

ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES TRAVAILLEURS DE L'INDUSTRIE NUCLÉAIRE : INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS RÉCENTS

Klervi Leuraud, IRSN

GT CIPR, Fontenay aux Roses, 13 juin 2024

Etudes épidémiologiques sur les travailleurs de l'industrie nucléaire

[ETUDES RÉCENTES ET INFORMATIVES

- Etudes de cohortes
- avec une reconstitution dosimétrique individuelle
- avec un suivi suffisamment long : plusieurs dizaines d'années
- avec des relations dose-risque quantifiées
- publiées ≥ 2000

Etudes épidémiologiques sur les travailleurs de l'industrie nucléaire

[ETUDES RÉCENTES ET INFORMATIVES

Pays	Désignation	Période de suivi	# travailleurs	% hommes	Dose moyenne cumulée	Effets étudiés récemment
France	Seltine	1968-2014	80 348	86	16 mSv	mortalité / cancer et non-cancer
Russie	Mayak PA	1948-2018	22 377	75	450 mGy (foie, ♂)	mortalité et morbidité / appareil circulatoire, Parkinson
UK	NRRW	1955-2011	172 452	90	25 mSv	mortalité et morbidité / cancer et appareil circulatoire
USA	MPS	1945-2016	≈ 600 000	Variable selon les études	Variable selon les études	mortalité / cancer et non-cancer, Parkinson
FR+UK+USA	Inworks	1944-2016	309 932	87	18 mGy (colôn)	mortalité / cancer

Risque de cancer



OPEN ACCESS



Check for updates

Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study

David B Richardson,¹ Klervi Leuraud,² Dominique Laurier,² Michael Gillies,³ Richard Haylock,³ Kaitlin Kelly-Reif,⁴ Stephen Bertke,⁴ Robert D Daniels,⁴ Isabelle Thierry-Chef,⁵ Monika Moissonnier,⁶ Ausrele Kesminiene,⁶ Mary K Schubauer-Berigan⁶



Cohorte nationale

n = 60 697



UK NRRW

n = 147 872



USA cohorte conjointe

n = 101 363

Travailleurs employés au moins 1 an et ayant porté un dosimètre individuel dans le cadre de la surveillance réglementaire de l'exposition externe

- CEA civil
- Orano
- EDF

- UK Atomic Energy Authority
- British Nuclear Fuels plc
- British Energy Generation and Magnox Electric Ltd
- Atomic Weapons Establishment
- Ministry of Defence

- Hanford Site
- Idaho National Laboratory
- Oak Ridge National Laboratory
- Portsmouth Naval Shipyard
- Savannah River Site



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

309 932 travailleurs

INWORKS : risque de décès par cancer solide

Characteristics of the cohorts included in INWORKS: Nuclear Workers in France, the United Kingdom (UK), and the United States (US), 1944-2016

	France	UK	US	INWORKS
Calendar years of follow-up	1968-2014	1955-2012	1944-2016	1944-2016
Workers	60,697	147,872	101,363	309,932
Person-years (millions)	2.08	4.67	3.98	10.72
Men	1.80	4.27	3.17	9.24
Women	0.28	0.40	0.81	1.48
Deaths (all causes)	12,270	39,933	51,350	103,553
Solid cancer	4,446	11,574	12,069	28,089
Solid cancer other than lung	3,317	8,308	8,198	19,823
Chronic obstructive pulmonary disease	133	1,545	2,527	4,205
Average duration of follow-up (years)	34.2	31.6	39.3	34.6
Average age at end of follow-up (years)	64.8	62.5	71.4	65.9
Average cumulative dose (mGy)[†]	12.9	20.2	16.8	17.7
Average cumulative dose (mGy)^{†§}	17.8	22.8	20.1	20.9

[†] to colon. [§] among exposed workers only.

