

UNIVERSITE PARIS-SUD 11

ÉCOLE DOCTORALE : Santé publique Paris 11 et Paris 5

Epidémiologie et intervention en santé publique

THÈSE DE DOCTORAT
soutenue le 19 septembre 2011

par

Camille Metz-Flamant

**EFFETS SANITAIRES DES FAIBLES DOSES A FAIBLES DEBITS
DE DOSE : MODELISATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE
DANS UNE COHORTE DE TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE**

Directeur de thèse : Dominique Laurier

Composition du jury :

<i>Président du jury :</i>	Jean Bouyer	Directeur de l'école doctorale de santé publique
<i>Rapporteurs :</i>	David Richardson	Maître de conférence, Université de Caroline du Nord
	Marc Colonna	Responsable du registre de l'Isère
<i>Examineurs :</i>	Denis Hémon	Directeur de recherche, Université paris 11
	Dominique Choudat	PU-PH, Hôpital Cochin

Thèse réalisée au sein du laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de
Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier très chaleureusement mon directeur de thèse, Dominique Laurier, de m'avoir permis d'effectuer ce travail de recherche en plus de ma fonction au sein du laboratoire. Je lui suis extrêmement reconnaissante du soutien et de la confiance qu'il m'a accordés durant ces trois années et d'avoir assuré aussi bien son double rôle de directeur de thèse et de chef de laboratoire. Un grand merci pour la qualité de ses commentaires, pour ses critiques toujours constructives et pour sa disponibilité.

Je suis particulièrement reconnaissante à Marc Colonna et David Richardson d'avoir bien voulu être rapporteurs de ma thèse. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Jean Bouyer de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et à Dominique Choudat et Denis Hémon d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Je remercie également mes responsables hiérarchiques de la confiance qu'ils m'ont accordée en acceptant que je réalise cette thèse, en particulier Philippe Voisin et Patrick Laloi du Service de radiobiologie et d'épidémiologie et Patrick Gourmelon et Jocelyne Aigueperse de la Direction de la radioprotection de l'homme de l'IRSN. Merci à Margot Tirmarche de m'avoir accueillie au laboratoire d'épidémiologie durant mes premières années de travail.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à l'étude épidémiologique sur laquelle porte cette thèse. Un grand merci à Sylvaine Caër-Lorho et Eric Samson qui sont impliqués depuis des années dans la construction des bases de données de cette étude pour la qualité de leur travail. Je tiens à remercier particulièrement Isabelle Thierry-Chef qui travaille au Centre International de Recherche sur le Cancer et François Trompier de l'IRSN pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans l'interprétation des données de dosimétrie et pour l'ensemble des documents qu'ils m'ont fournis. Je tiens également à remercier François PIC conseil médical du CEA, Alain Acker coordinateur médical d'AREVA, Philippe Casanova responsable de la médecine du travail d'AREVA du site de la Hague et Bernard Auriol d'AREVA du site de Pierrelatte pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans cette étude.

Merci aux relectrices attentives de ce manuscrit (Marie-Odile Bernier, Klervi Leuraud, Estelle Rage et Christine Flamant).

Merci à tous mes collègues qui font ou ont fait partie du laboratoire d'épidémiologie et avec qui j'ai passé d'excellents moments. Un grand merci à Klervi Leuraud et à Marie-Odile Bernier pour leur soutien quotidien et pour tous ces moments passés ensemble. Je leur sais gré du temps qu'elles m'ont accordé pour discuter de mes travaux de recherches et pour leurs commentaires qui m'ont beaucoup aidés à avancer. Un grand merci à Sylvaine Caër-Lorho et Eric Samson d'avoir supporté mes va-et-vient dans leurs bureaux pour poser des questions sur les données et d'avoir toujours été disponibles quand j'en ai eu besoin. Merci à Irina Guseva Canu et Olivier Laurent pour leur collaboration au sein du laboratoire dans les études chez les travailleurs du nucléaire. Une dédicace particulière pour l'ancienne équipe du laboratoire d'épidémiologie, Agnès Rogel, Blandine Vacquier, Jean-Christophe Amabile et Olivier Catelinois ainsi qu'à Caroline Ringear et Olivier Couason

avec qui j'ai passé de très bons moments. Merci également à Rodrigue Allodji, Hélène Baysson, Sophie Jacob, Estelle Rage et tous les autres membres de l'équipe pour leur soutien, leur bonne humeur et leur aide.

