

Publication de nouveaux résultats de l'étude épidémiologique INWORKS sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire exposés de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants

Qu'est-ce que l'étude INWORKS ?

INWORKS est une étude épidémiologique de risque de mortalité chez les travailleurs de l'industrie nucléaire. L'étude 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 plus de 300 000 travailleurs, hommes et femmes employés à partir du milieu des années 1940.

La cohorte française incluse dans l'étude INWORKS regroupe des travailleurs d'AREVA NC, du CEA et d'EDF. Cette cohorte de plus de 59 000 individus a fait l'objet d'une analyse en 2013 (Metz et al., Occup Environ Med 2013).

Qui a réalisé l'étude INWORKS ?

L'étude INWORKS est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, www.iarc.fr). 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 le Public Health England's Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards (PHE-CRCE, www.gov.uk/government/organisations/public-health-england). L'Université de Caroline du Nord (UNC, www.unc.edu/) et le Center for Research in Environmental Epidemiology (CREAL, www.creal.cat/en_index.html) participent également au consortium. Les analyses ont été réalisées par l'ensemble des partenaires.

L'obtention de ces résultats n'aurait pas été possible sans un travail de constitution des cohortes réalisé depuis plus de 25 ans et la collaboration des exploitants nucléaires. La prolongation du suivi de ces cohortes permettra d'améliorer encore la quantification des risques radio-induits aux faibles doses dans le futur.

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 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 de dose), comme l'ont été les survivants des bombardements, pour assurer la protection de populations exposées de façon chronique à de faibles doses et faibles débits de dose d'exposition externe comme le sont certains travailleurs du nucléaire.

INWORKS est l'étude épidémiologique la plus importante jamais réalisée visant à quantifier les risques sanitaires potentiellement associés à une exposition externe chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants. La robustesse de cette étude résulte du protocole mis en place, qui repose sur la combinaison des cohortes de travailleurs les plus importantes au monde, la durée du suivi, la standardisation des critères d'inclusion pour les trois cohortes, 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).

Que montre l'étude INWORKS ?

Une première publication scientifique publiée en juin 2015 dans la revue « *The Lancet Haematology* » a présenté les résultats de l'étude sur le risque de leucémie associé à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants (Leuraud et al., *Lancet Haematol* 2015).

Les résultats de l'étude INWORKS publiés le 21 octobre 2015 sur le site web de la revue « *British Medical Journal* » concernent le risque de décès par cancer autre que leucémie ([Richardon et al., BMJ 2015](#)).

Les 308 297 travailleurs inclus dans l'étude INWORKS ont fait l'objet d'un suivi épidémiologique en moyenne pendant 27 ans. La dose moyenne reçue par les travailleurs est de 25 milliSieverts (mSv¹) cumulés sur la durée de l'activité professionnelle, dont la moyenne est de 15 ans. La dose annuelle moyenne liée à leur exposition professionnelle est inférieure à 2 mSv. Plus de 94 % des individus de cette cohorte ont cumulé moins de 100 mSv. Parmi les 6 % d'individus dont la dose cumulée a dépassé 100 mSv, 75 % ont été embauchés avant les années 1970 et leur dose cumulée moyenne est de 223 mSv.

Au total, plus de 66 600 décès ont été enregistrés dans la cohorte, dont 19 064 par cancer autre que leucémie.

A partir de la relation dose-risque estimée, en analysant à l'intérieur de cette cohorte les taux de décès par cancer hors leucémies en fonction de l'âge et de la dose cumulée, et sous l'hypothèse que cette relation est causale, il apparaît que la proportion de décès attribuable à l'exposition externe aux rayonnements au sein de la population d'INWORKS est de l'ordre de 1% de l'ensemble des 19,064 décès par cancer hors leucémie observés.

Les résultats de l'analyse montrent en outre que le risque de cancer autre que leucémie augmente d'environ 4% pour une augmentation de la dose externe cumulée de 100 mSv. Cette augmentation n'est observable dans l'analyse statistique que pour une exposition cumulée au-delà de quelques dizaines de mSv, notamment en raison du fait que cette exposition professionnelle étudiée vient s'ajouter aux expositions naturelle et médicale auxquelles sont soumis par ailleurs ces travailleurs. Les expositions naturelle et médicale ne sont pas quantifiées dans cette étude mais elles sont d'un ordre de grandeur comparable aux expositions professionnelles. L'exposition moyenne naturelle (cosmique, tellurique, inhalation radon et ingestion) et médicale est en effet de l'ordre de 3 mSv pour les trois pays concernés, et peut connaître des variations individuelles significatives.