INWORKS : risque de décès par cancer solide

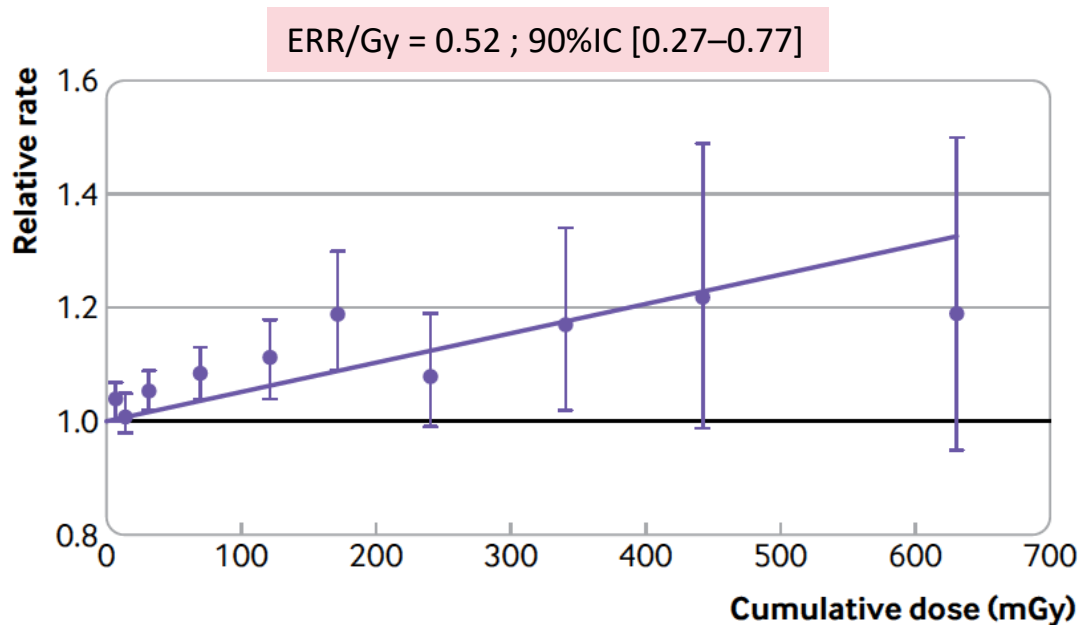
[EXCÈS DE RISQUE RELATIF (ERR)* PAR GY DE DOSE CUMULÉE AU CÔLON (DÉLAI DE LATENCE DE 10 ANS)

Cause de décès	Nb de décès	ERR par Gy (90%-IC)
Tous cancers	31 009	0.53 (0.30–0.77)
Cancers solides	28 089	0.52 (0.27–0.77)
Cancers solides sauf cancer du poumon	19 823	0.46 (0.18–0.76)

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

➔ Pas d'hétérogénéité entre pays ($p = 0.31$)

INWORKS : risque de décès par cancer solide



Modélisation de la relation dose-risque avec des modèles linéaire, linéaire-quadratique et linéaire-exponentiel et comparaison avec le modèle linéaire

➔ Indication d'une courbure vers le bas (modèle linéaire-exponentiel : $p = 0.08$)

INWORKS : risque de décès par cancer solide

[INTERVALLES DE DOSES RESTREINTS

Estimates of excess relative rate (ERR) per Gy for death due to solid cancer in INWORKS.

Restricted dose range	Deaths	ERR per Gy [†]	90% CI	LRT	p
No restriction	28,089	0.52	0.27, 0.77	13.28	<0.001
<400 mGy	27,960	0.63	0.34, 0.92	13.49	<0.001
<200 mGy	27,429	0.97	0.55, 1.39	15.69	<0.001
<100 mGy	26,283	1.12	0.45, 1.80	7.82	0.005
<50 mGy	24,518	1.38	0.20, 2.60	3.74	0.05
<20 mGy	21,293	1.30	-1.33, 4.06	0.66	0.42

10-y lag assumption. *P* is the p-value for the reported likelihood ratio test (LRT) statistic and is evaluated under a Chi-square distribution with 1 degree of freedom. [†]strata: country, age, sex, birth cohort, socioeconomic status, duration employed, neutron monitoring status.

INWORKS : risque de décès par cancer solide

[PERIODE D'EMBAUCHE RESTREINTE

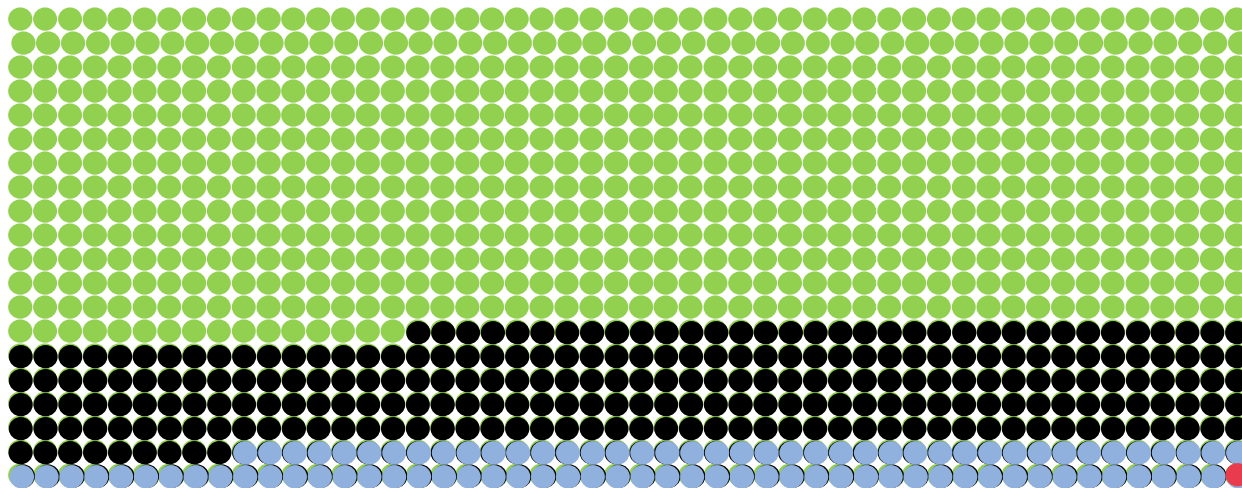
Estimates of excess relative rate (ERR) per Gy for death due to specific outcome categories in INWORKS.

