

# ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE INWORKS SUR LES TRAVAILLEURS DE L'INDUSTRIE NUCLÉAIRE : QUELS ENSEIGNEMENTS ?

DOMINIQUE LAURIER

WEBINAIRE SFEN – SFRP, MARDI 28 JANVIER

# CONTEXTE

Les résultats de l'étude « Life Span Study » (LSS) des survivants japonais des bombes atomiques constituent la base majeure de l'évaluation des effets sanitaires des rayonnements dans le système actuel de radioprotection

Cependant, les membres de l'étude LSS ont été exposés à des rayonnements ionisants sous forme de photons et de neutrons à un débit de dose élevé, alors que les situations d'exposition professionnelle et environnementale contemporaines impliquent souvent des expositions prolongées à des débits de dose relativement faibles

La validité de l'utilisation des résultats dérivés d'expositions aiguës pour élaborer des recommandations de radioprotection dans des situations d'exposition prolongée à de faibles débits de dose reste une question ouverte

# ETUDE DES SURVIVANTS DES BOMBARDEMENTS DE HIROSHIMA ET NAGASAKI

## Hiroshima

300 000 habitants  
06/08/45 - 15 kt  
90-120 000 décès

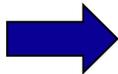
## Nagasaki

330 000 habitants  
09/08/45 - 21 kt  
60-80 000 décès

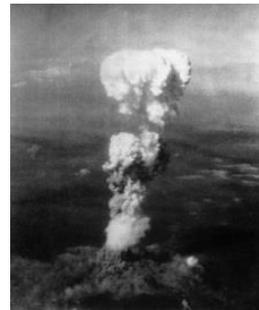
les 2 sexes – tous les âges (+ *in utero*)  
exposition externe - débit de dose élevé  
80% des doses < 100 mGy

## Life Span Cohort Study

suivi depuis 1950  
étude de mortalité + incidence  
86 600 individus avec dose reconstituée  
50 620 décès (58%) en 2003

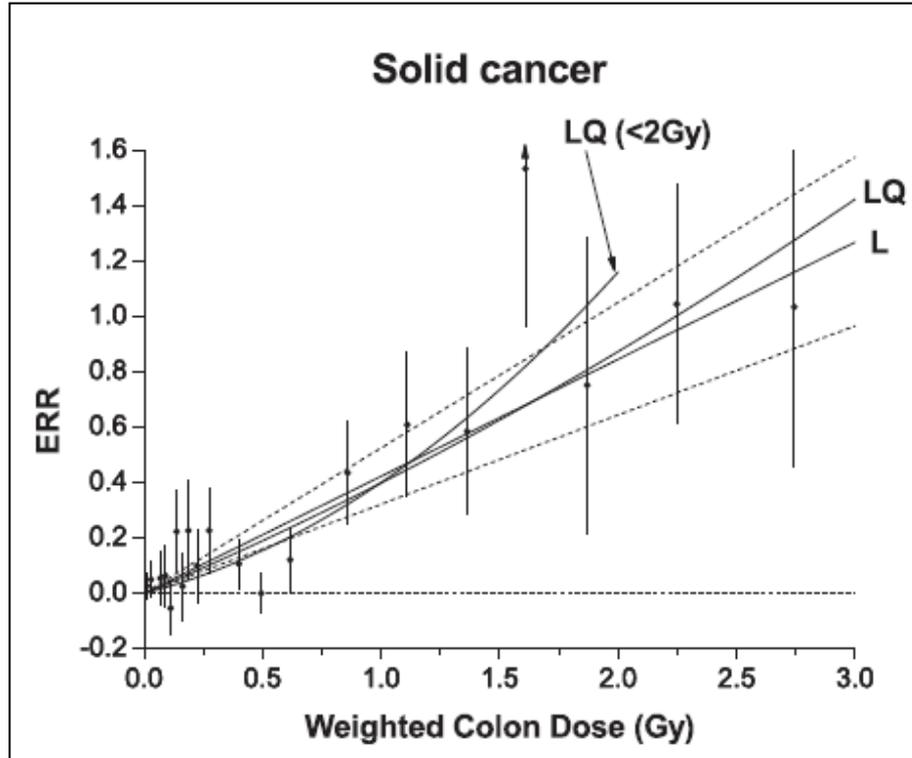


**cancers radio-induits**  
**estimation des relations dose-réponse**  
**période de latence entre l'exposition et l'apparition du risque**  
**effet de l'âge**



# ETUDE DES SURVIVANTS DES BOMBARDEMENTS DE HIROSHIMA ET NAGASAKI – RELATION DOSE-RISQUE

## RELATION DOSE-RISQUE



Sur l'ensemble de l'étendue des doses :  
Modèle linéaire  
ERR/Gy = 0,42      IC95% (0,32; 0,53)  
Age à l'expo 30 ans, âge atteint 70 ans

