HAL open science

Etude épidémiologique des travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium

Irina Guseva Canu

To cite this version:

Irina Guseva Canu. Etude épidémiologique des travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2008. Français. NNT : 2008PA066314 . tel-00812524

HAL Id: tel-00812524

https://theses.hal.science/tel-00812524

Submitted on 12 Apr 2013

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.

THESE DE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : EPIDEMIOLOGIE

Ecole doctorale № 393 Santé Publique et Sciences de l'Information Biomédicale

Présentée par **Irina GUSEVA CANU**

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Etude épidémiologique des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium

soutenue le 29 septembre 2008

devant le jury composé de :

Dr A. ACKER, Groupe AREVA, Paris	**Examinateur**
Pr P. ASTAGNEAU, Université Pierre et Marie Curie, Paris	**Examinateur**
Pr E. CARDIS, Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona	**Directrice de thèse**
Dr H. ENGELS, Centre d'Etudes de l'Énergie Nucléaire, Bruxelles	**Rapporteur**
Pr C. MUIRHEAD, National Radiological Protection Board, Oxfordshire	**Rapporteur**
Dr M. TIRMARCHE, IRSN, Laboratoire d'Epidémiologie, Fontenay-aux-Roses	**Codirectrice de thèse**
Dr P. WILD, INRS, Département Epidémiologie en Entreprises, Nancy	**Rapporteur**

Thèse réalisée au Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants
de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
avec le cofinancement du groupe AREVA

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont bien voulu examiner cette thèse :
Le Professeur Elisabeth Cardis, pour en avoir accepté la direction, le suivi de sa progression et pour ses conseils.
Le Docteur Margot Tirmarche, directrice de thèse à l'IRSN, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant, pour sa confiance, son soutien et son attention au déroulement et aux résultats de ce travail ;
Le Docteur Alain Acker, pour son intérêt constant et son aide au sein du groupe AREVA ;
Le Docteur Pascal Wild, pour sa vision critique, ses conseils pertinents, sa disponibilité et sa sympathie ;
Le Docteur Hilde Engels, pour son intérêt à ce travail et ses remarques en médecine du travail et en radioprotection ;
Le Professeur Collin Muihread, pour avoir accepté la relecture du manuscrit, ses commentaires et son encouragement ;
Le Professeur Pascal Astagneau, pour m'avoir offert ma première formation en épidémiologie, au sein du Master qu'il co-dirige avec le Professeur Gérard Bréart, et pour avoir accepté d'examiner cette thèse au nom de l'Université Paris VI.

Un grand merci au Docteur Benoit Quesne, prédécesseur du Docteur Acker au sein du groupe AREVA, pour avoir initié et défendu cette thèse, ainsi qu'à Madame Inès Delaguerie, pour avoir assuré son cofinancement et son suivi au sein du groupe AREVA.
J'exprime ma sincère reconnaissance aux Docteurs Bernard Auriol et Christine Mazeyrat ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe du service de santé au travail de Pierrelatte pour leur accueil, leur intérêt et leur aide dans ce travail.

Je remercie toute l'équipe du Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN pour son ambiance hautement scientifique et très studieuse. Je rends ici hommage avec un peu d'humour à celui qui excelle en la matière, Dominique Laurier, mon nouveau responsable. Merci à Camille, Klervi et Sophie, pour leur aide en statistiques. Merci à Eric d'avoir veillé au parfait fonctionnement de mon équipement informatique sans lequel j'aurais eu du mal à rapatrier la matrice de Pierrelatte jusqu'à Fontenay. Merci à Blandine, pour m'avoir acceptée dans son bureau et avoir partagé avec moi les grands moments de joie et de colère que l'on a pu connaitre à la fin de nos thèses respectives.

Ces trois années m'ont permis d'entrevoir le monde du travail et de la recherche et de rencontrer des personnes dont je garderai un très bon et respectueux souvenir et que je voudrais remercier tout particulièrement :
François Paquet qui par son empathie et son expérience m'a aidé à surmonter les moments difficiles ;
Philippe Collomb ; grâce à lui l'idée de la conception de la matrice emplois expositions à Pierrelatte est née. Il me sera impossible d'oublier les parcours des environs de Montélimar pour aller interroger les anciens travailleurs de COGEMA, les après-midis de collage des étiquettes pour l'enquête postale en la si belle compagnie de Cybelle Rebouillat !
Merci à Gilbert Molina et Patrice Perez de m'avoir montré ce qu'est le travail de terrain dans une entreprise du nucléaire, de m'avoir fait confiance, de m'avoir aidé à mettre en place et mener mon travail jusqu'au bout.
Je remercie Marcel Goldberg et Philippe Bérard ainsi que Patrick Laloi et Philippe Voisin, disponibles malgré leurs nombreuses obligations, pour m'avoir aidé à trouver des réponses à tous types de questions, méthodologiques et pratiques.
Merci à Eric Blanchardon, mon maître de stage en toxicologie et dosimétrie interne pour m'avoir appris la différence entre les concepts physiques et dosimétriques avec sa grande rigueur et sa finesse artistique.
Je remercie du fond du coeur Roseline Sabarly, Pascal Palermo et son épouse Simone, pour m'avoir permis de vivre une riche expérience lors de l'enquête auprès des retraités de l'association ARGCEA. Grâce à vous, mon étude de cohorte n'a pas été juste une étude épidémiologique mais aussi une étude à dimension humaine.

J'exprime aussi ma gratitude envers ma famille, mes parents et ma grand-mère, Ludmila Afanassievna Guseva, de m'avoir transmis leur curiosité et leur passion pour les études. Je remercie particulièrement Christian Canu et ma belle famille pour leur constant soutien et leurs encouragements durant toutes ces années de formation en France. Je remercie mes chers enfants, Angélique, Annabelle et Arthur, pour leur amour, leur compréhension digne de grandes personnes et leur patiente indulgence envers une maman trop studieuse pour être entièrement disponible. Je remercie de tout mon cœur Louis, Tanya, Jeanne et ma sœur Tatyana, qui me sont très chers. Vous répondiez toujours « présent » dans les moments de doute et de joie. C'est aussi grâce à votre amour, votre amitié sincère et à votre soutien que j'ai pu mener ce travail jusqu'au bout.

RESUME

Réalisée dans le Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN, cette thèse constitue une étude-pilote des travailleurs du cycle du combustible nucléaire à risque d'exposition interne aux rayonnements alpha. L'exposition interne résultant de l'incorporation des composés uranifères lors de la conversion et l'enrichissement de l'uranium a été étudiée au sein de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte.

Une matrice emplois expositions semi-quantitative, spécifique de cet établissement a été élaborée. Elle permet de calculer les scores individuels de l'exposition cumulée à l'uranium et 16 autres catégories d'agents d'exposition pour 2709 travailleurs de l'établissement sur la période 1960-2006. L'analyse des données de l'exposition multiple a révélé de nombreuses corrélations entre l'exposition à l'uranium et les expositions associées : l'exposition à l'amiante, les fibres céramiques réfractaires, le trichloréthylène, etc. Le suivi de mortalité effectué sur la période 1968-2005, a montré une augmentation de la mortalité par cancer de la plèvre, du rectum et par lymphome non Hodgkinien, comparée aux taux de mortalité nationaux. Les résultats d'analyse de la relation entre l'exposition et la mortalité suggèrent une augmentation du risque de mortalité par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères faiblement solubles aussi bien à base d'uranium naturel que d'uranium de retraitement. Néanmoins, ce résultat est basé sur un nombre de décès observés très faible.

Les études expérimentales de la biocinétique et du mécanisme d'action des oxydes d'uranium faiblement solubles soutiennent la plausibilité biologique du résultat observé. La prise en compte des expositions associées dans les analyses et l'examen partiel des données du tabagisme permettent de réduire l'éventuel biais de confusion. A ce stade, les analyses manquent de puissance, laissant les résultats de mortalité par cancers lymphatiques sans réponse.

Cette étude montre la faisabilité de l'étude épidémiologique des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium et d'autres radioéléments émetteurs du rayonnement alpha au niveau national. Elle met en évidence l'importance de l'évaluation de l'exposition à des agents cancérigènes associés et sa prise en compte dans les analyses, notamment lorsque le risque de cancer est étudié. De façon plus générale, cette étude apporte des éléments supplémentaires concernant l'hypothèse de l'effet cancérogène de l'exposition chronique à l'uranium et aux rayonnement alpha chez l'homme.

Mots clés *: uranium, incorporation, exposition professionnelle, faible dose, exposition multiple, travailleurs nucléaires, matrice emplois expositions, mortalité, cancer*

ABSTRACT

This work is a pilot-study among nuclear fuel cycle workers potentially exposed to alpha radiation. Internal exposure from inhalation of uranium compounds during uranium conversion and enrichment operations was estimated at the AREVA NC Pierrelatte plant.

A plant specific semi-quantitative job exposure matrix (JEM) was elaborated for 2709 workers employed at this plant between 1960 and 2006. The JEM has permitted to estmate the exposure to uranium and 16 other categories of pollutants and to calculate individual cumulative exposure score. Noumerous correlations were detected between uranium compounds exposure and exposure to other pollutants, such as asbestos, ceramic refractive fibers, TCE and so on. 1968-2005 mortality follow-up showed a slightly increasing risk of mortality from pleural cancer, rectal cancer and lymphatique cancer on the basis of national mortality rates. Analyses of association between cancer mortality and uranium exposure suggested an increase in mortality due to lung cancer among workers exposed to slowly soluble uranium compounds derived from natural and reprocessed uranium. However this results were based on a small number of observed deaths.

These rusults are concordant with previously reported results from other cohorts of workers potentially exposed to uranium. Experimental studies of biokinetic and action mecanism of slowly soluble uranium oxides bear the biological plausibility of the observed results. Influence of bias was reduced by taking into account of possible confoundings incuding co-exposure to other carcinogenic pollutants and tobbacco consumption in the study. Nevertheless, at this stage statistical power of analyses is too limited to obtain more conclusive results, notably on lymphatic cancer mortality.

This pilote study shows the feasability of an epidemiological investigation among workers at risk of internal exposure to uranium and other alpha emitters at the national level. It demonstrates the importance of exposure assessement for all carcinogenic pollutants likely to be associated with uranium exposure. Acconting for these associated exposures in analyses is also important especially for cancer outcomes. In a wider context, this work provides additional data on a possible carcinogenic effect of protracted uranium exposure and alpha radiation in humans.

Key words *: uranium, intake, occupational exposure, protracted, multiple exposure, nuclear workers, job exposure matrix, mortality, cancer*

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX 9

LISTE DES FIGURES 11

INTRODUCTION 13

PREMIERE PARTIE : URANIUM - ETAT DE L'ART 17

I.1 BIODISPONIBILITE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'URANIUM 17

I.2 APPLICATIONS DE L'URANIUM 19

Cycle du combustible nucléaire 20

I.3 ORIGINE DE LA CONTAMINATION A L'URANIUM 23

I.4 BIOCINETIQUE ET EFFETS BIOLOGIQUES DE L'URANIUM : BILAN DES ETUDES EXPERIMENTALES 24

Poumon : porte d'entrée et organe-cible 25
Effets de l'uranium sur les organes extrapulmonaires 34
Effets de l'uranium à l'échelle cellulaire et moléculaire 38

I.5. DE LA BIOCINETIQUE DE L'URANIUM VERS LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION ET LA PROTECTION RADIOLOGIQUE 42

Définition de la protection radiologique 42
Notion de dose 44
Dosimétrie et surveillance des travailleurs pour une exposition interne à l'uranium 45
Surveillance médicale de l'exposition interne à l'uranium chez les travailleurs du nucléaire 50

URANIUM : ETAT DE L'ART – SYNTHESE 57

DEUXIEME PARTIE : BILAN EPIDEMIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'EXPOSITION AUX COMPOSES URANIFERES GENERES PAR LE CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLEAIRE 59

II.1 DIFFERENTS TYPES D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES 59

II.2 ETUDES DES TRAVAILLEURS A RISQUE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX COMPOSES URANIFERES 61

Résumé de l'Article I 61
Article 1. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium : Emphasis on internal exposure. 62

II.3 ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EN POPULATION RESIDANT A PROXIMITE DES INSTALLATIONS DU CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLEAIRE 96

Particularité méthodologique des études en population des résidents 96
Apport des études autour des installations du cycle de combustible nucléaire 97

BILAN EPIDEMIOLOGIQUE DES EFFETS DES COMPOSES D'URANIUM GENERES PAR LE CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLEAIRE : SYNTHESE 101

TROISIEME PARTIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE FRANÇAIS A RISQUE D'INCORPORATION D'URANIUM 103

III.1 DETERMINATION DU PERIMETRE ET DE LA POPULATION D'ETUDE 103

Parc des installations nucléaires en France 103
Cohorte française des travailleurs du nucléaire 105
Construction de la cohorte des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium 106

III.2 METHODE DE COLLECTE DES DONNEES D'EXPOSITION 111

Résumé de l'Article 2 111
Article 2. Construction d'une matrice emplois - expositions pour le suivi épidémiologique des travailleurs de l'industrie nucléaire en France. Résultats d'une étude-pilote. 112
Compléments de l'Article 2 131

III.3 RESULTATS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DES TRAVAILLEURS DE L'ETABLISSEMENT AREVA NC DE PIERRELATTE 133

Résumé de l'Article 3 133
Article 3. Comparative assessing for radiological, chemical, and physical exposures at the French uranium conversion plant: Is uranium the only stressor?..... 134
Validation des résultats d'exposition interne à l'uranium en utilisant les résultats de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs de Pierrelatte. 161

III.4 RESULTATS DE MORTALITE DANS LA COHORTE DES TRAVAILLEURS DE L'ETABLISSEMENT AREVA NC DE PIERRELATTE 170

Résumé de l'Article 4 170
Article 4. Cohort study of the French uranium conversion workers - Thirty year mortality follow-up. 172

III.5 LIEN ENTRE L'EXPOSITION INTERNE A L'URANIUM ET LA MORTALITE PAR CANCER 187

Matériel et méthodes 187
Résultats 189
Discussion 200
Conclusion 209

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE FRANÇAIS A RISQUE D'INCORPORATION D'URANIUM – SYNTHESE 211

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 213

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 219

ANNEXES 233

Annexe 1. Cahier d'évaluation à destination des évaluateurs retraités 235
Annexe 2. Bilan de l'expertise externe en vue de validation de la matrice emplois expositions de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte 243
Annexe 3. Suppléments de l'analyse descriptive de la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte 247

GLOSSAIRE 254

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Composition isotopique en masse et en activité de l'uranium naturel 18
Tableau 2. Exemples de l'utilisation de l'uranium 19
Tableau 3. Correspondance entre les composés uranifères, les modèles et les mesures. 52
Article 1-Table 1. Cohort studies of nuclear workers occupationally exposed to uranium: description of occupational exposure 66
Article 1-Table 2. Cohort studies investigated the relationship between cancer mortality and internal exposure to uranium 70
Article 1-Table 3. Case-control studies in workers with internal exposure to uranium 76
Tableau 4. Principaux résultats de mortalité (morbidité) par cancer dans les populations résidant à proximité des installations du cycle du combustible nucléaire 98
Tableau 5. Les établissements impliqués dans le cycle du combustible nucléaire 104
Tableau 6. Inventaire des données disponibles pour la cohorte 110
Article 2-Tableau 1. Principales activités de l'établissement AREVA NC Pierrelatte..... 115
Article 2-Tableau 2. Composition du comité d'évaluateurs et taux de participation selon le type d'évaluateurs..... 119
Article 2-Tableau 3. Liste des expositions évaluées dans la matrice..... 120
Article 2-Tableau 4. Pourcentage des notes acceptables à l'issue du traitement statistique des notes. 122
Article 3-Table 1. Short review of studies assessing occupational exposure among nuclear workers by using job-exposure matrix approach 136
Article 3-Table 2. Summary of exposure agents evaluated in the job exposure matrix and exposure characteristics of the AREVA NC Pierrelatte plant workers (N=2709) 146
Article 3-Table 3. AREVA NC Pierrelatte job exposure matrix validity characteristics compared to AREVA NC Pierrelatte workers' medical records used as reference..... 148
Article 3-Table 4. Generic jobs with the highest cumulated exposure levels for more than 3 categories of exposure agents. 151
Article 3-Table 5. Correlation between exposure to uranium compounds and other exposure agents. Values of Spearman's rho correlation coefficient (n=2709). 152
Tableau 7. Descriptif de l'échantillon des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte (N=30) 162
Tableau 8. Historique de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (1960-2006) 164
Tableau 9. Résultats d'estimation de l'exposition aux composés uranifères pour un échantillon de 30 travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte 165

Tableau 10. Résultats de comparaison des données d'exposition aux composés uranifères issues de la matrice emplois expositions aux données de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs, utilisées comme référence 166
Article 4-Table 1. Description of the AREVA NC Pierrelatte male cohort (1968-2005) 177
Article 4-Table 2. Mortality from the principal causes of death in male workers in the AREVA NC Pierrelatte cohort between 1968 and 2005. 178
Article 4-Table 3. Overall and cancer mortality according to occupational characteristics in the AREVA NC Pierrelatte cohort. 179
Article 4-Table 4. Specific cancer site mortality according to occupational characteristics in the AREVA NC Pierrelatte cohort..... 180
Tableau 11. Distribution des personnes-années et des décès observés selon les différentes caractéristiques sociodémographiques de la cohorte de 2709 travailleurs de sexe masculin de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte 190
Tableau 12. Mortalité par cancer en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%]) 191
Tableau 13. Mortalité par cancer en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium du retraitement (URT), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])..... 192
Tableau 14. Mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])..... 193
Tableau 15. Mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium du retraitement (URT), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])..... 194
Tableau 16. Mortalité par cancer du tissu lymphatique en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])..... 200
Tableau 17. Puissance statistique estimée pour mettre en évidence un RR significatif (α=0,05) à partir du nombre de décès observés dans la cohorte..... 201
Tableau 18. Prévalence du tabagisme estimée à partir d'un échantillon de 161 travailleurs retraités de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte selon le niveau d'exposition aux composés uranifères..... 208
Annexe 3-Tableau 1. Caractéristiques socioprofessionnelles des travailleurs selon leur statut de surveillance par dosimétrie externe (n=2709) 249
Annexe 3-Tableau 2. Caractéristiques d'âges selon la surveillance par dosimétrie externe des travailleurs potentiellement exposés aux rayonnements X et gamma 250

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Chaines de décroissance radioactive de l'^{238}U et l'^{235}U 18
Figure 2. Schéma du cycle du combustible nucléaire 21
Figure 3. Préparation des assemblages des combustibles 21
Figure 4. Le devenir du combustible 22
Figure 5. Coupe anatomique du poumon avec les éléments de la circulation artérielle et veineuse et le système lymphatique pulmonaire 25
Figure 6. La muqueuse respiratoire et l'ultrastructure des cellules épithéliales..... 26
Figure 7. Aspect ultrastructurel des alvéoles pulmonaires 28
Figure 8. Le devenir des aérosols d'uranium soluble inhalés : rôle des macrophages..... 30
Figure 9. Paquet d'aiguilles de phosphate d'uranium 33
Figure 10. Représentation schématique du mécanisme de concentration, de stockage puis d'élimination de l'uranium par le néphron 35
Figure 11. Concentration des micro-aiguilles de phosphate d'uranium 36
Figure 12. Effets cellulaires de l'uranium 40
Figure 13. Structure du modèle respiratoire humain (HRTM) 47
Figure 14. Modèle systémique de l'uranium 49
Article 1-Figure 1. Standardized Mortality Ratios (SMRs) and associated 95% confidence intervals for the selected cancer sites in nuclear workers with potential of occupational exposure to uranium: results from cohort studies. 73
Article 1-Figure 2. Standardized Mortality Ratios (SMR) and associated 95% confidence intervals for cancers of the lymphatic and haematopoietic tissue: results from cohort studies of nuclear workers with potential of occupational exposure to uranium..... 74
Figure 15. Principaux sites nucléaires Français..... 103
Figure 16. Schéma de la construction de la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte 108
Article 3-Figure 1. Development of main industrial activities at the AREVA NC Pierrelatte plant from 1960 through 2006 142
Article 3-Figure 2. Cumulative exposure to radiological, chemical and physical stressors of the AREVA NC Pierrelatte workers (N=2709) 150
Article 4-Figure 1. Location of the AREVA NC Pierrelatte plant and the 4 French surrounding regions: 07-Ardèche, 26-Drôme, 30-Gard, and 84-Vaucluse 174
Figure 17. Risque relatif de décès par cancer chez les travailleurs exposés aux composés uranifères fortement solubles issus de l'uranium du retraitement (URTf) non surveillés par la dosimétrie externe 196

Figure 18. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (UNs) et surveillés par dosimétrie externe 198
Figure 19. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium du retraitement (URTm), non surveillés par dosimétrie externe 198
Figure 20. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium du retraitement (URTs), non surveillés par dosimétrie externe 199
Annexe 3-Figure 1. Distribution annuelle d'embauches au sein de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709) 248
Annexe 3-Figure 2. Distribution annuelle d'attribution des dosimètres externes aux travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709) 248
Annexe 3-Figure 3. Doses (X et γ) annuelles collectives (mSv) dans la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709) 248
Annexe 3-Figure 4. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères solubles issus de l'uranium naturel (n=2709) 250
Annexe 3-Figure 5. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium naturel (n=2709) 251
Annexe 3-Figure 6. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (n=2709) 251
Annexe 3-Figure 7. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (n=1002) 252
Annexe 3-Figure 8. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles issus de l'uranium de retraitement (n=851) 252
Annexe 3-Figure 9. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium de retraitement (n=656) 253
Annexe 3-Figure 10. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium de retraitement (n=475) 253

INTRODUCTION

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, dans tous les pays industrialisés, l'incidence des cancers augmente de manière continue (Parkin et al., 2002). En France, jusqu'en 2004, ils représentaient la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires (Remontet et al., 2003). Ils sont devenus la cause de mortalité la plus fréquente, suivis des maladies cardiovasculaires et des accidents (Aouba et al., 2007). En 2004, les cancers ont totalisé environ 152 708 décès, soit 30% de la mortalité nationale. Chez les hommes, les décès dus aux cancers broncho-pulmonaires sont les plus fréquents (le taux de décès standardisé pour la population française est de 329,3 pour 100 000 habitants pour l'année 2004). Malgré les progrès de la médecine dans le domaine de l'oncologie et de la prévention, la mortalité par cancer continue à augmenter (Hill et al., 2001). Par exemple, entre 1990 et 2000, le taux de décès par cancer broncho-pulmonaire chez l'homme a augmenté de 22 % (Remontet et al., 2003).

Le développement d'un cancer est un processus multifactoriel et par conséquent complexe. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'évolution des taux d'incidence des cancers. Le vieillissement de la population semble être l'explication la plus plausible. En effet, l'allongement de l'espérance de vie donne lieu à l'apparition des cancers tardifs (Brennan et al., 2002).

Le rôle déterminant de l'environnement physique, biologique et chimique de l'homme dans le développement des cancers est désormais reconnu et fait l'objet de nombreux axes de recherche. La problématique actuelle, commune à tout type de polluant, est celle de la toxicité chronique liée à l'exposition à des faibles doses.

Parmi les sources de contamination environnementale, les rayonnements ionisants constituent un domaine de recherche particulier et, probablement, le plus documenté (UNSCEAR, 2000).

L'exposition de l'homme aux rayonnements ionisants est omniprésente. La majorité de cette exposition est d'origine naturelle.

En France, elle est due en moyenne et par an à :

- 37,2 % au radon,
- 13,2 % aux rayonnements telluriques,
- 11,2 % aux rayonnements cosmiques,
- 6,6 % aux radionucléides de l'organisme.

Moins d'un tiers de l'exposition radiologique de l'homme est d'origine artificielle et due à :

- 31,5 % aux applications médicales,
- 0,3 % aux rejets de l'industrie nucléaire, aux retombées atmosphériques.

Tout rayonnement, selon sa nature et son énergie, interagit avec la matière qu'il traverse (air, organisme vivant, …) et lui transfère de l'énergie. Les rayonnements les plus énergétiques peuvent arracher des électrons et des atomes constituant la matière, et ainsi l'ioniser, d'où le nom de rayonnement ionisant. Il existe quatre types de rayonnements ionisants :

- les rayons alpha (α) qui parcourent quelques centimètres dans l'air et sont arrêtés par un écran en papier,
- les rayons beta (β) qui parcourent quelques mètres dans l'air et sont arrêtés par un écran d'aluminium,
- les rayons gamma (γ) qui parcourent quelques kilomètres dans l'air et sont arrêtés par un écran de plomb ou béton,
- les neutrons qui parcourent quelques kilomètres dans l'air et sont arrêtés par un écran de bore ou d'eau.

Lorsque la source radioactive est extérieure à l'homme, il est susceptible de recevoir une exposition radiologique externe. L'exposition radiologique interne est due à une incorporation des radionucléides à l'intérieur de l'organisme, provoquant une irradiation interne. L'incorporation des radionucléides peut se faire par inhalation, par ingestion ou par blessure de la peau. Après leur incorporation, les radionucléides se distribuent dans l'organisme. On parle alors de contamination interne. Celle-ci ne cesse que lorsque les substances radioactives ont disparu de l'organisme après un temps plus ou moins long, par élimination naturelle et décroissance radioactive ou par traitement. L'exposition qui résulte de l'incorporation des radionucléides dépend de l'activité incorporée, de la nature du radionucléide et du temps que l'organisme met pour l'éliminer. Dans le cas de l'inhalation, l'activité incorporée (Bq) se déduit de l'activité volumique de l'air inspiré ($Bq.m^{-3}$) et du débit respiratoire moyen ($m^3.h^{-1}$) de l'individu exposé.

Une partie de l'énergie cédée à la matière est absorbée, d'où la notion de la dose absorbée, exprimée en Gray (Gy) avec 1 Gy $=1J.kg^{-1}$. Ce transfert d'énergie est à l'origine des perturbations (ionisation des atomes) dans la matière exposée. Cependant, la dose absorbée seule n'est pas représentative de l'effet biologique provoqué dans la matière vivante. L'effet biologique dépend également du type de rayonnement et de la radiosensibilité du type de tissu exposé. La nuisance du rayonnement sera plus grande si

l'énergie est cédée à un petit volume de tissu que si cette même énergie est cédée sur une plus grande étendue. Ainsi, ce sont les rayonnements alpha qui représentent le plus grand danger ; ils parcourent environ 40 µm dans l'eau ou les tissus biologiques et présentent une très forte énergie (4 à 5 MeV). La nocivité du rayonnement et la radiosensibilité tissulaire sont reflétées respectivement dans la dose équivalente et la dose efficace. Ces deux grandeurs dosimétriques, exprimées en sievert (Sv) sont estimées à partir de la dose absorbée, en utilisant les facteurs de pondération liés à la nature du rayonnement *(w_R)* et au type tissulaire *(w_T)*. Ces derniers sont proposés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR ou *ICRP, en anglais*) sur la base des études épidémiologiques et expérimentales (Cf. p. 34) (ICRP, 1991).

Aux faibles doses (doses inférieures à 100 mGy ou 100 mSv), l'exposition aux rayonnements ionisants se caractérise par des effets stochastiques. Contrairement aux effets déterministes, observés systématiquement lorsque la dose radiologique reçue dépasse un certain seuil, les effets stochastiques apparaissent de manière aléatoire et différée (apparition de tumeurs et de maladies héréditaires). La quantification des effets stochastiques résulte de l'épidémiologie des rayonnements ionisants, principalement à travers l'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki (Pawel et al., 2008; Preston et al., 2007). Elle suggère une relation linéaire sans seuil entre la dose d'irradiation reçue (dose absorbée) et le risque de cancer. L'étude d'Hiroshima-Nagasaki concerne essentiellement le rayonnement gamma pour lequel la dose équivalente est égale à la dose absorbée (w_R =1). D'autres études épidémiologiques et biologiques plus restreintes ont montré que le rayonnement alpha est jusqu'à 20 fois plus nocif que le rayonnement gamma (ICRP, 2005). Aussi, la dose équivalente due au rayonnement alpha émis par l'uranium est considérée vingt fois supérieure à la dose absorbée (w_R =20). La CIPR définit les valeurs limites de dose équivalente et de dose efficace pour la radioprotection de l'homme (ICRP, 2007). Le système de radioprotection actuel est fondé essentiellement sur les extrapolations des effets d'exposition aux fortes doses. C'est pourquoi, il est important de considérer directement les expositions aux faibles doses en distinguant les différents types des rayonnements.

Les dix dernières années ont connu un développement considérable des études auprès des travailleurs exposés aux faibles doses des rayonnements ionisants cumulées tout au long de leur carrière professionnelle. Les dernières études multinationales (Cardis et al., 1995; Cardis et al., 2005; Cardis et al., 2007) ont montré que même aux faibles doses, délivrées à faible débit, les rayonnements ionisants peuvent induire des cancers des différents tissus chez l'homme. Plus précisément, l'excès de risque relatif (ERR) a été estimé à 0,97 par Sievert (intervalle de confiance à 90% : 0,14 à 1,97) (Cardis et al.,

2005; Cardis et al., 2007). Cela signifie que le risque relatif de décès par cancer solide (hors leucémie) est égal à 1,10 ou que le risque de décès par cancer augmente de 10% chaque fois que la dose cumulée augmente de 100 mSv.
Malgré le progrès des connaissances épidémiologiques d'exposition radiologique et de quantification du risque d'irradiation externe, les connaissances en matière d'irradiation interne demeurent insuffisantes. L'irradiation interne due à l'incorporation, principalement par inhalation, des particules radioactives (radionucléides émetteurs du rayonnement alpha tels que l'uranium, le plutonium, le thorium et les radionucléides, produits de fission et d'activation) représentent une part non négligeable de l'exposition radiologique. Elle constitue l'exposition principale de certaines opérations du cycle du combustible nucléaire. Cependant, la plupart des études des travailleurs du nucléaire ne fournissent pas d'indication sur l'exposition interne aux rayonnements ionisants. Certaines études excluent les travailleurs à risque d'exposition interne, d'autres ne disposant pas de données pour quantifier cette exposition se limitent à la description de la mortalité et/ou de la morbidité.

L'objectif de cette thèse est de conduire une étude-pilote afin de mettre en place une étude épidémiologique des travailleurs du nucléaire français potentiellement à risque d'exposition à l'irradiation interne. Le radioélément considéré dans cette étude est l'uranium sous les formes physico-chimiques utilisées lors des étapes du cycle du combustible nucléaire allant de la concentration de l'uranium jusqu'à la fabrication du combustible à base d'uranium.

Le manuscrit est organisé en trois parties principales, chaque partie se terminant par une brève synthèse.
La première partie passe en revue les voies et les conditions de la contamination à l'uranium, sa biocinétique et ses effets sur l'organisme à différents niveaux organisationnels. Elle présente, ensuite, l'organisation réglementaire et pratique de la surveillance de l'exposition à l'uranium chez les travailleurs. La deuxième partie du manuscrit dresse un bilan des connaissances épidémiologiques disponibles au regard des effets de l'exposition à l'uranium chez l'homme. La troisième partie présente la méthodologie et les résultats épidémiologiques obtenus au cours de cette thèse. Les limites et implications possibles de cette thèse sont exposées à la fin du manuscrit, dans la partie « Discussion générale et perspectives ».
Certaines sections des deuxième et troisième parties du manuscrit sont présentées sous forme d'articles scientifiques rédigés dans le cadre de cette étude.

PREMIERE PARTIE : URANIUM - ETAT DE L'ART

I.1 Biodisponibilité et propriétés physico-chimiques de l'uranium

Découvert le 24 septembre 1789 par Klaproth, 92ème élément du tableau périodique, l'uranium est l'élément le plus lourd présent naturellement sur Terre. A l'état pur, c'est un métal gris et dur, très dense, dont la masse volumique est de 19 $g.cm^3$ et la température de fusion de 1133°C. Dans la nature, l'uranium ne se rencontre que dans des composés oxygénés, en raison de sa forte électropositivité (Bonin et al., 2001). Il entre dans la composition de plus de 200 minéraux. L'uranium se présente à l'état d'oxydation 4 dans les minéraux dits primaires, noirs ou noirâtres, formés en profondeur de la croute terrestre ; en milieu réducteur et à l'état d'oxydation 6, dans les minéraux secondaires, vivement colorés, formés en surface, en milieu oxygéné. La teneur moyenne en uranium de la Terre est très hétérogène, environ 0,01 $g.t^{-1}$ dans le noyau et le manteau terrestre et environ 3 $g.t^{-1}$ dans la croûte. On le retrouve dans toutes les roches et sols, avec des concentrations particulières de plusieurs centaines de $g.t^{-1}$ dans les phosphates, certains granites ou certaines roches ignées (Morvan, 2004). Dans les eaux, la concentration d'uranium varie entre 0,02 et 6 $\mu g.L^{-1}$

L'atome d'uranium possède 6 électrons périphériques qui sont facilement extractibles. Il peut de ce fait se présenter aux valences III, IV, V et VI. En solution aqueuse, l'uranium est préférentiellement à la valence VI, sous forme d'ion uranyle UO_2^{2+} (Madic et al., 2001). L'uranium est naturellement radioactif, ce qui a permis à Henry Becquerel de découvrir le 2 mars 1896 les rayons uraniques, marquant le début de l'histoire de la radioactivité. Les 14 isotopes de l'uranium sont tous radioactifs. Ils se désintègrent principalement par émission de rayonnements alpha (α ou noyaux d'hélium) et beta (β^- ou électrons). Les isotopes de l'uranium de masse 234, 235 et 238 composent l'uranium naturel dans les proportions présentées dans le tableau 1.

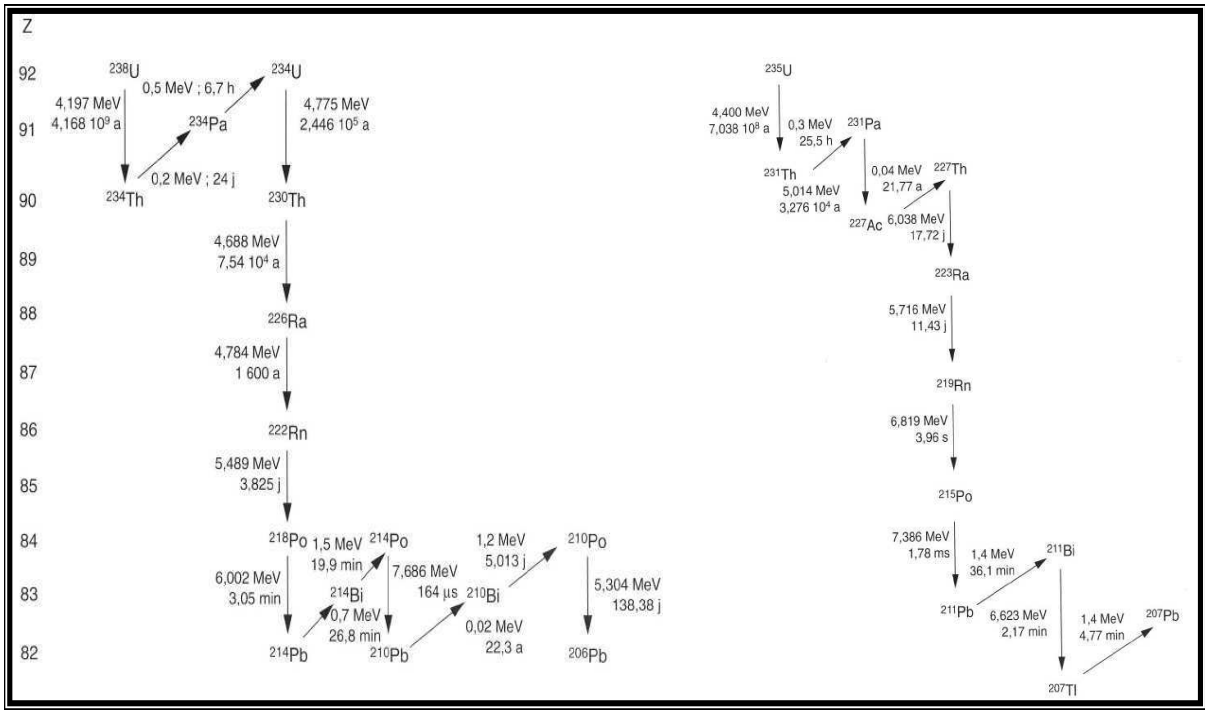
De ces trois isotopes, seuls les ^{235}U et ^{238}U sont primordiaux (*i.e.* existant depuis l'origine de la Terre, soit depuis 4,5 10^9 années). Leurs chaines de décroissance radioactive sont présentées sur la figure 1.

Tableau 1. Composition isotopique en masse et en activité de l'uranium naturel

	Masse (%)	Activité (%)	Activité (Bq) pour 1g d'uranium	Période radioactive (années)
^{238}U	99,275	48,2	12400	$4,468\ 10^{9}$
^{235}U	0,720	2,3	580	$7,037\ 10^{8}$
^{234}U	0,005	49,5	12474	$2,450\ 10^{5}$

Figure 1. Chaines de décroissance radioactive de l'^{238}U et l'^{235}U

(Type de décroissance : α (↑) ; β^- (↗))



L'^{238}U est un isotope dit fertile : après la capture d'un neutron, il est capable de produire un isotope fissile (^{239}Pu). L'^{235}U est un isotope fissile : sous l'impact d'un neutron, son noyau se scinde en deux noyaux plus petits. Cette fission s'accompagne d'un grand dégagement d'énergie et d'une libération de deux ou trois neutrons. Les neutrons ainsi libérés peuvent produire à leur tour la fission d'autres noyaux d'^{235}U avec la libération de nouvelles quantités d'énergie et d'autres neutrons. Ce phénomène est appelé la réaction en chaine. Grâce à cette propriété, le noyau d'^{235}U est à l'origine du développement de l'industrie nucléaire et reste le seul noyau fissile naturel utilisable dans diverses applications civiles et militaires.

I.2 Applications de l'uranium

Les différents domaines d'utilisation de l'uranium sont présentés dans le tableau 2. Si son utilisation dans la cristallerie a cessé définitivement, l'utilisation dans l'industrie nucléaire civile est en pleine expansion dans le monde. La production actuelle d'uranium est d'environ 40.000 tonnes par an, alors que sa consommation est de 64.000 tonnes par an. En 2006, les 435 réacteurs nucléaires exploités dans le monde fournissaient une puissance installée de 368 GWe. Celle-ci devrait passer d'ici 2025 à environ 500 GWe, les besoins en uranium s'élevant alors à 90.000 tonnes (Ganier, 2008). Dans un contexte d'augmentation de la population mondiale, de développement des pays émergents et de préoccupations environnementales, l'intérêt pour le combustible nucléaire augmente entrainant de nouvelles prospections de l'uranium et de nouveaux types de réacteurs.

Tableau 2. Exemples de l'utilisation de l'uranium

Type d'uranium	Domaine d'utilisation	Période
Uranium naturel	Industrie des colorants pour les industries verrière et de porcelaine	1856-1898
Uranium hautement enrichi	Applications militaires : production des têtes militaires, et des engins nucléaires (bombes)	1939-1980
Uranium enrichi à 20% et +	Combustible des réacteurs embarqués des sous-marins	1939-présent
Uranium appauvri	Composant des armes nucléaires (couverture d'une bombe), fabrication des projectiles cinétiques, blindage des chars	1939-présent
Uranium enrichi à 20% et +	Applications civiles : combustible des réacteurs de recherche	1940-présent
Uranium enrichi à 3,5%-5%	Combustible des réacteurs à eau pressurisée (REP) et combustible des réacteurs à eau bouillante (REB)	1950-présent
Uranium naturel	Combustible des réacteurs à Uranium Naturel-Graphite-Gaz (UNGG)	1950-présent
Uranium appauvri	Combustible Mox des réacteurs à eau ordinaire (REO), REB et REP, des réacteurs à neutrons rapides (RNR); Blindage des irradiateurs ; alliage pour l'aéronautique	1960-présent
Uranium de retraitement	Combustible des réacteurs UNGG et REO	1950-présent

Cycle du combustible nucléaire

Selon la nature de réacteur (Cf. tableau 2), le combustible utilisé se distingue en fonction de son abondance en isotope ^{235}U : combustible à base d'uranium naturel (UN) (0,7%), enrichi (>0,7%) ou appauvri (<0,7%). Le cycle du combustible nucléaire est présenté sur la figure 2. Il comprend six étapes principales :

1) L'extraction de l'uranium Le minerai, contenant de 1 à 200 kg d'uranium par tonne, est extrait dans des gisements souterrains ou à ciel ouvert. Sur place, il est concassé, finement broyé puis dissout par voie alcaline ou acide. Une fois séché le concentré d'uranium fabriqué ressemble à une pâte jaune, appelée « yellow cake ». Il contient 99,27% d'uranium 238 et 0,7% d'uranium 235. Le yellow cake est alors dirigé vers les usines de raffinage et de conversion.

2) La conversion chimique Dans les réacteurs actuels, seul ^{235}U est fissile (générant de l'énergie). Pour optimiser le combustible, la teneur en ^{235}U devra être augmentée jusqu'à 5% par enrichissement. Au préalable, le yellow cake est purifié, et transformé successivement en nitrate d'uranyle ($UO_2(NO_3)_2$), en diuranate d'ammonium ($(U_2O_7)(NH_4)_2$), puis en trioxyde d'uranium (UO_3) et enfin en dioxyde d'uranium (UO_2). Le dioxyde d'uranium, très pur est ensuite converti en tétrafluorure d'uranium (UF_4), Enfin, la combustion de l'UF_4 en présence du fluor gazeux permet d'obtenir de l'hexafluorure d'uranium (UF_6), solide à température ambiante mais gazeux au-dessus de 60°C.

3) Enrichissement par ultracentrifugation ou diffusion gazeuse Les molécules du gaz UF_6 formées d'^{235}U sont plus légères que celles formées d'^{238}U. Avec l'ultracentrifugation, les premières restent dans l'axe de rotation de la centrifugeuse où elles sont pompées. Par diffusion gazeuse, elles sont plus rapides à franchir une paroi aux pores microscopiques: le gaz récolté derrière est ainsi enrichi en ^{235}U. L'uranium appauvri en ^{235}U est le sous-produit de l'enrichissement.

4) Fabrication du combustible L'UF_6 gazeux enrichi est transformé en poudre d'oxyde d'uranium (UO_2) après sa défluoration dans un four à haute température (800°C). L'UO_2 enrichi de 3 à 5% en ^{235}U, est comprimé en pastilles de 7 g, aussi énergétiques qu'une tonne de charbon. Les pastilles sont empilées dans des tubes en alliage de zirconium, les « crayons » (figure 3). Un réacteur de 900 MW compte 157 assemblages de 264 crayons combustibles, soit 11 millions de pastilles.

Figure 2. Schéma du cycle du combustible nucléaire

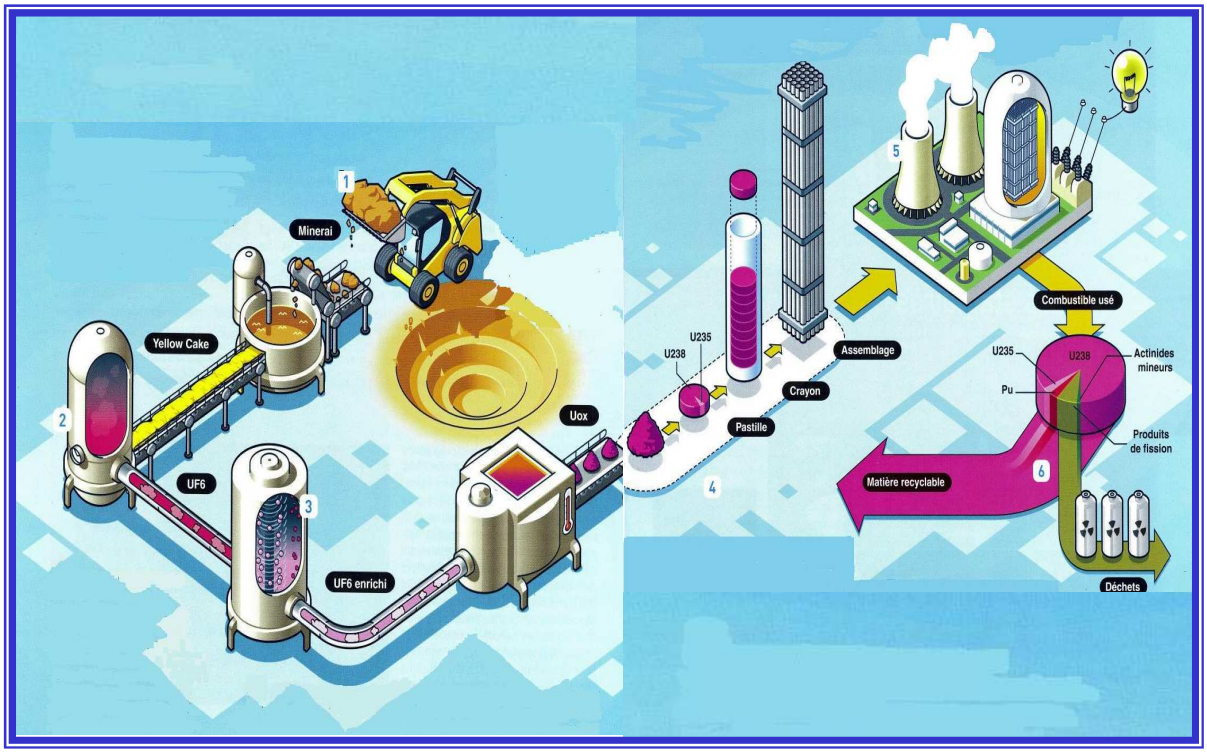
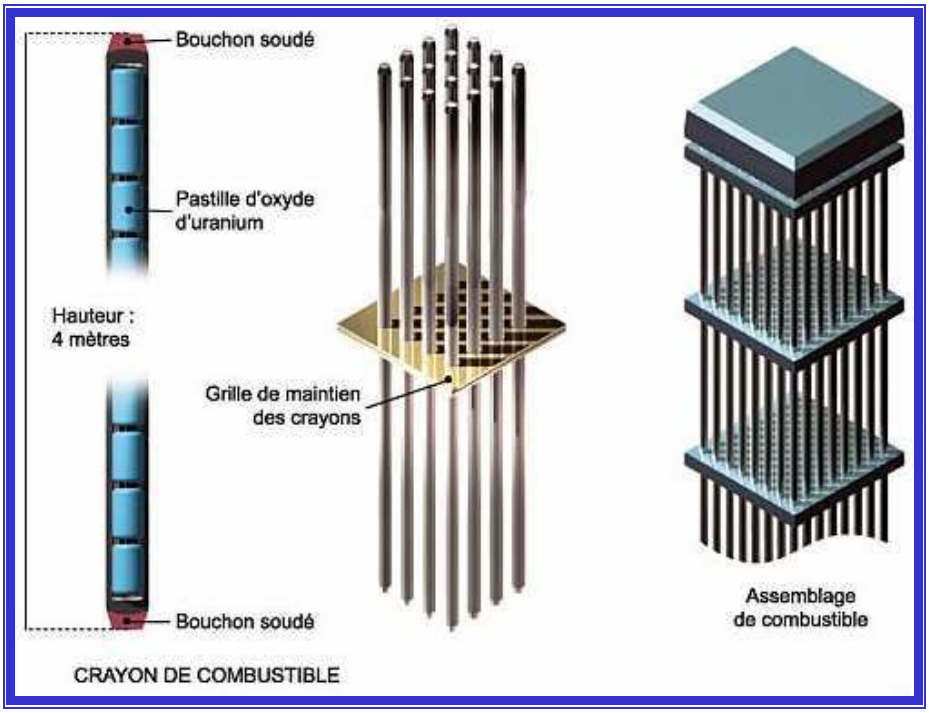


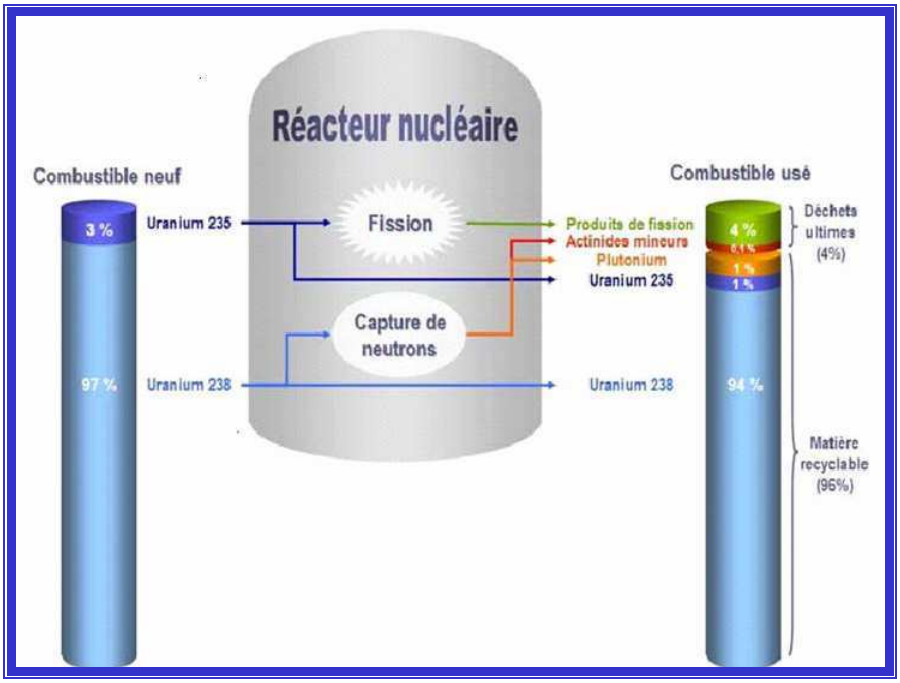
Figure 3. Préparation des assemblages des combustibles



5) La fission nucléaire Dans le réacteur, des noyaux d'uranium fissile, l'^{235}U, sont scindés par des neutrons. Cette fission du combustible libère de l'énergie et des neutrons entretenant la réaction en chaine. L'énergie libérée sous forme de chaleur produit de la vapeur d'eau qui actionne des turbines pour générer l'électricité. Parallèlement, certains noyaux d'^{238}U, fertile, capturant un neutron, se transforment en plutonium 239.

6) Le retraitement du combustible Après quatre ans en réacteur pour produire de l'électricité, le combustible usé contient 4% de déchets et 96% de matière recyclable (cf. Figure 4), récupérée par séparation chimique. Le plutonium (1%) est recyclé dans du combustible MOX. Le MOX est un combustible mixte, mélange d'oxydes d'uranium appauvri et de plutonium, dont la fabrication s'apparente à celle des combustibles à oxyde d'uranium. Le combustible MOX est utilisé dans 20 réacteurs sur 58 existants en France. L'uranium (95%), est récupéré sous forme de nitrate d'uranyle désigné sous le terme d'uranium de retraitement (URT). Il reste légèrement plus enrichi que l'uranium naturel (1% d'^{235}U) et sert à la fabrication d'un nouveau combustible. Les déchets sont vitrifiés et conditionnés pour être stockés en profondeur.

Figure 4. Le devenir du combustible



I.3 Origine de la contamination à l'uranium

La contamination à l'uranium chez l'homme a une double origine : environnementale, par l'ingestion d'aliments contaminés et d'eau des sources ou des puits à forte teneur d'uranium ; professionnelle, principalement par inhalation.

Lors des différentes étapes du cycle du combustible nucléaire, les travailleurs sont potentiellement exposés à des composés d'uranium de forme physico-chimique variable. Dans la mine, le minerai d'uranium est peu radioactif. Le risque d'exposition interne est davantage dû aux produits de filiation de l'uranium tels que le radium et le radon qu'à l'uranium lui-même. Lors de la fabrication, du raffinage du yellow cake et de la conversion en UF_6, l'uranium est toujours sous forme naturelle. Les opérations occasionnant le plus grand risque sont le prélèvement du yellow cake, l'enlèvement des cendres après purification et la maintenance. Lors de l'enrichissement, une contamination à tous les taux d'enrichissement est théoriquement possible. Les postes les plus exposés sont le chargement et le déchargement des cylindres et les activités de maintenance. Lors de la conversion en UO_2, les travailleurs risquent d'être exposés à UF_6 et UO_2F_2 et à tous les niveaux d'enrichissement. Lors de la fabrication du combustible, il y a un risque d'exposition à des poudres, principalement d'UO_2 et d'U_3O_8. Les travailleurs affectés au conditionnement, à la manipulation des poudres, à la production des pastilles de combustible et aux activités de maintenance sont les plus exposés.

Les expositions à des composés uranifères générés lors du cycle du combustible peuvent être uniques dans le cas d'exposition aiguë lors d'un accident, ou reçues à faible dose mais de façon répétée. Ce dernier cas correspond à une exposition chronique. En effet, au cours de la manipulation de l'uranium dans les industries du nucléaire, une exposition interne constitue le risque majeur encouru par les travailleurs.

Les voies de pénétration de l'uranium donnant lieu à une contamination interne sont :

- la voie respiratoire par inhalation d'aérosols,
- la voie digestive par ingestion,
- la voie transcutanée par blessure et
- la voie oculaire par projection de liquide.

Chez les travailleurs du nucléaire, la voie de contamination la plus fréquente est la voie respiratoire. Pour cette raison, dans le cadre de cette thèse, l'étude d'incorporation d'uranium par inhalation sera privilégiée.

Hormis les travailleurs du nucléaire, les militaires constituent une population à risque d'incorporation d'uranium. Comme décrit précédemment, l'uranium appauvri est utilisé dans le secteur militaire pour la fabrication d'obus et de plaques de blindages. Les armes à l'uranium appauvri ont été utilisées pour la première fois pendant la guerre du Golfe en 1991. Au moment de l'impact sur une cible, des aérosols, contenant des produits de combustion de l'uranium tels que les oxydes d'uranium, sont générés. Une contamination des soldats est donc possible au moment de l'explosion, principalement par inhalation des aérosols produits et par blessure avec des fragments métalliques contenant de l'uranium appauvri.
L'exposition militaire à l'uranium appauvri et ses effets ont déjà été abondamment étudiés (Chazel et al., 2003; Parkhurst, 2003). C'est pourquoi, cette thèse portant essentiellement sur l'exposition aux composés uranifères générés dans le cycle du combustible (de la concentration jusqu'à la production du combustible à base d'uranium) ne tiendra pas compte des travailleurs militaires.

Les mineurs d'uranium constituent une autre population qui ne sera pas traitée dans cette thèse. Dans les mines d'uranium, ces travailleurs sont exposés au radon ^{222}Rn, gaz radioactif émis lors de la décroissance du radium, lui-même produit par la décroissance de l'uranium 238 (Cf. Figure 1). Le radon est un cancérigène certain pour l'homme (IARC, 2001). A l'échelle individuelle, l'inhalation des poussières d'uranium est fortement corrélée à l'inhalation du radon, c'est pourquoi les mineurs d'uranium sont étudiés séparément des travailleurs du cycle du combustible nucléaire.

I.4 Biocinétique et effets biologiques de l'uranium : Bilan des études expérimentales

La toxicité d'une contamination par inhalation de particules d'uranium peut être la combinaison de toxicité particulaire, chimique et radiologique. Les effets de l'exposition d'un organisme à l'uranium sont étudiés à différentes échelles. Un organisme est constitué de milliards de cellules, unités de base de quelques microns, agencées de façon à constituer les organes. Chaque cellule contient la molécule d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) qui se présente sous la forme d'une double hélice de polymères. L'ADN est le support de l'information génétique.

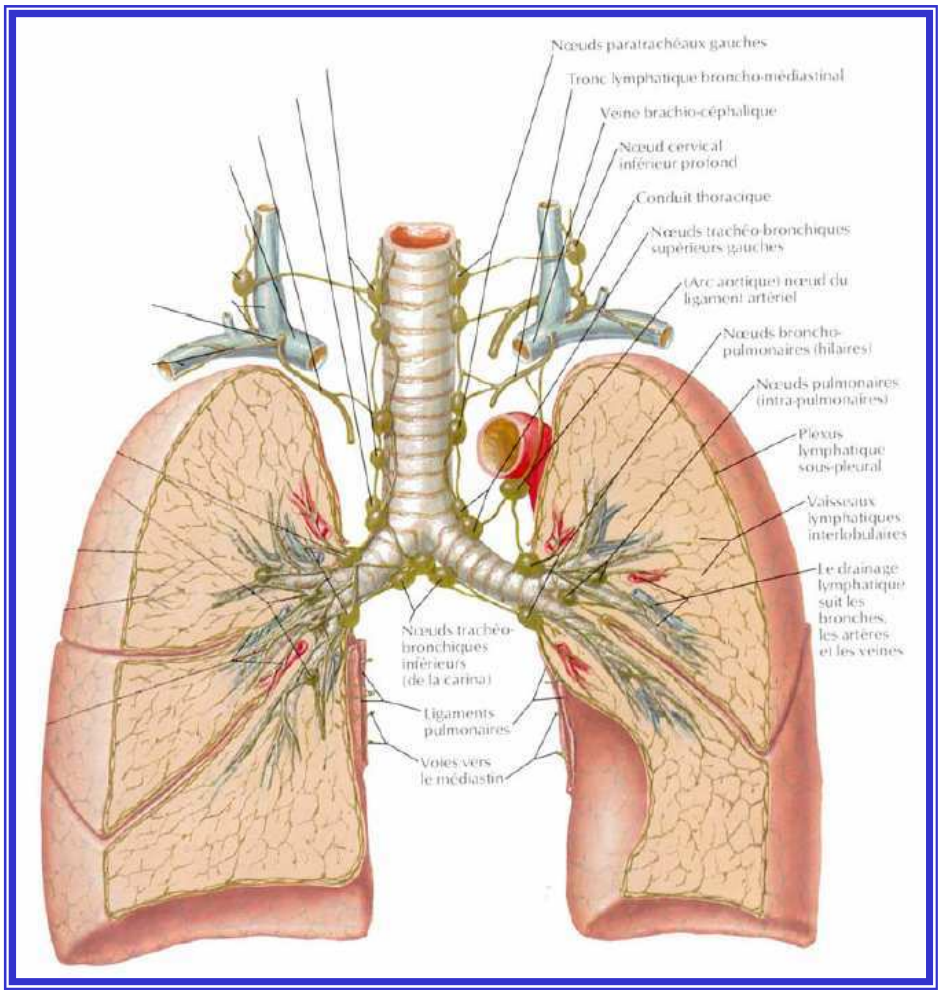
Poumon : porte d'entrée et organe-cible

Système respiratoire : particularités anatomiques et histologiques

Le système respiratoire joue un rôle essentiel dans l'hématose (ensemble des mécanismes qui assurent le maintien de la composition normale des liquides de l'organisme comme sang, lymphe, liquide interstitiel) : il apporte l'oxygène au sang qui le distribue dans tout l'organisme et rejette le gaz carbonique. L'appareil respiratoire remplit deux autres fonctions essentielles. Il participe à la défense de l'organisme en appartenant au tissu lymphoïde associé aux muqueuses et possède une activité hormonale ou de neurotransmetteur faisant partie du système endocrinien diffus.

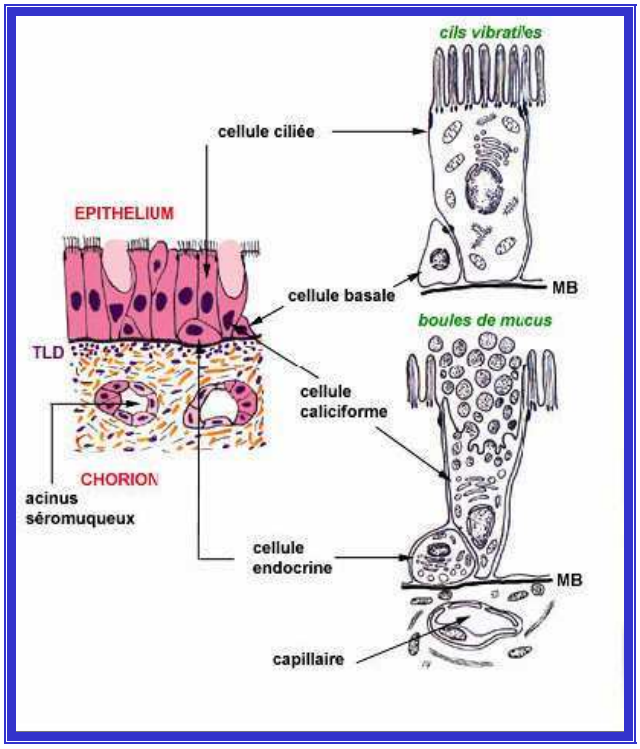
Le poumon (Cf. Figure 5) est un organe dissymétrique, divisé en lobes et segments. Il est enveloppé par la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. L'air arrive par la trachée et pénètre dans le poumon par des « conduits » de plus en plus fins permettant une augmentation de la surface d'échange et une diminution de la vitesse de l'air. On distingue les bronches, les bronchioles et les alvéoles.

Figure 5. Coupe anatomique du poumon avec les éléments de la circulation artérielle et veineuse et le système lymphatique pulmonaire



Du nez jusqu'aux bronchioles, le tractus respiratoire est tapissé du tissu épithélial semi stratifié. L'épithélium bronchique (la muqueuse) contient plusieurs types de cellules (Figure 6) :

Figure 6. La muqueuse respiratoire et l'ultrastructure des cellules épithéliales
Tissu lymphoïde diffus (TLD), membrane basale (NB)



- des cellules épithéliales ciliées, cellules polarisées avec une surface apicale en contact avec la lumière bronchique et une surface basale en contact avec le tissu conjonctif,
- des cellules à mucus,
- des cellules neuro-sécrétrices,
- des cellules basales, permettant le renouvellement des cellules spécialisées.

Au niveau des bronchioles, on distingue également les cellules de Clara qui jouent un rôle dans la détoxication. Chaque bronchiole terminale draine environ 10 000 alvéoles. Dans une alvéole on distingue les pneumocytes de type I (90% de surface de l'alvéole) qui ne se divisent pas et les pneumocytes de type II, capables de se diviser et d'intervenir dans la réparation des pneumocytes I (Cf. Figure 7).

Le poumon est irrigué par deux grands types de vaisseaux sanguins assurant la circulation artérielle : les artères pulmonaires, qui viennent du ventricule droit, constituent le réseau capillaire dans la paroi alvéolaire, les artères bronchiques, qui naissent de l'aorte ou des artères intercostales, constituent la circulation nutritive de l'arbre bronchique.

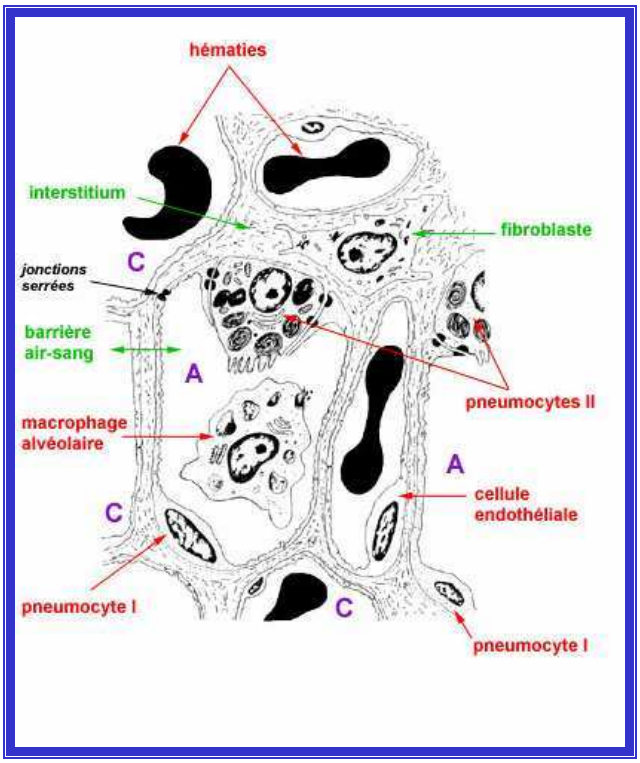
Le drainage des capillaires alvéolaires et péribronchiolaires se fait vers les veines pulmonaires. Les vaisseaux lymphatiques composent deux réseaux (Cf. Figure 5), sous la plèvre viscérale et intra-parenchymateux, qui drainent les ganglions (intertrachéobronchiques, inter-bronchiques et latéro-trachéaux).

Le système immunitaire du poumon est constitué de plusieurs éléments :

- le tissu lymphoïde bronchique, comprenant des lymphocytes, des ganglions lymphatiques, des amas lymphoïdes bronchiolaires,
- des plasmocytes, produisant des immunoglobulines (IgA principalement et IgE),
- des mastocytes situés surtout dans la paroi bronchique entre l'épithélium et la membrane basale, capables de libérer des médiateurs de l'inflammation après stimulation,
- des cellules phagocytaires telles que les macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles qui migrent à partir des réseaux sanguins vers les lumières alvéolaires et bronchiques.

Les macrophages alvéolaires (Cf. Figure 7) font partie des phagocytes mononucléaires. Lors de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, les macrophages se forment à partir du même précurseur médullaire, CFU-GM, que les neutrophiles et les monocytes. Les macrophages alvéolaires proviennent donc des monocytes circulants.
Lors de la traversée de l'endothélium vasculaire, les macrophages subissent d'importantes modifications morphologiques, métaboliques et fonctionnelles. Dans le poumon, la durée de vie du macrophage est d'environ 3 mois. On distingue deux populations de macrophages alvéolaires : une population résidente et une population recrutée attirée dans l'alvéole pulmonaire en réponse à une agression.

Figure 7. Aspect ultrastructural des alvéoles pulmonaires



Deux alvéoles (A) cernées par 6 capillaires (C), le septum interalvéolaire (interstitium) avec un fibroblaste, les cellules endothéliales et les pneumocytes I et II, un macrophage libre dans l'alvéole; on repère les corps lamellaires des pneumocytes II, les jonctions serrées entre les pneumocytes, et les lysosomes, phagolysosomes et corps résiduels du macrophage.

Dépôt, distribution et mécanisme d'action des particules d'uranium

La pénétration de particules dans l'arbre respiratoire se fait par voie nasale ou par voie buccale. En fonction de la zone pulmonaire les particules inhalées se déposent différemment. Quatre mécanismes de déposition des particules existent (ICRP, 2002) :

- la sédimentation,
- l'impaction,
- la diffusion et
- l'interception ;

Les principaux paramètres influençant le dépôt sont :

- la taille, la forme et la densité des particules,
- l'hydroscopie des particules qui augmente leur taille,
- le taux de ventilation qui peut accroître le dépôt trachéo-bronchique,

- l'espèce considérée, le dépôt alvéolaire chez la souris étant plus important que chez le rat, le lapin ou l'Homme. Le taux de dépôt des particules est supérieur chez l'Homme comparé à celui observé chez les rongeurs.

Les particules ayant un Diamètre Aérodynamique Médian en Activité (DAMA) de 5 µm (représentant la valeur par défaut de la CIPR) sont inhalées et se déposent principalement dans les régions extrathoracique (74 %), bronchiolaire (3 %) et alvéolaire (5 %), le reste étant exhalé (ICRP, 2002; Snipes et al., 1988).

En réaction à la pénétration des particules dans l'arbre respiratoire, l'organisme met en jeu deux types de défense : la défense mécanique par épuration pulmonaire et la défense immunitaire.

L'épuration ou clairance pulmonaire (Lippmann et al., 1980) est un moyen naturel d'élimination des particules déposées. Elle dépend de la nature du composé, notamment de sa solubilité (Eidson, 1994) et met en jeu trois processus :

- *L'épuration mécanique : la toux et la remontée mucociliaire*

La remontée mucociliaire est la remontée des particules le long de l'arbre respiratoire grâce aux cellules ciliées. Les particules sont piégées dans le mucus et remontées depuis les zones profondes de l'appareil respiratoire vers le carrefour aérodigestif, le pharynx. A ce niveau, les particules sont dégluties, parvenant ainsi dans les voies digestives. L'élimination se fait alors par les fèces. Ce mécanisme ne concerne que les particules qui restent un certain temps dans le poumon, c'est-à-dire des particules peu ou moyennement solubles. Cette épuration est rapide lorsqu'elle concerne des particules déposées au niveau trachéo-bronchique et lente pour des particules déposées au niveau alvéolaire.

- *La dissolution chimique*

Les particules peuvent être simplement dissoutes et passer dans la circulation sanguine. Cette dissolution dépend de la composition chimique, de l'état de valence, de la taille des particules, de la surface spécifique et du degré d'hydratation des particules.

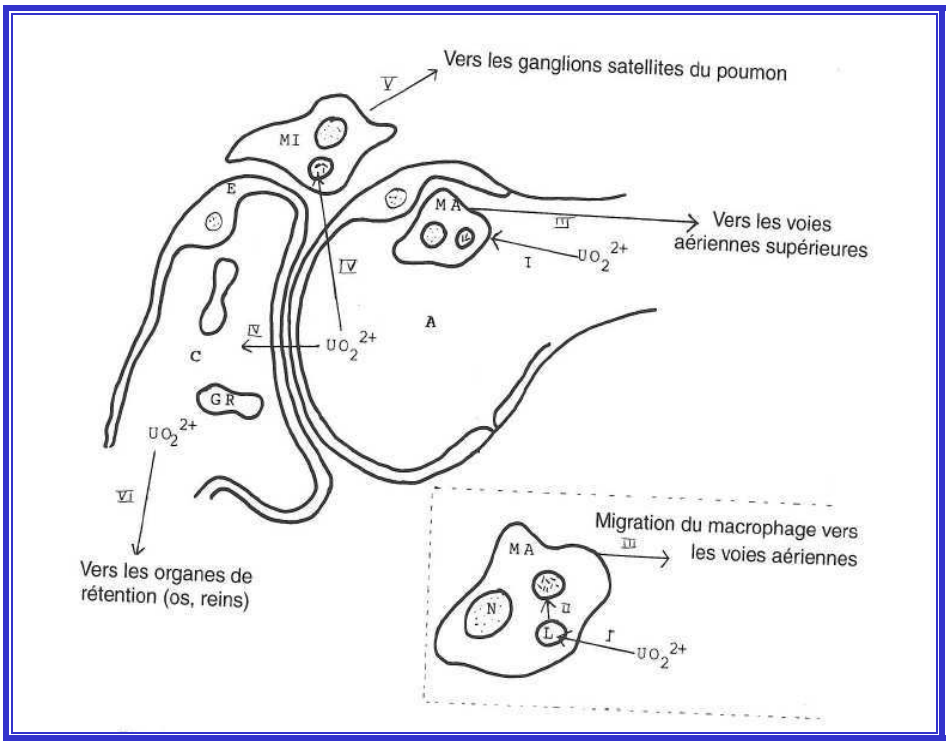
- *L'action des cellules phagocytaires*

Ces cellules, particulièrement les macrophages alvéolaires, ont la capacité d'ingérer les particules par le mécanisme de phagocytose. Suite à la phagocytose, les particules peuvent être fragmentées et solubilisées. Ce mécanisme protège l'environnement alvéolaire de la toxicité chimique de l'uranium et limite son transfert. Les macrophages alvéolaires, ayant piégé les particules, peuvent soit emprunter la voie mucociliaire et être éliminés par le tractus gastro-intestinal, soit gagner les ganglions lymphatiques qui

représentent un des lieux de stockage de longue durée des particules et de l'uranium en particulier.