Restricted by year of hire	Deaths	ERR per Gy [†]	90% CI	LRT	p
Hired 1958+ [238,639 workers; 7.87 million person-years]					
All cancer	16,361	1.12	0.68, 1.60	19.93	<0.001
Solid cancer	14,868	1.22	0.74, 1.72	20.84	<0.001
Solid cancer other than lung	10,692	1.20	0.65, 1.78	15.12	<0.001
Hired 1965+ [189,386 workers; 5.89 million person-years]					
All cancer	8,918	1.23	0.49, 2.04	8.14	0.004
Solid cancer	8,119	1.44	0.65, 2.32	9.79	0.002
Solid cancer other than lung	5,842	1.38	0.47, 2.39	6.78	0.009

10 year lag assumption. ^f Wald-type confidence interval. *p* is the *p*-value for the reported likelihood ratio test (LRT) statistic and is evaluated under a Chi-square distribution with 1 degree of freedom. [†]strata: country, age, sex, birth cohort, socioeconomic status, duration employed, neutron monitoring status.

Ordres de grandeurs des risques attribuables

Sur 1000 travailleurs



334 décès

dont 91 par cancers solides

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)

Discussion

- Relations dose-risque observées pour la mortalité par cancers solides associées à une exposition externe répétée aux rayonnements ionisants
- Relation stable (pas d'hétérogénéité entre pays, peu de variation aux analyses de sensibilité)
- Les risques attribuables dérivés sont faibles ($\approx 1\%$ de l'ensemble des cancers observés)
- Coefficient de risque compatible avec celui dérivé des survivants des bombardement de Hiroshima et Nagasaki
 - Inworks : $ERR/Gy = 0.52$ (90%CI: 0.27; 0.77)
 - LSS : $ERR/Gy = 0.37$ (90%CI: 0.17; 0.60) (hommes exposés entre 20 et 60 ans)
- Résultats compatibles avec l'une des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection actuel qui est l'extrapolation du modèle dérivé des survivants des bombardement de Hiroshima et Nagasaki vers des populations exposés de façon répétée à de faibles doses
- Résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'un facteur de réduction du risque aux faibles doses / débits de dose (DDREF)

NRRW : risque de survenue de cancer solide, 1955-2011

- 175 452 individus, n=18 310 cas
- $ERR/Sv = 0.20$ (95% CI: -0.001; 0.43),
- Meilleur ajustement avec un modèle linéaire-exponentiel
- Plus d'écart à la linéarité pour les doses 0-400 mSv ou 0-200 mSv
- Parmi les travailleurs uniquement exposés en externe :
 - $ERR/Sv=0.52$ (95%CI: 0.11; 0.96), n=13 199

