

Exposition chroniques aux rayonnements ionisants et risques de pathologies du système circulatoire

Période : septembre 2010 à février 2011

Olivier LAURENT* et Margot TIRMARCHE**

* IRSN – Laboratoire d'épidémiologie – Fontenay-aux-Roses

** IRSN – Direction scientifique – Fontenay-aux-Roses

Mots clés : **Expositions chroniques, Expositions professionnelles, Pathologies cardiovasculaires, Rayonnements ionisants**

L'exposition aux rayonnements ionisants à des doses de plusieurs dizaines de Grays⁽¹⁾ (Gy), par exemple dans le cadre de radiothérapies, constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires connu. Par ailleurs le suivi épidémiologique des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki a permis d'observer des associations entre des risques de pathologies du système circulatoire et des expositions comprises entre 0,5 et 4 Gy, reçues à débit de dose élevé. L'hypothèse d'un développement de pathologies du système circulatoire en réponse à des doses plus faibles ou reçues à plus faible débit fait aujourd'hui l'objet d'un intérêt croissant (Metz-Flamant *et al.*, 2009).

La présente note analyse deux études récentes portant sur les relations entre exposition chronique aux rayonnements ionisants et survenue de pathologies du système circulatoire au sein de cohortes professionnelles.

Pathologies cérébrovasculaires au sein de la cohorte des travailleurs de l'usine de Mayak embauchés entre 1948 et 1958

Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, O'Hagan JA, Zhang W, Haylock RGE, Hunter N. Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiat Res.* 2010; 174: 851-864.

Analyse

Au sein du complexe industriel de Mayak (sud Oural) ont été produites à partir de 1948 de grandes quantités de plutonium à finalité militaire. Cette étude analyse la survenue de maladies cérébrovasculaires au sein d'une cohorte de 12 210 travailleurs embauchés à Mayak entre 1948 et 1958. Tous les travailleurs de cette cohorte présentaient un potentiel d'exposition aux rayonnements ionisants par voie externe. Ceux ayant travaillé au sein d'usines de radiochimie et de production du plutonium présentaient de plus un risque potentiel de contamination interne. La dose moyenne reçue par irradiation externe est de 0,9 Gy pour les hommes et de 0,65 Gy pour les femmes. Les doses externes moyennes les plus élevées ont été enregistrées entre 1949 et 1953. Des données relatives aux contaminations internes ne sont disponibles qu'à partir des années 1960, pour 30 % des membres de la cohorte. Pour ces derniers, la dose au foie due à la contamination interne par le plutonium a été estimée. Cette dose constitue selon les auteurs une approximation raisonnable de la dose aux vaisseaux sanguins et aux cavités cardiaques. Parmi les travailleurs pour lesquels une dose interne a pu être estimée, la dose moyenne au foie était de 0,4 Gy pour les hommes et de 0,8 Gy pour les femmes.

Un programme de surveillance sanitaire des travailleurs a permis de recueillir des informations sur des facteurs de risques de pathologies du système circulatoire autres que l'exposition aux rayonnements ionisants (ex : tabagisme, consommation d'alcool, tension artérielle, indice de masse corporelle) ainsi que sur l'incidence de pathologies. Ces informations ont été recueillies à l'embauche des travailleurs (pour 94 % d'entre eux) et tout au long de leur carrière au sein du complexe de Mayak. Un recueil post-professionnel de ces informations a également été effectué pour les anciens travailleurs résidant à Ozyorsk, ville d'implantation du complexe (Azizova *et al.*, 2008). Quarante-six pour cent des sujets y résidaient encore à la fin de l'année 2000 (date de fin du suivi).

Les analyses ont porté à la fois sur la mortalité par maladies cérébrovasculaires et sur l'incidence de ces pathologies (uniquement pour les travailleurs résidant à Ozyorsk). Les relations entre ces événements sanitaires et les doses cumulées de radiation reçues par voie externe d'une part, et par contamination interne d'autre part, ont été étudiées en stratifiant sur le sexe, l'âge, la période et sur les autres facteurs qui se sont avérés les plus associés au risque dans le cadre d'analyses descriptives préalables (dont le tabagisme, la consommation d'alcool et l'usine d'affectation). Des temps de latence de 0 à 20 ans entre exposition cumulée et expression du risque ont été explorés.