La figure 8 (d'après (Ansoborlo et al., 1997)), schématise le devenir des particules de dioxyde d'uranium et le rôle des macrophages alvéolaires. Les aérosols d'uranium soluble pénètrent dans un macrophage alvéolaire, MA (I). Dans ce macrophage, l'ion soluble d'uranyle est précipité au sein des lysosomes (L) sous formes d'un phosphate insoluble (II), sous l'influence des phosphates acides. Ce macrophage migre ensuite vers les voies aériennes supérieures et est éliminé (III). Une partie de l'uranium soluble peut aussi traverser la paroi alvéolaire (IV) soit vers le milieu interstitiel, soit vers le sang. Dans le milieu interstitiel, l'uranium est précipité dans les macrophages interstitiels, lesquels migrent en partie vers les ganglions satellites (V). Dans le sang, la fraction non précipitée d'UO_2^{2+} migre vers les organes de rétention (VI) soit, d'une part, dans l'os où il est séquestré pour une longue période soit, d'autre part, dans le rein (lysosomes des cellules tubulaires proximales), dont il est plus rapidement éliminé. Ce mécanisme intralysosomial de précipitation sélective de l'uranium inhalé sous forme soluble a pour effet de réduire la proportion de cet élément qui diffuse dans le sang.

Figure 8. Le devenir des aérosols d'uranium soluble inhalés : rôle des macrophages



*La paroi alvéolaire sépare une alvéole pulmonaire **A** d'un calibre **C**. **MA**=Macrophage alvéolaire ; **MI**= macrophage interstitiel ; **P**=Pneumocyte ; **GR**=Globule rouge ; **E**= Cellule endothéliale.*

La réaction inflammatoire est un processus généralement local et temporaire qui implique aussi bien des cellules somatiques (cellules endothéliales, épithéliales, fibroblastes) que des cellules du système immunitaire. L'inflammation crée un environnement dans lequel des cellules sont activées (cellules épithéliales, endothéliales), avec une modification de leur expression génique, et recrutées (polynucléaires, nouveaux macrophages) sur le site du dépôt du contaminant. Le macrophage alvéolaire est une des cellules initiatrices de la réponse inflammatoire au niveau pulmonaire. Les fibroblastes enterviennent dans la phase terminale du processus inflammatoire en participant à la reconstruction du tissu lésé.

Une première action des macrophages consiste à phagocyter la particule (antigène) afin de la détruire, de l'éliminer ou d'en présenter un épitope afin d'activer les cellules spécifiques du système immunitaire (Bowden, 1987). Une seconde action consiste à exprimer et présenter ou excréter des molécules bioactives. Ces molécules sont impliquées dans diverses fonctions principalement liées à la réaction immunologique et au remodelage des tissus. Les molécules produites sont des enzymes, des protéines participant à la défense et l'inflammation, des facteurs de croissance, des cytokines promotrices de l'inflammation, des cytokines inhibitrices de l'inflammation, des facteurs de la réparation tissulaire (Driscoll et al., 1997a; Driscoll, 2000) ainsi que des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène (ROS) dont l'ion hydroxyle, anion supéroxyde et peroxyde d'oxygène.

In vitro, l'uranium est capable d'induire la sécrétion de la cytokine TNF-α par les macrophages (Gazin et al., 2004). Les cellules épithéliales peuvent aussi jouer un rôle actif dans la toxicité des particules (Knaapen et al., 2002) ; ces cellules ont en effet des fonctions immuno-inflammatoires (Schins et al., 1999). Diverses molécules secrétées typiquement par les cellules du système immunitaire, comme les cytokines et les espèces radicalaires dérivées de l'oxygène, sont aussi exprimées et sécrétées par les cellules épithéliales pulmonaires (Driscoll et al., 1996; Levine, 1995; Svanborg et al., 1993).

Bien que la réponse inflammatoire est une composante majeure de la défense de l'organisme contre des agressions extérieures, lorsqu'elle devient excessive et/ou persistante, elle contribue aux développements de pathologie (Oberdorster et al., 1994; Oberdorster, 1995; Warheit et al., 1997).
Par exemple, certains cancers surviennent dans un contexte inflammatoire chronique (Shacter et al., 2002). Différents médiateurs de l'inflammation, comme les espèces radicalaires de l'oxygène, les cytokines ou les facteurs de croissance, peuvent avoir un

effet direct ou indirect sur l'ADN, engendrer des mutations et participer au processus de cancérisation (Albrecht et al., 2004; Martin et al., 1997; Ohshima et al., 2003). Une relation entre inflammation et cancérogenèse a été montrée pour des particules peu solubles (Driscoll et al., 1996).

De plus, différents mécanismes impliqués dans le développement d'une fibrose, comme la croissance cellulaire, la différenciation, les interactions avec la matrice extracellulaire, sont orchestrés par les cytokines de l'inflammation et les facteurs de croissance (Lasky et al., 2000).

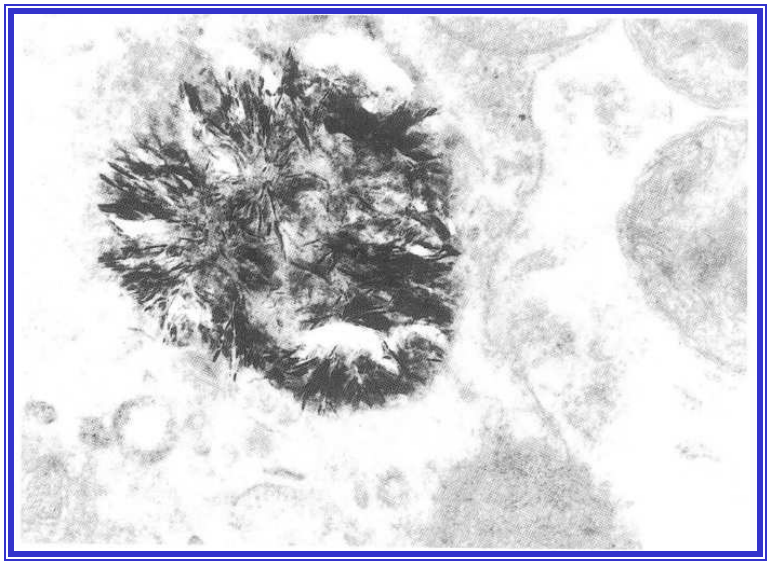
Les effets de l'uranium sur le système respiratoire

Les particules d'uranium s'accumulent dans les poumons et les ganglions lymphatiques (Leach et al., 1970; Leach et al., 1973), surtout s'il s'agit d'uranium insoluble. Dans ce cas, le poumon pourrait être non seulement confronté à la toxicité chimique et particulaire, mais aussi à la toxicité radiologique qui pourrait devenir non négligeable à long terme.

Plus précisément, les particules atteignent principalement deux cibles cellulaires, les macrophages et les cellules épithéliales (Schins et al., 1999). Les cellules épithéliales peuvent interagir directement avec les particules déposées et ceci peut entraîner des dommages réversibles ou non réversibles de l'épithélium (Schins et al., 1999).

Les macrophages sont impliqués dans l'épuration des particules d'uranium et dans leur rétention dans le compartiment alvéolaire (Tasat et al., 1987). Les particules d'uranium sont phagocytées par les macrophages et se concentrent au niveau des lysosomes où elles peuvent être transformées (Berry et al., 1997) (Cf. Figure 7). Il a été observé, dans les lysosomes des macrophages exposés à l'uranium (UO_2, U_3O_8, UO_4), la présence d'aiguilles de 30 nm de diamètre et 60 nm de long (Cf. Figure 9), constituées de phosphate et d'uranium (Henge-Napoli et al., 1996; Henge-Napoli et al., 1998).
Les particules transformées peuvent être sécrétées et éventuellement à nouveau phagocytées. Les membranes des lysosomes peuvent aussi être endommagées ce qui entraîne la libération des particules dans le cytoplasme (Popp et al., 2000). Les macrophages induisent une redistribution de l'uranium dans le poumon et la formation de zones d'accumulation (Batchelor et al., 1982).

Figure 9. Paquet d'aiguilles de phosphate d'uranium à l'intérieur du cytoplasme d'un macrophage



Stade terminal de la concentration intralysosomiale de l'uranium. La paroi lysosomiale a disparu. Le paquet d'aiguilles de phosphate d'uranium est encore intracytoplasmique

Sur des modèles animaux, des expositions aiguës à de fortes quantités d'uranium induisent principalement une inflammation interstitielle de l'épithélium alvéolaire conduisant éventuellement à une fibrose pulmonaire (ATSDR, 1999; Coggle et al., 1986). Des oxydes d'uranium enrichi administrés par intubation ou inhalation peuvent être carcinogènes (Batchelor et al., 1980). Des expositions chroniques d'hexafluorure d'uranium à raison de 6 heures par jour pendant 30 jours à 13 mg $U.m^{-3}$, chez différentes espèces animales, peuvent induire des œdèmes pulmonaires, une inflammation des bronches et des alvéoles ainsi que des emphysèmes (ATSDR, 1999). Des expositions chroniques de longue durée à des oxydes d'uranium ou des poussières de minerai d'uranium induisent une prolifération cellulaire (carcinomes et adénomes) et des zones de fibrose et/ou de nécrose (Leach et al., 1970; Leach et al., 1973).

L'uranium inhalé peut donc être carcinogène et induire également des fibroses. Les mécanismes de cancérisation sont complexes, multifactoriels et encore mal connus et se décomposent en trois étapes majeures : l'étape d'initiation amenant des cellules à proliférer de manière anormale, l'étape de promotion avec l'expansion de la population cellulaire pré-néoplasique et l'étape du processus de cancérisation où les cellules progressent vers un état malin. La fibrose, quant à elle, est un phénomène de

cicatrisation anormal lié à une augmentation de la prolifération des fibroblastes et à une production excessive de composants de la matrice extracellulaire (Nemery, 1990).

Effets de l'uranium sur les organes extrapulmonaires

La biopersistance des particules dans le poumon dépend de leur taille, de leur forme, de leur chimie de surface, de leur solubilité et de leur surface spécifique. Le transport dans l'organisme se fait par le sang, et pour l'uranium, sous forme d'ion uranyle UO_2^{2+}. Selon les hypothèses des modèles (Leggett, 1994), le taux d'absorption de l'uranium vers le sang est constant pendant la période d'exposition. Les composés solubles passent rapidement dans le sang alors que les composés insolubles restent en grande partie dans le poumon. La solubilité du composé inhalé conditionne donc la cible de la toxicité de l'uranium, les formes solubles induisant plutôt une toxicité systémique. 60% de l'uranyle présent dans le sang forment des complexes filtrables au niveau du glomérule rénal avec des ligands de faible poids moléculaire, tels que les citrates et les bicarbonates, et 40% se complexent à des protéines, en particulier la transferrine et les lipoprotéines des globules rouges.

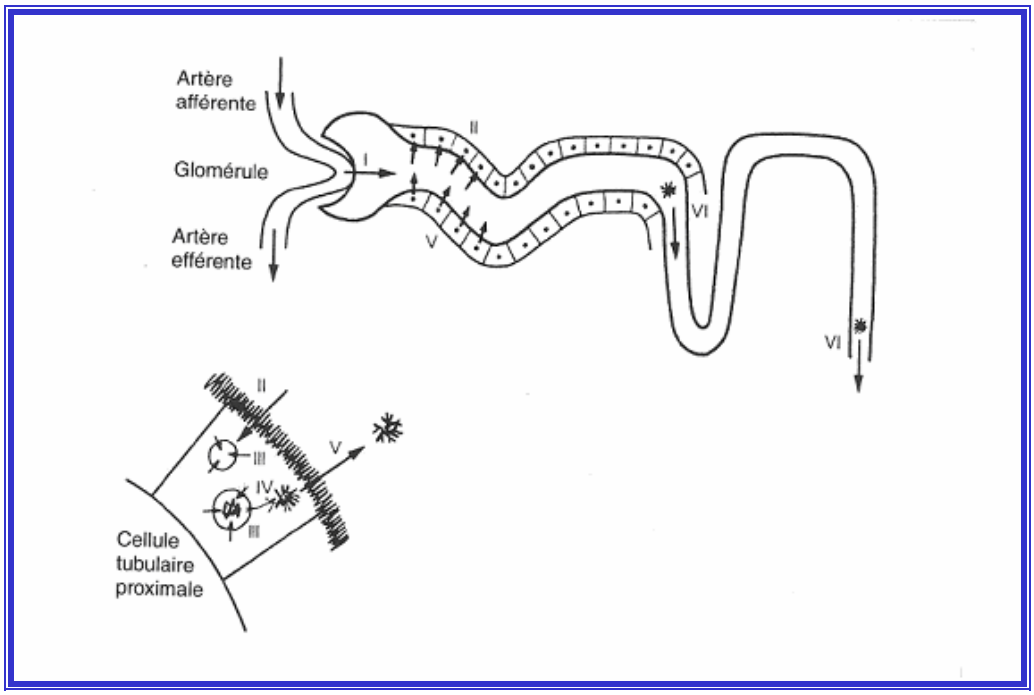
Effets sur le compartiment sanguin

La plupart des expériences animales basées sur l'inhalation de composés uranifères ne relèvent aucun effet. Deux études montrent cependant des perturbations de certains paramètres hématologiques. L'exposition de rats à des poussières de diuranate d'ammonium, à raison de 6 heures par jour pendant 30 jours à 6,8 mg $U.m^{-3}$, induit une diminution du nombre de cellules du sang et une perte de 4 g d'hémoglobine / 100 mL de sang (Dygert, 1949). Des rats exposés à du nitrate d'uranyle hexahydraté (9,5 mg $U.m^{-3}$, 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 30 jours) montrent une diminution du nombre d'érythrocytes et d'hémoglobine (Roberts, 1949).
La disparition de l'uranium du compartiment sanguin est le résultat combiné du passage vers les liquides extracellulaires, de la filtration au niveau du glomérule rénal et du dépôt dans le squelette. L'uranium solubilisé dans le sang est ensuite excrété très rapidement par les urines (40 à 60 % en 24 heures) et fixé sur les organes cibles. Les reins et le squelette sont considérés comme les principaux sites d'accumulation de l'uranium (Ballou et al., 1986; Kurttio et al., 2002; Morrow et al., 1982; Singh et al., 1987).

Effets sur le rein

Le rein a un rôle dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme. Il est la principale voie d'excrétion des déchets métaboliques et des produits chimiques exogènes et participe aussi à certains métabolismes et aux fonctions endocrines. Le rein comporte deux régions distinctes : le cortex où se trouvent les glomérules et la médullaire qui se projette dans la cavité excrétrice. Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein et est composé d'un glomérule et d'un tubule (Cf. Figure 10). Le rein est l'organe principal d'excrétion de l'uranium, une majorité de l'uranium du sang est excrétée dans les urines, le reste (20 à 30 % de la quantité initiale dans le sang) se fixe sur les cellules tubulaires rénales, au niveau cortical et au niveau de la région juxta médullaire. La rétention rénale de l'uranium varie en fonction inverse de l'excrétion urinaire.

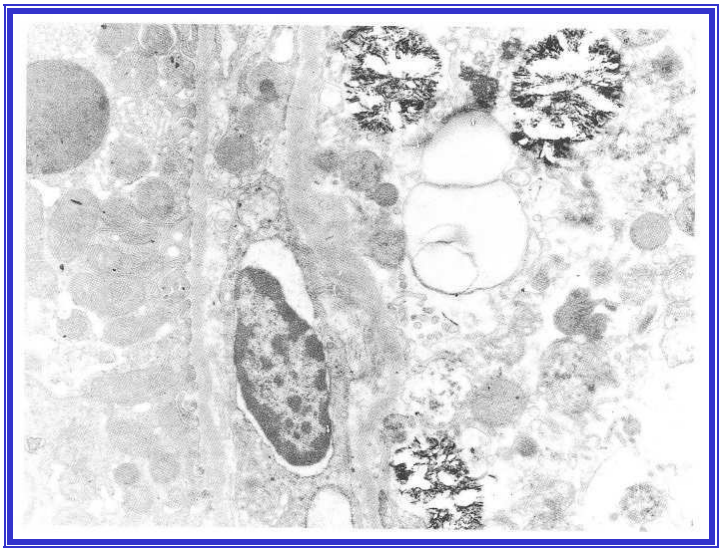
Figure 10. Représentation schématique du mécanisme de concentration, de stockage puis d'élimination de l'uranium par le néphron
(d'après (Galle, 1997))



L'uranium soluble est filtré par le glomérule (I), réabsorbé par la cellule tubulaire proximale (II); dans cette cellule, l'uranium pénètre dans le lysosome (III) où il est concentré et précipité sous forme d'un phosphate insoluble sous influence des phosphatases acides ; le stade ultime de la concentration forme un paquet d'aiguilles de la dimension d'un lysosome (IV) ; ce paquet d'aiguilles est ensuite déversé dans la lumière urinaire (V) puis éliminé avec le flux urinaire sous forme d'un calcul microscopique insoluble.

Le rein est considéré comme peu radiosensible mais constitue l'organe le plus touché par l'effet chimiotoxique de l'uranium (Diamond et al., 1989; Leggett, 1989; Taulan et al., 2004). Chez diverses espèces animales, telles que le chien, le lapin, le rat, l'inhalation de composés uranifères relativement solubles induit une néphrotoxicité se traduisant par une nécrose de l'épithélium tubulaire, une protéinurie et une glycosurie. (ATSDR, 1999; Morrow et al., 1982). Les lésions rénales sont dépendantes de la dose et conduisent à des nécroses, principalement de l'épithélium du tubule proximal (Cf. Figure 11).

Figure 11. Concentration des micro-aiguilles de phosphate d'uranium dans le cytoplasme de la cellule tubulaire proximale



Trois lysosomes dans le cytoplasme de la cellule tubulaire proximale située à droite de la figure, 24 heures après l'injection. Ces lysosomes sont entièrement remplis de micro-aiguilles de phosphate d'uranium. Diamètre d'un lysosome : 2 µm.

L'action toxique de l'uranium est aussi liée à une diminution de l'efficacité de la résorption des néphrons. L'atteinte rénale due à l'uranium se caractérise à la fois par des effets glomérulaires, en particulier des défauts de perfusion, de filtration et des anormalités morphologiques, et des effets tubulaires, principalement des défauts de perméabilité et de transport. Ces lésions entraînent une augmentation des concentrations de la créatinine et de l'urée plasmatique, mais aussi des anomalies fonctionnelles telles qu'une polyurie, une protéinurie et une glycosurie. Une intoxication à l'uranium à fortes doses provoque tous les symptômes de l'insuffisance rénale pouvant

être létale. La sévérité et la réversibilité des lésions dépendent de la concentration en uranium dans les reins. L'épithélium endommagé est régénéré de manière atypique entraînant une résistance à l'uranium lors d'une nouvelle intoxication. L'inhalation d'uranium insoluble a majoritairement, comme nous l'avons vu, des effets au niveau pulmonaire, en revanche l'inhalation d'un composé soluble exerce sa toxicité essentiellement au niveau rénal. Chez le rat, la limite de toxicité rénale serait de 1,2 µg.g-1 (Diamond et al., 1989).

Effets sur le tissu osseux

Le tissu osseux est l'organe majeur de fixation à long terme (Ballou et al., 1986; Leggett, 1994; Morrow et al., 1972). En effet 15 à 30 % de la quantité initiale dans le sang se retrouve dans les os au niveau desquels l'uranium peut exercer un effet radiologique. La distribution précoce de l'uranium dans le squelette semble suivre le mouvement du calcium (Leggett, 1994). L'uranium se distribue de manière non homogène sur toutes les surfaces osseuses et particulièrement à proximité des zones vascularisées et dans les zones de croissance. L'ion uranyle (UO_2^{2+}) serait échangé avec les ions calcium à la surface de l'os mais ne participerait pas à sa formation (Leggett, 1994). Puis graduellement, l'uranium est redistribué dans l'os. Les tissus cibles se situent au niveau de l'os trabéculaire, qui contient les cellules hématopoïétiques de la moelle, et au niveau du tissu calcifié, contenant les ostéoblastes et leurs précurseurs, les cellules bordant les surfaces osseuses et les fibroblastes. L'élimination de l'uranium stocké dans l'os s'effectue, dans le modèle de la CIPR, en deux temps avec une période biologique de 50 jours et de 350 jours. Une fraction de l'uranium reste piégée dans l'os pendant plusieurs dizaines d'années (ICRP, 1995a; ICRP, 1995b).

Il a été montré que l'uranium induisait une toxicité osseuse. Mais il n'y a pas de données après contamination par inhalation d'uranium. In vitro, l'uranium est capable de transformer les ostéoblastes qui sont des cellules jouant un rôle important dans la résorption de l'os (Miller et al., 2002). In vivo, des contaminations aiguës par injection de nitrate d'uranyle (Guglielmotti et al., 1984; Ubios et al., 1991) ou chroniques (Diaz Sylvester et al., 2002; Ubios et al., 1991), par injection de nitrate d'uranyle ou implantation sous-cutanée de poudre de dioxyde d'uranium, induisent une diminution du taux de formation de l'os et une augmentation du taux de résorption chez des rats.

Effets sur le foie

L'uranium se fixe plus faiblement dans le foie, à raison de 1 à 2% de la quantité présente dans le sang. Peu de données sont disponibles sur la toxicité de l'uranium sur le foie.
Une exposition chronique par inhalation au tetrafluorure d'uranium (0,4 $mgU.m^{-3}$ pendant 30 jours) peut donner quelques zones de nécrose dans le foie chez le rat (Dygert, 1949). L'inhalation de dioxyde d'uranium induit, au niveau hépatique, une modification de l'activité enzymatique de certains Cytochromes P-450 (CYP) (Pasanen et al., 1995).

Effets sur le système nerveux central

Le cerveau peut également accumuler l'uranium. Mais aucune donnée d'accumulation de l'uranium n'existe dans le cas d'une contamination par inhalation. Après une exposition chronique à des fragments d'uranium appauvri ou après une injection, l'uranium s'accumule, de manière hétérogène, dans le cerveau (Barber et al., 2005; Pellmar et al., 1999). Sa distribution est dose-dépendante. Après inhalation d'uranium, des troubles neurologiques, tels que faiblesse musculaire, instabilité de la démarche et anorexie, ont été trouvés chez des chats et des chiens (Dygert, 1949; Fulco et al., 2000; Roberts, 1949).

Effets sur les autres organes

Les effets sur les systèmes, tels que les systèmes gastro-intestinal, reproducteur, oculaire, cardiovasculaire, etc. sont inexistants ou moins bien documentés car les organes impliqués ne sont pas les cibles principales de la toxicité de l'uranium. Il est décrit que l'uranium se fixe dans les tissus mous (rate, muscles) à raison de 5 à 7% de la quantité dissoute dans le sang (ICRP, 1995b).

Effets de l'uranium à l'échelle cellulaire et moléculaire

Les atteintes visibles aux niveaux des organes sont le résultat d'un nombre suffisant de dommages cellulaires. Comme nous l'avons vu, ces effets s'expriment différemment selon l'organisation du tissu touché et sa cinétique. Les cellules les plus radiosensibles sont des cellules peu différenciées et qui se divisent beaucoup. C'est pourquoi, les tissus les plus radiosensibles sont les gonades, les tissus hématopoïétiques et les épithéliums.

Les effets cellulaires de l'uranium

Les effets cellulaires de l'uranium sont étudiés en majorité par des systèmes in vitro. Les principaux effets toxiques démontrés se manifestent, selon le type cellulaire, par :

- **La mortalité cellulaire**

L'uranium a des effets cytotoxiques. Les différentes études, utilisant de multiples conditions expérimentales, suggèrent une différence de sensibilité vis-à-vis de l'uranium entre les types cellulaires. La concentration induisant 50% de mortalité cellulaire (CL50) est ainsi de l'ordre de 100 à 250 µM pour les macrophages (Kalinich et al., 2002; Lizon et al., 1999) et de 750 à 900 µM pour les cellules épithéliales rénales (Mirto et al., 1999a; Mirto et al., 1999b). Les particules d'uranium ont un effet sur la viabilité des macrophages et cette mortalité se fait en partie par apoptose (Kalinich et al., 2002; Lizon et al., 1999; Tasat et al., 1987). Tasat et Kalinich suggèrent que la mortalité cellulaire dépend de la quantité d'uranium ayant pénétré dans le compartiment intracellulaire. Le nitrate d'uranyle induit, in vitro, une baisse de la viabilité cellulaire et le ralentissement du cycle cellulaire des cellules d'ovaires de hamsters chinois (Lin et al., 1993).

- **La transformation cellulaire**

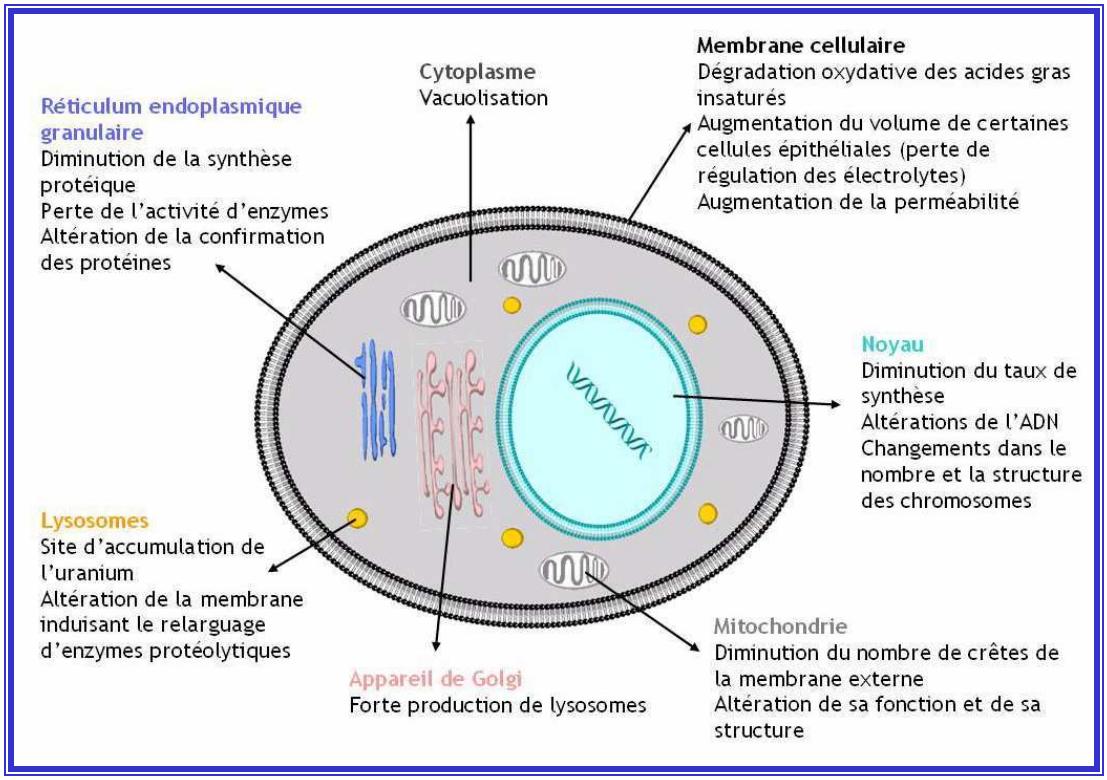
L'uranium appauvri a montré un pouvoir transformant sur des cellules épithéliales bronchiques humaines et sur une lignée d'ostéoblastes humains (HOS) (Miller et al., 1998). Ces résultats suggèrent que, in vitro, l'uranium appauvri peut être un carcinogène.

- **L'induction de la sécrétion de molécules diffusibles**

Les macrophages exposés in vitro à de l'uranium sont capables de produire et de sécréter la cytokine TNF-α qui joue un rôle majeur dans l'inflammation (Gazin et al., 2004). Les effets sur les différents compartiments cellulaires sont résumés dans la Figure 12 (Ribera et al., 1996).

Figure 12. Effets cellulaires de l'uranium

(d'après (Ribera et al., 1996))



Les effets moléculaires

L'uranium peut induire, in vitro, des oxydations, des hydroxylations, des désaminations, des réductions, des ruptures de chaînes carbonatées et des réactions de polymérisation (Ribera et al., 1996). Les principales macromolécules atteintes sont les protéines et l'ADN. L'uranium est capable d'induire des perturbations en réagissant avec des molécules, des cascades de signalisation et de modifier l'expression de certains gènes aboutissant aux effets décrits précédemment. Il a été montré qu'une contamination chronique par ingestion d'uranium appauvri chez la souris induisait une modification du profil d'expression génique au niveau rénal (Taulan et al., 2004).

Les effets sur les protéines

L'uranium est capable de se fixer in vitro à différentes protéines sériques (Vidaud et al., 2005). L'ion uranyle UO_2^{2+}, est capable de diminuer l'activité d'enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique et de l'ATP (McQueney et al., 1995) et dans la signalisation cellulaire (Nathanson et al., 1976). L'inhalation de dioxyde d'uranium induit une

modification de l'activité enzymatique de certains Cytochromes P450 au niveau pulmonaire mais aussi hépatique (Pasanen et al., 1995).

Les effets sur l'ADN

A l'échelle moléculaire, l'ADN est à la fois une cible des effets des rayonnements ionisants et des toxiques inhalés provoquant des dommages cellulaires. La génotoxicité peut être définie comme la capacité d'induire des effets toxiques sur un système génétique ou comme l'expression générale des effets toxiques, létaux et héréditaires du matériel génétique dans les cellules germinales ou somatiques » selon (Schins, 2002).
Les rayonnements ionisants, les métaux et certains types de particules induisent des anomalies au niveau de l'ADN par deux mécanismes principaux : en agissant directement sur l'ADN et indirectement via la formation des espèces réactives d'oxygène par la radiolyse d'eau et par la production d'ion superoxyde et du peroxyde d'oxygène endogène.

Dans le cas de l'uranium, des modifications des bases de l'ADN (hydroxylations et dimérisation), des altérations des sucres, la formation de ponts covalents entre les deux chaînes d'ADN et des cassures de chaînes ont été reportées (Ribera et al., 1996). L'uranium pourrait aussi induire la production de radicaux libres en agissant comme catalyseur de la réaction de Fenton selon la réaction suivante : UIV + H2O2 -> UVI + HO. + OH-. L'uranium, prédominant à l'état d'oxydation +VI dans les milieux physiologiques, pourrait passer à l'état +IV en présence d'un milieu intracellulaire réducteur. La catalyse de cette réaction a été mise en évidence dans des conditions acellulaires. Par ailleurs, le cation d'uranyle provoque des cassures simple brin de l'ADN en présence d'ascorbate mais sans peroxyde d'hydrogène (Yazzie et al., 2003).

Des effets génotoxiques de l'uranium ont également été observés sur des modèles cellulaires. Le nitrate d'uranyle entraîne, sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois, une augmentation du nombre de micronoyaux, des aberrations chromosomiques, et des échanges de chromatides sœurs (Lin et al., 1993). Dans cette étude, une relation dose-effet a été mise en évidence pour des concentrations allant de 0,01 à 0,3 $mmol.L^{-1}$. Les effets génotoxiques observés seraient attribuables à la liaison de l'uranium aux groupements phosphate de l'ADN. Sur des modèles in vivo, les cellules germinales de souris mâles exposées à de l'uranium enrichi, sous forme de fluorure d'uranyle, présentent des aberrations chromosomiques (Hu et al., 1990). Dans cette étude, la radioactivité du composé utilisé semble pouvoir être mise en cause.

I.5. De la biocinétique de l'uranium vers la surveillance de l'exposition et la protection radiologique

Bien que l'uranium présente une triple toxicité (chimique, particulaire et radiologique), seuls les effets radiotoxiques de l'uranium seront considérés par la suite.

Définition de la protection radiologique

Les premiers effets néfastes des rayonnements sur la santé de l'homme ont été observés dès 1910. Dès lors, il est apparu nécessaire de réglementer l'utilisation des rayonnements ionisants. En 1928, une Commission Internationale non gouvernementale constitué d'experts, Commission Internationale de Protection Radiologique (la CIPR ou ICRP en anglais) a été crée. Le rôle de cette commission est d'émettre des recommandations aux utilisateurs de sources de rayonnements ionisants afin de protéger l'ensemble du public soumis aux rayonnements qu'ils soient d'origine naturelle ou humaine. La protection radiologique concerne les rayonnements dans leur ensemble, aussi bien les ondes électromagnétiques, les rayonnements γ, X et les rayonnements particulaires, neutrons, protons, α et β.

La CIPR est constituée d'un Comité général, appelé la Commission principale, chargée de la rédaction des recommandations qui servent de base aux réglementations pour tous les Etats. Pour définir ses recommandations, la Commission principale s'appuie sur des comités techniques qui sont au nombre de cinq :

- Comité 1 chargé d'étudier les effets des rayonnements ionisants sur la santé de l'homme,
- Comité 2 chargé du calcul des doses d'irradiation,
- Comité 3 destiné aux applications médicales,
- Comité 4 chargé d'assister la commission principale pour l'application des recommandations,
- Comité 5 chargé de la protection de l'environnement.

Dans ses recommandations, qui tiennent compte de l'état des connaissances scientifiques et techniques mais aussi sociales, économiques ou autres, la CIPR évalue le risque radiologique et indique comment le gérer. Elle s'adresse aux agences réglementaires. Les dernières recommandations générales de la CIPR font l'objet de sa publication № 103 de 2007 (ICRP, 2007).

Le système de protection radiologique recommandé par la CIPR est fondé sur trois principes généraux :

- La justification des pratiques : aucune pratique ne peut être adoptée si elle n'apporte pas un avantage suffisant aux individus exposés ou à la société ;
- L'optimisation de la radioprotection : sachant que sur la base de la relation dose-effet linéaire sans seuil, toute irradiation produira un effet, il est nécessaire que pour toute source associée à une pratique, le niveau des doses individuelles, le nombre de personnes exposées, ainsi que la probabilité de subir des expositions soient maintenues aussi bas que raisonnablement possible (démarche ALARA, *As Low As Reasonably Achievable)*, compte tenu des facteurs économiques et sociaux ;
- La limitation des expositions individuelles : aucun individu ne doit être exposé à un niveau de risque jugé inacceptable dans le cadre des pratiques et dans des circonstances normales.

D'autres organismes interviennent dans l'élaboration des normes de radioprotection :

- Le Comité Scientifique des Nations Unies sur les effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR), qui réunit les délégations scientifiques de 21 pays. L'UNSCEAR assure une triple fonction :
    - évaluer les niveaux de rayonnements auxquels la population mondiale est ou pourrait être exposée du fait des sources naturelles ou artificielles,
    - évaluer les conséquences des doses sur la santé humaine,
    - publier des rapports sur l'état des connaissances scientifiques.

  Le dernier rapport de l'UNSCEAR développe davantage la problématique de l'irradiation interne en mettant à jour les données scientifiques du précédant rapport (UNSCEAR, 2000). Initialement prévue pour 2006, sa publication dois paraitre courant 2008.

- L'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA) est une agence des Nations Unies. Elle publie et révise régulièrement, sous forme des recommandations, des normes fondamentales de protection contre les rayonnements ionisants et la sûreté des sources de rayonnement. Ces recommandations ont pour but d'harmoniser à l'échelon international les normes de protection et de sûreté radiologique. Les plus récentes datent de 1996, prenant en compte les recommandations de la publication

№ 60 de la CIPR (ICRP, 1991) avant qu'elles soient réactualisées en 2007 (ICRP, 2007).

- La Communauté Européenne de l'Energie Atomique (CEEA ou Euratom) édicte depuis 1959 ses propres normes de base pour la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants. Ces normes de base font l'objet d'une directive dont la dernière est la directive 96/29/ Euratom adoptée le 13 mai 1996. Cette directive tient compte des recommandations de la CIPR et de la Commission Internationale pour les Unités de Mesure des Rayonnements (ICRU). Contrairement aux normes citées précédemment, les normes Euratom ont un caractère juridiquement contraignant car elles doivent être transposées par les Etats membres dans leur législation nationale.

La France étant un Etat membre de l'Union Européenne, sa réglementation en la matière se doit d'être conforme aux normes de base d'Euratom. La France a donc transposé la directive 96/29/Euratom en droit français et applique les limites de doses indiquées dans la directive (JO, 2003). Ces dernières sont également identiques à des limites de doses recommandées par la CIPR (ICRP, 1991).

Notion de dose

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, l'irradiation d'un organisme engendre des lésions plus ou moins importantes. La grandeur utilisée pour quantifier la quantité du rayonnement reçu est la dose. C'est donc l'estimation de la dose, la dosimétrie, qui permet de quantifier l'atteinte de l'homme résultant des différents types d'exposition.
La dose reçue par l'homme suite à une exposition externe aux rayonnements ionisants n'est pas directement mesurable. Elle est estimée à partir d'une valeur enregistrée par un dosimètre ou calculée lors de la simulation d'un accident d'irradiation. La dosimétrie d'une exposition par contamination interne est plus indirecte encore puisque seules des valeurs d'activité corporelle ou excrétée sont alors mesurées. Celle-ci évolue tant en valeur totale dans le corps qu'en distribution relative entre les différents tissus biologiques avec le temps passé depuis l'incorporation.

Les grandeurs dosimétriques sont communes aux expositions interne et externe (ICRP, 1995a; ICRP, 1995b; JO, 2003) :

- **La dose absorbée** $D_{T,R}$ est la quantité d'énergie cédée au tissu *T* par le rayonnement *R* et s'exprime en Gray (Gy), avec 1 Gy= 1 J kg^{-1} ;
- **La dose équivalente** $H_{T,R}$ prend en compte l'effet biologique relatif des différents types de rayonnements par l'intermédiaire d'un facteur de pondération w_R (Cf. p.6-7), dont la valeur est recommandée par la CIPR. Elle se calcule en Sievert (Sv), par la formule :

$$H_T=\Sigma_R\ W_R\ D_{T,R}\ ;$$

- **La dose efficace** *E* est une grandeur de radioprotection se rapportant au risque global pour un individu de référence. Elle est calculée, en Sv, comme étant la somme des doses équivalentes reçues par les tissus les plus radiosensibles, pondérée par un facteur w_T déduit des études épidémiologiques et biologiques :

$$E=\Sigma_T\ W_T\ H_T.$$

Le caractère prolongé de l'irradiation due à une contamination interne a conduit à définir le concept spécifique de **dose engagée**. Celle-ci est définie comme étant la somme des doses équivalentes ou efficaces reçues pendant 50 ans après l'incorporation de radioactivité par un adulte ou jusqu'à l'âge de 70 ans pour un enfant.

La limite de dose efficace pour le public actuellement en vigueur est de 1 mSv par an. Pour les personnes directement affectées aux travaux sous rayonnements ionisants la dose efficace doit être inférieure à 50 mSv par an et ne doit pas dépasser 100 mSv sur cinq années consécutives. La France ainsi que certains autres Etats ont fixé la limite annuelle de 20mSv (JO, 2003).

Afin de respecter les limites des doses indiquées, la réglementation prévoit (Décret № 2003-296) une surveillance médicale des travailleurs exposés avec un suivi et un contrôle dosimétrique régulier.

Dosimétrie et surveillance des travailleurs pour une exposition interne à l'uranium

Les modèles dosimétriques

Pour calculer la dose il est nécessaire d'utiliser un ou plusieurs modèles dosimétriques adaptés à la contamination en question. Un modèle dosimétrique décrit mathématiquement le cheminement du radionucléide incorporé dans l'organisme. Les

modèles dosimétriques utilisés par la majorité des services en charge de la dosimétrie et la protection des travailleurs ont été développés par le Comité 2 de la CIPR. Cependant, des modèles spécifiques développés par des services de dosimétrie interne sur la base des paramètres spécifiques d'une contamination peuvent également être utilisés (Leggett et al., 2005)

Les modèles utilisés en dosimétrie interne sont de plusieurs types :

- **Les modèles biocinétiques** ont pour but de décrire le devenir biologique des radionucléides. On distingue :
  - des modèles d'entrée, permettant de prédire ce devenir biologique à partir d'une source d'entrée (l'inhalation est le mode d'entrée étudiée dans le cadre de cette thèse)
  - des modèles systémiques, permettant de prédire la répartition du radionucléide à partir du sang, et son élimination par les voies naturelles.
- **Les modèles dosimétriques** ont pour but de calculer la dose d'irradiation en fonction du temps pour un organe contaminé (dose équivalente à l'organe) ou pour un organisme entier (dose efficace).

Quelque soit le modèle utilisé, il représente l'organisme comme un ensemble de compartiments reliés entre eux par des transferts suivant des cinétiques du premier ordre à coefficients constants. Les compartiments sont rattachés à un ou plusieurs organes mais n'ont pas nécessairement de signification anatomique. Ils représentent des éléments fonctionnels. Les transferts sont caractérisés par des paramètres cinétiques dépendant de la répartition de l'élément dans l'organisme et de son temps moyen de résidence dans chaque organe. On peut en déduire la période biologique (Tb), temps nécessaire à la disparition de la moitié de la quantité de substance présente dans le corps en un temps déterminé, et la période efficace (Te) qui combine la période biologique et la période de désintégration radioactive (Tp) d'un élément ($1/Te = 1/Tb + 1/Tp$).

Ainsi il est possible de calculer à chaque instant et suivant le modèle, la rétention d'un contaminant dans un organe et dans le corps entier. En intégrant sur la période d'engagement pour calculer le nombre total de désintégrations radioactives puis en prenant en compte les intensités énergétiques des rayonnements émis à chaque désintégration et la morphologie du corps, la dose reçue par l'organisme peut être alors déterminée.

Dans le cas d'une contamination par inhalation d'uranium, le modèle humain des voies respiratoires et le modèle systémique de l'uranium décrits par la CIPR sont utilisés pour

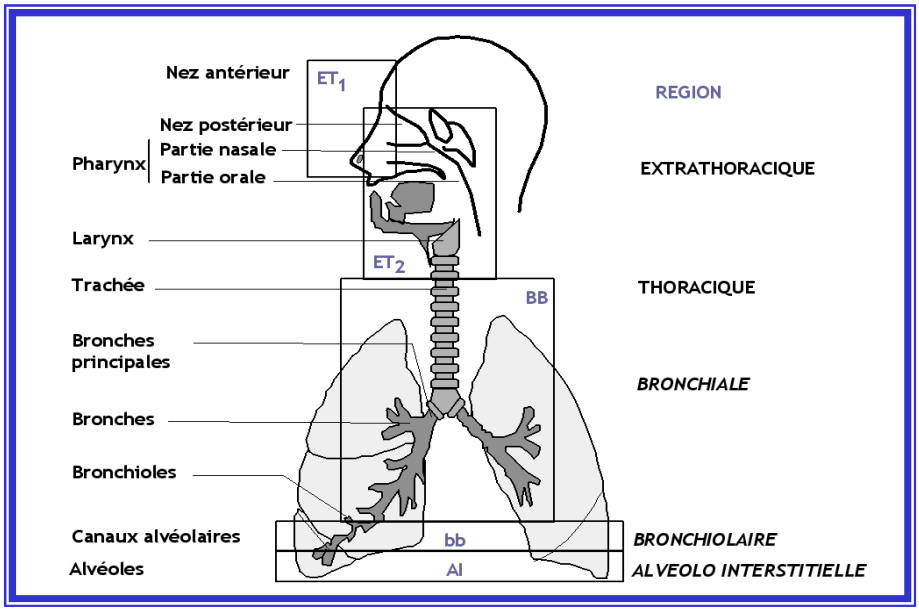
interpréter les mesures radiotoxicologiques (Bailey et al., 2003; Bailey et al., 2004; Bailey et al., 2007). Ces modèles tiennent compte, d'une part, des caractéristiques anatomophysiologiques générales (modèle respiratoire) et, d'autre part, des métabolismes propres aux composés. Ils sont élaborés à partir d'études expérimentales d'inhalation aiguë chez l'animal et du suivi d'incidents chez l'homme. Le modèle respiratoire tient compte de la granulométrie des aérosols dans le calcul de la répartition du dépôt initial et des différences d'absorption des composés en fonction de leur solubilité.

Le modèle humain des voies respiratoires (HRTM) (ICRP, 1994) est un modèle d'entrée qui distingue quatre régions du système respiratoire (Figure 13): la région extra-thoracique (ET), la région bronchiale (BB), la région bronchiolaire (bb) et la région alvéolo-interstitielle (AI). Chacune contient plusieurs compartiments.

Une fraction de l'uranium inhalé est déposée dans chaque région selon sa taille et sa densité. Le composé ainsi déposé est épuré par trois voies principales : vers le sang après absorption, vers le tractus gastro-intestinal via l'épuration mucociliaire et le pharynx, et par les macrophages vers les ganglions lymphatiques, via les canaux lymphatiques. Les composés inhalés sont classifiés selon leur solubilité qui conditionne leur absorption vers le sang. Trois types d'absorption sont ainsi référencés : Type F (fast), M (moderate), S (slow). Les vitesses d'épuration par transport mécanique des particules et par absorption sont indépendantes.

Figure 13. Structure du modèle respiratoire humain (HRTM)

(d'après (ICRP, 1994))



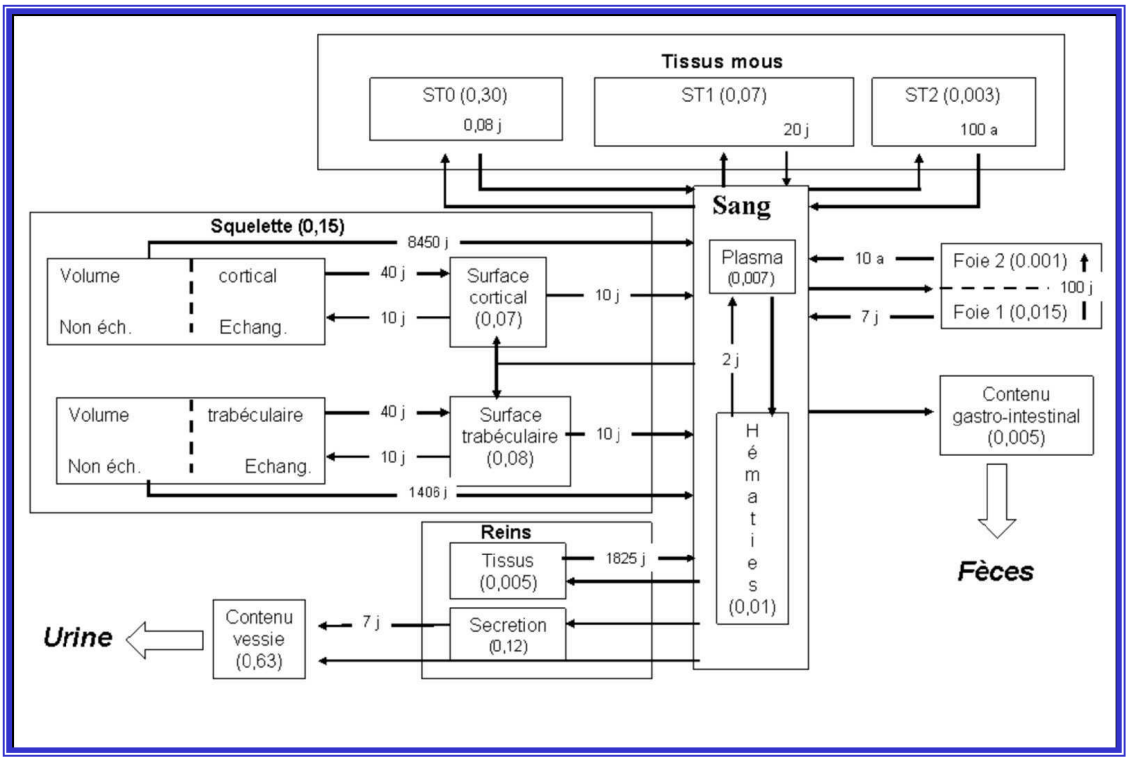
Les sorties du modèle respiratoire sont dirigées vers le tractus gastro-intestinal et la circulation sanguine permettant la répartition dans le reste de l'organisme. Le modèle digestif (ICRP, 1979) se compose de quatre compartiments qui représentent dans l'ordre de transfert de l'activité, l'estomac, l'intestin grêle, le colon proximal et le colon distal. Il est commun à tous les radioéléments et les vitesses de transfert sont les mêmes quel que soit le radionucléide. Néanmoins, la valeur du coefficient d'absorption intestinal, qui est la fraction f_1 de l'activité ingérée passant dans le sang, varie selon le radionucléide et selon sa forme physico-chimique. L'absorption sanguine a lieu au niveau de l'intestin grêle et conduit au transfert d'une partie de l'activité vers le reste de l'organisme. Ce modèle permet d'estimer l'activité retenue dans le tractus gastro-intestinal et la dose qui en découle, l'activité transférée au circuit systémique et enfin de prévoir l'excrétion fécale.

Le modèle systémique de l'uranium (ICRP, 1995a; ICRP, 1995b) décrit le devenir du composé après son entrée dans le flux sanguin et contient 17 compartiments incluant le recyclage des organes ou des tissus vers le sang. Ce modèle est réaliste car il suit au plus près la physiologie humaine et constitue donc l'un des modèles les plus performants parmi ceux disponibles.

Le modèle d'uranium (Figure 14) postule que l'uranium s'échange en permanence entre le sang et le compartiment ST0 des « tissus mous ». Cet ensemble sang + ST0 peut donc être considéré comme un ensemble à part. Les sites principaux de dépôt de l'uranium systémique sont le squelette (15%), les reins (12%) et le foie (2%). Une partie de l'uranium se dépose dans deux autres compartiments de tissus mous (ST1 et ST2 qui concentrent respectivement 6,7% et 0,3% de l'uranium). Le reste de l'uranium est rapidement excrété par la voie urinaire avec une période de 7 jours. L'uranium déposé dans un premier temps peut retourner vers le sang (cas des tissus mous) ou, au contraire, être transféré vers d'autres tissus ou compartiment d'un même tissu (cas du foie). Dans le cas du squelette, les dépôts se font d'abord sur les surfaces osseuses. Au bout de 10 jours, la moitié de l'uranium quitte son site de dépôt initial pour se repartir entre le volume osseux et le plasma. Dans le volume osseux, l'uranium peut ensuite être enfoui par apposition d'une nouvelle couche osseuse lors de la croissance de l'individu, soit migrer vers les surfaces de l'os. Dans ce modèle, le temps de résidence de l'uranium au sein des différents compartiments est partiellement décrit par les périodes biologiques d'élimination. Ce temps varie de quelques heures pour le compartiment ST0 à plusieurs années pour ST2.

Figure 14. Modèle systémique de l'uranium

(D'après (ICRP, 1995a))



Bien qu'il soit réaliste, le modèle de transport systémique de l'uranium se heurte au problème de quantification du dépôt de l'uranium suite au processus de redistribution. En effet, la quantité réelle de l'uranium à un instant donné dépend de sa période biologique d'élimination mais aussi de la quantité redéposée suite à la redisribution. La représentation de tels phénomènes combinés est délicate et la CIPR propose donc uniquement des périodes d'élimination, assorties de coefficients de transferts entre les compartiments.

Surveillance médicale de l'exposition interne à l'uranium chez les travailleurs du nucléaire

L'objectif général des programmes de surveillance des travailleurs est l'évaluation des conditions au poste de travail et des expositions individuelles. Ainsi l'évaluation des doses reçues par les travailleurs constitue une partie intégrante de tout programme de surveillance opérationnelle. Dans la pratique, le programme de surveillance de l'exposition radiologique doit permettre de s'assurer du respect de la limite de doses autorisée, soit 20 mSv par an.

Selon la situation on distingue :

- **La surveillance de routine** qui vise à détecter chez les travailleurs potentiellement exposés la survenue éventuelle d'une contamination par les examens radiotoxicologiques effectués à intervalles réguliers,
- **La surveillance spéciale** qui vise à estimer les conséquences dosimétriques d'un incident avéré.

Méthodes de surveillance des travailleurs

La surveillance face au risque d'exposition aux composés d'uranium doit être adaptée en tenant compte du risque réel de contamination des travailleurs et des performances analytiques des techniques de mesures utilisées.
L'organisation de la surveillance impose au médecin du travail de connaitre la forme physico-chimique du contaminant et les conditions de contamination possibles. Comme on l'a vu précédemment, la rétention et l'excrétion sont fortement influencées par trois paramètres : la transférabilité (hydrosolubilité), la taille des particules et le rythme de contamination (aiguë, chronique). C'est pourquoi les études de poste, le suivi de chantier et l'observation des conditions de travail par les membres du groupe d'hygiène et sécurité sont complémentaires à la surveillance individuelle des travailleurs.

La surveillance de l'exposition au poste de travail

L'uranium est dans le cycle du combustible le seul élément manipulé par les travailleurs à « l'air libre ». Ceci justifie pleinement la mise en place d'une mesure des aérosols dans les ateliers avec des mesures de concentration atmosphériques, des frottis surfaciques, etc. La mesure des aérosols d'uranium se fait grâce à des appareils de prélèvement d'aérosols (APA) répartis dans chaque atelier et par l'intermédiaire de balises. Ils sont placés à proximité des points d'émission potentielle des poussières

d'uranium. Ces APA aspirent 1,25 m^3 d'air ambiant par heure (ce qui correspond à la respiration d'un homme standard au travail). Les APA sont équipés de filtres relevés tous les jours. Les mesures sont faites par la détermination des activités α et ß.

Outre la concentration volumique ($Bq.m^{-3}$), les prélèvements atmosphériques permettent d'analyser les caractéristiques des aérosols telle que la distribution granulométrique des particules et le diamètre aérodynamique médian en activité (DAMA, µm). Ce diamètre ainsi que la densité des particules donnent des indications sur la dispersion des particules dans le système respiratoire. Ils permettent également l'analyse des phases et la mesure de la surface spécifique ($m^2.g^{-1}$) des particules qui renseignent sur le type de solubilité des composés (F, M ou S). L'ensemble de ces paramètres sert à calculer des coefficients de dose spécifiques par unité d'incorporation (DPUI, en $Sv.Bq^{-1}$) d'un poste de travail.
Différentes études de poste ont montré, par exemple, des concentrations moyennes dans divers ateliers du cycle du combustible de 0,1 à 3 $Bq.m^{-3}$ (Chazel et al., 1997; Chazel et al., 1999a; Chazel et al., 1999b; Chazel et al., 2004). Ces valeurs peuvent, bien sûr, être plus élevées lors d'un dysfonctionnement. Ces mêmes études ont également permis de classer certains composés uranifères décrits comme insolubles par la CIPR dans un type F de solubilité du fait de leur surface spécifique et de leur composition (Chazel et al., 2000). Ceci a des implications importantes dans la surveillance médicale. Ces études de poste permettent en effet au médecin du travail d'ajuster la surveillance médicale des travailleurs par une connaissance plus approfondie de l'environnement de travail, résumé sur des fiches spécifiques de chaque atelier comprenant toutes les données expérimentales précédemment décrites.

Surveillance radiotoxicologique individuelle

Dans la législation actuelle les travailleurs sont classés en deux catégories en fonction de leur fiche de poste et de nuisances (décret n°2003-296) :

- **Catégorie A** : le travailleur est susceptible de recevoir une dose efficace supérieure à 6 mSv par an dans les conditions habituelles de travail,
- **Catégorie B** : le travailleur est exposé aux rayonnements ionisants mais ne relève pas de la catégorie A.

Les travailleurs classés en catégorie A ou B bénéficient d'un examen médical au moins une fois par an. Les visites peuvent être plus fréquentes lors de manipulations à risque et un travailleur peut demander des analyses radiotoxicologiques à tout moment. En

effet, la fréquence des analyses doit être définie de façon à détecter toute incorporation correspondant à plus de 5% de la limite de dose annuelle (IAEA, 1999).
Le choix de la technique d'analyse pour la surveillance de l'inhalation d'uranium dépend largement des caractéristiques du composé dont l'incorporation est suspectée et des modèles biocinétiques associés. Par exemple (Cf. Tableau 3), selon le modèle d'excrétion urinaire, le nitrate d'uranyle, fortement soluble, est éliminé très rapidement de l'organisme. Pour détecter une contamination au nitrate d'uranyle, les mesures de l'activité dans les urines doivent être effectuées tous les 30 jours.

Tableau 3. Correspondance entre les composés uranifères, les modèles et les mesures.
(Adapté d'après (Etherington et al., 2003))

Composé uranifère	Type de solubilité*	Modèle	Mesure	Intervalle entre les mesures (j)
Octoxyde d'uranium	S	Rétention pulmonaire	Directe, in vivo	180
Dioxyde d'uranium	S		Activité toraco-pulmonaire	180
Diuranate d'ammonium	M			180
Trioxyde d'uranium	M		Spectrométrie X, γ	180
Tétrafluoride d'uranium	M			180
Octoxyde d'uranium	S	Excrétion fécale	Indirecte, in vitro	180
Dioxyde d'uranium	S		Activité des selles	180
Diuranate d'ammonium	M		Spectrométrie α	180
Trioxyde d'uranium	M			180
Tétrafluoride d'uranium	M			180
Nitrate d'uranium	F	Excrétion urinaire	Indirecte, in vitro	30
Tributylphosphate d'uranium	F		Activité des urines	30
			Spectrométrie α	30
Peroxyde d'uranium	F			90
Diuranate d'ammonium	M			90
Trioxyde d'uranium	M			90
Tétrafluoride d'uranium	M			

* S, slow ; M, moderate ; F, fast

La surveillance peut se faire, premièrement, par des mesures in vivo associées à des modèles métaboliques prenant en compte la rétention pulmonaire. Ces mesures se font par anthropogammamétrie pulmonaire, en particulier si une contamination par des oxydes est suspectée. Ces examens reposent sur l'analyse des rayonnements X et gamma émis par l'^{235}U retenu au niveau pulmonaire et la quantification de l'activité correspondante. Les systèmes actuels permettent des limites de détection en uranium

appauvri de l'ordre de 100 à 200 Bq dans les poumons. Cette technique est d'autant moins efficace que la contamination est ancienne et que les composés sont solubles.
La surveillance s'effectue également par des mesures in vitro ou des analyses radiotoxicologiques associées à des modèles d'excrétion par les voies naturelles : l'uranium est généralement mesuré dans les urines et les selles. Le dosage de l'activité recueillie par mouchage peut aussi être réalisé et est utile au dépistage d'une exposition par inhalation.

Il existe trois méthodes d'analyse de l'uranium dans les excrétas :

- **La mesure pondérale**

Elle donne la concentration massique en uranium total dans les urines et est exprimée en microgrammes par litre. Elle permet d'obtenir une réponse rapide (quelques heures) de la contamination mais ne renseigne pas sur la composition isotopique. Il y a deux techniques principales de mesure pondérale. Le KPA (Kinetic Phosphorescence Analyser) et la fluorimétrie permettent d'atteindre des limites de détection respectivement de 0,01 et 4 $\mu g.L^{-1}$ en uranium total.

- **L'analyse isotopique**

Elle permet de déterminer l'activité volumique de l'uranium et est exprimée en Becquerels par litre, pour chaque isotope détecté. Cette analyse nécessite une purification chimique puis une mesure par spectrométrie alpha. Sa mise en œuvre est plus lourde et plus longue (5 jours). Les limites de détection sont de l'ordre de 1 $Bq.L^{-1}$ pour chaque isotope.

- **La spectrométrie de masse par ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry)**

Plus récente, cette méthode conjugue les 2 analyses précédentes et est utilisable après simple dilution de l'urine. Elle permet d'atteindre des limites de détection 10 fois plus basses par rapport à la spectrométrie alpha et est extrêmement rapide (de 10 minutes à 1 jour selon la sensibilité recherchée). C'est certainement la technique la plus utilisée.

Interprétation dosimétrique des mesures de surveillance

Quand les analyses sont positives, indiquant qu'une substance radioactive a été incorporée, l'évaluation de la dose reçue par l'individu exposé est alors nécessaire pour être comparée aux limites réglementaires. Cette évaluation est réalisée par les services de dosimétrie compétents et par les médecins habilités à l'aide de modèle de transfert biocinétique. L'interprétation se fait sur la base des modèles biocinétiques et dosimétriques de la CIPR qui permettent d'estimer l'activité incorporée puis la dose qui en résulte pendant la vie de l'individu.

L'estimation de l'activité incorporée *I* s'obtient en divisant la valeur d'activité *M* mesurée *t* jours après la contamination par la valeur *m(t)* de la fonction m de rétention ou d'excrétion. La dose *E* efficace ou à un organe en particulier, engagée sur 50 ans pour les travailleurs adultes se calcule quant à elle en multipliant la valeur d'activité incorporée par le coefficient de dose par unité d'incorporation, le DPUI décrit précédemment.

La fonction de rétention/excrétion et le coefficient de dose découlent des modèles dosimétriques. Lors de l'application d'un modèle pour estimer l'activité incorporé et la dose engagée, l'expert est amené à fixer plusieurs paramètres définissant la contamination. Classés par ordre approximatif de complexité ces paramètres sont :

- Le ou les radio-isotopes contaminants ;
- L'activité mesurée ;
- La ou les dates de contamination. Elle peut avoir lieu en une ou plusieurs incorporations aiguës ou durant une période d'incorporation chronique ;
- La voie de contamination (inhalation, ingestion, blessure ou association de plusieurs voies de contamination) ;
- Les caractéristiques physico-chimiques du contaminant : solubilité pulmonaire, intestinale ou cutanée, diamètre et densité des particules composant l'aérosol ;
- L'anatomie et la physiologie du sujet : vitesses d'absorption dans le sang, d'épuration mucociliaire et d'excrétion, temps de rétention de la radioactivité dans les différents organes, morphologie, densité et radiosensibilité des tissus. Ces caractéristiques dépendent notamment de l'âge, du sexe et des antécédents médicaux.

En pratique, la valeur exacte de tout ou partie de ces paramètres du calcul de dose est souvent inconnue et difficile, voire impossible à déterminer. C'est pourquoi la CIPR recommande d'utiliser des valeurs de référence des paramètres correspondants à une

moyenne des valeurs rapportées dans la littérature. Ainsi, dans les modèles de la CIPR les valeurs par défaut sont proposées pour :

- Un homme de référence représentatif d'un travailleur supposé être actif 8 heures par jour et avoir un débit respiratoire moyen de 1,2 m^3h^{-1} (ICRP, 1994) ;
- la solubilité pulmonaire du contaminant assimilée à l'un des trois types d'absorption F (rapide), M (modérée) ou S (lente) (ICRP, 1994) ;
- la solubilité intestinale déduite de la valeur fixée de la fraction absorbée f_1 (ICRP, 1979) ;
- la granulométrie des particules composant un aérosol contaminant modélisée par une distribution gaussienne d'écart-type 2,5 du diamètre des particules autour d'une valeur de DAMA de 5 µm (ICRP, 1994) ;
- la contamination d'un travailleur exposé supposée avoir eu lieu au milieu de l'intervalle de surveillance (ICRP, 1998).

L'écart entre les paramètres de référence et la situation réelle peut entrainer une erreur importante dans le calcul de la dose. De nombreux logiciels ont été développés dernièrement pour permettre d'estimer des fonctions de rétention/excrétion et des coefficients de dose utilisant les paramètres non standards.

L'estimation de la dose obtenue en ajustant un modèle mathématique par la méthode de maximum de vraisemblance. La « meilleure estimation » de la dose est obtenue en établissant le scénario de contamination (activité incorporée et condition de contamination) le plus vraisemblable compte tenu des mesures réalisées, de l'erreur associée à chaque mesure et des informations disponibles sur les conditions de contamination. Le résultat du calcul est souvent affecté d'une incertitude plus ou moins importante liée aux différentes sources d'erreur de mesures utilisées.

L'interprétation des données radiotoxicologiques par les experts introduit une incertitude supplémentaire sur l'estimation de l'exposition. Les intercomparaisons européennes en dosimétrie interne (Doerfel et al., 2000) ont montré que la latitude dans le choix du modèle à adopter et la nécessité de faire des hypothèses sur certains paramètres de l'exposition, comme la date d'incorporation, le diamètre aérodynamique moyen en activité (DAMA) ou le type d'absorption d'un aérosol, lorsqu'ils ne sont pas connus précisément conduisent à une grande variabilité dans l'estimation par différents experts de la dose correspondant au même cas de contamination. L'estimation de dose est donc affectée d'autant de sources d'incertitude significatives que de paramètres inconnus ou mal définis (Etherington et al., 2006). L'étude de la propagation des erreurs de mesures et de paramétrage des modèles à l'incertitude sur le résultat de calcul de

dose mettant en œuvre des méthodes statistiques bayésiennes constitue un axe de recherche important dans le domaine de la surveillance dosimétrique.

Les mesures de la contamination interne utilisées pour le calcul de dose sont souvent difficiles à interpréter en raison des limites de détection des isotopes de l'uranium, de la variabilité intra- et inter-individuelle du métabolisme. A ceci s'ajoute le fait qu'un travailleur peut être exposé à des produits de composition isotopique et de forme physico-chimique variables au cours du temps ; les mesures faites à un moment donné peuvent donc être le résultat de l'intégration de contaminations différentes pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

L'estimation de la contamination interne et le calcul des doses équivalentes à l'organe-cible de dépôt et de toxicité de l'uranium est indispensable pour la surveillance directe de l'individu à risque d'exposition mais aussi en épidémiologie des maladies professionnelles et des irradiations, en hygiène et sécurité et en santé publique plus généralement. Elle permet de mesurer l'exposition cumulée des travailleurs impliqués dans la manipulation des composés uranifères au cours de leur activité professionnelle afin d'analyser le lien éventuel entre cette exposition et les effets sanitaires. Le chapitre suivant passe en revue les diverses études épidémiologiques portant sur les populations à risque d'exposition aux composés uranifères issus de l'activité de l'industrie nucléaire.

Uranium : Etat de l'art - Synthèse

L'uranium est un métal lourd, naturellement radioactif, largement répandu dans la nature. Il possède plusieurs isotopes dont l'uranium 235, le seul isotope fissile naturel qui existe sur la Terre. Cette propriété de l'uranium a donné naissance et assuré le développement de la production de l'énergie nucléaire, faisant de l'uranium l'élément clé du cycle du combustible nucléaire.

Lors de ce cycle, l'uranium extrait des mines subit un nombre de transformations physico-chimiques par procédés de concentration, purification, conversion, enrichissement, fabrication des crayons du combustible puis retraitement du combustible usé. La manipulation des différents composés d'uranium génère un risque d'exposition des travailleurs. Les isotopes d'uranium sont tous émetteurs des rayonnements alpha dont le parcours est très faible. Ainsi le risque d'exposition à l'uranium est surtout lié à son incorporation. Chez les travailleurs du nucléaire, l'inhalation des particules d'uranium est le mode d'incorporation principal. Le risque d'exposition interne à l'uranium nécessite la mise en place d'un système de surveillance adapté, défini en accord avec les recommandations de la CIPR, et la législation européenne en matière de radioprotection. La surveillance radiotoxicologique repose sur des mesures *in vivo* associées à des modèles biocinétiques de rétention pulmonaire et sur des mesures à partir des excréta, associées à des modèles d'élimination.

Les modèles biocinétiques sont élaborés à partir des études expérimentales. Suite à l'inhalation de particules d'uranium, le système respiratoire est le premier atteint. La pénétration et le dépôt des particules dans l'arbre respiratoire et dans l'organisme dépendent de la taille et de l'hydrosolubilité des particules, du taux de ventilation et de l'espèce considérée. Dans le poumon, deux types de cellules sont atteints particulièrement : les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires.

Sur des modèles animaux, des expositions aiguës d'uranium induisent une inflammation interstitielle de l'épithélium alvéolaire qui peut conduire à une fibrose pulmonaire. Des expositions chroniques peuvent induire, en plus, une prolifération cellulaire et l'apparition de cancers. Les effets observés au niveau des organes sont le résultat de l'action de l'uranium aux niveaux cellulaire et moléculaire. Il a été montré que l'uranium peut induire la mort et la transformation des cellules, interagir avec les protéines, induire les dommages de l'ADN et modifier l'expression des gènes.

Les études épidémiologiques s'intéressent à des effets de l'exposition chronique à l'uranium chez l'homme. La partie suivante expose les résultats observés chez l'homme dans des conditions d'expositions professionnelle et environnementale.

DEUXIEME PARTIE : BILAN EPIDEMIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'EXPOSITION AUX COMPOSES URANIFERES GENERES PAR LE CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLEAIRE

II.1 Différents types d'études épidémiologiques

Les études épidémiolgiques diffèrent en fonction de la population cible et selon l'approche épidémiologique utilisée.
Deux types de population d'étude permettent de caractériser les effets de l'exposition aux composés uranifères émis au cours des différentes étapes du cycle du combustible : la population des travailleurs et la population générale des résidents autour des installations de cycle du combustible.

