



NOTE D'INFORMATION

Publication de nouveaux résultats de l'étude épidémiologique INWORKS sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire

Date : 03/10/2023

Qu'est-ce que l'étude INWORKS ?

INWORKS est une étude épidémiologique de grande envergure visant à quantifier les risques sanitaires potentiellement associés à une exposition répétée à de faibles doses de rayonnements ionisants. Sa création a été initiée à la fin des années 2000 et les premiers résultats ont été publiés en 2015.

INWORKS s'intéresse aux effets des expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants sur la santé des travailleurs de l'industrie nucléaire. Cette étude épidémiologique regroupe des cohortes de travailleurs français, américains et britanniques employés dans l'industrie nucléaire (préparation du combustible, recherche, production d'électricité, retraitement des combustibles irradiés) et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants par le port de dosimètres individuels. La population étudiée dans INWORKS inclut près de 310 000 travailleurs, hommes et femmes employés à partir du milieu des années 1940.

La force de INWORKS résulte du protocole mis en place, qui repose sur la standardisation des critères d'inclusion pour les trois cohortes, la durée du suivi (près de 35 ans en moyenne), la vérification de l'homogénéité et de la qualité des données et la vérification de la stabilité des résultats par la réalisation d'analyses de sensibilité (Hamra et al., Int J Epidemiol 2015). La méthode de reconstitution de l'historique dosimétrique individuel a fait l'objet d'une publication spécifique (Thierry-Chef et al., Radiat Res 2015).

Qui a réalisé l'étude INWORKS ?

L'étude INWORKS est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, www.iarc.fr) et le Dr David Richardson de l'Université de Californie-Irvine (UCI, <https://uci.edu/>). Les cohortes française, américaine et britannique ont été constituées respectivement par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN, www.irsn.fr), le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, www.cdc.gov/niosh/) et la UK Health Security Agency (UKHSA, <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-health-security-agency>). Le *Barcelona Institute for Global Health* (ISGlobal, <https://www.isglobal.org/en/>) participe également au consortium. Les analyses ont été réalisées par l'ensemble des partenaires.

Quel est l'objectif de l'étude INWORKS ?

INWORKS a pour objectif de vérifier la validité des hypothèses sous-jacentes au système actuel de radioprotection des travailleurs qui repose notamment sur une extrapolation des connaissances des risques radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. En effet, des questions persistent sur la validité d'utiliser l'information tirée d'études de populations exposées à des doses aiguës de rayonnements ionisants (délivrées en une seule fois avec un fort débit dose), comme l'ont été les survivants des bombardements, pour assurer la protection de

populations exposées de façon répétée à de faibles doses et faibles débits de dose d'exposition externe comme le sont certains travailleurs du nucléaire.

Quelle est la contribution de l'IRSN à l'étude INWORKS ?

L'IRSN contribue activement à l'étude INWORKS depuis sa création. L'IRSN participe aux analyses de INWORKS, et coordonne la cohorte française qui est incluse dans INWORKS.

La cohorte française incluse dans l'étude INWORKS regroupe plus de 59 000 travailleurs du CEA, d'EDF et d'Orano. Les résultats des dernières analyses sur la cohorte française ont été publiés en 2022 (Laurent et al., *Cancers* 2023). L'obtention de ces résultats n'aurait pas été possible sans un travail de constitution des cohortes réalisé depuis plus de 35 ans et la collaboration des exploitants nucléaires. Plus de détails peuvent être trouvés sur www.irsn.fr/seltine.

Que montrent les nouveaux résultats de l'étude INWORKS ?

Les résultats de l'étude INWORKS publiés le 17 août 2023 sur le site web de la revue *British Medical Journal* présentent une mise à jour de l'analyse des associations entre la dose de rayonnements et la mortalité due aux cancers solides dans INWORKS, avec un suivi des travailleurs prolongé de 10 années (Richardson et al., *BMJ* 2023). Par rapport aux analyses antérieures, cette prolongation de la durée de suivi a permis de renforcer la capacité de l'étude à détecter des risques à des niveaux de doses faibles.