Aucune association significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la mortalité par pathologies cérébrovasculaires n'a été rapportée. En revanche, une tendance significative à l'augmentation de l'incidence de ces pathologies est observée en fonction de la dose reçue par irradiation externe d'une part, et par contamination interne d'autre part.

La tendance à l'augmentation du risque observée en fonction de la dose externe persiste lorsqu'un ajustement est réalisé sur les informations disponibles pour la dose interne et réciproquement. Les auteurs suggèrent qu'un manque de puissance statistique de l'analyse de mortalité (basée sur 753 décès, contre 4 418 cas pour l'analyse d'incidence) pourrait éventuellement contribuer à expliquer la différence entre les résultats observés pour la mortalité et pour l'incidence.

De nombreuses analyses de sensibilité ont été effectuées et les résultats demeurent globalement stables. Ils sont notamment peu impactés par la stratification sur le tabagisme et la consommation d'alcool. Selon les auteurs, les tendances observées sont principalement influencées par des expositions cumulées supérieures à 1 Gy. Ils projettent à l'avenir d'inclure dans la cohorte des travailleurs embauchés après 1958, ce qui permettra d'obtenir davantage d'information sur les risques éventuellement associés à des doses plus faibles.

Commentaire

Cette cohorte présente plusieurs atouts majeurs, parmi lesquels une durée de suivi importante et un historique dosimétrique très ancien, à la fois pour des irradiations externes et des contaminations internes. Elle présente également la particularité de disposer d'informations sur des facteurs de risques « classiques » de pathologies circulatoires (ex: tabagisme, tension artérielle) à grande échelle, y compris pour des périodes anciennes. La possibilité d'y étudier conjointement la mortalité par maladies cérébrovasculaires et l'incidence de ces pathologies constitue un autre atout majeur. De nombreux contrôles de qualité ont été effectués sur les données reconstituées.

Les données disponibles sur les facteurs de risques de pathologies circulatoires autres que l'exposition aux rayonnements ionisants présentent naturellement des limites. Ainsi, le tabagisme et la consommation d'alcool ont été codés en oui/non, et des biais déclaratifs sont possibles. Au demeurant les informations disponibles contribuent à expliquer en partie le risque de maladies cérébrovasculaires. Leur prise en compte présente donc une réelle valeur ajoutée pour l'étude du lien entre expositions aux radiations et survenue de ces pathologies.

Par ailleurs la dose interne résultant de la contamination par le plutonium n'a pu être reconstituée que pour un tiers des travailleurs de la cohorte. On peut regretter que les auteurs n'aient pas reporté, pour ce sous-ensemble de travailleurs, le pourcentage de corrélation⁽²⁾ entre la dosimétrie externe et les estimations de dosimétrie interne réalisées.

Au demeurant la linéarité de la relation observée entre l'incidence des pathologies cérébrovasculaires et la dose reçue par irradiation externe est remarquable. Pour qu'un facteur de confusion puisse expliquer cette observation, il faudrait qu'il soit fortement et linéairement corrélé avec la dose reçue par irradiation externe, ce qui restreint le nombre des facteurs « candidats » possibles.

Mortalité par maladies de l'appareil circulatoire et exposition à de faibles niveaux de radon au sein de la cohorte des mineurs d'uranium français, période 1946-1999

Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposures in the French cohort study of uranium, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health*. 2010; 36: 373-383.