On distingue trois grandes approches épidémiologiques :

- **Approche cohorte**

Comme nous allons voir par la suite, les études des travailleurs se prêtent bien à l'utilisation de l'approche de cohorte car généralement les travailleurs restent longtemps dans l'entreprise et l'employeur dispose des différentes informations nécessaires pour les études épidémiologiques. Dans une étude de cohorte, les sujets sont inclus à une date antérieure à la date d'apparition de la maladie. Les individus sont suivis pendant un temps t de plusieurs années durant lequel ils exercent leur activité professionnelle et peuvent subir certaines expositions aux agents en question et au-delà. A la date de fin d'étude, certains de ces individus vont développer des maladies voire décéder. La question est de savoir si, au niveau de la population étudiée, le risque de maladie ou décès est dépendant des expositions professionnelles ou non. Dans les études de cohorte, on compare la mortalité ou la morbidité dans les groupes d'individus exposés à celle du groupe de référence, issu de la population générale ou, si possible, constitué des travailleurs non exposés. Les études de cohorte permettent de quantifier par des méthodes statistiques adaptées l'effet d'une exposition. De ce fait, les études de cohorte peuvent avoir une portée étiologique, notamment lorsqu'elles permettent d'identifier un agent d'exposition causal.

- **Approche cas-témoins**

Les études cas-témoins sont une autre approche des études épidémiologiques. Elles s'appliquent aussi bien en milieu professionnel qu'en population générale. Les études cas-témoins consistent à sélectionner les cas, individus ayant développé une maladie ou un syndrome auquel on s'intéresse pour vérifier si cette maladie est liée à leur exposition. Dans ces études, les sujets sont comparés selon leur statut de morbidité afin de voir si les sujets malades ont été plus exposés que les témoins (sujets issus de la même population que les cas mais sans avoir développé de maladies) aux agents d'exposition en question. Comparée à l'approche de cohorte, l'approche cas-témoins est plus simple à mettre en œuvre car le nombre de sujets (cas et témoins) est généralement bien inférieur à l'effectif nécessaire pour les études de cohorte. En revanche, la reconstitution de l'historique de l'exposition est plus complexe que dans des études de cohortes professionnelles. L'autre difficulté est de bien choisir les cas et les témoins de façon à pouvoir les apparier sur l'ensemble de facteurs de confusion potentiels (année de naissance, sexe, ethnie, catégorie socioprofessionnelle, etc.) excepté l'exposition à l'agent étudié. Bien que moins précises et complètes que les études de cohorte, les études cas-témoins apportent des informations précieuses sur le rôle d'un agent d'exposition dans le développement d'une pathologie. Elles sont utilisées notamment pour connaitre les facteurs de risque des maladies rares, difficiles à étudier dans les études de cohorte.

- **Approche écologique**

Une troisième approche épidémiologique est celle des études écologiques qui donnent à un moment donné une représentation quantitative de l'état sanitaire d'une population. L'exemple de l'étude écologique est l'étude de prévalence d'une maladie ou de mortalité par une cause spécifique dans la population d'une région. C'est une approche descriptive qui ne peut établir un lien de causalité. Elle ne renseigne donc pas sur le lien entre la prévalence ou l'incidence d'une maladie et les expositions puisque l'information sur ces derniers n'est pas collectée dans de telles études. Leur utilité réside dans la possibilité de comparer les différentes populations grâce aux indicateurs issus de ces études (mortalité, incidence). En population générale, où la collecte de données sur l'exposition professionnelle est difficile compte tenu du grand effectif de la population et de la diversité des professions exercées, les études écologiques sont souvent la seule approche permettant de dresser un bilan épidémiologique.

La présentation des études épidémiologiques des populations exposées aux composés uranifères sera divisée en deux sous-parties : la première sous-partie qui retranscrit l'article-revue de littérature portant sur les travailleurs du cycle du combustible à risque d'exposition interne à l'uranium, la seconde consacrée à la synthèse des études des résidents autour des installations du cycle du combustible à base d'uranium.

II.2 Etudes des travailleurs à risque d'exposition professionnelle aux composés uranifères

Résumé de l'Article I

Les travailleurs du cycle du combustible nucléaire sont potentiellement exposés à l'uranium. Cette revue de littérature a pour objectif de clarifier s'il existe une association entre l'exposition interne à l'uranium et le risque de cancer. Dix-huit études de cohorte et cinq études cas-témoin nichées publiées depuis 1980 sont passées en revue. Les travailleurs exposés à l'uranium présentent un risque de mortalité par cancer du poumon, du larynx et les tissus lympho-hématopoïétiques. Les données en faveur d'une association positive entre l'exposition interne à l'uranium et la mortalité par cancer, disponibles actuellement, sont limitées. La majorité des études considérées souffrent d'un manque de puissance statistique et d'imprécision des données d'exposition interne à l'uranium. Les futures investigations devraient améliorer la reconstitution de l'exposition interne et prendre en compte les facteurs de confusion potentiels.

Article 1. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium : Emphasis on internal exposure.

Article publié dans ***Health Physics*, 2008; 94(1):1-17.**

Irina Guseva Canu*, Elizabeth Dupree Ellis**, Margot Tirmarche*

*Laboratoire d'Epidémiologie, IRSN, Fontenay-aux-Roses, France
**Center for Epidemiologic Research, Oak Ridge Associated Universities, Oak Ridge, TN, USA

Abstract

Workers involved in the nuclear fuel cycle have a potential for internal exposure to uranium. The present review of epidemiological studies of this workers aims to elucidate the relationship between occupational internal uranium exposure and cancer risk. Eighteen cohort and 5 nested case-control studies published since 1980 are reviewed. Workers occupationally exposed to uranium appear to be at increased risk of mortality from neoplasms of the lung, larynx, and lymphatic and haematopoietic tissue. Currently available evidence for a positive association between internal exposure to uranium and the risk of cancer is limited. The common weaknesses in reviewed studies include low statistical power and inaccurate assessment of internal exposure to uranium. Further investigations should focus on precise assessment of occupational exposure and address the issue of potential confounders.
Key words: epidemiology; nuclear fuel cycle; radiation, alpha; health effects

Introduction

A large body of literature exists concerning the health effects of external radiation in the nuclear worker population (NRC, 2005). Recent epidemiological investigations (Cardis et al., 2005; Cardis et al., 2007) have provided direct evidence of health effects from protracted occupational exposure to low doses of external radiation, compatible with current radiation risk estimates based on populations with high-dose rate acute exposures (e.g., atomic-bomb survivors and therapeutically irradiated patients). The effects of internal radiation exposure among workers are less clear. Epidemiological studies have demonstrated that exposure to a number of alpha-particle emitters (radium-224, 226, and 228; thorium-232; and aerosols of plutonium-239 and its decay

products) increases the risk of cancer (IARC, 2001). Experimental animal studies have provided sufficient evidence for the carcinogenicity of isotopes of plutonium. Workers in the nuclear fuel cycle may, however, be exposed to a number of other radionuclides, in particular uranium. At present, little direct evidence is available on the carcinogenicity of uranium isotopes. Despite limiting its evaluation to natural uranium ore dust and uranium-233 and stating that the evidence for carcinogenicity was no more than limited in experimental animals and inadequate in humans, the IARC concluded that "internalized radionuclides that emit alpha-particles are carcinogenic to humans" (IARC, 2001). Applying this conclusion to all uranium isotopes ignores the possibility that the health effects of occupational exposure to uranium may vary depending on exposure conditions and the nature of the uranium compounds. Because of the potential for significant occupational uranium exposures in the nuclear industry, both the nuclear fuel cycle and the production of nuclear weapons (ICRP, 1980; UNSCEAR, 2000), understanding current knowledge about the carcinogenic effects of exposure to uranium isotopes is important.

Numerous stages in the nuclear fuel cycle provide the potential for uranium exposure: mining; milling of uranium; uranium conversion and enrichment; reactor fuel fabrication; reactor operation; nuclear fuel reprocessing; waste handling and disposal; and research and development. The potential for exposure to external gamma radiation is present in each of these stages. The potential for internal radiation exposure varies throughout the process because of the methods used and the chemical characteristics of uranium present. Milling consists of crushing and grinding raw uranium ore followed by chemical leaching, separation of uranium from the leachate, and precipitation as "yellowcake." Yellowcake, a chemically complex mixture of diuranates, basic uranyl sulphate, and hydrated uranium oxides, contains 70-90% uranium. Internal exposure may occur through inhalation or ingestion of radionuclides in ore dust. During uranium conversion, U_3O_8, the main component of the yellowcake, is reduced to UO_2 using hydrogen, then to UF_4 by addition of hydrofluoric acid, and finally to UF_6 by exposure to fluorine. Gaseous diffusion enriches the UF_6 from 0.7% ^{235}U to about 3% ^{235}U. After enrichment, UF_6 is reconverted into UO_2 for fuel fabrication. During these processes, workers may be exposed to internal irradiation by inhalation during maintenance work or processing leaks. During fuel fabrication, exposure results from intake of airborne radionuclides contained in un-enriched uranium metal, un-enriched to slightly enriched UO_2, or mixed UO_2-PuO_2 fuel. Fuel reprocessing which involves dissolution of the spent fuel elements in acid, followed by chemical separation of uranium and plutonium from the solution, has the potential for exposure to internal radiation. Internal exposure to uranium isotopes may also occur during the development and production of nuclear

weapons, although inhalation or ingestion of plutonium isotopes and skin absorption of ^{3}H are the primary potential sources of exposure. In addition to gamma radiation, external exposure to neutrons is also possible. Because of variations in the type and size of airborne uranium particles found throughout the nuclear fuel cycle, the solubility and resulting biokinetic distribution of uranium in the human body differ significantly (Ansoborlo et al., 2002). Soluble uranium compounds are incorporated through the lungs and transported by the blood to the kidney for excretion. Insoluble uranium, however, is retained in the lung, deposited in tracheobronchial or other thoracic lymph nodes, or swallowed (ICRP, 1980; Lang et al., 1995). Consequently, health hazards are likely to vary across the nuclear fuel cycle because the different forms of uranium are present in each stage.

The aim of this paper is to summarize the epidemiological studies of nuclear workers with potential for internal exposure to uranium published since 1980. The question of specific cancer hazards among these workers and their possible relation with specific activity are addressed.

Material and methods

The PubMed, Biosis, Embase, and Energy Sci & Tech databases for the period 1980-2006 were searched to identify all epidemiological studies dealing with health hazards among uranium process workers. The following keywords were used: nuclear workers, uranium, process, nuclear fuel, internal contamination, occupational exposure, intake, epidemiology, risk, mortality, and cancer. References in each paper were reviewed for additional sources. Studies of millers were included, but those of uranium miners were excluded because their exposure is mainly to radon classified as a pulmonary carcinogen by the IARC. Case reports, conference proceedings, editorials, reviews, and ecological studies were also excluded. The examination of the effects of internal exposure focused on the organ systems through which uranium particles pass from intake to excretion. Of primary interest were lung cancer, upper aerodigestive tract cancers, hemato- and lymphopoietic malignancies, and urinary tract cancers. Furthermore, the relationship between exposure and cancer risk was examined in studies where internal exposure to uranium was assessed. The limitations of available literature, especially those inherent in exposure assessment, are discussed.

Results

Epidemiological studies

Twenty three published epidemiological studies were reviewed in depth: 18 cohort studies (Atkinson et al., 2004; Baysson et al., 2000; Beral et al., 1985; Beral et al., 1988; Boice et al., 2006a; Carpenter et al., 1998; Checkoway et al., 1988; Cragle et al., 1988; Dupree-Ellis et al., 2000; Dupree et al., 1987; Fraser et al., 1993; Loomis et al., 1996; McGeoghegan et al., 2000a; McGeoghegan et al., 2000b; Pinkerton et al., 2004; Ritz, 1999a; Ritz, 1999b; Ritz et al., 2000) (Tables 1 and 2) and 5 nested case-control studies (Carpenter et al., 1987b; Carpenter et al., 1988; Dupree et al., 1995; Richardson et al., 2006; Rooney et al., 1993) (table 3).

The cohort studies summarized in table 1 were sorted by the stage of the nuclear fuel cycle in which workers were employed. Only one of the 5 available cohort studies of millers was retained because the other four studies included miners.
Eleven of the 18 cohort studies assessed internal exposure to uranium quantitatively, in term of dose equivalent to the lung (Checkoway et al., 1988; Dupree et al., 1987; Ritz, 1999b; Ritz et al., 2000), whole body (Cragle et al., 1988), or other organs (Boice et al., 2006c); qualitatively, as a dichotomised variable *exposed/non exposed* (Atkinson et al., 2004; Beral et al., 1985; Beral et al., 1988; Fraser et al., 1993); or as a mixed time-dependent variable combining exposure status with duration of exposure (Baysson et al., 2000; Carpenter et al., 1998).

The relation between internal exposure to uranium and cancer mortality was examined in only 6 cohort studies (Table 2). Table 3 summarizes the five nested case-control studies that investigated the risk of specific cancers with an observed excess in the original cohort studies: brain and central nervous system (CNS) (Carpenter et al., 1987a; Carpenter et al., 1987b) and lung cancer (Dupree et al., 1995; Richardson et al., 2006) in Oak Ridge and Fernald uranium processing plant workers, and prostate cancer among UK researchers (Rooney et al., 1993).

Article 1-Table 1. Cohort studies of nuclear workers occupationally exposed to uranium: description of occupational exposure

Reference	Country, Site	Type of work	Type of handled U[a] compounds	Other exposures	Method of IE[b] measure (unite)	Magnitude of IE[b] (Number of workers with IE[b] data)	Magnitude of EE[c] (Number of workers with EE[c] data)	Number of workers exposed (Number of deaths/ cancer) Study period
(Pinkerton et al. 2004)	USA Colorado Plateau, 7 U mills	Uranium milling	U_3O_8, UO_3, DAU Insoluble U dusts compounds	Silica and vanadium containing dusts	Not estimated	-	-	1485 (810/184) 1940-1998
(Dupree-Ellis et al. 2000)	USA Mallinckrodt Chemical Works	Congo (70% U) and since 1956 American (<1% U) uranium ore processing to UF_4 and metal	Soluble and insoluble U compounds	Silica, sulphuric acid not estimated	Not estimated	-	Median ED[d]=15.3 mSv 30% ID[e]< 5mSv (2514)	2514 (1013/283) 1942-1993
(Dupree et al. 1987)	USA New York, Linde Air	Congo (70% U) uranium ore processing to UF_4, conversion Ni metal to Ni powder and UF_4 to UO_3	Soluble UF_6, insoluble UF_4, U_3O_8, UO_2, UO_3, U dusts	Ni, Cl_2, HF, $PbSO_4$, HNO_3, NOx, SiO_2 not estimated	Potential annual lung dose (Sv) Area air sampling	21.3% ID<10 mSv 40.4% ID[10-100[37.9% ID>100 (995)	The highest cumulative dose ≈ 20 mSv (nd[g])	995 (429/74) 1943-1949
(Ritz 1999b)	USA Ohio, Fernald Feed Materials Production Center	Processing U-ore concentrate and U of low grade enrichment into U metal products	U from depleted to <1% enriched mainly insoluble	Thorium, radium, solvents, cutting fluids not estimated	Annual lung dose (Sv) In vitro (urine) Area air sampling	27.7% ID< 10 mSv 39.2% ID[1-50[24.9% ID[50-100[(4014)	68.9% ID< 10 mSv 22.1% ID[1-50[6.4% ID [50-100[(4014)	4014 (1064/332 / 112 lung cancer deaths) 1951-1990
(Ritz 1999a)	- // -	- // -	- // -	TCE[f], Kerosene Cutting fluids	- // -	-	-	3814 (1045/328) 1951-1989

(McGeoghegan and Binks 2000b)	UK, BNFL Springfields	Processing from U ore concentrate (75%) to UF_4, reduction to metal, UF_6 production, enrichment and U oxide fuel conversion	Soluble and insoluble U compounds not estimated	HNO_3, HF not estimated	Not estimated	-	Mean cumulative dose 20.5 mSv. Median 8.7 mSv (13960)	13960 (3476/971) 1946-1995
(Ritz et al. 2000)	USA California Rocketdyne	U processing, nuclear fuel fabrication, nuclear reactor operation, overhaul modification	^{235}U different degrees of enrichment and mixed fission products	^{90}Sr, ^{137}Cs, Pu, asbestos, hydrazine. Beryllium and solvents not estimated	Annual lung dose (Sv), in vitro (urine, feces) & in vivo monitoring	58.0% ID to lung =0 mSv 30.1% ID[0-5[11.2% ID[5-30[0.7% ID≥30 (2297)	Nd[i] (4563)	2297 (441/134) 1950-1994
(Boice et al. 2006b)	- // -	maintenance, nuclear reactor refuelling, and fuel reprocessing	- // -	Sr, Cs, Pu, Am, Zr, Zn, Th, Po, Ce, Pr, Ca, I, ^{3}H	Cumulative dose (Sv) (ID for 16 organs+ED) In vitro (urine) and in vivo monitoring	Mean lung dose (ID+ED)=19.0 mSv (2232)	Mean ED=13.5mSv (3569)	5801 (1449/447) 1948-1999
(Cragle et al. 1988)	USA South Carolina, Savannah River Plant	Production of nuclear fuels and other materials	U among 'other radionuclides' Natural and enriched U	Fission products, iodine, activation products, transuranics not estimated	Nd[g]	Nd[g] Mean cumulative dose equivalent (ID+ED)=46.75 mSv Median=9 mSv	Nd[g] ED=85% of cumulative dose equivalent	9860 (1091/216) 1952-1980
(McGeoghegan and Binks 2000a)	UK, BNFL Capenhurst,	1946-62: U high enrichment and ^{3}H processing for defen: U enrichment and fuel production	^{235}U different degrees of enrichment not estimated		Not estimated	-	Mean cumulative dose 9.85 mSv. Median 1.7 mSv (3244)	12540 (3841/1124) 1946-1995
(Checkoway et al. 1988)	USA Tennessee, Y-12 nuclear materials plant	UF6 conversion to UF_4, reduction to a metal, casting of the metal, fabrication into weapons. Wet chemistry recycling of U, UF_4 extraction	UF_6, UF_4, U wastes; airborne U dust; insoluble form	Solvents, machine oils, mercury, lead, beryllium not estimated	Dose equivalent to lung (rem), in vitro (urine) and in vivo monitoring	Mean cumulative ID=82.1 mSv Median ID=44.0 mSv (3490)	Mean ED=9.6 mSv Median ED=5.9 mSv (5278)	6781 (862/196) 1947-1979

(Loomis et al. 1996)	- // -	- // -	- // -		Not estimated	-	-	8116 (1861/503) 1947-1990
(Baysson et al. 2000)	France, CEA	Research on metallurgy of U	Natural and enriched U	Th, activation and fission products, 15 chemicals	Annual U monitoring status and duration	Year of monitoring for possible intake (240)	Mean cumulative dose 8.7 mSv (262)	356 (44/22) 1950-1990
(Beral et al. 1988)	UK, AWE	Atomic weapons research and development	U Insoluble forms	^{3}H yearly doses. Year of monitoring for possible Pu, Po, Ac, U intake	Annual unspecified radionuclid monitoring status	Monitoring for possible U intake (3044)	Mean cumulative whole body dose 7.8 mSv (3742)	22552 (3115/865) 1951-1982
(Carpenter et al. 1998)	UK, AEA, AWE, Sellafield	Nuclear and Atomic weapons research and development	U among 'other unspecified radionuclides'	^{3}H, Pu, and other: Po, Ac, U	Annual unspecified radionuclide monitoring status & monitoring duration	Year of monitoring for possible intake (10185)	Mean cumulative whole body dose 56.5 mSv (40761)	10185 (1385/418) 1946-1988
(Beral et al. 1985)	UK, 5 AEA Establishm.	Nuclear research	U among 'other unspecified radionuclides'	Pu, ^{3}H	Annual unspecified radionuclide monitoring status & monitoring duration	Year of monitoring for possible intake (5846)	Mean cumulative whole body dose 32.4 mSv (20382)	39546 (3373/827) 1946-1979
(Fraser et al. 1993)	UK, 5 AEA Establishm.	Nuclear research	U among 'other unspecified radionuclides'	Pu, ^{3}H	Annual unspecified radionuclide monitoring status & monitoring duration	Year of monitoring for possible intake (6412)	Mean cumulative whole body dose 32.6mSv (21145)	39718 (5509/1506) 1946-1986
(Atkinson et al. 2004)	UK, 7 AEA establishm.	Nuclear research	U among 'other unspecified radionuclides'	Pu, ^{3}H	Annual unspecified radionuclide monitoring status	Monitoring for possible intake of unspecified radionuclide (Nd)	Mean cumulative whole body dose 18.8 mSv (26395)	51367 (10249/1506) 1946-1997

[a] Uranium [b] Internal radiation exposure [c] External radiation exposure [d] External radiation dose [e] Internal radiation dose [f] Trichloroethylene [g] Not determined

Disease outcomes

All studies reported results of mortality analyses (Standardized Mortality Ratio and its 95% confidence interval, SMR [95%CI]); four of them (Carpenter et al., 1998; McGeoghegan et al., 2000a; McGeoghegan et al., 2000b; Pinkerton et al., 2004; Ruttenber et al., 1984) also reported analyses of cancer incidence. With one exception (Dupree et al., 1987), the mortality from all causes and all cancers was not greater than expected when compared to the general population. The SMRs were increased for some site-specific cancers. Figure 1 presents SMRs and 95% confidence intervals for selected cancer sites.

Respiratory system.

An increase in mortality from *trachea, bronchus and lung cancer* (ICD-9 162) was reported among uranium milling (Pinkerton et al., 2004) and processing workers (Checkoway et al., 1988; Loomis et al., 1996) (Fig. 1). Among a cohort of millers (Pinkerton et al., 2004), 78 deaths due to lung cancer were observed. Compared to the US rates since 1940, the SMR was 1.13, 95%CI [0.89-1.41]. This increase was significant and greater when compared to the state rates (Colorado, Arizona, New Mexico and Utah) (SMR=1.51 95%CI [1.19-1.59], n=75). The increase was significant among men who began work before 1955, when exposures to uranium, silica and vanadium were presumed to be high. The role of other chemical exposures and of tobacco was not assessed as data were lacking. Hence this study is rather inconclusive with respect to the association between lung cancer mortality and internal exposure to uranium during milling.

The study of French uranium metallurgy researchers (Baysson et al., 2000) computed the SMR for all respiratory cancers combined (ICD9 160-164) (SMR=1.07 90%CI [0.56-1.87], n=9) rather than only lung cancer. The dose-response relationship between exposure to uranium radionuclides was estimated only for all cancer mortality (Table 2). At Rocketdyne dedicated to fabricating nuclear fuel, disassembling and decontaminating reactor facilities, decladding spent nuclear fuel, and storing nuclear materials, lung cancer risk was not increased among workers included in the study by Ritz, et al. (SMR=0.81 [0.59-1.08], n=46) (Ritz et al., 2000), nor by (Boice et al., 2006c) (SMR=0.89 [0.76-1.05], n=151). Neither study found evidence of a positive relationship between the internal exposure and lung cancer mortality.

Article 1-Table 2. Cohort studies investigated the relationship between cancer mortality and internal exposure to uranium

Reference	Country Site Period	Nb of workers (Nb of deaths/ Nb of cancer) Study period	Nb of worker with IE[a]/EE[b]	Examine of relation			
				Type of analysis	Cancer site	Main result *Remarks*	trend *p*
(Ritz 1999)	USA Ohio Fernald 1951-1990	4014 (1064/332: 112 lung cancer deaths) 1951-1990	4014 (4014/ 4014)	Conditional logistic regression Adjustment for age at failure, time since 1st monitoring, pay type, ED[f]	Respiratory tract	No dose-response effect *NS[c] increase of RR[d] for ID[e] ≥ 200 mSv*	-
					Upper gastrointestinal tract	No dose-response effect *NS increase of RR for ID [10-100] mSv*	-
					Lower gastrointestinal	No dose-response effect	-
					Bladder and kidney	No dose-response effect *NS increase of RR for ID ≥ 50 mSv*	-
					Hemato/ lymphatic	No dose-response effect	-
(Ritz et al. 2000)	USA Rocketdyne 1950-1994	2297 (441/134) 1950-1994	2297 (2297/ 2297)	Conditional logistic regression and trend test Adjustment for age at failure, time since 1st monitoring, pay type, ED[f]	All	Non significant dose-response trend *NS increase of RR for ID ≥ 30 mSv*	0.087
					Hemato/ lymphatic	Significant dose-response trend *S[g] increase of RR for ID ≥ 30 mSv*	0.0001
					Lung	No effect	0.2
					Upper aerodigestive tract	Significant dose-response trend	0.0001
					Bladder and kidney	No dose-response effect	0.43
					Prostate	No dose-response effect	0.65
(Boice et al. 2006)	USA Rocketdyne 1948-1999	5801 (1449/447) 1948-1999	5801 (2232/ 3569)	Cox regression and trend test Adjustments for year of birth, year of hire, duration of employment, gender, pay type	All except leukemia	No dose-response effect *NS increase of RR for dose>100mSv*	0.45
					Stomach	No dose-response effect *NS increase of RR for dose>10mSv*	0.2
					Colorectal	No dose-response effect	0.2
					Pancreas	No dose-response effect *NS increase of RR for dose [10-50[mSv*	0.29
					Lung	No dose-response effect	0.3
					Kidney	No dose-response effect *NS increase of RR for dose ≥ 200 mSv*	0.11
					Prostate	No dose-response effect *NS increase of RR for dose>50mSv*	0.40
					Bladder	No dose-response effect	0.13

					Brain and CNS SNC	No dose-response effect	0.44
					All hemato/ lymphatic	No dose-response effect *S increase of RR for dose [5-10[mSv,* *NS increase of RR for dose >10 mSv*	0.10
					All lymphoma	No dose-response effect *S increase of RR for dose [5-10[mSv,*	0.30
					Leukemia except CLL	Non significant dose-response trend *NS increase of RR for all dose categ.*	0.18
					Chronic lymphocytic leukemia	Non significant dose-response trend *NS increase of RR for all dose categ.*	0.21
(Checkoway et al. 1988)	USA Oak Ridge Y-12 1947-1979	6781 (862/196) 1947-1979	6781 (3490/ 5278)	Poisson regression Adjustment for age, calendar year, follow-up duration	Lung	Not monotonically increase of RR with IE in 0 year lag model	-
					Brain and CNS	No dose-response effect	-
(Baysson et al. 2000)	France, CEA 1950-1990	356 (44/22) 1950-1990	356 (44/22)	Poisson regression and trend test	All	Significant dose-response trend *NS increase of RR* *ERR=0.11, p=0.07*	0.05
(Carpenter et al. 1998)	UK, AEA, AWE, Sellafield 1946-1988	10185 (1385/418) 1946-1988	10185 (10185/ 10185)	Poisson regression Comparison to not monitored workers. Adj. for age, sex, calendar period, SES, establishment	All	No dose-response effect *S increase of RR for pre-1960 calendar period and age at death > 45 years*	0.84
					Lung	No dose-response effect *S increase of RR for 1960-69 calendar period and age at death > 45 years*	0.99
					Prostate	No dose-response effect *S increase of RR for pre-1960 calendar period and age at death < 35years*	0.96

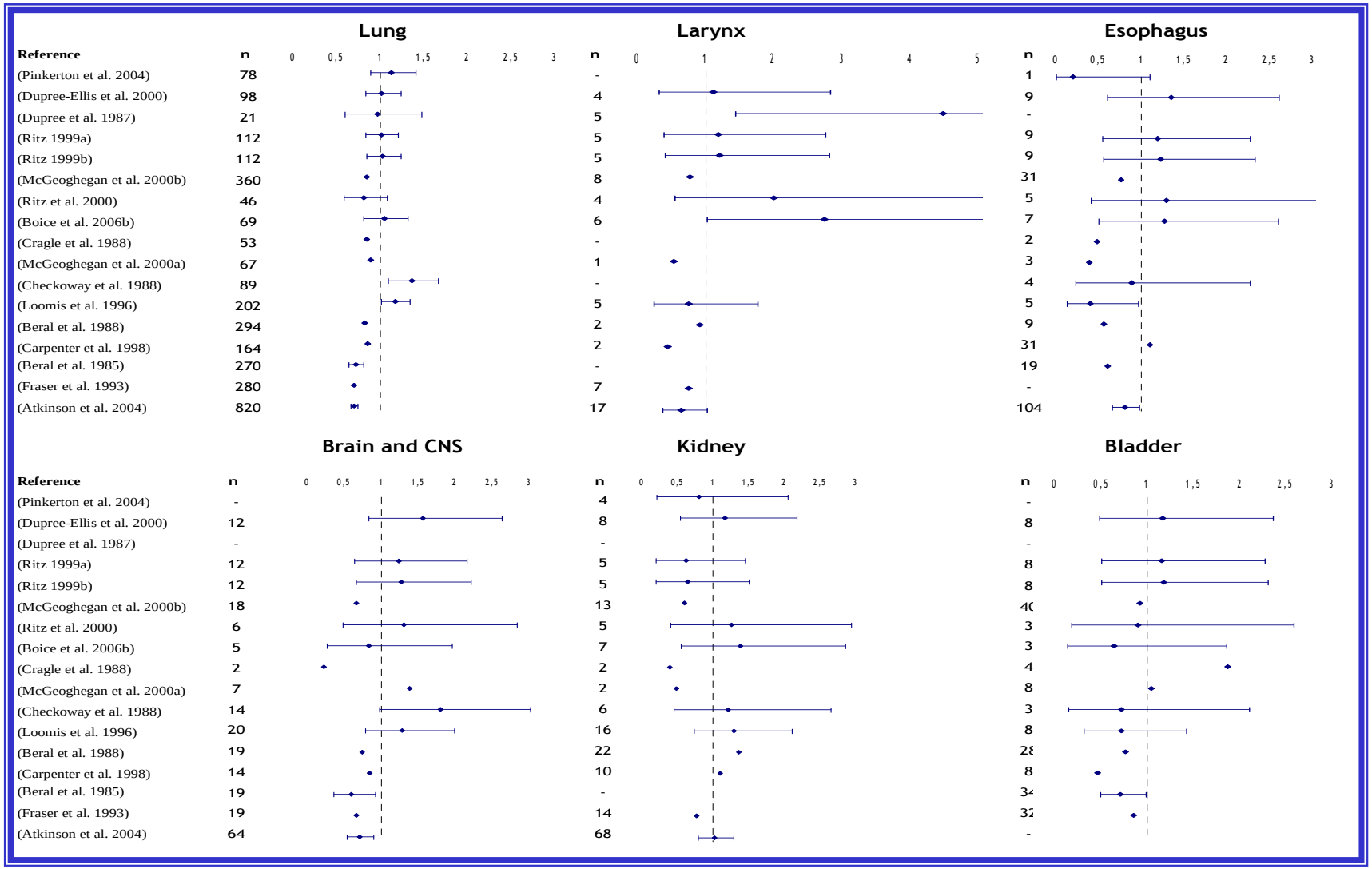
[a] Internal radiation exposure, [b] External radiation exposure, [c] Statistically non-significant, [d] Relative Risk, [e] Internal radiation dose, [f] External radiation dose, [g] Statistically significant.

Analyses by Ritz et al. were restricted to 2297 workers involved in nuclear fuel assembly and disassembly operations who were monitored for internal radionuclide exposure. More than 95% of the estimated internal cumulative dose to the lung was from uranium and mixed-fission products. Compared to 0 mSv dose category, lung cancer risk was not increased in any internal dose categories (>0-4.9, 5-29.9, +30 mSv), and no trend was observed in 0, 2 or 10 year lag analysis. The study (Boice et al., 2006c) using different inclusion criteria and exposure assessment approach provided similar results. Dose response analyses were based on cumulative organ doses derived from external (photon and neutron) and internal radiation monitoring data. Annual internal doses from 14 different radionuclides were estimated for 2232 workers monitored for internal radiation exposure (Boice et al., 2006c). Among workers with internal radiation exposure, 69 deaths from lung cancer were observed (SMR=1.05 95% CI [0.81-1.32]). No trend was observed between cumulative dose and lung cancer mortality. Risk of lung cancer was increased 52% (95% CI [0.57- 4.05], n=28) in 10-49.9 mSv cumulative dose category, decreased (RR=0.73 [0.09-5.94]), n=5) in category 50-99.9 mSv, and not observed (0 deaths) in cumulative doses more than 100 mSv (Boice et al., 2006c). Since internal doses were estimated from intake of 14 different radionuclides, the role of the internal exposure to uranium was not elucidated in this study.

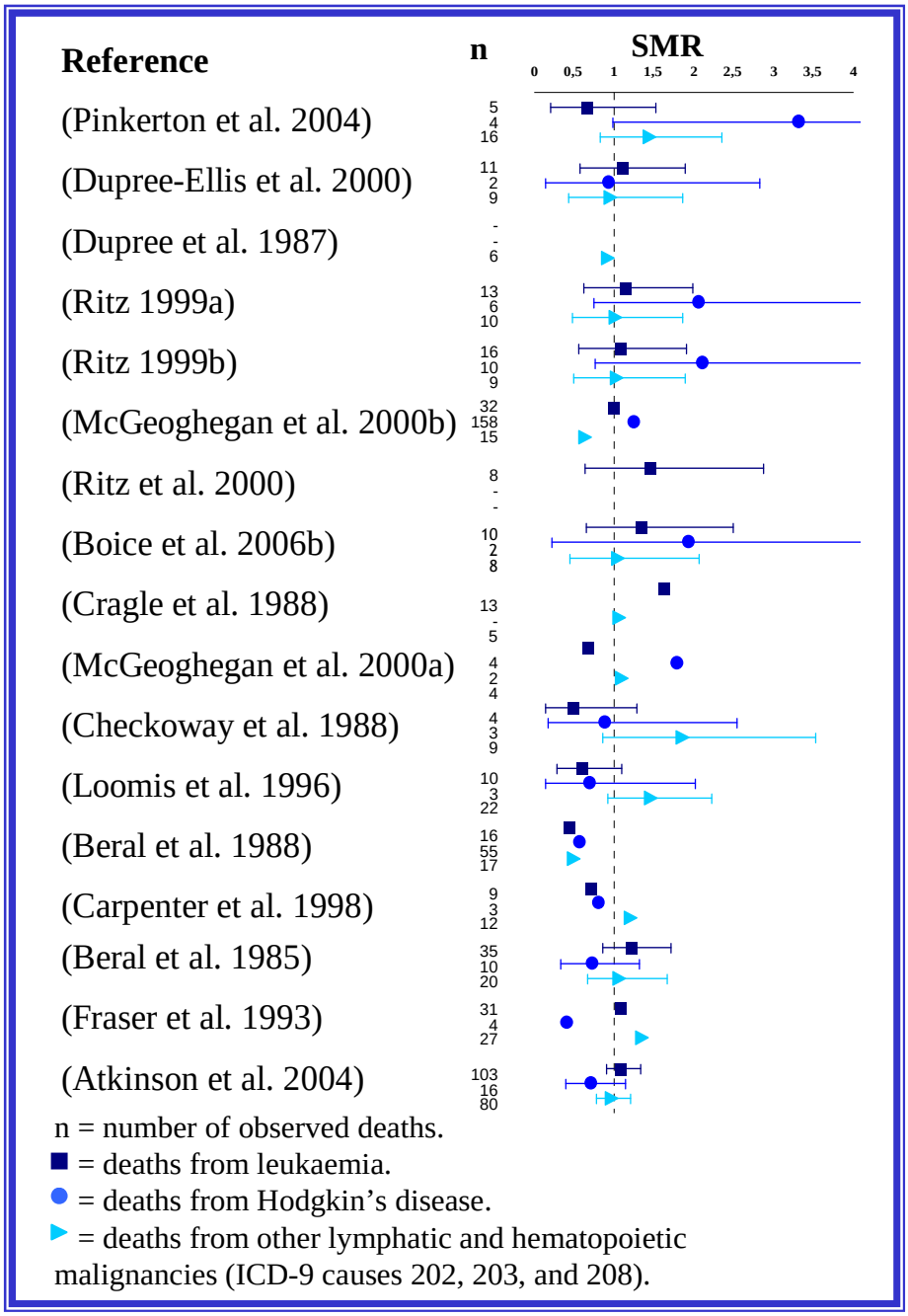
Among workers at the Y-12 facility in Tennessee where uranium was processed into UF_4 and uranium metal for weapons, a significant excess of lung cancer risk was observed first, by (Checkoway et al., 1988) (SMR=1.36 [1.09-1.67], n=89) and later, by (Loomis et al., 1996) (SMR=1.17 [1.01-1.34], n=202). In both studies, it was exclusively among men hired before 1955 during intensive weapons production. Checkoway, et al. (1988) performed dose response analyses for both external and internal radiation. In the model with 0 year lag, the trend with cumulative lung dose did not increase monotonically. The RR was 1.52 ([0.53-4.38], n=11) for internal doses ≥ 10 to 49 mSv, 2.48 ([0.87-7.08], n=12) for doses > 50 to 99 mSv, and 1.87 ([0.68-5.20], n=17) for doses ≥ 100 mSv compared to the referent (< 10mSv). In 10 year lag model, the dose-response trend was considerably reduced. The authors concluded that there was no indication of a positive dose-response relation with internal exposure to uranium.

A nested case control study of a cohort of Y-12 workers was recently performed by (Richardson et al., 2006) and confirmed the preceding conclusion. The cohort included 3,864 white male workers who were hired at the Y-12 after 1946, and had no indication of employment at any other Department of Energy nuclear facility. The association between external and internal radiation dose and lung cancer mortality was examined (table 3).

Article 1-Figure 1. Standardized Mortality Ratios (SMRs) and associated 95% confidence intervals for the selected cancer sites in nuclear workers with potential of occupational exposure to uranium: results from cohort studies.



Article 1-Figure 2. Standardized Mortality Ratios (SMR) and associated 95% confidence intervals for cancers of the lymphatic and haematopoietic tissue: results from cohort studies of nuclear workers with potential of occupational exposure to uranium.



Mean cumulative internal radiation dose was 44.7 mSv. Although the risk was increased in all categories of cumulative internal dose (10-49.9, 50-99.9, ≥ 100 mSv) compared to the (< 10 mSv) reference category, no trend was observed. Logistic regression analysis

showed a negative dose-response relationship between internal dose and lung cancer mortality. Negative associations were also observed between internal dose and time since exposure and age at exposure.

A case-control study by (Dupree et al., 1995) examined the relation between lung cancer risk and uranium dust exposure in four uranium processing facilities: Tennessee Eastman Corporation (TEC), Y-12 plant, Mallincrodt Chemical Works' Uranium Division (MCW) and Fernald Feed Materials Production Center (FFMPC). Odds ratios (OR) for lung cancer mortality for seven cumulative internal dose groups did not show increasing risk with increasing exposure. The OR was increased only for workers exposed to 25 cGy and higher but not significantly (2.05 [0.20-20.0], n=2). Analyses for cumulative external dose, exposure to thorium, radium, and radon did not reveal any consistent association between exposure and increased risk, nor did dichotomising workers by facility. (Ritz, 1999b) estimated the effect of internal radiation on the respiratory cancer mortality in an update of the FFMPC cohort. Respiratory cancer risk was increased only among workers with internal dose exceeding 200 mSv, compared to those exposed to less than 10 mSv. Lagging the dose 15 years increased the risk (RR=1.92 [0.53-6.96]) compared to no lag (RR=1.18 [0.32-4.41]) but was based on three lung cancer cases. In summary, the evidence currently available appears to support an absence of positive association between the internal exposure to uranium compounds and mortality from lung cancer.

Results available for *laryngeal cancer* are more definitive. Among MCW workers involved in processing uranium ore to UF_4 and UO_3, mortality from laryngeal cancer was significantly increased compared to the US and two counties surrounding the plant (4.47 [1.44-10.43] and 3.57 [1.21-8.63], n=5) (Dupree et al., 1987). These deaths occurred in the sixth decade of life and 14-25 years after their first hire. Three men worked during the period when exposure to internal radiation and some chemicals were likely high, although these exposures were not estimated. Moreover elevated alcohol and tobacco consumption was reported based on the workers' occupational medical records. Therefore we can not attribute the excess in laryngeal cancer to the uranium internal exposure. Among workers monitored for radiation exposure (X and gamma rays, neutrons, and beta particles) at the UK Atomic Weapons Establishment, mortality from laryngeal cancer was also increased compared to national rates but not different compared to mortality of unmonitored workers (RR=0.91 [0.21-3.96]) (Beral et al., 1988). The authors did not report if workers actually received any internal exposure.

Article 1-Table 3. Case-control studies in workers with internal exposure to uranium

Reference	Country, Site Period	Pathology Case/Control number	Matching criteria	Method of internal exposure measure (unite)	Type of analysis	Results *Remarks*
(Carpenter et al. 1987)	USA, Y-12 and ORNL[a] 1943-1979	CNS[b] cancers 89/356 IE[c]: 47/120	Sex, race, cohort, year of birth, year of hire	Annual lung dose (rem) Pre-1947 air monitoring, in vitro and in vivo	Matched conditional logistic regression. Dose response trend test	No dose-response effect p for trend = 0.87 *NS[d] increase for cumulative lung dose ≥ 150 mSv OR[e]=2.8 (0.7-11.9)*
(Carpenter et al. 1988)	USA, Y-12 and ORNL 1943-1979	CNS cancers 89/356	Sex, race, cohort, year of birth, year of hire	4 categories score of exposure to Uranyl Nitrate and uranium compounds. Job-exposure matrix based on air monitoring, in vitro results	Matched conditional logistic regression. Potential confounders SES[f]	No dose-response effect
(Dupree et al. 1995)	USA, Y-12, TEC[g], FMPC[h], MCW[i] 1942-1983	Lung cancer 787/787	Sex, race, birth & hire date within 3 years, facility	Annual lung dose (Gy). Y-12: in vitro and in vivo monitoring. Others: air monitoring → annual lung integrated activity	Matched conditional logistic regression with 10 year lag Potential confounders smoking status and pay code	No dose-response effect *NS increase of RR[j] for highest ID[k] group and for cases hired at age ≥ 45 years*
(Richardson and Wing 2006)	USA, Y-12 1947-1990	Lung cancer 111/111	Sex, race, birth & hire date within 5 years, attained age, length of employment SES	Annual lung dose (Sv). In vitro and in vivo monitoring.	Matched conditional logistic regression. Stratified logistic regression model and likelihood ratio test adjusted for external doses	No dose-response trend *NS increase of RR for ID >10 mSv*
(Rooney et al. 1993)	UK, 5 AEA[l] establishments 1946-1986	Prostate cancer 136/404	Year & age at starting work, last place of work, monitored status	4 categories score of exposure using the job-exposure matrix	Matched conditional logistic regression. Trend test	No dose-response effect Chi 2 for trend = 0.68

[a] Oak Rige National Laboratory, [b] Central Nervous System, [c] Internal radiation exposure, [d] Statistically non-significant, [e] Odd Ratio, [f] Socioeconomic status, [g] Tennessee Eastman Corporation, [h] Fernald Feed Materials Production Center, [i] Mallinckrodt Chemical Works' Uranium Division, [j] Relative Risk, [k] Internal radiation dose, [l] Atomic Energy Authority

Among workers at Rocketdyne, (Ritz et al., 2000) found 4 deaths due to cancer of the larynx (SMR=1.99 [0.54-5.11]). Internal comparisons of monitored workers with a cumulative dose > 30 mSv with those who received 0 mSv produced a rate ratio for upper aerodigestive cancers of 57.2 [8.17-401] based on 2 deaths with a positive dose-response relationship (table 2). In analysis by (Boice et al., 2006a) the laryngeal cancer SMR was 1.63 [0.75-3.09] based on 9 deaths. For the subset of 2,232 workers who were monitored for internal radiation, the laryngeal cancer increase was of borderline significance (2.74 [1.01-5.96], n=6). Boice et al. did not perform a dose-response analysis for either laryngeal cancer or upper aerodigestive cancers. Although the evidence to support a dose-response relationship is limited to one study, the results of the four studies suggest an increased risk of laryngeal cancer with exposure to internal radiation.

Excess mortality from *pleural cancer* was noted (SMR=4.96, p=0.009, n=5) among radiation workers at Capenhurst where uranium was enriched for fuel production and defense purposes (McGeoghegan et al., 2000b). All observed cases were mesotheliomas. Similar results were observed within the UK nuclear industry dedicated to research and development of nuclear energy and atomic weapons (Carpenter et al., 1994; Carpenter et al., 1998). Exposure to asbestos was strongly related to risk of mesothelioma (McGeoghegan et al., 2000b) with no association between pleural cancer and internal radiation exposure found.

Lymphatic and haematopoietic tissue. Figure 2 summarizes the study results for leukaemia, Hodgkin's disease and other lymphatic and haematopoietic tissue cancer.
Among millers (Pinkerton et al., 2004), a non-significant increase in mortality from lymphatic and haematopoietic malignancies other then leukaemia was observed (1.44 [0.83-2.35], n=16) compared to the US 1940-1998 mortality rates. This excess was due to mortality from lymphosarcoma and reticulosarcoma (1.74 [0.48-4.46], n=4) and Hodgkin's disease (3.30 [0.90-8.43], n=4). Compared to the US 1960-1998 rates, mortality from non-Hodgkin's lymphoma (1.25 [0.54-2.46], n=8) and Hodgkin's disease (4.01 [1.09-10.25], n=4) were also elevated. The excess in mortality from Hodgkin's disease was confined to workers whose first employment was at least 20 years earlier. However, an association between these outcomes and exposure to uranium cannot be evaluated since the exposure was not assessed.

Among uranium processing workers, an increase in mortality from lymphatic and haematopoietic malignancies was reported in all cohorts except the Linde cohort

(Dupree et al., 1987). Among MCW employees (Dupree-Ellis et al., 2000), increases in SMRs for multiple myeloma (ICD-8 203; 1.30 [0.42-3.03], n=5) and leukaemia (1.11 [0.57-1.89], n=11) were observed compared to the US male population. At FFMPC (Ritz, 1999b), an increased SMR for lymphopoietic cancer was of borderline significance (1.29 [0.91-1.77], n=38) with the greatest SMRs reported for Hodgkin's disease (2.04 [0.74-4.43], n=6) and lymphosarcoma and reticulosarcoma (1.67 [0.72-3.29], n=8). Although no dose-response relationship was found between internal radiation and lymphatic and hematopoietic malignancies protracted exposure (> 5 years) increased risk of lymphatic and haematopoietic cancer (RR=1.85 [0.87-3.95], n=15) after adjustment for trichloroethylene (TCE) exposure. At Y-12, (Checkoway et al., 1988) reported an increased SMR for other lymphatic cancers (ICD-8 202, 203, 208; 1.86 [0.85-3.53], n=9) compared to the US white males, and for multiple myeloma (ICD-8 203; 1.43 [0.39-3.66], n=4), compared to Tennessee white males. (Loomis et al., 1996) confirmed these findings among Y-12 white males for the period 1947-90 (1.46 [0.92-2.22], n=22). Neither (Checkoway et al., 1988) or (Loomis et al., 1996) addressed the dose-response relationship between internal radiation exposure and multiple myeloma or hemato-lymphopoietic malignancies.

Among employees of the British Nuclear Fuels Limited (BNFL) Springfield site (McGeoghegan et al., 2000a), Hodgkin's disease mortality was increased compared to the mortality of the population of England and Wales (SMR=1.25, 12 deaths) and the surrounding area of Lancashire (SMR=1.57) for the period 1979-92. Increased morbidity from Hodgkin's disease was also noted (SRR=1.22, n=12). While workers for whom external whole body radiation data were available experienced higher morbidity from Hodgkin's disease than workers without such data (SRR=1.39, n=10), internal exposure to uranium was not specifically addressed in this study. Among nuclear fuel fabrication and reprocessing workers, an excess of leukaemia was also observed. At Rocketdyne, (Ritz et al., 2000) reported a leukaemia SMR of 1.46 ([0.63-2.88], n=8) although mortality from all lymphatic and haematopoietic cancer was comparable with the US population (SMR=0.83 [0.43-1.45], n=12). Internal comparison of workers with an internal radiation cumulative dose > 30 mSv to those with 0 mSv produced a rate ratio of 44.6 [5.64-353] based on 3 cases of lymphatic and haematopoietic cancer and a statistically significant positive dose-response trend. In the analysis (Boice et al., 2006a), the number of observed deaths from leukaemia was greater (n=25) but the SMR was slightly less than in the previous study (1.33 [0.86-1.97]). The SMR for chronic lymphocytic leukaemia, (CLL, ICD-9 204.1; 2.04 [0.82-4.21], n=7) was higher then for other leukemia (1.16 [0.69-1.84], n=18), especially among workers monitored for internal radiation (3.03 [0.83-7.76],

n=4). The SMR for Hodgkin's disease was also increased (1.99 [0.65-4.63], n=5). In the dose-response analysis, a monotonic association between cumulative radiation exposure and mortality from lymphatic and haematopoietic malignancy was observed. However organ-specific radiation doses used in dose – response analyses included external radiation dose, known to be carcinogenic for the lymphatic and haematopoietic malignancy. Hence this study could not confirm a positive relation of the internal exposure and lymphatic and haematopoietic cancer.

Among Savannah River Plant (SRP) hourly workers, leukaemia mortality (SMR=1.63, n=13) was elevated compared to the US population, though not significantly (Cragle et al., 1988). An increase in leukaemia mortality was significant among workers who had been hired before 1955 and worked between 5 and 15 years (2.75 [1.01-5.99], n=6). While a dose-response analysis was not done, internal radiation doses were assessed for all 14 leukaemia cases. Six cases had some internal radiation exposure while employed at the SRP, including exposure to natural uranium, fission products, plutonium and enriched uranium; but none exceeded the current occupational radiation limit. The mean cumulative dose equivalent was 46.75 mSv. Capenhurst workers involved in uranium enrichment, uranium metal processing, and weapons production had a significant deficit of mortality from all leukaemia excluding CLL (McGeoghegan et al., 2000b). However, Hodgkin's disease mortality was higher than expected (SMR=126, n=9). In the UK Atomic Energy Authority (AEA) study by (Beral et al., 1985), mortality from all lymphatic and haematopoietic malignancies was increased among women who were not monitored for radiation exposure (SMR=136, n=15). This increase was mainly due to deaths from Hodgkin's disease (SMR=177, n=3) and leukaemia (SMR=160, n=7). Non-Hodgkin's lymphoma mortality was slightly increased among men monitored for radiation exposure (SMR=121, n=12). Information on radiation exposure was based on personal radiation records and included only estimated whole body radiation doses. Evaluation of internal exposure was limited to noting years in which workers were monitored for possible radionuclide contamination including uranium isotopes. The leukaemia SMR increased with employment duration in employees monitored for radiation exposure, whereas the trend was in the opposite direction in those not monitored. Workers who were not monitored for radiation exposure and stayed with UKAEA for less than two years had a mortality excess from leukaemia (SMR=234 [121-409]). In an updated analysis by (Atkinson et al., 2004), an increase in Hodgkin's disease mortality (SMR=187 [75-385], n=7) was observed in women. An increase in leukaemia mortality was also observed in women (SMR=121 [076-183], n=22) and all workers combined (SMR=110 [89-133], n=103). The increase in leukaemia (SMR=118 [090-151], n=62) and non-Hodgkin's lymphoma

(SMR=112 [084-146], n=53) mortality was confined to workers monitored for external radiation exposure. No excess was found among workers monitored for internal radiation exposure. Internal radiation exposure was not addressed quantitatively. (Baysson et al., 2000) found a significant excess of multiple myeloma (SMR=838, 90%CI [144-2620]) among research workers but the excess was based on two deaths, insufficient for a separate dose response analysis. In summary, despite numerous studies that reported an increase in mortality from hemato- and lymphopoietic malignancies, only three studies estimated the effects of internal radiation exposure from uranium (Boice et al., 2006a; Ritz, 1999b; Ritz et al., 2000), and only Ritz et al. (Ritz et al., 2000) found a significantly positive association.

Digestive system.

Generally, mortality due to digestive system cancers was lower than expected compared to the national population. Nonsignificant increases was observed among uranium processing workers involved in the conversion of uranium (Dupree et al., 1987) (SMR=131 [86-190], n=27) and the production of uranium metal (Ritz, 1999a; Ritz, 1999b) (SMR=116 [93-143], n=87). Mortality from some site-specific digestive cancer was increased but never significantly.

For *esophageal cancer*, a nonsignificant 30% mortality increase was reported among uranium processing workers (Fig. 1) (Dupree-Ellis et al., 2000; Dupree et al., 1987; McGeoghegan et al., 2000b) without addressing the role of internal exposure to uranium radionuclides. Among workers who were monitored for internal radiation at Rocketdyne mortality was also increased (Boice et al., 2006a; Ritz et al., 2000). In dose-response analyses of internal radiation exposure (Ritz et al., 2000) found a significant positive association for cancer of the upper aerodigestive tract (see results for *laryngeal cancer*) which included esophagus and stomach cancer. (Boice et al., 2006a) did not estimate the effect of cumulative radiation exposure on esophagus cancer mortality.

An increased SMR for *stomach cancer* mortality was observed among uranium conversion (Dupree et al., 1987) (165 [66-339], n=7), and uranium metal production workers (Ritz, 1999b) (134 [75-221], n=15). The risk of stomach cancer was higher among uranium metal production workers exposed to trichloroethylene (TCE) for at least two years (RR=2.21 [0.91-5.30], n=15) (Ritz, 1999a). (Boice et al., 2006a) also found an increased SMR for stomach cancer among workers with internal radiation dose (170 [88-297], n=12), but the dose-response analysis lagging cumulative radiation dose 10 years did not show a significant trend.

Colorectal cancer mortality was elevated among uranium conversion workers (Dupree-Ellis et al., 2000) (rectum cancer SMR=148, n=9; colon cancer SMR=111, n=27) and fuel processing workers (McGeoghegan et al., 2000a) (SMR=118, n=14), (Boice et al., 2006a)(135 [89-197], n=26). Among nuclear research workers mortality from cancer of the *small intestine* was slightly increased among radiation workers (SMR=143, n=3) (Fraser et al., 1993) and among non-radiation workers (SMR=119, n=24) (Beral et al., 1985). This excess was significant in workers with a duration of employment from 2 to 10 years (SMR=174, n=21) (Beral et al., 1985). Ritz (Ritz, 1999b) found no effect of cumulative internal exposure to uranium compounds on the lower gastrointestinal tract cancers (35 cases). Boice et al. (Boice et al., 2006c) noted a nonsignificant decreasing trend between cumulative radiation exposure and mortality from colorectal cancer.

Mortality due to *liver cancer* was low in comparison with the national mortality rates except for two cohorts of workers (Ritz, 1999b) and (McGeoghegan et al., 2000a). The SMR for the FFMPC workers was 130 ([70-320], n=8) and the Springfield workers was 118 (22 deaths, all radiation workers). The risk of liver cancer death increased in FFMPC workers with light exposure to kerosene and moderate exposure to TCE. Lagging exposure by 15 years, the risk was significant but based on only 1 death (Ritz, 1999b). The relationship of internal exposure to uranium compounds and liver cancer mortality was not investigated.

Pancreatic cancer mortality was increased at least 20% above US male mortality in two cohorts of workers involved in uranium conversion (Dupree-Ellis et al., 2000; Ritz, 1999b). At Y-12 plant dedicated to uranium conversion and recycling, the SMR was even greater (135 [94-190], n=34) (Loomis et al., 1996).

Urinary system.

Among uranium millers, mortality from *kidney* cancer was lower than in US population (SMR=81 [22-206], n=4) (Pinkerton et al., 2004). Looking at uranium conversion, a nonsignificant increase in kidney cancer mortality was observed only at the MCW facility (1.17 [0.54-2.18], n=8) (Dupree-Ellis et al., 2000). Dose-response analyses using dose equivalent from beta and gamma radiation produced a positive association for kidney cancer. Potentially high external radiation exposure occurred during pitchblende processing operations which were done manually. Although internal radiation or chemical exposures were not considered in the analysis, internal radiation exposure or chemical toxicity from high uranium and silica dust concentrations were also high during pitchblende processing. Seven workers who died from kidney cancer worked in the

pitchblende processing. Similarly, a nonsignificant increase in kidney cancer mortality was reported for the Rocketdyne fuel fabrication and reprocessing workers (Boice et al., 2006a; Ritz et al., 2000). In the cohort by (Boice et al., 2006a) a nonsignificant increasing trend was reported between kidney cancer mortality and cumulative radiation dose. Looking at the production of fuel and other nuclear materials for defense purposes, kidney cancer mortality was increased at two facilities: Y-12 (Checkoway et al., 1988; Loomis et al., 1996) and the Capenhurst site (McGeoghegan et al., 2000b). But at Capenhurst the increase was limited to non-radiation workers. Nuclear research workers at UKAWE (Beral et al., 1988; Carpenter et al., 1998) also experienced elevated mortality from kidney cancer. However, none of these studies included an investigation of the relation with internal exposure to uranium.

An increase in *bladder cancer* mortality was confined to two cohorts: uranium conversion workers at the MCW (Dupree-Ellis et al., 2000) and metal production workers at the FFMPC (Ritz, 1999b). Bladder cancer risk was significantly associated with a heavy exposure to cutting fluids used during uranium metal production (Ritz, 1999a). No association with internal exposure to uranium compounds was observed with either 0 year lag or 10 year lag (Ritz, 1999b).

Other sites.

Bone cancer cases were not observed among uranium milling or processing workers except for one case found among the MCW workers (SMR=120 [7-526]) (Dupree-Ellis et al., 2000). Among workers involved in the production of fuel and other nuclear materials, mortality from bone cancer was less than the national population with only 1 or 2 deaths observed (McGeoghegan et al., 2000a), (Cragle et al., 1988; Loomis et al., 1996; McGeoghegan et al., 2000b). An identical pattern was observed among nuclear research workers (Beral et al., 1985; Beral et al., 1988; Carpenter et al., 1998; Fraser et al., 1993).

Brain and central nervous system (CNS) cancer mortality was of borderline excess in the Y-12 cohort (SMR=180, n=14) (Checkoway et al., 1988). However, this finding was not confirmed in a subsequent analysis (Loomis et al., 1996) (SMR=129 [79-200], n=20) (Fig. 1). When Checkoway et al. investigated brain and CNS cancer mortality with respect to internal radiation exposure using cumulated lung dose equivalent, no dose-response trends were found. At Rocketdyne, mortality from brain cancer was lower in (Boice et al., 2006c) study (SMR=84) than in (Ritz et al., 2000) study (SMR=131). Brain cancer mortality at the FFMPC was nonsignificantly increased among workers with moderate

exposure to cutting fluids (Ritz, 1999a). Carpenter, et al. (Carpenter et al., 1987b) (Table 3) investigated the possible association between brain and CNS cancers and exposure to external and internal radiation among Y-12 workers. Like (Checkoway et al., 1988), instead of the brain dose, annual lung dose was a surrogate for brain dose for 47 cases and 120 matched controls. Air monitoring samples were used to estimate dose from 1943 and 1947 when uranium was enriched to a high degree, and urinalyses and whole-body counts were used after 1947. Odds ratios (OR) were elevated for categories of cumulative lung dose ≥ 150 to 290 mSv (2.8 [0.7-11.9], 5 cases/6 controls), ≥ 300 to 450 mSv (2.7 [0.8-9.3], 5/6) and the highest (>150 mSv) average annual lung dose category (1.7 [0.7-4.2], 16/33). No dose-response trend was observed after adjustment for possible confounding (26 different chemicals, socioeconomic status, duration of employment), and 5 or 10 year lagging.

Prostate cancer mortality was increased in almost all portions of nuclear cycle except for fuel fabrication (McGeoghegan et al., 2000a) and reprocessing activities (Boice et al., 2006a; Ritz et al., 2000). However, there is no evidence of a relation between uranium radionuclide intake and prostate cancer mortality because the exposure to uranium was insufficiently estimated. Excess in prostate cancer mortality was significant in UKAEA workers monitored for contamination by tritium and other unspecified radionuclides (containing uranium) (Beral et al., 1985). However, exposure to internal radiation was not estimated quantitatively. In the most recent study (Atkinson et al., 2004), the association of prostate cancer with radiation exposure in workers monitored for internal contamination was much less strong (p=0.06), and the trend was confined to the period 1946-79. In the combined analysis of three UK nuclear industry workforces (Carpenter et al., 1998) internal radiation dose was not estimated. Mortality from prostate cancer was elevated in workers monitored for exposure to radionuclides compared with the population of England and Wales (SMR=153, p≤0.05) and with an internal comparison (RR=1.65 [1.03-2.65]). The risk was significantly higher among workers first monitored before age 35 years and before 1960.

Rooney et al. (Rooney et al., 1993) investigated the relation between prostate cancer and occupational exposure in UKAEA employees. A total of 404 controls were matched to 136 cases diagnosed between 1946 and 1986. Among the 29 assessed radionuclides were ^{238}U, ^{235}U, and ^{233}U. Looking at uranium radionuclide intake, only 3 cases and 12 controls were contaminated and no effect on prostate cancer mortality was observed. Among uranium processing workers, an increase in prostate cancer mortality was often observed but never significant (SMR=115 [74-170], n=32) (Dupree-Ellis et al., 2000),

(SMR=144 [93-212], n=25) (Ritz, 1999b), (SMR=131 [91-181], n=36) (Loomis et al., 1996), and (SMR=135, n=5) (Cragle et al., 1988).

Female reproductive cancer mortality results are limited and must be interpreted with caution because few studies included female workers. With quantitative data on internal exposure to uranium compounds unavailable for most studies, risk analyses were limited to internal comparisons between radiation or workers monitored for radionuclide exposure and non-radiation workers. Increased uterine and ovarian cancer mortality was reported for female radiation workers in UKAEA nuclear research activities (SMR=189, n=9) (Beral et al., 1985). Uterine cancer risk was in excess among UKAEA women monitored for radionuclides in the (Fraser et al., 1993) (RR=17.99 [2.14-290.14], n=2) and confirmed (Atkinson et al., 2004) (RR=4.79 [1.28-12.25], n=4). In the study of 3 UK nuclear facilities (Carpenter et al., 1998), uterine cancer mortality was elevated in women monitored for radionuclide exposure compared with the England and Wales populations (SMR=432, n=3) and with workers not monitored for internal exposure (RR=7.28 [1.10-47.81]). In contrast, a significant excess of uterine cancer mortality was found among women not exposed to ionizing radiation (SMR=1.96, n=13) at the Springfield facility compared with the England and Wales population (McGeoghegan et al., 2000a).

Discussion

Completeness of bibliographical research

From 23 studies identified as relevant for this review of cancer mortality among nuclear workers with potential of internal exposure to uranium, studies of workers in only 3 countries were found; 11 investigated American nuclear facilities, eight were based on the UK nuclear work force, and one included French uranium metallurgy research workers. Many other countries have nuclear fuel cycle workers. According to (UNSCEAR, 2000) uranium is converted and enriched in Canada, France, Japan, Netherlands, and South Africa. Fuel is produced in Argentina, China, Russia, Spain, and Sweden and reprocessed in India, Japan, and France. Nuclear fuel cycle research is active in more than 20 different countries. Further searching of the literature identified a number of studies of nuclear workers, especially Canadian (Ashmore et al., 1998; Gribbin et al., 1993; Sont, 1994; Sont et al., 2001; Zablotska et al., 2004; Zielinski et al., 1997) and European (Engels et al., 2005; Gulis, 2003; Rogel et al., 2005; Telle-Lamberton et al., 2004) studies. However, these studies only evaluated the relationship between disease

outcomes and external radiation exposure with no analysis of internal radiation dose. The possible explanation for this lack of inclusion of internal radiation exposure is the poor historical data available for its assessment and the great complexity and numerous uncertainties surrounding internal dose estimation. Moreover, dosimetry data are primarily collected to demonstrate compliance with radiation protection regulations, not for purpose of epidemiological research. These difficulties limit epidemiological investigations.

General conclusions

Our review shows that in several cohorts of workers with potential occupational exposure to uranium, cancer mortality risk was increased nonsignificantly. Among 18 cohorts, few studies presented a significant excess in mortality from cancer of *a priori* suspected sites, as lung (Checkoway et al., 1988; Loomis et al., 1996), larynx (Ritz, 1999b; Ritz et al., 2000), or lymphatic and haematopoietic tissue (Cragle et al., 1988; Pinkerton et al., 2004). Statistically significant dose-response relationships with internal radiation dose from uranium exposure were reported for only two cancer sites: lymphatic and hematopoietic tissues and upper aerodigestive tract (Ritz et al., 2000). Hence the epidemiological evidence currently available remains limited. Increases in mortality from respiratory and lymphatic and hematopoietic cancers is consistent with the evidence from the study of uranium distribution in humans especially after intake of insoluble uranium particles (Russell et al., 2004). Facilities where excess respiratory cancer was found have reported handling mainly insoluble uranium compounds (table 1). Experimental animals' studies show that chronic low-dose exposure to insoluble uranium oxides and uranium ore dusts induce cell proliferation (carcinoma and adenomas) and fibrosis and/or necrosis in the lung parenchyma (Leach et al., 1970; Leach et al., 1973; Mitchel et al., 1999). Lung response to low-solubility particles may be due to the recruitment, activation, and subsequent release of damaging mediators by the inflammatory cells (Driscoll et al., 1996; Driscoll et al., 1997b). Chronic inflammatory response implicates growth factors and cytokines which may be involved with interstitial pulmonary fibrosis (Albrecht et al., 2004; Lasky et al., 2000; Martin et al., 1998) and carcinogenic processes (Ohshima et al., 2003; Shacter et al., 2002). DNA damage and chromosomal aberrations were found in peripheral blood lymphocytes and leukocytes of workers occupationally exposed to uranium compounds and low dose ionizing radiation (Garaj-Vrhovac et al., 2003; Garaj-Vrhovac et al., 2006; Kopjar et al., 2005; Prabhavathi et al., 1995; Prabhavathi et al., 2000; Touil et al., 2002). Chromosomal aberrations were also found in miners exposed to uranium (Meszaros et al., 2004; Popp et al., 2000).

Mortality from cancers of the kidney, bladder and esophagus were raised but not significantly although chronic renal diseases were observed in significant excess (Dupree-Ellis et al., 2000; Pinkerton et al., 2004). Kidney and skeleton have long been considered the primary site of uranium accumulation (Kathren et al., 1986; Kathren et al., 1989; Kurttio et al., 2005; Singh et al., 1987). But presently, the United States Transuranium and Uranium Registries stipulate that "the ICRP Reference value for uranium in kidney is too high and should be reduced by at least a factor of 10" (Russell et al., 2004). Chemical toxicity of uranium in the kidney was confirmed for acute exposure with the development of the renal failure and histological lesions characteristic of uranium nephropathy (Leggett, 1989; Taulan et al., 2004; Taulan et al., 2006). But, recent investigations of renal effects resulting from chronic uranium ingestion did not show any renal damage (Kurttio et al., 2002; Kurttio et al., 2006).

In the light of these experimental observations, it appears important to survey not only mortality but also morbidity among workers with a potential of uranium compound intake. Results from studies reviewed in this paper provided limited evidence of a relationship between site-specific cancer mortality and internal radiation dose resulting from uranium exposure.

Main limitations of currently available literature

Inconsistency in the results between internal exposure to uranium and cancer risk reflects three main limitations common to almost all studies: limited statistical power, relatively low radiation doses, and inaccurate exposure assessment. The problem of statistical power affects most of the nuclear workers cohorts. With the exception of the UK combined study (Carpenter et al., 1998), the cohort studies included less than 5000 workers monitored for internal contamination. Despite a long period of follow up (on average 42 years), the number of deaths tended to be small ranging from 10 to 25 percent of the cohort. In studies which estimated internal radiation doses for dose-response analyses, statistical power was limited by the relatively low dose levels. For instance, in studies which used a cumulative internal dose to the lung (Checkoway et al., 1988; Dupree et al., 1995; Richardson et al., 2006; Ritz, 1999b; Ritz et al., 2000), lung cancer risk was raised for doses categories from 10 - 30 mSv and more. Since few deaths occurred in the high doses categories, the risk increase did not reach statistical significance and a clear trend was not apparent. Boice et al. (Boice et al., 2006a) summarized this issue for the external radiation studies of nuclear workers. A radiation

exposure association for any cancer site was only shown in studies that included relatively high dose levels as in the combined country studies (Cardis et al., 1995; Cardis et al., 2005), and studies of the Sellafield (Douglas et al., 1994) and Mayak (Koshurnikova et al., 1996; Shilnikova et al., 2003) facilities. Comparing internal radiation doses between studies is difficult due to differences in definitions of internally exposed workers. For example, in some cases, only workers with measurable doses are included while in others all monitored workers are included regardless of measurable dose, which affects the average dose of the workforce. Variations in the method used to measure radiation exposure between studies affect the precision of dose estimation. The most accurate assessment of organ or body burden can be made when an incident of internal contamination is known to have occurred, and measurements are made in vitro and in vivo over time. However, in most of the reviewed studies, data were generated from routine monitoring (often annual) and the precise time of intake was unknown. Moreover, these data were often either incomplete (in vivo or in vitro uranium measurements data versus data on personal or area air sampling) or unavailable so that accurate estimation of the specific organ dose from internal radiation exposure is not possible. Only four of the 18 selected cohorts (Table 2) performed dose-response analyses based on estimated internal dose. Assessment of exposure to other products such as solvents, asbestos, silica, hydrocarbures, some heavy metals etc., known for their carcinogenic or toxic effects, was rarely performed (Table 1) in spite of their potential for confounding.

Effects of the uranium exposure according to the stages of nuclear cycle

Since most of studies did not assess the exposure to uranium compounds and risk of intake of uranium particles, we tried to report results on cancer mortality according to the stages of nuclear cycle. Our aim was to discriminate between exposure to soluble and insoluble uranium compounds and to other alpha emitters while looking at the specific effect on cancer mortality patterns. Splitting the worker studies by the stage of nuclear cycle delimits homogeneous exposure situations and facilitates consideration of additional exposures such as chemicals, silica, asbestos, etc. However, in the present work, too few studies exist in specific stages of the fuel cycle because several studies pooled workers from multiple stages; hence we could not derive any additional conclusion from this method. Nevertheless, such an approach would be appropriate for a large multiple country meta-analysis.

Future directions

Although a substantial body of epidemiologic literature on nuclear workers exists, few studies elucidated effects of occupationally exposure to uranium compounds, and precise effects of internal deposition of alpha particles from uranium was very limited. With a comprehensive reconstruction of past exposure difficult because of lack of individual monitoring data, there is a need for prospective studies, based on medical follow-up methods presently in use. Epidemiological investigations of uranium workers from other countries other than the United States and the United Kingdom are encouraged because few studies have been published. It is also important to conduct a large multi-centric study with a common protocol for estimating internal radiation exposure and its effects and to address the issue of potential confounders.