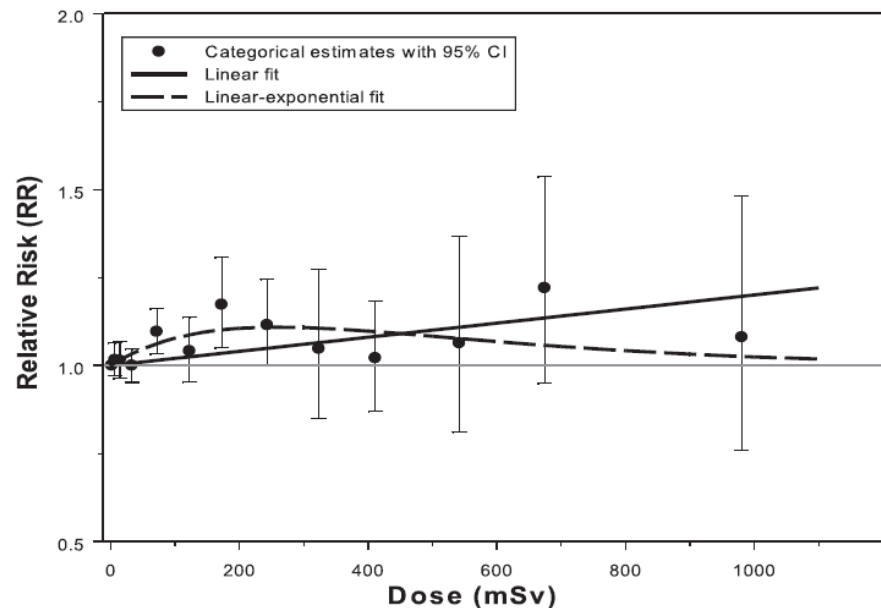
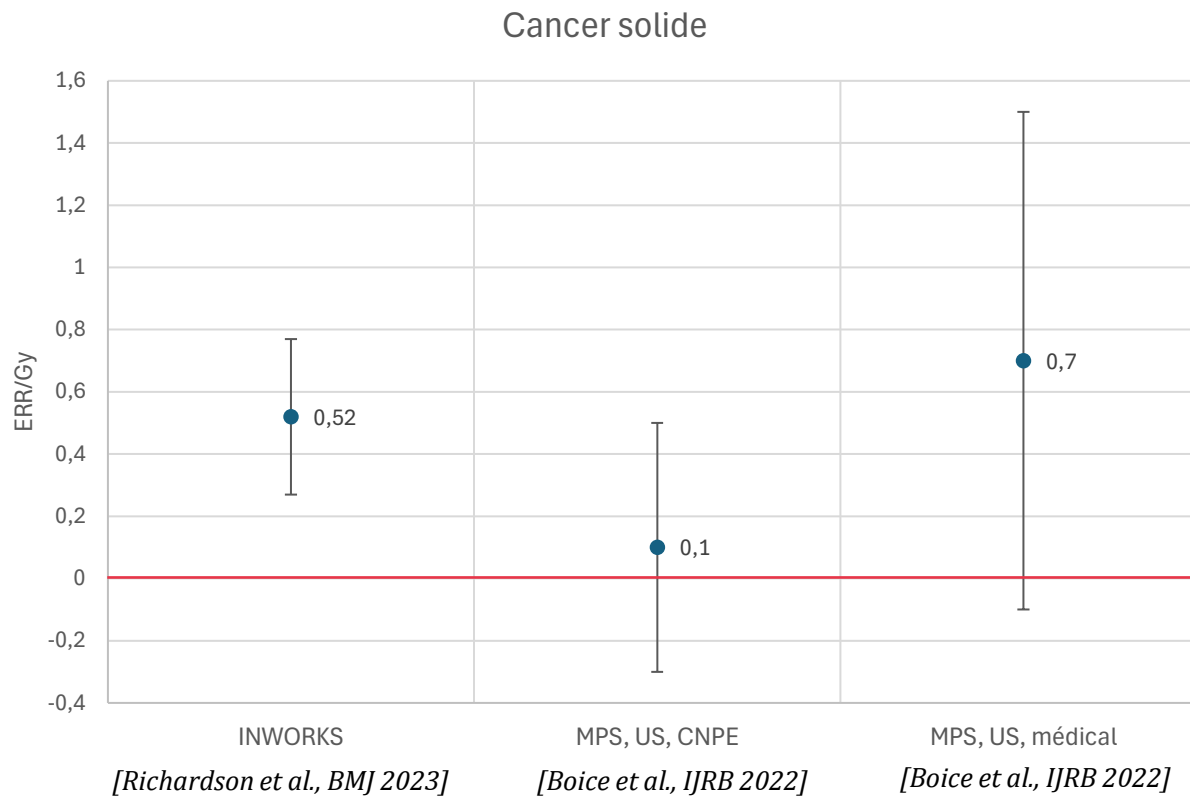


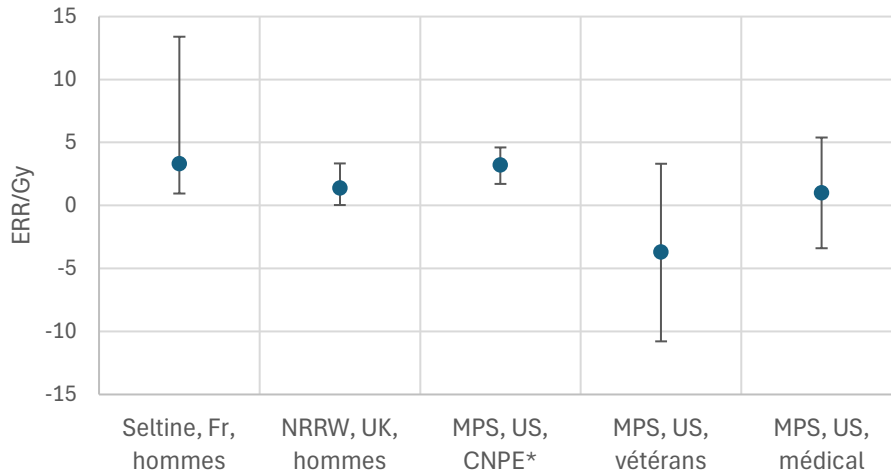
FIG. 2. Dose-response functions for all solid cancers combined having adjusted for background non-radiation factors. The grey horizontal solid line represents a RR of 1. Covers all exposures, the category-specific estimates with 95% confidence intervals (CI) and the risk estimates based on linear and LE non-linear models. (Lagged by 10 years.)

