

## **FICHE N°4**

# **PROGRAMMES DE RECHERCHE DE L'IRSN SUR L'URANIUM ET LE RADON**

### **1. ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES**

Les principales études épidémiologiques en lien avec les mines d'uranium et leurs déchets (résidus et stériles) ont concerné d'une part les mineurs exploitant les mines d'uranium et d'autre part l'exposition de la population au radon dans les habitations.

#### ***1.1. Les mineurs d'uranium***

Les travaux de recherches épidémiologiques menés à l'IRSN sur les populations de mineurs d'uranium concernent :

- les populations employées dans les mines françaises ;
- les populations employées dans des mines européennes.

Ils portent sur les effets à long terme résultant des expositions aux rayonnements ionisants. Ces travaux de recherches permettent l'acquisition de nouvelles connaissances utiles pour l'évolution de la radioprotection.

Les données administratives et dosimétriques sont extraites de sources AREVA. Le statut vital des mineurs (vivant ou décédé) est fourni par une source nationale (fichier RNIPP<sup>1</sup> de l'INSEE) et les causes de décès sont fournies également par une source nationale (fichier CepiDC<sup>2</sup> de l'INSERM).

##### ***1.1.1. La cohorte française***

L'objectif de cette étude était d'acquérir de nouvelles connaissances sur les effets à long terme de l'exposition au radon de l'homme en quantifiant les éventuelles relations entre le niveau d'exposition et les effets. Ces études ont débuté dans les années 1980.

Il s'agit d'une étude de cohorte permettant de suivre dans le temps la mortalité des mineurs. Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL<sup>3</sup> et concerne 5086 hommes embauchés entre 1946 et 1990. Le statut vital de ces personnes est suivi jusqu'en 1999, ce qui représente en moyenne 30 ans de suivi (compris entre 1 et 54 ans selon les individus). Pour chaque individu les expositions annuelles au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium ont été reconstituées et rendues exploitables pour des études épidémiologiques. Le statut vital de chaque individu est connu. Pour les individus décédés la cause de décès est connue. Pour un sous-groupe de 600 mineurs le statut tabagique (fumeur, ex-fumeur, non-fumeur) a été spécifiquement reconstitué.

---

<sup>1</sup> RNIPP : Répertoire National d'Identification de Personnes Physiques

<sup>2</sup> CepiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

<sup>3</sup> CNIL : Commission Nationale d'Informatique et des Libertés

L'analyse de cette cohorte montre qu'il existe un excès de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium par rapport à la population générale. Cet excès est de 50 % fondé sur 159 décès. Le risque de décès par cancer du poumon augmente avec l'exposition cumulée au radon y compris lorsque le risque de cancer du poumon associé au tabac est pris en compte. Ce résultat est concordant avec celui des autres études portant sur des mineurs (Europe, USA, Canada, Chine, ...)

Il existe également un excès de cancer du rein chez les mineurs d'uranium par rapport à la population générale (excès de 100 % fondé sur 20 décès). A ce jour ce risque n'apparaît pas lié à la durée de l'emploi ou à l'exposition au radon. Ce type d'excès n'est pas retrouvé dans les autres études épidémiologiques portant sur des cohortes de mineurs. Les analyses récentes ne montrent pas d'excès de risque du cancer du larynx (fondé sur 29 décès) contrairement à ce qui avait été suggéré par des études plus anciennes.

**En conclusion**, la longue durée de suivi permet d'étudier les potentiels effets à long terme d'une exposition cumulée au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium. La bonne qualité des données dosimétriques permet de mettre évidence les associations entre l'exposition et les effets. Enfin, le faible niveau d'exposition des individus de la cohorte est proche des expositions rencontrées actuellement par les travailleurs souterrains ce qui permet d'obtenir des résultats directement exploitables en terme de radioprotection. Néanmoins, l'effectif faible de la cohorte limite la puissance statistique des analyses. C'est pour cela que des études au niveau européen ont été menées

#### Les plus récentes publications scientifiques

Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caër S, Quesne B, Laurier D. Lung cancer risk, exposure to radon and tobacco consumption in a nested case-control study of French uranium miners. *Health physics* 2007; 92(4):371-378.