References

Albrecht C, Borm PJA, Unfried K. Signal transduction pathways relevant for neoplastic effects of fibrous and non-fibrous particles. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 553: 23; 2004.

Ansoborlo E, Chazel V, Henge-Napoli MH, Pihet P, Rannou A, Bailey MR, Stradling N. Determination of the physical and chemical properties, biokinetics, and dose coefficients of uranium compounds handled during nuclear fuel fabrication in France. Health Phys 82: 279-89; 2002.

Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R, Band PR. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure based on the National Dose Registry of Canada. American Journal of Epidemiology 148: 564; 1998.

Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employess of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. Occupational and Environmental Medicine 61: 577; 2004.

Baysson H, Laurier D, Tirmarche M, Valenty M, Giraud JM. Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards. Occup Environ Med 57: 188-94; 2000.

Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A, Rose G. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. Bmj 297: 757-70; 1988.

Beral V, Inskip H, Fraser P, Booth M, Coleman D, Rose G. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979. Br Med J (Clin Res Ed) 291: 440-7; 1985.

Boice JD, Jr., Leggett RW, Ellis ED, Wallace PW, Mumma M, Cohen SS, Brill AB, Chadda B, Boecker BB, Yoder RC, Eckerman KF. A comprehensive dose reconstruction methodology for former rocketdyne/atomics international radiation workers. Health Phys 90: 409-30; 2006.

Boice Jr JD, Cohen SS, Mumma MT, Dupree Ellis EA, Eckerman KF, Leggett RW, Boecker BB, Brill AB, E. HB. Mortality among Radiation Workers at Rocketdyne (Atomic International), 1948-1999. Radiat Res 165: 98-115; 2006.

Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res 142: 117-32; 1995.

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J,

Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. BMJ 331: 77-80; 2005.

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of radiation Related Cancer Risk. Radiat Res 167(4): 396-416; 2007.

Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL, Crawford-Brown DJ, Fry SA. CNS cancers and radiation exposure: a case-control study among workers at two nuclear facilities. J Occup Med 29: 601-4; 1987.

Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL, Tankersley WG, Fry SA. Chemical exposures and central nervous system cancers: a case-control study among workers at two nuclear facilities. Am J Ind Med 13: 351-62; 1988.

Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. Radiat Res 138: 224-38; 1994.

Carpenter LM, Higgins CD, Douglas AJ, Maconochie NE, Omar RZ, Fraser P, Beral V, Smith PG. Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces. Br J Cancer 78: 1224-32; 1998.

Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ, Cragle DL. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am J Epidemiol 127: 255-66; 1988.

Cragle DL, McLain RW, Qualters JR, Hickey JL, Wilkinson GS, Tankersley WG, Lushbaugh CC. Mortality among workers at a nuclear fuels production facility. Am J Ind Med 14: 379-401; 1988.

Douglas AJ, Omar RZ, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. Br J Cancer 70: 1232-43; 1994.

Driscoll KE, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Pepelko W, Baggs RB, Oberdo?rster G. Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. Toxicology and Applied Pharmacology 136: 372; 1996.

Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Bertram TA. Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. Carcinogenesis 18: 423; 1997.

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

Dupree EA, Cragle DL, McLain RW, Crawford-Brown DJ, Teta MJ. Mortality among workers at a uranium processing facility, the Linde Air Products Company Ceramics Plant, 1943-1949. Scand J Work Environ Health 13: 100-7; 1987.

Dupree EA, Watkins JP, Ingle JN, Wallace PW, West CM, Tankersley WG. Uranium dust exposure and lung cancer risk in four uranium processing operations. Epidemiology 6: 370-5; 1995.

Engels H, Swaen GMH, Slangen J, van Amersvoort L, Holmstock L, Van Mieghem E, Van Regenmortel I, Wambersie A. Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969-1994). Radiation Protection Dosimetry 117: 373; 2005.

Fraser P, Carpenter L, Maconochie N, Higgins C, Booth M, Beral V. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-86. Br J Cancer 67: 615-24; 1993.

Garaj-Vrhovac V, Kopjar N. The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. Mutagenesis 18: 265; 2003.

Garaj-Vrhovac V, Kopjar N, Poropat M. Evaluation of cytogenetic damage in nuclear medicine personnel occupationally exposed to low-level ionising radiation. Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju 57: 31; 2006.

Gribbin MA, Weeks JL, Howe GR. Cancer mortality (1956-1985) among male employees of atomic energy of Canada limited with respect to occupational exposure to external low-linear- energy-transfer ionizing radiation. Radiation Research 133: 375; 1993.

Gulis G. Cancer occurrence among radiation workers at Jaslovske? Bohunice nuclear power plant. Central European Journal of Public Health 11: 91; 2003.

International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon: IARC Press; 2001.

International Commission on Radilogical Protection. Biological effects of Inhaled radionuclides. Oxford: Pergamon Press; 1980.

Kathren RL, McInroy JF, Moore RH, Dietert SE. Uranium in the tissues of an occupationally exposed individual. Health Physics 57: 17; 1989.

Kathren RL, Moore RH. Acute accidental inhalation of U: A 38-year follow-up. Health Physics 51: 609; 1986.

Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Assessment of DNA damage in nuclear medicine personnel - Comparative study with the alkaline comet assay and the chromosome aberration test. International Journal of Hygiene and Environmental Health 208: 179; 2005.

Koshurnikova NA, Bysogolov GD, Bolotnikova MG, Khokhryakov VF, Kreslov VV, Okatenko PV, Romanov SA, Shilnikova NS. Mortality among personnel who worked at the Mayak complex in the first years of its operation. Health Phys 71: 90-3; 1996.

Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I, Vaisanen SB, Penttila IM, Komulainen H. Renal effects of uranium in drinking water. Environmental Health Perspectives 110: 337; 2002.

Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, Auvinen A. Kidney Toxicity of Ingested Uranium From Drinking Water. American Journal of Kidney Diseases 47: 972; 2006.

Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H. Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. Environmental Health Perspectives 113: 68; 2005.

Lang S, Servomaa K, Kosma VM, Rytomaa T. Biokinetics of nuclear fuel compounds and biological effects of nonuniform radiation. Environ Health Perspect 103: 920-34; 1995.

Lasky JA, Brody AR. Interstitial fibrosis and growth factors. Environmental Health Perspectives 108: 751; 2000.

Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC, Scott JK, Yuile CL, Sylvester GE, Wilson HB. A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO2) dust. I. Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. Health Physics 18: 599; 1970.

Leach LJ, Yuile CL, Hodge HC. A five year inhalation study with natural uranium dioxide (UO2) dust. II. Postexposure retention and biologic effects in the monkey, dog and rat. Health Physics 25: 239; 1973.

Leggett RW. The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: A reassessment. Health Physics 57: 365; 1989.

Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. Am J Ind Med 29: 131-41; 1996.

Martin LD, Krunkosky TM, Voynow JA, Adler KB. The role of reactive oxygen and nitrogen species in airway epithelial gene expression. Environmental Health Perspectives 106: 1197; 1998.

McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95. J Radiol Prot 20: 381-401; 2000.

McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. J Radiol Prot 20: 111-37; 2000.

Meszaros G, Bognar G, Koteles GJ. Long-term persistence of chromosome aberrations in uranium miners. Journal of Occupational Health 46: 310; 2004.

Mitchel REJ, Jackson JS, Heinmiller B. Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rats. Health Physics 76: 145; 1999.

Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. Archives of Biochemistry and Biophysics 417: 3; 2003.

Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM. Mortality among a cohort of uranium mill workers: An update. Occupational and Environmental Medicine 61: 57; 2004.

Popp W, Plappert U, Muller WU, Rehn B, Schneider J, Braun A, Bauer PC, Vahrenholz C, Presek P, Brauksiepe A, Enderle G, Wust T, Bruch J, Fliedner TM, Konietzko N, Streffer C, Woitowitz HJ, Norpoth K. Biomarkers of genetic damage and inflammation in blood and bronchoalveolar lavage fluid among former German uranium miners: A pilot study. Radiation and Environmental Biophysics 39: 275; 2000.

Prabhavathi PA, Fatima SK, Padmavathi P, Kumari CK, Reddy PP. Sister-chromatid exchanges in nuclear fuel workers. Mutation Research - Mutation Research Letters 347: 31; 1995.

Prabhavathi PA, Fatima SK, Rao MS, Reddy PP. Analysis of chromosomal aberration frequencies in the peripheral blood lymphocytes of smokers exposed to uranyl compounds. Mutat Res 466: 37-41; 2000.

Richardson DB, Wing S. Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am J Ind Med 49: 102-11; 2006.

Ritz B. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. Journal of Occupational and Environmental Medicine 41: 556; 1999.

Ritz B. Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. Epidemiology 10: 531-8; 1999.

Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D, Young B. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. Environ Health Perspect 108: 743-51; 2000.

Rogel A, Carre N, Amoros E, Bonnet-Belfais M, Goldberg M, Imbernon E, Calvez T, Hill C. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. American Journal of Industrial Medicine 47: 72; 2005.

Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. Bmj 307: 1391-7; 1993.

Russell JJ, Kathren RL. Uranium deposition and retention in a USTUR whole body case. Health Physics 86: 273; 2004.

Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. Oncology (Williston Park, N.Y.) 16: 217; 2002.

Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV, Koshurnikova NA. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. Radiat Res 159: 787-98; 2003.

Singh NP, Bennett DD, Wrenn ME, Saccomanno G. Concentrations of alpha-emitting isotopes of U and Th in uranium miners' and millers' tissues. Health Physics 53: 261; 1987.

Sont WN. A summary of data on accumulated occupational radiation doses among Canadian workers. Health Physics 67: 393; 1994.

Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, Le?tourneau EG. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. American Journal of Epidemiology 153: 309; 2001.

Taulan M, Paquet F, Argiles A, Demaille J, Romey MC. Comprehensive analysis of the renal transcriptional response to acute uranyl nitrate exposure. BMC Genomics 7; 2006.

Taulan M, Paquet F, Maubert C, Delissen O, Demaille J, Romey MC. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environmental Health Perspectives 112: 1628; 2004.

Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, Samson E, Giraud JM, Ne?ron MO, Hubert P. Cancer Mortality among French Atomic Energy Commission Workers. American Journal of Industrial Medicine 45: 34; 2004.

Touil N, Aka PV, Buchet JP, Thierens H, Kirsch-Volders M. Assessment of genotoxic effects related to chronic low level exposure to ionizing radiation using biomarkers for DNA damage and repair. Mutagenesis 17: 223; 2002.

United Nations National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR VII) Report, phase II. Washington, DC: National Academy Press; 2005.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. 1; 2000.

Zablotska LB, Ashmore JP, Howe GR. Analysis of mortality among Canadian Nuclear Power Industry Workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. Radiation Research 161: 633; 2004.

Zielinski JM, Krewski D, Ashmore JP, Cardis E. The use of national registers of radiation exposure in occupational radiation risk assessment. European Journal of Cancer Part A 33; 1997.

II.3 Etudes épidémiologiques en population résidant à proximité des installations du cycle du combustible nucléaire

Une revue de littérature, très exhaustive, portant sur les résidents autour de tous les sites nucléaires connus a été effectuée récemment (DRPH/SRBE., 2008).

Dans cette partie et par la suite, nous nous intéresserons aux installations impliquées dans le traitement de l'uranium en aval de son extraction minière et en amont de la production de l'électricité. Afin de cibler l'exposition à l'uranium essentiellement, nous ne tiendrons pas compte des installations utilisant d'autres radioéléments dans leurs procédés industriels. Ainsi, les installations de la récupération du combustible usé (contenant également du plutonium et des produits de fission) et de son retraitement, comme l'usine de La Hague, ne seront pas considérées, de même que les installations de production de matières nucléaires à base du plutonium, comme l'usine Sellafield de Westlake.

Particularité méthodologique des études en population des résidents.

Les études de population autour des sites particuliers font partie des études écologiques. Elles ont pour objectif de comparer l'incidence ou la mortalité selon un facteur de risque étudié dans une zone géographique déterminée. Ces études, dites « géographiques », sont classiquement utilisées pour étudier les risques à proximité des sites nucléaires, chimiques, pétroliers, des antennes de radiofréquences, ou des sites de dépôt ou d'incinération des déchets.

La méthodologie des études géograpiques consiste en un découpage du territoire géographique en zones définies selon la distance d'un site considéré. En général on définit des zones concentriques de rayon croissant ou des régions administratives. Dans chacune des zones, on comptabilise le nombre de cas observés sur une période donnée. Le nombre de cas attendus est estimé en multipliant un taux de référence (taux national ou taux d'une région éloignée du site) par la taille de la population résidente (généralement estimée par extrapolation à partir des recensements). L'existence d'un excès de cas est testée en comparant le nombre de cas observés au nombre de cas attendus (calcul du ratio standardisé d'incidence (SIR) ou de mortalité (SMR). Dans certains cas il est possible de déterminer une « zone témoin », c'est-à-dire une zone avec les caractéristiques sociodémographiques similaires à des zones étudiées. Cela permet une comparaison du risque estimé entre deux zones en termes de risque relatif

(RR). L'existence d'une décroissance du risque avec la distance par rapport au site étudié peut être évaluée par divers tests de tendance.

Apport des études autour des installations du cycle de combustible nucléaire

Parmi les études portant sur les résidants autour des centrales nucléaires, seules les études réalisées à proximité des installations du cycle de combustible ont été retenues et considérées par la suite. Comme dans le chapitre précédant, l'intérêt principal porte sur les installations de la concentration de l'uranium à partir du minerai, la conversion chimique, l'enrichissement de l'uranium et la fabrication du combustible. Ces études s'intéressent au risque de contamination environnementale avec une possible contamination des résidents des zones potentiellement contaminées. Selon la nature des opérations du cycle le rejet dans l'environnement de substance toxique diffère, de même que l'exposition des populations.

Les études (Boice et al., 2003a; Boice et al., 2003b; Boice et al., 2003c; Boice et al., 2007a; Boice et al., 2007b; Lopez-Abente et al., 1999; Lopez-Abente et al., 2001) ayant rapporté les résultats de mortalité ou de morbidité par cancer des organes *a priori* à risque de toxicité de l'uranium sont résumées dans le tableau 4.

Les sites à proximité des installations impliquées dans la concentration de l'uranium ont été étudiés plus largement. Contrairement aux autres opérations du cycle du combustible, la concentration de l'uranium est caractérisée par une importante production de déchets miniers solides et liquides (Ruttenber et al., 1984) dont la plupart est laissée à l'air libre. Les déchets miniers sont entassés sur le sol et/ou stockés dans des bassins de dissolution du minerai. Ces déchets contiennent de l'uranium qui n'a pas pu être extrait, le radium, le thorium et autres descendants de l'uranium. Ils contiennent également des métaux lourds et les solvants utilisés lors de l'extraction, la lixiviation et la purification de l'uranium. L'évaporation de ces composés, le transport du concentré d'uranium avec le dégagement des poussières uranifères dans l'atmosphère et le déversement des effluents liquides constituent des sources potentielles de l'exposition environnementale des populations qui résident à proximité (Lopez-Abente et al., 2001; Veska et al., 1991). De plus, le radon produit par la désintégration du radium peut être émis dans l'atmosphère. L'(UNSCEAR, 2000) mentionne l'implication des anciens sites de l'extraction et de la concentration de l'uranium dans l'élévation du niveau de la radioactivité dans des zones environnantes et de la contamination à l'uranium et ses descendants des eaux souterraines et de la végétation. Les sites de concentration de l'uranium actuels ne semblent plus accroitre

Tableau 4. Principaux résultats de mortalité (morbidité) par cancer dans les populations résidant à proximité des installations du cycle du combustible nucléaire

Réf.	Site et localisation (Opération effectué)	Méthode	Résultat principal pour les organes ou systèmes *à priori* à risque
(Boice et al., 2007a)	Cité Uravan en Colorado, US (Concentration)	Etude de mortalité dans une cohorte de 1905 résidents de 6 mois ou plus dans le site Période de suivi : 1979-2004	Excès de cancer du poumon chez les ¤ (n=74, SMR=1 ,57 [95%IC : 1,24-1 ,97]) dû au SMR=2 [1,39-2,78] chez les anciens mineurs Chez les non mineurs : augmentation de mortalité par : cancer du poumon SMR =1,13[0,82-1,51], n=44 ; cancer du rein SMR=1,44[0 ,39-3,69], n=4 ; Maladies respiratoires SMR=1,12[0,85-1,45], n=57
(Boice et al., 2007b)	Conté de Montrose en Colorado, US (Extraction et concentration)	Etude géographique Cluster de 1877 décès par cancer pendant 1950-2000 Comparaison à la mortalité de 5 comptés similaires	Chez les ¤, excès de cancer du poumon (RR=1,19[1,06-1, 33 n=353], augmentation NS de cancer de l'os (RR=1,74[0,71-4,29] n=6) Chez les ♀, augmentation des cancers de pancréas (RR=1,26[0,95-1,67] n=57), du rein et de foie (RR=1,23[0,91-1,67] n=49), maladie de Hodgkin (RR=1,99[0,90-4,40] n=8) et lymphome non Hodgkinien (RR=1,33[0,96-1,85] n=43)
(Boice et al., 2003c)	Conté de Karnes à Texas, US (Broyage et concentration de l'uranium)	Etude géographique Mortalité de la population de Karnes (1223 décès par cancer) comparée à celles de 4 communes-témoins (3857 décès) pour la période 1950-2001.	Excès de mortalité par cancer colorectal (RR=1,17[1,00-1,40] n=168) Augmentation NS de mortalité par : Cancer de l'os (RR=1,35[0,7-2,8] n=11) et RR=2,2 pour la période 1950-64 ; Myélome multiple (RR=1,37[0,8-2,3] n=22) avec 17 cas durant la période 1980-2001 ; Maladie de Hodgkin (RR=1, 79[0,9-3,6] n=12) et Leucémies (RR=1,15[0,9-1,6] n=59)
(Boice et al., 2003b)	Pennsylvanie, US ; Usine Apollo (Dès 1953 à 83 : conversion et enrichissement d'U, assemblage du combustible. Après 1983 : décontamination et assainissement du site) +(Cf ci-dessous)	Etude géographique Population de 16772 individus des 8 communes proches des usines Apollo et Parks avec 581 cancer identifiés par le registre d'incidence entre 1993 et 1997	Excès du cancer du colon (SIR=1,27[1,00-1,59] ; n=76), cancer du col d'utérus (SIR=2,35[1,13-4,33] n=10) Augmentation NS de l'incidence de : Cancer de la vessie (SIR=1,19[0,83-1,65] n=36) ; Myélome multiple (SIR=1,91[0,95-3,42] n=11) ; Lymphome non hodgkinien (SIR=1,10[0,70-1,65] n=23)

(Boice et al., 2003a)	Cf. ci-dessus + Usine Parks Township (fabrication du combustible MOX, haut enrichissement d'U, recherche)	Etude géographique Mortalité de la population de Armstrong (n=1990) et de Westmoreland (n=370321) comparée à celles de 6 communes-témoins pour les périodes 1950-64/ 1965-79/ 1980-95.	Excès de mortalité par Lymphome non-hodgkinien (RR=1,25, p<0,05) durant la période 1950-1964 (avant le démarrage des usines)
(Lopez-Abente et al., 1999)	7 centrales nucléaires et 5 usines de fabrication du combustible en Espagne (conversion chimique du concentré d'uranium)	Etude géographique Mortalité par cancers hémato-lymphopoïétiques de la population de zone exposée (résidants dans les 30 km des usines) N=644044 comparée à la mortalité nationale et celles des zones-témoins (à + de 30 km) pour la période 1975-93	Myélome à proximité de la centrale Zorita (RR=5,65[1,6-19,85] n=6 à >15km et RR=4,35[1,49-12,66] n=19 à >3à km) ; tendance à l'augmentation avec la diminution de l'éloignement du site (p=0,02) A proximité de l'usine Andujar : Leucémie (RR1,29[1,03-1,64], n=142), Myélome multiple (RR=1,46[0,72-1,82] n=34) ; A proximité de l'usine Cuidad Rodrigo : Lymphome non-hodgkinien à (RR=2,39 n=5 et RR=1,51 n=7) et Leucémie (RR=1,68 n=18 er RR=1,27 n=30)
(Lopez-Abente et al., 2001)	4 usines de fabrication du combustible en Espagne	Mortalité par cancers solides de la population de zone exposée (résidants dans les 30 km des usines) N=308576 comparée à la mortalité nationale et celles des zones-témoins (à + de 30 km) pour la période 1975-93	A proximité de l'usine Andujar, augmentation de la mortalité par cancer du poumon (RR=1,24[1,06-1,46] n=670, des ovaires (RR=2,20[1,36-3,63] n=43), colorectal (RR)1,20[0,97-1,49] n=320, du rein (RR=1,18[0,81-1,72] n=52) A proximité de l'usine El Cabril, augmentation de la mortalité par cancer colorectal (RR=1,21[0,94-1,50] n=152), de l'estomac (RR=1,17[0,91-1,50] n=161, du rein (RR=1,87[0,85-4,08] n=31 A proximité de l'usine la Haba, augmentation de la mortalité par cancer colorectal (RR=1,43[1,03-1,99] n=43, du rein (RR=1,85[0,99-3,43] n=13, thyroïde (RR=3,78[0,91-15,84] n=3) A proximité de l'usine Cuidad Rodrigo, augmentation de la mortalité par cancer du poumon (RR=1,54[1,04-2,30] n=39, rein (RR=4,31[0,50-37,55] n=4 Pour toutes les usines confondues, une tendance à l'augmentation de la mortalité avec la diminution de la distance entre le lieu de résidence et l'usine est significative pour les cancers de l'os, de la vessie, du rein, des ovaires, colorectal.

le niveau de la radioactivité naturelle, mais continuent à présenter le risque de contamination de l'environnement par la biodistribution des radionucléides avec le risque de leur passage dans l'air et la chaine alimentaire (Thomas, 2000; UNSCEAR, 2000; Veska et al., 1991).

Les installations dédiées à la conversion chimique des composés uranifères rejettent également les déchets dans l'environnement. Malgré le traitement préalable de ces déchets par un système de filtration, le passage des divers isotopes d'uranium dans l'atmosphère, l'eau et le sol est possible (Boice et al., 2007a; Lopez-Abente et al., 2001; UNSCEAR, 2000).

Les études montrent que la mortalité par certains sites de cancer à priori à risque de toxicité de l'uranium est supérieure dans les populations résidant à proximité des usines de concentration et de conversion d'uranium comparées à des populations plus éloignées des ces usines. Cependant, ces études ne considèrent pas de données individuelles, reposant uniquement sur des comptages de cas par zones. Elles sont sujettes à de nombreux biais méthodologiques que la plupart d'entre elles reconnaissent. Bien qu'elles pemettent la mise en évidence d'excès de cas localisés, elles ne fournissent pas des informations sur les causes expliquant l'excès observé. Les études ayant estimé les tendances de la mortalité selon l'éloignement de l'usine (Lopez-Abente et al., 1999; Lopez-Abente et al., 2001) offrent une indication approximative sur le rôle possible de l'exposition environnementale autour des usines dans le développement des cancers du rein, du poumon et des tissus hémato-lymphopoïétiques. Mais en aucun cas, ces études ne peuvent permettre d'identifier formellement la cause des excès observés.

Bilan épidémiologique des effets des composés d'uranium générés par le cycle du combustible nucléaire : Synthèse

Les effets de l'exposition à l'uranium générée lors des activités du cycle du combustible nucléaire sont appréhendés dans deux types d'études épidémiologiques : les études menées dans les populations des travailleurs directement exposés dans le cadre de leur activité professionnelle et celles réalisées auprès des populations exposées indirectement du fait de leur résidence à proximité des installations du cycle. Les études analytiques, cohorte ou cas-témoins, abordent plus souvent les effets de l'exposition professionnelle à l'uranium, alors que les études géographiques décrivent la situation dans le contexte de l'exposition environnementale.

Bien que les études analytiques ont un meilleur potentiel à identifier une relation de cause à effet entre l'exposition et la mortalité ou morbidité par cancer chez les travailleurs, les résultats disponibles à ce jour sont peu conclusifs. La majorité des études analytiques souffrent d'un manque de puissance statistique et des difficultés pour reconstituer l'exposition interne aux composés uranifères à l'échelle individuelle. De même, la prise en compte des expositions associées, comme l'exposition aux cancérigènes chimiques (solvants organiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.) ou physiques (fumées de soudage, fibres d'amiante, etc.), est difficile car les informations individuelles sont rarement disponibles, sinon très incomplètes. Par conséquent, la plupart des études chez les travailleurs restent purement descriptives puisque, de même que les études écologiques, elles présentent les résultats en terme de mortalité, sans analyser le lien avec l'exposition.

Il en ressort, néanmoins, que les populations considérées à risque d'exposition à l'uranium, présentent plus de décès par cancer du poumon et des tissus hémato-lymphopoïétiques que les populations non-exposées. La relation dose-réponse pour les cancers des tissus hémato-lymphopoïétiques et des organes aéro-digestifs supérieurs a été montrée dans une étude (Ritz et al., 2000) sur six. Dans des études géographiques le risque de mortalité par cancer hémato-lymphopoïétique, cancer du poumon, du rein et de l'os, organes-cibles potentiels de l'action de l'uranium ressort dans des populations situées à proximité des usines du traitement d'uranium, comparées aux populations plus éloignées. Le risque de mortalité par cancer colorectal et cancer de la vessie, pour lesquels le lien avec l'exposition à l'uranium n'a pas été prouvé, apparait également plus élevé.

Peu d'éléments existent à ce stade pour conclure sur la nocivité des composés uranifères chez l'homme exposé de façon chronique aux faibles quantités d'uranium. La difficulté de reconstitution de cette exposition tout au long de la vie de l'individu reste encore un obstacle majeur à l'évolution des connaissances dans ce domaine. Face à cette problématique, une étude pilote a été lancée dans le cadre de cette thèse, pour estimer l'exposition à l'uranium des travailleurs du nucléaire en France et évaluer les effets de cette exposition. Les différents éléments de cette étude figurent dans la troisième partie du manuscrit.

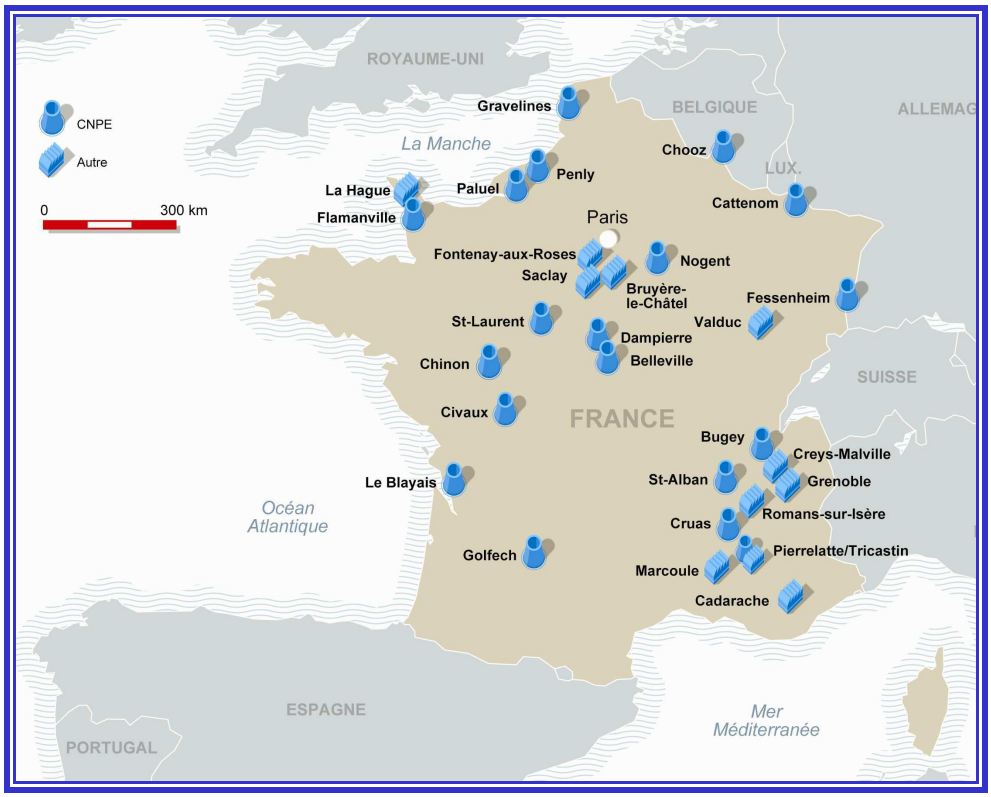
TROISIEME PARTIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE FRANÇAIS A RISQUE D'INCORPORATION D'URANIUM

III.1 Détermination du périmètre et de la population d'étude

Parc des installations nucléaires en France

Comparée aux pays voisins, La France possède un important parc nucléaire. Ce parc comprend 58 réacteurs en activité répartis sur l'ensemble du territoire (Cf. Figure 15).

Figure 15. Principaux sites nucléaires Français



La majorité des sites sont impliqués dans la production d'électricité et appartiennent à EDF. Des sites impliqués dans le cycle du combustible nucléaire, en aval de l'extraction du minerai d'uranium et en amont de la production de l'électricité sont recensés dans le tableau 5.

Tableau 5. Les établissements impliqués dans le cycle du combustible nucléaire

Nom du site	Etablissement gérant	Activité principale	Période d'activité
Le Centre du Bouchet	CEA	Traitement de minerai, raffinage et conversion d'uranium	1946-1971
Le Bosc (Hérault)	SIMO	Traitement de minerai et concentration	1981-1997
Le Cellier (Lozère)	CFM	Pré-concentration par lixivation	1970-1990
La Ribière (Creuse)	Scumra puis SMJ	Pré-traitement du minerai	1982-1985
Usine de Jouac	TCM puis SMJ	Traitement du minerai	1978-
Usine de Bertholène	TCM puis SMJ	Traitement du minerai	1981-1994
Usine de L'Escarpière	COGEMA et SIMO	Traitement du minerai, concentration	1954-1991
Centre industriel de Bessines (Haute Vienne)		Traitement du minerai, concentration	
Usine SIMO	COGEMA et SIMO	Traitement du minerai, concentration	1958-1993
Usine Le Brugead	SIMO	Traitement du minerai, concentration	1968-1971
Zone Sepa	COGEMA et SIMO	Usines-pilotes de conversion	depuis 1980
Centre Nucléare du TRICASTIN à Pierrelatte		Conversion, enrichissement	depuis 1960
CEA Valrho	CEA	Pilotes d'enrichissement	1960-1979
Usines COGEMA	COGEMA	Conversion et enrichissement	depuis 1976
Usines Comurhex	Comurhex	Conversion	depuis 1962
Usine George-Besse	Eurodif	Enrichissement	depuis 1979
Usine FBFC	FBFC	Fabrication du combustible	1984-1999
Usine STMI de Bollène	Sfec puis STEMI	Fabrication du combustible; conversion, conditionnement et entreposage	depuis 1961
Usine Cerca à Romans	Cerca	Fabrication du combustible pour réacteurs de recherche	depius 1962
Usine FBFC à Romans	Cerca et FBFC	Fabrication du combustible pour réacteurs REP	depuis 1977
Bonneuil-sur-Marne	Cerca	Fabrication du combustible	1957-1992
Usine SICN à Veurey-Voroize	SICN	Fabrication de combustible et des pastilles	depuis 1960
Usine Orsay-Corbeville	Cice puis Cicaf	Pilotes du frittage et fabrication des pastilles du	1958-1965

		combustible)	
Usine SICN à Annecy	SICN	Métallurgie et usinage d'uranium	depius 1957
SOCATRI à Bollène	SOCATRI	Assainissement et traitement des déchets d'Eurodif	depuis 1970
La Base Chaude Opérationnelle du Tricastin	SOCATRI	Maintenance et entreposage des déchets d'Eurodif	depuis 1987

Si le CEA (Commisariat à l'Energie Atomique) joue un rôle majeur dans le développement et la recherche en matière d'énergie nucléaire, c'est la COGEMA (Compagnie Générale des Matières Atomiques), renommée AREVA NC en mars 2006, qui maitrise la totalité de la filière industrielle de l'uranium en France. Cette filière va de l'extraction du minerai dans des mines françaises, fermées maintenant, et à l'étranger, jusqu'à la production du combustible et sa commercialisation, en grande partie à EDF. Les entreprises telles que :

- SIMO : Société Industrielle des Minerais de l'Ouest,
- CFM : Compagnie française de Mokta (ex. Imétal),
- Scumra : Société centrale de l'uranium et des minerais et métaux radioactifs,
- TCM : Total Compagnie Minère,
- SMJ : Société des Mines de Jouac,
- Comurhex : société pour la Conversion de l'Uranium en Métal et Hexafluorure

sont des filiales à 100% de la COGEMA. Récemment (2006), les entreprises FBFC et Eurodif et ses filiales comme SOCATRI, ont rejoint COGEMA au sein du groupe AREVA.

Cohorte française des travailleurs du nucléaire

Dans le cadre des programmes de recherche d'intérêt commun avec les industries, le Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID) de l'IRSN a constitué des cohortes historiques des travailleurs du CEA et de COGEMA (Guseva Canu et al., 2008d; Telle-Lamberton et al., 2004; Telle-Lamberton et al., 2007a; Telle-Lamberton et al., 2007b) ainsi qu'une cohorte des mineurs d'uranium (Laurier et al., 2004; Tomasek et al., 2008). La cohorte française des travailleurs du nucléaire est une des très grandes cohortes existant dans le monde avec environ 50 000 individus suivis. Cette cohorte a été incluse dans le protocole de l'étude internationale (Cardis et al., 2005; Cardis et al., 2007; Vrijheid et al., 2007a; Vrijheid et al., 2007b) portant sur la quantification du risque de mortalité par cancer et pathologies non cancéreuses liée à

l'exposition à l'irradiation externe (rayonnements X et γ) des travailleurs du nucléaire.

Les individus à risque de contamination interne suite à l'incorporation des radionucléides ont été exclus de l'étude internationale. Ils étaient classés à risque par des experts de deux groupes de travail, un groupe au CEA et un groupe à Cogema, sur un nombre de critères définis.
Néanmoins, le classement des travailleurs de COGEMA à risque de contamination interne semble manquer de précision. En effet, le document d'accompagnement des données (Note SEGR/LEADS/ES/01- 158) pour les analyses conjointes au CIRC précise que « la dose de contamination interne concerne en fait uniquement le tritium ». Selon une note technique interne (Caër, 2001, COGEMA DSSQ/CM), « Tous les agents ayant une dosimétrie sont potentiellement exposés à une contamination interne hors tritium. L'agent est flagué avec comme indication la première année de dosimétrie ».

Ainsi le classement existant, désigné sous terme de « flag - contamination interne» ne permettait pas de distinguer les individus en fonction du radionucléide incorporé, hormis le tritium, ni de connaitre précisément la probabilité de sa contamination interne, et notamment celle due à l'uranium.
Pour cette raison, une nouvelle cohorte des travailleurs, spécifiquement impliqués dans les diverses opérations du cycle du combustible et donc à risque d'incorporation d'uranium, a été définie et étudiée dans cette thèse.

Construction de la cohorte des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium

Afin de mettre en place la cohorte française des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium, nous avons réalisé une étude-pilote. Cette étude a été menée auprès d'un seul établissement du traitement d'uranium afin d'évaluer la faisabilité de l'étude au niveau national.

Etablissement AREVA NC de Pierrelatte

L'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte est localisé dans la Drôme, au sein du Centre Nucléaire du Tricastin (CF. Figure 15, Article 2-Figure 1). Le CEA a ouvert ce site en 1960 pour y implanter les usines-pilotes d'enrichissement d'uranium par le procédé de diffusion gazeuse. En industrialisant ce procédé, le CEA a mis en place quatre usines

de diffusion gazeuse (UDG) produisant de l'uranium enrichi aux taux d'uranium 235 allant de 3% à 93%.
En 1975, le CEA a transféré à COGEMA les usines d'enrichissement d'uranium à usage civil, en ne gardant que l'activité du haut enrichissement, destiné à la production de l'uranium militaire et à la recherche. C'est donc COGEMA, devenue AREVA NC, qui a assuré la suite des opérations du traitement de l'uranium en développant, à la fin des années 70, les procédés de la conversion chimique de l'uranium naturel (UN), de la récupération et de la conversion de l'uranium de retraitement (URT) (Cf. Article 2-Tableau 1, Article 3-Figure 1). Elle a également assuré une série d'activités logistiques, telles que les activités d'entreposage, d'entretien et de maintenance et plus récemment, les activités de démantèlement et d'assainissement du site.

Compte tenu :

- du développement historique des activités industrielles d'uranium d'AREVA NC au sein de son établissement de Pierrelatte,
- de la diversité de ses activités,
- de leur enchainement ordonné dans le cycle du combustible,
- et du fait que les travailleurs d'AREVA NC font partie de la cohorte française,

l'établissement AREVA NC de Pierrelatte répond aux critères du choix de l'établissement pour cette étude-pilote du risque d'incorporation de l'uranium chez les travailleurs du nucléaire français. Les travailleurs de cet établissement ont été inclus dans la cohorte des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium selon les critères suivants :

Critères d'inclusion dans la cohorte

Pour être inclus dans la cohorte, le travailleur doit :

- être répertorié dans la base de données des travailleurs statutaires d'AREVA NC (ou COGEMA),
- travailler ou avoir travaillé au sein de l'établissement de Pierrelatte,
- avoir une durée de travail à Pierrelatte d'au moins six mois.

Critères d'exclusion de la cohorte

La cohorte excluait deux catégories de travailleurs :

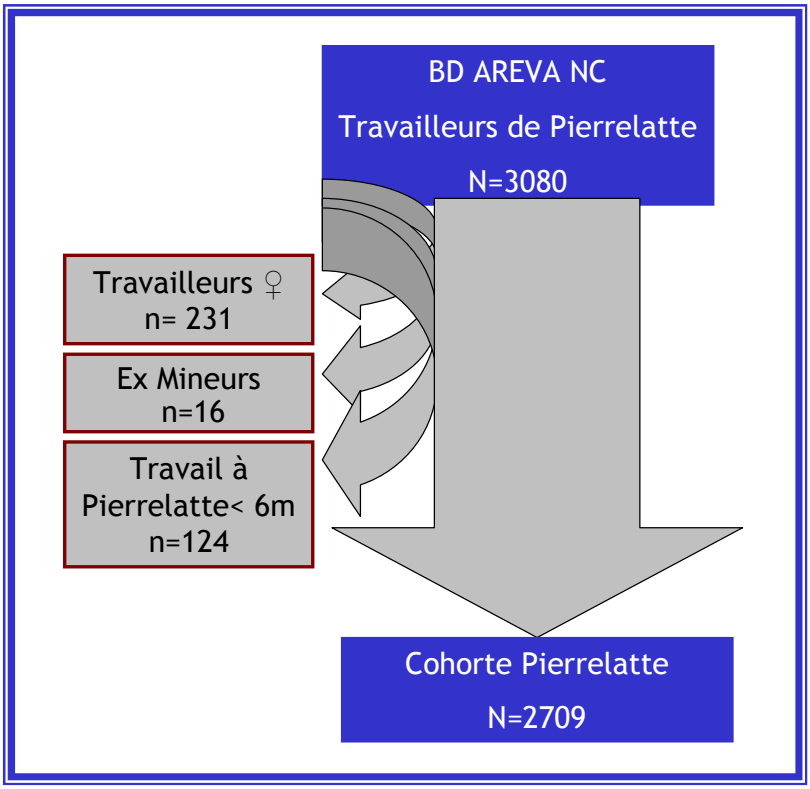
- les femmes, très minoritaires et affectées aux travaux administratifs, sans risque d'incorporation d'uranium,

- les anciens mineurs, potentiellement exposés à l'irradiation interne due à l'inhalation du radon lors de leur activité minière.

Description de la cohorte et de l'information disponible

Comme le montre le schéma de la construction de la cohorte (Figure 16), la cohorte finale des travailleurs considérés potentiellement à risque d'incorporation d'uranium est constituée de 2709 individus.

Figure 16. Schéma de la construction de la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte



Les travailleurs ont été sélectionnés à partir d'une base de données recensant l'ensemble des travailleurs statutaires d'AREVA NC, dont la mise à jour est assurée par le responsable des données au LEPID en collaboration avec les services correspondants d'AREVA NC. Cela a permis de disposer pour l'ensemble des travailleurs sélectionnés (N=3080) des informations administratives suivantes:

- le numéro d'identifiant anonyme et le matricule au sein de l'entreprise,
- la date et le lieu de naissance,
- la date d'embauche,

- les sigles des affectations administratives et les dates de changement d'affectation,
- la date et le motif de départ de l'entreprise.

Les statuts vitaux des travailleurs sélectionnés ainsi que les causes de décès d'individus décédés ont été connus à la date de point de l'étude Internationale, soit le 31/12/1994. Il en était de même pour les données de dosimétrie externe.
Le récapitulatif de l'inventaire des données disponibles pour la réalisation de l'étude épidémiologique figure dans le tableau 6.

La prolongation de l'accord CNIL a permis de récupérer les données de la dosimétrie externe des travailleurs et de procéder à la mise à jour des statuts vitaux et des causes de décès. En revanche, comme le montre le tableau 6, aucune source d'information directe ne permettait de disposer des informations concernant l'exposition des travailleurs à l'uranium.
En effet, pour des raisons déontologiques et matérielles, l'accès aux dossiers médicaux de 2709 travailleurs était difficile pour permettre la reconstitution des historiques de l'exposition par inhalation d'uranium pour chaque individu de la cohorte. La qualité des données de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs, en format papier, récupérées après la fermeture du Service d'Hygiène Industrielle en 2002, ne permettait pas de garantir l'exhaustivité et la complétude des données individuelles pour les périodes les plus anciennes. Quand à la période 1989-2002, les données nécessitaient un traitement informatique trop lourd pour être réalisé durant cette thèse. Par ailleurs, hormis les fiches de postes et de nuisances contenues dans les dossiers médicaux, aucune source ne contenait les informations concernant les co-expositions des travailleurs, notamment l'exposition aux produits chimiques cancérigènes.

Compte tenu de ces différents éléments, l'évaluation de l'exposition a constitué une part prédominante du travail dans cette étude. Les deux chapitres suivants présenteront, sous forme d'articles, la méthode développée pour reconstituer l'exposition au sein de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (Article 2) et les résultats en terme de l'exposition individuelle cumulée des travailleurs, discutant la problématique de l'exposition multiple (Article 3) et leur validité.

Tableau 6. Inventaire des données disponibles pour la cohorte

Données ou sources	Contenu	Période couverte	Format	Lieu	Accès	Etat
Administratives	Dates Lieu de travail Métier	1946-2006	Access	IRSN FAR LEPID*	Disponible	Bon
Mortalité	Statut vital Causes de décès	1968-1994	Excel	IRSN FAR LEPID	Disponible	Bon
Dosimétrie externe	Dose efficace X et γ	1955-1994	Access	IRSN FAR LEPID*	Disponible	Bon
Ficher du SHI°	Résultats suivi radiotoxicol.	1976-1989	Papier	IRSN FAR LEDI**	Disponible	Mauvais
Ficher du SHI°	Résultats suivi radiotoxicol.	1989-2002	Oracle	IRSN FAR LEPID	Difficile	Bon
Dossiers médicaux	Résultats suivi radiotoxicol.	1960-2008	Papier	AREVA NC Pierrelatte SST***	Restreint	Bon
Dossiers médicaux	Fiches de poste et nuisance	1960-2008	Papier	AREVA NC Pierrelatte SST	Restreint	Bon
Exposition atmosphérique	Résultats des filtres APA	? 2000-2007	? Papier	AREVA NC Pierrelatte STR****	Disponible	Mauvais
Etudes de postes	Résultats des APA[&] Granulométrie Isotopie Spéciation Solubilité	1995-1998	Papier	IRSN Pierrelatte LRTOX°°	Disponible	Bon

*Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants, Fontenay-aux-Roses, °Service d'Hygiène Industrielle, °°Laboratoire de Radiotoxicologie, **Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne, ***Service Santé Social au Travail, ****Service Sécurité au Travail et Radioprotection, [&]Appareil de prélèvement d'aérosol.

III.2 Méthode de collecte des données d'exposition

Résumé de l'Article2

Objectifs : Afin d'étudier les effets cancérigènes de la contamination interne chez les travailleurs du secteur nucléaire en France, une étude pilote est mise en place au sein de l'établissement AREVA NC Pierrelatte. Son objectif est de développer une méthode permettant d'évaluer l'exposition interne à l'uranium ainsi que les expositions chimiques associées.

Méthodes : Une matrice emplois-expositions (MEE) période et site spécifique a été élaborée. La liste des emplois et la liste des expositions - produits uranifères et ceux classés cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) - ont été définies par un comité d'experts pluridisciplinaire. Un comité d'évaluateurs composé des travailleurs de l'établissement en activité et des travailleurs retraités a évalué les expositions. Pour chaque produit retenu, deux paramètres d'exposition ont été évalués sur une échelle de 4 niveaux: la fréquence d'utilisation du produit et la quantité du produit avec laquelle le travailleur a été en contact. Le processus d'évaluation a été standardisé. Les notes finales de la matrice ont été obtenues à partir des réponses du comité d'évaluateurs, en utilisant une technique dérivée de la méthode Delphi, puis validées par le comité d'experts.

Résultats : La construction de la MEE spécifique de l'établissement AREVA NC Pierrelatte s'appuie sur le travail de 23 experts et 353 évaluateurs. La MEE finale met en correspondance 232 postes-périodes existant entre 1960 et 2006 et 22 catégories de produits utilisés dans l'établissement. Les produits uranifères sont classés en six catégories selon leur pureté chimique et leur transférabilité dans les tissus biologiques. L'examen de la MEE par le comité d'experts montre une cohérence interne satisfaisante et constitue sa première validation.

Conclusion : Dans un contexte d'absence des données individuelles d'exposition, la MEE période et site spécifique constitue une alternative valide d'évaluation rétrospective de l'exposition. Cette méthode peut être transposée à d'autres établissements de l'industrie nucléaire et permet d'évaluer le rôle de l'exposition interne à l'uranium et des expositions associées chez les travailleurs.

Article 2. Construction d'une matrice emplois - expositions pour le suivi épidémiologique des travailleurs de l'industrie nucléaire en France. Résultats d'une étude-pilote.

[Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry. Results of a pilot study.]

Article publié dans la ***Revue d'Epidémiologie et Santé Publique 2008;56(1): 21-29.***

I. Guseva Canu (1), G. Molina (2), M. Goldberg (3), P. Collomb (2), J.C. David (2), P. Perez (2), F. Paquet (4), M. Tirmarche (1)

(1) Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire d'épidémiologie, BP 17, F 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
(2) AREVA NC Etablissement Pierrelatte, BP 1, F 26701 Pierrelatte Cedex
(3) Inserm Unité 687-IFR 69, F 94410 Saint Maurice Cedex
(4) Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire de radiotoxicologie, BP 38, F 26701 Pierrelatte Cedex

Abstract

Background: A pilot study was carried out in the AREVA NC Pierrelatte nuclear facility in order to investigate a possible carcinogenic effect of internal radiation exposure among nuclear workers in France. The objective of this study was to develop a method for retrospective reconstruction of the occupational exposure to internal radiation from uranium and associated chemical exposures.
Methods: A plant- and period-specific job exposure matrix (JEM) was designed. Job groups and exposure agents groups including uranium compounds and other chemical agents known as being carcinogenic, mutagenic or toxic were defined by an expert committee. Exposure was evaluated by active and retired workers included in the evaluator committee. A quantitative assignment of quantity and frequency of handling (both coded from 0 to 3) was performed for each agent groups using a method derived from the Delphi technique.
Results: In all, 23 experts and 353 evaluators participated to the JEM elaboration. A final JEM involved 232 "job-periods" presenting throughout the plant period 1960-2006 and 22 exposure agents groups in use at the plant. Six of them involved uranium compounds classified by their

blood-transferability and toxicity characteristics. A first validation of the JEM by experts in radiological protection and industrial hygiene showed an acceptable internal consistency.
Conclusion: In the context of missing past exposure measurement data, the plant- and period-specific job exposure matrices may be considered as a valid alternative for exposure estimation. This method may be applied to other nuclear plants and offers allowance to investigate a possible carcinogenic effect of internal radiation exposure among nuclear workers.
Key words: Job exposure matrix. Nuclear industry. Uranium. Chemicals. Exposure assessment.

Mots clés : Matrice emplois-expositions. Industrie nucléaire. Uranium. Produits chimiques. Evaluation de l'exposition.

1. Introduction

La plupart des études épidémiologiques rétrospectives en milieu professionnel sont confrontées aux difficultés d'évaluation des expositions passées chez les travailleurs. Les études sur les travailleurs du secteur nucléaire, axées essentiellement sur le risque d'irradiation, constituent un domaine particulier en épidémiologie des risques professionnels. Dès 1900, les premières études (Raper, 1912; Rollins, 1901) ont conduit à la mise en place de mesures de radioprotection (Kathren et al., 1964; Kells, 1912). Le développement de la radioprotection et de la dosimétrie externe (mesure des doses reçues par des personnes ayant séjourné dans un champ de rayonnement - rayons X, gamma, bêta, neutrons - produit par une source radioactive extérieure) a contribué au suivi systématique des travailleurs du nucléaire et permis de constituer progressivement une importante base de données de suivi dosimétrique. L'utilisation de ces données quantitatives permet d'évaluer, pour chaque travailleur, l'exposition aux rayonnements ionisants cumulée au cours de sa carrière professionnelle, et d'effectuer les analyses de type « dose-effet », modélisant la relation entre l'exposition cumulée et la mortalité par cancer ou par une autre pathologie (Cardis et al., 2005; Cardis et al., 2007; Guseva Canu et al., 2008e; Rogel et al., 2005; Telle-Lamberton et al., 2004). L'exposition aux rayonnements ionisants dans l'industrie nucléaire est relativement faible, les doses cumulées sur une vie professionnelle dépassant rarement les 100 millisieverts (mSv) (Boice et al., 2006b; Gilbert, 2001). Dans ces conditions, la mise en évidence du risque cancérogène se heurte notamment à des problèmes de puissance statistique. De plus, des co-carcinogènes présents dans l'industrie nucléaire (radioéléments émetteurs des particules alpha et certains produits chimiques) ou propres au travailleur (tabac, alcool) constituent des facteurs de confusion importants (Guseva Canu et al., 2008b). Cependant, l'évaluation de l'exposition aux produits

chimiques dans l'industrie française, et plus particulièrement dans l'industrie nucléaire, reste partielle, aucun résultat de mesure des concentrations de ces produits n'étant disponible.

L'objectif de cette étude est de mettre en place une méthode d'évaluation rétrospective destinée à être utilisée pour quantifier le niveau d'exposition aux produits utilisés dans l'industrie nucléaire dans un contexte d'absence des données de mesures d'exposition individuelles exploitables. Ce travail constitue une étude pilote, appliquée à un site nucléaire particulier. L'accent est mis sur l'évaluation de l'exposition à des composés uranifères afin d'étudier le risque de cancer associé à leur incorporation. Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'investigation épidémiologique des cancers d'origine professionnelle chez les travailleurs du secteur nucléaire français.

Etablissement AREVA NC de Pierrelatte : site pilote de l'étude

L'établissement AREVA NC de Pierrelatte est situé dans la Drôme. Il occupe le site de production nucléaire créé par le CEA (Commissariat à l'Energie Atomique) en 1960 en vue de la construction d'une usine de séparation isotopique de l'uranium pour l'usage militaire. La COGEMA (depuis mars 2006, AREVA NC) assure les activités d'enrichissement et de conversion d'uranium à caractère industriel depuis 1976. Son parc d'exploitation compte plusieurs installations de production, des ateliers de support et de maintenance ainsi que des zones d'entreposage. Chaque installation est organisée en une ou plusieurs unités et fonctionne de manière indépendante pour effectuer une opération de traitement de l'uranium spécifique. Les principales opérations de traitement de l'uranium réalisées sur le site apparaissent dans le tableau 1.

En raison de sa spécialisation historique dans le traitement de l'uranium, l'établissement AREVA NC de Pierrelatte a été sélectionné comme site pilote pour l'étude de l'exposition interne à l'uranium (contamination interne consécutive à une incorporation des substances radioactives via l'inhalation, l'ingestion ou la blessure de la peau, provoquant une irradiation interne). Par ailleurs, l'établissement AREVA NC de Pierrelatte présente trois avantages majeurs pour l'étude : (i) stabilité des procédés techniques utilisés, (ii) stabilité de la population des travailleurs, délimitée par le bassin géographique d'emploi et (iii) suivi médical et épidémiologique sur le long terme (1960-2006).

Article 2-Tableau 1. Principales activités de l'établissement AREVA NC Pierrelatte

Usine	Objet	Installations	Période d'activité
Usine Pilote CEA	Prototype de l'UDG Enrichissement de l'UF_6 par diffusion gazeuse		1960-1964
Usine de diffusion gazeuse (UDG)	Enrichissement de l'UF_6 par diffusion gazeuse	Usine basse (2%) Usine moyenne (6-8%) Usine haute (25%) Usine très haute 90%)	1964-1982 1965-1984 1966-1996 1967-1996
Unité de récupération et d'élaboration des lingots d'U (URE)	Fabrication de l'uranium métal à partir de l'UF6 enrichi, UF6 issu de l'uranium naturel ou de l'uranium du retraitement ; Traitement des rebuts ; Récupération des déchets ; Décontamination, recyclage	Ateliers de Métallurgie Atelier de démontage rouge, Atelier de traitement /récupération	1966-présent
TU2	Transformation du nitrate d'uranyle issu de l'uranium du retraitement en oxyde d'uranium		1986-présent
TU3	Conversion de l'UF_6en l'UF_4		1986-1993
Usine de défluorationW	Conversion de l'UF_6 appauvri en Oxyde d'uranium U_3O_8 et HF Densification		1984-présent
Unité KF	Production de l'HF		1989
TU5	Production de l'UF_4 et de l'U_3O_8		1996-présent
Atelier TE Transfert-Echantillonnage	Contrôle par prélèvement Ajustement isotopique Transferts entre conteneurs	Transfert, Echantillonnage, Stockage des conteneurs	1966-présent
Ateliers d'entretien et maintenance	Décontamination, réparation, reconditionnement, maintenance électronique	ATDI[a], ADR[b], AMM[c], ATS[d], AMC[e], EMI[f]	1966-présent

[a] Atelier de décontamination, [b] Atelier de démontage rouge, [c] Atelier de mécanique et de montage, [d] Atelier de traitement de surface, [e] Atelier de maintenance des conteneurs, [f] Atelier d'électronique, mesure, informatique

2. Méthodes

L'exposition à des composés chimiques, uranifères et autres, employés sur le site a été évaluée de façon rétrospective en utilisant l'approche Matrice emplois-expositions (MEE). Une MEE est une base de données qui associe à une liste d'emplois des indicateurs d'exposition qui peuvent être divers (Bouyer et al., 1994). Les MEE peuvent être utilisées dans les études épidémiologiques en population générale (MEE générique) et en milieu industriel, notamment lorsque la MEE correspond à une industrie ou entreprise spécifique (MEE spécifique) (Goldberg et al., 1993). Lors de la construction de la MEE spécifique de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte, l'opinion d'experts, le vécu des travailleurs actifs et la mémoire des travailleurs retraités ont été utilisés conjointement, ce qui constitue l'originalité du travail.
La méthode utilisée repose sur une définition des emplois et des expositions par des experts et une évaluation des niveaux des expositions par les travailleurs ayant occupé les différents emplois et capables de les évaluer. La construction de la MEE s'est déroulée en quatre temps : définition des expositions, définition des emplois, évaluation des expositions et validation de l'ensemble.

2.1. Comité d'experts

Le comité d'experts chargé de définir les emplois et les nuisances à inclure dans la matrice était composé de professionnels connaissant bien l'évolution de l'entreprise, les processus technologiques employés, les conditions de travail actuelles et passées, et l'organisation du travail pour chaque installation de l'établissement. Concrètement, il a rassemblé 13 ingénieurs et animateurs de sécurité et d'information (ISI/ASI), 2 agents de radioprotection, 2 responsables des services de Sécurité du Travail et de Radioprotection, un responsable sécurité coordonnateur produits chimiques et amiante, un ergonome et 2 médecins du travail de l'établissement ainsi que 3 chercheurs externes, experts en physique chimique et dosimétrie interne, radiotoxicologie et épidémiologie.

2.2. Comité d'évaluateurs

Le comité d'évaluateurs chargé d'évaluer les niveaux des expositions a été composé de trois groupes d'évaluateurs distincts : « A », travailleurs actifs ayant une certaine ancienneté (±10 ans) dans l'établissement, « R », travailleurs retraités, et « AR », travailleurs retraités membres de l'association des retraités ARGCEA. Les évaluateurs « A » ont été désignés par des ISI/ASI pour que les différentes installations et activités soient représentées chacune par au moins 3 travailleurs distincts. Les évaluateurs « R » ont été sélectionnés par tirage au sort à partir du fichier de retraités mis à disposition par l'assistante sociale de l'établissement. Les évaluateurs « AR » ont été identifiés à partir du fichier des membres adhérents de l'association mis à disposition par le président de l'association. Les doublons (« R » et « AR » à la fois) ont

été exclus de la population des évaluateurs « R ». Le travail d'évaluation a été effectué en réunions avec les évaluateurs « A », par voie postale avec les évaluateurs « R » et par voie postale, puis en réunion avec les évaluateurs « AR ». Le volontariat et l'anonymat des réponses ont été respectés pour l'ensemble des évaluateurs.

2.3. Définition des expositions

Deux types d'exposition ont été considérés : l'exposition radiologique interne à des composés uranifères émetteurs alpha et les expositions associées. Parmi les expositions associées ont été retenues celles aux produits chimiques classés comme cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR), aux produits chimiques toxiques ou nocifs utilisés sur le site quelle que soit la période de leur utilisation (même si un produit est réputé avoir disparu), ainsi que tout autre facteur physique pertinent pour l'étude des cancers des organes-cibles de l'uranium. Les types d'exposition ont été définis par le comité d'experts en s'appuyant sur les documents techniques de l'entreprise.

2.4. Définition des emplois

Les emplois de la matrice ont été définis de la manière suivante. Les postes de travail caractérisés par un niveau d'exposition équivalent durant une période ont été regroupés pour constituer les « postes-périodes ». Les postes de travail ont été identifiés à partir de la liste des postes de travail générique (PTG) établie dans le cadre du document unique d'évaluation des risques. Ce document, élaboré en application des articles L. 230-2 et R 230-1 du Code du travail afin de recenser l'ensemble des risques pour la santé et la sécurité du personnel de l'entreprise, a été informatisé en 2005, et constitue depuis un outil d'information et de gestion des risques (Document interne, 2005; STR/2006/0279, 2006) au sein d'AREVA NC Pierrelatte. Chaque PTG regroupe les salariés exerçant les mêmes fonctions sur les postes de travail identiques. Le poste de travail désigne ici une fonction habituellement représentée par une case tenue par le salarié figurant dans l'organigramme de l'unité concernée. La validation de la liste des PTG a été demandée au comité d'experts. Cette liste a été complétée avec les PTG des installations à l'arrêt, exploitées avant 2005, et simplifiée en regroupant certains PTG ayant les mêmes caractéristiques d'exposition (par exemple, le PTG « Administratif sans film dosimétrique » de chaque installation). Pour chaque PTG, les périodes calendaires durant lesquelles l'exposition était stable ont été déterminées. Ce travail a eu pour but d'intégrer dans la matrice la dimension temporelle en prenant en compte les changements de stratégie, de procédé, des techniques, des matières premières et/ou des produits utilisés et la réorganisation administrative ou ergonomique des postes de travail.

2.5. Evaluation des expositions

L'évaluation de l'exposition consistait en une estimation semi-quantitative de deux indicateurs d'exposition pour chaque PTG-période: (i) la fréquence d'exposition à un produit et (ii) la quantité du produit avec laquelle le travailleur était en contact. Une échelle à 4 niveaux a été utilisée pour estimer la fréquence (0-jamais, 1-occasionnellement, 2-ponctuellement et 3-continue/discontinue) et la quantité (0-nulle, 1-négligeable, 2-moyenne et 3- importante) de l'exposition. Les notes fréquence et quantité finales ont été déterminées selon une méthode dérivée de la méthode Delphi (Dalkey et al., 1963; Goldberg et al., 1986) permettant d'aboutir à une réponse statistique du groupe.
Le recueil d'information auprès des évaluateurs a été standardisé à l'aide d'un document de travail unique, appelé « Cahier d'évaluation ». Chaque évaluateur avait pour instruction d'évaluer uniquement les postes-périodes dont il avait une connaissance personnelle.

Les distributions des notes de fréquence et de quantité pour chaque couple poste-période, nuisance ont été examinées en deux temps. Le premier examen statistique des notes avait pour but d'identifier les évaluateurs « aberrants », dans le sens où pour un poste occupé durant une certaine période ils s'écartaient de l'opinion de la majorité du groupe en attribuant des notes extrêmes pour tout un ensemble de nuisances. En conséquence, les notes attribuées par ces évaluateurs ont été éliminées. Le second examen statistique visait à éliminer les distributions ne permettant pas d'obtenir une note finale acceptable. A cet effet, les critères de rejet des distributions furent les suivants : (i) écart-type de la note supérieur ou égal à 1,5, traduisant des opinions trop dispersées, et (ii) distributions bi- ou multimodales, correspondant à l'existence de deux ou plusieurs groupes aux opinions divergentes. Toutes les autres distributions ont été acceptées, et les notes finales retenues ont été les valeurs de leurs moyennes arithmétiques arrondies à l'entier le plus proche.
Ensuite, une session d'arbitrage a été organisée pour examiner les distributions des notes rejetées lors de l'examen précédent. Le comité d'experts a mis en œuvre la méthode du consensus pour attribuer une note finale satisfaisante à chaque couple poste-période, nuisance.

3. Résultats

3.1. Contenu de la matrice emplois expositions

Les lignes de la matrice correspondent aux nuisances. L'ensemble des nuisances pour lesquelles l'exposition a été évaluée est résumé dans le tableau 2. L'exposition radiologique interne a été déclinée en plusieurs nuisances en fonction de deux critères : 1) la pureté de l'uranium, permettant de distinguer les composés issus de l'uranium naturel et ceux à base d'uranium de

retraitement (URT), comportant les traces des produits de fission et 2) la transférabilité dans les tissus biologiques (forte, moyenne, faible) des particules d'uranium, après incorporation. Cette dernière caractéristique dépend de la forme physicochimique des composés uranifères (Ansoborlo et al., 2002). Bien que n'étant pas un facteur classé CMR, la chaleur a été retenue parmi les expositions associées. Ce facteur peut avoir un effet de synergie sur la contamination interne à l'uranium, en augmentant la ventilation respiratoire et la perméabilité des tissus biologiques de l'organisme et en modifiant le dépôt des particules d'uranium incorporées dans les voies respiratoires (ICRP, 1994), et présente un intérêt pour cette étude.
Les colonnes de la matrice correspondent aux postes de travail génériques-périodes. L'évaluation a été effectuée pour les 73 PTG, chaque PTG ayant été occupé durant environ 3 périodes, les périodes considérées étant 1960-1975, 1976-1983, 1984-1995 et 1996-2006.

3.2. Participation des évaluateurs

Le taux de participation des évaluateurs à l'étude est variable selon la population de l'enquête. Les détails sont présentés dans le tableau 3.

Article 2-Tableau 2. Composition du comité d'évaluateurs et taux de participation selon le type d'évaluateurs.

Population d'évaluateurs	Nombre de cahiers distribués	Nombre de cahiers renseignés	Taux de participation (%)
A (Travailleurs actifs)	182	182	100
R (Travailleurs retraités)	197	85	43
AR (Travailleurs retraités membres de l'Association)	353	86	25
Total	732	353	56

Article 2-Tableau 3. Liste des expositions évaluées dans la matrice

N°	Nuisance	Détails
1	Composés issus de l'uranium naturel Groupe 1	1 NU (Nitrate d'uranyle) 2 UF6 (Hexafluorure d'uranium) 3 UF4 (Tetrafluorure d'uranium) 4 Effluents uranifères acides 5 U – TBP (uranium-tributyle phosphate)
2	Composés issus de l'uranium naturel Groupe 2	1 DAU (Diuranate d'ammonium) 2 U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) 3 UO2F2 (Fluorure d'uranyle) 4 UO3 (Trioxyde d'uranium)
3	Composés issus de l'uranium naturel Groupe 3	1 UO2 (Dioxyde d'uranium)
4	Composés de l'uranium de retraitement (URT) Groupe 1	1 NU (Nitrate d'uranyle) 2 UF6 (Hexafluorure d'uranium) 3 UF4 (Tetrafluorure d'uranium) 4 Effluents uranifères acides 5 U – TBP (uranium-tributyle phosphate)
5	Composés de l'uranium de retraitement (URT) Groupe 2	1 DAU (Diuranate d'ammonium) 2 U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) 3 UO2F2 (Fluorure d'uranyle) 4 UO3 (Trioxyde d'uranium) 5 UO4 (Tetraoxyde d'uranium)
6	Composés de l'uranium de retraitement (URT) Groupe 3	1 UO2 (Dioxyde d'uranium)
7	Amiante	1 Flocage, 2 Calorifugeage, 3 Tresses amiantées
8	Fibres céramiques réfractaires	1 FCR, 2 Ceraboard fibres
9	Chromates	Bain monel, Trioxyde de chrome
10	Trichloroéthylène (TCE)	
11	ClF3	
12	Plomb	Peintures, plaques et poussières
13	Mercure	
14	Silicagel	Gel de silice grains (contient du dichlorure de cobalt)
15	Carburants	1 Pétrole lampant

		2	Fuel domestique
		3	Essence super carburant
		4	Gas-oils
		5	Hydrazine
16	Produits chlorés	1	Perchloroéthylène
		2	Chloroforme
		3	Dichlorométhane
		4	PCB (Pyralène),
		5	Baltane (Trichloroéthane)
17	Produits fluorés	1	Acide fluorhydrique
		2	Fluor pur 6 Bar
		3	Fluorure de potassium
		4	Hexafluorure de tungstène
18	Produits azotés	1	Vapeurs nitreuses (NOx)
		2	Ammoniac anhydride
		3	Acide nitrique
19	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène		
20	Fumées de soudage		
21	Laine de roche, laine de verre		
22	Chaleur		

La participation des travailleurs actifs et des travailleurs retraités est satisfaisante. Elle est moins satisfaisante chez les retraités membres de l'association des retraités ARGCEA. Cette différence est due à l'utilisation de critères d'inclusion différents pour les trois populations. Pour les enquêtes « A » et « R », l'inclusion a été faite sur la base des postes de travail de façon à respecter un effectif équilibré de travailleurs (au minimum 3) par poste. Pour l'enquête « AR », tous les travailleurs d'AREVA NC Pierrelatte membres de l'association ont été inclus, sans tenir compte de leur ancienne affectation.

3.3. Résultats de l'évaluation

Au total, 232 PTG-périodes ont été analysés en termes d'exposition aux nuisances définies précédemment, chaque analyse donnant lieu à deux notes. Le bilan des notes attribuées par les évaluateurs, est présenté dans le tableau 4. A l'issue du second examen statistique, 96% des

notes fréquence et 96% des notes quantité ont été acceptées. La session d'arbitrage des notes par les experts a permis d'attribuer 230 notes fréquence et 229 notes quantité, rejetées à l'issue du traitement statistique. Les précisions et les arguments apportés par les experts lors de cette étape ont été relevés afin de documenter toutes les décisions prises relatives à la matrice emplois-expositions finale.

Article 2-Tableau 4. Pourcentage des notes acceptables à l'issue du traitement statistique des notes.

Notes		1-er examen		2-nd examen		Total	
		Note Fréquence	Note Quantité	Note Fréquence	Note Quantité	Note Fréquence	Note Quantité
A attribuer	n	5148	5148	813	813		
	%	*100*	*100*	*100*	*100*		
Acceptées	n	4335	4335	583	583	4918	4919
	%	*84,2*	*84,2*	*71,7*	*71,7*	*95,5*	*95,6*
Rejetées	n	813	813	230	229	230	229
	%	*15,8*	*15,8*	*28,3*	*28,2*	*4,5*	*4,4*

La matrice emplois-expositions comporte au total 10296 cellules où apparaissent les notes finales de la quantité et de la fréquence de l'exposition aux 22 nuisances et ce pour chacun des 232 PTG occupés entre 1960 et 2006. Le consensus d'experts a été atteint pour l'ensemble des notes. Par ailleurs, trois membres du comité d'experts et un expert extérieur à l'établissement (Philippe Bérard) ont été sollicités pour valider la MEE obtenue. Cette validation consistait en l'examen de la cohérence interne des notes de la matrice dans son ensemble, en regard de l'évolution temporelle des expositions et par rapport aux différents postes de travail. La cohérence interne a été jugée satisfaisante, la matrice reflétant bien les niveaux d'exposition effectivement connus à différentes périodes dans l'établissement et dans l'industrie de l'uranium plus généralement.

4. Discussion

4.1. Validité de la méthode

La présente étude avait pour but la mise en place d'une méthode d'évaluation d'exposition rétrospective, à la fois fiable et réalisable, dans un contexte d'absence des données de mesures d'exposition individuelles exploitables dans les études épidémiologiques des travailleurs du secteur nucléaire français. La matrice emplois-expositions présentée a été développée en tant que source des données de l'exposition spécifique de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte et en tant qu'outil-prototype pour d'autres établissements du même type.

