceridaemia

TABLE 5

Analysis of the association between the three exposures and the risk of IHD mortality (26 deaths) in the nested case-control subcohort. Hazard ratios for cumulative radon, cumulative external gamma-ray and cumulative long-lived radionuclides (LLR) exposures, adjusted for CSD risk factors (and always adjusted for date of birth).

Adjustment for CSD risk factors	Radon Hazard Ratio [95% CI] (/100 WLM)	Gamma Hazard Ratio [95% CI] (/100 mGy)	LLR Hazard Ratio [95% CI] (/kBqh.m⁻³)
No	1.07 [0.31; 3.65]	0.89 [0.60; 1.32]	0.99 [0.80; 1.24]
Overweight	0.98 [0.28; 3.41]	0.86 [0.58; 1.29]	0.98 [0.79; 1.21]
Hypertension	1.02 [0.30; 3.39]	0.87 [0.58; 1.30]	0.98 [0.79; 1.21]
High resting heart rate	1.11 [0.31; 3.98]	0.91 [0.58; 1.41]	0.99 [0.79; 1.25]
Smoking status	1.11 [0.32; 3.90]	0.91 [0.60; 1.37]	1.01 [0.80; 1.27]
Diabetes	0.79 [0.20; 3.05]	0.78 [0.50; 1.22]	0.95 [0.74; 1.21]
Hypercholesterolemia	0.91 [0.25; 3.27]	0.86 [0.56; 1.31]	0.97 [0.78; 1.22]
Hypertriglyceridemia	1.03 [0.30; 3.55]	0.88 [0.59; 1.31]	1.00 [0.80; 1.24]
Hyperuricemia	1.07 [0.31; 3.70]	0.89 [0.59; 1.33]	0.99 [0.79; 1.24]
CKD	1.06 [0.30; 3.76]	0.89 [0.59; 1.34]	0.99 [0.80; 1.23]
High GGT	0.98 [0.27; 3.52]	0.85 [0.56; 1.31]	0.98 [0.78; 1.23]
Traditional CSD risk factors ^a	0.62 [0.15; 2.59]	0.71 [0.42; 1.19]	0.88 [0.69; 1.14]
All CSD risk factors	0.84 [0.16; 4.34]	0.74 [0.37; 1.51]	0.89 [0.64; 1.23]
AIC selection ^b	0.85 [0.21; 3.49]	0.71 [0.44; 1.17]	0.94 [0.73; 1.20]

CSD: circulatory system disease

IHD: ischemic heart disease

CI: confidence interval

WLM: working level month

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

AIC: Akaike Information Criterion

^a: Adjusted for overweight, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and smoking status

^b: Adjusted for hypertension, high resting heart rate and diabetes

TABLE 6

Analysis of the association between the three exposures and the risk of CeVD mortality (16 deaths) in the nested case-control subcohort. Hazard ratios for cumulative radon, cumulative gamma-ray and cumulative long-lived radionuclide (LLR) exposures, adjusted for CSD risk factors (and always adjusted for date of birth).

Adjustment for CSD risk factors	Radon Hazard Ratio [95% CI] (/100 WLM)	Gamma Hazard Ratio [95% CI] (/100 mGy)	LLR Hazard Ratio [95% CI] (/kBqh.m⁻³)
No	2.27 [0.57; 9.08]	1.37 [0.91; 2.06]	1.18 [0.92; 1.52]
Overweight	2.22 [0.56; 8.87]	1.36 [0.89; 2.06]	1.19 [0.92; 1.54]
Hypertension	2.51 [0.58; 10.80]	1.40 [0.93; 2.11]	1.23 [0.94; 1.60]
High resting heart rate	2.31 [0.56; 9.53]	1.40 [0.90; 2.19]	1.19 [0.92; 1.53]
Smoking status	2.00 [0.46; 8.68]	1.32 [0.84; 2.08]	1.15 [0.89; 1.50]
Diabetes	2.28 [0.53; 9.80]	1.39 [0.90; 2.13]	1.19 [0.91; 1.55]
Hypercholesterolemia	2.34 [0.53; 10.25]	1.38 [0.91; 2.09]	1.19 [0.91; 1.55]
Hypertriglyceridemia	2.14 [0.54; 8.52]	1.32 [0.88; 1.96]	1.18 [0.91; 1.52]
Hyperuricemia	2.23 [0.57; 8.70]	1.36 [0.92; 2.02]	1.19 [0.93; 1.54]
CKD	2.48 [0.57; 10.85]	1.40 [0.91; 2.16]	1.21 [0.94; 1.55]
High GGT	1.88 [0.47; 7.50]	1.27 [0.83; 1.95]	1.14 [0.89; 1.45]
Traditional CSD risk factors ^a	2.14 [0.40; 11.45]	1.36 [0.83; 2.21]	1.20 [0.89; 1.62]
All CSD risk factors	1.63 [0.26; 10.18]	1.19 [0.65; 2.18]	1.17 [0.84; 1.64]
AIC selection ^b	2.12 [0.48; 9.32]	1.32 [0.85; 2.05]	1.17 [0.90; 1.53]