Sur 0 - 2 Gy :  
Modèle linéaire ou linéaire quadratique

Sur 0 - 0,15 Gy :  
Modèle linéaire  
Relation toujours significative

[Ozasa et al., Radiat Res 2012]

# ETUDE DES SURVIVANTS DES BOMBARDEMENTS DE HIROSHIMA ET NAGASAKI - ENSEIGNEMENTS

## LEUCÉMIES ET CANCERS SOLIDES

- Risque radio-induit démontré (leucémies, cancer du sein, du poumon, de la thyroïde...) depuis les années 1970
- Excès persistants 60 ans après les bombardements
- Relation compatible avec un modèle linéaire ou linéaire-quadratique (leucémies)
- Augmentation du risque de cancers solides et de leucémies avec la dose
- Latence de quelques années (leucémies) à plusieurs dizaines d'années (cancers solides)
- Risque par unité de dose diminue avec l'âge à l'exposition
- Risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint ou le délai depuis l'exposition
- Pas d'évidence d'un seuil mais larges incertitudes en dessous de 100 mGy

# ETUDES DE TRAVAILLEURS - CONTEXTE

## HISTORIQUE

Mise en place d'études internationales sur les travailleurs de l'industrie nucléaire dès la fin des années 80

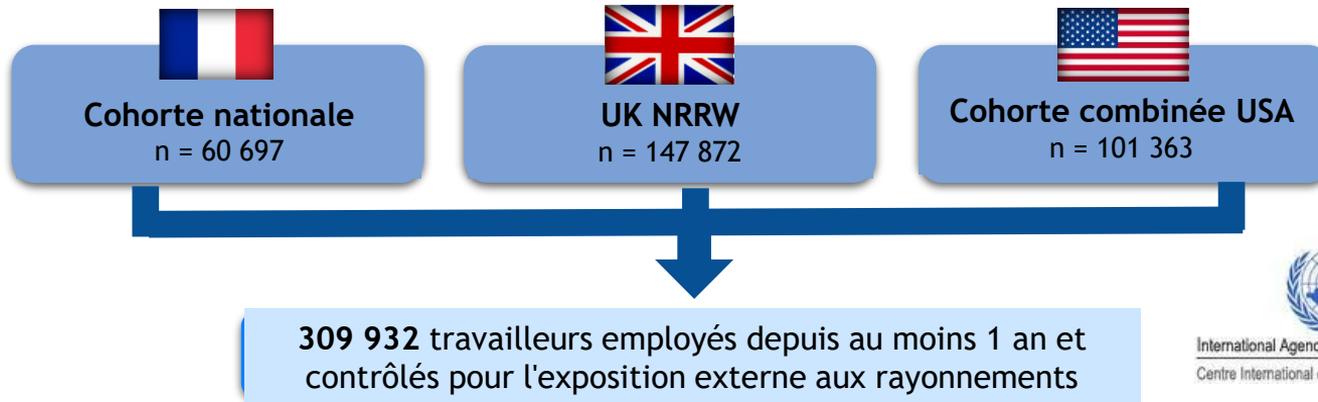
- 1995 : étude 3-pays (US, UK, Canada), 95 673 travailleurs
- 2005 : étude 15-pays (Australie, Belgique, Canada, Corée du Sud, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Japon, Lituanie, Slovaquie, Suède, Suisse, UK, US), 407 391 travailleurs
- 2015 : INWORKS "International Nuclear Workers Study" (France, UK, US), 308 297 travailleurs

## OBJECTIF

Etudier le risque de cancer et de maladies non cancéreuses après des expositions répétées à de faibles doses de rayonnements délivrées à faibles débits de dose sur de longues périodes

- Quelle est la relation dose-risque entre les doses cumulées par les travailleurs du nucléaire et la mortalité par cancer solide et par leucémie ?
- Les relations dose-risque observées chez les travailleurs sont-elles cohérentes avec celles observées chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki ?
- Quel est l'apport de ces résultats par rapport au système de radioprotection ?