Comparaison avec les études récentes de la US Million Person Study (MPS)



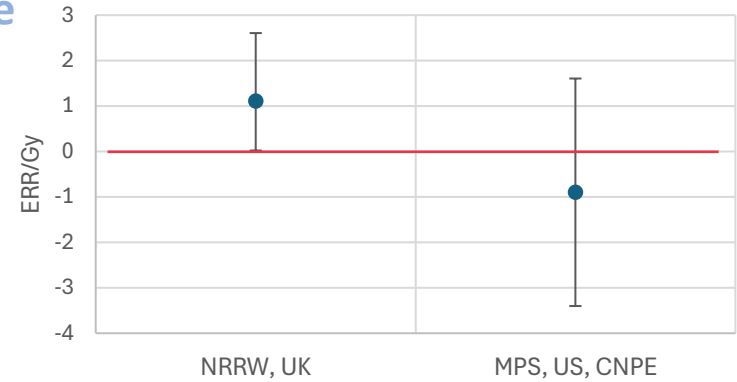
Risque de leucémie, lymphome et myélome multiple

Leucémie non lymphoïde chronique

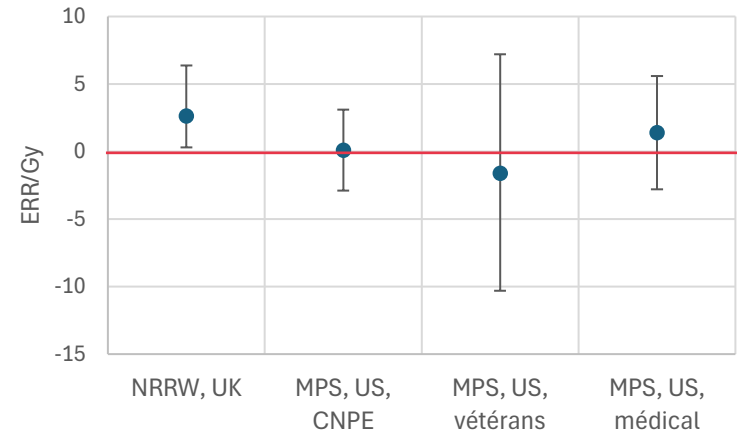


* ERR/Gy ajusté sur la durée de surveillance radiologique

Lymphome non hodgkinien



Myélome multiple



Risque de cancer dans les études travailleurs

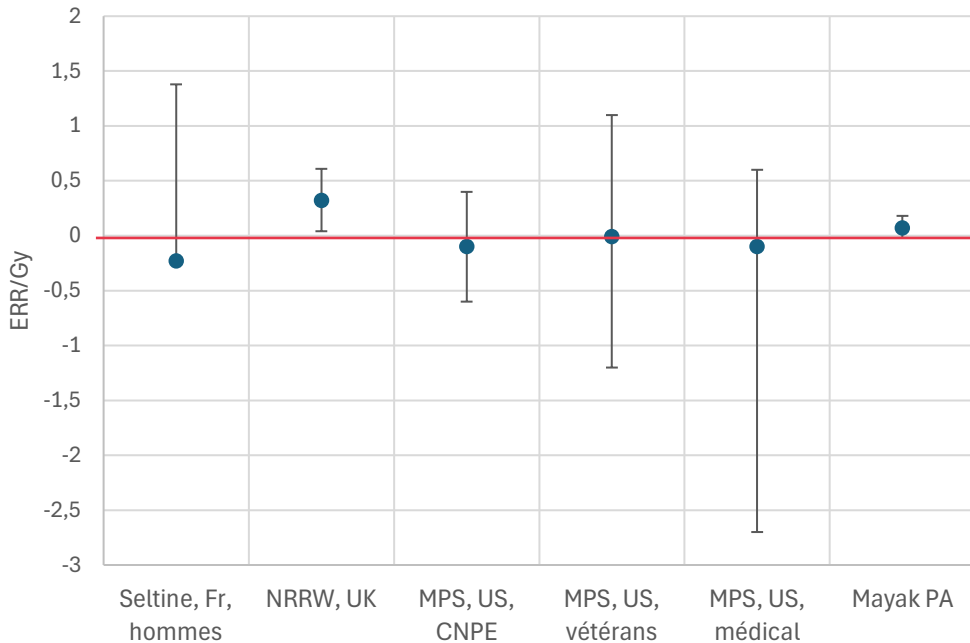
[SYNTHÈSE

- Des estimations de risque plus précises mais de nouvelles questions soulevées, notamment sur la forme de la relation dose-risque aux faibles doses
 - amélioration de la mesure de l'exposition : moins d'erreurs de mesure pour les travailleurs embauchés plus récemment ?
 - débits de dose différents dans les années les plus anciennes ?
 - conditions de travail différentes ?
- Pour les cancers solides, des écarts dans les coefficients estimés entre les différentes études mais des risques statistiquement compatibles
- Pour les leucémies, des niveaux d'exposition particulièrement bas (ex : dose cumulée à la moelle osseuse de 6 mGy dans l'étude des vétérans de la MPS) peuvent contribuer à expliquer les différences observées entre les études