Vacquier B, Caer S, Quesne B. Tirmarche M, Laurier D. Mortality risk in the french cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med.* 2008; 65: 597-604.

Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D. Radon associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying exposure-risk relationship. *Rad Environ Biophys.* 2009, 48 (1):1-9.

#### **1.1.2. La cohorte européenne**

L'objectif était d'acquérir de nouvelles connaissances sur les effets à long terme de l'exposition au radon de l'homme en quantifiant les éventuelles relations entre le niveau d'exposition et les effets. La dose a été estimée aux différents organes (moelle osseuse, poumon, rein, foie) en relation avec la nature de l'exposition (radon, gamma, poussières) afin d'étudier les éventuelles relations dose-effets pour les différents cancers.

Ces études s'appuient sur des collaborations anciennes avec des équipes de recherche Tchèques. L'IRSN a coordonné un projet européen du 5<sup>ème</sup> PCRD (1999-2003) qui a réalisé une analyse conjointe des cohortes françaises et Tchèques. Dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD (2005-2009) l'IRSN coordonne une étude mettant en œuvre une analyse conjointe des cohortes françaises, allemandes et tchèques : le projet alpha-risk.

L'étude porte sur l'analyse conjointe de cohortes en France, en Allemagne et en République Tchèque. Elle concerne 50 149 hommes embauchés à partir de 1946. Le statut vital de ces personnes est suivi jusqu'en 1998, ce qui représente en moyenne 26 ans de suivi (compris entre 1 et 54 ans selon les individus). Pour chaque individu les expositions annuelles au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium ont été reconstituées et rendues exploitables pour des études épidémiologiques. Pour les individus décédés la cause de décès est connue. Pour un sous-groupe de chaque cohorte le statut tabagique (fumeur, ex-fumeur, non-fumeur) a été spécifiquement reconstitué.

L'analyse conjointe montre qu'il existe un excès de cancer du poumon chez les mineurs d'uranium par rapport à la population générale. Cet excès est de 127% fondé sur 1543 décès. Le risque de décès par cancer du poumon augmente avec l'exposition cumulée au

radon y compris lorsque le risque de cancer du poumon associé au tabac est pris en compte. La puissance statistique de la cohorte a permis de montrer que la force de l'association entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon varie selon l'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition.

Il existe également un excès de cancer du rein (France), de l'estomac (Allemagne), de leucémies (République Tchèque). Ces types d'excès ne sont pas retrouvés dans les autres études de cohortes de mineurs. L'analyse des risques fondée sur la dose aux organes est en cours.

**En conclusion**, la longue durée de suivi permet d'étudier les potentiels effets à long terme. La bonne qualité des données dosimétriques permet de prendre en compte la multiplicité des expositions. L'effectif important de la cohorte apporte une bonne puissance statistique. Les résultats du projet issus du 5<sup>ème</sup> PCRD ont fait l'objet de publications scientifiques, ceux issus du projet du 6<sup>ème</sup> PCRD sont en cours

#### Les plus récentes publications scientifiques

Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D. Lung cancer in French and Czech uranium miners - risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. Rad Res 2008; 169: 125-137.

Tomasek L, Rogel A, Laurier D, Tirmarche M. Dose conversion of radon exposure according to new epidemiological findings. Rad Prot Dosim 2008; 130: 98-100.

## **1.2. Risque de cancer du poumon associé au radon dans l'habitat**

L'inhalation de ce gaz et de ses descendants radioactifs peut contribuer au développement d'un cancer du poumon comme l'ont montré les résultats d'études épidémiologiques conduites chez les mineurs d'uranium, ainsi que de nombreuses données d'expérimentation chez l'animal. Sur la base de ces résultats s'est posée la question de l'existence d'un risque de cancer du poumon pour la population générale, associé au radon dans les habitations.