# INWORKS – POPULATION D'ÉTUDE



International Agency for Research on Cancer  
Centre International de Recherche sur le Cancer

<b>Durée d'emploi moyenne (année)</b>	15
<b>Age moyen à la fin du suivi (année)</b>	66
<b>Durée Moyenne de suivi (année)</b>	34
<b>Nombre total d'années de suivi (million)</b>	10,7
<b>Dose cumulée Moyenne corps entire (Hp10, mSv, exposés)</b>	20
<b>Nombre de décès</b>	103 553
<b>cancers solides</b>	28 089
<b>leucémies (hors leucémies lymphoïdes chroniques)</b>	771



**ISGlobal**

# INWORKS - RISQUE DE DÉCÈS PAR CANCERS SOLIDES

Excès de Risque Relatif par Gy de dose cumulée au côlon (délai de latence de 10 ans)

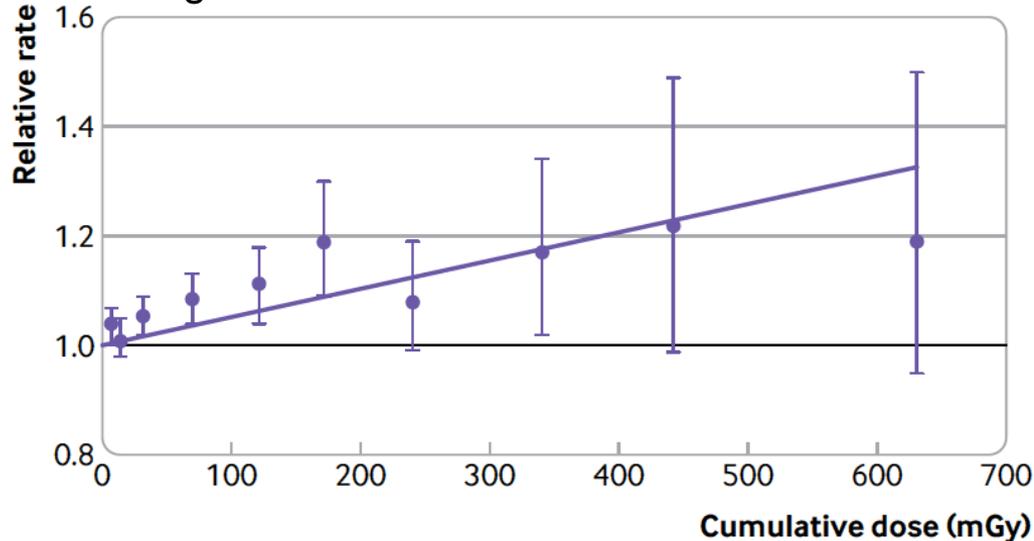
Cause de décès	Nb de décès	ERR par Gy (IC 90%)	Augmentation du risque de décès pour 1 Gy
Tous cancers	31 009	0,53 (0,30 ; 0,77)	53% (30% ; 77%)
Cancers solides	28 089	0,52 (0,27 ; 0,77)	52% (27% ; 77%)
Cancers solides sauf cancer du poumon	19 823	0,46 (0,18 ; 0,76)	46% (18% ; 76%)

Modèle stratifié sur pays, âge, sexe, cohorte de naissance, statut économique et social, durée d'emploi, statut neutron ; IC : intervalle de confiance

[Richardson et al., BMJ 2023]

# INWORKS – RELATION DOSE-RISQUE CANCERS SOLIDES

Risque relatif de mortalité par cancer solide par catégories de doses cumulées



- **ERR/Gy = 0,52 (IC90%: 0,27; 0,77)**
- **Relation toujours significative lorsque la gamme de doses est restreinte à < 100 mGy**
- **Indication d'une courbure de la relation dose-risque**

Les barres indiquent les intervalles de confiance à 90 % et la droite représente le modèle linéaire ajusté pour la variation du risque relatif de mortalité par cancer solide en fonction de la dose au colon ; lag de 10 ans ; Stratification : pays, âge, sexe, cohorte de naissance, statut socio-économique, durée d'emploi, statut de la surveillance neutron

[Richardson et al. BMJ 2023]

# INWORKS – RELATION DOSE-RISQUE CANCERS SOLIDES

## INTERVALLES DE DOSES RESTREINTS

Excès de risque relatif (ERR) par Gy pour la mortalité par cancer solide

Intervalle de dose restreint	Décès	ERR par Gy	IC 90%	p
<b>Pas de restriction</b>	28 089	0,52	0,27 ; 0,77	<0,001
<b>0 - 400 mGy</b>	27 960	0,63	0,34 ; 0,92	<0,001
<b>0 - 200 mGy</b>	27 429	0,97	0,55 ; 1,39	<0,001
<b>0 - 100 mGy</b>	26 283	1,12	0,45 ; 1,80	0,005
<b>0 - 50 mGy</b>	24 518	1,38	0,20 ; 2,60	0,05
<b>0 - 20 mGy</b>	21 293	1,30	-1,33 ; 4,06	0,42