CSD: circulatory system disease

CeVD: cerebrovascular disease

CI: confidence interval

WLM: working level month

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

AIC: Akaike Information Criterion

^a: Adjusted for overweight, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and smoking status

^b: Adjusted for hypertension and high GGT

Table S1: Distribution of CSD risk factors among the cases (death from IHD) and the pseudo control observations (for the IHD mortality analysis) in the nested case-control subcohort.

CSD Risk factors	Cases (n=26)		Pseudo (weighted) control observations ^a (n=17,742)	
	Number	Proportion	Number	Proportion
Overweight				
No	3	11,5%	3613	20,4%
Yes	21	80,8%	12670	71,4%
Unknown	2	7,7%	1459	8,2%
Hypertension				
No	2	7,7%	4727	26,6%
Yes	24	92,3%	13007	73,3%
Unknown	0	0,0%	8	0,1%
High resting heart rate				
No	11	42,3%	13526	76,2%
Yes	6	23,1%	1338	7,5%
Unknown	9	34,6%	2878	16,2%
Smoking status				
No smoker	6	23,1%	5217	29,4%
Current smoker	11	42,3%	5426	30,6%
Ex-smoker	7	26,9%	6441	36,3%
Unknown	2	7,7%	658	3,7%
Diabetes				
No	16	61,5%	14688	82,8%
Yes	3	11,5%	814	4,6%
Unknown	7	26,9%	2240	12,6%
Hypercholesterolemia				
No	4	15,4%	7369	41,5%
Yes	16	61,5%	7586	42,8%
Unknown	6	23,1%	2787	15,7%
Hypertriglyceridemia				
No	7	26,9%	5383	30,3%
Yes	14	53,8%	5207	29,4%
Unknown	5	19,2%	7152	40,3%
Hyperuricemia				
No	13	50,0%	8059	45,4%
Yes	3	11,5%	2604	14,7%
Unknown	10	38,5%	7079	39,9%
CKD				
No	19	73,1%	12407	69,9%
Yes	2	7,7%	858	4,9%
Unknown	5	19,2%	4477	25,2%
High GGT				
No	6	23,1%	7693	43,3%
Yes	12	46,2%	6737	38,0%
Unknown	8	30,8%	3312	18,7%

CSD: circulatory system disease

IHD: ischemic heart disease

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

^a: The use of the selected individuals as controls whenever possible resulting in a total of 4,772 control observations. For the analyses, these observations were weighted by the inverse probability to be sampled, resulting in a total of 17,742 pseudo control observations

Table S2: Distribution of CSD risk factors among the cases (death from CeVD) and the pseudo control observations (for the CeVD mortality analysis) in the nested case-control subcohort.