Des études épidémiologiques sur l'effet du radon domestique sur le cancer pulmonaire ont été mises en place à partir des années 90. Ces études sont de type « cas-témoins ». Le principe de ces études repose sur l'hypothèse que, si une relation existe entre le cancer du poumon et l'exposition au radon dans l'habitat, le niveau de cette exposition doit être plus élevé parmi les personnes atteintes d'un cancer du poumon que parmi les personnes non-malades. Entre 1990 et 2005, une vingtaine d'études épidémiologiques en population générale ont été publiées dans différents pays sur le risque de cancer du poumon lié à l'exposition au radon dans les habitations, sans permettre de dégager une réponse claire à cette question. Néanmoins, une limite majeure de ces études était qu'elles ne disposaient pas de la puissance statistique suffisante pour conclure à une augmentation significative du risque. Un projet de recherche européen, impliquant l'IRSN, a été lancé au milieu des années 1990 afin d'augmenter cette puissance.

### **1.2.1. Etude française**

En France, l'IRSN a mené une étude épidémiologique sur l'effet du radon domestique sur le cancer pulmonaire, dans quatre régions françaises (Auvergne, Bretagne, Languedoc-Roussillon et Limousin) où se trouvent de nombreuses habitations avec des fortes concentrations de radon. Cette étude a été réalisée en étroite collaboration avec les services hospitaliers locaux. Au total, 1470 personnes ont été incluses. Pour chacun de ces individus, la consommation tabagique et les expositions professionnelles ont été reconstituées. L'exposition au radon a été mesurée dans chacune des habitations que les individus ont occupées au cours des 20 ou 30 dernières années précédant la date de diagnostic.

Les résultats ont été publiés en 2004 dans la revue « Epidemiology » [Baysson et al 2004]. Ils montraient une augmentation faible du risque de cancer pulmonaire associée à l'exposition au radon domestique, à la limite de la significativité statistique, cohérente avec celles obtenue par extrapolation des résultats issus des études sur les mineurs d'uranium.

### **1.2.2. Etude européenne**

Les principaux enjeux de la collaboration Européenne étaient d'élaborer un protocole épidémiologique standardisé de bonne qualité et de mettre en place une étude suffisamment large et pour permettre de mettre en évidence un risque faible de cancer du poumon associé au radon dans la population générale. Un protocole d'étude commun a été élaboré, permettant l'analyse conjointe des données recueillies. Au total, les données de base de 13 études cas-témoins conduites dans neuf pays (Allemagne, Autriche, Espagne, Finlande, France, Italie, République tchèque, Royaume-Uni et Suède). L'étude française a été conduite par l'IRSN. L'effectif total était de plus de 21000 individus. Les concentrations de radon dans les habitations ont été mesurées à l'aide de dosimètres mesurant le radon dans l'air. Une reconstitution très fine de l'historique tabagique des individus a été réalisée afin de tenir compte de l'effet de ce cancérigène pulmonaire fort dans l'analyse.

Les résultats ont été publiés en 2005 dans la revue « British Medical Journal ». Ils **confirment l'existence d'une augmentation faible, mais statistiquement significative du risque de cancer du poumon avec l'exposition domestique au radon**. Cette étude a également réalisé un effort pour prendre en compte les incertitudes aléatoires autour des mesures de l'exposition au radon. Lorsque l'analyse tient compte de ces incertitudes aléatoires, la force de l'association entre exposition au radon domestique et cancer du poumon augmente. La relation entre risque de cancer pulmonaire et exposition au radon domestique apparaît cohérente avec un modèle linéaire sans seuil et reste significative lorsque l'analyse est restreinte aux concentrations inférieures à 200 becquerels par mètre cube d'air (Bq/m<sup>3</sup>), concentrations qui sont fréquemment mesurées dans l'habitat français (environ trois fois la moyenne nationale française). Les résultats de l'étude conjointe européenne sont très proches de ceux de deux autres études conjointes effectuées en Amérique du Nord et en Chine.

### **1.2.3. Exposition de la population française au radon et estimation du risque associé**

A partir du début des années 80, l'IRSN a conduit en collaboration avec les DDASS une campagne de mesures de la concentration de radon dans l'habitat sur l'ensemble du territoire Français. En tenant compte des variations saisonnières des concentrations de radon, et après redressement sur les caractéristiques de l'habitat français et la densité de population, la moyenne estimée de concentration de radon en France métropolitaine est de 63 Bq/m<sup>3</sup>.