La méthode de MEE a été abondamment discutée (Hoar, 1983; Kauppinen et al., 1998; Kauppinen, 1994). Évoquée en 1941 (Reed et al., 1941), cette méthode a été formalisée dans les années 80 et trouvé depuis une large application par les épidémiologistes dans les différents secteurs industriels. De nombreuses améliorations méthodologiques apportées depuis (Benke et al., 2000; Friesen et al., 2003; Kauppinen et al., 1998) ont permis l'utilisation continuelle de cette méthode aussi bien dans les études cas-témoins en population générale (Gueguen et al., 2004; Krstev et al., 2005; Morales-Suarez-Varela et al., 2006; Virkkunen et al., 2005) que dans les études de cohortes en milieu professionnel (Hein et al., 2007; Krishnadasan et al., 2007; Toren et al., 2007). Malgré certaines critiques, la méthode de MEE reste très appréciée pour son rapport coût–efficacité (Benke et al., 2001; Le Moual et al., 2000; Siemiatycki et al., 1989). Dans la présente étude, la méthode de construction de la MEE a été optimisée par plusieurs éléments : 1) La participation d'un grand nombre d'évaluateurs (n=353) issus de plusieurs générations des travailleurs (âge moyen=60±30 ans) et indépendants entre eux, permettant d'assurer une bonne appréciation de l'évolution chronologique des expositions et de minimiser le biais de mémoire ; 2) l'utilisation d'une méthode de recueil d'information standardisée, permettant de limiter le biais lié à l'interlocuteur et d'améliorer la reproductibilité du recueil d'information pour d'autres établissements ; 3) l'application de la technique de traitement d'information dérivée de la méthode Delphi, permettant de réduire la subjectivité des réponses des évaluateurs et d'obtenir une réponse statistique du groupe (Goldberg et al., 1986; Moulin et al., 1997) ; 4) le recours important à l'expertise (15 membres du comité d'experts + trois experts externes) aussi bien dans la phase de définition des postes-périodes et des nuisances que dans la phase d'évaluation et de validation des niveaux d'exposition dans la matrice finale ; 5) la discrimination d'un grand nombre de postes de travail génériques (73 PTG + le PTG « Agent administratif sans film dosimétrique » considéré comme non exposé) définis sur la base des fonctions ou de tâches exercées par les salariés sur les postes de travail et ceci

pour chaque installation. Cette discrimination permet d'améliorer la précision de la MEE et d'accroitre sa spécificité (Adegoke et al., 2004; Benke et al., 2000); 6) l'évaluation des expositions en amont des études épidémiologiques, permettant de respecter le caractère « aveugle » par rapport au statut vital et la cause de décès des sujets de l'étude.
Malgré l'attention portée à l'amélioration de la méthode d'élaboration de la MEE, elle n'est pas exempte de certaines limites.

La population des évaluateurs « AR », adhérant de l'association des retraités, peut présenter un biais de sélection par rapport à la population générale des retraités d'AREVA NC Pierrelatte. Ce biais résulterait de la sélection par le statut socio-économique et/ou le mode de vie (loisirs, voyages) des retraités au moment de l'adhésion à l'Association ARGCEA. Toutefois, les conséquences de cette sélection sur les résultats d'évaluation sont limitées, du fait de la méthode de recueil et de traitement d'information standardisée.

La technique utilisée pour le traitement d'information a été dérivée de la méthode Delphi, issue des sciences de management (Dalkey et al., 1963; Goldberg et al., 1986). Chaque membre de groupe exprime son opinion de façon anonyme. La procédure est itérative, un bilan statistique sur l'opinion du groupe est fourni à chaque itération. Néanmoins, cette méthode est couteuse en terme de temps et de moyens, notamment lorsque le nombre d'itérations dans le processus d'évaluation est important (Dalkey et al., 1963; Goldberg et al., 1986). L'expérience de l'application de la méthode Delphi en épidémiologie (Dalkey et al., 1963; Goldberg et al., 1986) montre qu'au-delà de trois itérations la poursuite du processus est inutile. Dans notre étude, la mobilisation de 353 évaluateurs plusieurs fois n'étant pas envisageable, le processus d'évaluation a été limité à une session d'évaluation et une session d'arbitrage, l'ensemble permettant d'obtenir le consensus d'expert pour toutes les notes dans un délai raisonnable.

L'absence des données de mesures instrumentales exploitables constitue une limite importante. La surveillance des postes pratiquée en routine dans l'établissement ne permet pas de disposer d'informations quantitatives fiables, puisque son but est d'assurer le respect des limites de radioprotection des travailleurs et de déclencher une alerte en cas de dépassement de ces limites. Les valeurs des mesures de concentration de l'uranium par les appareils de prélèvement atmosphérique (APA) seules ne sont pas suffisantes pour quantifier l'incorporation des particules et leur utilisation n'est pas recommandée (Britcher et al., 1994). En revanche, les études des postes réalisées entre 1995 et 1997 (Ansoborlo et al., 2002) présentent les résultats de concentration en fonction des différents composés de l'uranium aux postes de travail, la granulométrie des particules, leur composition élémentaire, leur activité spécifique et leur solubilité, paramètres déterminants pour estimer la dose délivrée à

l'organisme en cas d'incorporation (Ansoborlo et al., 1998; Ansoborlo et al., 2002; Chazel et al., 2001). Cependant, les résultats des études des postes ne peuvent être utilisés pour quantifier l'exposition dans la matrice. D'une part, ces études restent très ponctuelles, représentatives uniquement d'un atelier considéré à un moment donné. D'autre part, elles n'offrent pas d'indications sur les expositions antérieures à 1995 et postérieures à 1997. Les résultats des études des postes seront exploités pour valider la matrice *a posteriori*, en étudiant la corrélation entre les concentrations atmosphériques des différents composés uranifères aux postes et les niveaux d'exposition attribués dans la matrice.

En absence des données de mesures instrumentales, il est difficile de donner une signification physique aux expositions. De ce fait, la fréquence et la quantité d'exposition ont été estimées sur une échelle de quatre niveaux relatifs (0 signifiant l'absence de d'exposition, 3 signifiant le niveau d'exposition important). Cela représente deux limites pour la suite de l'étude. Tout d'abord, une telle estimation ne peut avoir une signification physique précise puisque ces niveaux représentent « les niveaux moyens d'exposition pendant la période considérée ». Les résultats d'analyse de la relation dose – effet ne pourront donc pas être rapportés à l'unité de « dose » exprimée en unité physique telle que 1mSv ou 1µg/m^3. Deuxièmement, l'échelle de 4 niveaux peut paraître réductrice de l'ensemble des expositions possibles aux 232 postes-périodes différents. Une échelle de 10 niveaux relatifs semblerait plus discriminante de la diversité des expositions. Cependant, lors de la phase de test du cahier d'évaluation (résultats non présentés), nous avons observé que l'utilisation de cette échelle n'était pas faisable. La définition précise des 10 niveaux de fréquence et de quantité de l'exposition était difficile pour les experts et nécessitait un effort de temps et de mémoire que les évaluateurs (dont 48% sont des retraités) ne pouvaient fournir.
Malgré ces limites, la multiplication de la fréquence et de la quantité d'exposition par la durée de l'exposition à un poste de travail permettra d'obtenir un score d'exposition cumulée, une variable quantitative continue, reflétant en « dose-années » l'exposition à chacune des 22 nuisances pour chaque travailleur durant sa carrière. Cette méthode est actuellement utilisée dans les études épidémiologiques (Krishnadasan et al., 2007; Rice et al., 2003; Ritz et al., 2006; Seidler et al., 1998) et se révèle fiable pour mettre en évidence l'association entre l'exposition et la pathologie étudiée.

5 Conclusion

La matrice emplois-expositions validée servira à la reconstitution des historiques des expositions des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte. Ces travailleurs (n=3090) correspondent à un sous-groupe potentiellement à risque d'exposition interne à l'uranium issu d'une grande cohorte des travailleurs du secteur nucléaire français (n=50449). Cette étude

pilote permettra à terme d'analyser les effets de l'exposition interne à l'uranium sur la mortalité par cancer. Pour ce faire d'autres établissements présentant un risque potentiel de l'exposition interne à l'uranium et/ou à d'autres radioéléments pourront être étudiés (Projet « Alpha risk », site Internet http://www.alpha-risk.org/). La mortalité par cancer des voies aérodigestives supérieures, du poumon et du rein (organes cibles potentiels de l'uranium) pourra être examinée avec un ajustement sur l'exposition à des co-cancérogènes présents dans l'industrie nucléaire.

Remerciements

Les auteurs adressent leurs remerciements au Directeur médical du groupe AREVA, le Dr. Acker et son prédécesseur, le Dr. Quesne, au Directeur de l'Etablissement AREVA NC Pierrelatte, M. Bernasconi et aux médecins du travail de l'Etablissement, les Dr. Auriol et Mazeyrat, pour leur soutien dans la mise en place et le déroulement de l'étude. Nous remercions, l'assistante sociale, Mme Sabarly et la secrétaire, Mme Rebouillat pour leur aide dans la réalisation de l'enquête auprès des anciens travailleurs de l'établissement. Merci également au Président de l'association ARGCEA, M. Palermo, pour son implication dans la réalisation de l'enquête. Merci à M. Bérard, physicien-dosimétriste, spécialiste de l'uranium, d'avoir accepté d'expertiser la matrice finale. Et, bien sûr, un grand merci à tous les experts et évaluateurs ayant participé à l'étude, sans lesquels cette étude n'aurait pas été possible.
L'étude a été réalisée dans le cadre d'une thèse de doctorat en épidémiologie financée par l'IRSN et AREVA NC.

Références

1 Raper H.R. The dangers of X ray. Items of interest 1912; 10:725-30.

2 Rollins W. X-light kills. Boston Medical and Surgical Journal 1901; 114:173.

3 Kathren R.L. William H. Rollins (1852-1929): X-Ray Protection Pioneer. J Hist Med Allied Sci 1964; 19:287-94.

4 Kells E.J. Protection from the Roentgen Rays. Items of Interest 1912; 11:805-23.

5 Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., Hakama M., Hill C., et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. Br Med J 2005; 331:77-80.

6 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 Risk. Radiat Res 2007; 167:396-416.

7 Rogel A., Carre N., Amoros E., Bonnet-Belfais M., Goldberg M., Imbernon E., et al. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. Am J Ind Med 2005; 47:72-82.

8 Telle-Lamberton M., Bergot D., Gagneau M., Samson E., Giraud J.M., Neron M.O., et al. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. Am J Ind Med 2004; 45:34-44.

9 Guseva Canu I., Rogel A., Samson E., Benhamou S., Laplanche A., Tirmarche M. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohort studies. Int Arch Occup Environ Health 2007 (sous presse).

10 Gilbert E.S. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. Am J Epidemiol 2001; 153:319.

11 Boice J.D., Leggett R.W., Dupree Ellis E.D., Wallace P.W., Mumma M., Cohen S.S., et al. A comprehensive dose reconstruction methodology for former Rocketdyne / Atomics International radiation workers. Health Phys 2006; 90:409-30.

12 Guseva Canu I., Dupree Ellis E., Tirmarche M. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium. Emphasis on internal exposure. Health Phys 2007 (sous presse).

13 Bouyer J., Hémon D. Les matrices emplois-expositions. Rev Epidem Santé Publ 1994; 42:235-45.

14 Goldberg M., Kromhout H., Guenel P., Fletcher A.C., Gerin M., Glass D.C., et al. Job exposure matrices in industry. Int J Epidemiol 1993; S22:10-5.

15 Rapport 812 RG 001. Procédure d'identification des dangers de l'évaluation et de la maîtrise des risques pour la santé et la sécurité au travail. Document interne PGI84, Service Sécurité du travail et Radioprotection AREVA NC Etablissement de Pierrelatte, 2005.

16 Rapport STR/2006/0279. Guide méthodologique d'aide à l'évaluation du risque chimique sur ANAIS. Document interne, Service Sécurité du travail et Radioprotection AREVA NC Etablissement de Pierrelatte, 2006.

17 Dalkey N., Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to use of experts. Management Science 1963; 9:458-67.

18 Goldberg M., Leclerc A., Chastang J.F., Goldberg P., Brodeur J.M., Fuhrer R., et al. Evaluation rétrospective d'expositions professionnelles dans les études épidémiologiques. Utilisation de la méthode Delphi. [Retrospective evaluation of occupational exposures in epidemiological studies. Utilisation of the Delphi method]. Rev. Epidém. et Santé Publ 1986; 34:245-51.

19 Ansoborlo E., Chazel V., Henge-Napoli M.H., Pihet P., Rannou A., Bailey M.R., et al. Determination of the physical and chemical properties, biokinetics, and dose coefficients of uranium compounds handled during nuclear fuel fabrication in France. Health Phys 2002; 82:279-89.

20 International Commission on Radiological Protection. Human respiratory tract model for radiological protection, Pergamon Press, Oxford 1994.

21 Hoar S. Job exposure matrix methodology. Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 1983; 21:9-26.

22 Kauppinen T.P. Assessment of exposure in occupational epidemiology. Scand J Work Environ Health 1994; 20:19-29.

23 Kauppinen T., Toikkanen J., Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. Am J Ind Med 1998; 33:409-17.

24 Reed J.V., Harcourt A.K. Essentials of occupational diseases. Baltimore Md: Charles C Thomas ed, 1941.

25 Benke G., Sim M., Fritschi L., Aldred G. Beyond the job exposure matrix (JEM): the task exposure matrix (TEM). Ann Occup Hyg 2000; 44:475-82.

26 Friesen M.C., Demers P.A., Spinelli J.J., Le N.D. Validation of a semi-quantitative job exposure matrix at a Soderberg aluminium smelter. Ann Occup Hyg 2003; 47:477-84.

27 Morales-Suarez-Varela M.M., Olsen J., Johansen P., Kaerlev L., Guenel P., Arveux P., et al. Occupational sun exposure and mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. J Occup Environ Med 2006; 48:390-3.

28 Krstev S., Dosemeci M., Lissowska J., Chow W.H., Zatonski W., Ward M.H. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. Occup Environ Med 2005; 62:318-24.

29 Virkkunen H., Kauppinen T., Tenkanen L. Long-term effect of occupational noise on the risk of coronary heart disease. Scand J Work Environ Health 2005; 31:291-9.

30 Gueguen A., Goldberg M., Bonenfant S., Martin J.C. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. Occup Environ Med 2004; 61:586-39.

31 Toren K., Bergdahl I.A., Nilsson T.K., Jarvholm B. Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease. Occup Environ Med 2007;64:515-9.

32 Krishnadasan A., Kennedy N., Zhao Y., Morgenstern H., Ritz B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. Am J Ind Med 2007; 50:383-90.

33 Hein M.J., Stayner L., Lehman E., Dement J.M. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. Occup Environ Med 2007;64:616-25.

34 Benke G., Sim M., Fritschi L., Aldred G., Forbes A., Kauppinen T. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. Appl Occup Environ Hyg 2001; 16:84-91.

35 Siemiatycki J., Dewar R., Richardson L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. Am J Epidemiol 1989; 130:1236-46.

36 Le Moual N., Bakke P., Orlowski E., Heederik D., Kromhout H., Kennedy S.M., et al. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). Occup Environ Med 2000; 57:126-32.

37 Moulin J.J., Romazini S., Lasfargues G., Peltier A., Bozec C., Deguerry P., et al. Development of a job exposure matrix in the French hard metal industry. Rev Epidem Santé Publ 1997; 45:41-51.

38 Adegoke O.J., Blair A., Ou Shu X., Sanderson M., Addy C.L., Dosemeci M., et al. Agreement of job-exposure matrix (JEM) assessed exposure and self-reported exposure among adult leukemia patients and controls in Shanghai. Am J Ind Med 2004; 45:281-8.

39 Britcher A.R., Strong R. Personal air sampling - A technique for the assessment of chronic low level exposure? Rad Prot Dosimetry 1994; 53:59-63.

40 Ansoborlo E., Chazel V., Houpert P., Henge-Napoli M.H., Paquet F., Hodgson A., et al. Assessment of physico-chemical and biokinetic properties of uranium peroxide hydrate UO4. Health Phys 1998; 75:389-97.

41 Chazel V., Houpert P., Paquet F., Ansoborlo E. Effect of absorption parameters on calculation of the dose coefficient: example of classification of industrial uranium compounds. Radiat Prot Dosimetry 2001; 94:261-8.

42 Seidler A., Heiskel H., Bickeboller R., Elsner G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. Scand J Work Environ Health 1998; 24:486-94.

43 Ritz B., Zhao Y., Krishnadasan A., Kennedy N., Morgenstern H. Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. Epidemiology 2006; 17:154-61.

44 Rice C., Heineman E.F. An asbestos job exposure matrix to characterize fiber type, length, and relative exposure intensity. Appl Occup Environ Hyg 2003; 18:506-12.

Compléments de l'Article2

La réalisation de la matrice emplois expositions spécifique de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte est basée sur l'établissement de la liste des nuisances et de la liste des emplois. Ces deux documents ont été inclus dans le cahier d'évaluation distribué auprès des travailleurs participant à l'étude. L'exemple du cahier d'évaluation destiné aux travailleurs retraités est présenté dans l'annexe 1.

Collecte des données sur le tabagisme

A la différence du cahier d'évaluation destiné aux travailleurs actifs, le cahier destiné aux retraités comportait un questionnaire sur la consommation tabagique (Cf. Annexe 1). Lors de l'envoi des questionnaires un numéro d'anonymisation a été inséré en bas du questionnaire, permettant à la personne habilitée d'attribuer les informations sur le tabagisme à l'individu correspondant.

Le recours à ce questionnaire n'était pas réalisable dans la population des évaluateurs actifs car l'évaluation était complétement anonyme et ne permettait pas d'identifier l'évaluateur.

Bien que le taux de participation des retraités est moindre que celui des travailleurs actifs et que la population des retraités est susceptible de présenter le biais de sélection (populations des survivants), la collecte de l'information sur le tabagisme présente un intérêt pour les analyses de mortalité par cancer. En effet, elle permet d'avoir une idée sur la prévalence du tabagisme et la répartition des fumeurs selon les postes à risque d'exposition. Les résultats concernant la consommation tabagique des travailleurs de Pierrelatte seront présentés avec les analyses de l'association entre la mortalité et l'exposition des travailleurs.

Les dossiers médicaux auraient pu être utilisés pour collecter, sinon compléter l'information sur le tabagisme. Cependant, en pratique, les médecins du travail notifiaient rarement ce type de renseignement dans les dossiers. L'information sur le tabagisme dans les dossiers médicaux est hétérogène et très incomplète. Elle est enregistrée de façon systèmatique seulement depuis 1997, quand les dossiers médicaux des travailleurs ont été informatisés.

III.3 Résultats d'exposition professionnelle des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte

Résumé de l'Article 3

L'article présente les résultats d'exposition individuelle à l'uranium et aux autres polluants potentiellement cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, utilisés au sein de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte, un des principaux établissement du cycle du combustible nucléaire en France.

L'exposition à l'ensemble des produits uranifères, classés en fonction de leur pureté et hydrosolubilité, ainsi qu'à 16 autres catégories de polluants : produits chimiques, fibres, vapeurs et poussières, est déterminée par la matrice emplois exposition spécifique de l'établissement, couvrant une période de 1960 – 2006. Cette matrice fournit la fréquence et le volume de l'exposition à chaque type de polluant selon 73 postes de travail génériques. Ces indicateurs permettent de calculer un score d'exposition cumulée pour chaque travailleur de l'établissement et ainsi reconstituer son exposition professionnelle au cours du temps.

Les résultats de l'exposition sont présentés dans leur ensemble ce qui permet d'identifier toutes les co-expositions. Ce travail met en évidence que même si l'exposition aux composés uranifères prédomine au sein de l'établissement, l'exposition à d'autres polluants peut également être importante sur certains postes.

De nombreuses corrélations décelées entre les composés d'uranium et les divers produits chimiques indiquent la nécessité de prendre en considération les co-expositions des travailleurs aussi bien en matière de leur surveillance que dans les études épidémiologiques.

Article 3. Comparative assessing for radiological, chemical, and physical exposures at the French uranium conversion plant: Is uranium the only stressor?

Article accepté pour la publication dans ***International Journal of Hygiene and Environmental Health***.

Guseva Canu, Irina(1) MPH, MSc, Paquet, François(2) PhD, Goldberg, Marcel(3) MD, PhD, Auriol, Bernard(4) MD, Bérard, Philippe(5) PhD, Collomb, Philippe(4) MSc, David, Jean-Claude(6) MSc, Molina, Gilbert(6) MSc, Perez, Partice(6) MSc, Tirmarche, Margot(1) PhD.

(1) Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire d'épidémiologie, BP 17, F 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
(2) Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire de radiotoxicologie, BP 38, F 26701 Pierrelatte Cedex
(3) Inserm Unité 687-IFR 69, F 94410 Saint Maurice Cedex
(4) AREVA NC Etablissement de Pierrelatte, Service Santé au Travail, BP 1, F 26701 Pierrelatte Cedex Centre
(5) Commissariat à l'Energie Atomique de Saclay, Groupe Uranium F 91191 Gif-sur-Yvette Cedex
(6) AREVA NC Etablissement de Pierrelatte, Service Sécurité au Travail, BP 1, F 26701 Pierrelatte Cedex.

Supports: This study was supported by the IRSN and AREVA

Abstract

This study presents the pattern of exposure to uranium and other occupational pollutants known to be potentially carcinogenic, mutagenic or toxic and used at the main uranium conversion plant in France. For different uranium compounds specified according to their solubility and purity, and 16 other categories of pollutants: chemicals, fibres, vapours, dust, and heat a time- and plant-specific job exposure matrix (JEM) was created covering the period 1960 - 2006. For 73 generic jobs and for each pollutant the amount and frequency of exposure were assessed on a four-level scale by different time periods. The JEM shows 73% sensitivity and 83% specificity. Although exposure assessment was semi quantitative, the JEM allows computing of individual cumulative exposure score for each pollutant across time. Despite the predominant natural uranium compounds exposure, the amount of exposure to other pollutants such as TCE and other chlorinated products, asbestos, and fibers, is important at the plant. Numerous correlations detected between uranium compounds exposure and exposure to chemicals warrants improving biological monitoring of exposed workers and accounting for associated exposures in epidemiological studies. Results of this study will be used for further investigation of association between exposure and mortality among uranium conversion workers cohort.

Key words: job exposure matrix; nuclear industry; uranium; chemicals; internal contamination; exposure assessment.

Introduction

Uranium is known for its chemical and radiological toxicity after acute exposure. But there is little evidence on the adverse health effects and particularly on the carcinogenic potential of protracted uranium exposure. Cohort studies of workers in the nuclear industry stand out from all other epidemiological studies carried out at the work place owing to the accuracy of the available exposure data. However, these data are often restricted to external radiation exposure (X- and gamma rays, beta particles or neutrons) for which external dosimetry became systematic for potentially exposed workers as of the early 1950s. Through this monitoring, epidemiologists can use personal irradiation data to determine the risks of occurrence of cancer or non-tumorous pathologies as a function of total received dose during professional life (Cardis et al., 2005; Cardis et al., 2007; Guseva Canu et al., 2008e; Rogel et al., 2005; Telle-Lamberton et al., 2004; Telle-Lamberton et al., 2007a; Vrijheid et al., 2007a). Workers are, however, exposed not only to radiation, but also to other types of pollutant such as chemicals, particle pollutants or asbestos, most of which are carcinogenic. This simultaneous presence of several types of exposure has been described in uranium workers (Guseva Canu et al., 2008b) and is probably significant in many fuel cycle facilities.

Article 3-Table 1. Short review of studies assessing occupational exposure among nuclear workers by using job-exposure matrix approach

Reference Country	Industry Period	Exposure	Exposure estimator	Exposure assessment method	Purpose, study design and main results	Reviewer's comments
Eheman et al., 1999 Germany	All involving radiation exposure 1960-80	External radiation dose	Discrete annual dose distribution with 6 dose categories, Distribution of cumulative dose, geometric mean and standard deviation	Published dosimetry data for different occupational groups Interview for job history Monte Carlo method	To estimate radiation doses and uncertainty for individuals reported occupational radiation exposure in Population based Case-Control study of Non-Hodgkin's lymphoma	Use of radioprotection dosimetry data. No assessment of internal radiation exposure
Krishnadasan et al., 2007 USA	Rocket engine and nuclear power testing facility 1950-90	TCE, benzene, hydrazine, PHA, mineral oils	Exposure score for each chemical=intensity of exposure (4-level scale) by 3 time periods x duration of employment	Coding of likelihood and intensity of exposure by job title by hygienist based on knowledge from facility records and workers survey and interviews	To assess a relationship between occupational exposure to chemicals in the Nested Case-Control study of prostate cancer incidence Dose-response relationship with TCE exposure	Available data on life style habits and familial history of prostate cancer, occupational physical activity intensity. Study with etiological issue
Krishnadasan et al., 2008 USA	Rocket engine and nuclear power testing facility 1950-90	Occupational physical activity	Score of occupational physical activity based on intensity (3-level scale) of occupational physical activity for a job held longest x duration of employment	Coding of intensity of physical activity by job title by hygienist based on knowledge from facility records and workers survey and interviews	To assess a relationship between occupational physical activity in the Nested Case-Control study of prostate cancer incidence No dose-response relationship. Inverse association among	Data on life style habits and familial history of prostate cancer, available for a limited number of subjects. Job titles used as an entry to JEM

					aerospace workers but not among radiation workers.	despite discrepancies in physical activity level results among radiation and aerospace workers.
Boice et al., 2006 USA	Rocket engine testing facility SSFL 1948-1999	TCE and hydrazine. Other chemicals as surrogate for exposure to all other chemicals	Potential of exposure (no, possible and likely exposure) and cumulative potential exposure for hydrazine and TCE. Duration of employment as a test stand mechanic for other chemicals	Review of worker's exposure history, year, place, and type of work. Validation based on walkthrough visits, interviews with workers, review of workers' medical records	To assess mortality among rocket engines testing workers. Nonsignificant relationship between TCE and kidney cancer. No relationship between test stand mechanic job and mortality.	Only potential of exposure assessed by crude JEM. Comprehensive review of TCE and hydrazine use at the facility.
Ritz et al., 1999 USA	Rocket engine testing facility SSFL* 1950-90	Hydrazine and other chemicals 1950-90	Relative intensity of presumptive exposure (4-level scale) by 3 time periods. Time-dependent cumulative exposure score	3 experts consensus based on walkthrough visits, interviews with workers, review of historical facility reports	Retrospective cohort study of cancer incidence and mortality. Dose-response relationship for lung, colorectal, and pancreatic	Workers with low exposure used as reference instead of unexposed workers.
Rooney et al., 1993 UK	UK Atomic Energy Authority	13 specific radionuclides 6 metals: Be, Br, Cd, Pb, Hg, Zn; 3 types of chemicals: aromatic, halogenated, other organic compounds; asbestos,	For each radionuclides - Level of exposure (none, possible, probable but relatively low, probable but relatively high). For other agents, level of exposure on 3 level scale (none, low, high) Duration of work	Review of worker's exposure history, year, place, and type of work. 125 work areas classified by health physicists or experienced staff in 7 work environments: Reactor, reactor maintenance, fuel examination after irradiation, fuel	Case-control study of prostate cancer among UKAEA workers. Dose-response relationship with radionuclides exposure. No significant findings according to other kinds of exposure	No details on JEM. No reporting of exposure results

		metal dusts, metal fumes		fabrication, decontamination and was disposal and laundry, fuel reprocessing. Records of internal contamination		
Carpenter et al., 1988 USA	Y-12 and ORNL 1943-79	26 chemicals or chemical groups including Be, U, Th, Carbon dusts, welding fumes, cutting oils, hydrazine	Rank of potential exposure to each chemical (0-no, 1-low, 2-moderate, 3-high potential for exposure). Exposure duration=duration of employment in job titles with rank 2 or 3	Subjective evaluation by industrial hygienist of job title/department combination with accounting for time period, review of ind. Processes, on-site visits, interview with people, urinalysis and air monitoring data.	Nested case-control of primary CNS cancer. Analyses according exposure status, exposure duration, employment duration. No significant findings	No cumulative exposure assessment. No results according to exposure levels. No reference on exposure evaluation report.
Wing et al., 1993 USA	ORNL 1943-84	Be, Hg, Pb	15 Job categories based on potential for similar occupational environment and activities. Time spent in job category	Employment records: Job title, department, payment status and monitoring status for Be, Hg, Pb exposure	To consider the role of possible selection and confounding factors on dose-risk estimators in previous cohort study of solid cancer and leukaemia. No significant changes on dose-risk estimates except Hg	
Ritz, 1999 USA	Fernald FFMPC 1951-90	TCE, kerosene and cutting oils	Exposure level (0 to 3) and duration of exposure (with 15 year lag) Internal and external radiation dose	Plant experts: a plant foreman, hygienists, an engineer determined likelihood of chemical exposure for each job title and plant area for 1952-77 period	Cohort study of chemical exposure effects on cancer mortality with accounting for radiation exposure for specific cancer sites.	Good description of highly exposed jobs, jobs with concomitant exposure, cutting oils composition and definition discussed.

Ritz at al., 2000 USA	Rocketdyne 1950-94	Internal lung dose Asbestos Hydrazine	Exposure level (0 to 3) defined on job titles. Internal and external radiation dose	? Job titles, employment periods, and job locations used as proxy measures for chemical exposures	Cohort study of internal radiation exposure effect on mortality from specific cancer sites. Dose-response relationship with internal radiation exposure.	Results adjusted for chemical exposure are not shown.
Ruttenber et al., 2001a USA	Rocky Flats Nuclear weapon facility 1951-1989	Be, CCl4, Cr, Pb, Ni, TCE, PCE, formaldehyde, methylene chloride, asbestos	Time-weighted average (max/min) annual air exposure	Published estimates. For Be, data from a 100s personnel air samplers. Estimates for concentration in breathing zone of workers, adjusted for respirator use	Improving estimates of exposure for epidemiological studies of plutonium workers	Validation of Be exposure estimators. Results in % and Nb of workers exposed to each agent.
Ruttenber et al., 2001b USA	Rocky Flats Nuclear weapon facility 1951-1989	Be, CCl4, Cr, Pb, Ni, TCE, PCE, formaldehyde, methylene chloride, asbestos	Time-weighted average (max/min) daily air concentration. Cumulative exposure for period of interest=Av. concentration x Nb hours worked	Published estimates for similar production process. Hours worked paid/year from employer's roster.	To develop a JEM for epidemiological studies and for determination of eligibility for a medical screening program for highly exposed former workers	No reference of published estimates of exposure levels. No detail on final nb of job groups, on mostly exposed jobs, on 10/20 selected chemicals. Solid estimators allowing accounting for uncertainties. Reporting of exposures according to LOEL

With the exception of radiation, direct monitoring of such exposure began relatively recently, as it responds to fresh knowledge in toxicology and to new regulations that also came into effect only very recently (EC, 1998; EC, 2004). It can therefore be assumed that exposure to these factors was greater in the past than now and that new tools, encompassing all types of exposure, whether nuclear, physical or chemical, are required to estimate the risk of cancer and non-tumorous pathologies in workers in the nuclear industry.
Medical records are the main instrument used for monitoring nuclear workers. They include a job description giving details of all types of exposure concerned. Usually, however, different types of exposure are only monitored and documented in medical records in strict accordance with regulatory requirements, while radiotoxicological and whole-body monitoring data on workers only concern exposure to ionising radiation. Furthermore, it is difficult to use these data in epidemiological studies because the medical records of workers in the nuclear industry in France are not computerised and access to them is restricted. Lastly, it is not always feasible to consult medical records for cohort studies as some cohorts may be made up of several thousands of individuals.

Some tools have been developed to overcome these difficulties and some of them take into account some forms of radiation exposure (Boice et al., 2006c; Carpenter et al., 1988; Eheman et al., 1999; Henn et al., 2007; Krishnadasan et al., 2007; Krishnadasan et al., 2008; Ritz, 1999a; Ritz et al., 1999; Ritz et al., 2000; Ritz et al., 2006; Rooney et al., 1993; Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b; Wing et al., 1993). One such tool is the Job Exposure Matrix (JEM), which is based on a definition of jobs and the related forms of exposure and includes an assessment of exposure levels (Goldberg et al., 1993; Hoar, 1983). The JEM has sometimes been used in the nuclear field and has provided initial data on some groups of workers (Boice et al., 2006c; Carpenter et al., 1988; Eheman et al., 1999; Henn et al., 2007; Krishnadasan et al., 2007; Krishnadasan et al., 2008; Ritz, 1999a; Ritz et al., 1999; Ritz et al., 2000; Ritz et al., 2006; Rooney et al., 1993; Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b; Wing et al., 1993). Publications, however, rarely develop information on how these matrices are built or on exposure results, even though such information is crucial for a clear understanding of the environment under study or for a correct interpretation of analysis results. Analysis of the literature (Boice et al., 2006c; Carpenter et al., 1988; Eheman et al., 1999; Krishnadasan et al., 2007; Krishnadasan et al., 2008; Ritz, 1999a; Ritz et al., 1999; Ritz et al., 2000; Ritz et al., 2006; Rooney et al., 1993; Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b; Wing et al., 1993). (see summary in Table 1) shows that there are only a few matrices – limited to the description of two or three types of exposure – that are relatively well described and that provide more precise exposure indicators based on measurement data or allow an estimation of cumulated exposure. These are not exhaustive, however, and exclude other types of exposure also found in the workers' occupational environment.

The objective of this study is to investigate exhaustively the exposure to different occupational pollutants at the main uranium conversion plant in France.

Material and methods

The AREVA NC uranium conversion plant in Pierrelatte

The AREVA NC plant in Pierrelatte is located in the south-east of France. It occupies a nuclear production site originally created by the CEA (the French atomic energy commission) in 1960, with a view to building a uranium isotope separation facility for making weapons-grade uranium. The *Compagnie Générale des Matières Atomiques* (COGEMA, which became AREVA NC in May 2006) has been enriching and converting uranium for industrial use since 1976. It is made up of several production facilities, support and maintenance facilities and storage areas. Each facility consists of one or more units and carries out an independent and specific uranium processing activity. Figure 1 shows how various successive activities have been carried out on the site over the years.

Specific Job Exposure Matrix (JEM) elaboration

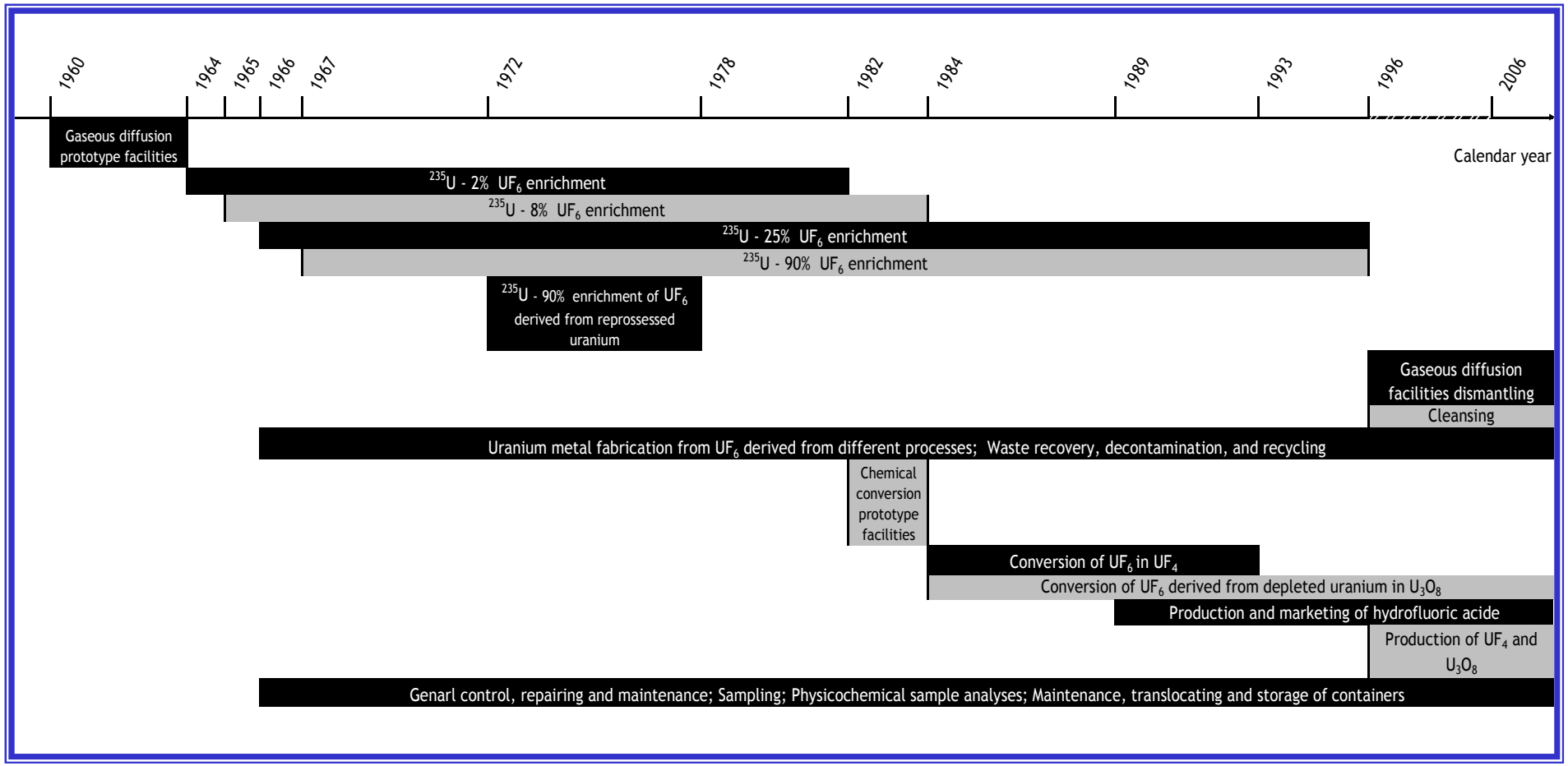
Exposure to uranium-bearing and other chemical compounds used on the site was assessed retrospectively, applying a special JEM methodology recently developed for the French nuclear industry (Guseva Canu et al., 2008c). As part of this method, experts in the site's past and present activities define jobs and types of exposure, while certain workers who have performed the different jobs assess exposure levels.

For elaborating the AREVA NC Pierrelatte JEM we invited as experts: 13 plant industrial hygienists, 2 radiation protection officers, 2 managers from Industrial Health and Safety and Radiation Protection departments, a safety manager in charge of chemicals and asbestos, an ergonomist and 2 occupational physicians, together with 3 external research scientists specialising in chemical physics and internal dosimetry, radiotoxicology and epidemiology. This variety of specialists ensured that all the jobs at the facility and the related exposure factors were covered, while taking into consideration changes affecting the company, technological processes used, past and present working conditions and the work organisation for each of the plant's facilities.

Definition of types of exposure

Three types of exposure were considered: exposure to uranium-bearing compounds that emit alpha particles and are responsible for internal irradiation, exposure to chemicals classified as carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction (EC, 2004) used on the site (regardless of period) and exposure to physical factors considered relevant for the study of cancers of organs that are particularly sensitive to uranium.

Article 3-Figure 1. Development of main industrial activities at the AREVA NC Pierrelatte plant from 1960 through 2006



Definition of jobs

Jobs that are characterised by an equivalent exposure level over a period were subdivided into "job-period" pairs. Jobs were identified using a company list of job titles. Each job title groups together employees performing the same activities on identical position in the department or facility. This list was completed with the job titles of shut-down facilities, and then simplified by grouping together certain job titles with the same exposure characteristics (e.g. the "Administrative employee with no dosimetric film"). For each job, the calendar periods where exposure was stable were determined. The purpose here was to incorporate a time dimension into the matrix by taking into account changes in strategy, processes, techniques, raw materials and/or products used, as well as the administrative or ergonomic reorganisation of jobs.

Assessment of exposure

Exposure was assessed with the help of active and retired employees of the uranium conversion plant. Hygienists designated active employees to ensure that the various facilities and activities were each represented by at least three workers. Retired employees were selected from the company retiree records. Respondents' answers were voluntary and anonymous. Information was gathered from respondents using a standardised questionnaire. Each respondent was asked to assess only job-period pairs with which he was personally familiar. Exposure was assessed on the basis of a semi-quantitative estimation of two exposure indicators for each job-period pair: frequency of exposure to a product and the quantity of product that the worker handled. A four-level scale was used to estimate exposure frequency (0=never, 1=rarely, 2=occasionally and 3=frequently) and the quantity of product that the worker was handling at the time of exposure (0=none, 1=negligible, 2=average and 3=significant). The "frequency and final quantity" scores were determined according to statistical criteria (Guseva Canu et al., 2008c). The purpose of the first statistical examination of the scores was to identify any "divergent" respondents whose opinion differed from that of the majority of the group concerning a position occupied for a certain period of time and who gave "extreme" scores for a whole series of exposure agents. The scores given by such respondents were eliminated. The second statistical examination was aimed at eliminating distributions that did not lead to an acceptable final score. These included distributions with a standard deviation of at least 1.5, reflecting too wide a range of opinions, and bi- or multimodal distributions, pointing to the existence of two or more groups of diverging opinion. All the other distributions were accepted and the final scores selected were the arithmetical means rounded up or down to the nearest whole number. The experts examined the distributions of rejected scores during the arbitration session and reached a consensus on a final pass score for each job-period pair.

Validation

In order to validate the JEM, the experts within the facility examined all the results in light of the changes in each job over time and in relation to all the different jobs. An expert from outside AREVA NC compared the results with exposure data in other comparable nuclear facilities. In addition, exposure results from the matrix were compared for validation purposes with results found in the medical records of a random representative sample of workers (1% of the worker population). These records contain job/exposure agent sheets that describe exposure factors known for their toxic effects that are subject to monitoring regulations. They do not, however, include quantitative data on forms of exposure other than irradiation and validation only focuses on a qualitative aspect, identifying exposure factors common to the JEM and job/exposure agent descriptions. A dichotomous variable (exposed/unexposed) was used for all periods and all exposure factors studied to guarantee a uniform comparison of JEM exposure results with medical file results. The Kappa (k) coefficient of agreement was calculated using Fleiss' formula (Fleiss, 1981). Kappa values were interpreted according to the criteria defined by (Landis et al., 1977). Values greater than 0.80 represent very good agreement beyond chance, values between 0.60 and 0.80 represent good agreement, values between 0.40 and 0.60 represent moderate agreement, values between 0.20 and 0.40 represent fair agreement and values below 0.20 represent poor agreement. Furthermore, conventional indicators such as sensitivity and specificity were calculated (Last, 1995) to allow overall appraisal of JEM validity.

Estimation of cumulated exposure and co-exposure

The following equation was used to calculate the individual cumulated exposure score for each type of exposure across all jobs of worker's career at the AREVA NC Pierrelatte plant.

$$E_A = \sum_{j=1}^{73} \sum_{p_j} F_{Ajp} \times Q_{Ajp} \times D_{jp}$$

Where E_A represents the individual cumulated exposure to an exposure agent A.

For the generic job j (j = 1 to 73) during the period of stable exposure p_j, F_{Ajp} represents the frequency of exposure to the agent A, Q_{Ajp} is the quantity of product that the worker handled during exposure to the agent A and D_{jp} is the duration (in years) of the employment in the job-period jp.

The existence of co-exposures and possible correlations between exposure to uranium-bearing compounds and other types of exposure was examined using Spearman's rho correlation coefficient (Spearman, 1904), using Bonferroni adjustment for multiple comparisons. Cohen's criteria (Cohen, 1988) were used for interpreting correlation results.

Results

JEM structure

All the exposure factors are shown in Table 2. Radiological exposure through internal contamination has been broken down into several factors based on two criteria: 1) the purity of uranium, to make a distinction between compounds derived from natural uranium (NU) and those derived from reprocessed uranium (RPU), which contain traces of fission products, and 2) transferability of uranium particles to biological tissue (fast (f), moderate (m) and slow (s)) (ICRP, 1994) after intake. The last characteristic depends on the physical-chemical form of the uranium-bearing compounds (Ansoborlo et al., 2002; Chazel et al., 2001). Heat was considered among associated forms of exposure, even though it is not classified as carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction. It can have a synergistic effect on internal contamination by uranium, for it increases respiratory ventilation and the permeability of the body's biological tissue and alters the deposition of uranium particles taken in via the respiratory tract (ICRP, 1994).

Job-period pairs correspond to job exposure matrix rows. For each facility, jobs were distinguished for workers and operators in manufacturing and operating jobs, uranium handlers, mechanical maintenance technicians, electrical maintenance technicians, electronic maintenance technicians, supervisors, physical-chemical analysts and so on. Additional distinction of jobs according to working hours was performed to discriminate jobs with fixed working hours and jobs with work in shift (i.e. eight hour shift). In total, seventy-three jobs were distinguished. These jobs were then divided into 232 job-period pairs where exposure was assumed as stable. This distinction was performed on the basis of knowledge of technical and strategic changes in the activity of each facility (Figure 1). Most jobs (59%, i.e. 43 jobs from 73) were divided into four operational periods of 11.49 years in average and median duration of 10 years. Between 1960 and 2006, 22 jobs (30%) – concerned with uranium chemistry for the most part – were operational for two periods after they were started in 1982 or 1984. Four jobs, i.e. 5.48 %, went through three operational periods until the gaseous diffusion plant was decommissioned in 1996, while four more recently created jobs were not divided into any particular operational period.

Article 3-Table 2. Summary of exposure agents evaluated in the job exposure matrix and exposure characteristics of the AREVA NC Pierrelatte plant workers (N=2709)

Exposure agents	Detail	Exposed workers n (%)	Individual cumulative exposure score in exposed workers Mean ± SD (Median)
1-Natural U compounds f*	UF_6, UF_4, $UO_2(NO_3)_2$, (UO_4, nH_2O)	2253 (83.23)	67.49 ± 65.32 (44.50)
2-Natural U compounds m*	$(U_2O_7)(NH_4)_2$, U_3O_8, UO_2F_2, UO_3	1815 (67.05)	42.93 ± 51.01 (23.21)
3-Natural U compounds s*	UO_2	992 (36.65)	42.22 ± 40.52 (16.40)
4-Reprocessed U compounds f*	UF_6, UF_4, $UO_2(NO_3)_2$, (UO_4, nH_2O)	851 (31.44)	31.89 ± 40.52 (16.27)
5-Reprocessed U compounds m*	$(U_2O_7)(NH_4)_2$, U_3O_8, UO_2F_2, UO_3	656 (24.23)	36.62 ± 43.32 (20.53)
6-Reprocessed U compounds s*	UO_2	475 (17.55)	35.40 ± 43.76 (17.95)
7-Chlorinated agents	Perchloroethylene, tetrachloroethene, trichloroethene, dichloromethane, polychlorinated biphenyls (PCBs), carbon tetrachloride	1784 (65.90)	18.49 ± 21.72 (13.37)
8-Fluoride agents	Fluorhydric acid, tungsten hexafluoride, fluorine, potassium fluoride	1652 (61.03)	28.47 ± 42.39 (13.37)
9-Nitrogenous agents	Ammonia, ammonia anhydride, nitrogen acid, nitrous vapours	1415 (47.80)	31.55 ± 45.60 (12.04)

10- Solvents containing aromatic hydrocarbons	Benzene, toluene, xylene, styrene	1255 (46.36)	30.41 ± 39.90 (15.26)
11-Welding fumes	Fumes and metal dusts	425 (15.70)	12.07 ± 14.57 (7.78)
12-Vitreous fibres and rock wool	Rock, slag, and glass wools	1280 (47.28)	21.05 ± 26.05 (10.21)
13-Asbestos	Asbestos fireproofing, insulation and braids	1894 (69.97)	19.28 ± 18.73 (15.94)
14-Refractive ceramic fibres		555 (20.50)	9.98 ± 7.93 (8.56)
15-Chromate	Potassium dichromate and chromium trioxide	102 (3.77)	7.56 ± 6.18 (6.42)
16- Chlorine trifluoride		1341 (49.54)	14.94 ± 15.35 (10.04)
17-Trichloroethylene (TCE)		1685 (62.25)	27.27 ± 33.57 (15.25)
18-Lead	Paints, plates and dust	331 (12.23)	8.49 ± 8.32 (6.46)
19-Mercury	Vapours	827 (30.55)	16.46 ± 23.19 (8.96)
20-Silica	Silica gel, silica grains	695 (25.67)	8.71 ± 8.06 (6.73)
21-Hydrazine and other fuels	Hydrazine, domestic fuel, gas-oils, four-star fuel, petroleum	1164 (42.99)	16.18 ± 19.89 (10.29)
22-Heat	Temperature at the workstation > 30°C	2361 (87.22)	54.63 ± 53.71 (34.47)

* Uranium compounds were classified in terms of absorption types (f-fast, m-moderate or s-slow) according to the Human Respiratory Tract Model described in ICRP Publication 66 (ICRP, 1994)

Assessment results

In all, 353 workers took part in the assessment of job-period pairs: 182 active workers out of the 182 contacted and 171 retired workers out of the 550 contacted. This distribution matches the distribution of the plant's pay roll and accounts for more than 10% of the AREVA NC Pierrelatte cohort. The 232 job-period pairs were analysed in terms of exposure to the products defined above. Two scores were obtained from each analysis. A summary of the scores given by the respondents and a description of the respondents' characteristics can be found elsewhere (Guseva Canu et al., 2008c). The scores underwent statistical processing, following which 96% were accepted. Following the experts' score arbitration session, 230 frequency and 229 quantity scores that had been rejected following statistical processing were accepted.

The JEM consists of a total of 10,296 cells showing final scores in terms of quantity and frequency of exposure to the 22 exposure agents for each of the 232 job-period pairs occupied between 1960 and 2006. The experts reached a consensus for all scores.

Validation results

Expert examination of assessment results showed the JEM to be satisfactory in terms of internal and external consistency. It was found to be a true reflection of actual known exposure levels at different periods of the plant's history and, more generally, throughout the uranium industry. The comparison of matrix exposure data with data from the workers' medical files used as a reference provided further validation, the results of which are shown in Table 3.

Article 3-Table 3. AREVA NC Pierrelatte job exposure matrix validity characteristics compared to AREVA NC Pierrelatte workers' medical records used as reference

Exposure category	Observed agreement	Kappa coefficient	Sensitivity	Specificity
Uranium compounds derived from NU*	0.85	0.66	0.81	0.96
Uranium compounds derived from RPU**	0.92	0.83	0.82	0.98
Asbestos	0.61	0.09	1.00	0.60
Vitreous fibres and wools	0.74	0.27	0.50	0.80
Chlorinated agents	0.71	0.42	0.77	0.67
Fluoride agents	0.58	0.15	0.57	0.60
Nitrogenous agents	0.68	0.36	0.59	0.79
Total	0.78	0.56	0.73	0.83

* Natural uranium, ** Reprocessed uranium

For the purposes of comparison, agreement between the two data sources was estimated by actual observation and the Kappa coefficient. The Kappa values were interpreted according to (Landis et al., 1977). As far as exposure to uranium-bearing products is concerned, matrix data show very good agreement with medical file data. There is less agreement for exposure to chemicals. Agreement is poor in the case of exposure to asbestos. Sensitivity and specificity values observed are close to 1, indicating good matrix performance.

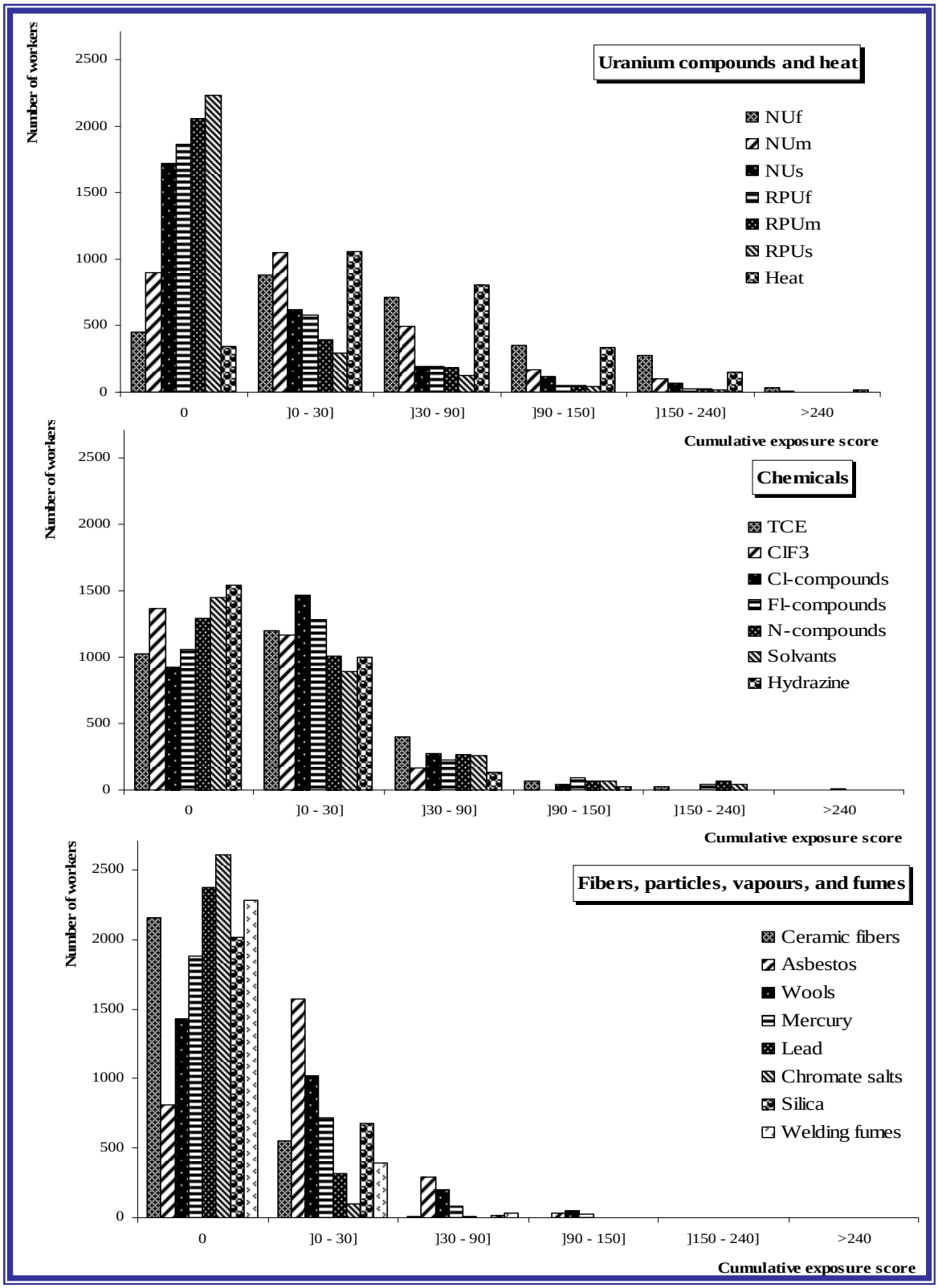
Exposure results

The descriptive statistics of individual cumulative exposure for each category of exposure agent are summarised in Table 2 and Figure 2.

Many jobs concentrate several exposure factors at the same time. Table 4 shows the jobs with the greatest exposure, showing only those jobs that have accumulated the highest exposure levels to more than three categories of exposure agent. The study of these cases of co-exposure reveals many correlations between exposure to uranium-bearing compounds and other types of exposure.

Table 5 reveals a highly significant ($p<0.0001$) positive correlation between exposure to UNf compounds and exposure to heat. This reflects industrial reality and confirms the hypothesis that the two types of exposure behave synergistically. Other strong correlations can be seen for exposure to NUf and NUm compounds, in particular with the exposure to trichloroethylene, fluorinated and nitrated products and solvents. Correlations between exposure to uranium-bearing compounds derived from reprocessing uranium (RPU) and NUm compounds and exposure to refractory ceramic fibres are also significant. Chlorinated and fluorinated products are high on the list of chemicals. There is a strong mutual correlation between both these types of exposure. Exposure to chromates is the least common among exposure agents as a whole and among various fibres, particles, vapours and fumes. It concerns three jobs, all at the physical-chemical analysis laboratory. Asbestos, glass wool and rock wool are characteristically found in around 50% of jobs. Asbestos exposure correlates with exposure to TCE and other chlorinated products, whereas exposure to glass wool and rock wool correlates with exposure to solvents and welding fumes (data not shown).

Article 3-Figure 2. Cumulative exposure to radiological, chemical and physical stressors of the AREVA NC Pierrelatte workers (N=2709)



Article 3-Table 4. Generic jobs with the highest cumulated exposure levels for more than 3 categories of exposure agents.

Generic Jobs	Exposure agents with the highest scores
Dismantling-decontaminating technician	Compounds derived from RPUf*
	Compounds derived from RPUm*
	Compounds derived from RPUs*
	TCE
	Fluorinated compounds
	Mercury
	Lead
	Refractive ceramic fibres
Driver at enriched materials chemistry unit	Compounds derived from NUf*
	Compounds derived from NUm*
	TCE
	Fluorinated compounds
	Heat
Mechanic at enriched materials chemistry unit	Compounds derived from NUf*
	Hydrazine and other fuels
	Welding fumes
	Wools
	Heat
Technician and operator at container maintenance shop	Compounds derived from RPUf*
	Compounds derived from RPUm*
	Compounds derived from RPUs*
	Fluorinated compounds
Physical-chemistry analysis technician at the plants' main laboratory	Potassium dichromate
	Mercury
	Nitrogenous compounds
	Silica gel, silica grains

* Uranium compounds derived from natural (NU) and reprocessed uranium (RPU) were classified in terms of absorption types (f, m or s) according to (ICRP, 1994)

Article 3-Table 5. Correlation between exposure to uranium compounds and other exposure agents. Values of Spearman's rho correlation coefficient (n=2709).

Exposure agents	Asbestos	Ceramic fibres	Chromate	Trichloro-ethylene	Chlorine trifluoride	Mercury	Lead	Silica	Hydrazine	Chlorinated agents	Fluoride agents	Nitrogenous agents	Solvents	Welding fumes	Wools	Heat
NUf**	**0.61***	0.29*	0.10*	**0.72***	0.40*	0.31*	0.25*	0.33*	0.24*	**0.56***	**0.65***	**0.52***	0.43*	0.25*	0.26*	**0.66***
NUm	0.38*	**0.52***	0.20*	0.38*	0.26*	**0.53***	0.16*	0.40*	0.19*	0.42*	**0.55***	**0.59***	0.48*	0.36*	0.47*	0.35*
NUs	0.21*	0.45*	0.31*	0.27*	0.10*	0.40*	0.23*	0.32*	0.17*	0.30*	**0.57***	**0.65***	**0.51***	0.12*	0.24*	0.08*
RPUf	0.03*	0.37*	0.34*	0.10*	-0.01	0.35*	0.16*	**0.57***	0.16*	0.26*	0.37*	0.40*	0.27*	0.28*	0.19*	0.03*
RPUm	-0.08*	0.44*	0.36*	-0.05	-0.04	0.08*	0.23*	0.35*	0.14*	0.15*	0.40*	0.46*	0.23*	0.12*	0.17*	0.01*
RPUs	0.10*	0.37*	0.35*	0.16*	0.11*	0.26*	0.27*	0.31*	0.32*	0.22*	0.40*	0.47*	0.34*	0.03*	0.20*	0.07*

*Two-tailed significance test p value <0.01.

** Uranium compounds derived from natural (NU) and reprocessed uranium (RPU) were classified in terms of absorption types (f, m or s)

Values of rho > 0.50 corresponding to a large correlation according to Cohen's criteria are in boled.

Discussion

Validity of study

In order to estimate exposure to uranium-bearing products and other types of product used at the AREVA NC Pierrelatte plant between 1960 and 2006, a period- and site-specific JEM was created. In this matrix, exposure to chemical products or particles, such as metal dust or fibres, was estimated with the same degree of accuracy as exposure to uranium, the chief exposure agent. The JEM method has been widely discussed already (Goldberg et al., 1993; Guseva Canu et al., 2008c; Hoar, 1983; Kauppinen et al., 1998; Kauppinen, 1994). Compared with other studies that have developed JEMs for nuclear workers (Table 1), this study drew largely on the opinions of a multidisciplinary expert committee and an exposure assessment based on workers' knowledge. Any bias related to self-declaration was controlled through the participation of 353 respondents and expert validation of final scores. The use of a standardised questionnaire for data collection limited any respondent-related bias. Lastly, information was statistically processed to reduce the subjectivity of the respondents' answers and obtain a group statistical response. A large number of jobs was discriminated (73 jobs + "Administrative employee with no dosimetric film" jobs, considered as not exposed). These jobs were defined on the basis of functions or tasks carried out by the employees as part of their work and at each facility. This discrimination improves the accuracy of the JEM and increases its specificity (Benke et al., 2000; Kauppinen et al., 1998) to take into account all the exposure characteristics specific to the various jobs.

Exhaustive nature of the JEM

In addition to uranium-bearing compounds, the exposure agents studied include all chemicals classified as carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction (EC, 2004), as well as physical factors considered relevant to the study. Our list contains 22 different categories of exposure agents, most of which are commonly used at other nuclear facilities (Table 1). A number of other products, such as cadmium (Rooney et al., 1993), beryllium (Boice et al., 2006c; Carpenter et al., 1987a; Carpenter et al., 1987b; Rooney et al., 1993; Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b; Wing et al., 1993), nickel (Carpenter et al., 1987b; Carpenter et al., 1988; Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b), zinc (Rooney et al., 1993), cutting oils (Carpenter et al., 1988; Krishnadasan et al., 2007; Ritz, 1999a) and formaldehyde (Ruttenber et al., 2001a; Ruttenber et al., 2001b), which have been described as exposure factors in workers in the nuclear sector, were excluded from our JEM, either because they were never used at the plant or because their use entailed no risk of exposure. Cadmium, for example, which is classified as a category 2 carcinogen in its powder form (EC, 2004), is found on the

Pierrelatte site as stainless-steel covered plates in annular tanks used as a neutron moderator for uranium waste. In its bulk form, cadmium presents no risk of exposure through inhalation of fumes or dust. It is never in contact with acids and therefore never gives off any toxic gases.

Exposure results at the Pierrelatte plant: strong points and limits

Despite its semi-quantitative basis the JEM allows computing of individual cumulative exposure score for each pollutant across time. It is suitable for chronic exposure to low doses of products but does not take into account cases of accidental exposure. These are listed in the archives for direct consultation and analysis.

Validation results showed that the exposure coding by the JEM seems to be a good reflection of known types of exposure over the plant's various periods of activity. That is especially true for exposure to uranium-bearing compounds, as confirmed by the results of a comparison to check agreement between JEM data and medical record data. Medical surveillance is strictly regulated for the chemo- and/or radiotoxic effects of these known products. The toxic effects of asbestos, rock and glass wools and certain chemicals, however, have long been overlooked and exposure to these products was not subject to regular surveillance by occupational medicine specialists. The first inventory of asbestos in the plant, for example, only dates back to 1997. These products are scored less systematically in job and exposure agent description, which probably explains the agreement between results. For this reason, medical files do not represent a sufficient source of data for estimating exposure to chemicals and to physical exposure factors in worker cohorts with multiple exposures. The JEM provides more accurate and comprehensive information than the plant's personnel medical records.

The almost exhaustive nature of the JEM allows highlighting the relative significance of exposure to various agents (Figure 2). It was thus confirmed that the main type of exposure at the plant is to uranium-bearing compounds, derived mostly from soluble natural uranium. The subdivision of uranium-bearing compounds according to their solubility is an important factor, for it governs the distribution of uranium in the body and its toxic effects. It is through this degree of precision that the JEM reveals that workers involved in processing soluble compounds are co-exposed to heat. This shows that heat must be considered as a synergistic factor in contamination by soluble uranium and should be included as such in analyses. To the best of our knowledge, no previous study has ever taken this factor into account in estimating the risk of exposure to uranium and its effects. The same is true for exposure to mercury vapours, ceramic fibers, and fluorinated products, which are the chemicals with the strongest correlation with exposure to medium-soluble uranium-bearing compounds.

It is difficult to compare these results with those of other, similar studies because few studies give any exposure results. The rare studies that have developed their exposure results in the nuclear sector are those using measurement data (Eheman et al., 1999; Krishnadasan et al.,

2007; Ruttenber et al., 2001b). In addition, exposure results can only be compared if the industrial processes used are comparable. The Pierrelatte plant is the only plant that produces and markets recycled chemicals. Some of its processes, however, may be common to other plants in France and abroad and could be compared with them. For example, in order to describe exposure to the ten chemicals associated with exposure to ionising radiation, Ruttenber et al. (Ruttenber et al., 2001b) used the average annual exposure values available for similar processes to those used at the Rocky Flats plant. It is nonetheless regrettable that the authors neither quote these processes nor specify the source of instrument measurement data they use.

The lack of usable instrument measurement data was a major obstacle of this study. Routine job monitoring carried out at the plant does not provide reliable quantitative information, as its purpose is to ensure that workers remain within radiation protection limits and trigger an alarm if the limits are overrun. The values of uranium concentration measurements obtained from air samplers alone are not sufficient to quantify the intake of particles and their use is not recommended (Britcher et al., 1994). The results of filter analyses carried out when the maximum permissible concentration was exceeded and in response to alarms are not available for the period in question. Studies of certain workstations carried out between 1995 and 1997 (Ansoborlo et al., 2002) present concentration results according to the different uranium compounds found at the place of work, together with particle grain size, elemental composition, specific activity and solubility, which are crucial parameters for the estimation of the dose delivered to the body in the event of intake (Ansoborlo et al., 1998; Ansoborlo et al., 2002; Chazel et al., 2001). The results of workstations studies, however, cannot be used to quantify exposure in the matrix. Firstly, these studies are very irregular and only target a particular facility at a given time. Secondly, they provide no indication as to exposure prior to 1995 or since 1997. The new regulatory framework of the REACH directive (EC, 2006) provides for generalised use of quantitative measurements of exposure to chemicals, particularly in industry. It promotes the sharing of information among industrial firms with common worker exposure scenarios (Marquart et al., 2007). This would eventually make it possible to enrich the JEM with quantitative exposure estimators obtained from measurement data comparable to other plants in the nuclear sector.

Conclusion

This work underlines that despite of predominant natural uranium compounds exposure, the amount of exposure to other pollutants known as carcinogenic, mutagenic or toxic is important at the plant. Numerous correlations detected between uranium compounds exposure and

exposure to chemicals warrants improving workstation monitoring at the plant and biological monitoring of exposed workers. Moreover, these results deserve accounting for associated exposures in epidemiological studies, especially where carcinogenic effects of protracted uranium exposure are addressed.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Chief Medical Officer of the AREVA group, Dr. Acker, and his predecessor, Dr. Quesne, the AREVA NC Pierrelatte Plant Manager, Mr. Bernasconi, as well as all the active and retired workers of the plant who took part in the study.
This study was funded by the IRSN and AREVA.

References

Ansoborlo, E., Chazel, V., Henge-Napoli, M.H., Pihet, P., Rannou, A., Bailey, M.R., et al. 2002. Determination of the physical and chemical properties, biokinetics, and dose coefficients of uranium compounds handled during nuclear fuel fabrication in France. Health Phys, 82(3), 279-289.

Ansoborlo, E., Chazel, V., Houpert, P., Henge-Napoli, M.H., Paquet, F., Hodgson, A., et al. 1998. Assessment of physico-chemical and biokinetic properties of uranium peroxide hydrate UO4. Health Phys, 75(4), 389-397.

Benke, G., Sim, M., Fritschi, L., & Aldred, G. 2000. Beyond the job exposure matrix (JEM): the task exposure matrix (TEM). Ann Occup Hyg, 44(6), 475-482.

Boice, J.D., Jr., Marano, D.E., Cohen, S.S., Mumma, M.T., Blot, W.J., Brill, A.B., et al. 2006. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. J Occup Environ Med, 48(10), 1070-1092.

Britcher, A.R., & Strong, R. 1994. Personal air sampling - A technique for the assessment of chronic low level exposure? Radiation Protection Dosimetry, 53(1-4), 59-63.

Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., Gilbert, E., Hakama, M., Hill, C., et al. 2007. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. Radiat Res, 167(4), 396-416.

Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., Gilbert, E., Hakama, M., Hill, C., et al. 2005. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. Br Med J, 331(7508), 77-80.

Carpenter, A.V., Flanders, W.D., Frome, E.L., Crawford-Brown, D.J., & Fry, S.A. 1987. CNS cancers and radiation exposure: a case-control study among workers at two nuclear facilities. J Occup Med, 29(7), 601-604.

Carpenter, A.V., Flanders, W.D., Frome, E.L., Tankersley, W.G., & Fry, S.A. 1988. Chemical exposures and central nervous system cancers: a case-control study among workers at two nuclear facilities. Am J Ind Med, 13(3), 351-362.

Chazel, V., Houpert, P., Paquet, F., & Ansoborlo, E. 2001. Effect of absorption parameters on calculation of the dose coefficient: example of classification of industrial uranium compounds. Radiat Prot Dosimetry, 94(3), 261-268.

Cohen, J. 1988. Statistical power analyses for the behavioral sciences. NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.

EC. 1998. Council of the European Union. COUNCIL DIRECTIVE 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risk related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). OJ L131, 11-23.

EC. 2004. Parliament and Council of the European Union. DIRECTIVE 2004/37/EC of 29 April 2004 on the protection of workers from the risk related to exposure to carcinogens or mutagens at work (sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC) (codified version). OJ, L229, 23-34.

EC. 2006. Council of the European Union. REGULATION (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC OJ, L396, 1-394.

Eheman, C.R., & Tolbert, P.E. 1999. Estimating occupational radiation doses when individual dosimetry information is not available: a job exposure matrix. Am J Ind Med, 36(3), 348-359.

Henn SA, Utterback DF, Waters KM, Markey AM, & Tankersley WG. 2007. Task- and time-dependent weighting factors in a retrospective exposure assessment of chemical laboratory workers. J Occup Environ Hyg, 4(2), 71-79.

Fleiss, J.L. 1981. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed: Jhon Wiley, New York.

Goldberg, M., Kromhout, H., Guenel, P., Fletcher, A.C., Gerin, M., Glass, D.C., et al. 1993. Job exposure matrices in industry. International Journal of Epidemiology, 22(SUPPL. 2), S10-15.

Guseva Canu, I., Ellis, E.D., & Tirmarche, M. 2008a. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium-emphasis on internal exposure. Health Phys, 94(1), 1-17.

Guseva Canu, I., Molina, G., Goldberg, M., Collomb, P., David, J.C., Perez, P., et al. 2008b. [Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry.]. Rev Epidemiol Sante Publique, 56(1), 21-29.

Guseva Canu, I., Rogel, A., Samson, E., Benhamou, S., Laplanche, A., & Tirmarche, M. 2008c. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies. Int Arch Occup Environ Health, 81(6), 777-785.

Hoar, S. 1983. Job exposure matrix methodology. Journal of Toxicology - Clinical Toxicology, 21(1-2), 9-26.

International Commission on Radiological Protection. 1994. Human respiratory tract model for radiological protection. Pergamon Press Oxford.