Ces remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à mes amis et à ma famille sans qui ce travail n'aurait jamais abouti. Tout d'abord, je souhaite remercier mes parents qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de ces années. Merci d'avoir joué leur rôle de grands parents, à merveille comme toujours, mais de façon intensive pendant la dernière ligne droite de la thèse. Je remercie par la même occasion mes grands-parents et mon frère Yves. Un grand merci à Gaëlle et Marion pour leur écoute et pour leur soutien durant les moments difficiles. Gaëlle, merci de m'avoir laissé exploiter tes talents de graphiste pour améliorer les schémas de ce manuscrit de. Merci à toutes mes amies pour leur soutien de tous les jours et pour leur aide dans les moments de doute.

Comment finir sans remercier mon mari d'avoir toujours été présent auprès de moi, sans jamais se lasser de ma mauvaise humeur ou de mon état de fatigue. Merci pour sa patience et son soutien quotidien sans lesquels je n'aurais pas eu la force de mener à terme ce travail. Merci à mes deux petits amours, Louisa et Adam, pour leur bonne humeur, leur affection et d'avoir, si petits, été si compréhensifs envers leur maman qui leur a accordé moins de temps pour travailler sur sa thèse.

Et un grand merci aussi à tous ceux que j'ai pu oublier.

Résumé

L'objectif de cette thèse est de contribuer à l'amélioration des connaissances des effets sanitaires des expositions chroniques externes à de faibles doses de rayonnements ionisants. Ce travail s'appuie sur la cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC après prolongation du suivi jusqu'en 2004. Les étapes spécifiques de la thèse étaient (1) réaliser un bilan des études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire, (2) finaliser la base de données et effectuer une analyse descriptive de la cohorte, (3) quantifier l'association dose-réponse par différentes méthodes statistiques et (4) modéliser la relation exposition-temps-risque pour les leucémies.

La cohorte inclut tous les travailleurs employés plus d'un an entre 1950 et 1994 dans le groupe CEA-AREVA NC et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants. Le statut vital, les causes de décès, l'historique de carrière et la dose externe annuelle ont été reconstitués pour chaque travailleur. Le « rapport de mortalité standardisé » a été calculé en utilisant comme référence les taux nationaux de décès. L'analyse de la relation dose-réponse a été réalisée avec un modèle en Excès de Risque Relatif, en régression de Poisson et modèle de Cox. L'analyse des facteurs modifiants a été effectuée par ajout d'un terme d'interaction dans le modèle et par la méthode des fenêtres d'exposition.

La cohorte est composée de 36 769 travailleurs suivis en moyenne jusqu'à l'âge de 60 ans. Entre 1968 et 2004, 5 543 décès ont été observés, dont 2 213 décès par cancer, 62 par leucémie et 1 314 par pathologie cardiovasculaire. La dose moyenne externe cumulée chez les travailleurs exposés (57 % de la cohorte) est de 21,7 milliSieverts (mSv). Un fort Healthy Worker Effect est observé dans la cohorte. Des excès significatifs de cancers de la plèvre et du mélanome ont été observés mais sans relation avec la dose. Pour les décès par cancers solides, cancer du poumon et maladies cardiovasculaires, aucune association significative n'a été observée avec la dose. Une relation dose-réponse significative a été mise en évidence pour le risque de décès par leucémie, plus importante pour les doses reçues dans les 15 ans suivant l'exposition et pour des débits de dose annuels de plus de 10 mSv/an.