Sur la base de ces données d'exposition et sur les résultats des études épidémiologiques, l'IRSN a effectué une évaluation de l'impact sanitaire du radon en France en termes de santé publique. En utilisant la relation entre l'exposition et le risque de cancer du poumon estimée par l'étude épidémiologique européenne, la proportion de cancer du poumon qui serait attribuable à l'exposition domestique au radon en France métropolitaine serait de l'ordre de 5 % avec un Intervalle d'incertitude à 90 % allant de 2 à 9 %.

### Les plus récentes publications scientifiques

- Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, Vergnenegre A, Ducloy F, Laurier D. Indoor Radon and Lung Cancer in France. *Epidemiology* 2004;15:709-16.
- Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D. Exposure of the French population to natural ionising radiation. *Radiat Prot Dosim* 2005;113: 314-20.
- Catelin O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hémon D, Verger P, Tirmarche M. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk model and uncertainty analysis. *Envir Health Perspect* 2006;114:1361-6.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Falk R, Farchi S, Figuieras A, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Residential radon and lung cancer - detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work, Environ Health* 2006;32: 1-84.

## **2. EFFETS BIOLOGIQUES DES EXPOSITIONS CHRONIQUES CHEZ L'HOMME : PROGRAMME ENVIRHOM SANTE**

Les principes et les normes de radioprotection déduites des études épidémiologiques pour la gestion du risque radiologique chez les travailleurs se sont avérées être efficace pour une maîtrise acceptable du risque.

La situation est autre dans le cas de la protection de la population. Les modes d'expositions de la population sont très différents de ceux de l'homme au travail. Les expositions sont de faibles niveaux, continues et susceptibles d'intervenir sur une vie entière, voire sur plusieurs générations. Pour ce type d'exposition chronique, les connaissances sur les effets sur la santé sont mal établies au plan scientifique et la gestion du risque radiologique repose sur des résultats expérimentaux et des modèles qui ont été définis pour des doses délivrées en aigu. La polémique est permanente sur la réalité et l'importance des risques pour la santé du public dans ces situations d'exposition chronique. L'enjeu est capital car la question clef est de savoir si le système de protection de l'homme actuellement en vigueur, conçu pour les expositions aiguës est suffisamment robuste. Cette hypothèque sur la robustesse du système de radioprotection ne pourra être levée que par une approche expérimentale dédiée à l'étude des effets biologiques ou sanitaires des rayonnements ionisants en situation d'exposition chronique aux radionucléides par ingestion.

La protection de la population est, de par son étendue et sa forte sensibilité sociale et politique, un domaine aux enjeux majeurs en raison d'un nouveau contexte sociétal où la perception du risque sanitaire par le public s'est profondément modifiée suite à un certain nombre de crises liées à l'apparition des maladies émergentes. C'est dans un tel contexte et pour lever l'hypothèque sur la robustesse du système de radioprotection que l'IRSN a développé un programme de recherche dédié à l'étude des effets biologiques non liés au cancer et qui seraient induits par les expositions chroniques aux radionucléides (programme ENVIRHOM Santé).

Les principaux résultats obtenus, pour une contamination par l'uranium via l'eau de boisson, sur la période 2002-2007 sont les suivants.

Les effets de l'uranium sur la santé ont été analysés grâce à des études menées sur des rongeurs contaminés expérimentalement avec de l'uranium ajouté à l'eau de boisson. Elles ont été réalisées en deux parties, axées respectivement sur la comparaison des biocinétiques<sup>4</sup> puis sur les effets biologiques de l'uranium après exposition chronique.

Le premier volet des études montre que l'uranium s'accumule dans la plupart des organes, selon un processus complexe. De plus, ces études font apparaître un dépôt significatif d'uranium dans certaines structures, comme le cerveau ou les dents, qui ne sont pas répertoriées dans les modèles classiques de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR). Ces résultats mettent en évidence que la connaissance des expositions chroniques ne peut pas être systématiquement extrapolée à partir de celle des expositions aiguës.