Les 309 932 travailleurs inclus dans l'étude INWORKS ont fait l'objet d'un suivi épidémiologique en moyenne pendant 35 ans sur la période 1944-2016. A la fin du suivi, ils sont âgés de 66 ans en moyenne. La dose moyenne reçue par les travailleurs est de 18 mGy cumulés sur la durée de l'activité professionnelle. Au total, 103 553 décès ont été enregistrés dans la cohorte, dont 28 089 par cancers solides.

Les résultats montrent que le risque de cancers solides augmente proportionnellement à la dose reçue, d'environ 5,2 % (intervalle de confiance IC à 90 % : 2,7 à 7,7 %) pour une augmentation de la dose cumulée absorbée au côlon de 100 milliGray¹. Ces résultats confortent ceux déjà obtenus en 2015 (4,7 % ; 90%-IC : 1,8 à 7,9 %) (Richardson et al., 2015), avec un gain de près de 20 % de la précision dans l'estimation du risque, comme en témoigne l'amplitude réduite de l'intervalle de confiance.

D'autres résultats d'INWORKS sur les autres causes de décès seront publiés prochainement.

Cette augmentation du risque de cancers solides proportionnellement à la dose reçue reste significative lorsque l'on restreint l'analyse à des doses cumulées faibles inférieures à 100 mGy.

Des analyses menées sur des intervalles de doses restreints suggèrent que la pente de la relation dose-risque pourrait être plus forte pour des doses inférieures à 100 mGy (i.e., la relation dose-risque pourrait être supra-linéaire), mais ces nouveaux résultats nécessitent d'être corroborés par l'analyse du risque à de faibles doses dans d'autres populations exposées dans des conditions comparables. Par exemple, cette tendance apparaît dans la cohorte américaine qui contribue à INWORKS (Kelly-Reif et al., *Int J Epidemiol* 2023), mais pas dans la cohorte française (Laurent et al., *Cancers* 2023).

Pour évaluer l'existence d'un biais potentiel dû à l'absence de données individuelles sur la consommation de tabac sur ces résultats, les cancers du poumon ont été exclus de l'analyse. Cette exclusion a eu très peu d'impact sur l'estimation du risque. Ce résultat permet de rejeter la possibilité d'un biais important dû au tabagisme.

¹ Le milliGray (mGy) est l'unité de la dose absorbée qui représente l'énergie déposée par les rayonnements ionisants par unité de masse, ici au côlon.

Quels sont les enseignements d'INWORKS ?

Intérêt des collaborations de recherche internationales

L'étude INWORKS est fondée sur la fusion de trois cohortes préexistantes. Cette collaboration internationale a permis de vérifier et consolider les résultats suggérés antérieurement par chacune de ces trois études. La combinaison des données de ces trois cohortes dans une même étude permet d'obtenir la puissance d'analyse nécessaire pour détecter des risques à des niveaux de doses faibles (pour détecter une augmentation faible de la fréquence des cancers, une taille de population très importante est indispensable). Cette base de données conjointe permet également d'analyser les hétérogénéités entre cohortes.

Effets des rayonnements aux faibles débits de dose

Le système actuel de radioprotection repose notamment sur une extrapolation des connaissances des risques radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont été exposés à des doses aiguës de rayonnements ionisants (délivrées en une seule fois avec un fort débit dose).

L'étude INWORKS fournit une estimation de la relation dose-risque de cancer solide pour des expositions cumulées dans le temps, avec des résultats cohérents avec ceux dérivés des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki. Ces résultats procurent donc un complément très important pour la consolidation des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection. En particulier, ils soutiennent la justification d'une protection radiologique des populations exposées aux faibles doses de rayonnements ionisants (travailleurs de l'industrie nucléaire, personnels médicaux, exposition médicale diagnostique...).