Kauppinen, T., Toikkanen, J., & Pukkala, E. 1998. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. Am J Ind Med, 33(4), 409-417.

Kauppinen, T.P. 1994. Assessment of exposure in occupational epidemiology. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 20(SPEC. ISS.), 19-29.

Krishnadasan, A., Kennedy, N., Zhao, Y., Morgenstern, H., & Ritz, B. 2007. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. Am J Ind Med, 50(5), 383-390.

Krishnadasan, A., Kennedy, N., Zhao, Y., Morgenstern, H., & Ritz, B. 2008. Nested case-control study of occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix. Cancer Causes Control, 19(1), 107-114.

Landis, J.R., & Koch, G.G. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 33, 159-174.

Last, J.M. 1995. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press Oxford.

Marquart, H., Northage, C., & Money, C. 2007. Exposure scenarios for workers. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 17(SUPPL. 1), S16-25.

Ritz, B. 1999. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 41(7), 556-566.

Ritz, B., Morgenstern, H., Crawford-Brown, D., & Young, B. 2000. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. Environ Health Perspect, 108(8), 743-751.

Ritz, B., Morgenstern, H., Froines, J., & Moncau, J. 1999. Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers. J Occup Environ Med, 41(10), 903-910.

Ritz, B., Zhao, Y., Krishnadasan, A., Kennedy, N., & Morgenstern, H. 2006. Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. Epidemiology, 17(2), 154-161.

Rogel, A., Carre, N., Amoros, E., Bonnet-Belfais, M., Goldberg, M., Imbernon, E., et al. 2005. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. Am J Ind Med, 47(1), 72-82.

Rooney, C., Beral, V., Maconochie, N., Fraser, P., & Davies, G. 1993. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. BMJ, 307(6916), 1391-1397.

Ruttenber, A.J., McCrea, J.S., Wade, T.D., Schonbeck, M.F., LaMontagne, A.D., Van Dyke, M.V., et al. 2001a. Integrating workplace exposure databases for occupational medicine services and epidemiologic studies at a former nuclear weapons facility. Appl Occup Environ Hyg, 16(2), 192-200.

Ruttenber, A.J., Schonbeck, M., McCrea, J., McClure, D., & Martyny, J. 2001b. Improving estimates of exposures for epidemiologic studies of plutonium workers. Occup Med, 16(2), 239-258.

Spearman, C. 1904. The proof and measurement of association between two things. Am J Psychol, 15, 72-101.

Telle-Lamberton, M., Bergot, D., Gagneau, M., Samson, E., Giraud, J.M., Neron, M.O., et al. 2004. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. Am J Ind Med, 45(1), 34-44.

Telle-Lamberton, M., Samson, E., Caer, S., Bergot, D., Bard, D., Bermann, F., et al. 2007. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. Occup Environ Med, 64(10), 694-700.

Vrijheid, M., Cardis, E., Ashmore, P., Auvinen, A., Bae, J.M., Engels, H., et al. 2007. 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, 36(5), 1126-1135.

Wing, S., Shy, C.M., Wood, J.L., Wolf, S., Cragle, D.L., Tankersley, W., et al. 1993. Job factors, radiation and cancer mortality at Oak Ridge National Laboratory: follow-up through 1984. Am J Ind Med, 23(2), 265-279.

Validation des résultats d'exposition interne à l'uranium en utilisant les résultats de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs de Pierrelatte.

La validation de la matrice mentionnée dans les articles 2 et 3 a été basée sur une double expertise :

- interne à l'établissement AREVA NC de Pierrelatte, prise en compte dans le bilan des notes finales des fréquences et des quantités d'expositions,
- externe, réalisée par un expert extérieur à l'établissement. La conclusion de cette expertise externe est présentée dans l'Annexe 2.

Il est possible qu'une expertise ne soit pas totalement exempte d'une part de subjectivité (Dalkey et al., 1963; Goldberg et al., 1986). Pour cette raison, une validation supplémentaire, basée sur les informations issues des fiches de poste et des nuisances a été effectuée dans un deuxième temps (Cf. Article 3-Tableau 3). Cependant, comme l'indique l'Article 3, cette validation reste dichotomique et ne permet pas d'estimer la validité de la matrice en matière d'exposition cumulée aux produits uranifères et autres facteurs chimiques ou physiques.

Afin d'analyser la capacité de la matrice à prédire l'exposition interne à l'uranium, cumulée tout au long de la carrière professionnelle d'un travailleur, une validation quantitative a également été réalisée (Guseva Canu et al., 2008a). Cette étude s'est appuyée sur les résultats de la surveillance radiotoxicologique collectés pour un échantillon des travailleurs.

Reconstitution de l'incorporation cumulée de l'uranium à partir des résultats de la surveillance radiotoxicologique

Constitution de l'échantillon des travailleurs

La sélection des individus a été réalisée par un tirage aléatoire à partir de la base des données de la cohorte des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte. La liste des individus sélectionnés a été croisée avec la table des individus de la base des données du Service d'Hygiène Industrielle couvrant la période 1989-2002. Le croisement de deux sources a eu pour but de sélectionner 30 travailleurs *à priori* suivis

par des examens radiotoxicologiques et donc potentiellement à risque d'incorporation d'uranium. Les caractéristiques de l'échantillon sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Descriptif de l'échantillon des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte (N=30)

Caractéristiques démographiques	Moyenne arithmétique	Médiane	Minimum-maximum
Age (années) à l'entrée à l'Etablissement de Pierrelatte	27,65	26,96	21,38-44,19
Age (années) à la sortie de l'Etablissement de Pierrelatte	49,53	50,46	25,96-63,34
Durée de présence à l'Etablissement de Pierrelatte	21,88	24,16	1,87-34,28
Age (années) à la date de point de l'étude (31/12/2005)	55,74	50,46	29,72-78,02
Durée moyenne de la surveillance radiotoxicologique (années)	14,34	12,91	2,34-33,33
Caractéristiques relatives à l'exposition aux composés uranifères		**n**	**%**
Individus potentiellement exposés		21	70,00
Individus concernés par la surveillance radiotoxicologique		22	73,33
mensuelle		8	26,66
trimestrielle		11	36,66
bimestrielle		2	6,66
occasionnelle		1	3,33
Individus ayant déclaré des incidents de contamination		10	33,33

Reconstitution de l'exposition à l'uranium

La matrice emplois expositions a été utilisée pour calculer les scores d'exposition cumulée à tous les composés uranifères repérés dans l'historique de carrière de chaque individu de l'échantillon. La formule utilisée pour ces calculs a été présentée dans l'article 4. Ensuite, un score total de l'exposition cumulée à tous les composés issus de l'uranium naturel et un score pour tous les composés issus de l'uranium du retraitement ont été calculés en sommant les scores obtenus pour chaque type de composés (UNf, UNm, Uns, et URTf, URTm, URTs).

Pour chaque individu de l'échantillon, les résultats des examens radiotoxicologiques réalisés durant sa carrière à Pierrelatte ont été collectés à partir des dossiers médicaux. L'examen de ces données a montré que le plus souvent l'uranium a été mesuré dans les urines et les selles. Certains résultats d'examens ont été notifiés par rapport à une valeur-seuil, définie par les médecins du travail. Le tableau 8 présente de façon synthétique l'évolution temporelle des méthodes d'analyse de l'uranium chez les travailleurs de Pierrelatte et des valeurs-seuils avec les limites de détection de chaque méthode.
L'ensemble des résultats collectés a été informatisé afin d'estimer l'incorporation de l'uranium. Cette estimation a été réalisée sur la base des modèles biocinétiques et dosimétriques de la CIPR qui permettent d'estimer l'activité incorporée puis la dose qui en résulte pendant la vie de l'individu. Pour estimer l'activité incorporée à partir des données radiotoxicologiques des travailleurs de l'échantillon, nous avons utilisé le logiciel IMBA Professional (Birchall et al., 1998). Ce logiciel est fondé sur un algorithme qui intègre les modèles de la CIPR (Birchall et al., 1987). Dans IMBA, les différents scénarii de contamination ont été définis à l'aide des 4 paramètres suivants : le radionucléide (isotope et forme physico-chimique de l'uranium), le temps depuis l'incorporation, la voie de contamination (inhalation, ingestion, blessure) et le type de contamination (incidentelle ou chronique).

Lorsque des valeurs de paramètres relatifs au radionucléide n'ont pas été renseignées dans les dossiers médicaux, des valeurs par défaut préconisées par la CIPR ont été utilisées. Lorsque la date de contamination n'est pas connue, nous avons fait l'hypothèse que la contamination a eu lieu quotidiennement et à un niveau constant pendant l'intervalle de temps entre deux contrôles médicaux. Le modèle suppose qu'une contamination chronique est équivalente à une somme d'inhalations ponctuelles. Plus précisément, la rétention ou l'excrétion théorique prévue après une contamination chronique est la convolution du rythme d'incorporation avec la rétention ou l'excrétion théorique après une incorporation ponctuelle (ICRP, 1979).

Pour chaque individu, les résultats d'incorporation calculés sous IMBA ont été exprimés en unités d'activité cumulée durant la carrière de l'individu (Bq), de masse cumulée (mg), de dose équivalente engagée aux poumons (mSv) et de dose efficace engagée (mSv). L'ensemble des résultats d'exposition à l'uranium figure dans le tableau 9.

Tableau 8. Historique de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (1960-2006)

Substrat biologique	Type d'analyse	Période	Limite de détection	Seuil SST	Rendu des résultats<LD
Urines	Uranium pondéral	1960-1975	4 µg/L	/	0
		1975-1990	4 µg/L	7 µg/L	< Seuil
		1990-2006	4 µg/L	4 µg/L	Inf. LD
	Uranium pondéral (méthode fine (KPA))		0,2 µg/L	/	Inf. LD
	Uranium pondéral ICP-MS		0,095 µg/L	4 µg/L	Inf. Seuil
	Uranium – analyse par activité α (méthode HCl)	1960-1973	370 mBq/L ou 10 pCi/L	10 pCi/L	0
		1973-1975	370 mBq/L ou 10 pCi/L	5 pCi/L	< 5 pCi/L
		1975-1999	370 mBq/L ou 10 pCi/L	10 pCi/L	< 10 pCi/L
		1999-2006	200 mBq/L	/	<0,2 Bq/L
	Uranium – analyse par activité α (méthode fine avec électrodispersion et spectrométrie α)	1995-2006	15 mBq/L	15 mBq/L	Inf. LD
	Actinides-Uranium-Séparation EICHROM TRUSPEC	1995-2006	2 mBq/L par isotope	15 mBq/L	Inf. Seuil
Selles	Uranium pondéral	1999-1995	0,1 µg/jour	/	Inf. LD
		1995-2002	0,5 µg/g cendres	/	Inf. LD
		2002-2006		3 µg/g cendres	Inf. Seuil
	Uranium – analyse par activité α	1999-1995	40 µg/jour	/	Inf. LD
		1995-2006	1 mBq/L par isotope/g cendres	10 mBq/g cendres	Inf. Seuil
Corps entier	Anthropogammamétrie Uranium total poumons	1960-1990	4 nCi	4 nCi	Inf. Seuil
		1990-1995	150 Bq	150 Bq	Inf. Seuil
		1995-2006	D1 110 Bq D2 125 Bq D3 150 Bq D4 180 Bq	110 Bq 125 Bq 150 Bq 180 Bq	Inf. LD Inf. LD Inf. LD Inf. LD

LD : limite de détection analytique ; Seuil SST : valeur repère fixée par le Service de Santé au Travail ; D : épaisseur d'équivalent tissu sur les poumons, valeur proportionnelle à la morphologie du travailleur ; 1 Ci = 3,7 10^{10} Bq.

Tableau 9. Résultats d'estimation de l'exposition aux composés uranifères pour un échantillon de 30 travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte

Résultats du calcul du score d'exposition cumulée à partir des données de matrice emplois expositions	Moyenne arithmétique ± Ecart-type	Médiane
Score Composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN)	118 ± 131	53,9
Score Composés uranifères issus de l'URT	50,6 ± 120	0,49
Score total Composés uranifères (UN+URT)	169 ± 227	65,0
Résultats de l'estimation de l'incorporation d'uranium à partir des données radiotoxicologiques		
Incorporation pondérale cumulée (mg)	142 ± 367	2,03
Activité incorporée cumulée (Bq)	6500 ± 12800	282
Dose équivalente engagée au poumon (mSv)	89 ± 196	0,72
Dose efficace engagée (mSv)	13 ± 26	0,55

Compte tenu du très faible pourcentage d'analyses radiotoxicologiques réalisées pour l'uranium issu du retraitement, il n'était pas possible d'estimer séparément l'incorporation cumulée de composés issus de l'uranium naturel et de l'uranium de retraitement. Pour cette raison, la corrélation a été testée pour deux variables scores : composés issus de l'uranium naturel et composés uranifères (uranium naturel + uranium de retraitement).

Corrélation entre les résultats de l'exposition cumulée à l'uranium issus de la matrice et les indicateurs d'exposition cumulée issus des résultats radiotoxicologiques

L'existence d'une corrélation a été vérifiée par le calcul du coefficient de corrélation non paramétrique, rho (ρ) (Spearman, 1904). Les valeurs du ρ ont été interprétées selon (Cohen, 1988). Les valeurs comprises entre 0,1 et 0,3 représentent une corrélation d'intensité faible (absence de corrélation) en excluant l'effet du hasard ; les valeurs entre 0,3 et 0,5 représentent une corrélation d'intensité moyenne et les valeurs supérieures à 0,5 correspondent à une forte corrélation.

La corrélation a été testée pour deux variables scores : composés issus de l'uranium naturel et composés uranifères (uranium naturel + uranium de retraitement).

L'ensemble des résultats de comparaison des variables scores à des variables estimées à partir des résultats radiotoxicologiques figurent dans le tableau 10.

Tableau 10. Résultats de comparaison des données d'exposition aux composés uranifères issues de la matrice emplois expositions aux données de la surveillance radiotoxicologique des travailleurs, utilisées comme référence

Variables	Coefficient de corrélation de Spearman (ρ)	Valeur de p
Score Composés issus de l'uranium naturel		
Incorporation pondérale cumulée (mg)	0,43	0,016
Activité incorporée cumulée (Bq)	0,48	0,007
Dose équivalente engagée au poumon (mSv)	0,49	0,006
Dose efficace engagée (mSv)	0,50	0,005
Score total Composés uranifères (uranium naturel +uranium de retraitement)		
Incorporation pondérale cumulée (mg)	0,46	0,012
Activité incorporée cumulée (Bq)	0,48	0,007
Dose équivalente engagée au poumon (mSv)	0,51	0,004
Dose efficace engagée (mSv)	0,51	0,004

Les résultats de corrélation sont tous significatifs. On observe une corrélation positive, d'intensité moyenne ($30<\rho<50$), entre le score d'exposition cumulée aux composés issus de l'uranium naturel et l'incorporation cumulée de l'uranium naturel mesuré en activité et en masse. La corrélation entre le score d'exposition cumulée aux composés issus de l'uranium naturel et les doses équivalentes engagées au poumon et doses efficaces engagées apparait plus forte ($\rho>50$). La prise en compte de l'exposition à l'uranium issu de retraitement dans le score total confirme et renforce les résultats de corrélation avec les variables d'incorporation et de doses estimées.

Discussion des résultats de l'exposition professionnelle à Pierrelatte

L'estimation de l'incorporation réelle à partir des résultats d'examens radiotoxicologiques des travailleurs a été réalisée pour 22 travailleurs surveillés afin de vérifier la validité du score obtenu à partir de la matrice. L'étude a montré que ces deux types de données sont corrélés avec une intensité moyenne à forte, suivant les critères d'interprétation de (Cohen, 1988).

La corrélation observée entre le score de l'exposition cumulée et l'incorporation pondérale cumulée des composés uranifères est moindre comparée à d'autres variables estimées. Ceci semble indiquer que l'estimation de l'incorporation d'uranium naturel est moins précise que celle des autres variables. La grande variabilité des techniques utilisées pour cette analyse et de leurs limites de détection (Cf. Tableau 8) explique en partie ce manque de précision.

De plus, la médecine du travail utilise des valeurs repères (seuils SST) pour interpréter les résultats des examens radiotoxicologiques, qui sont basées sur la métrologie, la contribution alimentaire à la contamination et la prise en compte du niveau de risque associé. Lorsque la valeur du seuil SST est supérieure à la valeur effectivement mesurée, cette dernière n'est pas reportée explicitement dans le dossier médical.
L'estimation de l'incorporation à partir des données radiotoxicologiques à l'aide des modèles biocinétiques de la CIPR et du logiciel IMBA repose sur la recherche de la valeur d'incorporation la plus vraisemblable par un ajustement du modèle aux données sous des hypothèses relatives aux conditions d'exposition, telles que le rythme d'incorporation ou la solubilité du composé uranifère (Cf. Première partie). Dans cet ajustement, chaque résultat de mesure est pondéré en fonction de son incertitude associée. Pour les résultats inférieurs au seuil SST, cette incertitude est très grande, la valeur à mesurer ayant une probabilité uniforme entre zéro et le seuil SST. L'incertitude se propage à l'estimation de l'incorporation, qui devient très peu précise lorsque les données inférieures au seuil SST sont majoritaires par rapport aux résultats de mesure chiffrés.
Compte tenu de la présence ubiquitaire de l'uranium naturel, une partie de l'uranium incorporé par les travailleurs résulte de l'apport alimentaire. Pour interpréter correctement les résultats radiotoxicologiques de surveillance de l'exposition des travailleurs, il est important de distinguer la part attribuable à la contamination alimentaire naturelle de l'incorporation liée à l'activité professionnelle. Ainsi, l'augmentation du seuil de report des résultats de mesure par le Service de Santé au Travail de l'établissement de Pierrelatte dans les années 1973-75 avait en partie pour but de s'affranchir de la contribution de l'uranium alimentaire (Cf. tableau 8). Il a été révisé à la baisse dans les années 90, en parallèle à l'introduction de techniques de détection plus fines. La publication 23 de la CIPR (ICRP, 1975) relative à l'homme de référence indique une incorporation journalière moyenne mondiale de 1,9 µg par jour en masse ou de 47,5 mBq/j en activité. Une telle incorporation correspond à une excrétion urinaire de l'ordre de 0,01 à 0,05 µg/j ou de 0,2 à 1,25 mBq/j. Par ailleurs, le groupe de travail MEDOR a reporté les résultats de mesure pondérale de l'uranium

excrété dans les urines d'un groupe de travailleurs français ; ceux-ci sont voisins de 1µg/L.
L'ensemble des ces valeurs indique que le seuil de report des résultats de mesure par le SST est supérieur à la contribution alimentaire et s'explique aussi par un jugement sur le niveau de risque et par sa prise en compte dans le système de radioprotection.

L'étude réalisée a montre que malgré l'évolution des techniques de mesure et de leur sensibilité, la reconstitution de l'exposition par irradiation interne des travailleurs dans une étude épidémiologique à partir des résultats de la surveillance radiotoxicologique effectuée dans le cadre d'une démarche de radioprotection demeure difficile.
Une raison majeure en est la divergence des objectifs des deux domaines : l'épidémiologie vise à établir une relation de cause à effet entre un facteur d'exposition et une pathologie (Last, 1995); alors que la radioprotection vise à s'assurer du respect des limites réglementaires des doses et de la réduction de l'exposition des travailleurs aussi bas que raisonnablement possible. La limite légale des doses efficaces est de 20 mSv pour les travailleurs exposés et de 1 mSv pour le public (JO, 2003). Ces limites s'appliquent au cumul de la dose efficace annuelle reçue par irradiation externe et des doses efficaces engagées consécutivement aux incorporations de l'année. Conformément aux recommandations de l'AIEA, la périodicité des examens radiotoxicologiques décidée pour chaque travailleur devrait permettre de détecter l'incorporation conduisant à une dose supérieure à 5% de la limite annuelle (IAEA, 1999). Ainsi, les résultats d'examens reportés comme inférieurs au seuil SST sont satisfaisants du point de vue de la médecine du travail et de la radioprotection, mais ne représentent qu'une donnée qualitative imprécise pour l'épidémiologie.

De plus, l'interprétation des données radiotoxicologiques à l'aide des modèles biocinétiques et dosimétriques introduit une incertitude supplémentaire sur l'estimation de l'exposition. Les intercomparaisons européennes en dosimétrie interne (Doerfel et al., 2000) ont montré que la latitude dans le choix du modèle à adopter et la nécessité de faire des hypothèses sur certains paramètres de l'exposition, comme la date d'incorporation, le diamètre aérodynamique moyen en activité (DAMA) ou le type d'absorption d'un aérosol, lorsqu'ils ne sont pas connus précisément conduisent à une grande variabilité dans l'estimation par différents experts de la dose correspondant au même cas de contamination. L'estimation de dose est donc affectée d'autant de sources d'incertitude significatives que de paramètres inconnus ou mal définis (Etherington et al., 2006).

Enfin, il existe une différence importante entre les grandeurs de doses équivalentes et efficaces utilisées en radioprotection et les données d'exposition souhaitables en épidémiologie. Les valeurs des facteurs de pondération pour les différents types de rayonnement (w_R) et tissus biologiques (w_T) à partir desquels sont calculées les doses équivalentes et efficaces sont essentiellement basées sur les risques estimés à partir d'études épidémiologiques antérieures.

De plus, le concept de dose efficace n'est pertinent que dans une démarche de radioprotection car les coefficients de dose par unité d'incorporation se rapportent à l'homme de référence de la CIPR (ICRP, 2002). La dose efficace calculée au moyen des modèles de la CIPR est donc spécifique d'une exposition mais pas de la personne qui la subit.

Pour intégrer les incertitudes liées à la variabilité individuelle, les limites réglementaires ont été fixées à un niveau suffisamment faible (ICRP, 1991), mais la dose efficace ne devrait être utilisée ni pour une évaluation rétrospective du risque sanitaire individuel, ni pour des études épidémiologiques.

La corrélation observée entre les résultats de la MEE et ceux de la surveillance radiotoxicologique est d'une intensité moyenne. Cependant, compte tenu :

- des incertitudes et des imprécisions inhérentes aux données radiotoxicologiques,
- des incertitudes génerées lors de la reconstitution de la dosimétrie interrne,
- de la difficulté éthique et matérielle d'utiliser ces données pour une cohorte des travailleurs,

la MEE apparait comme un moyen fiable pour évaluer l'exposition des travailleurs aux composés uranifères et autres substances et d'utiliser les résultats de cette évaluation pour étudier les effets de ces expositions.

III.4 Résultats de mortalité dans la cohorte des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte

Résumé de l'Article 4

Position du problème

La cohorte de travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte, à risque d'incorporation d'uranium, a été constituée afin d'étudier les effets de l'irradiation interne (particules alpha) émise par l'uranium lors des opérations du cycle du combustible nucléaire en France. Tous les travailleurs du sexe masculin, employés par l'établissement AREVA NC de Pierrelatte pendant au moins 6 mois entre 1960 et 2005 ont été incus dans cette cohorte.

L'établissement AREVA NC de Pierrelatte réalisait l'enrichissement de l'hexafluorure d'uranium, durant la période 1960-1996, et la conversion des différentes composés uranifères, à partir des années 1980.

Cet article présente le profil de mortalité de la cohorte durant la période 1968-2005.

Méthodes

Pour chaque cause de décès, les taux de mortalité de la cohorte ont été comparés aux taux de mortalité nationale et aux taux de mortalité régionale (départements 07, 26, 30 et 84) en calculant les ratios standardisés de mortalité (SMR) et les intervalles de confiance à 95 % [95% IC] associés. Pour les causes de décès à priori à risque, les tests de tendance et d'hétérogénéité ont été effectués pour analyser la variation des SMR selon les différentes caractéristiques d'emploi et d'exposition. N'ayant pas de données de dosimétrie interne, nous avons utilisé les données de dosimétrie externe (rayons X et γ) comme indicatrice de l'exposition à l'irradiation interne.

Résultats

La cohorte comprend 2709 individus qui correspondent aux 72 787 personnes-années. A la fin du suivi (31/12/2005) les individus sont âgés en médiane de 63 ans et ont travaillé durant 20 ans en médiane. Sur 1455 travailleurs ayant été surveillés par la dosimétrie externe, seulement 272 travailleurs ont cumulé les doses externes positives, soit une dose cumulée moyenne de 6,28 mSv.

Comparés à la population nationale, les travailleurs de la cohorte présentent un déficit de mortalité pour toutes causes de décès (SMR=0,55 [0,50-0,61], n=411), pour tous cancers

(SMR=0,70 [0,60-0,81], n=193) et pour le cancer de certains organes, cibles potentielles de l'uranium : poumon (n=48) et rein (n=5). Pour les lymphomes non-Hodgkiniens, les myélomes multiples, le cancer du rectum et le cancer de la plèvre, le risque de mortalité est augmenté mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. Ces résultats sont statistiquement significatifs dans la comparaison à la mortalité régionale.

Conclusion

Malgré l'effet de « travailleurs sains » fortement présent dans cette cohorte, l'augmentation du risque de mortalité par cancer de la plèvre et par cancers lymphatiques a été observée. La surmortalité par cancers lymphatiques chez les travailleurs exposés à l'uranium a déjà été rapportée dans la littérature. La prochaine étude de l'exposition des travailleurs, reconstituée par la matrice emplois-expositions spécifique de l'établissement, permettra d'analyser l'association entre les résultats de mortalité observés dans cette étude et l'exposition à l'uranium.

Article 4. Cohort study of the French uranium conversion workers - Thirty year mortality follow-up.

Article soumis pour la publication dans ***Journal of Occupational and Environnmental Medicine***

I Guseva Canu[1]*, E Cardis[2], C Metz-Flamant[1], S Caër[1], B Auriol[3], M Tirmarche[1]

1 Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie, Fontenay aux Roses, France.
2 Center for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona Biomedical Research Park, Spain.
3 Etablissement AREVA NC de Pierrelatte, Service Santé au Travail, Pierrelatte, France.

Abstract

Objective: The cohort of French uranium conversion workers was set up to investigate the effects of internal radiation due to uranium intake. All male workers employed for at least 6 months at the AREVA NC Pierrelatte plant from 1960 through 2005 were included. The Pierrelatte plant was used for uranium-hexafluoride enrichment during the period 1960-1996 and has been used for the chemical conversion of various uranium compounds since 1980. Here we report mortality results for a period from 1968 through 2005.
Methods: The cohort's mortality was compared with that of the French and regional populations by calculating Standardized Mortality Ratios (SMR) with a 95% confidence interval, [95%CI]. For a-priori suspect causes of mortality, trend and heterogeneity tests were used to study the variation in SMR with characteristics of the job and with external exposure to ionizing radiation.
Results: The cohort included 2,709 workers (72,787 person-years) with a median attained age of 63 years and median employment duration of 20 years. Only 272 of the 1,455 workers monitored for external radiation exposure were actually exposed (mean cumulative dose=6.28 mSv). We observed a statistically-significant deficit in mortality due to all causes (SMR=0.55 [0.50-0.61], n=411), all cancers (SMR=0.70 [0.60-0.81], n=193), and cancers of the organs known to be uranium's main targets (including lung (n=48), upper aerodigestive tract (n=24), and kidney (n=5) cancers.) A non-significant increase in mortality was observed for non-Hodgkin's lymphomas (n=8), rectal (n=10) and pleural cancer (n=5). These results were significantly increased if regional mortality rates were used.

Conclusion: In spite of the obvious healthy-worker effect in this cohort, an increase in mortality from lymphatic malignancies was observed. Such an increase has already been reported among uranium workers. Further investigation based on a specific job-exposure matrix for the Pierrelatte plant should test whether this increase in mortality is related to occupational exposure to uranium.

Key words: epidemiology, uranium intake, mortality, cancer

Introduction

Some recent studies in nuclear fuel-cycle workers have demonstrated that even at low doses, protracted exposure to external radiation (X and gamma radiation) is associated with an increase in cancer and non-cancer mortality ([1] Cardis et al., 2005; [2] Cardis et al., 2007; [3] McGeoghegan et al., 2008). However, depending on the stage of the nuclear fuel cycle, occupational exposure to radiation may be more significant for internal than for external radiation ([4] UNSCEAR, 2000). For instance, internal exposure may occur if radionuclides in ore dust are inhaled during uranium milling, or if airborne radionuclides are taken in during maintenance work, when managing leaks, or during fuel fabrication. The epidemiological evidence on the effects on mortality of internal radiation exposure from uranium is still limited ([5] Guseva Canu et al., 2008b). Comprehensive, good-quality bioassay measurement data are rarely available for all workers throughout their careers, so that retrospective cohort studies are difficult to undertake.

For this study we selected a special cohort of French uranium-conversion workers. Compared with other French nuclear workers ([6] Rogel et al., 2005; [7] Telle-Lamberton et al., 2004; [8] Telle-Lamberton et al., 2007a), these workers have a negligible external exposure to radiation, but a high likelihood of internal exposure from uranium intake. This paper summarises their mortality pattern, analyzed using different reference mortality rates.

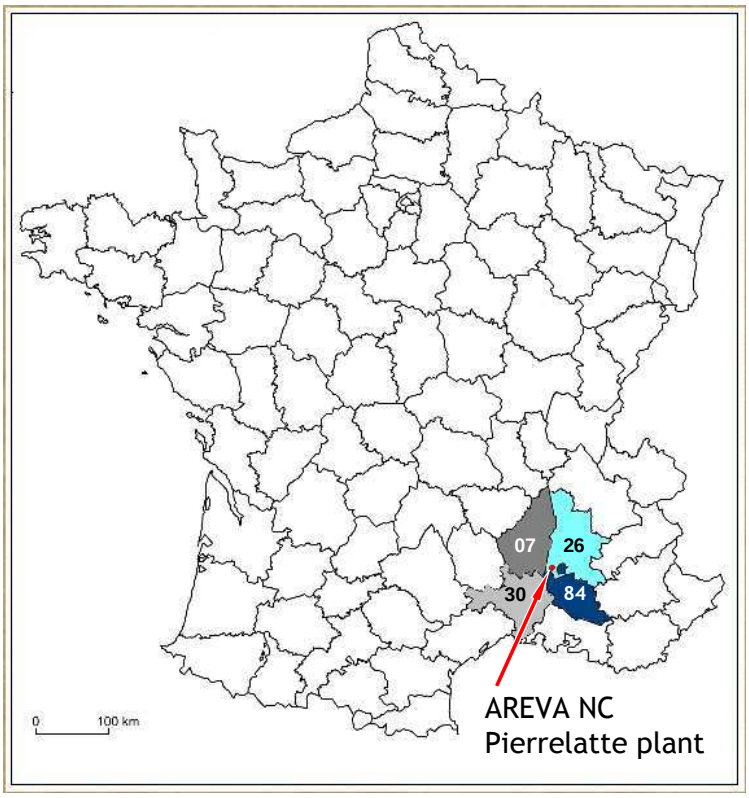
Material and methods

AREVA NC Pierrelatte uranium-conversion plant

The AREVA NC Pierrelatte plant takes up a large part of Tricastin nuclear site, situated in South-East France (Figure 1). The establishment was created in 1960 by the French Atomic Energy Commission (*Commissariat à l'Energie Atomique,* CEA) for military purposes. Its main activity was originally high (60% - 90%) uranium enrichment using the gaseous diffusion process. In 1976, the production of low- and medium-enriched uranium was transferred to AREVA NC (ex-COGEMA, *Compagnie Générale des Matières Atomiques*), the

CEA-held research and development division. Apart from uranium enrichment, AREVA NC carried out uranium chemical conversion and ran all the site's logistical and similar activities.

Article 4-Figure 1. Location of the AREVA NC Pierrelatte plant and the 4 French surrounding regions: 07-Ardèche, 26-Drôme, 30-Gard, and 84-Vaucluse



Cohort definition and data collection

The cohort included all AREVA NC male workers employed at the AREVA NC Pierrelatte establishment for at least six months between 1960 and 2005. Female workers and a few former uranium miners were excluded.

Data were collected from several sources: date and place of birth, gender, recruitment and departure dates, and socioprofessional status (SPS) were obtained from AREVA NC personnel records; vital status and date of death from the vital records office of the municipality of birth and from the National Natural Persons Identification Index *(Repertoire National d'Identification des Personnes Physiques, RNIPP);* and causes of death from the National Causes Of Death Registry (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, CépiDC). The latter houses anonymized records of all deaths in France since 1968 and their causes. Death records were matched to cohort members by

date of birth, gender, and date and place of death. The causes of death were coded according to the 8th revision of the International Classification of Diseases (ICD-8) for the period 1968-77, the 9th revision (ICD-9) for the period 1978-99, and the 10th revision (ICD-10) for the period 2000-2006. Annual external (X- and gamma) radiation dosimetry data were obtained from the central archives of dosimetry records. At the Pierrelatte establishment, potentially exposed workers were monitored by Kodak type 1 two-filter dosimeters until 1968, by five-filter dosimeters between 1968 and 1988, and by "Codebadge" after 1988. Cumulative doses expressed in milli-Sieverts (mSv), were computed for each worker's entire career. Local ethical recommendations were met and use of the individual data was approved by the French Data Protection *Authority (Comité National de l'Informatique et des Libertés, CNIL).*

Statistical analysis

Analyses were restricted to the period 1968-2005, since data from the National Registry of Causes of Death are not available for earlier periods. The follow-up of the AREVA NC Pierrelatte workers started either 6 months after employment at the AREVA NC Pierrelatte plant, or on 01/01/1968 when employment started before that date. At least six months' employment was required in order to exclude non-permanent workers. The follow-up ended on the date of death, or the study end-point for those still alive (31/12/2005), or the last information date for subjects lost to follow-up.

Mortality in the cohort was compared to the mortality of the French male population from 1968 to 2005. Moreover, in order to take into account regional variations in lifestyle and mortality, mortality rates in four French administrative regions close to the Pierrelatte plant: Gard (30), Drôme (26), Ardèche (07), and Vaucluse (84) (Figure 1) were used as a second reference. Standardized mortality ratios (SMRs) were computed as the ratio of the cohort's observed deaths to expected deaths. The number of expected deaths was calculated by applying the reference mortality rates, stratified by calendar year, and 5-year age groups, to the number of person-years for the corresponding calendar period, and age group. Furthermore, for causes of death that *a priori* were of interest, the SMRs based on national mortality rates were calculated across each of the following categorical variables: attained age, calendar period, SPS, employment duration, time since recruitment, dosimetry monitoring status, and cumulative external radiation dose. Mortality trends were assessed using Mantel's trend and heterogeneity tests ([9] Breslow et al., 1987). Analyses were performed using the STATA 10 software package.

Results

Cohort description

Of the 3,080 workers that have ever been employed at AREVA NC Pierrelatte, we excluded all female workers (n=231, 7.5%), 15 former uranium miners, and 124 (4.0%) workers who were employed for less than 6 months. The total cohort includes 2,709 workers, followed for about thirty years on average (Table 1). None of workers was lost to follow-up. Causes of death were found for 99.5% of deaths. Two deaths occurred outside France, so their causes could not be traced using the French Causes of Death Registry.

Mortality compared to national and regional mortality rates

Table 2 summaries mortality results for the leading causes of death. Since data on tobacco consumption were not available, mortality from smoking-related cancers was assessed separately from that from cancers unrelated to smoking. Overall, all cancer, lung cancer and non-cancer mortality was significantly less than expected from the national or regional mortality. Mortality from neither respiratory cancers nor respiratory diseases was increased compared with national or regional rates. There were no deaths due to emphysema, asthma, silicosis or pneumoconiosis in the cohort. Mortality from other site-specific cancers was also less than expected, though the difference was not statistically significant. Compared with national mortality rates, mortality from pleural and rectal cancers as well as mortlity from non-Hodgkin lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM) were not significantly increased. A similar pattern of mortality was observed in comparison with regional rates.

Selected causes of mortality according to occupational characteristics

Tables 3 and 4 show mortality broken down by occupational characteristic for selected causes of death, based on national rates. Overall mortality and all cancer mortality were highest for workers employed for the shortest time, and lowest for those employed for the longest time. This trend was less pronounced in mortality from lymphopoietic-tissue cancer, and absent in mortality from lung cancer. When the time from recruitment was considered, the negative trend in mortality was observed for all causes of death under study. However, the highest SMRs were for workers employed 10 - 20 years ago dying from all causes, and they are also significantly high for workers employed 20 - 30 years ago dying from all causes and all cancers. For no cause of death was there a clear relationship with date of recruitment. SMRs for deaths from all cancers and from lymphopoietic-tissue cancer were highest (but not significant) during the 1980-2006 period when uranium

chemical conversion was progressively being implemented. SMRs for all deaths and for deaths from all cancers differed according to socioprofessional status.

Article 4-Table 1. Description of the AREVA NC Pierrelatte male cohort (1968-2005)

Characteristics	N=2709
Age in years: (mean ± SD)	
At recruitment	29.72 ± 7.37
At start of monitoring for external radiation	27.77 ± 7.53
At start of follow-up	32.65 ± 8.19
At end of follow-up	59.51 ± 15.04
At death	66.03 ± 10.65
Length of time in years: (mean ± SD)	
Employment	19.52 ± 9.86
Monitoring	18.74 ± 10.86
Follow-up	28.00 ± 11.18
Socioprofessional status n (%)	
Engineer, senior executive	310 (11.44)
Technician	1340 (49.46)
Skilled, manual and unskilled	812 (29.97)
Administrator	144 (5.32)
Undefined	103 (3.80)
External-radiation exposure status n (%)	
Non exposed, non monitored	1254 (46.29)
Monitored, non exposed	1183 (43.67)
Monitored, exposed	272 (10.04)
Employment status on 31 December 2005	
Active	689 (30)
Retired	1609 (70)
Vital status on 31 December 2005	
Alive	2298 (84.83)
Dead	411 (15.17)
Died from unknown causes	2 (0.45)
Total person-years	72786.82

Article 4-Table 2. Mortality from the principal causes of death in male workers in the AREVA NC Pierrelatte cohort between 1968 and 2005.

		Compared to national reference population		Compared to regional reference population	
Cause of death	**O**	**SMR**	**95%-CI**	**SMR**	**95%-CI**
All causes	411	0.55	0.50 - 0.55	0.59	0.54 - 0.66
All cancers	193	0.70	0.60 - 0.81	0.77	0.67 - 0.89
Cancers related to smoking	108	0.62	0.51 - 0.75	0.74	0.61 - 0.89
Mouth and pharynx	10	0.51	0.24 - 0.93	0.68	0.37 - 1.27
Oesophagus	8	0.50	0.22 - 0.98	0.74	0.37 - 1.48
Pancreas	11	0.99	0.49 - 1.77	0.97	0.54 - 1.76
Larynx	6	0.55	0.20 - 1.20	0.61	0.27 - 1.36
Lung	48	0.68	0.50 - 0.91	0.72	0.54 - 0.95
Bladder	4	0.46	0.12 - 1.78	0.43	0.16 - 1.16
Kidney	5	0.76	0.24 - 1.77	0.92	0.38 - 2.21
Cancers unrelated to smoking	85	0.83	0.67 - 1.03	0.82	0.67 - 1.02
Stomach	6	0.56	0.21 - 1.23	0.61	0.27 - 1.35
Colon	9	0.53	0.24 - 1.00	0.51	0.27 - 0.98
Rectum	10	1.48	0.71 - 2.72	1.54	0.83 - 2.86
Liver	5	0.44	0.14 - 1.02	0.79	0.33 - 1.91
Pleura	5	2.45	0.79 - 5.73	2.85	1.18 - 6.85
Prostate	18	1.08	0.64 - 1.71	1.16	0.73 - 1.84
Brain and CNS	7	0.84	0.34 - 1.73	0.90	0.43 - 1.91
Non-Hodgkin lymphoma	8	1.32	0.57 - 2.60	1.35	0.67 - 2.69
Multiple myeloma	3	1.06	0.21 - 3.09	1.10	0.36 - 3.43
Leukaemia	7	0.96	0.39 - 1.99	0.97	0.46 - 2.04
Not cancer	216	0.48	0.42 - 0.55	0.48	0.42 - 0.55
Cardiovascular diseases	101	0.56	0.46 - 0.69	0.58	0.47 - 0.70
Respiratory diseases	11	0.29	0.15 - 0.53	0.31	0.17 - 0.57
Digestive system diseases	21	0.40	0.25 - 0.62	0.51	0.33 - 0.78
Urinary system diseases	3	0.46	0.09 - 1.34	0.45	0.15 - 1.40
External causes	32	0.38	0.26 - 0.54	0.37	0.26 - 0.52

For causes of deaths causing fewer than three observed deaths results are not reported

Article 4-Table 3. Overall and cancer mortality according to occupational characteristics in the AREVA NC Pierrelatte cohort.

Characteristics	All deaths				All cancer deaths			
	O	SMR	95% CI	Trend p test	O	SMR	95% CI	Trend p test
Year first employed at Pierrelatte								
<1966]	375	0.56	0.51-0.62		177	0.70	0.60-0.81	
]1966-1980]	15	0.41	0.23-0.68		6	0.51	0.19-1.11	
]1980-2006]	21	0.53	0.33-0.81	0.45	10	0.94	0.45-1.72	0.64
Length of employment (years)								
<5]	11	0.84	0.42-1.51		4	1.01	0.28-2.59	
]5-15]	22	0.40	0.25-0.60		13	0.65	0.35-1.12	
]15-25]	287	0.66	0.59-0.75		129	0.82	0.69-0.98	
>25	91	0.38	0.31-0.46	<0.01	47	0.50	0.37-0.66	0.02
Time since first employed (years)								
<10]	5	1.51	0.49-3.53		1	1.24	0.03-6.93	
]10-20]	40	3.15	2.31-4.29		21	7.03	4.35-10.74	
]20-30]	113	1.46	1.21-1.75		53	2.16	1.65-2.83	
>30	253	0.39	0.35-0.44	<0.01	118	0.48	0.40-0.57	<0.01
Socioprofessional status								
Engineer, senior executive	34	0.38	0.27-0.53		17	0.50	0.29-0.80	
Administrator	38	0.80	0.58-1.10		19	1.11	0.67-1.74	
Technician	171	0.51	0.44-0.60		71	0.58	0.46-0.73	
Skilled, manual and unskilled	167	0.64	0.55-0.74		85	0.85	0.69-1.06	
Undefined	1	0.14	0.0-0.76	<0.01*	1	0.39	0.01-2.17	0.02*
External-radiation exposure status								
Not exposed, not monitored	323	0.58	0.52-0.65		157	0.75	0.64-0.87	
Monitored, not exposed (dose=0)	71	0.49	0.38-0.61		31	0.60	0.42-0.85	
Monitored, exposed (dose>0)	17	0.45	0.26-0.72	0.11	5	0.38	0.12-0.88	0.07

* Heterogeneity test p-value

Article 4-Table 4. Specific cancer site mortality according to occupational characteristics in the AREVA NC Pierrelatte cohort

	Lung cancer				Lymphopoietic-tissue cancer			
Characteristics	O	SMR	95% CI	Trend p test	O	SMR	95% CI	Trend p test
Year first employed at Pierrelatte								
<1966]	43	0.67	0.50-0.91		9	1.02	0.47-1.93	
]1966-1980]	3	0.91	0.19-2.66		0	0.00		
]1980-2006]	2	0.68	0.08-2.45	0.82	2	4.22	0.51-15.23	0.12
Length of employment (years)								
<5]	0	0.00			1	6.19	0.16-34.49	
]5-15]	3	0.58	0.12-1.68		1	1.38	0.04-7.69	
]15-25]	27	0.71	0.47-1.03		9	1.62	0.74-3.08	
>25	18	0.70	0.42-1.11	0.60	0	0.00		0.01
Time since first employed (years)								
<10]	0	0.00			0	0.00		
]10-20]	6	8.00	2.94-17.42		2	15.12	1.83-54.62	
]20-30]	12	1.82	0.94-3.19		3	3.29	0.68-9.61	
>30	30	0.48	0.34-0.69	<0.01	6	0.69	0.25-1.50	<0.01
Socioprofessional status								
Engineer. senior executive	6	0.68	0.25-1.49		0	0.00		
Administrator	7	1.65	0.66-3.40		0	0.00		
Technician	18	0.58	0.34-0.92		6	1.37	0.50-2.97	
Skilled, manual and unskilled	17	0.67	0.39-1.07		5	1.43	0.47-3.35	
Undefined	0	0.00		0.15*	0	0.00		0.61*
External- radiation exposure status								
Not exposed. not monitored	37	0.70	0.51-0.97		7	0.95	0.38-1.96	
Monitored, not exposed: dose=0	9	0.64	0.29-1.22		3	1.54	0.32-4.50	
Monitored, exposed: dose>0	2	0.58	0.07-2.11	0.74	1	2.04	0.05-11.37	0.36

* Heterogeneity test p-value

No socioprofessional category had a death rate higher than the reference population. However, mortality from lymphopoietic tissue cancer was confined to technicians and skilled and manual staff. No relationship with external radiation exposure was observed, since very few workers have been truly exposed. All deaths and all deaths from cancer were also compared to the cumulative dose of external radiation (data not shown) but there was no apparent relationship.

Discussion

This study presents the mortality pattern among workers at the AREVA NC Pierrelatte plant, the main uranium-conversion plant in France. Although there were fewer deaths from all causes, all cancers and all causes apart from cancer than in the control population (the healthy-worker effect), there were non-significant increases in mortality from rectal cancer, pleural cancer and non-Hodgkin lymphoma, and a small increase in mortality from multiple myeloma, compared with national male mortality rates. These mortality increases were greater when regional rates were used.

These results merit comment. Usually, studies of French nuclear workers are based on national mortality rates, since nuclear facilities in France are distributed throughout the country. Workers at the Pierrelatte plant may be distinguished from other nuclear workers, firstly because they are potentially exposed internally to uranium, and secondly because they are located geographically in South-East France. Geographic heterogeneity within a country ([10] Remontet et al., 2003) means that it would appear appropriate to use regional, rather than national, mortality rates to study mortality in this population. However we needed to check that this advantage had not been offset by fluctuations in the regional population, and that the cohort did not represent a significant fraction of the regional population. We concluded that is unlikely that these two points affect our outcomes. For each year of the study, the regional population was about 910,000, and so was sufficiently large. It is relatively stable over time so that mortality rates are stable, even for rare cancer localizations ([10] Remontet et al., 2003; [11] Valenty et al., 2003). The cohort population is just 1/10,000th of the regional population and thus cannot influence the regional mortality rates. Mortality in the south is lower than both national mortality and the mortality of the other regions. Hence the higher SMRs calculated using cohort and regional mortality confirm the internal consistency of this study.

Comparison of the Pierrelatte plant workers' SMRs to those in the total cohort of the AREVA NC workers (Metz-Flamant et al. in preparation) underlines the specificity of the Pierrelatte cohort. The highest SMR observed among a cohort from throughout AREVA NC was for pleural cancer (SMR=1.75, 90% IC-[0.87-3.15]), based on 8 observed

cases. The increase in NHL mortality was half of that observed in the Pierrelatte cohort (SMR=1.14, 90%IC [0.71-1.72], n=16). Death rates from rectal cancer (SMR=1.02, 90%IC [0.63-1.57], n=15) and from multiple myeloma (SMR=0.80, 90%IC [0.0.31-1.68], n=5) were not significantly lower in the total AREVA NC cohort than the national rates. On the other hand, the mortality rate from chronic lymphoid leukemia (CLL) was 20% higher than the national rate (90%IC [0.42-2.81, n=4]), while no deaths due to CLL were observed among the Pierrelatte cohort.

It is important to stress that the Pierralatte cohort is relatively small, and the statistical significance of these analyses is limited. Some of the positive findings could be observed by chance, since a lot of tests have been performed. Nevertheless, elevated mortality from lymphopoietic malignancies has already been described among workers with internal exposure to uranium ([5] Guseva Canu et al., 2008b). The most frequently reported causes were Hodgkin's disease (ICD 9: 201) ([12] Boice et al., 2006c; [13] McGeoghegan et al., 2000a; [14] McGeoghegan et al., 2000b; [15] Pinkerton et al., 2004; [16] Ritz, 1999a; [17] Ritz, 1999b), NHL (ICD 9: 202) ([18] Atkinson et al., 2004; [19] Beral et al., 1985; [15] Pinkerton et al., 2004), and multiple myeloma (ICD9: 203) ([20] Baysson et al., 2000; [21] Checkoway et al., 1988; [22] Dupree-Ellis et al., 2000; [23] Loomis et al., 1996). However, as in our study, these results were often based on a small number of observed deaths, especially those concerning deaths from multiple myeloma, and were rarely statistically significant. A positive dose-response relationship was found between the exposure to internal radiation after inhalation of airborne uranium particles and mortality from lymphopoietic cancers ([24] Morgenstern et al., 2001; [25] Ritz et al., 2000). Increases in mortality from lymphatic cancer are consistent with the evidence from the study of uranium distribution both in animals ([26] Galle et al., 1992; [27] Leach et al., 1973) and in humans ([28] Kathren et al., 1989; [29] Keane et al., 1983; [30] Russell et al., 2004), especially after absorbing insoluble uranium particles. However, the role played by radiation exposure in the etiology of NHL and MM myeloma is not clearly established ([31] Kyle et al., 2007) and other factors (such as halogenated solvents, agricultural occupations, benzene and petroleum products, obesity, immune or antigenic stimulation, or genetics) may be responsible.

This study is not etiological in nature, since few data on the exposure of Pierrelatte workers are currently available. A job-exposure matrix is being constructed specifically for the Pierrelatte plant ([32] Guseva Canu et al., 2008c). This indicates that Pierrelatte workers were potentially highly likely to be exposed to soluble uranium compounds in the earliest stages of the plant operation, and mainly to insoluble uranium compounds during uranium chemical conversion. Exposure to asbestos (known to cause mesothelioma) is also reported. On the other hand, exposure

to chemical carcinogens, such as trichloroethylene and other chlorinated chemicals, was also widespread at the plant. Deaths from lymphatic-tissue malignancies have occurred only among potentially-exposed categories of workers (technicians and operators). Moreover, the risks of mortality due to lymphatic cancer and due to all cancers were highest 10 to 20 years after recruitment.

In light of these findings, further investigation of cause-specific mortality in Pierrelatte plant workers is needed. In a subsequent study, an internal comparison of workers according to their internal exposure to uranium compounds should be performed, taking associated exposures into account.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the help of Dr Pascal Wild and Mr Régis Colin from the INRS in gathering regional statistics.

This work was performed as a part of a PhD graduate study financially supported by IRSN and AREVA.

References

1 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J*. 2005 Jul 9;331:7508, 77-80.

2 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, 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 Apr;167:4, 396-416.

3 McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol*. 2008 Jun;37:3, 506-18.

4 UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation New York, NY, USA: United Nations; 2000.

5 Guseva Canu I, Ellis ED, Tirmarche M. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium-emphasis on internal exposure. *Health Phys*. 2008 Jan;94:1, 1-17.

6 Rogel A, Carre N, Amoros E, et al. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med*. 2005 Jan;47:1, 72-82.

7 Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, et al. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. *Am J Ind Med*. 2004 Jan;45:1, 34-44.

8 Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med*. 2007 Oct;64:10, 694-700.

9 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ*. 1987:82, 1-406.

10 Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51:1 Pt 1, 3-30.

11 Valenty M, Tirmarche M, Mitton N, et al. [Causes of death of COGEMA active workers, 1980-1995]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Oct;51:5, 461-8.

12 Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, et al. Mortality among Radiation Workers at Rocketdyne (Atomic International), 1948-1999. *Radiat Res*. 2006;165, 98-115.

13 McGeoghegan D, & Binks K. 2000a. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. J Radiol Prot, 20(2), 111-137.

14 McGeoghegan D, & Binks K. 2000b. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95. J Radiol Prot, 20(4), 381-401.

15 Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, et al. Mortality among a cohort of uranium mill workers: An update. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61:1, 57.

16 Ritz B. Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. *Epidemiology*. 1999 Sep;10:5, 531-8.

17 Ritz B. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1999;41:7, 556.

18 Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, et al. Mortality of employess of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61:7, 577.

19 Beral V, Inskip H, Fraser P, Booth M, Coleman D, & Rose G. 1985. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979. Br Med J (Clin Res Ed), 291(6493), 440-447.

20 Baysson H, Laurier D, Tirmarche M, et al. Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards. *Occup Environ Med*. 2000 Mar;57:3, 188-94.

21 Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ, et al. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. *Am J Epidemiol*. 1988 Feb;127:2, 255-66.

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

23 Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. *Am J Ind Med*. 1996 Feb;29:2, 131-41.

24 Morgenstern H, Ritz B. Effects of radiation and chemical exposures on cancer mortality among Rocketdyne workers: a review of three cohort studies. *Occup Med*. 2001 Apr-Jun;16:2, 219-37.

25 Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D, et al. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. *Environ Health Perspect*. 2000 Aug;108:8, 743-51.

26 Galle P, Berry JP, Galle C. Role of alveolar macrophages in precipitation of mineral elements inhaled as soluble aerosols. *Environ Health Perspect*. 1992 Jul;97, 145-7.

27 Leach LJ, Yuile CL, Hodge HC. A five year inhalation study with natural uranium dioxide (UO2) dust. II. Postexposure retention and biologic effects in the monkey, dog and rat. *Health Physics*. 1973;25:3, 239.

28 Kathren RL, McInroy JF, Moore RH, et al. Uranium in the tissues of an occupationally exposed individual. *Health Physics*. 1989;57:1, 17.

29 Russell JJ, Kathren RL. Uranium deposition and retention in a USTUR whole body case. *Health Phys*. 2004 Mar;86:3, 273-84.

30 Keane AT, Polednak AP. Retention of uranium in the chest: implications of findings in vivo and postmortem. *Health Phys*. 1983;44 Suppl 1, 391-402.

31 Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2007;20:4, 637-64.

32 Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, et al. [Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry.]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56:1, 21-9.

III.5 Lien entre l'exposition interne à l'uranium et la mortalité par cancer

Ce chapitre présente les premiers résultats d'analyses du lien entre l'exposition à l'uranium et la mortalité. Les analyses effectuées dans le cadre de cette étude ont été restreintes à la mortalité par cancer. D'autres analyses vont avoir lieu et le chapitre pourrait éventuellement être enrichi avec des résultats supplémentaires.

Matériel et méthodes

Définition des localisations cancéreuses à analyser

Le choix des localisations cancéreuses à inclure dans les analyses a été fondé sur deux critères :

- la connaissance de la biocinétique de l'uranium et de ses effets biologiques observées dans les études expérimentales, décrits dans la première partie du manuscrit, et
- la proportion des décès observés pour chacune des localisations retenues en appliquant le premier critère, d'autre part. Les décès observés sont ceux présentés dans l'article 3.

Comme décrit précédemment (Cf. Première partie), pour l'uranium faiblement soluble (type S), les organes-cibles principaux sont le poumon et le système lymphatique. Pour l'uranium soluble (Type F et M), les organes-cibles sont les organes d'élimination de dépôt et de stockage de l'uranium : le rein, le foie et l'os. Le nombre de décès observés intrevient dans la puissance des analyses statistiques, c'est pourquoi les analyses ont été restreintes à des localisations de cancer pour lesquelles plus de 10 décès ont été observés.
Ainsi les analyses ont porté sur les 193 décès par cancer sans distinction de localisation spécifique puis en distinguant :

- 48 décès par cancer du poumon (code de la CIM-10 : C33.0 à C34.9),
- 11 décès par cancer du tissu lymphatique (code de la CIM-10 : C82.0 à C85.9, C96.0 à C 96.9 et C91.4 pour les lymphomes non-hodgkiniens ; C90.0 à C90.9 pour les myélomes multiples)

Méthodologie des analyses statistiques et choix des covariables

La mortalité en fonction de l'exposition aux produits uranifères a été étudiée à l'aide d'analyse de survie semi-paramétrique basée sur le modèle de Cox (Cox et al., 1984). Dans ce modèle, le temps calendaire a été utilisé comme la variable de temps principal.

Le suivi des travailleurs a été défini de la même manière que dans les analyses de la mortalité (cf. Article 3) :

- la date du début du suivi étant la date la plus récente entre la date d'embauche de l'individu et le 01/01/1968, date à partir duquel les causes de décès sont informatisées dans le registre national des causes de décès, CépiDC à l'INSERM,
- la date de fin du suivi étant la date du décès pour les individus décédés ou la date de point de l'étude, le 31/12.2005. Comme mentionné dans l'article 3, aucun travailleur n'a été perdu de vue.

Le score d'exposition cumulée à chacune des catégories des produits uranifères (Cf. Article 2-Tableau 2 et Article 3-Tableau 2) défini dans le chapitre III.3, a été considéré comme une variable explicative dans les analyses. Pour chaque individu, il a été calculé année par année et entré dans le modèle comme une variable dépendante du temps.

Dans les analyses le score d'exposition cumulée a été traité comme une variable catégorielle à trois classes, définissant ainsi

- les individus non exposés avec un score d'exposition cumulée égal à zéro,
- les individus faiblement exposés avec un score d'exposition cumulée inférieur à 30,
- les individus fortement exposés avec un score d'exposition cumulée supérieur à 30.

Les facteurs de confusion potentiels ont été traités comme des variables d'ajustement dans le modèle. Parmi ces facteurs, nous avons considéré en premier lieu :

- L'âge atteint, variable continue, dépendante du temps, et
- La catégorie socioprofessionnelle en 5 classes ; deux facteurs de confusion classiques ;
- La période d'embauche, en trois classes correspondant aux trois périodes d'activité distinctes :
  - Avant 1964 : essai et démarrage de l'enrichissement de l'uranium,

- Entre 1964 et 1978 : enrichissement d'uranium à l'échelle industrielle et
- A partir de 1979 : la conversion chimique de l'uranium ;

- Le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe (rayonnements X et γ). Ce statut a été défini en tant qu'une variable dichotomique et distinguant les travailleurs non exposés à l'irradiation externe et donc n'ayant pas porté de dosimètre, de ceux, potentiellement exposés et suivis à l'aide de la dosimétrie externe. La dose cumulée due aux rayonnements X et γ n'a pas été prise en compte dans les analyses car seulement 272 travailleurs (10%) ont reçu les doses supérieures à 0 mSv. Cette variable a été également utilisée comme une variable de stratification pour étudier les effets de l'exposition interne à l'uranium selon le statut d'exposition au rayonnement externe.

Dans un deuxième temps, selon le type du composé uranifère étudié, les ajustements spécifiques ont été réalisés pour prendre en compte les effets des co-expositions. Les facteurs dont l'exposition a été significativement corrélée avec l'exposition aux composés uranifères spécifiques (Cf. Article 3-Tableau 5) ont été entrés dans le modèle. Pour les composés à base d'uranium issu du retraitement, ne présentant pas de forte corrélation avec d'autres produits physiques ou chimiques, les ajustements sur les facteurs moyennement corrélés ont été testés.
Le test du rapport de vraisemblance a été utilisé pour déterminer si la covariable a un effet significatif sur la survie. Le critère d'information Bayesien (BIC) (Schwarz, 1978) a été utilisé pour sélectionner le meilleur modèle parmis les modèles ajustés.

Pour toutes les variables, l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à l'aide du test de distribution des résidus de Schoenfeld (Schoenfeld, 1981).

Résultats

Les analyses ont porté sur 2709 travailleurs du sexe masculin, soit 72 786 personnes-années. Le tableau 11 présente la distribution des personnes-années et des décès observés en fonction des différentes modalités des variables considérées dans les modèles de régression. Les tables des personnes-années stratifiées par le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe sont présentées en Annexe 3.

Mortalité par tous cancers

Les résultats d'analyses de mortalité par cancers sans distinguer les localisations tumorales spécifiques figurent dans les tableaux 12 et 13.

Les analyses en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères solubles issus de l'uranium naturel (UNs) ne montrent aucune augmentation du risque de décès par cancer chez les travailleurs exposés, comparés aux travailleurs non exposés. Au contraire, les travailleurs ayant cumulé un fort niveau d'exposition (30<Score ≤ 350) présentent un déficit de mortalité par cancer. Ce déficit disparait lorsque l'on stratifie selon la surveillance dosimétrique externe des travailleurs.

Tableau 11. Distribution des personnes-années et des décès observés selon les différentes caractéristiques sociodémographiques de la cohorte de 2709 travailleurs de sexe masculin de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte

Variables	Nb. de personnes années N=72786,82	Nb de décès par cancer n=193	Nb de décès par cancer du poumon n=48	Nb de décès par cancer lymphatique n=11
Age atteint (années)				
≤ 50	38778,48	8	0	3
] 50 - 70]	28450,49	123	36	3
> 70	5557,85	62	12	5
Catégorie socioprofessionnelle				
Ingénieur, cadre	8508,93	17	6	0
Agent administratif	4130,43	19	7	0
Technicien	35082,52	71	18	6
Ouvrier	24329,51	85	17	5
Indéterminé	735,42	1	0	0
Période d'embauche				
≤ 1963	28322,88	98	27	5
1964 - 1978	26172,25	82	18	4
> 1978	18291,69	13	3	2
Durée d'emploi au sein de l'établissement (années)				
≤ 5	7919,22	4	0	1
] 5 - 20]	42318,38	102	24	8
> 20	22549,21	87	24	2
Statut vis-à-vis del'exposition à l'irradiation externe (rayonnements X et γ)				
Non dosimétré = non exposé	40908,85	157	37	7
Dosimétré = potentiellement exposé	31877,96	36	11	4

Tableau 12. Mortalité par cancer en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])

	Nb PA	n	RR brute	RR ajuste*	RR ajusté**	Analyses stratifiées sur le statut d'exposition externe					
						Non exposés			*Potentiellement exposés*		
						Nb PA	n	RR ajusté**	Nb PA	n	RR ajusté**
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (UNf)											
0	16094,15	39	1,00	1,00	1,00	7365,58	30	1,00	8728,54	9	1,00
30]	22879,80	45	0,80 [0,52-1,23]	0,75 [0,48-1,16]	0,75 [0,43-1,31]	11099,93	32	0,72 [0,37-1,39]	11778,56	13	0,67 [0,23-2,01]
350]	33812,86	109	0,67 [0,47-0,98]	0,60 [0,41-0,89]	0,53 [0,29-0,97]	22443,77	95	0,55 [0,27-1,11]	11370,09	14	0,42 [0,11-1,57]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (UNm)											
0	31826,86	100	1,00	1,00	1,00	18742,05	84	1,00	13084,72	16	1,00
30]	25998,23	53	0,48 [0,35-0,68]	0,60 [0,42-0,85]	0,62 [0,43-0,89]	14252,12	40	0,61 [0,40-0,92]	11746,63	13	0,63 [0,27-1,43]
350]	14961,72	40	0,47 [0,33-0,60]	0,68 [0,46-0,99]	0,75 [0,43-1,28]	7914,99	33	0,71 [0,39-1,29]	7046,51	7	0,78 [0,20-2,97]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (UNs)											
0	53013,20	155	1,00 [0,46-1,04]	1,00	1,00	31441,13	128	1,00	21572,39	27	1,00
30]	12936,61	28	0,69 [0,46-1,04]	0,72 [0,48-1,08]	0,69 [0,43-1,10]	7036,01	23	0,69 [0,41-1,17]	5900,40	5	0,63 [0,21-1,91]
350]	6837,14	10	0,42 [0,22-0,79]	0,73 [0,38-1,39]	0,69 [0,33-1,43]	2432,30	6	0,58 [0,23-1,43]	4404,80	4	1,00 [0,21-1,91]

Nb PA, nombre de personnes-années ; n, nombre de décès observés * Ajustement sur l'âge atteint (continu), la CSP, la période d'embauche, la durée d'emploi et le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe. ** Ajustement sur les co-expositions : amiante, TCE, produits chlorés, fluorés et azotés et chaleur pour UNf ; fibres céramiques, mercure, produits fluorés et azotés pour UNm ; produits fluorés et azotés et solvants pour UNs.

Tableau 13. Mortalité par cancer en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium du retraitement (URT), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])

	Nb PA	n	RR brute	RR ajuste*	RR ajusté**	Analyses stratifiées sur le statut d'exposition externe					
						Non exposés			*Potentiellement exposés*		
						Nb PA	n	RR ajusté**	Nb PA	n	RR ajusté**
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (URTf)											
0	60344,51	165	1,00	1,00	1,00	36231,88	133	1,00	24112,73	32	1,00
10]	5611,10	11	0,61 [0,33-1,11]	0,82 [0,44-1,52]	1,00 [0,50-1,98]	2340,77	10	1,23 [0,58-2,57]	3270,11	1	0,30 [0,04-2,43]
350]	6831,21	17	0,67 [0,41-1,11]	1,04 [0,62-1,73]	1,25 [0,70-2,23]	2336,53	14	1,48 [0,78-2,82]	4495,05	3	0,69 [0,18-2,69]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (URTm)											
0	64555,03	182	1,00	1,00	1,00	38825,34	149	1,00	25730,99	33	1,00
30]	5432,67	7	0,41 [0,19-0,87]	[0,65 0,30-1,40]	0,66 [0,30-1,43]	1588,09	7	0,97 [0,44-2,11]	3843,88	0	-
350]	2799,11	4	0,39 [0,15-1,05]	0,91 [0,33-2,52]	0,92 [0,33-2,56]	496,13	1	0,47 [0,06-3,44]	2303,09	3	1,90 [0,48-7,44]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (URTs)											
0	65902,58	184	1,00	1,00	1,00	39347,66	152	1,00	26556,02	32	1,00
30]	4795,01	6	0,42 [0,18-0,94]	0,82 [0,36-1,87]	0,88 [0,38-2,05]	1254,39	4	0,97 [0,35-2,71]	3540,45	2	0,80 [0,17-3,68]
350]	2089,23	3	0,44 [0,14-1,39]	1,07 [0,33-3,42]	0,80 [0,18-3,51]	307,56	1	0,42 [0,03-5,07]	1781,49	2	1,37 [0,21-8,71]

Nb PA, nombre de personnes-années ; n, nombre de décès observés ; * Ajustement sur l'âge atteint (continu), la CSP, la période d'embauche, la durée d'emploi et le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe. ** Ajustement sur les co-expositions : silice pour URTf; fibres céramiques, produits fluorés et azotés et fibres céramiques pour URTm ; produits fluorés et azotés et solvants pour URTs.

Tableau 14. Mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])

	Nb PA	n	RR brute	RR ajuste*	RR ajusté**	Analyses stratifiées sur le statut d'exposition externe					
						Non exposés			*Potentiellement exposés*		
						Nb PA	n	RR ajusté**	Nb PA	n	RR ajusté**
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (UNf)											
0	16094,15	12	1,00	1,00	1,00	7365,58	9	1,00	8728,54	3	1,00
30]	22879,80	8	0,46 [0,19-1,13]	0,49 [0,19-1,23]	0,48 [0,15-1,52]	11099,93	5	0,44 [0,10-1,84]	11778,56	3	0,70 [0,07-7,37]
350]	33812,86	28	0,57 [0,29-1,13]	0,62 [0,29-1,32]	0,59 [0,18-0,92]	22443,77	23	0,53 [0,13-2,11]	11370,09	5	0,90 [0,70-11,75]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (UNm)											
0	31826,86	25	1,00	1,00	1,00	18742,05	20	1,00	13084,72	5	1,00
30]	25998,23	10	0,37 [0,18-0,77]	0,45 [0,21-0,96]	0,43 [0,19-0,99]	14252,12	8	0,44 [0,18-1,14]	11746,63	2	0,33 [0,43-2,63]
350]	14961,72	13	0,63 [0,32-1,23]	0,96 [0,47-1,95]	0,74 [0,25-2,20]	7914,99	9	0,60 [0,18-2,05]	7046,51	4	1,08 [0,07-16,90]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (UNs)											
0	53013,20	36	1,00	1,00	1,00	31441,13	28	1,00	21572,39	8	1,00
30]	12936,61	10	1,07 [0,53-2,16]	1,13 [0,56-2,30]	1,51 [0,67-3,40]	7036,01	8	1,37 [0,54-3,48]	5900,40	2	2,24 [0,34-14,77]
350]	6837,14	2	0,36 [0,09-1,50]	0,58 [0,14-2,45]	0,87 [0,18-4,34]	2432,30	1	0,51 [0,06-4,39]	4404,80	1	3,37 [0,25-45,42]

Nb PA, nombre de personnes-années ; n, nombre de décès observés * Ajustement sur l'âge atteint (continu), la CSP, la période d'embauche, la durée d'emploi et le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe. ** Ajustement sur les co-expositions : amiante, TCE, produits chlorés, fluorés et azotés et chaleur pour UNf ; fibres céramiques, mercure, produits fluorés et azotés pour UNm ; produits fluorés et azotés et solvants pour UNs.