Délai de latence de 10 ans. IC : intervalle de confiance. P: degré de significativité ; strates : pays, âge, sexe, cohorte de naissance, statut socio-économique, durée d'emploi, statut d'exposition aux neutrons

[Richardson et al., BMJ 2023]

# INWORKS – RELATION DOSE-RISQUE CANCERS SOLIDES

## PERIODE D'EMBAUCHE RESTREINTE

Estimation de l'excès de risque relatif (ERR) par Gy pour la mortalité par cancer solide dans INWORKS

Restriction sur l'année d'embauche	Décès	ERR par Gy	IC 90%	p
<b>Embauche 1958+</b>	[238 639 travailleurs ; 7,87 millions de personnes-années]			
Tous cancers	16 361	1,12	0,68 ; 1,60	<0,001
Cancers solides	14 868	1,22	0,74 ; 1,72	<0,001
Cancers solides autre que poumon	10 692	1,20	0,65 ; 1,78	<0,001
<b>Embauche 1965+</b>	[189 386 travailleurs ; 5,89 millions de personnes-années]			
Tous cancers	8 918	1,23	0,49 ; 2,04	0,004
Cancers solides	8 119	1,44	0,65 ; 2,32	0,002
Cancers solides autre que poumon	5 842	1,38	0,47 ; 2,39	0,009

Délai de latence de 10 ans. IC : intervalle de confiance. P: degré de significativité ; strates : pays, âge, sexe, cohorte de naissance, statut socio-économique, durée d'emploi, statut d'exposition aux neutrons

[Richardson et al., BMJ 2023]

# INWORKS - RELATION DOSE-RISQUE HÉMOPATHIES MALIGNES

Excès de Risque Relatif par Gy de dose cumulée à la moelle osseuse

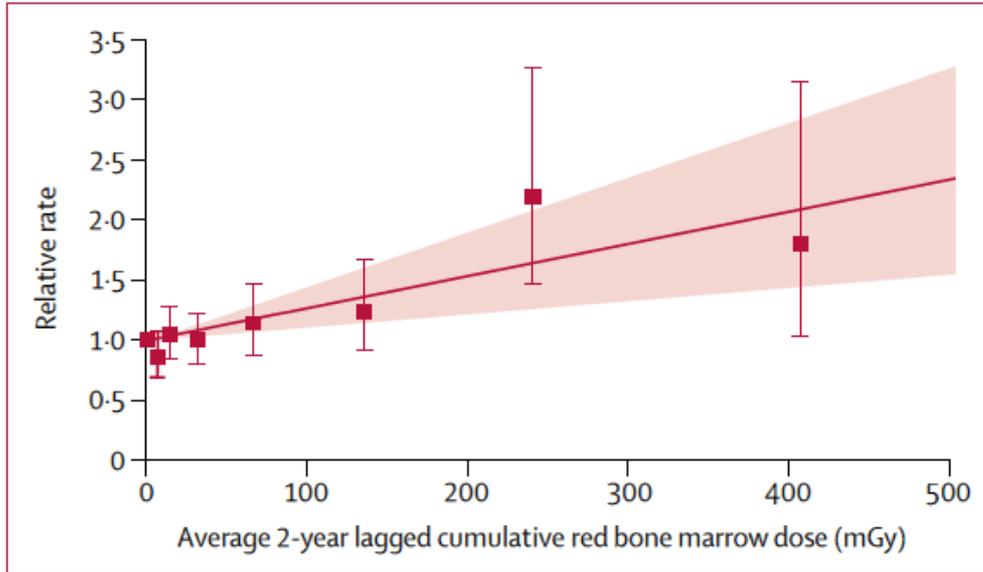
Cause de décès	Nb de décès	Délai de latence	ERR par Gy	IC 90%
Leucémie non lymphoïde chronique	771	2	2,68	1,13 ; 4,55
Leucémies myéloïdes chroniques	122	2	9,57	4,00 ; 17,91
Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	435	2	0,75	-0,96 ; 2,92
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	163	2	3,19	0,35 ; 7,33
LAM+SMD	598	2	1,55	0,05 ; 3,42
Leucémie aiguë lymphoblastique	49	2	4,25	-4,19 ; 19,32
Leucémie lymphoïde chronique	242	2	0,20	-1,81 ; 2,21
Lymphome non-hodgkinien	1146	10	0,27	-0,61 ; 1,39
Lymphome de Hodgkin	122	10	0,60	-3,64 ; 4,83
Myélome multiple	527	10	1,62	0,06 ; 3,64

Modèle linéaire stratifié sur pays, âge, sexe, cohorte de naissance; IC : intervalle de confiance

[Leuraud et al., Lancet Haematol 2024]