Analyse

Cette étude s'est intéressée à la mortalité par maladies de l'appareil circulatoire au sein de la cohorte des mineurs d'uranium français du groupe CEA-COGEA (aujourd'hui AREVA NC). Cette cohorte est composée de 5 086 hommes, dont 4 133 ont été exposés au radon dans le cadre de leur activité d'extraction de l'uranium. L'exposition au radon a été estimée rétrospectivement par des groupes d'experts pour la période 1946-1955, puis prospectivement par la mise en relation de mesures d'ambiance et d'horaires de travail entre 1956 et 1982, enfin à l'aide de dosimètres individuels à partir de 1983. La mise en place de mesures de ventilation des mines en 1956 a permis de diminuer considérablement les concentrations ambiantes de radon. Une grande variabilité de niveaux d'exposition (mesurés en Working Level Months⁽³⁾ ou WLM) est donc représentée au sein de la cohorte. Les mineurs ont été suivis sur une durée de 30 ans en moyenne. À la fin du suivi, 1 467 d'entre eux sont décédés, dont 319 de maladies de l'appareil circulatoire. Soixante-six (1,3 %) d'entre eux sont perdus de vue.

Les risques de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire et pour deux de ses sous-ensembles (maladies cardiaques ischémiques et maladies cérébrovasculaires) observés chez les 4 133 mineurs exposés au radon ne diffèrent significativement ni de ceux de la population masculine française, ni de ceux des autres mineurs non exposés. Les relations entre ces causes de décès et l'exposition cumulée au radon ont été étudiées, en contrôlant les effets de l'âge et de l'année calendaire. Un temps de latence minimal de 5 ans entre exposition cumulée et expression du risque a été considéré dans l'analyse principale. Une augmentation statistiquement significative du risque en fonction de l'exposition au radon est observée pour la mortalité par maladies cérébrovasculaires, mais pas pour l'ensemble des maladies circulatoires ou pour les maladies cardiaques ischémiques. L'association observée pour la mortalité par maladies cérébrovasculaires persiste lorsque des temps de latence de 10, 20 et 30 ans sont explorés.

Les auteurs soulignent toutefois que de nombreux facteurs de risque de maladies de l'appareil circulatoire n'ont pas encore pu être pris en compte à ce stade de l'analyse, comme l'obésité, le travail en horaires décalés, le tabagisme ou encore l'inhalation de poussières au sein des mines. L'exposition aux rayonnements gamma survenant à l'occasion du travail d'extraction minière pourrait également avoir biaisé la relation entre radon et maladies cérébrovasculaires. Les auteurs envisagent par conséquent la réalisation d'études cas-témoins nichées au sein de cohortes de mineurs d'uranium afin de pouvoir prendre en compte l'influence de ces différents facteurs. Ils proposent également d'étudier plus

en détail la dosimétrie des organes du système cardiovasculaire résultant de différents modes d'exposition aux rayonnements ionisants au sein des mines d'uranium (inhalation de radon, de particules de minerai d'uranium et irradiations externes).

Commentaire

C'est la première fois qu'une association entre exposition cumulée au radon et une pathologie de l'appareil circulatoire est observée. Cependant, seul un nombre restreint d'études a pour l'instant exploré cette hypothèse. Le caractère inédit de cette observation pourrait éventuellement s'expliquer par un effet de fluctuation statistique. En effet les effectifs de décès par maladies cérébrovasculaires observés (80) restent relativement limités, notamment en comparaison avec ceux de l'étude des travailleurs de Mayak mentionnée plus haut (753), pour laquelle les auteurs évoquent la possibilité d'un manque de puissance statistique. Cependant l'émergence de cette association pourrait aussi potentiellement s'expliquer, comme le suggèrent les auteurs, par certaines caractéristiques de la cohorte des mineurs d'uranium français (durée de suivi importante, longue durée d'exposition à des doses principalement modérées à faibles). Au demeurant la possibilité d'un effet de confusion ne peut pas être écartée, aucune donnée sur des facteurs de risque de maladies circulatoires autres que l'exposition aux rayonnements ionisants n'ayant encore été recueillie dans cette étude à ce stade. Ces résultats préliminaires ne permettent donc pas de conclure à l'existence d'une relation causale. Ils suggèrent néanmoins de nouvelles pistes de recherche et appellent à la réalisation d'études plus approfondies.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études apportent des éléments sur l'hypothèse d'un lien entre expositions chroniques aux rayonnements ionisants et pathologies du système circulatoire. Ces pathologies surviennent généralement à des âges avancés. Des cohortes exposées professionnellement sont donc à même d'apporter, à condition d'être suivies suffisamment longtemps, des informations pertinentes sur la réalité - et le cas échéant la quantification - de possibles risques circulatoires radio-induits. L'étude de pathologies multifactorielles comme les maladies circulatoires nécessite toutefois de recueillir des données sur l'ensemble des facteurs de risque potentiels, afin de pouvoir identifier la contribution de chacun d'entre eux sans l'attribuer à tort aux autres. À cet égard, les nombreuses données consignées de manière régulière depuis plusieurs décennies au sein des dossiers de la médecine du travail sur les facteurs de risques « classiques » de pathologies du système circulatoire (diabète, obésité, tabagisme, travail posté, tension artérielle...) représentent une source d'information potentiellement intéressante. Des efforts sont en cours,