Tableau 15. Mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium du retraitement (URT), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])

	Nb PA	n	RR brute	RR ajuste*	RR ajusté**	Analyses stratifiées sur le statut d'exposition externe					
						Non exposés			*Potentiellement exposés*		
						Nb PA	n	RR ajusté**	Nb PA	n	RR ajusté**
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (URTf)											
0	60344,51	42	1,00	1,00	1,00	36231,88	33	1,00	24112,73	9	1,00
10]	5611,10	3	0,66 [0,20-2,12]	0,92 [0,28-3,02]	1,24 [0,33-4,65]	2340,77	2	1,36 [0,27-6,78]	3270,11	1	1,09 [0,10-11,85]
350]	6831,21	3	0,47 [0,14-1,50]	0,70 [0,21-2,30]	0,96 [0,25-3,64]	2336,53	2	1,06 [0,22-5,22]	4495,05	1	0,93 [0,09-10,03]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (URTm)											
0	64555,03	44	1,00	1,00	1,00	38825,34	34	1,00	25730,99	10	1,00
30]	5432,67	2	0,49 [0,12-2,04]	0,79 [0,18-3,33]	0,88 [0,20-3,80]	1588,09	2	1,30 [0,30-5,68]	3843,88	0	-
350]	2799,11	2	0,81 [0,19-3,32]	1,80 [0,41-7,96]	2,15 [0,47-9,79]	496,13	1	2,34 [0,29-19,05]	2303,09	1	2,81 [0,22-35,73]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (URTs)											
0	65902,58	45	1,00	1,00	1,00	39347,66	35	1,00	26556,02	10	1,00
30]	4795,01	1	0,29 [0,34-2,08]	0,51 [0,07-3,79]	0,68 [0,09-5,25]	1254,39	1	0,93 [0,12-7,27]	3540,45	0	-
350]	2089,23	2	1,21 [0,29-4,99]	2,82 [0,63-12,67]	3,80 [0,82-17,71]	307,56	1	3,84 [0,48-30,59]	1781,49	1	5,48 [0,52-58,18]

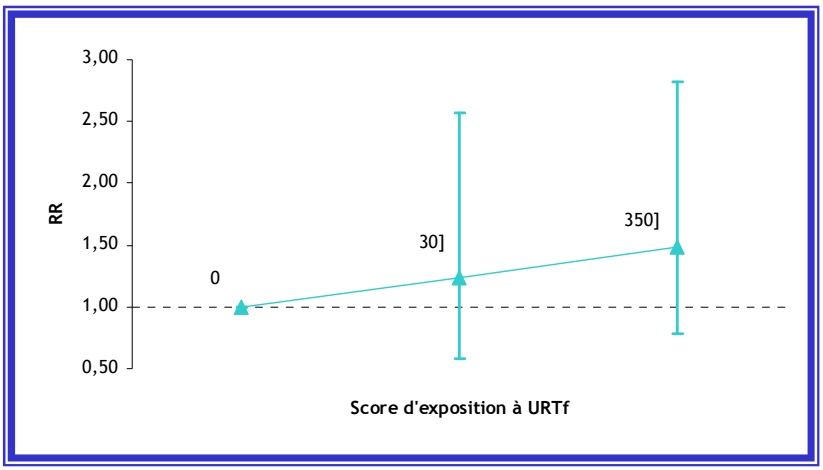
Nb PA, nombre de personnes-années ; n, nombre de décès observés ; * Ajustement sur l'âge atteint (continu), la CSP, la période d'embauche, la durée d'emploi et le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe. ** Ajustement sur les co-expositions : silice pour URTf; fibres céramiques, produits fluorés et azotés et fibres céramiques pour URTm ; produits fluorés et azotés et solvants pour URTs.

Les travailleurs exposés aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium naturel (UNm) présentent un déficit de mortalité par cancer. Ce déficit persiste chez les travailleurs ayant cumulé un faible niveau d'exposition lorsque l'on prend en compte les co-expositions aux produits chimiques. Il persiste également chez les travailleurs faiblement exposés à l'UNm non surveillés pour l'irradiation externe.

Dans les analyses en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles issus de l'uranium naturel (UNs), aucune différence significative de mortalité n'est observée chez les travailleurs exposés. Comparé aux travailleurs non exposés, les risques relatifs des travailleurs faiblement ou fortement exposés sont inférieurs à 1, mais pas de façon significative.

Les résultats d'analyses de mortalité par cancer en fonction de l'exposition aux composés issus de l'uranium du retraitement sont présentés dans le tableau 13. En ce qui concerne l'exposition aux composés solubles, d'après les résultats du modèle complet qui tient compte des co-expositions, les travailleurs fortement exposés présentent un risque de mortalité 25 % supérieur à celui des travailleurs non exposés. Cette augmentation de mortalité par cancer n'est pas statistiquement significative.
Les analyses stratifiées selon le statut de dosimétrie externe (Cf. tableau 13) montrent que les travailleurs non surveillés par la dosimétrie ont des RR supérieur à 1 aussi bien chez les travailleurs faiblement exposés que chez les fortement exposés, avec un risque croissant selon le niveau d'exposition (Cf. Figure 17).
En ce qui concerne l'exposition aux composés uranifères insolubles et modérément solubles, moins de dix décès ont été observés chez les travailleurs faiblement exposés. Le risque de mortalité par cancer semble être augmenté chez les travailleurs fortement exposés à URTm (RR=1,90 [0,48-7,44]) et URTs (1,37 [0,21-8,71]) et surveillés pour l'exposition à l'irradiation externe. Dans les deux cas (URTm et URTs) les risques relatifs ne sont pas statistiquement significatifs et ont des intervalles de confiance très larges.

Figure 17. Risque relatif de décès par cancer chez les travailleurs exposés aux composés uranifères fortement solubles issus de l'uranium du retraitement (URTf) non surveillés par la dosimétrie externe



Mortalité par cancer du poumon

Les analyses de mortalité par cancer du poumon sont basées sur 48 décès observés.
Les travailleurs fortement exposés aux composés solubles issus de l'uranium naturel (UNf) (Cf. Tableau 14) ont significativement moins de risque de décéder par cancer pulmonaire comparés aux travailleurs non exposés. Ce déficit de mortalité n'est pas observé chez les travailleurs faiblement exposés, ni après la stratification selon le statut d'exposition externe.
Lorsque l'on regarde l'exposition aux composés modérément solubles, on observe que les travailleurs faiblement exposés ont un important déficit de mortalité par cancer pulmonaire. Après la prise en compte des co-expositions chimiques, le RR reste plus de deux fois inférieur à 1 mais à la limite de significativité.
Les travailleurs faiblement exposés à des composés insolubles issus de l'uranium naturel, ont un risque de mortalité plus grand que les travailleurs non exposés, mais ce résultat n'est pas significatif. Chez les travailleurs dosimétrés pour l'exposition externe, les résultats suggèrent une augmentation de la mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition aux composés insolubles, illustrée sur la figure 18. Néanmoins, ces résultats sont basés sur 3 cas de décès seulement.
Chez les travailleurs ayant cumulé une exposition de faible niveau aux composés fortement solubles de l'uranium issus du retraitement une légère augmentation de mortalité est observée après la prise en compte de tous les facteurs de confusion potentiels. La mortalité des travailleurs ayant cumulé des forts niveaux d'exposition ne diffère pas de la mortalité des travailleurs non exposés.
Les résultats d'analyses en fonction de l'exposition aux composés à base d'uranium du retraitement modérément et faiblement solubles sont basés respectivement sur 4 et 3 cas de décès. Les travailleurs ayant cumulé des forts niveaux d'exposition ont un risque de mortalité par cancer du poumon supérieur à un, bien que non significativement. Le risque est plus élevé lorsqu'il s'agit de l'exposition aux composés insolubles (RR=3,80 [0,82-17,71]). Dans les analyses stratifiées, chez les travailleurs non surveillés pour l'exposition externe, le risque de mortalité augmente en fonction du niveau d'exposition à l'uranium, mais pas de façon statistiquement significative (Cf. Figures 19 et 20). Les risques relatifs des travailleurs surveillés sont plus élevés encore, mais aucun décès n'est survenu chez les travailleurs faiblement exposés.

Figure 18. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (UNs) et surveillés par dosimétrie externe

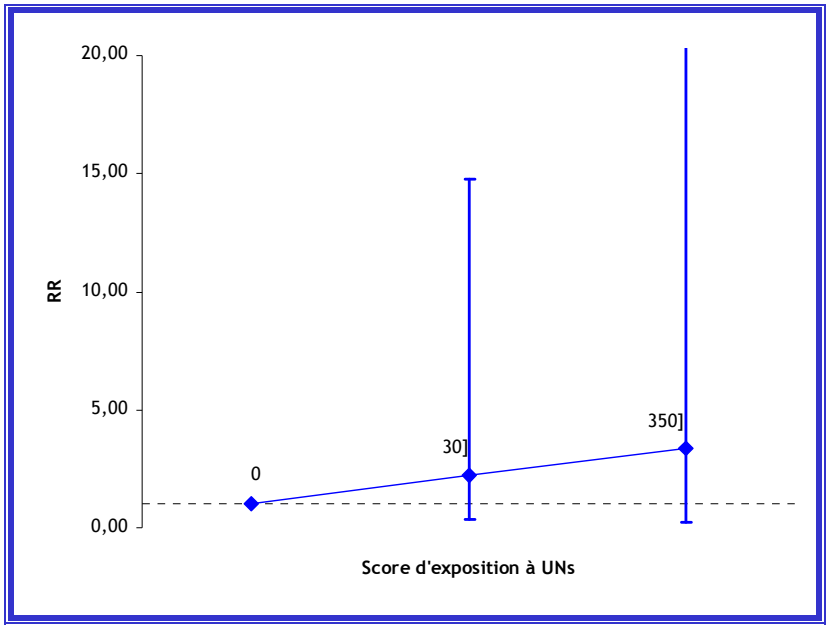


Figure 19. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium du retraitement (URTm), non surveillés par dosimétrie externe

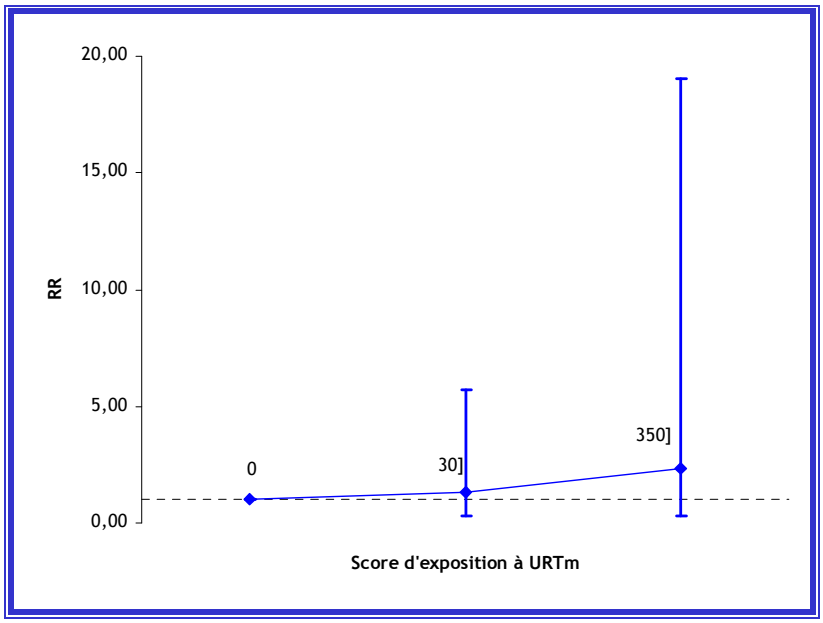
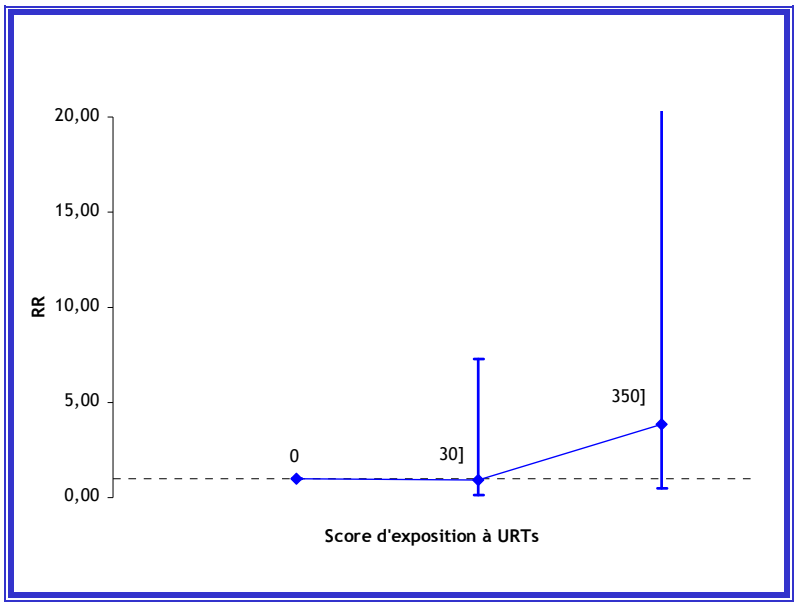


Figure 20. Risque relatif de décès par cancer du poumon chez les travailleurs exposés aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium du retraitement (URTs), non surveillés par dosimétrie externe



Mortalité par cancer du tissu lymphatique

Les analyses de mortalité par cancer du tissu lymphatique (lymphomes non-hodgkiniens et myélome multiple) sont limitées car portant sur un nombre de décès très faible observés dans le groupe de travailleurs exposés : 9 cas chez les travailleurs exposés aux composés fortement solubles issus de l'uranium naturel et 5 cas chez les travailleurs exposés aux composés modérément solubles. Comme l'indique le tableau 16, les travailleurs exposés à ce type de composés ne présentent pas d'augmentation de mortalité par cancer lymphatique, comparés aux travailleurs non exposés. En revanche, les travailleurs ayant cumulé des forts niveaux d'exposition aux composés faiblement solubles ont un risque de mortalité de 40 % supérieur à ceux non exposés. Ce résultat est basé sur deux cas de décès observés et n'est pas statistiquement significatif.

Les analyses en fonction de l'exposition aux composés à base de l'uranium du retraitement (URT) n'ont pas été réalisées car seulement un décès a été observé chez les travailleurs exposés.

Tableau 16. Mortalité par cancer du tissu lymphatique en fonction de l'exposition cumulée aux composés uranifères issus de l'uranium naturel (UN), selon le type de solubilité : Risques relatifs (RR [Intervalle de confiance à 95%])

	Nb PA	n	RR brute	RR ajuste*	RR ajusté**
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (UNf)					
0	16094,15	2	1,00	1,00	1,00
30]	22879,80	1	0,35 [0,03-3,86]	0,22 [0,02-2,51]	0,26 [0,01-4,78]
350]	33812,86	8	1,02 [0,21-4,87]	0,66 [0,13-3,27]	0,56 [0,04-7,97]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (UNm)					
0	31826,86	6	1,00	1,00	1,00
30]	25998,23	2	0,31 [0,06-1,53]	0,25 [0,05-1,26]	0,25 [0,04-1,41]
350]	14961,72	3	0,59 [0,15-2,38]	0,51 [0,12-2,09]	0,51 [0,06-4,19]
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles (UNs)					
0	53013,20	9	1,00	1,00	1,00
30]	12936,61	0	-	-	-
350]	6837,14	2	1,39 [0,30-6,44]	1,43 [0,28-7,28]	1,35 [0,18-10,11]

Nb PA, nombre de personnes-années ; n, nombre de décès observés ; * Ajustement sur l'âge atteint (continu), la CSP, la période d'embauche, la durée d'emploi et le statut vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe. ** Ajustement sur les co-expositions : amiante, TCE, produits chlorés, fluorés et azotés et chaleur pour UNf ; fibres céramiques, mercure, produits fluoré et azotés pour UNm ; produits fluorés et azotés et solvants pour UNs.

Discussion

Cette étude des travailleurs de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte fournit les premières estimations du risque de mortalité par cancer associé à l'exposition aux composés uranifères. C'est également la première étude en France qui prend en compte l'exposition à toutes les formes physicochimiques des différents composés uranifères utilisés dans le cycle du combustible en les distinguant selon leur composition (UN ou URT) et solubilité (f, m ou s).

Cette étude porte sur 193 décès par cancer, 48 décès par cancer du poumon et 11 décès par cancer lymphatique (lymphomes non-hodgkiniens et myélomes) observés dans la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte. Bien que

la cohorte ait environ 30 ans de suivi, le pourcentage de décès (15% de la cohorte) est faible pour assurer une puissance statistique nécéssaire au regard de faible risque escompté. Comme le montre le tableau 17, la puissance estimée par type de cancers étudiés permet de conclure à un excès de mortalité de plus de deux fois supérieur à celui de la référence.

Tableau 17. Puissance statistique estimée pour mettre en évidence un RR significatif (α=0,05) à partir du nombre de décès observés dans la cohorte

RR	Puissance estimée des analyses de mortalité			Nb de décès nécessaire pour avoir une puissance de 80%
	Par cancer (n=193)	Par cancer du poumon (n=48)	Par cancer lymphatique (n=11)	
1,25	34 %	12 %	6 %	631
1,50	80 %	30 %	10 %	191
1,75	97 %	49 %	15 %	101
2,00	99 %	67 %	21 %	66

Le faible effectif induit donc une incertitude non négligeable autour de la valeur du risque estimé, d'où l'ampleur des intervalles de confiance, tous incluant la valeur de un.

Malgré la limite de puissance, les résultats des analyses suggèrent.

- Significativement moins de risque de mortalité par cancer et par cancer pulmonaire chez les travailleurs fortement exposés aux composés uranifères solubles, issus de l'uranium naturel que chez les travailleurs non exposés ;
- Une augmentation non significative du risque de mortalité par cancer en fonction de l'exposition aux composés solubles issus de l'URT chez les travailleurs non surveillés par la dosimétrie externe, absente chez les travailleurs dosimétrés et sans que l'on puisse l'expliquer par la mortalité par cancer pulmonaire ou par cancers lymphatiques ;
- Une augmentation non significative du risque de mortalité par cancer pulmonaire en fonction de l'exposition aux composés faiblement solubles issus de l'UN chez les travailleurs suivis par la dosimétrie externe, avec une augmentation du risque de mortalité par cancers lymphatique chez les travailleurs fortement exposés à l'UNs;

- Une augmentation non significative du risque de mortalité par cancer en fonction des expositions aux composés modérément ou faiblement solubles issus de l'URT et la mortalité par cancer pulmonaire chez les travailleurs non suivis par la dosimétrie externe. L'augmentation du risque de mortalité par cancer pulmonaire chez les travailleurs suivis par la dosimétrie externe fortement exposés à l'URTm et URTs, mais aucun cas de décès chez les travailleurs faiblement exposés.

L'interprétation de ces résulatst observés nécessite quelques précisions.

Surestimation probable de l'exposition interne aux composés uranifères solubles issus de l'uranium naturel (UNf)

L'hexafluorure d'uranium (UF_6) est le principal composé de la catégorie des composés uranifères solubles. C'est un composé extrêmement soluble car il est le seul qui existe à l'état de gaz dans le cycle du combustible. Inhalé sous cette forme gazeuse et incolore, l'UF_6 a des effets chemotoxiques rapides du fait de son grand pouvoir irritant sur le système respiratoire. Dans le cas des expositions aigues, il peut induire un oedème pulmonaire. Dans le cas des expositions chroniques à faible dose, il a une action systémique due à ses propriétés radiotoxiques qui dépendent du taux d'enrichissement en isotope ^{235}U. En présence d'eau ou en atmosphère humide, l'UF_6, a la propriété de se transformer en fluorure d'uranyle (UO_2F_2) et acide fuorhydrique (HF). La réaction est immédiate et violente et s'accompagne de l'émission d'abondantes fumées opaques, irritantes et suffocantes de HF. Comme décrit précédemment, l'établissement de Pierrelatte assurait une production massive d'uranium enrichi jusqu'à la fin des années 1980, avec toute la gamme des taux d'enrichissement, puis une production d'uranium enrichi à 3% environ qui a été définitivement arrêtée en 1996.
Dès le début de leur activité, les travailleurs ont été régulièrement sensibilisés aux dangers de l'UF_6. Bien qu'en réalité, l'inhalation de l'UF_6 ne soit possible que dans les circonstances incidentelles, lors de la perforation des cylindres contenant ce produit et la fuite de l'UF_6 ou lors d'un accident, le risque d'exposition a été permanent. On peut donc supposer qu'au moment de l'évaluation la confusion soit faite entre la quantité du produit à laquelle le travailleur a été réellement exposé et celle de l'exposition potentielle, surestimant la quantité réelle de l'exposition interne à l'UF_6. La validation par l'expertise interne et le consensus d'experts au moment de l'arbitrage des notes finales des expositions sont garants de la cohérence interne des notes finales attribuées dans la matrice et donc des scores d'exposition cumulée, calculés à partir de ces notes.

Présence de l'effet du travailleur survivant en bonne santé

Comme toutes les cohortes de travailleurs et plus particulièrement les cohortes des travailleurs du nucléaire, la cohorte de Pierrelatte présente un effet du travailleur en bonne santé (Healthy worker effect) (Baillargeon, 2001; Li et al., 1999). Il résulte à la fois de la sélection à l'embauche (Healthy hire effect) qui s'opère via l'examen médical approfondi au moment du recrutement et du maintien à des postes à risque d'exposition des travailleurs en bonne santé (healthy surviver effect). Les travailleurs à risque d'exposition sont suivis par la médecine du travail conformément à la réglementation. Lors des visites médicales de routine, les travailleurs du nucléaire bénéficient d'examens de laboratoire afin de dépister tout disfonctionnement rénal, respiratoire, cardiovasculaire et systémique. Le travailleur dont la santé s'est détériorée est adressé à des spécialistes pour la prise en charge de sa maladie et dans le même temps, orienté vers un emploi moins ou non exposé ou exclu complètement de l'emploi.

En épidémiolgie, l'effet du travailleur sain constitue à la fois un biais de sélection et un biais de classement potentiel. Le biais de sélection est moindre dans les analyses de comparaison interne, comme c'est le cas ici. En revanche, le biais de classement est plus difficile à contrôler. En effet, les travailleurs les plus exposés sont les travailleurs les plus suivis par la médecine du travail et contrairement aux travailleurs non exposés, ils bénéficient davantage de dépistages des maladies et particulièrement, des cancers. Les cancers à bon pronostic dépistés à un stade précoce peuvent être traités et n'apparaissent pas dans les études de mortalité. Ainsi, on observe moins de cas de mortalité par cancer chez les travailleurs ayant cumulé de fortes expositions que chez les travailleurs non exposés et suivis moins régulièrement. Dans cette étude, l'ajustement sur la durée d'emploi devrait permettre de contrôler ce biais éventuel.

Surveillance des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium par dosimétrie externe

Le fait d'être surveillé par dosimétrie externe suppose un risque d'exposition à l'irradiation externe. Rappelons que les règles de la radioprotection imposent que les travailleurs de la catégorie A et B, soumis au travail sous le rayonnement doivent être surveillés. L'irradiation externe n'est possible que lorsque l'individu se trouve à proximité d'une source émettrice du rayonnement X et/ou gamma. Par conséquent, les travailleurs surveillés par dosimétrie externe sont ceux qui travaillaient en contact

ou à proximité des matières irradiantes, en occurrence, avec les composés d'uranium, la seule matière radioactive utilisée dans l'établissement de Pierrelatte.

Comme décrit dans la première partie, le travail au contact d'uranium, particulièrement sous forme de poudre, présente un risque d'incorporation des particules uraniques et la contamination interne résultante. Ainsi le statut de la surveillance vis-à-vis de l'exposition à l'irradiation externe présente un intérêt dans cette étude permettant de mieux cibler les individus en contact avec l'uranium et donc à risque de son incorporation. L'analyse descriptive de l'exposition cumulée aux différents composés uranifères (Cf. Annexe 3) montre que les travailleurs non surveillés par dosimétrie ont été également exposés à l'uranium, mais moins que les travailleurs surveillés. Ainsi, il parait pertinent d'utiliser cette variable non seulement pour ajuster sur la co-exposition aux rayonnements externes, mais aussi pour stratifier les travailleurs et analyser les effets de l'uranium sur la mortalité chez les travailleurs suivi et non suivis par la dosimétrie externe séparément.

Compte tenu de ces caractéristiques on pourrait s'attendre qu'à niveau égal d'exposition à l'uranium on observerait un risque de mortalité plus important chez les travailleurs dosimétrés que chez les travailleurs non suivis par dosimétrie externe. C'est le cas de la mortalité par cancer du poumon qui augmente avec l'exposition croissante aux composés faiblement solubles à base d'uranium naturel. En revanche, pour la mortalité par tout cancer, l'inverse est observé : le risque de mortalité par cancer augmente selon le niveau d'exposition aux composés uranifères solubles issus de l'uranium de retraitement chez les travailleurs non suivis par dosimétrie et pas chez les travailleurs dosimétrés. Face à ce constat, il est légitime de se demander pourquoi les individus qui ont cumulé les expositions à l'uranium n'étaient pas tous dosimétrés ? S'agit-il d'un biais de classement des travaillieurs lors de l'attribution des dosimètres aux travailleurs exposés ou d'un biais de classement des travailleurs non exposés comme exposés.

D'après la discussion avec les médecins du travail de l'établissement, l'attribution du dosimètre a lieu au moment de l'embauche du travailleur et dépend de la catégorie et du zonage du poste auquel il est recruté. C'est donc une procédure administrative fondée sur la réglementation en matière de radioprotection (Arrêté du zonage) et qui n'est pas spécifique de l'établissement de Pierrelatte.

Les données de cette étude montrent (Cf. annexe 3) que l'année de l'attribution du dosimètre est fortement corrélée (r=95%) avec l'année d'embauche de l'individu. L'examen de la répartition d'embauches des travailleurs dosimétrés et non dosimétrés selon la période calendaire de 5 ans indique que les deux catégories de travailleurs étaient embauchées différemment selon la période ($p<0,001$). La majorité (80%) des

travailleurs non suivis pour l'exposition externe a été embauchée entre 1960 et 1965, suite au démarrage de l'enrichissement à l'échelle industrielle, contre 19% des travailleurs suivi par dosimétrie externe. Avant cette période, lors des opérations d'essais des procédés d'enrichissement dans les installations-pilotes, seulement 5 travailleurs non exposés en externe ont été recrutés (0,4%), alors qu'il y avait 85 (5,84%) travailleurs surveillés pour l'exposition externe. 36% des travailleurs potentiellement exposés à l'irradiation externe ont été recrutés entre 1975 et 1985 et 19% après 1995, au moment de la fermeture des usines de diffusion gazeuse et le début de leur démantèlement. Ainsi les embauches des travailleurs qui seront potentiellement à risque d'exposition externe et donc surveillés par dosimétrie externe correspondent bien aux trois périodes d'activité spécifique en termes de risque, décrites plus haut. Toutefois, nous n'avons pas de preuve que tous les travailleurs potentiellement exposés ont été classés comme tels au moment de l'embauche. Par ailleurs, dans les trois périodes, le risque de l'irradiation interne a été plus important que celui de l'irradiation externe car l'uranium naturel émet peu de rayonnement X et gamma (l'isotope 235 de l'uranium, émetteur de ces rayons est minoritaire) et l'exposition externe aux composés enrichis issus de l'uranium naturel est peu probable. Les seuls postes à risque d'exposition externe sont les postes de stockage et d'entreposage des containers de l'uranium de retraitement plus enrichi en isotopes 235 et contenant des traces de produits de fission. Un dosimètre détecte uniquement les doses externes et est inefficace pour mesurer les doses résultantes d'une incorporation des sources. Ainsi l'attribution des dosimètres aux 1455 travailleurs dont quelques uns seulement sont réellement exposés peut paraitre surprenante. On pourrait donc supposer que l'attribution du dosimètre selon une procédure administrative se trouve parfois déconnectée de la réalité de l'environnement du poste.

La médecine du travail de l'établissement n'a pas de classement informatisé des travailleurs en fonction du risque de l'exposition interne à l'uranium. Il n'était donc pas possible dans cette étude de sélectionner les travailleurs à risque ou de valider leur statut vis-à-vis de l'exposition externe en croisant ces deux informations. Selon les médecins, le risque d'erreur de classement d'un agent en catégorie A ou B est possible. Dans la pratique médicale, certains travailleurs de catégorie A ou B, n'ont pas été suivis par les examens radiotoxicolgiques et vice versa. Ainsi on peut supposer qu'une partie des travailleurs exposés échappe à la surveillance médicale, en partie, par erreur de classement de leur poste. Ceci est particulièrement vrai durant la période avant 1997, les dossiers médicaux étant informatisés par la suite.

L'erreur de classement des travailleurs au moment du calcul de l'exposition individuelle peut également avoir lieu. En effet, à chaque travailleur de la cohorte, selon sa catégorie socioprofessionnelle (CSP), sa fonction et son affectation dans l'établissement, nous avons attribué un poste générique du travail (PTG) ou plusieurs PTG si l'individu changeait de poste ou de fonction. Cette attribution des PTG a été automatisée via un programme informatique (sous STATA 10®) développé et validé en collaboration avec l'établissement. L'attribution du PTG avait pour but de récupérer à partir de la matrice emplois expositions l'ensemble des informations sur les expositions correspondantes à chaque PTG. L'attribution d'un PTG erroné pouvait avoir lieu si les informations sur la CSP, la fonction ou le nom de l'affectation du travailleur ont été manquantes, incomplètes ou erronées. Dans le cas des informations manquantes ou incomplètes, des informations supplémentaires ont été recherchées auprès du service des ressources humaines de l'établissement (décodage des sigles des affectations, listing des postes et des anciennes organigrammes), auprès des anciens travailleurs et des ingénieurs du service de sécurité et de radioprotection et à partir des dossiers médicaux individuels. Lorsque aucune information n'a été disponible, pour une ligne d'affectation donnée, le PTG « Agent administratif sans film dosimétrique » a été attribué. Ainsi le biais de classement possible serait davantage lié au classement à tort les individus exposés comme non exposés que l'inverse. Quant aux informations éventuellement erronées, nous n'avions aucun moyen de le supposer ni de le vérifier. Il faut souligner que les informations concernant l'affectation professionnelle des travailleurs ont été fournies par l'établissement et l'attribution des PTG a été effectuée avec beaucoup d'attention et en concertation avec l'établissement à plusieurs niveaux. Ainsi, il est peu probable que l'erreur du classement des travailleurs comme exposés, si cette erreur existe, puisse être entièrement tributaire de la mauvaise attribution des PTG.

Effet de l'incorporation des oxydes d'uranium sur la mortalité par cancer du poumon

Cette étude suggère un risque de mortalité par cancer du poumon croissant en fonction du niveau de l'exposition aux composés de l'uranium insolubles (UO_2) chez les travailleurs surveillés par dosimétrie (Cf. figure 17). Bien que statistiquement non significatif, ce résultat est intéressant car il soutient l'hypothèse du risque de cancer du poumon chez les travailleurs potentiellement exposés à l'uranium (Checkoway et al., 1988; Loomis et al., 1996; Pinkerton et al., 2004; Richardson et al., 2006) et confirme les résultats observés dans les études expérimentales (ATSDR, 1999; Batchelor et al., 1982; Coggle et al., 1986; Cooper et al., 1982). Comme présenté dans la première partie, l'uranium inhalé sous forme d'UO_2 se concentre essentiellement au

niveau des macrophages du tissu interstitiel et des ganglions lymphatiques (Leach et al., 1970; Leach et al., 1973), provoquant des lésions de fibrose et des modifications néoplasiques ou métaplasiques de l'épithélium pulmonaire. Quelque soit son niveau d'enrichissement en ^{235}U, l'UO_2 présente un risque de toxicité radiologique. A faibles doses, ce risque est un risque de cancer (Batchelor et al., 1980; Batchelor et al., 1982).

Le risque radiologique de l'UO_2 issu de l'uranium du retraitement est plus important car sa concentration en ^{234}U (émetteur alpha) est 3 à 5 fois plus élevée que celle de l'uranium naturel. L'exposition à ce produit dans l'Etablissement de Pierrelatte a été bien inférieure que l'exposition à l'UO_2 issu de l'uranium naturel. En effet la fabrication de l'UO_2 à partir du nitrate d'uranyle retraité n'a commencé que dans le milieu des années 1980. Les analyses de mortalité portant sur un décès chez les travailleurs fortement exposés à l'UO_2 à base de l'URT, (URTs), non suivi par dosimétrie et un décès chez les travailleurs exposés et dosimétrés indiquent que le risque de décès par cancer du poumon augmente de 3,84 [0,48-30,59] et de 5,48 [0,52-58-19] fois respectivement. La relation de type dose-réponse n'est pas décelable dans ces analyses car le nombre de décès observés analysés est trop faible ; aucun décès n'est survenu chez les travailleurs faiblement exposés à l'UO_2 à base de l'URT, suivis par la dosimétrie externe.

Il en est de même en ce qui concerne l'exposition aux composés uranifères modérément solubles issus de l'URT (URTm), tels que l'UO_3, l'U_3O_8, UO_2F_2 et le diuranate d'ammonium. Chez les travailleurs fortement exposés aux oxydes d'uranium à base de l'URT, (URTm), suivis par la dosimétrie externe, on constate un RR=2,81 [0,22-35,73], basé sur un seul décès observé et zéro décès chez les travailleurs faiblement exposés. Par contre, chez les travailleurs non dosimétrés, on décèle un risque croissant de décès par cancer du poumon passant de 1,30 [0,30-5,68] chez les travailleurs faiblement exposés à 2,34 [0,29-19,05], chez les travailleurs ayant cumulés les expositions à l'URTm plus fortes.

Facteur tabagique

Les résultats concernant le cancer pulmonaire doivent être considérés avec beaucoup de précautions lorsque les analyses ne tiennent pas compte des habitudes tabagiques de la population étudiée. Dans cette étude les informations sur le tabagisme ont été collectées pour seulement 7% de la cohorte, insuffisamment pour les considérer dans les analyses statistiques du risque. Cependant, ces données (Cf. Tableau 18) permettent d'avoir une idée sur la prévalence du tabagisme et les caractéristiques principales de cette consommation. Plus de la moitié de l'échantillon a été constitué

Tableau 18. Prévalence du tabagisme estimée à partir d'un échantillon de 161 travailleurs retraités de l'Etablissement AREVA NC de Pierrelatte selon le niveau d'exposition aux composés uranifères

	Fumeurs N(%)	Ex fumeurs N(%)	Non fumeurs N(%)	Nb total N(%)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (UNf)				
0	0 (0,00)	11 (52,38)	10 (46,62)	21 (100)
30]	1 (4,76)	6 (28,57)	14 (66,67)	21 (100)
350]	5 (4,20)	53 (44,54)	61 (51,26)	119 (100)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (UNm)				
0	1 (1,89)	27 (50,94)	25 (47,17)	53 (100)
30]	1 (2,13)	21 (44,68)	25 (53,19)	47 (100)
350]	4 (6,56)	22 (36,07)	35 (57,38)	61 (100)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (UNs)				
0	3 (2,80)	51 (47,66)	53 (49,53)	107 (100)
30]	1 (3,33)	10 (33,33)	19 (63,33)	30 (100)
350]	2 (8,33)	9 (37,50)	13 (54,17)	24 (100)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles (URTf)				
0	2 (1,90)	51 (48,57)	52 (49,52)	105 (100)
10]	2 (7,14)	9 (32,14)	17 (60,71)	28 (100)
350]	2 (7,14)	10 (35,71)	16 (57,14)	28 (100)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles (URTm)				
0	4 (3,20)	57 (45,60)	64 (51,20)	125 (100)
10]	0 (0,00)	8 (34,78)	15 (65,22)	23 (100)
350]	2 (15,38)	5 (38,46)	6 (46,15)	13 (100)
Score d'exposition cumulée aux composés uranifères insolubles (URTs)				
0	4 (2,92)	60 (43,80)	73 (53,28)	137 (100)
10]	0 (0,00)	7 (43,75)	9 (56,25)	16 (100)
350]	2 (25,00)	3 (37,50)	3 (37,50)	8 (100)
Total	6 (3,73)	70 (43,48)	85 (52,80)	161 (100)

de non fumeurs. La moyenne d'âge à la première consommation du tabac a été de 18 ans ± 4 chez les fumeurs et de 19 ans ± 11 chez les ex fumeurs. La moyenne d'âge à la dernière consommation du tabac a été de 44 ans ± 13. La consommation moyenne de

cigarettes par jour chez les fumeurs est de 16 ± 11, alors que chez les ex-fumeurs elle était de 14 ± 4 cigarettes par jour.
Les pourcentages des (ex) fumeurs et des non fumeurs ne différent pas de façon significative selon les niveaux d'exposition aux composés uranifères sauf pour l'URTs où deux fumeurs de la catégorie à forte exposition représentent 25 % de l'effectif. Les habitudes tabagiques sont donc comparables d'un niveau d'exposition à l'autre et, a priori, le tabac n'intervient pas comme un facteur explicatif du risque de cancer pulmonaire chez les travailleurs exposés, comparés aux non exposés.
Néanmoins, ces renseignements ne peuvent être extrapolés à la totalité de la cohorte car les informations sur le tabac ont été collectées auprès des travailleurs retraités (R) et les travailleurs retraités faisant partie de l'association des retraités ARGCEA (AR) (Cf. Article 2-Tableau3). Cet échantillon n'est donc pas complètement représentatif de la cohorte puisqu'il exclut les travailleurs actifs et ceux qui sont décédés. En ce sens, il représente une population des travailleurs « survivants ».

L'autre indication en faveur de l'exclusion de la confusion par le tabagisme est l'augmentation du risque de mortalité par cancer lymphatique chez les travailleurs fortement exposés au dioxyde d'uranium à base d'uranium naturel (UNs). En effet, les lymphomes non-hodgkiniens et les myélomes multiples ne font pas partie des cancers associés au tabagisme (IARC, 2004).

Conclusion

Cette étude suggère que l'exposition aux oxydes d'uranium à base d'uranium naturel ou issus de l'uranium du retraitement peut accroitre la mortalité par cancer du poumon chez les travailleurs de l'Etablissement de Pierrelatte. Ce résultat tient compte des co-expositions aux produits cancérigènes, mutagènes ou toxiques utilisés dans l'établissement et exclue en partie l'effet du tabagisme. Néanmoins, les estimateurs du risque (RR) sont peu précis car à l'état actuel, la cohorte manque de puissance statistique. Les prochaines analyses devraient porter sur un effectif de travailleurs plus important, suivi plus longtemps afin de confirmer le résultat obtenu et étudier la mortalité par cancer des organes-cibles de l'uranium, autres que le poumon.

Etude épidémiologique des travailleurs du nucléaire français à risque d'incorporation d'uranium – Synthèse

Afin de mener une investigation des effets de l'incorporation d'uranium chez les travailleurs du nucléaire en France, nous avons ciblé les travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte. Depuis 1960, cet établissement est un des principaux établissements impliqués dans plusieurs opérations du cycle du combustible nucléaire, spécialisé dans l'enrichissement et la conversion chimique de l'uranium sous diverses formes physico-chimiques. Contrairement aux autres sites nucléaires, l'établissement de Pierrelatte travaille exclusivement avec de l'uranium ce qui exclut tout possibilité de contamination des travailleurs aux autres radioéléments. Pour ces raisons, l'établissement a été désigné site-pilote de cette investigation.

Comme dans la plupart des établissements, les informations disponibles en matière d'exposition des travailleurs étaient très partielles et inexploitables dans l'étude. Les dossiers médicaux des travailleurs contenant les résultats de la surveillance médicale et radiotoxicologique ainsi que les fiches de poste et des nuisances sont difficiles d'accès quand cela concerne plusieurs centaines d'individus, aussi bien pour des raisons déontologiques que matérielles. Les informations sur l'exposition des travailleurs à l'uranium et à d'autres polluants chimiques ou physiques présents dans l'établissement ont été donc reconstituées par une méthode adaptée spécifiquement à l'établissement de Pierrelatte. Elle a été fondée sur l'expertise et l'évaluation des niveaux d'exposition par ses travailleurs actifs et retraités. Ce travail collectif a abouti à la réalisation d'une matrice emplois expositions. La matrice a permis de caractériser les 232 postes de travail génériques sur les périodes de fonctionnement variables entre 1960 et 2006 en terme de quantité et de fréquence et d'exposition aux 22 catégories de polluants.

Le bilan de mortalité des travailleurs de l'établissement réalisé sur la période 1968-2005 a montré que ses travailleurs sont « protégés » de la mortalité par toutes causes, tous cancers et cancers du poumon et du rein, comparés à la population nationale. En revanche, comparés à la population de la région (4 départements : Gard, Ardèche, Drôme et Vaucluse), ils présentent un excès de mortalité par cancers de la plèvre et du rectum et par myélome multiple. On constate également une augmentation de la mortalité par lymphomes non-hodgkiniens. Cette augmentation de mortalité par cancers du tissu lymphopoïétique, a déjà été rapportée dans d'autres cohortes de travailleurs de l'uranium. Dans cette étude, ces cancers ont été observés uniquement pour les techniciens et les ouvriers.

L'examen des expositions cumulées individuelles pour l'ensemble de polluants a mis en évidence la présence de co-expositions chez les travailleurs. Par exemple, l'exposition aux composés uranifères solubles issus de l'uranium naturel a été fortement corrélée avec l'exposition à l'amiante, au trichloréthylène et autres produits chlorés, fluorés et à la chaleur.

Les analyses du lien entre la mortalité des travailleurs et l'exposition à l'uranium ont donc été réalisées en tenant compte de ces co-expositions, les considérant comme des facteurs de confusion potentiels.

A aucun niveau d'exposition, cette étude n'a montré de risque de mortalité statistiquement significatif. Néanmoins les résultats d'analyses suggèrent que chez les travailleurs exposés à UO_2 issu de l'uranium naturel, le risque de mortalité par cancer pulmonaire augmente avec le niveau de l'exposition. Les résultats en fonction de l'exposition aux oxydes d'uranium à base d'uranium de retraitement vont dans le même sens. Ainsi cette étude confirmerait les résultats observés dans les études expérimentales où l'exposition chronique à l'uranium faiblement soluble induit le cancer du poumon.

La limite de ces analyses est liée à leur manque de puissance statistique, caractéristique de la plupart des cohortes de travailleurs d'un seul établissement. Bien que la cohorte ait été suivie durant environ trente ans et qu'aucun travailleur n'ait été perdu de vue, le nombre de décès est encore limité. C'est pourquoi, à ce stade, la plupart des résultats sont peu informatifs, notamment ceux des analyses des cancers lymphatiques. La force de cette investigation réside dans sa capacité de distinguer les expositions aux différents composés de l'uranium selon leur hydrosolubilité et leur pureté et d'appréhender les effets de chacune de ces expositions tout en prenant en compte les co-expositions à d'autres cancérigènes.

D'autres analyses portant sur un effectif de travailleurs plus important, suivi plus longtemps seront utiles pour confirmer le résultat obtenu et étudier la mortalité par cancer des organes–cibles de l'uranium, autres que le poumon.

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Cette thèse s'intéresse à l'exposition à l'irradiation interne chez les travailleurs du nucléaire. Elle cible l'exposition à l'uranium, émetteur alpha le plus répandu du cycle du combustible nucléaire. La problématique de l'irradiation interne rentre dans le cadre de la caractérisation des effets stochastiques du rayonnement ionisant chez l'homme, notamment le risque d'apparition des cancers.

A ce jour, la littérature scientifique présente peu d'éclairages sur le sujet et le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) a conclu qu'il y a insuffisamment de preuves pour classer l'uranium parmi les agents cancérigènes certains ou possibles (IARC, 2001). Le niveau de preuve des études dépend de la méthode de collecte de données et de leur qualité. La reconstitution exacte de l'exposition interne à l'uranium constitue la difficulté dans les études épidémiologiques.
La reconstitution des doses absorbées à un ou plusieurs organes, année par année, tout au long de la carrière de chaque individu à partir des données de surveillance radiotoxicologique peut paraître la méthode idéale. Cependant, en raison des énormes moyens humains et matériels qu'elle nécessite, la mise en œuvre de cette méthode pour une étude de cohorte paraît déraisonnable. En effet, outre la récupération, la restauration des données et la saisie de milliers de résultats, cette méthode implique un travail important de modélisation biocinétique et dosimétrique avec toutes les hypothèses d'interprétation des données et des résultats obtenus. Afin de formuler des hypothèses valables pour décrire le polluant incorporé (taille de particule, hydrosolubilité, isotopies, etc.) et les circonstances de son incorporation il faut des informations supplémentaires. Comme nous l'avions vu précédemment, seules les études de postes sont en mesure de fournir les renseignements nécessaires pour caractériser le polluant. Ces études, effectuées ponctuellement pour certaines installations sur une courte période (Chazel et al., 1997; Chazel et al., 1999a; Chazel et al., 1999b; Chazel et al., 2004), laissent la plus grande partie des données sans les compléments d'informations nécessaire. Les mesures de la concentration ambiante en uranium par des APA livrent des informations indirectes sur l'exposition potentielle des travailleurs. Moins détaillées que les études de poste, elles pourraient néanmoins apporter des connaissances sur l'évolution temporelle d'exposition. Cependant, ces informations informatisées sur la période la plus récente (après 2000), laissent, une fois de plus, la période la plus ancienne sans informations. Dans ces conditions, la reconstitution de la dose interne cumulée ne peut garantir un résultat fiable, exempt

d'erreurs et d'incertitudes. Par ailleurs, elle n'offre aucune indication sur les co-expositions des travailleurs, alors que certaines (par exemple, la chaleur) peuvent changer de façon importante l'incorporation de l'uranium et/ou ses effets.

Leur reconstitution dans les études rétrospectives pose, par conséquent, encore plus de problèmes que celle de l'exposition interne à l'uranium. La radioprotection se limite à l'exposition radiologique et la législation en matière d'exposition aux produits chimiques est très récente (EC, 1990; EC, 1998; EC, 2004). Les informations sur les expositions aux produits chimiques au sein de l'établissement peuvent être récoltées à partir des fiches de poste et des nuisances (FPN) réunies dans les dossiers médicaux des travailleurs. Mais l'examen approfondi d'une sélection des fiches montre qu'elles fournissent des informations très imparfaites. Outre leur caractère purement qualitatif, elles sont affectées d'un possible biais lié à l'enquêteur et il en résulte d'une grande hétérogénéité des renseignements. En effet, selon la procédure utilisée pour établir une FPN, le résultat final d'enregistrement des expositions peut varier. Le rôle de plusieurs intervenants, administration, chef d'installation, ingénieur de sécurité et agent de radioprotection et médecin du travail, peut changer au cours du temps. Selon le rôle de l'intervenant dans le recensement et l'enregistrement des informations, l'effet de la subjectivité sur les résultats peut être plus ou moins grand. Par exemple, un chef d'installation peu sensible au risque d'exposition encouru par les travailleurs à certains postes de travail peut juger que les risques recensés par un ingénieur de sécurité qui connait bien l'installation sont injustifiés et les enlever de la FPN. Si le jugement du chef d'installation est faussé, la FPN ainsi établie sous-évalue le risque. A l'inverse, un autre agent peut mentionner à tort tous les risques d'expositions « par défaut » pour n'omettre aucun d'entre eux. Dans ce cas, il surestime l'exposition au poste. Les changements de la procédure peuvent introduire une variabilité supplémentaire des résultats. La nouvelle procédure développée en 2003, sous le nom d' « Application ANAIS » (Document interne, 2005; STR/2006/0279, 2006) est un document unique, interactif et accessible sur le réseau intranet de l'établissement. Malgré ses nombreux avantages, cette source de données informatisée, de très bonne qualité, est inadaptée à l'usage épidémiologique. L'application ANAIS a pour but la gestion des risques et non pas l'enregistrement continu des résultats de mesure d'exposition.

Dans ce contexte, les matrices emplois expositions (MEE) spécifiques restent la seule alternative valable pour les études épidémiolgiques retrospectives. Constituée comme dans cette étude, avec une distinction précise selon le type de solubilité des composés uranifères, la MEE peut également servir de complément d'information pour la dosimétrie interne des travailleurs.

La matrice utilisée pour l'étude des travailleurs de Pierrelatte fournit deux indicateurs semi-quantitatifs : la quantité et la fréquence de l'exposition. Des indicateurs supplémentaires, par exemple, la probabilité de l'exposition, pourraient également être envisagés. La MEE ne renseigne pas sur le taux de concentration en isotope ^{235}U des composés uranifères qu'ils soient à base d'uranium naturel (UN) ou d'uranium de retraitement (URT). L'établissement produisait de l'uranium enrichi et appauvri avec une large gamme de taux d'enrichissement. Il était difficile de demander aux travailleurs participant à l'évaluation d'évaluer les composés de tous les degrés d'enrichissement produits dans le même atelier et présents au même poste. On aurait pu envisager les découpages plus fins des postes de travail et une subdivision supplémentaire des composés uranifères notamment selon les taux d'enrichissement, mais leur intérêt n'est apparu qu'après avoir réalisé cette première expérience du développement de la matrice. Tous ces manquements et imprécisions peuvent donc être améliorés aussi bien dans la matrice de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte que dans de futures matrices, en planifiant différement leur structure et leur construction. On peut aussi envisager de les quantifier en les complétant au fur et à mesure des informations issues de mesures instrumentales enregistrées par des services d'hygiène et sécurité.

L'ensemble des ces perfectionnements peut contribuer à améliorer la qualité des informations de la matrice, mais ne résout pas le problème des erreurs de classement des travailleurs. La méthode utilisée pour sa construction permet d'éviter que le biais de classement soit différentiel. Dans cette étude, la définition des PTG s'appuie sur un découpage des postes selon l'intitulé administratif du poste, les fonctions du travailleur à ce poste et leur catégorie socioprofessionnelle. Ce découpage permet de réduire l'erreur écologique de Bergson, responsable du biais de classement par des matrices emplois expositions. Mais ce découpage pourrait être encore plus précis si les données sur les conditions de travail et les tâches des travailleurs étaient disponibles.

L'industrie nucléaire en France se distingue par la qualité de la surveillance médicale confortée par des examens biologiques et radiotoxicologiques. A l'opposé, la qualité des informations administratives est insuffisante (Ruttenber et al., 2001b). Pour donner un exemple concret, dans cette cohorte de 2709 travailleurs, le suivi épidémiolgique a permis de retracer 100% des individus, alors que le suivi adminstratif a laissé 103 travailleurs sans information sur leur catégorie socioprofessionnelle. Pour les 36 600 lignes d'informations permettant d'attribuer le(s) PTG correspondant aux 2709 travailleurs, seulement la moitié a été exploitable en état, pour l'autre moitié il fallait rechercher manuellement les libellés des anciens sigles des noms des

installations et des ateliers, les libellés pour les activités codées, etc. L'étude de validation de la matrice (Guseva Canu et al., 2008a) a montré qu'on recense en moyenne 30 affectations administratives différentes par travailleur alors que leur rotation correspond en moyenne à 3 postes.

Comme en dosimétrie interne, en épidémiologie, chaque information manquante ou de mauvaise qualité est sanctionnée par une incertitude supplémentaire qui affecte le résultat final. C'est pourquoi, les études épidémiologiques, en milieu professionnel plus que d'autres, reposent sur la transversalité des domaines de compétences dont elles ont le bénéfice et le handicap au même temps. Si chacun des domaines assurait une information spécifique de qualité, les études épidémiologiques seraient plus informatives et plus conclusives, aidant les décideurs : législateurs, employeurs, médecins du travail, hygiénistes et agents de sécurité et de radioprotection à assurer un meilleur environnement et des meilleures conditions du travail.
Cette thèse montre que la coopération entre plusieurs domaines de compétences est possible puisque elle résulte d'une collaboration entre le service de santé au travail, le service de sécurité et radioprotection, le service des ressources humaines, les travailleurs et la direction de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte d'une part et les laboratoires d'épidémiologie, d'évaluation des doses internes et de radiotoxicologie de l'IRSN d'autre part.

Cette étude doit être considérée comme une étude de faisabilité de la prochaine étude multicentrique au niveau national, voire international. Le résultat de l'étude suggère, sans le démontrer significativement, que l'exposition chronique à faible dose d'oxyde d'uranium faiblement soluble augmente le risque de cancer pulmonaire. Ce résultat qui confirmerait les observations au niveau expérimental doit être confirmé par d'autres études épidémiologiques portant sur un nombre de décès plus important. Cette cohorte comprend tous les décès survenus chez les travailleurs de l'établissement c'est pourquoi, la prochaine étude devra intégrer les travailleurs d'autres établissements du cycle du combustible. Dans le cas des petites cohortes spécifiques comme la cohorte de Pierrelatte, seules les études multicentriques peuvent avoir suffisament de puissance pour quantifier précisement le risque. Les études multicentriques imposent un protocole commun d'analyses statistiques et de reconstitution d'exposition. Cette étude montre que la collecte d'information sur les expositions sous forme de matrice emplois expositions s'applique également au secteur nucléaire, rendant possible la construction des MEE spécifiques de chaque établissement. Concrétement, cela implique l'adaptation de la liste des postes-périodes de la matrice et l'élargissement/réduction de la liste des nuisances aux

facteurs d'expositions spécifiques de chaque établissement. Ainsi la prochaine étude pourrait porter sur l'ensemble des travailleurs du groupe AREVA comme cela est programmé dans le projét Alpha risk du PCRD 6. La future cohorte pourrait servir à l'étude des effets de l'uranium ainsi que d'autres émetteurs alpha en tenant compte de l'ensemble des expositions associées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adegoke OJ, Blair A, Ou Shu X, Sanderson M, Addy CL, Dosemeci M, et al. 2004. Agreement of job-exposure matrix (JEM) assessed exposure and self-reported exposure among adult leukemia patients and controls in Shanghai. Am J Ind Med, 45(3), 281-288.

Albrecht C, Borm PJA, & Unfried K. 2004. Signal transduction pathways relevant for neoplastic effects of fibrous and non-fibrous particles. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 553(1-2), 23-35.

Ansoborlo E, & Hengé-Napoli MH. (1997). Radiocontaminants inhalés sous forme de particules. Cas de l'uranium. In *Toxiques nucléaires* (2nd ed., pp. 320-331). Paris: Masson.

Ansoborlo E, Chazel V, Houpert P, Henge-Napoli MH, Paquet F, Hodgson A, et al. 1998. Assessment of physico-chemical and biokinetic properties of uranium peroxide hydrate UO4. Health Phys, 75(4), 389-397.

Ansoborlo E, Chazel V, Henge-Napoli MH, Pihet P, Rannou A, Bailey MR, et al. 2002. Determination of the physical and chemical properties, biokinetics, and dose coefficients of uranium compounds handled during nuclear fuel fabrication in France. Health Phys, 82(3), 279-289.

Aouba C, Péquignot F, Le Toullec A, & Jougla E. 2007. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. BEH(35-36), 308-314.

Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R, & Band PR. 1998. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure based on the National Dose Registry of Canada. American Journal of Epidemiology, 148(6), 564-574.

Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, & Inskip HM. 2004. Mortality of employess of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. Occupational and Environmental Medicine, 61(7), 577-585.

ATSDR. 1999. Toxicological profile for uranium. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of health and human services.

Bailey MR, Ansoborlo E, Camner P, Chazel V, Fritsch P, Hodgson A, et al. 2003. RBDATA-EULEP: providing information to improve internal dosimetry. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4), 633-636.

Bailey MR, Ansoborlo E, Chazel V, Fritsch P, Hodgson A, Kreyling WG, et al. 2004. Radionuclide biokinetics database (RBDATA-EULEP): an update. Radiat Prot Dosimetry, 112(4), 535-536.

Bailey MR, Ansoborlo E, Guilmette RA, & Paquet F. 2007. Updating the ICRP human respiratory tract model. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4), 31-34.

Baillargeon J. 2001. Characteristics of the healthy worker effect. . Occup Med 16(2), 359-366.

Ballou JE, Gies RA, Case AC, Haggard DL, Buschbom RL, & Ryan JL. 1986. Deposition and early disposition of inhaled 233UO2(NO3)2 and 232UO2(NO3)2 in the rat. Health Phys, 51(6), 755-771.

Barber DS, Ehrich MF, & Jortner BS. 2005. The effect of stress on the temporal and regional distribution of uranium in rat brain after acute uranyl acetate exposure. J Toxicol Environ Health A, 68(2), 99-111.

Batchelor AL, Buckley P, Gore DJ, Jenner TJ, Major IR, & Bailey MR. 1980. The carcinogenic effect of localized fission fragment irradiation of rat lung. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 37(3), 249-266.

Batchelor AL, Jenner TJ, & Papworth DG. 1982. Influence of macrophages on microdistribution of inhaled UO2 aerosol in rat lung. Phys Med Biol, 27(7), 949-957.

Baysson H, Laurier D, Tirmarche M, Valenty M, & Giraud JM. 2000. Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards. Occup Environ Med, 57(3), 188-194.

Benke G, Sim M, Fritschi L, & Aldred G. 2000. Beyond the job exposure matrix (JEM): the task exposure matrix (TEM). Ann Occup Hyg, 44(6), 475-482.
Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, & Kauppinen T. 2001. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. Appl Occup Environ Hyg, 16(1), 84-91.
Beral V, Inskip H, Fraser P, Booth M, Coleman D, & Rose G. 1985. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979. Br Med J (Clin Res Ed), 291(6493), 440-447.
Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A, & Rose G. 1988. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. Bmj, 297(6651), 757-770.
Berry JP, Zhang L, Galle P, Ansoborlo E, Henge-Napoli MH, & Donnadieu-Claraz M. 1997. Role of alveolar macrophage lysosomes in metal detoxification. Microsc Res Tech, 36(4), 313-323.
Birchall A, & James AC. (1987). A genarl algorithm for solving compartemental models with costant coeeficients and its implementation on a microcomputer. In *National Radiological Protection Board*. Chilton: NRPB-R216.
Birchall A, Jarvis NS, Peace MS, Riddell AE, & Battersby WP. 1998. The IMBA suite: Integrated Modules for Bioassay Analysis. Radiat. Prot. Dosim. , 79, 107-110.
Boice JD, Bigbee WL, Mumma MT, & Blot WJ. 2003a. Cancer mortality in counties near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania, 1950-1995. Health Physics, 85(6), 691.
Boice JD, Bigbee WL, Mumma MT, & Blot WJ. 2003b. Cancer incidence in municipalities near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania. Health Physics, 85(6), 678-690.
Boice JD, Mumma M, Schweitzer S, & Blot WJ. 2003c. Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. Journal of Radiological Protection, 23(3), 247-262.
Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Dupree Ellis EA, Eckerman KF, Leggett RW, et al. 2006a. Mortality among Radiation Workers at Rocketdyne (Atomic International), 1948-1999. Radiat Res, 165, 98-115.
Boice JD, Leggett RW, Ellis ED, Wallace PW, Mumma M, Cohen SS, et al. 2006b. A comprehensive dose reconstruction methodology for former rocketdyne/atomics international radiation workers. Health Phys, 90(5), 409-430.
Boice JD, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, et al. 2006c. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. J Occup Environ Med, 48(10), 1070-1092.
Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, & Blot WJ. 2007a. Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-1984. J Radiol Prot, 27, 299-319.
Boice JD, Mumma MT, & Blot WJ. 2007b. Cancer and noncancer mortality in population living near uranium and vanadium mining and milling operations in Montrose county, Colorado, 1950-2000. Radiat Res, 167, 711-726.
Bonin B, & Blanc PL. (2001). L'uranium dans le milieu naturel, des origines jusqu'à la mine. In *L'Uranium : de l'environnement à l'homme* (pp. 7-33). Les Ulis: EDP Sciencs.
Bouyer J, & Hémon D. 1994. Les matrices emplois-expositions. Rev Epidem Santé Publ 42, 235-245.
Bowden DH. 1987. Macrophages, dust, and pumonary diseases. Exp Lung Res, 12, 89-107.
Brennan P, & Bray I. 2002. Recent trends and future directions for lung cancer mortality in Europe. Br J Cancer, 87(1), 43-48.
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.
Britcher AR, & Strong R. 1994. Personal air sampling - A technique for the assessment of chronic low level exposure? Radiation Protection Dosimetry, 53(1-4), 59-63.
Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, et al. 1995. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res, 142(2), 117-132.

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. 2005. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. Br Med J, 331(7508), 77-80.
Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. 2007. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. Radiat Res, 167(4), 396-416.
Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL, Cole P, & Fry SA. 1987a. Brain cancer and nonoccupational risk factors: a case-control study among workers at two nuclear facilities. Am J Public Health, 77(9), 1180-1182.
Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL, Crawford-Brown DJ, & Fry SA. 1987b. CNS cancers and radiation exposure: a case-control study among workers at two nuclear facilities. J Occup Med, 29(7), 601-604.
Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL, Tankersley WG, & Fry SA. 1988. Chemical exposures and central nervous system cancers: a case-control study among workers at two nuclear facilities. Am J Ind Med, 13(3), 351-362.
Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, & Smith P. 1994. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. Radiat Res, 138(2), 224-238.
Carpenter LM, Higgins CD, Douglas AJ, Maconochie NE, Omar RZ, Fraser P, et al. 1998. Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces. Br J Cancer, 78(9), 1224-1232.
Chazel V, Houpert P, & Ansoborlo E. 1997. Evaluation du risque d'exposition des travailleurs aux composés uranifères de l'atelier TU2 de l'usine de Cogema de Pierrelatte. Rapport IPSN SDOS/97-356.
Chazel V, & Ansoborlo E. 1999a. Evaluation du risque d'exposition des travailleurs aux composés uranifères de l'usine de Comurhex de Pierrelatte. Rapport IPSN SDOS/99-22.
Chazel V, Houpert P, & Ansoborlo E. 1999b. Evaluation du risque d'exposition des travailleurs aux composés uranifères de l'atelier TU5 de l'usine de Cogema de Pierrelatte. Rapport IPSN SDOS/99-11.
Chazel V, Houpert P, Ansoborlo E, Henge-Napoli MH, & Paquet F. 2000. Variation of solubility, biokinetics and dose coefficient of industrial uranium oxides according to specific surface area. Radiat Prot Dosimetry, 88, 223-231.
Chazel V, Houpert P, Paquet F, & Ansoborlo E. 2001. Effect of absorption parameters on calculation of the dose coefficient: example of classification of industrial uranium compounds. Radiat Prot Dosimetry, 94(3), 261-268.
Chazel V, Gerasimo P, Dabouis V, Laroche P, & Paquet F. 2003. Characterisation and dissolution of depleted uranium aerosols produced during impacts of kinetic energy penetrators against a tank. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4), 163-166.
Chazel V, & Tourlonias E. 2004. Caractérisation physico-chimique et soulbilité in vitro de concentrés miniers uranifères de l'usine Comurhex de Malvesi - Etude dosimétrique prédictive. Rapport IRSN SRBE/2004-823.
Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ, & Cragle DL. 1988. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am J Epidemiol, 127(2), 255-266.
Coggle JE, Lambert BE, & Moores SR. 1986. Radiation effects in the lung. Environ Health Perspect, 70, 261-291.
Cohen J. 1988. Statistical power analyses for the behavioral sciences. NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.
Cooper JR, Stradling GN, Smith H, & Ham SE. 1982. The behaviour of uranium-233 oxide and uranyl-233 nitrate in rats. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 41(4), 421-433.
Cox DR, & Oakes D. 1984. Analysis of survival data. Chapman & Hall/CRC, London.
Cragle DL, McLain RW, Qualters JR, Hickey JL, Wilkinson GS, Tankersley WG, et al. 1988. Mortality among workers at a nuclear fuels production facility. Am J Ind Med, 14(4), 379-401.

Dalkey N, & Helmer O. 1963. An experimental application of the DELPHI method to use of experts. Management Science, 9, 458-467.
Diamond GL, Morrow PE, Panner BJ, Gelein RM, & Baggs RB. 1989. Reversible uranyl fluoride nephrotoxicity in the Long Evans rat. Fundam Appl Toxicol, 13(1), 65-78.
Diaz Sylvester PL, Lopez R, Ubios AM, & Cabrini RL. 2002. Exposure to subcutaneously implanted uranium dioxide impairs bone formation. Arch Environ Health, 57(4), 320-325.
Document interne P. (2005). *Procédure d'identification des dangers de l'évaluation et de la maîtrise des risques pour la santé et la sécurité au travail* (Document interne PGI84 Q03112AB): Service Sécurité du travail et Radioprotection AREVA NC Etablissement de Pierrelatte.
Doerfel H, Andrasi A, Bailey MR, Birchall A, Castellani CM, Hurtgen C, et al. (2000). *Third european intercomparison exercise on internal dose assessment, research report FZKA 6457*. Karlsruhe: Research Center
Douglas AJ, Omar RZ, & Smith PG. 1994. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. Br J Cancer, 70(6), 1232-1243.
Driscoll KE, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Pepelko W, Baggs RB, et al. 1996. Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. Toxicology and Applied Pharmacology, 136(2), 372-380.
Driscoll KE, Carter JM, Hassenbein DG, & Howard B. 1997a. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. Environ Health Perspect, 105 Suppl 5, 1159-1164.
Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, & Bertram TA. 1997b. Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. Carcinogenesis, 18(2), 423-430.
Driscoll KE. 2000. TNFalpha and MIP-2: role in particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress. Toxicol Lett, 112-113, 177-183.
DRPH/SRBE. 2008. Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique. Rapport IRSN/DRPH/SRBE-n° 2008-001.
Dupree-Ellis E, Watkins J, Ingle JN, & Phillips J. 2000. External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers. Am J Epidemiol, 152(1), 91-95.
Dupree EA, Cragle DL, McLain RW, Crawford-Brown DJ, & Teta MJ. 1987. Mortality among workers at a uranium processing facility, the Linde Air Products Company Ceramics Plant, 1943-1949. Scand J Work Environ Health, 13(2), 100-107.
Dupree EA, Watkins JP, Ingle JN, Wallace PW, West CM, & Tankersley WG. 1995. Uranium dust exposure and lung cancer risk in four uranium processing operations. Epidemiology, 6(4), 370-375.
Dygert HP. 1949. Pharmacology and toxicology of uranium compounds. McGraw-Hill Book Inc., New York.
EC. 1990. Council of the European Union. COUNCIL DIRECTIVE 90/394/EEC of 28 Juin 1990 on the protection of workers from the risk related to exposure to carcinogens at work (sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). OJ L196, 1-7.
EC. 1998. Council of the European Union. COUNCIL DIRECTIVE 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risk related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). OJ L131, 11-23.
EC. 2004. Parliament and Council of the European Union. DIRECTIVE 2004/37/EC of 29 April 2004 on the protection of workers from the risk related to exposure to carcinogens or mutagens at work (sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC) (codified version). OJ, L229, 23-34.
EC. 2006. Council of the European Union. REGULATION (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council

Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC OJ, L396, 1-394.

Eheman CR, & Tolbert PE. 1999. Estimating occupational radiation doses when individual dosimetry information is not available: a job exposure matrix. Am J Ind Med, 36(3), 348-359.

Eidson AF. 1994. The effect of solubility on inhaled uranium compound clearance: a review. Health Phys, 67(1), 1-14.

Engels H, Swaen GMH, Slangen J, van Amersvoor L, Holmstock L, van Mieghem E, et al. 2005. Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969-1994). Radiat Prot Dosim, 117, 373-381.

Etherington G, Stradling GN, Rahola T, LeGuen B, Hurtgen C, Jourdain JR, et al. 2003. Design and implementation of monitoring programmes for internal exposure (project OMINEX). Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4), 641-644.

Etherington G, Birchall A, Puncher M, Molokanov A, & Blanchardon E. 2006. Uncertainties in assessment of doses from intakes of radionuclides. Radiat Prot Dosimetry, 121, 40-51.

Fleiss JL. 1981. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed: Jhon Wiley, New York.

Fraser P, Carpenter L, Maconochie N, Higgins C, Booth M, & Beral V. 1993. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-86. Br J Cancer, 67(3), 615-624.

Friesen MC, Demers PA, Spinelli JJ, & Le ND. 2003. Validation of a semi-quantitative job exposure matrix at a So?derberg aluminum smelter. Annals of Occupational Hygiene, 47(6), 477-484.

Fulco CE, Liverman CT, & Sox HC. (2000). Depleted uranium. In *Gulf war and health.* (Vol. 1, pp. 89-168). Washington: National academies press.

Galle P, Berry JP, & Galle C. 1992. Role of alveolar macrophages in precipitation of mineral elements inhaled as soluble aerosols. Environ Health Perspect, 97, 145-147.

Galle P. (1997). Uranium. In *Toxiques nucléaires* (2nd ed., pp. 185-205). Paris: Masson.

Ganier A. 2008. Uranium, quelles ressources pour demain ? Les défis du CEA, 129(3), 4-11.

Garaj-Vrhovac V, & Kopjar N. 2003. The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. Mutagenesis, 18(3), 265-271.

Garaj-Vrhovac V, Kopjar N, & Poropat M. 2006. Evaluation of cytogenetic damage in nuclear medicine personnel occupationally exposed to low-level ionising radiation. Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju, 57(1), 31-38.

Gazin V, Kerdine S, Grillon G, Pallardy M, & Raoul H. 2004. Uranium induces TNF alpha secretion and MAPK activation in a rat alveolar macrophage cell line. Toxicol Appl Pharmacol, 194(1), 49-59.

Gilbert ES. 2001. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. Am J Epidemiol, 153(4), 319-322; discussion 323-314.

Goldberg M, Leclerc A, Chastang JF, Goldberg P, Brodeur JM, Fuhrer R, et al. 1986. Evaluation rétrospective d'expositions professionnelles dans les études épidémiologiques. Utilastion de la méthode Delphi. [Retrospective evaluation of occupational exposures in epidemiological studies. Utilisation of the Delphi method]. Rev. Epidém. et Santé Publ., 34, 245-251.

Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, Fletcher AC, Gerin M, Glass DC, et al. 1993. Job exposure matrices in industry. International Journal of Epidemiology, 22(SUPPL. 2), S10-15.

Gribbin MA, Weeks JL, & Howe GR. 1993. Cancer mortality (1956-1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation. Radiat Res, 133, 375-380.

Gueguen A, Goldberg M, Bonenfant S, & Martin JC. 2004. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. Occup Environ Med, 61(7), 586-593.

Guglielmotti MB, Ubios AM, de Rey BM, & Cabrini RL. 1984. Effects of acute intoxication with uranyl nitrate on bone formation. Experientia, 40(5), 474-476.
Gulis G. 2003. Cancer occurrance among radiation workers at Jaslovske Bohunice nuclear power plant. Central European J Public Health, 11, 91-97.
Guseva Canu I, & Blanchardon E. 2008a. Estimation de l'incorporation d'uranium par des travailleurs français du cycle du combustible : Validation d'une approche semi-quantitative. Rapport IRSN DRPH/SRBE/08-356.
Guseva Canu I, Dupree Ellis E, & Tirmarche M. 2008b. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium. Emphasis on internal exposure. Health Physics, 94(1), 1-17.
Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, Collomb P, David JC, Perez P, et al. 2008c. [Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry.]. Rev Epidemiol Sante Publique, 56(1), 21-29.
Guseva Canu I, Rogel A, Samson E, Benhamou S, Laplanche A, & Tirmarche M. 2008d. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies. Int Arch Occup Environ Health, 81(6), 777-785.
Guseva Canu I, Rogel A, Samson E, Benhamou S, Laplanche A, & Tirmarche M. 2008e. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies. Int Arch Occup Environ Health, 81(6), 777-785.
Hein MJ, Stayner L, Lehman E, & Dement JM. 2007. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. Occup Environ Med, 64(9).
Henge-Napoli MH, Ansoborlo E, Claraz M, Berry JP, & Cheynet MC. 1996. Role of alveolar macrophages in the dissolution of two different industrial uranium oxides. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 42(3), 413-420.
Henge-Napoli MH, Zhang L, Gibert R, Ansoborlo E, Pradal B, Galle P, et al. 1998. Chemical transformation of uranium tetroxide particles in rat lungs after intratracheal deposit. J Trace and Microprobe Technics, 16(3), 195-208.
Henn SA, Utterback DF, Waters KM, Markey AM, & Tankersley WG. 2007. Task- and time-dependent weighting factors in a retrospective exposure assessment of chemical laboratory workers. J Occup Environ Hyg, 4(2), 71-79.
Hill C, Jan P, & Doyon F. 2001. Is cancer mortality increasing in France? Br J Cancer, 85(11), 1664-1666.
Hoar S. 1983. Job exposure matrix methodology. Journal of Toxicology - Clinical Toxicology, 21(1-2), 9-26.
Hu QY, & Zhu SP. 1990. Detection of DNA damage in spermiogenic stages of mice treated with enriched uranyl fluoride by alkaline elution. Radiat Environ Biophys, 29(3), 161-167.
IAEA. 1999. Assessment of occupational exposure due to intake of radionuclides, safety standards series RS-G-1.2. Vienna.
IARC. 2001. Ionizing radiation, part 2: some internally deposited radionuclides. International Agency for Research on Cancer Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 78(Pt 2), 1-559.
IARC. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon.
ICRP. 1975. Publication 23. Report on the task group on reference man. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1979. Publication 30. Part 1: Limits for intakes of radionuclides by workers. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1980. Biological effects of Inhaled radionuclides. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1991. Publication 60. Reccomendations of the international commission on radiological protection. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1994. Publication 66. Human respiratory tract model for radiological protection. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1995a. Publication 69. Age-dependente doses to membres of the public from intakes of radionuclides: Part 3. Ingestion dose coefficients. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 1995b. Publication 71. Age-dependente doses to membres of the public from intakes of radionuclides: Part 4. Inhalation dose coefficients. Pergamon Press Oxford.