Ce travail de thèse contribue à l'évaluation des risques associés à des expositions chroniques externes aux rayonnements ionisants. Notre étude retrouve principalement l'existence d'un risque de leucémies associé à dose cumulée et a permis une première analyse des facteurs modifiant la relation dose-réponse. La prolongation du suivi a permis d'améliorer la précision des estimations de risque. Combinée à d'autres cohortes de travailleurs du nucléaire, cette étude permettra de quantifier plus précisément les risques associés à de faibles doses chroniques, afin de valider les hypothèses actuelles du système de radioprotection.

Abstract

The aim of this thesis is to contribute to a better understanding of the health effects of chronic external low doses of ionising radiation. This work is based on the French cohort of CEA-AREVA NC nuclear workers. The main stages of this thesis were (1) conducting a review of epidemiological studies on nuclear workers, (2) completing the database and performing a descriptive analysis of the cohort, (3) quantifying risk by different statistical methods and (4) modelling the exposure-time-risk relationship.

The cohort includes monitored workers employed more than one year between 1950 and 1994 at CEA or AREVA NC companies. Individual annual external exposure, history of work, vital status and causes of death were reconstructed for each worker. Standardized mortality ratios using French national mortality rates as external reference were computed. Exposure-risk analysis was conducted in the cohort using the linear excess relative risk model, based on both Poisson regression and Cox model. Time dependent modifying factors were investigated by adding an interaction term in the model or by using exposure time windows.

The cohort includes 36,769 workers, followed-up until age 60 in average. During the 1968-2004 period, 5,443 deaths, 2,213 cancers, 62 leukaemia and 1,314 cardiovascular diseases were recorded. Among the 57% exposed workers, the mean cumulative dose was 21.5 millisieverts (mSv). A strong Healthy Worker Effect is observed in the cohort. Significant elevated risks of pleura cancer and melanoma deaths were observed in the cohort but not associated with dose. No significant association was observed with solid cancers, lung cancer and cardiovascular diseases. A significant dose-response relationship was observed for leukaemia excluding chronic lymphatic leukaemia, mainly for doses received less than 15 years before and for yearly dose rates higher than 10 mSv.

This PhD work contributes to the evaluation of risks associated to chronic external radiation exposure. Our study finds a risk of leukaemia associated with chronic external exposure and allows taking into account modifying factors of this relation. Additional follow-up allows to improve the precision of the estimated dose-response relationship. A combined analysis including the present cohort and other nuclear cohorts could quantify more precisely the risks associated with low doses at low dose rates, in order to validate current underlying hypotheses of the radiation protection system.

Articles scientifiques issus du travail de thèse

Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F, Tirmarche M, Laurier D, Bernier M-O. Irradiations à faibles doses et risque de pathologie cardiovasculaire : revue des études épidémiologiques. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2009 ; 57(5):347-59.

Metz-Flamant C, Guseva Canu I, Laurier D. Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear industry workers. J. Radiol. Prot. 31 (2011) 9-23.

Metz-Flamant C, Rogel A, Caër S, Samson E, Laurier D, Acker A, Tirmarche M. Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company. Archives of Environmental and Occupational Health 2009 ;64(4):242-50.

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Solid-cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. Rad Res. 2011 Apr 8. [Epub ahead of print].

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Leukaemia risk associated to chronic external radiation exposure in the French cohort of atomic energy commission and nuclear fuel company. (en préparation)

Articles scientifiques en lien avec le travail de thèse

Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D. Relationship between Occupational Exposure to Ionizing Radiation and Mortality at the French Electricity Company, period 1961-2003. International Archives of Occupational and Environmental Health 2010 ; 83(8): 935-44.

Guseva Canu I, Cardis E, Metz-Flamant C, Caër-Lohro S, Auriol B, Wild P, Laurier D, Tirmarche M. Cohort of the French uranium processing workers - Mortality pattern after thirty-year follow-up. Int Arch Occup Environ Health. 2010 ;83(3):301-308.