# INWORKS - RELATION DOSE-RISQUE LEUCÉMIES HORS LLC

Risque relatif de mortalité par leucémie (hors leucémies lymphoïde chronique) par catégorie de dose cumulée



- **ERR/Gy = 2,68 (IC 90%: 1,13 ; 4,55)**
- **Pas d'indication d'écart à la linéarité**

Les barres verticales indiquent les IC à 90 %, et la ligne continue est l'excès linéaire ajusté du taux relatif de leucémie en fonction de la dose cumulée à la moelle osseuse laguée de 2 ans (le triangle représente l'intervalle de confiance à 90 %). Stratification sur le pays, le sexe, la cohorte de naissance et l'âge atteint

[Leuraud et al., Lancet Haematol 2024]

# INWORKS - RELATION DOSE-RISQUE LEUCÉMIES HORS LLC

## INTERVALLES DE DOSES RESTREINTS

Estimation de l'excès de risque relatif (ERR) par Gy de dose à la moelle osseuse (délai de latence de 2 ans) pour la mortalité par leucémie non lymphoïde chronique

Intervalle de dose restreint	Décès	ERR par Gy	IC 90%	p
<b>Pas de restriction</b>	771	2,68	1,13; 4,55	0,002
<b>0 - 300 mGy</b>	762	3,10	1,22; 5,35	0,004
<b>0 - 200 mGy</b>	744	2,01	-0,16; 4,62	0,131
<b>0 - 100 mGy</b>	711	2,24	-1,19; 6,33	0,298
<b>0 - 50 mGy</b>	662	0,35	-5,45; 7,24	0,929

modèle linéaire en ERR stratifié sur : pays, cohorte de naissance, âge et sexe. IC: intervalle de confiance. P : degré de significativité

[Leuraud et al., Lancet Haematol 2024]

# INWORKS - RELATION DOSE-RISQUE LEUCÉMIES HORS LLC

## PERIODE D'EMBAUCHE RESTREINTE

Estimation de l'excès de risque relatif (ERR) par Gy de dose à la moelle osseuse (délai de latence de 2 ans) pour la mortalité par leucémie non lymphoïde chronique

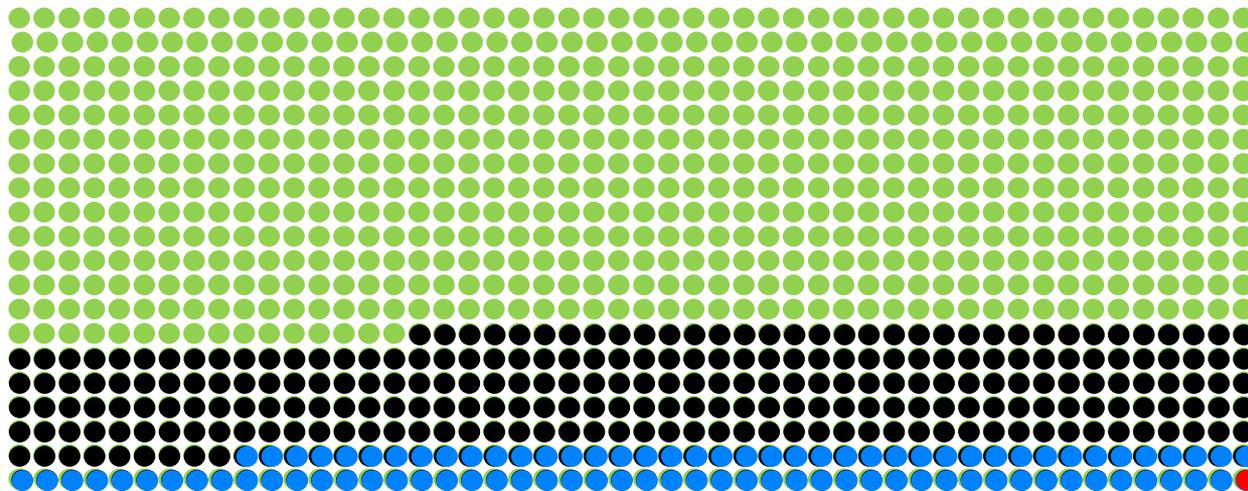
Année de première embauche	Décès	ERR par Gy	IC 90%	P
< 1958 [ 71 293 travailleurs]	366	2,95	1,12; 5,21	0,662
≥ 1958 [238 639 travailleurs]	405	2,11	-0,24; 5,11	
< 1965 [120 546 travailleurs]	542	2,66	1,04; 4,63	0,950
≥ 1965 [189 386 travailleurs]	229	2,84	-0,94; 8,11	

modèle linéaire en ERR stratifié sur : pays, cohorte de naissance, âge et sexe. IC: intervalle de confiance. P : test de différence entre les 2 périodes d'embauche