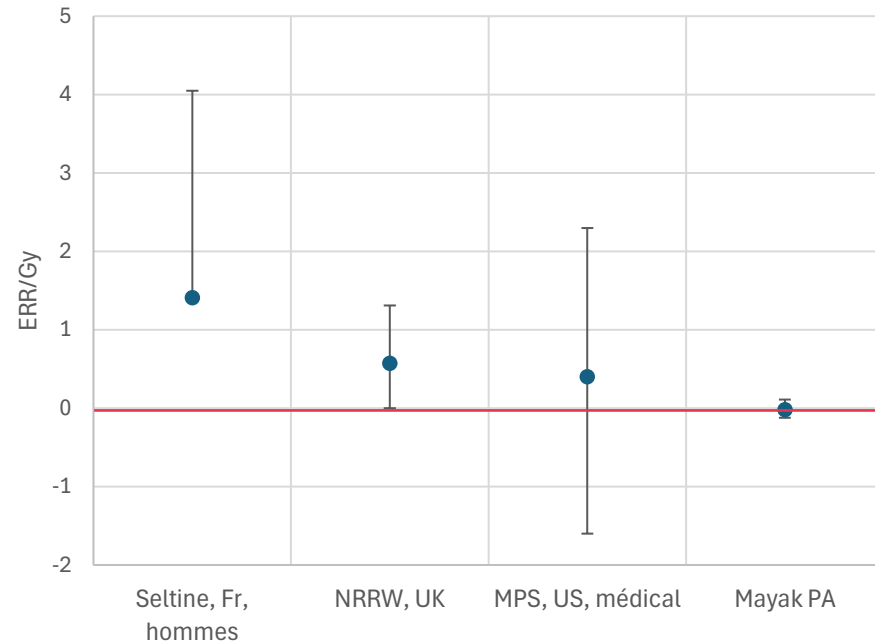
Risque de maladies non cancéreuses

Risque de maladies circulatoires

Cardiopathies ischémiques



Maladies cérébrovasculaires



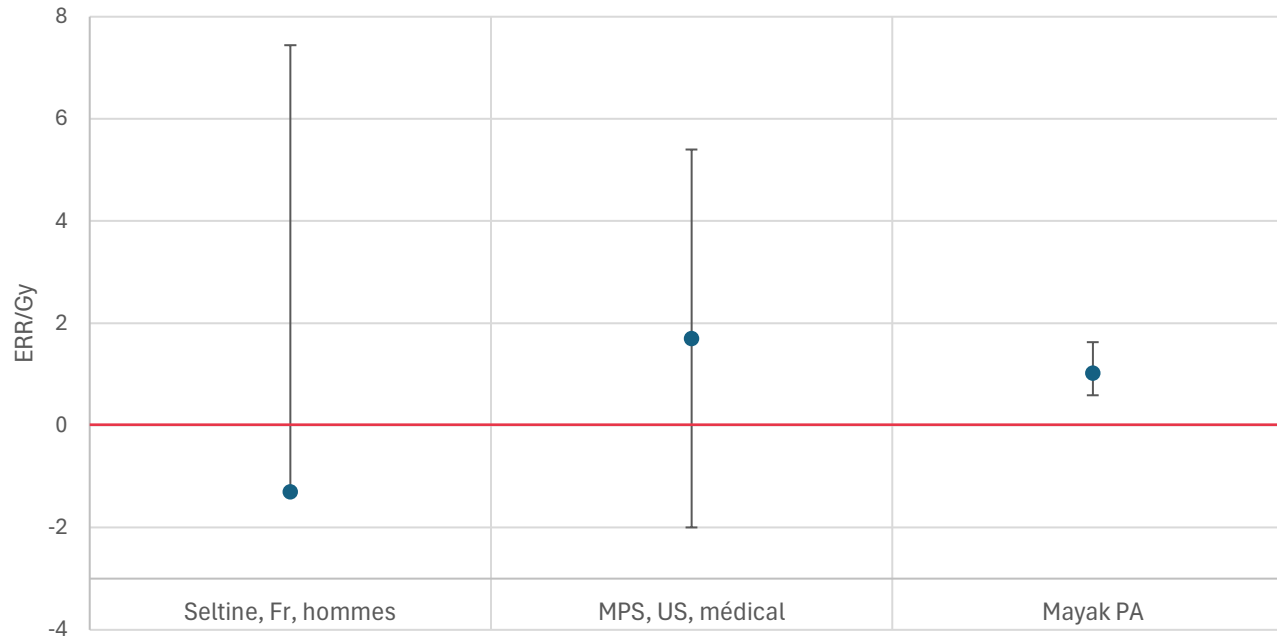
Risque de maladie de Parkinson

Systematic Review

Risk of Developing Non-Cancerous Central Nervous System Diseases Due to Ionizing Radiation Exposure during Adulthood: Systematic Review and Meta-Analyses

Julie Lopes ^{1,*}, Klervi Leuraud ¹, Dmitry Klokov ², Christelle Durand ², Marie-Odile Bernier ¹ and Clémence Baudin ¹

Maladie de Parkinson



Conclusion

Apport des études épidémiologiques sur les travailleurs

- Au cours de la dernière décennie, fort renforcement de la preuve de l'existence d'un risque de cancer lié à l'exposition à de faibles doses à partir des études épidémiologiques
- La prolongation du suivi de ces études est indispensable pour informer sur les risques à long terme
 - maladies qui surviennent plus souvent au-delà de 60 ans
 - questionnements récurrents sur les maladies neuro-dégénératives et les démences
- De nombreuses questions en suspens ou qui émergent des études récentes
 - quantification du risque aux faibles doses
 - quantification du risque par localisation cancéreuse
 - amélioration de la prise en compte de la contamination interne (doses)
- Ces résultats sont utiles pour alimenter la réflexion sur l'évolution du système de radioprotection

INWORKS : risque de décès par cancer solide