Communications scientifiques

Communications orales

Metz-Flamant C, Guseva Canu I. Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear industry workers. 21st EPICOH Conference, Taipei 20 - 25 avril 2010.

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Cancer mortality in the French cohort of CEA and Areva NC nuclear workers monitored for external radiation exposure. 21st EPICOH Conference, Taipei 20 - 25 avril 2010.

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Exposition aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer dans une cohorte française de travailleurs de l'industrie nucléaire. Congrès internationale d'épidémiologie ADELFI. Marseille, 15/09/10 au 17/09/2010.

Metz-Flamant C et Laurier D Effets sanitaires des faibles doses à faibles débits de dose : modélisation de la relation dose-réponse dans une cohorte de travailleurs du nucléaire. Journées des thèses IRSN 2010. Arles, 21/09/10 au 24/09/10.

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Giraud JM, Acker A, Laurier D. Cohorte des travailleurs du nucléaire du CEA et d'AREVA NC : Analyse de la mortalité sur la période 1968-2004. SFRP, Angers, 15 au 18 juin 2009.

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Modelling leukemia risk associated to chronic external radiation exposure in a French cohort of nuclear workers. 22nd International Conference on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), Oxford, Sept. 2011.

Poster

Metz-Flamant C et Laurier D. Modélisation de la relation dose-réponse aux faibles doses et faibles débits de dose : application sur une cohorte de travailleurs du nucléaire. Journées des thèses IRSN, Aussois, 28-30 septembre 2009.