¹ Le milliSievert (mSv) est l'unité d'exposition aux rayonnements ionisants utilisée en radioprotection. Pour comparaison, l'exposition moyenne de la population française pour l'année 2005 du fait de l'ensemble des sources de rayonnement est estimée à 3,3 mSv.

La relation observée est stable (peu d'hétérogénéité entre pays, variations de faible ampleur dans les analyses de sensibilité). Pour évaluer l'existence d'un biais potentiel dû au tabac sur ces résultats, les cancers du poumon ont été exclus de l'analyse ; cette exclusion a eu peu d'impact sur l'estimation du risque. Ce résultat n'aurait pas été observé en présence d'un biais important dû au tabagisme.

Quels sont les enseignements d'INWORKS ?

L'étude INWORKS est fondée sur la fusion de trois études préexistantes. Cette collaboration internationale a permis de vérifier et consolider les résultats suggérés antérieurement par chacune de ces trois études.

L'étude INWORKS montre que, sur l'ensemble de la population d'INWORKS, la relation dose-réponse pour les cancers hors leucémies est statistiquement significative pour une exposition externe aux rayonnements ionisants étalée dans le temps (autrement dit chronique). Aux très faibles doses, c'est-à-dire en dessous de quelques dizaines de mSv, l'incertitude statistique devient importante, et la relation dose-réponse n'est plus statistiquement significative.

L'association dose-risque observée dans l'étude INWORKS est cohérente avec celles observées dans d'autres études, en particulier chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki.

Ces résultats sont 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 aux populations exposées de façon répétée à de faibles doses.

Ces résultats 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...).

Quel éclairage sur le risque permet d'apporter une étude épidémiologique ?

Une étude épidémiologique est l'approche scientifique la plus directe pour éclairer la relation entre l'exposition à un ou plusieurs facteurs (polluants, facteurs de stress de toutes natures) - à partir du moment où il est possible de les quantifier - et différents types d'effets sur la santé (maladie, décès). La capacité d'analyse d'une telle étude découle directement de sa puissance (nombre de personnes suivies, durée du suivi) et de la précision avec laquelle sont enregistrés les différents paramètres, et notamment la quantification des facteurs d'exposition, au regard du risque étudié. Comme toute étude épidémiologique, l'étude INWORKS présente des limites, parmi lesquelles on peut citer l'utilisation de données de mortalité (en l'absence de données de morbidité), la non prise en compte des autres expositions professionnelles (les données disponibles ne permettant pas de les quantifier individuellement) et l'absence d'information sur les autres facteurs de risque de cancer.

L'épidémiologie est une composante des moyens mis en œuvre par l'IRSN pour améliorer la connaissance des effets sanitaires résultant d'une exposition à des rayonnements ionisants, en complément des recherches en dosimétrie, en radiobiologie, en radiotoxicologie et en radiopathologie.

Les doses liées à l'ensemble des expositions présentées dans cette étude sont qualifiées de « faibles doses ». Une des priorités dans le domaine de la recherche pour la radioprotection, tant au niveau national qu'international, est d'améliorer les estimations des risques associés à ces niveaux d'exposition,

que celle-ci soit d'origine professionnelle, due à la radioactivité naturelle ou consécutive par exemple à la réalisation d'une activité d'imagerie médicale à visée diagnostique.

L'IRSN conduit depuis plusieurs années, notamment en lien avec l'agenda stratégique de la plateforme européenne MELODI, des recherches afin de déterminer les effets de ces expositions à faibles doses en termes de développement de pathologies cancéreuses et non cancéreuses. Plusieurs études épidémiologiques sont ainsi conduites pour estimer le risque de développer un cancer ou une pathologie non cancéreuse associés à une exposition de l'homme aux rayonnements ionisants à faibles doses, dans le cadre d'expositions tant professionnelles, environnementales ou d'origine médicale. Des études expérimentales de radiobiologie sont par ailleurs menées, pour comprendre les effets et les mécanismes associés à une exposition chronique à faible dose due à un environnement contaminé (irradiation externe et contamination interne par l'eau de boisson).

Pour les travailleurs exposés, les différents volets de la prévention du risque comportent, outre l'observation des principes généraux de radioprotection (justification, optimisation et limitation), un volet de surveillance médicale, un suivi/enregistrement individuel de l'exposition (externe) aux rayonnements ionisants. Ceci facilite la constitution de cohortes riches en informations, et permettant de plus un suivi sur de longues durées.

Référence de la publication

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>

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>

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).

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>

Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Hubert D, Richardson DB, Laurier D. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med*. 2013; 70: 630-638. <http://oem.bmj.com/content/70/9/630.abstract>.