[Leuraud et al., Lancet Haematol 2024]

# INWORKS - ORDRE DE GRANDEUR DU RISQUE ATTRIBUABLE

Sur 1000 travailleurs



334 décès

dont 91 par cancers solides et leucémies

dont 1 attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants

(basé sur la cohorte INWORKS : 309 932 travailleurs suivis pendant 35 ans – âge à la fin du suivi 66 ans)

# INWORKS - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

## CANCERS SOLIDES

- Relation dose-risque observée pour la mortalité due aux cancers solides associés à une exposition prolongée aux rayonnements
- Relation significative lorsque l'on considère les doses comprises entre 0 et 100 mGy
- Observation d'un effet de la période d'embauche : phénomène à approfondir pour identifier des explications possibles

## HÉMOPATHIES MALIGNES

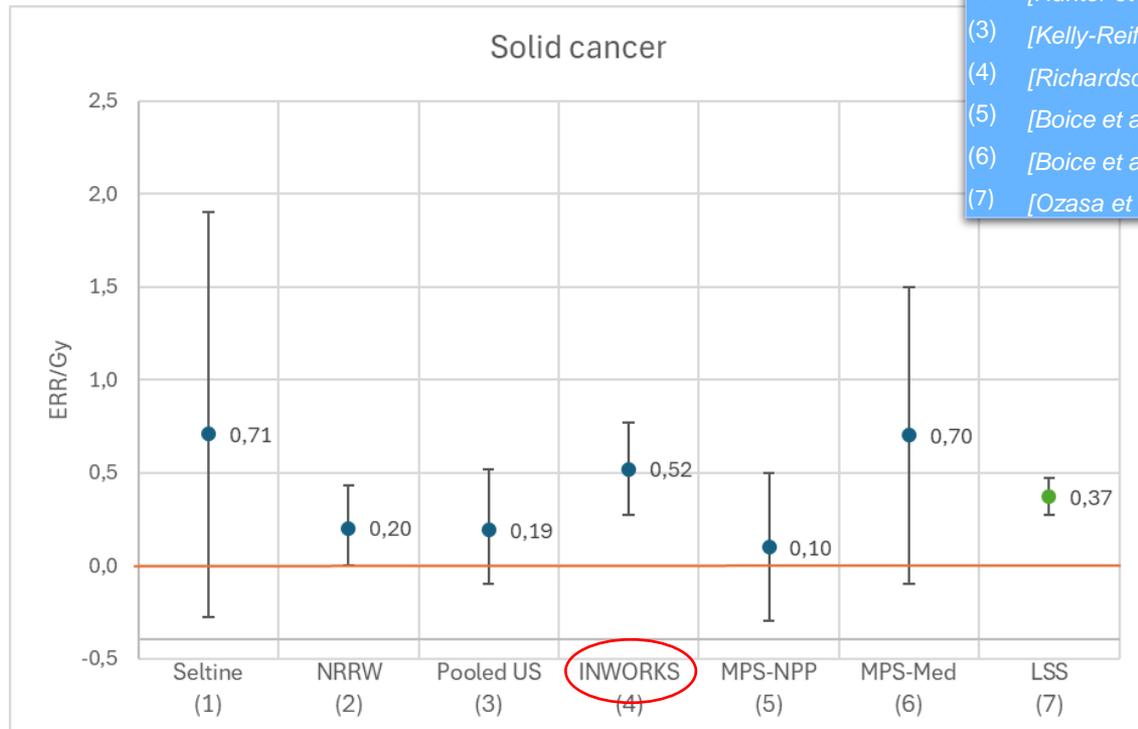
- Relation dose-risque significative pour les leucémies hors LLC
- Relation significative lorsque l'on considère les doses comprises entre 0 et 300 mGy
- Risques attribuables dérivés faibles : 1 décès en excès attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants parmi 1 000 travailleurs sur une période de 35 ans
- Consolidation des résultats publiés en 2015, nouvelles informations, nouvelles questions !