Liste des Figures

FIGURE 1 : ILLUSTRATION DU POUVOIR DE PENETRATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS	5
FIGURE 2 : ILLUSTRATION DES DIFFERENTES UNITES DE MESURE DES RAYONNEMENTS IONISANTS	7
FIGURE 3 : PRINCIPAUX MODES D'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS	8
FIGURE 4 : REPARTITION DES DIFFERENTES SOURCES D'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA POPULATION EN FRANCE (IRSN 2004).....	8
FIGURE 5 : ILLUSTRATION DES PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION BIOLOGIQUE DES RAYONNEMENTS IONISANTS	12
FIGURE 6 : EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) PAR Sv ESTIME DANS L'ETUDE D'INCIDENCE DES SURVIVANTS DES BOMBARDEMENTS ATOMIQUES D'HIROSHIMA ET NAGASAKI POUR UN AGE A L'EXPOSITION DE 30 ANS ET UN AGE ATTEINT DE 70 ANS (D'APRES LES DONNEES DU TABLEAU 11 DANS (PRESTON ET AL. 2007)).....	21
FIGURE 7 : GRAPHIQUE EXCES DE RISQUE RELATIF (ERR) PAR Sv DANS L'ETUDE DE MORTALITE DES SURVIVANTS DES BOMBARDEMENTS ATOMIQUES D'HIROSHIMA ET NAGASAKI POUR UN AGE A L'EXPOSITION DE 30 ANS ET UN AGE ATTEINT DE 70 ANS (D'APRES (PRESTON ET AL. 2003)).	22
FIGURE 8 : CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLEAIRE EN FRANCE.....	33
FIGURE 9 : RISQUE DE MESOTHELIOME MALIN DE LA PLEVRE CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE (METZ- FLAMANT ET AL. 2011A) (^ SIR AU LIEU DU SMR)	43
FIGURE 10 : PRESENTATION DES DIFFERENTES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE EN FONCTION DE LA MOYENNE DE DOSE ET DU NOMBRE DE DECES PAR CANCER HORS LEUCEMIE, CANCER DU POUMON, LEUCEMIE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....	48
FIGURE 11 : EXCES DE RISQUE RELATIF PAR Sv POUR LE RISQUE TOUTS CANCERS HORS LEUCEMIES, DE CANCER DU POUMON, DE LEUCEMIES HORS LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) ET DE PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES.....	50
FIGURE 12 : DIFFERENTS SITES INCLUS DANS LA COHORTE DES TRAVAILLEURS CEA-AREVA NC (TELLE- LAMBERTON ET AL. 2007) ET EDF (ROGEL ET AL. 2005) SURVEILLES POUR UNE EXPOSITION EXTERNE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS.	52
FIGURE 13 : CONSTRUCTION DE LA COHORTE DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE CEA-AREVA NC	55
FIGURE 14 : ILLUSTRATION DE LA CREATION DE LA VARIABLE SITE D'EXPOSITION DEPENDANTE DU TEMPS UTILISEE DANS LES ANALYSES (REC : RECHERCHE, AV : AVAL DU CYCLE	61
FIGURE 15: SEUIL DE DETECTION ET PERIODICITE DE PORT DES DOSIMETRES DANS LA COHORTE DES TRAVAILLEURS CEA-AREVA NC. * SELON LE TYPE DE DOSIMETRE	65
FIGURE 16 : REGLE D'ESTIMATION DES EXPOSITIONS EXTERNES AUX RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA COHORTE.....	66
FIGURE 17 : ILLUSTRATION DES DIFFERENTS TESTS ASSOCIES A LA METHODE DU MAXIMUM DE VRAISEMBLANCE (EXTRAIT DE (BOUYER ET AL. 2004))	78
FIGURE 18 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR ANNEE DE DEBUT ET DE FIN DU SUIVI. * POUR LES TRAVAILLEURS DECEDES OU PERDUS DE VUE.....	83
FIGURE 19 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR AGE AU DEBUT ET A LA FIN DU SUIVI	84
FIGURE 20 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR DUREE DE SUIVI AU 31/12/2004 ET REPARTITION DES PERSONNES- ANNEES DE SUIVI PAR ANNEE CALENDRAIRE	85
FIGURE 21 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR ANNEE DE DEBUT ET DE FIN D'EMPLOI.....	86
FIGURE 22 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR DUREE D'EMPLOI AU 31/12/2004.....	86
FIGURE 23 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR ANNEE DE DEBUT ET DE FIN DE SUIVI DOSIMETRIQUE	87
FIGURE 24 : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR DUREE DE SUIVI DOSIMETRIQUE AU 31/12/2004.....	88
FIGURE 25 : REPARTITION DES TRAVAILLEURS EN FONCTION DE LA DOSE CUMULEE X ET GAMMA (CHEZ LES 21 038 TRAVAILLEURS EXPOSES).....	89
FIGURE 26 : NOMBRE DE TRAVAILLEURS SURVEILLES, EXPOSES PAR ANNEE AVEC LA DOSE MEDIANE X ET GAMMA (* CHEZ LES INDIVIDUS EXPOSES).....	89
FIGURE 27 : NOMBRE DE TRAVAILLEURS AYANT REÇU UNE DOSE SUPERIEURE A 50 OU 20 mSv ET DOSE X ET GAMMA MAXIMALE OBSERVEE.....	90
FIGURE 28 : REPARTITION DES PERSONNES-ANNEES EN FONCTION DU TEMPS DEPUIS LA PREMIERE EXPOSITION, DE L'AGE A LA PREMIERE EXPOSITION ET DU DEBIT MOYEN D'EXPOSITION (CHEZ LES 21 038 TRAVAILLEURS EXPOSES).....	91
FIGURE 29 : NOMBRE DE TRAVAILLEURS AYANT REÇU UNE DOSE NEUTRON ET MOYENNE DE LA DOSE NEUTRON CHEZ CES TRAVAILLEURS.	92