tant en France qu'à l'étranger, afin de pouvoir centraliser et exploiter ces données. Ceci permettra à terme de mieux apprécier si une part du risque de maladies circulatoires est associée en propre à des expositions chroniques aux rayonnements ionisants, après avoir contrôlé l'influence des facteurs de risque déjà connus. À ce jour, les mécanismes biologiques possibles par lesquels de faibles doses de rayonnements ionisants pourraient induire des pathologies circulatoires ne sont pas clairement identifiés. De nombreux travaux de recherche en radiobiologie visant à répondre à ce questionnement sont en cours. Les apports complémentaires de l'épidémiologie et de la radiobiologie devraient permettre, à terme, de déterminer si des expositions chroniques à de faibles doses de rayonnements ionisants peuvent générer des pathologies du système circulatoire. Le cas échéant, la confirmation de tels effets pourrait avoir des impacts importants sur le système international de radioprotection.

Lexique

- (1) Gray (Gy): un Gray est la dose d'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un kilogramme lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule.
- (2) Corrélation: la corrélation représente le lien existant entre les fluctuations de deux variables.
- (3) Working Level Month (WLM): le Working Level Month est le produit d'une concentration en énergie potentielle de particules alpha, s'exprimant en WL (Working Level), et du temps d'exposition exprimé en nombre de mois de 170 heures de travail.

Publications de référence

- Azizova TV, Day RD, Wald N *et al.* The "clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 2008; 94: 449-458
- Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB *et al.* Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiat Res.* 2010; 174: 155-168
- Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M *et al.* Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys.* 2010; 49: 177-185
- Villeneuve PJ, Lane RS, Morrison HI. Coronary heart disease mortality and radon exposure in the Newfoundland fluorspar miners' cohort, 1950-2001. *Radiat Environ Biophys.* 2007; 46: 291-296

Revue de la littérature

Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat Environ Biophys.* 2010; 49: 139-153

McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res.* 2005; 163: 247-257.

Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F et al. Irradiations à faibles doses et risque de pathologie cardiovasculaire: revue des études épidémiologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2009; 57: 347-359

Autres publications identifiées

Wagner SE, Burch JB, Bottai M et al. Groundwater uranium and cancer incidence in South Carolina. *Cancer Causes Control.* 2011; 22 : 41-50.

Étude rapportant une association entre concentration moyenne d'uranium dans l'eau de boisson et incidence de plusieurs types de cancers, à l'échelle d'unités géographiques (Census Tracts). L'investigation demanderait à être poursuivie par une étude individuelle afin de prendre en compte de l'influence de facteurs de confusion potentiels et de réduire l'incertitude sur les estimations de l'exposition

Kendall G, Little MP, Wakeford R. Numbers and proportions of leukemias in young people and adults induced by radiation of natural origin. *Leuk Res.* 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]

Par une approche d'évaluation de risque, les auteurs estiment qu'environ 5 % des cas de leucémies survenant jusqu'à l'âge de 80 ans en Grande Bretagne pourraient être attribuables à la radioactivité d'origine naturelle. Chez les sujets âgés de moins de 25 ans l'ordre de grandeur serait situé aux alentours de 15 %.

Rajaraman P, Simpson J, Neta G. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ.* 2011; 10; 342: d472

Étude de bonne qualité méthodologique. Les résultats montrent une légère augmentation du risque, toutefois non statistiquement significative.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Circulatory diseases, Epidemiology, Radiation, ionizing, Radioactivity.