# ÉTUDES DE COHORTES DE TRAVAILLEURS RÉCENTES - CANCERS SOLIDES

Pays, Population (Auteur, Année)	Dose moy. (mGy)	Nb cancers	ERR par Gy (IC 95%)
Finlande, nuclear workers (Auvinen, et al. 2002)	7,9	33	174,00 (-722 ; 1070)
Australie, nuclear workers (Habib, et al. 2005)	6,1	17	13,40 (-6,00 ; 119)
Slovaquie, Jaslovske Bohunice NPP (Gulis 2003)	1,9	10	9,50 (-60,0 ; 36,0)
USA, Navy nuclear submariners (Friedman-Jimenez et al. 2022)	5,7	492	5,20 (-3,00 ; 18,0)
Corée du Sud, NPP workers (Jeong, Jin et al. 2010)	19,7	96	2,06 (-1,91 ; 9,00)
France, Uranium process workers (Zhivin et al. 2016)	0,8	406	1,60 (-4,30 ; 7,50)
Corée du Sud, diagnostic medical radiation workers (Lee et al. 2021)	7,2	3,220	1,50 (-2,00 ; 5,10)
Japon, nuclear workers (Furuta, et al. 2022)	11,0	7,929	1,22 (0,24 ; 2,26)
Espagne, nuclear workers (Cardis, Vrijheid et al. 2007)	25,5	25	1,02 (-11,9 ; 13,9)
Chine, diagnostic x-ray workers (Sun, et al. 2016)	40,6	1643	0,87 (0,48 ; 1,45)
USA, medical radiologic workers (Boice, et al. 2022)	14,6	3191	0,70 (-0,10 ; 1,50)
Russie, Chornobyl clean-up workers (Kashcheev, et al. 2015)	132,0	2442	0,58 (0,00 ; 1,25)
UK-USA-France, INWORKS (Richardson et al. 2023)	20,9	28089	0,52 (0,27 ; 0,77)
Allemagne, Uranium process, Germany (Kreuzer, et al. 2015)	26,0	434	0,26 (-2,47 ; 2,99)
Russie, Mayak workers (Sokolnikov, et al. 2015, 2017)	354,0	1825	0,16 (0,07 ; 0,26)
Canada, Port Hope uranium process (Zablotska, et al. 2013)	134,0	225	0,12 (-0,74 ; 0,98)
USA, NPP workers (Boice, et al. 2022)	43,7	8445	0,10 (-0,30 ; 0,50)
USA, Rocketdyne workers (Boice, et al. 2011)	13,5	651	-0,20 (-1,80 ; 1,70)
Suède, nuclear workers (Cardis, et al. 2007)	6,1	190	-0,58 (-7,65 ; 6,49)
Belgique, nuclear workers (Engels, et al. 2005)	26,6	87	-0,59 (-7,42 ; 6,24)
Allemagne, NPP workers (Merzenich, et al. 2014)	29,5	115	-1,00 (-4,00 ; 1,00)
Canada, nuclear workers (Zablotska, et al. 2014)	21,6	324	-1,20 (-4,79 ; 2,39)

# COMPARAISON DES RÉSULTATS - CANCERS SOLIDES

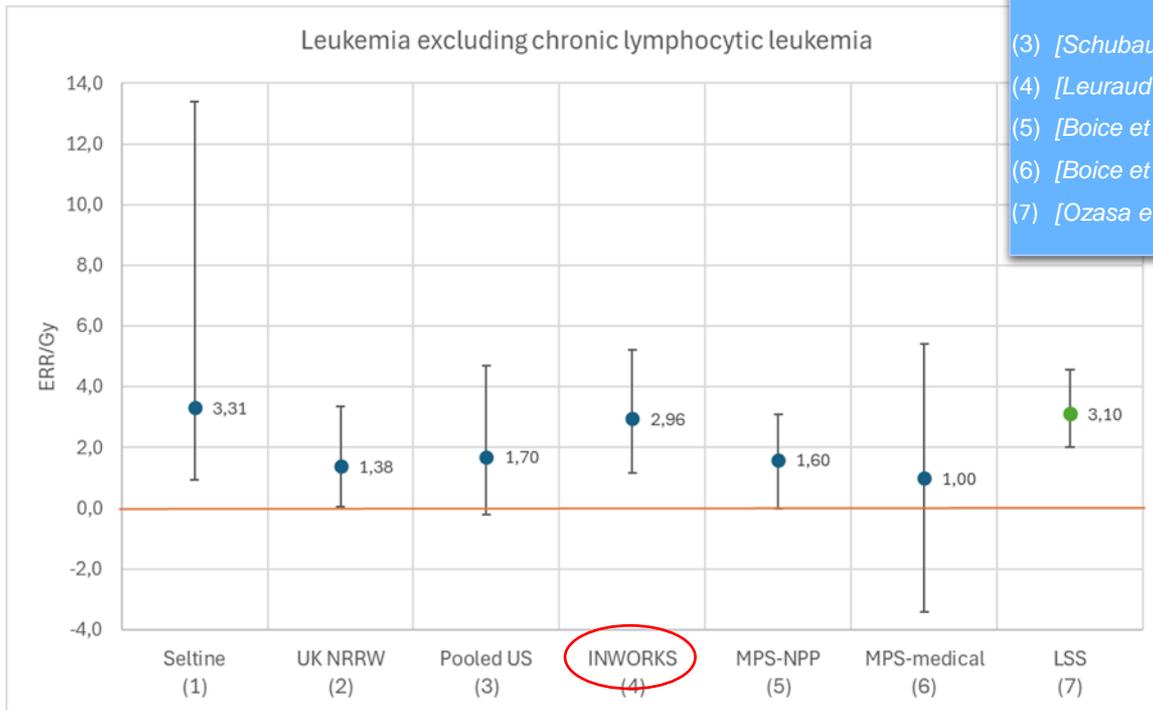
Excès de Risque Relatif de décès par Gy et intervalles de confiance à 95 %, estimés à partir d'un modèle linéaire