FIGURE 30 : DOSE NEUTRON ET DOSE X ET GAMMA ENREGISTREES CHEZ LES TRAVAILLEURS EXPOSES AUX NEUTRONS.....	93
FIGURE 31 : REPARTITION DES PERSONNES-ANNEES ET MOYENNE DE DOSE SELON LES CARACTERISTIQUES DES TRAVAILLEURS. CSP : CATEGORIE SOCIPROFESSIONNELLE ; AVAL : AVAL DU CYCLE DU COMBUSTIBLE ; AMONT : AMONT DU CYCLE DU COMBUSTIBLE	93
FIGURE 32 : INFLUENCE DES CRITERES DE SELECTION SUR LES SMRS « TOUTES CAUSES » ET « TOUS CANCERS » ; P-VALUE D'UN TEST D'HETEROGENEITE ENTRE LE SMR POUR LA POPULATION SPECIFIEE ET LE SMR DANS LA COHORTE PRINCIPALE DES 36 769 TRAVAILLEURS SUIVIS SUR LA PERIODE 1968 A 2004.....	96
FIGURE 33 : VARIATION DES SMRS « TOUS CANCERS », « PATHOLOGIES NON CANCEREUSES » ET « CAUSES EXTERNES » EN FONCTION DU SEXE, DU L'AGE ET DE L'ANNEE CALENDRAIRE. DAM : DIVISION DES APPLICATIONS MILITAIRES	97
FIGURE 34 : VARIATION DES SMRS « TOUS CANCERS », « PATHOLOGIES NON CANCEREUSES » ET « CAUSES EXTERNES » EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES LIEES A L'EMPLOI.....	98
FIGURE 35 : VARIATION DES SMRS « TOUS CANCERS », « PATHOLOGIES NON CANCEREUSES » ET « CAUSES EXTERNES » EN FONCTION DE LA DUREE D'EMPLOI ET DU TEMPS DEPUIS L'EMBAUCHE.	100
FIGURE 36 : VARIATION DU RISQUE DE CANCER DE LA PLEVRE EN FONCTION DU SEXE, DE L'AGE ET DE L'ANNEE CALENDRAIRE.....	102
FIGURE 37 : VARIATION DU RISQUE DE CANCER DE LA PLEVRE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DES TRAVAILLEURS LIEES A L'EMPLOI	103
FIGURE 38: VARIATION DU RISQUE DE MELANOME EN FONCTION DU SEXE, DE L'AGE ET DE L'ANNEE CALENDRAIRE.	104
FIGURE 39: VARIATION DU RISQUE DE MELANOME EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DES TRAVAILLEURS LIEES A L'EMPLOI	105
FIGURE 40 : VARIATION DU SMRS POUR LES MELANOMES EN FONCTION DE LA REGION D'EXPOSITION.....	106
FIGURE 41 : LOCALISATION DES PRINCIPAUX SITES DE L'ETUDE ET LOCALISATION DES DEPARTEMENTS SELECTIONNES POUR L'ESTIMATION DU SMR	106
FIGURE 42 : RISQUE RELATIF DE DECES PAR LEUCEMIE EN FONCTION DE LA DOSE X ET GAMMA, POUR TOUTES LES LEUCEMIES, LES LEUCEMIES HORS LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES (LLC) ET LES LEUCEMIES MYELOÏDES.....	116
FIGURE 43 : ILLUSTRATION DU CHOIX DES CATEGORIES DE DOSE DANS LA MODELISATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE (NRRW : NATIONAL REGISTRY OF RADIATION WORKERS).....	119
FIGURE 44 : MODELISATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE POUR LE RISQUE DE DECES PAR LEUCEMIES HORS LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC). IC INTERVALLE DE CONFIANCE.....	122
FIGURE 45 : VARIATION DE L'EXCES DE RISQUE RELATIF PAR SV POUR LES DECES PAR LEUCEMIE EN FONCTION DU TEMPS DEPUIS L'EXPOSITION ET DE L'AGE A L'EXPOSITION. LES INTERVALLES DE CONFIANCE A 90 % DES FENETRES D'EXPOSITION SONT REPRESENTES EN POINTILLES.	124
FIGURE 46 : PRESENTATION DES DIFFERENTES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE EN FONCTION DE LA MOYENNE DE DOSE ET DU NOMBRE DE DECES PAR CANCERS HORS LEUCEMIES, ET LEUCEMIES AVEC LES DONNEES DE LA COHORTE CEA-AREVA NC MISE A JOUR.	127
FIGURE 47 : EXCES DE RISQUE RELATIF PAR SV POUR LES DECES PAR CANCERS SOLIDES ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 90 % ESTIME DANS L'ETUDE ACTUELLE CEA-AREVA NC, LES ETUDES CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE SELECTIONNEES ET L'ETUDE DE LA LSS. <i>*LES ERR/SV TOUS CANCERS SOLIDES N'ETANT PAS DISPONIBLES DANS TOUTES LES ETUDES, LES RESULTATS TOUS CANCERS HORS LEUCEMIES SONT PRESENTES POUR L'ETUDE NRRW ET L'ETUDE 3-PAYS ET, LES RESULTATS TOUS CANCERS COMBINES POUR L'ETUDE DU NDRC</i>	139
FIGURE 48 : EXCES DE RISQUE RELATIF PAR SV POUR LES DECES PAR CANCERS DU POUMON ESTIME DANS L'ETUDE ACTUELLE CEA-AREVA NC, LES COHORTES DE TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE ET L'ETUDE DE LA LIFE SPAN STUDY	141
FIGURE 49 : ESTIMATION DES EXCES DE RISQUE RELATIF PAR SV PAR LEUCEMIES HORS LEUCEMIES LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) DANS L'ETUDE ACTUELLE CEA-AREVA NC, LES ETUDES CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE ET L'ETUDE DE LA LSS.	147
FIGURE 50 : ESTIMATION DES EXCES DE RISQUES RELATIF PAR SV POUR LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES DANS L'ETUDE ACTUELLE CEA-AREVA NC, LES ETUDES CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE SELECTIONNEES ET L'ETUDE DE LA LSS.....	151