Le deuxième volet porte sur la toxicologie de l'uranium, et en particulier ses effets sur l'intestin, les reins, le foie, le système nerveux central, et sur certains métabolismes comme celui des médicaments ou de la vitamine D. Les résultats obtenus après exposition chronique à l'uranium ont été inattendus en termes de cibles (cerveau, foie) et d'effets biologiques sur de nombreuses fonctions physiologiques. En ce qui concerne le système nerveux central, les résultats montrent que l'uranium semble modifier certaines fonctions comme le cycle veille-sommeil, ou la mémoire à court terme. Il a été aussi montré que l'uranium, ingéré de façon chronique, induisait des effets sur plusieurs métabolismes : métabolisme des médicaments, de la vitamine D, du fer, des neurotransmetteurs. Ces modifications, de type fonctionnel, cellulaire et moléculaire, ne semblent pas conduire à l'apparition de pathologies chez l'animal de laboratoire. De plus, toutes ces réponses biologiques observées après contamination chronique à faible niveau sont très différentes de celles observées dans le domaine des fortes doses.

---

<sup>4</sup> Biocinétiques : Désigne dans le texte les vitesses d'accumulation et d'élimination de l'uranium dans le corps.

Cette première phase du projet Envirhom a, de manière incontestable, apporté des connaissances nouvelles dans le domaine de l'évaluation du risque sur la santé associé à une exposition chronique à l'uranium. Il reste maintenant à déterminer à partir de quel(s) seuil(s) ces réponses biologiques apparaissent. Par ailleurs, les résultats obtenus ont concerné une seule catégorie d'individus (animaux adultes et sains). Ils doivent être complétés par l'étude de modèles expérimentaux plus sensibles tels que les animaux en croissance ou prédisposés à des pathologies. L'ensemble de ces données devrait permettre de définir les populations à risque dans le cas d'une contamination chronique par l'uranium. Deux grands axes de recherche seront abordés, l'un relatif au rôle respectif des propriétés radiologiques ou chimiques de radionucléides et l'autre relatif aux mécanismes de transport et de défense de l'organisme en situation d'exposition chronique.

#### Les plus récentes publications scientifiques

- Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, Mazur A, Grandcolas L, Baudelin C, Grison S, Voisin P, Gourmelon P, Dublineau I. Renal anaemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. *Toxicol Sci* 103: 397-408 (2008).
- Bussy C, Lestaevél P, Dhieux B, Amourette C, Paquet F, Gourmelon P, Houpert P. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology* 27:245-52 (2006).
- Donnadiou-Claraz M, Bonnehogne M, Dhieux B, Maubert C, Cheynet M, Paquet F, Gourmelon P. Chronic exposure to uranium leads to iron accumulation in rat kidney cells. *Radiat Res* 167:454-64 (2007).
- Dublineau I, Grandcolas L, Grison S, Baudelin C, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J and Gourmelon P. Modifications of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. *Toxicol Sci* 98:458-468 (2007).
- Feugier A, Frelon S, Gourmelon P, Claraz M. Alteration of mouse oocyte quality after a subchronic exposure to depleted uranium. *Reprod Toxicol* 26:273-277 (2008).
- Grignard E, Guéguen Y, Grison S, Lobaccaro JMA, Gourmelon P and Souidi M. Contamination with depleted or enriched uranium differently affects steroidogenesis metabolism in rat. *Int J Toxicol* 27 : 1-6 (2008).
- Gueguen Y, Souidi M, Baudelin C, Dudoignon N, Grison S, Dublineau I, Marquette C, Voisin P, Gourmelon P, Aigueperse J. Short-term hepatic effects of depleted uranium on xenobiotic and bile acid metabolizing cytochrome P450 enzymes in the rat. *Arch Toxicol* 80:187-95 (2006).
- Lestaevél P, Houpert P, Bussy C, Dhieux B, Gourmelon P, Paquet F. The brain is a target organ after acute exposure to depleted uranium. *Toxicology* 212:219-26 (2005).
- Paquet F, Houpert P, Blanchardon E, Delissen O, Maubert C, Dhieux B, Moreels AM, Frelon S, Gourmelon P. Accumulation and distribution of uranium in rats after chronic exposure by ingestion. *Health Phys* 90:139-47 (2006).
- Souidi M, Gueguen Y, Linard C, Dudoignon N, Grison S, Baudelin C, Marquette C, Gourmelon P, Aigueperse J, Dublineau I. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology* 214:113-22 (2005).
- Tissandie E, Gueguen Y, Lobaccaro JM, Grandcolas L, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on vitamin D3 metabolism in rat. *Biochim Biophys Acta* 1770:266-72 (2007).