- (1) [Laurent et al., Cancers 2023] hommes seulement
- (2) [Hunter et al., Radiat Res 2023] incidence, dose en Sv
- (3) [Kelly-Reif et al., Int J Epidemiol 2023] IC 90%, dose en Sv
- (4) [Richardson et al., BMJ 2023] IC 90%
- (5) [Boice et al., IJRB 2022] -
- (6) [Boice et al., IJRB 2023] -
- (7) [Ozasa et al., Radiat Res 2012] age à expo  $\geq 20$  ans

# COMPARAISON DES RÉSULTATS : LEUCÉMIES HORS LLC

Excès de Risque Relatif de décès par Gy et intervalles de confiance à 95 %, estimés à partir d'un modèle linéaire



- (1) [Laurent et al., *Cancers* 2023] males only
- (2) [Gillies et al., *Radiat Res* 2019] incidence, hommes, IC 90%, dose en Sv
- (3) [Schubauer-Berigan et al., *Radiat Res* 2015] dose en Sv
- (4) [Leuraud et al., *Lancet Haematol* 2015] IC 90%
- (5) [Boice et al., *IJRB* 2022] -
- (6) [Boice et al., *IJRB* 2023] -
- (7) [Ozasa et al., *Radiat Res* 2012] age à expo ≥ 20 ans, toutes leucémies

# ÉTUDES DE TRAVAILLEURS DU NUCLÉAIRE - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

- Renforcent les connaissances sur les relations dose-risque au cours des dernières décennies
- Les études conjointes permettent d'étudier un grand nombre de travailleurs et d'événements, de tester l'hétérogénéité et d'effectuer des analyses de sensibilité
  
- Montrent globalement un effet du travailleur en bonne santé
- Consolident les preuves d'un excès de risque de cancer solide et de leucémie après une exposition prolongée à de faibles doses de rayonnements externes
- Contribuent à la discussion de certaines hypothèses sous-jacentes majeures du système de radioprotection (LNT, DDREF, transport du risque entre régions...)
- INWORKS : Excès de risque relatifs estimés cohérents avec ceux dérivés de la LSS, résultats ne montrent pas de réduction du risque associé à un faible débit de dose
  
- Des analyses complémentaires sont nécessaires pour bien comprendre les facteurs de variation de la relation dose-risque dans les études à faible dose (exposition interne, période d'embauche...)
- De nouvelles études (US Million Person Study, Corée du Sud, Japon...) fourniront des sources d'information complémentaires à l'avenir (incidence, expositions professionnelles, facteurs de risque comportementaux, données cliniques et biologiques...)

# INTERPRÉTATION POUR LES RISQUES AUX FAIBLES DOSES ET DÉBITS DE DOSE

- Les études sur les faibles doses sont difficiles à concevoir, à mener et à interpréter de manière fiable
- Persistance de lacunes de connaissances et d'incertitudes
- Prendre en compte l'ensemble des données disponibles
  
- Nette amélioration des connaissances au cours des deux dernières décennies en ce qui concerne les risques de cancer associés aux faibles doses
  - Accroissement des preuves d'un excès de risque de certains cancers à la suite d'une exposition à de faibles doses de rayonnements (<100 mSv)
  - Evidence d'un excès de risque de cancers solides et de leucémies avec la dose cumulée due à une exposition étalée dans le temps
  - Absence d'éléments cohérents pour déterminer un seuil pour le risque de cancer
  - Une dose faible entraîne un accroissement de risque faible
  - Cohérence avec un modèle linéaire sans seuil pour le système de radioprotection
  
- Mais absence d'évidence (de relation dose-risque ou de seuil) dans le domaine des très faibles doses (< 10 mSv)

Plus d'information sur :  
<https://www.irsn.fr/recherche/letude-inworks>

**MERCI  
POUR VOTRE  
ATTENTION**

Remerciements à Olivier Laurent,  
Klervi Leuraud et David Richardson  
pour leur contribution  
à cette présentation