Effets des rayonnements aux faibles doses

Les résultats d'INWORKS montrent que la relation dose-risque pour les cancers solides persiste lorsque l'analyse est restreinte à des doses cumulées inférieures à 100 mGy. Ces sont cohérents avec l'hypothèse sous-jacente au système de radioprotection d'absence de seuil de dose. Sur la base des résultats d'INWORKS, un seuil de dose, s'il existait, ne pourrait être supérieur à quelques dizaines de mGy. Le corolaire de ce résultat est que, pour des doses faibles, l'augmentation du risque de cancer est faible.

Les analyses menées sur des intervalles de doses restreints suggèrent que la pente de la relation dose-risque pourrait être plus forte pour des doses inférieures à 100 mGy. Néanmoins, l'estimation de la pente de la relation dose-risque est encadrée par un intervalle de confiance large. Cela signifie que l'incertitude associée à la valeur de la pente est importante, et que ce résultat doit être considéré avec précaution. Ces résultats contribuent à la discussion de la validité de l'application d'un facteur de réduction du risque aux faibles doses et débits de dose, tel qu'intégré dans la construction du système de radioprotection actuel.

Quantification de l'impact des rayonnements aux faibles doses et débits de dose

A partir de la relation dose-risque estimée dans INWORKS, et sous l'hypothèse que cette relation est bien causale, on peut estimer par calcul la part du risque de décès par cancers solides attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants.

D'après ce calcul, parmi 1000 travailleurs ayant les caractéristiques moyennes des travailleurs de INWORKS (en termes de période d'activité, de dose cumulée, de sexe, d'âge et de durée de suivi), 334 décès sont attendus dont 91 par cancer, et parmi ces 91 décès par cancer, 1 serait attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants. La proportion de décès par cancers solides attribuable à l'exposition externe aux rayonnements au sein de la population d'INWORKS est ainsi de l'ordre de 1 %.

Référence de la publication

Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Low dose exposure to ionizing radiation and cancer: Updated findings from the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *British Med J.* 2023; 382:e074520. <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-074520>

Pour plus d'informations

Hamra GB, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan J, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. The International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Int J Epidemiol.* 2015 Jul 6. pii: dyv122. doi: 10.1093/ije/dyv122. <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2015/07/06/ije.dyv122>

Daniels RD, Bertke SJ, Richardson DB, Cardis E, Gillies M, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study (INWORKS). *Int J Cancer* 2017; 140:1260-1269. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30544>

Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Radiat Res.* 2017; 188(3):276-90. <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-188/issue-3/RR14608.1/Mortality-from-Circulatory-Diseases-and-other-Non-Cancer-Outcomes-among/10.1667/RR14608.1.short>

IRSN. La radioprotection des travailleurs. Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France : bilan 2022. Pôle Santé Environnement. [Rapport IRSN n°2023-00387](#). Fontenay-aux-Roses, 2023.

Kelly-Reif K, Bertke SJ, Daniels RD, Richardson DB, Schubauer-Berigan MK. Ionizing radiation and solid cancer mortality among US nuclear facility workers. *Int J Epidemiol.* 2023. <https://doi.org/10.1093/ije/dyad075>

Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated Mortality Analysis of SELTINE, the French Cohort of Nuclear Workers, 1968-2014. *Cancers* 2023; 15:79. <https://doi.org/10.3390/cancers15010079>

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GA, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2015 July; 2: e276-e281. www.thelancet.com/haematology [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0).

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Laurier D. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat Environ Biophys.* 2021; 60:23-39. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00411-020-00890-7>

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Risk of cancer from exposure to ionizing radiation: a retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *British Med J* 2015. <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h5359>

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Haylock R, Leuraud K, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Site specific cancers following exposure to ionizing radiation: a retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Epidemiol.* 2018; 29(1):31-40. https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2018/01000/Site_specific_Solid_Cancer_Mortality_After.5.aspx

Thierry-Chef I, Richardson DB, Daniels RD, M. Gillies M, Hamra GA, Haylock R, Kesminiene A, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, O'Hagan JA, Schubauer-Berigan MK, E. Cardis, on Behalf of the INWORKS Consortium. Dose estimation for a study of nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States of America: methods for the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Radiat Res.* 2015; 183(6):632-42. <http://www.rrjournal.org/doi/abs/10.1667/RR14006.1>