Estimates of excess relative rate (ERR) per Gy for death due to solid cancer within strata of **neutron monitoring status**. 10-year lag assumption.

Neutron monitoring status	Deaths	ERR per Gy [†]	90% CI
No positive recorded neutron dose	24,213	0.55	0.23, 0.90
Positive recorded neutron dose not exceeding 10% of the total equivalent dose for external radiation	2,468	0.49	0.12, 0.93
Recorded neutron dose exceeding 10% of the total equivalent dose for external radiation	1,408	0.36	-0.51, 1.43

[†]strata: country, age, sex, birth cohort, socioeconomic status, duration employed, neutron monitoring status.

Estimates of excess relative rate (ERR) per Gy for death due to solid cancer within strata of **internal monitoring status**. 10-year lag assumption.

Internal monitoring status	Deaths	ERR per Gy [†]	90% CI
Not flagged for incorporated radionuclides or internal monitoring	23,410	0.82	0.46, 1.22
Flagged for incorporated radionuclides or internal monitoring	4,679	0.21	-0.11, 0.56

[†]strata: country, age, sex, birth cohort, socioeconomic status, duration employed, neutron monitoring status.

Risque de cancer du poumon

Seltine : $n=1352$, $ERR/Gy=1.09$, $95\%CI: -0.83; 3.39$, $p=0.29$

NRRW : $n=3275$, $ERR/Gy= 0.16$, $95\%CI: -0.27; 0.70$, $p>0.5$

- restriction à 0–400 mSv : $ERR/Sv=1.01$, $95\%CI: 0.23; 1.91$, $P=0.01$

- restriction à 0–200 mSv : $ERR/Sv=1.51$, $95\% CI: 0.26; 2.91$, $P=0.016$

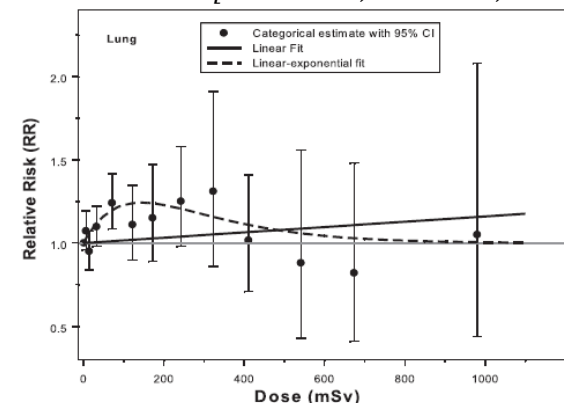


Table 5. Lung cancer risk among MPS cohorts (Boice, Ellis et al. 2019).