ICRP. 1998. Publication 78. Individual monitoring for internal exposure of workers. Elsevier Sciences, Oxford.
ICRP. 2002. Publication 89. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 2005. Publication 99. Low-dose extrapolation of radiation-related risk. Pergamon Press Oxford.
ICRP. 2007. Publication 103. The reccomendations of the international commission on radiological protection. Elsevier Sciences, Oxford.
JO. 2003. Arrêté du 1er septembre 2003 définissant les modalités de calcul des doses efficaces et des doses équivalentes résultant de l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants (JO n° 262 du 13 novembre 2003, p. 19326).
Kalinich JF, Ramakrishnan N, Villa V, & McClain DE. 2002. Depleted uranium-uranyl chloride induces apoptosis in mouse J774 macrophages. Toxicology, 179(1-2), 105-114.
Kathren RL, & William H. 1964. Rollins (1852-1929): X-ray protection pioneer. J Hist Med Allied Sci, 19, 287-294.
Kathren RL, & Moore RH. 1986. Acute accidental inhalation of U: a 38-year follow-up. Health Phys, 51(5), 609-619.
Kathren RL, McInroy JF, Moore RH, & Dietert SE. 1989. Uranium in the tissues of an occupationally exposed individual. Health Phys, 57(1), 17-21.
Kauppinen T, Toikkanen J, & Pukkala E. 1998. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. Am J Ind Med, 33(4), 409-417.
Kauppinen TP. 1994. Assessment of exposure in occupational epidemiology. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 20(SPEC. ISS.), 19-29.
Keane AT, & Polednak AP. 1983. Retention of uranium in the chest: implications of findings in vivo and postmortem. Health Phys, 44 Suppl 1, 391-402.
Kells EJ. 1912. Protection from the Roentgen rays. Items of interest, 11, 805-823.
Knaapen AM, Shi T, Borm PJ, & Schins RP. 2002. Soluble metals as well as the insoluble particle fraction are involved in cellular DNA damage induced by particulate matter. Mol Cell Biochem, 234-235(1-2), 317-326.
Kopjar N, & Garaj-Vrhovac V. 2005. Assessment of DNA damage in nuclear medicine personnel - Comparative study with the alkaline comet assay and the chromosome aberration test. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 208(3), 179-191.
Koshurnikova NA, Bysogolov GD, Bolotnikova MG, Khokhryakov VF, Kreslov VV, Okatenko PV, et al. 1996. Mortality among personnel who worked at the Mayak complex in the first years of its operation. Health Phys, 71(1), 90-93.
Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, & Ritz B. 2007. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. Am J Ind Med, 50(5), 383-390.
Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, & Ritz B. 2008. Nested case-control study of occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix. Cancer Causes Control, 19(1), 107-114.
Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, & Ward MH. 2005. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. Occup Environ Med, 62(5), 318-324.
Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I, et al. 2002. Renal effects of uranium in drinking water. Environ Health Perspect, 110(4), 337-342.
Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, & Saha H. 2005. Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. Environ Health Perspect, 113(1), 68-72.
Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, et al. 2006. Kidney Toxicity of Ingested Uranium From Drinking Water. American Journal of Kidney Diseases, 47(6), 972-982.
Kyle RA, & Rajkumar SV. 2007. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Practice & Research Clinical Haematology, 20(4), 637-664.
Landis JR, & Koch GG. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 33, 159-174.

Lang S, Servomaa K, Kosma VM, & Rytomaa T. 1995. Biokinetics of nuclear fuel compounds and biological effects of nonuniform radiation. Environ Health Perspect, 103(10), 920-934.
Lasky JA, & Brody AR. 2000. Interstitial fibrosis and growth factors. Environ Health Perspect, 108 Suppl 4, 751-762.
Last JM. 1995. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press Oxford.
Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S, et al. 2004. 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, 19(2), 139-146.
Le Moual N, Bakke P, Orlowski E, Heederik D, Kromhout H, Kennedy SM, et al. 2000. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). Occup Environ Med, 57(2), 126-132.
Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC, Scott JK, Yuile CL, Sylvester GE, et al. 1970. A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO 2) dust. I. Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. Health Phys, 18(6), 599-612.
Leach LJ, Yuile CL, & Hodge HC. 1973. A five year inhalation study with natural uranium dioxide (UO2) dust. II. Postexposure retention and biologic effects in the monkey, dog and rat. Health Physics, 25(3), 239-258.
Leggett RW. 1989. The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. Health Phys, 57(3), 365-383.
Leggett RW. 1994. Basis for the ICRP's age-specific biokinetic model for uranium. Health Phys, 67(6), 589-610.
Leggett RW, Eckerman KF, & Boice JD, Jr. 2005. A respiratory model for uranium aluminide based on occupational data. J Radiol Prot, 25(4), 405-416.
Levine SJ. 1995. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. J Investig Med, 43(3), 241-249.
Li C, & Sung FC. 1999. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. . Occup Med, 49, 225-229.
Lin RH, Wu LJ, Lee CH, & Lin-Shiau SY. 1993. Cytogenetic toxicity of uranyl nitrate in Chinese hamster ovary cells. Mutat Res, 319(3), 197-203.
Lippmann M, Yeates DB, & Albert RE. 1980. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. Br J Ind Med, 37(4), 337-362.
Lizon C, & Fritsch P. 1999. Chemical toxicity of some actinides and lanthanides towards alveolar macrophages: an in vitro study. Int J Radiat Biol, 75(11), 1459-1471.
Loomis DP, & Wolf SH. 1996. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. Am J Ind Med, 29(2), 131-141.
Lopez-Abente G, Aragones N, Pollan M, Ruiz M, & Gandarillas A. 1999. Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent, 8, 925-934.
Lopez-Abente G, Aragones N, & Pollan M. 2001. Solide-tumor mortality in the vicinity of uranium cycle facilities and nuclear power plants in Spain. Environ Health Perspect, 109, 721-729.
Madic C, & Genet M. (2001). Propriétés physiques et chimiques de l'uranium. In *L'Uranium : de l'environnement à l'homme* (pp. 43-78). Les Ulis: EDP Sciences.
Marquart H, Northage C, & Money C. 2007. Exposure scenarios for workers. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 17(SUPPL. 1), S16-25.
Martin LD, Krunkosky TM, Dye JA, Fischer BM, Jiang NF, Rochelle LG, et al. 1997. The role of reactive oxygen and nitrogen species in the response of airway epithelium to particulates. Environ Health Perspect, 105 Suppl 5, 1301-1307.
Martin LD, Krunkosky TM, Voynow JA, & Adler KB. 1998. The role of reactive oxygen and nitrogen species in airway epithelial gene expression. Environmental Health Perspectives, 106(SUPPL. 5), 1197-1203.
McGeoghegan D, & Binks K. 2000a. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. J Radiol Prot, 20(2), 111-137.

McGeoghegan D, & Binks K. 2000b. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95. J Radiol Prot, 20(4), 381-401.
McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, & Whaley S. 2008. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. Int J Epidemiol, 37(3), 506-518.
McQueney MS, & Markham GD. 1995. Investigation of monovalent cation activation of S-adenosylmethionine synthetase using mutagenesis and uranyl inhibition. J Biol Chem, 270(31), 18277-18284.
Meszaros G, Bognar G, & Koteles GJ. 2004. Long-term persistence of chromosome aberrations in uranium miners. Journal of Occupational Health, 46(4), 310-315.
Miller AC, Blakely WF, Livengood D, Whittaker T, Xu J, Ejnik JW, et al. 1998. Transformation of human osteoblast cells to the tumorigenic phenotype by depleted uranium-uranyl chloride. Environ Health Perspect, 106(8), 465-471.
Miller AC, Xu J, Stewart M, Prasanna PG, & Page N. 2002. Potential late health effects of depleted uranium and tungsten used in armor-piercing munitions: comparison of neoplastic transformation and genotoxicity with the known carcinogen nickel. Mil Med, 167(2 Suppl), 120-122.
Mirto H, Barrouillet MP, Henge-Napoli MH, Ansoborlo E, Fournier M, & Cambar J. 1999a. Influence of uranium(VI) speciation for the evaluation of in vitro uranium cytotoxicity on LLC-PK1 cells. Hum Exp Toxicol, 18(3), 180-187.
Mirto H, Henge-Napoli MH, Gibert R, Ansoborlo E, Fournier M, & Cambar J. 1999b. Intracellular behaviour of uranium(VI) on renal epithelial cell in culture (LLC-PK1): influence of uranium speciation. Toxicol Lett, 104(3), 249-256.
Mitchel REJ, Jackson JS, & Heinmiller B. 1999. Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rats. Health Physics, 76(2), 145.
Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guenel P, Arveux P, et al. 2006. Occupational sun exposure and mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. J Occup Environ Med, 48(4), 390-393.
Morgenstern H, & Ritz B. 2001. Effects of radiation and chemical exposures on cancer mortality among Rocketdyne workers: a review of three cohort studies. Occup Med, 16(2), 219-237.
Morrow P, Gelein R, Beiter H, Scott J, Picano J, & Yuile C. 1982. Inhalation and intravenous studies of UF6/UO2F2 in dogs. Health Phys, 43(6), 859-873.
Morrow PE, Gibb FR, & Beiter HD. 1972. Inhalation studies of uranium trioxide. Health Phys, 23(3), 273-280.
Morvan P. 2004. Nucléaire : Les chemins de l'uranium. Ellipses, Paris.
Moulin JJ, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, et al. 1997. [Development of a job-exposure matrix in the heavy-metal industry in France]. Rev Epidemiol Sante Publique, 45(1), 41-51.
Nathanson JA, & Bloom FE. 1976. Heavy metals and adenosine cyclic 3',5'-monophosphate metabolism: possible relevance to heavy metal toxicity. Mol Pharmacol, 12(3), 390-398.
Nemery B. 1990. Metal toxicity and the respiratory tract. Eur Respir J, 3(2), 202-219.
NRC. 2005. United Nations National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR VII) Report, phase II. National Academy Press, Washington, DC.
Oberdorster G, Ferin J, & Lehnert BE. 1994. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. Environ Health Perspect, 102 Suppl 5, 173-179.
Oberdorster G. 1995. Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles. Regul Toxicol Pharmacol, 21(1), 123-135.
Ohshima H, Tatemichi M, & Sawa T. 2003. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. Arch Biochem Biophys, 417(1), 3-11.
Parkhurst MA. 2003. Measuring aerosols generated inside armoured vehicles perforated by depleted uranium ammunition. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4), 167-170.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, & Thomas DB. 2002. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication Lyon.
Pasanen M, Lang S, Kojo A, & Kosma VM. 1995. Effects of simulated nuclear fuel particles on the histopathology and CYP enzymes in the rat lung and liver. Environ Res, 70(2), 126-133.
Pawel D, Preston D, Pierce D, & Cologne J. 2008. Improved estimates of cancer site-specific risks for A-bomb survivors. Radiat Res, 169(1), 87-98.
Pellmar TC, Fuciarelli AF, Ejnik JW, Hamilton M, Hogan J, Strocko S, et al. 1999. Distribution of uranium in rats implanted with depleted uranium pellets. Toxicol Sci, 49(1), 29-39.
Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, & Ward EM. 2004. Mortality among a cohort of uranium mill workers: An update. Occupational and Environmental Medicine, 61(1), 57.
Popp W, Plappert U, Muller WU, Rehn B, Schneider J, Braun A, et al. 2000. Biomarkers of genetic damage and inflammation in blood and bronchoalveolar lavage fluid among former German uranium miners: A pilot study. Radiation and Environmental Biophysics, 39(4), 275-282.
Prabhavathi PA, Fatima SK, Padmavathi P, Kumari CK, & Reddy PP. 1995. Sister-chromatid exchanges in nuclear fuel workers. Mutation Research - Mutation Research Letters, 347(1), 31-35.
Prabhavathi PA, Fatima SK, Rao MS, & Reddy PP. 2000. Analysis of chromosomal aberration frequencies in the peripheral blood lymphocytes of smokers exposed to uranyl compounds. Mutat Res, 466(1), 37-41.
Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res, 168(1), 1-64.
Raper HR. 1912. The dangers of X ray. Items of interest, 10, 725-730.
Reed JV, & Harcourt AK. 1941. Essentials of occupational diseases. Baltimore Md: Charles C Thomas.
Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. 2003. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique, 51(1 Pt 1), 3-30.
Ribera D, Labrot F, Tisnerat G, & Narbonne JF. 1996. Uranium in the environment: occurrence, transfer, and biological effects. Rev Environ Contam Toxicol, 146, 53-89.
Rice C, & Heineman EF. 2003. An asbestos job exposure matrix to characterize fiber type, length, and relative exposure intensity. Appl Occup Environ Hyg, 18(7), 506-512.
Richardson DB, & Wing S. 2006. Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am J Ind Med, 49(2), 102-111.
Ritz B. 1999a. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 41(7), 556-566.
Ritz B. 1999b. Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. Epidemiology, 10(5), 531-538.
Ritz B, Morgenstern H, Froines J, & Moncau J. 1999. Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers. J Occup Environ Med, 41(10), 903-910.
Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D, & Young B. 2000. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. Environ Health Perspect, 108(8), 743-751.
Ritz B, Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, & Morgenstern H. 2006. Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. Epidemiology, 17(2), 154-161.
Roberts E. (1949). Uranyl nitrate. In *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*. New York: McGraw-Hill Book Inc.
Rogel A, Carre N, Amoros E, Bonnet-Belfais M, Goldberg M, Imbernon E, et al. 2005. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. Am J Ind Med, 47(1), 72-82.
Rollins W. 1901. X-light kills. Boston Medical and Surgical Journal, 114, 173.

Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, & Davies G. 1993. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. BMJ, 307(6916), 1391-1397.
Russell JJ, & Kathren RL. 2004. Uranium deposition and retention in a USTUR whole body case. Health Phys, 86(3), 273-284.
Ruttenber AJ, Kreiss K, Douglas RL, Buhl TE, & Millard J. 1984. The assessment of human exposure to radionuclides from a uranium mill tailings and mine dewatering effluent. Health Phys, 47, 21-35.
Ruttenber AJ, McCrea JS, Wade TD, Schonbeck MF, LaMontagne AD, Van Dyke MV, et al. 2001a. Integrating workplace exposure databases for occupational medicine services and epidemiologic studies at a former nuclear weapons facility. Appl Occup Environ Hyg, 16(2), 192-200.
Ruttenber AJ, Schonbeck M, McCrea J, McClure D, & Martyny J. 2001b. Improving estimates of exposures for epidemiologic studies of plutonium workers. Occup Med, 16(2), 239-258.
Schins RP, & Borm PJ. 1999. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review. Ann Occup Hyg, 43(1), 7-33.
Schins RP. 2002. Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. Inhal Toxicol, 14(1), 57-78.
Schoenfeld D. 1981. The asymptotic properties of nonparametric tests for comparing survival distributions. Biometrika, 68, 316-319.
Schwarz G. 1978. Estimating the dimension of a model. Annals of statistics, 6(2), 461-464.
Seidler A, Heiskel H, Bickeboller R, & Elsner G. 1998. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. Scand J Work Environ Health, 24(6), 486-494.
Shacter E, & Weitzman SA. 2002. Chronic inflammation and cancer. Oncology (Williston Park), 16(2), 217-226, 229; discussion 230-212.
Shilnikova NS, Preston D, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, et al. 2003. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. Radiat Res, 159, 787-798.
Siemiatycki J, Dewar R, & Richardson L. 1989. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. Am J Epidemiol, 130(6), 1236-1246.
Singh NP, Bennett DD, Wrenn ME, & Saccomanno G. 1987. Concentrations of alpha-emitting isotopes of U and Th in uranium miners' and millers' tissues. Health Phys, 53(3), 261-265.
Snipes MB, Olson TR, & Yeh HC. 1988. Deposition and retention patterns for 3-, 9-, and 15-micron latex microspheres inhaled by rats and guinea pigs. Exp Lung Res, 14(1), 37-50.
Sont WN. 1994. A summary of data on accumulated occupational radiation doses among Canadian workers. Health Physics, 67(4), 393-398.
Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, et al. 2001. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. American Journal of Epidemiology, 153(4), 309-318.
Spearman C. 1904. The proof and measurement of association between two things. Am J Psychol, 15, 72-101.
STR/2006/0279. (2006). *Guide méthodologique d'aide à l'évaluation du risque chimique sur ANAIS* (Document interne): Service Sécurité du travail et Radioprotection AREVA NC Etablissement de Pierrelatte.
Svanborg C, Agace W, Hedges S, Linder H, & Svensson M. 1993. Bacterial adherence and epithelial cell cytokine production. Zentralbl Bakteriol, 278(2-3), 359-364.
Tasat DR, & de Rey BM. 1987. Cytotoxic effect of uranium dioxide on rat alveolar macrophages. Environ Res, 44(1), 71-81.
Taulan M, Paquet F, Maubert C, Delissen O, Demaille J, & Romey MC. 2004. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environ Health Perspect, 112(16), 1628-1635.

Taulan M, Paquet F, Argiles A, Demaille J, & Romey MC. 2006. Comprehensive analysis of the renal transcriptional response to acute uranyl nitrate exposure. BMC Genomics, 7, doi:10.1186/1471-2164-1187-1182

Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, Samson E, Giraud JM, Neron MO, et al. 2004. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. Am J Ind Med, 45(1), 34-44.

Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, Bergot D, Bard D, Bermann F, et al. 2007a. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. Occup Environ Med, 64(10), 694-700.

Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, Bergot D, Bard D, Bermann F, et al. 2007b. Exposition aux rayonnements ionisants et mortalité des travailleurs du CEA et de la Cogema. Arch Mal Prof Env, 68(10), 445-456.

Thomas PA. 2000. Radionuclides in the terrestrial ecosystem near a Canadian uranium mill - : Part III. Atmospheric deposition rates (pilot test). Health Phys, 78, 633-640.

Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, & Laurier D. 2008. 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, 169(2), 125-137.

Toren K, Bergdahl IA, Nilsson TK, & Jarvholm B. 2007. Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease. Occup Environ Med, 64(8), 515-519.

Touil N, Aka PV, Buchet JP, Thierens H, & Kirsch-Volders M. 2002. Assessment of genotoxic effects related to chronic low level exposure to ionizing radiation using biomarkers for DNA damage and repair. Mutagenesis, 17(3), 223-232.

Ubios AM, Guglielmotti MB, Steimetz T, & Cabrini RL. 1991. Uranium inhibits bone formation in physiologic alveolar bone modeling and remodeling. Environ Res, 54(1), 17-23.

UNSCEAR. 2000. Sources and effects of ionizing radiation United Nations, New York, NY, USA.

Valenty M, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D, Gelas JM, & Quesne B. 2003. [Causes of death of COGEMA active workers, 1980-1995]. Rev Epidemiol Sante Publique, 51(5), 461-468.

Veska E, & Eaton RS. 1991. Abandoned Rayrock uranium mill tailings in the northwest territories: environmental conditions and radiological impact. Health Phys, 60, 399-409.

Vidaud C, Dedieu A, Basset C, Plantevin S, Dany I, Pible O, et al. 2005. Screening of human serum proteins for uranium binding. Chem Res Toxicol, 18(6), 946-953.

Virkkunen H, Kauppinen T, & Tenkanen L. 2005. Long-term effect of occupational noise on the risk of coronary heart disease. Scand J Work Environ Health, 31(4), 291-299.

Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, et al. 2007a. 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, 36(5), 1126-1135.

Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. 2007b. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. Radiat Res, 167(4), 361-379.

Warheit DB, Hansen JF, Yuen IS, Kelly DP, Snajdr SI, & Hartsky MA. 1997. Inhalation of high concentrations of low toxicity dusts in rats results in impaired pulmonary clearance mechanisms and persistent inflammation. Toxicol Appl Pharmacol, 145(1), 10-22.

Wing S, Shy CM, Wood JL, Wolf S, Cragle DL, Tankersley W, et al. 1993. Job factors, radiation and cancer mortality at Oak Ridge National Laboratory: follow-up through 1984. Am J Ind Med, 23(2), 265-279.

Yazzie M, Gamble SL, Civitello ER, & Stearns DM. 2003. Uranyl acetate causes DNA single strand breaks in vitro in the presence of ascorbate (vitamin C). Chem Res Toxicol, 16(4), 524-530.

Zablotska LB, Ashmore JP, & Howe G. 2004. Analyses of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. Radiat Res, 161, 633-641.

Zielinski JM, Krewski D, Ashmore JP, & Cardis E. 1997. The use of national registers of radiation exposure in occupational radiation risk assessment. European Journal of Cancer Part A, 33(SUPPL. 3), 3-6.

ANNEXES

Annexe 1. Cahier d'évaluation à destination des évaluateurs retraités

Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire - AREVA NC Pierrelatte

Etude épidémiologique des travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium

Matrice Emplois Exposition

Évaluation semi quantitative de l'exposition au poste de travail

Cahier d'évaluation

Février 2007

Guide d'évaluation de l'exposition

L'évaluation de l'exposition à une nuisance à un poste de travail donné consiste à noter dans la grille d'évaluation, en face de la nuisance en question, une valeur de 0 à 3 pour caractériser le niveau d'exposition à cette nuisance. Par nuisance, on désigne un produit ou un facteur qui pourrait avoir les effets néfastes sur la santé de l'homme. La liste des nuisances prises en compte dans cette étude est présentée à la page suivante.

La valeur de l'exposition que vous allez noter dépend de deux paramètres :

- la quantité du produit avec laquelle vous étiez en contact à votre poste
- la fréquence d'utilisation du produit

La quantité est définie en fonction de 4 niveaux (Cf. tableau ci-dessus). Cette notion est à apprécier en fonction du produit utilisé et sans prendre en compte le port des équipements de protection individuelle (EPI). C'est une notion subjective.

Quantité utilisée	Code
Nulle	0
Négligeable ou Faible	1
Moyenne	2
Importante ou Très importante	3

En ce qui concerne **la chaleur**, la quantité peut être définie comme suite :

- Température < 35 : quantité de chaleur faible
- Température entre 35 et 60 : quantité moyenne
- Température > 60 : quantité importante.

La fréquence d'utilisation est définie comme suite :

Fréquence d'utilisation	Définition	Code
Jamais	Aucune utilisation du produit	0
Occasionnelle	Quelques jours par an	1
Ponctuelle	Quelques jours par mois ou quelques semaines par an	2
Continue ou discontinue	Quelques jours par semaine ou quelques mois par an ou tous les jours, toute l'année	3

Si pour une raison donnée, vous estimez ne pas être en mesure de renseigner les niveaux d'expositions à des nuisances durant une période précise, vous avez la liberté de ne pas répondre. Dans ce cas, merci de préciser «NSP» (ne sais pas) dans la ligne de nuisance ou de période correspondante.

Avant de commencer l'évaluation, veuillez inscrire à la page suivante l'intitulé de votre poste (Cf. Liste des postes génériques de travail, p.4-5). Si votre poste ne figure pas sur la liste, veillez inscrire son intitulé complet, en précisant, si possible, la signification des sigles.
Si au cours de votre carrière, vous avez travaillé sur plusieurs postes, veuillez indiquer l'intitulé de chaque poste dans la colonne de la période concernée.

Liste des Postes Génériques de Travail (PTG)	
n°	**Intitulé**
1	CME2 **URE** : Chef de Service, de productions, Ingénieur projet, chargé de missions, responsable BGC, technicien M.O., comptable matière, gestionnaire de la logistique, magasinier
2	CME3 **URE** : AS, chef de groupe, techniciens divers, responsable salle info
3	CME4 **URE** : Manutentionnaire U
4	CME5 **URE** : Contrôleur de masse
5	CME6 **URE** : Conducteur d'installations
6	CME7 **URE** : Démonteur/ décontamineur
7	CME8 **URE** : Mécanicien
8	CME9 **URE** : Electricien contrôle mesure
9	DCI-DEF2 **W / TU5** Chef de Secteur, Ingénieur, Encadrement
10	DCI-DEF3 **W / TU5** Personnel Équipe jour Produit Chimique
11	DCI-DEF4 **W / TU5** Personnel Équipe jour Produit U
12	DCI-DEF5 **W / TU5** Personnel Équipe postée Produit U
13	DCI-MA10 **W / TU5** Personnel Ordonnancement-Lancement
14	DCI-MA2 **W / TU5** Encadrement (Chef de Secteur)
15	DCI-MA3 **W / TU5** Encadrement Soutien Technique
16	DCI-MA4 **W / TU5** Chargé d'Affaire
17	DCI-MA5 **W / TU5** Intervenant Mécanique/chargé d'entretien et de maintenance
18	DCI-MA6 **W / TU5** Opérateur d'atelier Electrique-Contrôle/Mesure-Electronique
19	DCI-MA7 **W / TU5** Intervenant Electricité-contrôle-mesure/chargé d'entretien et de maintenance
20	DCI-MA8 **W / TU5** Technicien Méthodes et études techniques
21	DCI-MA9 **W / TU5** Magasinier
22	DCI-MES2 **MANUTENTION/PARCS** Encadrement, Gestionnaire, Ordonnancement, SSQE
23	DCI-MES3 **MANUTENTION/PARCS** Contrôleur des emballages
24	DCI-MES4 **MANUTENTION/PARCS** Opérateur Manutention, Opérateur Voies ferrées
25	DCI-TU2 **TE (Transfert Echantillonnage) et TU2/TU3** Chef de Secteur et Chef des Productions
26	DCI-TU3 **TE (Transfert Echantillonnage) et TU2/TU3** AS, Responsable Exploitation
27	DCI-TU4 **TE (Transfert Echantillonnage) et TU2/TU3** Chef de Quart, Opérateur, Technicien BJ
28	DIR2 **DIRECTION** Administratif avec film dosimètre
29	DT-AT2 **ATELIERS** Chef de Secteur, adjoint, ASI, encadrement, administratif, ordonn.
30	DT-AT3 **ATELIERS** Personnel de l'Atelier Électrique
31	DT-AT4 **ATELIERS** Personnel de l'Atelier mécanique
32	DT-AT5 **ATELIERS** Personnel de l'Atelier maintenance des conteneurs
33	DT-AT6 **ATELIERS** Contrôleur dimensionnel
34	DT-IRT2 Personnel de **Maintenance Réseaux Sécurité**
35	DT-IRT3 Personnel des **Télécoms, exploitation informatique**
36	DT-IRT4 Personnel de **Maintenance Informatique Industrielle**
37	DT-SU2 GD Opérateur **DAO-PAO, Reprographie, Chargé des travaux de menuiserie**
38	DT-SU3 **UTILITES** Chargé d'affaire, Chef de secteur, ASI, photographe
39	DT-SU5 **UTILITES** Personnel d'Exploitation Maintenance Distribution des Fluides
40	DT-SU6 **BCE / Postes Electriques** Personnel d'Exploitation Maintenance Distribution Électrique
41	DT-TN1 **Bureau Maitrise d'Ouvrage BMO** Chargé d'étude et d'affaire/ Superviseur travaux
42	ENV2 **ENVIRONNEMENT** Fonctionnel visitant les installations
43	ENV3 **ENVIRONNEMENT** Agent chargé du traitement des déchets non contaminés

42 ENV2 **ENVIRONNEMENT** Fonctionnel visitant les installations
43 ENV3 **ENVIRONNEMENT** Agent chargé du traitement des déchets non contaminés
44 ENV4 **ENVIRONNEMENT** Agent chargé d'exploitation de la **STEC**
45 FLS2 Personnel fonctionnel/opérationnel **non posté FLS**
46 FLS3 Personnel opérationnel **posté FLS**
47 FLS4 Maître-chien **FLS**
48 FLS5 Opérateur PC **FLS**
49 FLS6 Gestionnaire de matériels **FLS**
50 FLS7 Administratif avec film dosimètre **FLS**
51 LSE2 **LABORATOIRE PRINCIPAL** Fonctionnel chargé d'exploitation du bâtiment, PCG, surveillance environnement.
52 LSE3 **LABORATOIRE PRINCIPAL** Technicien Analyste physico-chimique, R & D, Expertise, EME en HN
53 LSE4 **LABORATOIRE PRINCIPAL** Technicien Analyste physico-chimique en 2 x 8
54 QSM2 **QUALITE** Administratif avec film dosimètre
55 SAA2 **ACHATS/VENTES** Administratif avec film dosimètre
56 SAA3 Magasinier du Groupe **Magasins Généraux/SPID**
57 SAA4 Personnel du courrier
58 SRH2 **Service du Personnel et gestion** Administratif avec film dosimètre
59 SST2 **MEDICAL** Infirmière en HN
60 SST3 **MEDICAL** Infirmière en 3 x 8
61 SST4 **MEDICAL** Médecin
62 SST5 **SECURITE du TRAVAIL** ISE, technicien sécurité, chargé d'exploitation, ergonome
63 SST6 **MEDICAL** Manipulateur Radio
64 STR2 **Agent Radioprotection** PC / Transport
65 STR3 **Agent Radioprotection** en 3 x 8
66 STR4 **Agent Radioprotection** en HN
67 STR5 **Agent Radioprotection** sur UPASS **Usine Diffusion Gazeuse**
68 STR6 Agent de maintenance matériel radio protection
69 SUR2 **SURETE** Administratif avec film dosimètre
70 UPA-DCB2 Exploitant **bâtiment Diffuseurs** hors superviseur
71 UPA-DCB3 Superviseur **bâtiment Diffuseurs**
72 UPA2a Personnel d' Encadrement UPASS, technicien CU, EMP **Usine Diffusion Gazeuse**
73 UPA2b Technicien cellule déchets/transport/manutention **Usine Diffusion Gazeuse**
74 UPA2c Superviseur **Usine Diffusion Gazeuse**
75 UPA3b Personnel des Équipes Support **Usine Diffusion Gazeuse**
76 UPA3c Personnel des Équipes Dépose **Usine Diffusion Gazeuse**

Grille d'évaluation de l'exposition au poste

Intitulé : ..... .

Période	Nuisance	Code Fréquence	Code Quantité
196_-197_	Composés issus de l'**uranium naturel** Groupe 1		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 2		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 3		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 1		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 2		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 3		
	Amiante		
	Fibres céramiques réfractaires		
	Dichromate de Potassium		
	Trichloroéthylène (TCE)		
	CLF3		
	Plomb		
	Mercure		
	Silicagel		
	Hydrocarbures		
	Produits chlorés		
	Produits fluorés		
	Produits azotés		
	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène		
	Fumées de soudage		
	Laine de roche, laine de verre		
	Chaleur		
197_-198_	Composés issus de l'**uranium naturel** Groupe 1		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 2		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 3		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 1		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 2		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 3		
	Amiante		
	Fibres céramiques réfractaires		
	Dichromate de Potassium		
	Trichloroéthylène (TCE)		
	CLF3		
	Plomb		
	Mercure		
	Silicagel		
	Hydrocarbures		
	Produits chlorés		
	Produits fluorés		
	Produits azotés		
	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène		
	Fumées de soudage		
	Laine de roche, laine de verre		
	Chaleur		

Veuillez tourner la page

Période	Nuisance	Code Fréquence	Code Quantité
198_-199_	Composés issus de l'**uranium naturel** Groupe 1		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 2		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 3		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 1		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 2		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 3		
	Amiante		
	Fibres céramiques réfractaires		
	Dichromate de Potassium		
	Trichloroéthylène (TCE)		
	CLF3		
	Plomb		
	Mercure		
	Silicagel		
	Hydrocarbures		
	Produits chlorés		
	Produits fluorés		
	Produits azotés		
	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène		
	Fumées de soudage		
	Laine de roche, laine de verre		
	Chaleur		
1996-2006	Composés issus de l'**uranium naturel** Groupe 1		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 2		
	Composés issus de **l'uranium naturel** Groupe 3		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 1		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 2		
	Composés de **l'uranium de retraitement (URT)** Groupe 3		
	Amiante		
	Fibres céramiques réfractaires		
	Dichromate de Potassium		
	Trichloroéthylène (TCE)		
	CLF3		
	Plomb		
	Mercure		
	Silicagel		
	Hydrocarbures		
	Produits chlorés		
	Produits fluorés		
	Produits azotés		
	Solvants et diluants contenant du benzène, xylène ou toluène		
	Fumées de soudage		
	Laine de roche, laine de verre		
	Chaleur		

Etes-vous : □ ancien fumeur / □ fumeur / □ non fumeur
(Veillez cocher la case correspondante)
A quel âge vous avez commencé à fumer …… /arrêté de fumer ……
L'année de votre départ à la retraite : ……..

Nous vous remercions pour votre participation

Annexe 2. Bilan de l'expertise externe en vue de validation de la matrice emplois expositions de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte

CEA DSM LABM

BILAN DES CONTROLES DE COHERENCE D'UNE MATRICE EMPLOIS-EXPOSITION

Titre de l'étude : **Etude épidémiologique des travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium – reconstitution de l'exposition professionnelle : matrice Emplois-Exposition**

Etude présentée par **Irina CANU**, IRSN / DRPH / SRBE / LEPID

Documents fournis :

- compte-rendu de la réunion du 21/12/2006
- Cahier Evaluateur
- Liste des postes génériques de travail (PGT) définitive
- Base de données ACCESS : MEE
- Projet d'article : constitution d'une matrice emplis-expositions dans le secteur de l'industrie nucléaire en France : résultats de l'étude pilote
- Présentation de la thèse de la journée du 5 juillet 2007

Présentation de l'expert externe : Philippe BERARD
Expert senior CEA en dosimétrie interne
Animateur du groupe de travail URANIUM du Conseiller Médical CEA
19 années d'expérience professionnelle sur le site de Pierrelatte

1 – LECTURE DES DOCUMLENTS REMIS :

La lecture des documents rédigés pour la préparation de la construction de la Matrice Emplois-Exposition (MEE) a permis de comprendre de déroulement de l'étude par une dynamique de réunions et de rencontres en vue d'élaborer une organisation pratique du travail.

L'estimation des niveaux d'exposition par un Comité connaissant le site, permet de définir le poste de travail, les nuisances et les risques afin d'établir une liste des postes de travail génériques (PGT). La connaissance de l'évolution industrielle permet de les décomposer en différentes périodes d'exposition.

Le classement des nuisances chimiques suit les recommandations des CMR.
Pour les composés d'uranium, la classification retenue en groupes 1, 2 et 3 semble plus être liée aux installations industrielles qu'aux données biocinétiques publiées par la CIPR en trois types de transférabilité (F, M et S). Voir les tableaux ci-dessous.

CEA DSM LABM

Nuisance	Détails
Composés issus de l'uranium naturel Groupe 1	1 NU (Nitrate d'uranyle) 2 UF6 (Hexafluorure d'uranium) 3 UF4 (Tetrafluorure d'uranium) 4 Effluents uranifères acides 5 U – TBP (uranium-tributyle phosphate)
Composés issus de l'uranium naturel Groupe 2	1 DAU (Diuranate d'ammonium) 2 U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) 3 UO2F2 (Fluorure d'uranyle) 4 UO3 (Trioxyde d'uranium)
Composés issus de l'uranium naturel Groupe 3	1 UO2 (Dioxyde d'uranium)

Classement MEE

Type de transférabilité	Composés
Type F	NU (Nitrate d'uranyle) UF6 (Hexafluorure d'uranium) UO2F2 (Fluorure d'uranyle)
Type M	UF4 (Tetrafluorure d'uranium) UO3 (Trioxyde d'uranium)
Type S	U3O8 (Sesquioxyde d'uranium) UO2 (Dioxyde d'uranium)

Classement par défaut de la CIPR et du JORF (1er septembre 2003)

transférabilité	Composés
rapide	NU (Nitrate d'uranyle) UF6 (Hexafluorure d'uranium) UO2F2 (Fluorure d'uranyle) UF4 (Tetrafluorure d'uranium) DAU (Diuranate d'ammonium) U – TBP (uranium-tributyle phosphate) UO4
modérée	UO3 (Trioxyde d'uranium) U3O8 (Sesquioxyde d'uranium)
lente	UO2 (Dioxyde d'uranium) U métal

Classement des études de spéciation

La codification en 4 niveaux de la quantité manipulée, bien que subjective, est applicable.
La codification en 4 niveaux de la fréquence d'utilisation est correcte.

L'analyse du cahier d'évaluation permet d'en souligner le côté opérationnel.

Le taux de réponse est satisfaisant pour tous les groupes. Nous soulignons l'excellente participation des actifs. La participation des retraités (R et AR) est plus faible mais permet de couvrir une période historique de l'exposition.

L'utilisation de la méthode de Delphi dérivée permet de formaliser les réponses.

La MEE est basée sur une construction solide et robuste.

CEA DSM LABM

Paramètres	Avis de l'expert externe
Liste des postes de travail	correcte
Liste des nuisances Classification des composés uranium Classification des CMR Ajout de la température	 spécifique à l'étude correcte spécifique à l'étude
Liste de PGT	correcte
périodes d'exposition	Logiques et réalistes
Définition des emplois	correcte
Comité d'experts	Très large domaine de compétence
Niveaux de la quantité manipulée	corrects
Niveaux de la fréquence d'utilisation	corrects
Analyse du cahier d'évaluation	correcte
Sélection des actifs	correcte
Sélection des retraités	correcte
Sélection des retraités AR	Sujette à un biais de sélection
Taux de participation	excellent
Indépendance des évaluateurs	bonne
Test des doublons A et AR	correct
Méthode Delphi utilisée	usuelle
Analyse de la cohérence des réponses par l'analyse de la notation - réponse aberrante - test de cohérence • écart-type ≥ 1,5 • distribution bimodale	 test logique et usuel test spécifique test logique et usuel
Consensus d'expert pour la note finale du couple poste-période-nuisance	excellent
Construction de la MEE	Validée

2 – TESTS SUR LA BASE DE DONNEES :

La base ACCESS est bien construite à elle permet de tester la cohérence des notes de la matrice. Les tri croisés montrent une cohérence en nombre, en notes, en amplitude dans les années et dans les PGT.

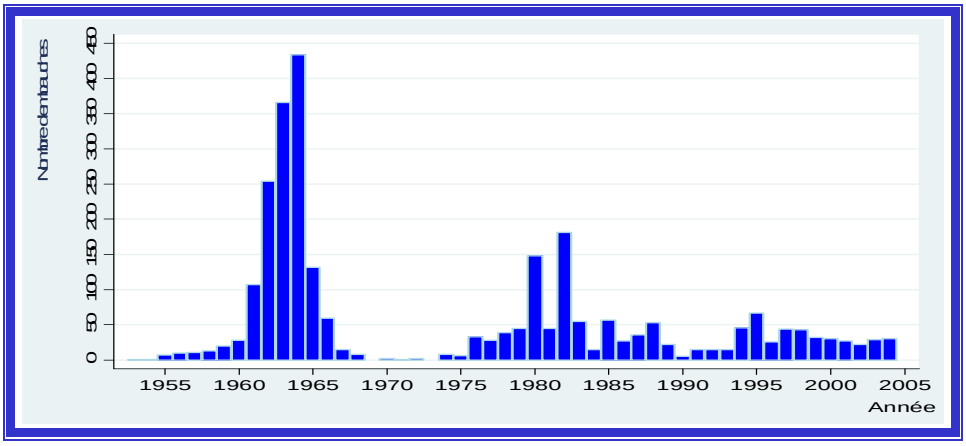
3 – VALIDATION DE LA METHODOLOGIE :

Il conviendrait de valider la construction de la matrice MEE avec des données quantifiées par :

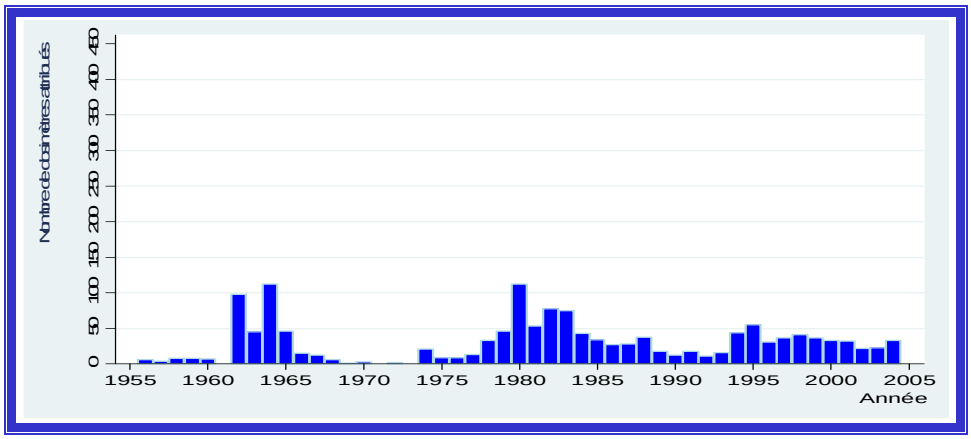
- l'étude des dossiers médicaux
- des données des données atmosphériques (APA) à quelques postes de travail
- des études de spéciation conduites par le LRTOX

Annexe 3. Suppléments de l'analyse descriptive de la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte

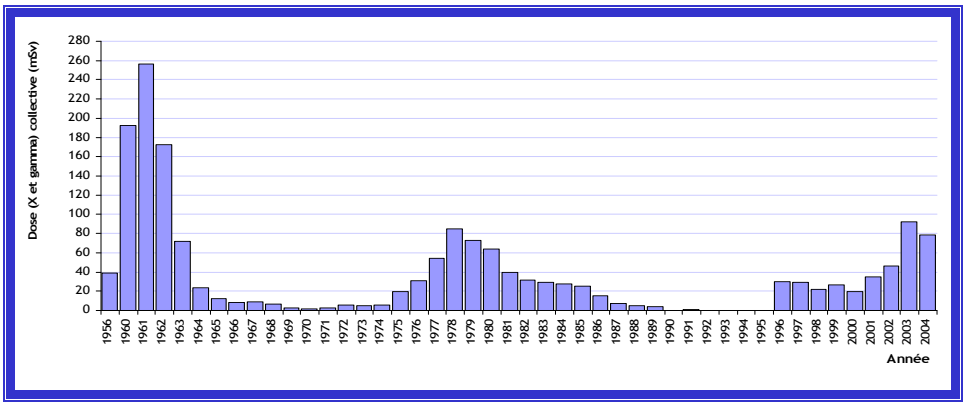
Annexe 3-Figure 1. Distribution annuelle d'embauches au sein de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709)



Annexe 3-Figure 2. Distribution annuelle d'attribution des dosimètres externes aux travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709)



Annexe 3-Figure 3. Doses (X et γ) annuelles collectives (mSv) dans la cohorte des travailleurs de l'établissement AREVA NC de Pierrelatte (n=2709)



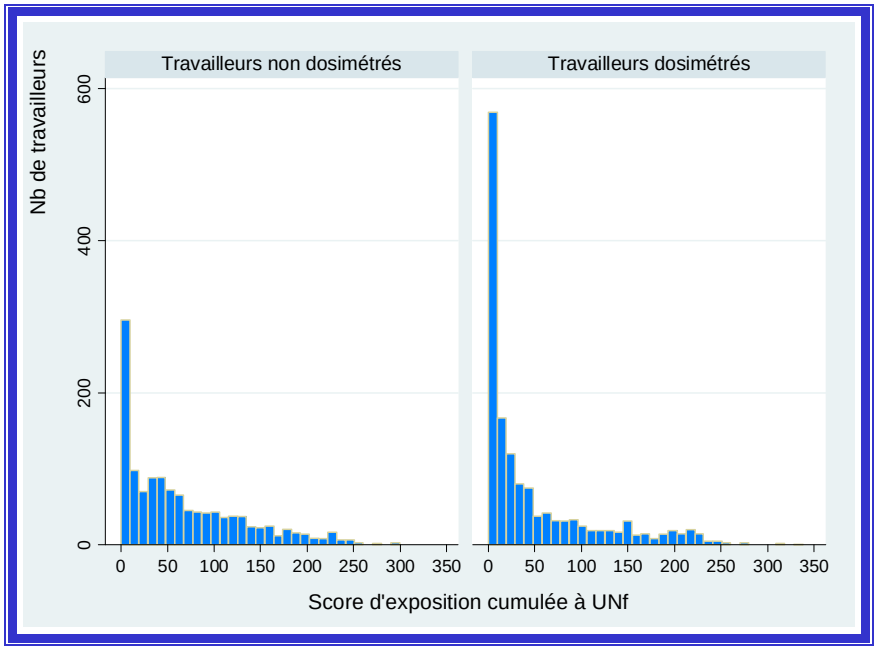
Annexe 3-Tableau 1. Caractéristiques socioprofessionnelles des travailleurs selon leur statut de surveillance par dosimétrie externe (n=2709)

	Travailleurs non dosimétrés (non exposés)		Travailleurs dosimétrés (potentiellement exposés)	
	n	%	n	%
Catégorie socioprofessionnelle				
Ingénieur, cadre	129	10,29	181	12,44
Agent administratif	95	7,58	49	3,37
Technicien	571	45,53	769	52,85
Ouvrier	447	35,65	365	25,09
Indéterminé	12	0,96	91	6,25
Période d'embauche				
Avant 1960	5	0,4	85	5,84
]1960-1965]	1017	81,1	276	18,97
]1965-1970]	60	4,78	24	1,65
]1970-1975]	3	0,24	14	0,96
]1975-1980]	49	3,91	242	16,63
]1980-1985]	69	5,5	284	19,52
]1985-1990]	30	2,39	113	7,77
]1990-1995]	21	1,67	136	9,35
]1995-2004]	0	0	281	19,31
Age atteint (années) à la fin de suivi (31/12/2005)				
≤ 40	35	2,79	295	20,27
] 40-50]	81	6,46	467	32,71
] 50-60]	89	7,1	259	17,8
] 60-70]	353	28,15	313	21,51
> 70	696	55,5	112	7,7
Total	1254	100	1455	100

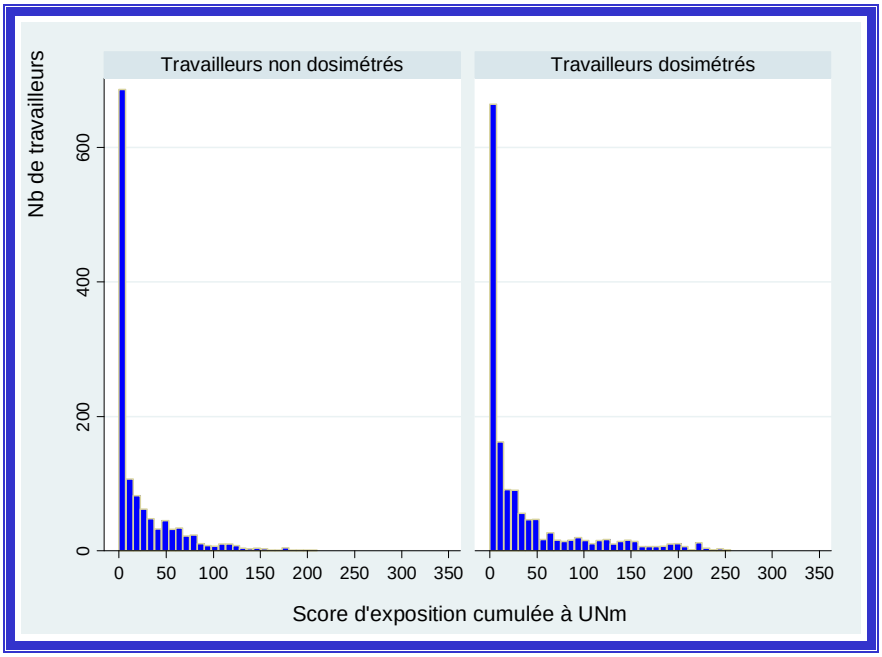
Annexe 3-Tableau 2. Caractéristiques d'âges selon la surveillance par dosimétrie externe des travailleurs potentiellement exposés aux rayonnements X et gamma

	n	%
Age atteint à la première dosimétrie (années)		
≤ 20	51	3,45
] 20-30]	991	68,28
] 30-40]	270	18,55
] 40-50]	119	8,14
] 50-60]	24	1,59
Age atteint à la dernière dosimétrie (années)		
≤ 25	55	3,78
] 25-35]	205	14,09
] 35-45]	293	20,14
] 45-55]	471	32,37
] 55-65]	426	29,28
> 65	5	0,34
Total	1455	100,00

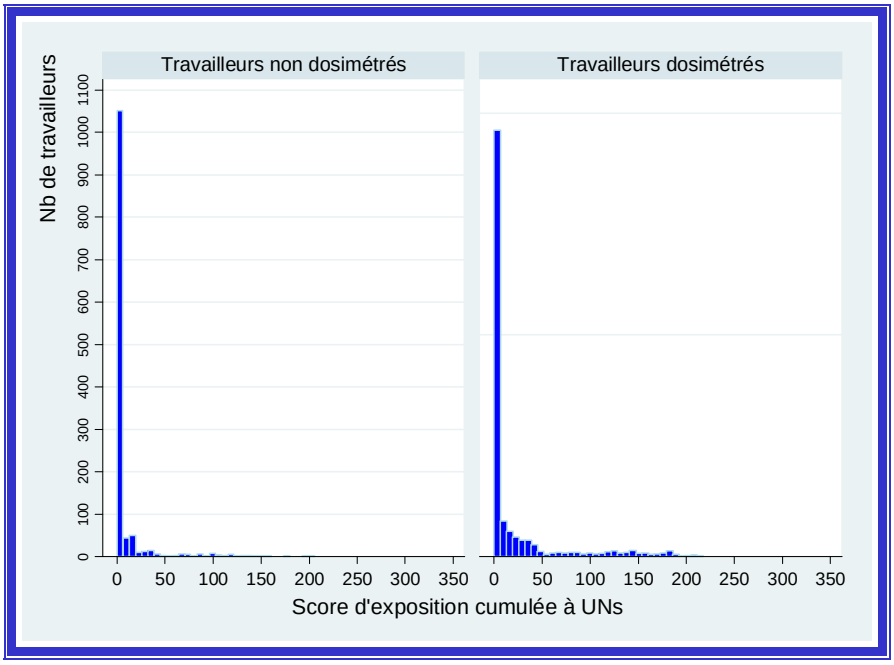
Annexe 3-Figure 4. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères solubles issus de l'uranium naturel (n=2709)



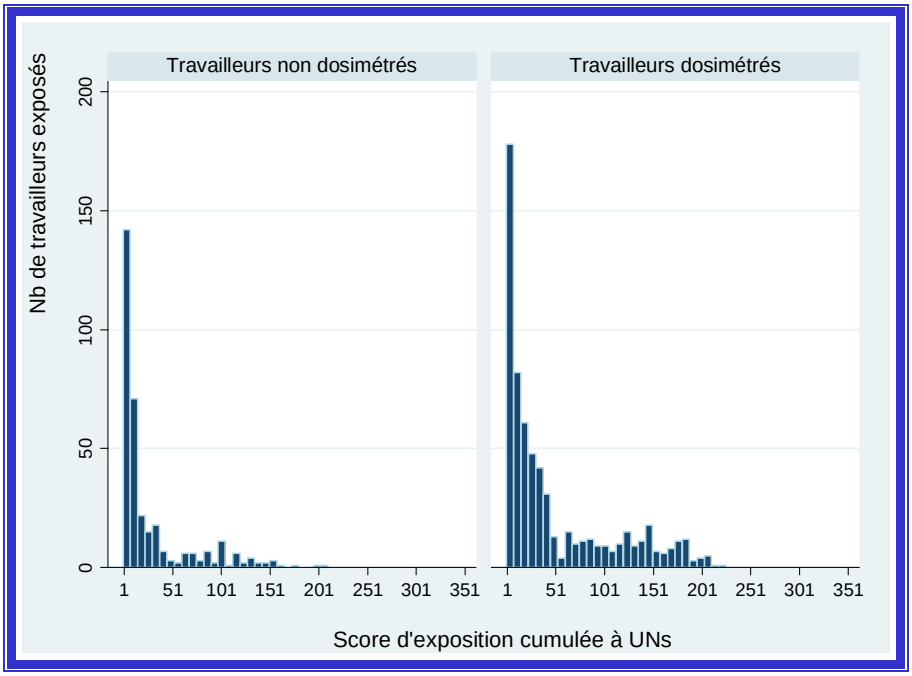
Annexe 3-Figure 5. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium naturel (n=2709)



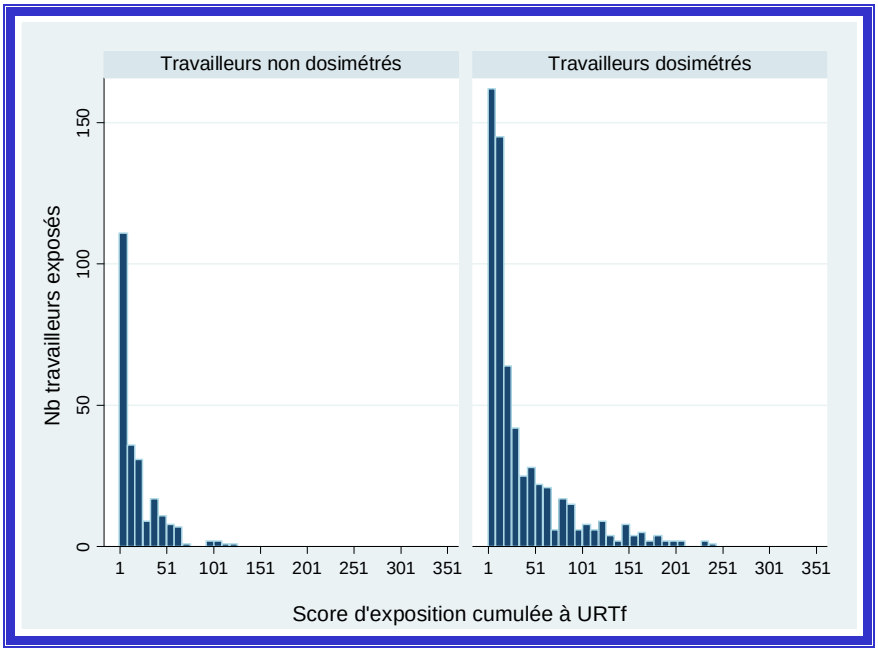
Annexe 3-Figure 6. Distribution de travailleurs selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (n=2709)



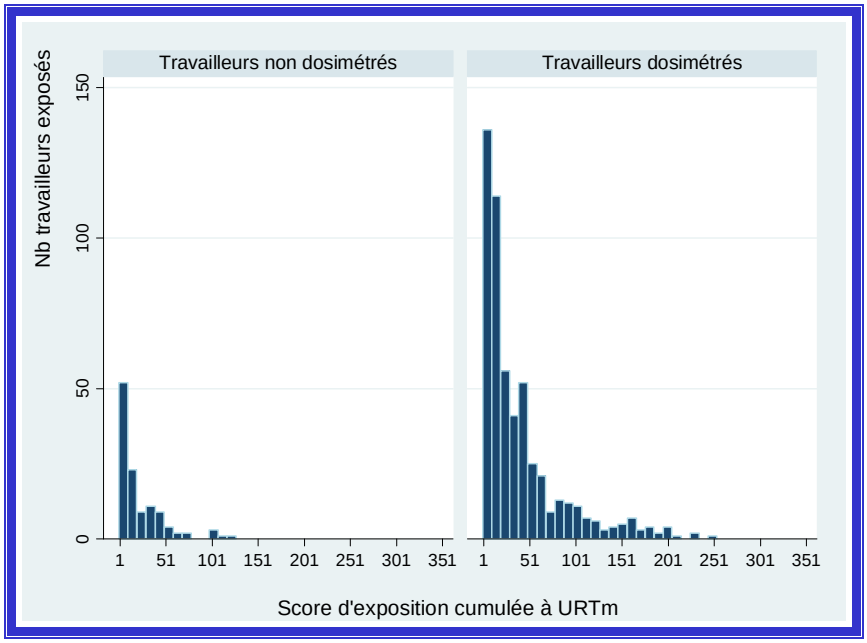
Annexe 3-Figure 7. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium naturel (n=1002)



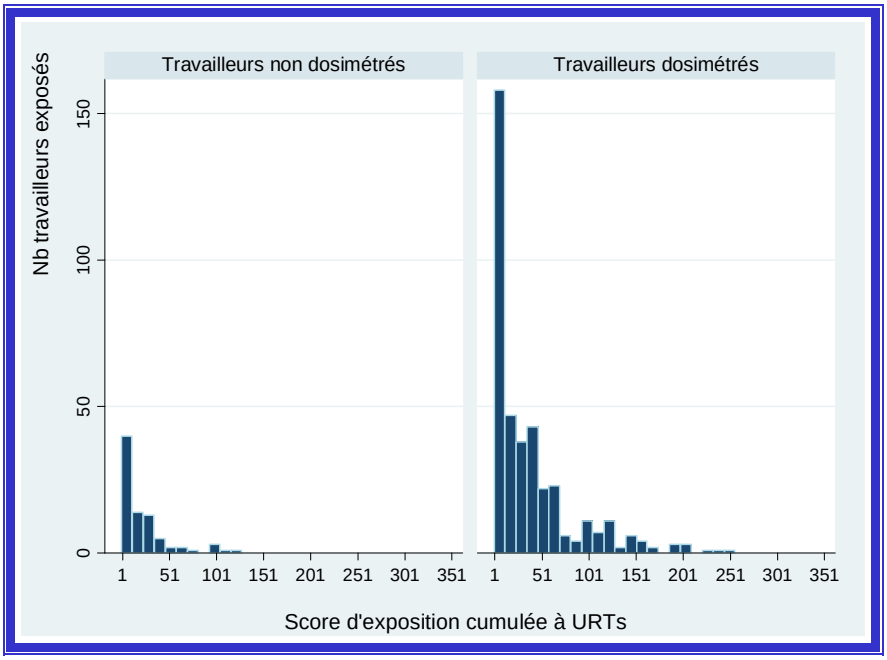
Annexe 3-Figure 8. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères fortement solubles issus de l'uranium de retraitement (n=851)



Annexe 3-Figure 9. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères modérément solubles issus de l'uranium de retraitement (n=656)



Annexe 3-Figure 10. Distribution de travailleurs exposés selon l'exposition cumulée aux composés uranifères faiblement solubles issus de l'uranium de retraitement (n=475)



GLOSSAIRE

Aberration chromosomique : changement de structure observable sur les deux bras du chromosome au même site.

Absorption : passage d'une substance qui a été absorbée par l'organisme de façon non traumatique.

Actinide : atome lourd, de numéro atomique compris entre 90 et 103. Exemple d'actinides : l'uranium, le plutonium, le thorium, le neptunium, le curium, l'américium. Tous ces atomes sont radioactifs et sont des émetteurs alpha. La plupart des actinides ont une toxicité radiologique et chimique importante.

Activité : nombre de désintégrations par unité de temps au sein d'un radionucléide ou d'un mélange de radionucléides. Elle exprimée en becquerel (Bq)

Adénome : néoplasme initialement bénin, partant du tissu épithélial de glandes endocrines et exocrines ou des muqueuses du tube digestif qui peut dégénérer en tumeur maligne (adénocarcinome).

ADN : acide désoxyribonucléique

Ajustement : technique de synthèse utilisée pour une mesure statistique dans laquelle les effets qu'entraînent les différences dans la composition des populations comparées ont été réduits au minimum par des méthodes statistiques.

Alpha (rayonnements) : les particules composant le rayonnement alpha sont des noyaux d'hélium 4, fortement ionisants, mais très peu pénétrant.

Association : dépendance statistique entre deux ou plusieurs événements, caractéristiques ou autres variables. L'association entre deux variables est dite positive lorsque des valeurs supérieures d'une variable sont associées à des valeurs supérieures d'une autre variable. Les termes association et relation sont souvent utilisés indifféremment.

Becquerel : unité de mesure de la radioactivité, le becquerel vaut une désintégration par seconde en moyenne, quels que soient le nombre, la nature et l'énergie du rayonnement émis. L'ancienne unité, le curie (Ci), valait 3,7 x 10^{10} désintégrations par seconde, soit 37 GBq.

Biais : écart des résultats ou des inférences par rapport à la réalité ou processus menant à un tel écart. Toute tendance dans la collecte, l'analyse, l'interprétation, la publication ou l'examen des données qui peut mener à des conclusions systématiquement différentes de la réalité.

Cancérigène : substances dont l'action sur les animaux et les hommes entraînent la formation des tumeurs.

Cancérogenèse : processus de formation incontrôlée (néoplasie) de tissus suivie de l'action de substances ou facteurs engendrant des cancers. On peut différencier de phases d'initiation, de promotion et de progression.

Carcinome : lésion épithéliale de type malin avec développement rapide, destructif, à action infiltrante, à l'occasion de laquelle des métastases apparaissent.

Causalité : rapport de la cause à l'effet qu'elle produit.

Chronique : se dit d'une exposition prolongée ou de longue durée, souvent de faible intensité.

CIM : Classification internationale des maladies, l'organisation des maladies en groupes affichant des caractéristiques communes.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (agence de l'OMS, siégeant à Lyon, en France)

Coefficient de concordance : mesure de la correspondance entre plusieurs rangs ou catégories.

Coefficient de corrélation : indice exprimant dans quelle mesure deux variables ont une relation linéaire. Ce coefficient, représenté par la lettre r, peut varier entre +1 et -1 ; lorsque r=+1, il existe une relation linéaire parfaite dans laquelle une variable évolue directement en fonction de l'autre.

Cohorte : groupe de personnes qui sont suivies ou étudiées sur une période donnée, comme dans une étude de cohorte.

Confusion : situation dans laquelle les effets de deux processus ne sont pas séparés. Distorsion de l'effet apparent d'une exposition sur le risque occasionné par l'association à d'autres facteurs qui peuvent influer sur les résultats.

Contamination : *externe* : contact court ou prolongé de l'organisme avec des polluants ou des rayonnements qui agissent de l'extérieur sur le corps. Interne : contact court ou prolongé de l'organisme avec des polluants ou des rayonnements qui agissent de l'intérieur sur le corps. La contamination interne est fonction de la concentration et du temps de séjour du polluant et de la source du rayonnement dans l'organisme. Une évaluation des risques pour l'organisme repose sur les connaissances du mécanisme de l'action, de la toxicocinétique, de la relation dose-effet et du degré de contamination.

Corrélation : mesure dans laquelle les deux variables changent en fonction l'une de l'autre.

Echantillon : sous-ensemble sélectionné de la population. Un échantillon que l'on obtient en choisissant des unités d'échantillonnage de manière que chaque unité possible ait une probabilité fixe et déterminée d'être choisie est dit échantillon aléatoire.

Exposition : (1) proximité à la source d'un agent pathogène ou contact avec cette source de sorte que la transmission efficace de l'agent ou les effets néfastes de l'agent puissent survenir. (2) quantité d'un facteur à laquelle une personne ou un groupe à été exposé ; parfois utilisé par opposition au terme dose, quantité qui pénètre dans l'organisme ou qui entre en interaction avec lui.

Fertile : se dit d'un noyau atomique s'il peut se transformer en noyau fissile après capture d'un neutron. Par exemple, l'uranium 238 qui se transforme en plutonium 239, est fertile.

Fibrose : prolifération du tissu conjonctif fréquemment décrit aussi en tant que sclérose (par exemple, dans les poumons, le pancréas).

Fissile : se dit d'un noyau atomique capable de fissionner après d'un neutron thermique. Les noyaux non fissiles ne peuvent fissionner qu'après capture d'un neutron rapide, d'énergie supérieure à un seuil qui dépend du noyau considéré.

Gray (Gy) : unité légale de mesure de la dose absorbée, c'est-à-dire de l'énergie déposée dans la matière par des rayonnements ionisants. Le gray correspond au dépôt d'un jule par kilogramme de matière. L'ancienne unité est le rad ('1 Gy = 100 rad).

IARC : International agency for research on cancer.

ICRP: International commission on radiological protection.

Incidence : nombre de cas de maladie qui ont commencé, ou de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée et pour une population déterminée.

Inflammation : réaction de défense de l'organisme et de ses tissus contre différents types d'irritants.

Intervalle de confiance (IC, *en anglais CI*): intervalle calculé ayant une probabilité donnée, par exemple de 95%, que la valeur réelle d'une variable, comme une proportion, une moyenne ou un taux, se situera à l'intérieur de cet intervalle.

Ionisant : se dit d'un rayonnement capable d'ioniser la matière qu'il traverse, c'est-à-dire de lui arracher des électrons. Les rayonnements alpha, bêta, gamma ou neutronique sont ionisants.

Isotopes : atomes ayant le même nombre d'électrons et de protons dans leur noyau, mais un nombre de neutrons différent. Par exemple, les isotopes 235 et 238 de l'uranium possèdent tout les deux 92 électrons et 92 protons ; l'isotope 235 possède 143 neutrons et l'isotope 238 en possède 146.

Lysosome : organite cellulaire sphérique à haute teneur en hydrolases. Particulièrement abondant dans les macrophages alvéolaires, les lysosomes participent au phénomène de phagocytose (internalisation) des substances particulaires afin de leur destruction sous l'action des hydrolases.

Matrice : représentation de données en rangs et en colonnes.

Mutagénicité : propriété d'une substance de pouvoir provoquer des mutations.

Mutation : une altération persistante et transmissible du matériel génétique.

Nuisance : facteur de nocivité, c'est-à-dire chaque influence nocive, par exemple de nature physique (bruit, vibrations, radiations) ou chimique (polluants).

Période radioactive : durée au cours de laquelle une population d'atomes radioactives est diminuée d'un facteur e=2,718 (base d'exponentielle naturelle) par suite de la désintégration radioactive. La période radioactive est égale à la demi-vie divisée par le logarithme népérien de 2, soit 0,69.

PCB : biphéniles polychlorés.

Produit de fission : Lors de la fission, le noyau lourd qui fissionne se casse en deux morceaux de taille inégale : les produits de fission. Ces nouveaux noyaux contiennent

trop de neutrons pour être stables et sont donc en général radioactifs, émetteurs de rayons gamma, bêta, et parfois de neutrons.

Puissance : capacité d'une étude à montrer l'existence d'une association si tant est qu'une telle association existe effectivement. La puissance d'une étude est déterminée par plusieurs facteurs, dont la fréquence de l'état étudié, l'ampleur de l'effet, le schéma expérimental et la taille de l'échantillon.

Rapport de taux standardisés : rapport de taux dans lequel le numérateur et le dénominateur ont été standardisés à la même distribution dans la population (standard), par exemple le SMR, rapport de mortalité standardisé (de l'*anglais, Standardized Mortality Ratio*)

Relation dose-effet : association entre le dose (quantité, durée, concentration) et l'ampleur d'un effet gradué chez un individu ou une population.

Relation dose-réponse : relation entre des résultats observés (réponses) au sein d'une population et l'exposition à différents niveaux d'un agent protecteur ou néfaste, par exemple un médicament ou un contaminant de l'environnement.

Retraitement : opération consistant à séparer les déchets des réactions nucléaires dans les combustibles usés afin de recycler l'uranium et le plutonium résiduels.

Revue systématique : application de stratégies visant à limiter les bais dans l'assemblage, l'évaluation critique et la synthèse de toutes les études pertinentes portant sur un sujet particulier. Une méta-analyse peut être utilisée dans le cadre de ce processus, mais ne l'est pas toujours nécessairement. Les revues systématiques privilégient les publications dotées d'un comité de lecture qui portent sur une question particulière et utilisent des méthodes normalisées rigoureuses dans la sélection et l'évaluation des articles. Une revue systématique diffère d'une méta-analyse en ce sens qu'elle n'inclut pas un résumé quantitatif des résultats.

Risque relatif (RR) : rapport du risque de maladie ou de décès chez les personnes exposées au risque de maladie ou de décès chez les personnes non exposées.

Sievert (Sv) : unité de mesure de la dose efficace, qui permet de rendre compte de l'effet biologique produit par une dose absorbée donnée. A partir de l'énergie reçue par unité de masse, la dose efficace se calcule par application de coefficients dépendant de la nature du rayonnement et des organes ou tissus irradiés. Son sous-multiple le plus fréquemment utilisé est le millisievert (mSv).

Stratification : processus de séparation d'un échantillon plusieurs en sous-échantillons selon des critères définis, par exemple, le groupe d'âge, le statut socio-économique, etc. Le terme désigne aussi le résultat de cette opération. Il est possible de tenir compte de l'effet de variables de confusion en stratifiant l'analyse des résultats en examinant séparément la relation entre l'exposition et l'effet dans chaque strate.

Synergie : nom donné à la coopération de plusieurs substances ou facteurs, dans laquelle l'action globale est supérieure à la somme des actions individuelles.

Toxicité : ensemble des effets d'une substance, non voulus et nuisibles pour la santé. Propriété toxiques et effets, éventuellement nuisibles pour la santé, dépendent en principe de la dose, de substances chimiques et de certains facteurs physiques. On distingue, entre autres, l'organo-toxicité, la cancérogénicité, la mutagénicité et la tératogénicité.