CSD Risk factors	Cases (n=16)		Pseudo (weighted) control observations ^a (n=8,835)	
	Number	Proportion	Number	Proportion
Overweight				
No	3	18,8%	1334	15,1%
Yes	12	75,0%	6556	74,2%
Unknown	1	6,2%	945	10,7%
Hypertension				
No	5	31,2%	1691	19,1%
Yes	11	68,8%	7137	80,8%
Unknown	0	0,0%	7	0,1%
High resting heart rate				
No	8	50,0%	6366	72,1%
Yes	2	12,5%	770	8,7%
Unknown	6	37,5%	1699	19,2%
Smoking status				
No smoker	5	31,2%	3066	34,7%
Current smoker	7	43,8%	2720	30,8%
Ex-smoker	4	25,0%	2558	28,9%
Unknown	0	0,0%	491	5,6%
Diabetes				
No	13	81,2%	7415	83,9%
Yes	1	6,2%	339	3,8%
Unknown	2	12,5%	1081	12,3%
Hypercholesterolemia				
No	6	37,5%	3015	34,1%
Yes	8	50,0%	4729	53,5%
Unknown	2	12,5%	1091	12,4%
Hypertriglyceridemia				
No	3	18,8%	3297	37,3%
Yes	9	56,2%	3306	37,4%
Unknown	4	25,0%	2232	25,3%
Hyperuricemia				
No	12	75,0%	4770	54,0%
Yes	1	6,2%	1697	19,2%
Unknown	3	18,8%	2368	26,8%
CKD				
No	9	56,2%	6242	70,7%
Yes	1	6,2%	734	8,3%
Unknown	6	37,5%	1859	21,0%
High GGT				
No	3	18,8%	3453	39,1%
Yes	11	68,8%	3892	44,0%
Unknown	2	12,5%	1490	16,9%

CSD: circulatory system disease

CeVD: cerebrovascular disease

CKD: chronic kidney disease

GGT: gamma glutamyl transpeptidase

^a: The use of the selected individuals as controls whenever possible resulting in a total of 3,258 control observations. For the analyses, these observations were weighted by the inverse probability to be sampled, resulting in a total of 8,835 pseudo control observations

Table S3: Comparison of the estimates of the association between the radiological exposures and the CSD (n=76), IHD (n=26) and CeVD (n=16) mortality risks in the restricted cohort and in the NCC study using the standard counter-matching weights or the inverse probability after the break of the matching.

Compared methods	Risk analysis	Restricted cohort (Hazard Ratio [95% CI])	NCC sample (Hazard Ratio [95% CI])
Breaking the matching and inverse sampling probability method vs restricted cohort (analyses adjusted for date of birth)	CSD mortality		
	Radon (/100WLM)	1.43 [0.76; 2.71]	1.43 [0.71; 2.87]
	Gamma (/100 mSv)	1.03 [0.84; 1.26]	1.04 [0.82; 1.30]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	1.11 [0.99; 1.24]	1.11 [0.97; 1.26]
	IHD mortality		
	Radon (/100WLM)	1.10 [0.33; 3.61]	1.07 [0.31; 3.65]
	Gamma (/100 mSv)	0.89 [0.61; 1.29]	0.89 [0.60; 1.32]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	0.99 [0.80; 1.23]	0.99 [0.80; 1.24]
	CeVD mortality		
	Radon (/100WLM)	2.19 [0.58; 8.32]	2.27 [0.57; 9.08]
	Gamma (/100 mSv)	1.34 [0.92; 1.94]	1.37 [0.91; 2.06]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	1.18 [0.94; 1.50]	1.18 [0.92; 1.52]
Standard counter-matching method vs restricted cohort (analysis stratified according to the categories of date of birth used for the matching in order to obtain comparable estimations)	CSD mortality		
	Radon (/100WLM)	1.51 [0.78; 2.90]	1.49 [0.85; 2.61]
	Gamma (/100 mSv)	1.04 [0.84; 1.29]	1.08 [0.88; 1.32]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	1.12 [1.00; 1.26]	1.12 [1.00; 1.24]
	IHD mortality		
	Radon (/100WLM)	1.18 [0.35; 4.05]	1.13 [0.40; 3.19]
	Gamma (/100 mSv)	0.90 [0.61; 1.33]	0.88 [0.61; 1.28]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	1.01 [0.81; 1.25]	1.01 [0.82; 1.24]
	CeVD mortality		
	Radon (/100WLM)	2.49 [0.60; 10.35]	2.89 [0.77; 10.86]
	Gamma (/100 mSv)	1.24 [0.94; 2.14]	1.72 [1.06; 2.79]
	LLR (/kBqh.m ⁻³)	1.23 [0.96; 1.56]	1.23 [0.97; 1.56]

CSD: circulatory system disease

IHD: ischemic heart disease

CeVD: cerebrovascular disease

CI: confidence interval

LLR: long-lived radionuclide