Cohort	Reference	Number of workers	ERR at 100 mGy ^a (95% CI)
Nuclear power plant (NPP)	Boice, Cohen, Mumma, Hagemeyer et al. (2021)	135,193	-0.04 (-0.11, 0.02)
Industrial radiographers (IR)	Boice, Ellis et al. (2019)	123,556	0.13 (0.02, 0.23)
Medical radiation workers (MW)	Boice, Cohen, Mumma, Howard et al. (2021)	109,019	0.15 (0.02, 0.27)
NPP + IR + MW		367,722 ^b	0.02 (-0.03, 0.07)
Atomic veterans	Boice et al. (2020)	114,270	0.04 (-0.11, 0.19)
Mound	Boice et al. (2014)	4,954	0.00 (-0.03, 0.04) ^c
Mallinckrodt	Golden et al. (2019)	2,514	-0.06 (-0.18, 0.06)
Rocketdyne	Boice et al. (2011)	5,801	-0.02 (-0.18, 0.17) ^c
Los Alamos National Laboratory	Boice et al. (2021a)	26,328	0.01 (-0.15, 0.17)
Tennessee Eastman Corporation	Boice et al. (2021b)	26,650	-0.08 (-0.17, 0.02) ^c
Rocky Flats	Preliminary	9,535	0.01 (-0.10, 0.11)

^aDoses are at 100 mGy for Mallinckrodt, Los Alamos National Laboratory, Tennessee Eastman Corporation and Rocky Flats where a dose weighting factor of 1 was used for uranium and plutonium dose

^b46 workers were in two cohorts and are counted only once in this pooled analysis.

^cTaken as the Hazards Ratio minus 1 at 100 mSv, a dose weighting factor was not applied
ERR denotes Excess Relative Rate

[Boice et al, IJRB, 2022]

Risque de leucémie, lymphome et myélome multiple

Maladie	Etude	Mortalité / Incidence	Cumulative dose (mSv)	# cas	ERR/Gy	95% IC	p-value
Leucémie non lymphoïde chronique	Seltine, Fr, hommes	M	18	157	3.31	(0.94; 13.38)	0.003
	NRRW, UK, hommes	I	25	380	1.38 ^a	(0.04; 3.34) ^b	0.044
	MPS, US, CNPE	M	53	311	3.2 ^c	(1.7;4.6) ^b	<0.001
	MPS, US, vétérans	M	6 ^d	710	-3.7	(-10.8; 3.3)	
	MPS, US, médical	M	63	139	1.0	(-3.4;5.4)	0.64
Lymphome non hodgkinien	NRRW, UK	I	25	711	1.11	(0.02; 2.60) ^b	0.045
	MPS, US, CNPE	M	53	319	-0.9	(-3.4; 1.6)	
Myélome multiple	NRRW, UK	I	25	279	2.63	(0.30; 6.37) ^b	0.02
	sans les travailleurs surveillés pour la contamination interne				0.38	-2.65; 5.34	>0.5
	MPS, US, CNPE	M	53	170	0.1	(-2.9; 3.1)	
	MPS, US, vétérans	M	6 ^d	350	-1.6	(-10.3, 7.2)	
	MPS, US, médical	M	63	103	1.4	(-2.8; 5.6)	

ERR : excès de risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; ^a par Sievert ; ^b 90%CI ; ^c ajusté sur la durée d'emploi ; ^d en mGy ;

Risque de lymphome et myélome multiple

[DANS LA NRRW, UK

					Among workers not monitored for potential exposure to internal emitters		
	Observed cases	ERR/Gy	95% CI	p-value	ERR/Gy	95% CI	p-value
Lymphome non hodgkinien	711	1.11	0.02; 2.60	0.045	0.19	-1.55; 2.58,	>0.5
Maladie de Hodgkin	113	-0.57	<-1.78; 4.36	>0.5			
Myélome multiple	279	2.63	0.30; 6.37	0.02	0.38	-2.65; 5.34	>0.5

- Une association statistiquement significative a été trouvée entre la dose de radiation et l'incidence des LNH et des MM.
- Les associations rapportées sont basées sur une très petite proportion de travailleurs exposés, en particulier parmi les travailleurs ayant reçu des doses cumulées supérieures à 0,5 Sv et doivent donc être considérées avec prudence.