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : SMRS ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95 % (IC95%) SELON LES GRANDS GROUPES DE CAUSES DE DECES – COHORTE CEA-AREVA NC PERIODE 1968 A 2004.	95
TABLEAU 2 : SMRS ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95 % (IC95%) PAR TYPES DE CANCER – COHORTE CEA-AREVA NC PERIODE 1968 A 2004.	101
TABLEAU 3 : MORTALITE PAR CANCER SOLIDE ASSOCIEE A LA DOSE CUMULEE X ET GAMMA DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC ; PERIODE 1968 A 2004 ^A .	108
TABLEAU 4 : ESTIMATION DES ERR/ SV POUR LA MORTALITE PAR CANCERS SOLIDES, CANCERS LIES AU TABAC ET CANCERS DU POUMON SELON LE CHOIX DES VARIABLES DE STRATIFICATION ET DES TEMPS DE LATENCE.	110
TABLEAU 5 : RISQUE DE DECES PAR TUMEURS DU SYSTEME LYMPHATIQUE ET HEMATOPOÏETIQUE ASSOCIE A LA DOSE CUMULEE X ET GAMMA DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC ^A	112
TABLEAU 6 : MORTALITE PAR PATHOLOGIES NON CANCEREUSES ET PAR CAUSES EXTERNES ASSOCIEE A LA DOSE DE RAYONNEMENTS X ET GAMMA DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC ; PERIODE 1968 A 2004 ^A	113
TABLEAU 7 : DISTRIBUTION DES DECES PAR TYPE DE LEUCEMIE POUR LES CAUSES PRINCIPALES ET ASSOCIEES DE DECES.	114
TABLEAU 8 : RISQUE DE DECES PAR LEUCEMIE ASSOCIE A LA DOSE CUMULEE X ET GAMMA DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC, PERIODE 1968-2004 ^A .	115
TABLEAU 9 : MODELISATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE POUR LES LEUCEMIES, LEUCEMIES HORS LLC ET LEUCEMIES MYELOÏDES, IMPACT DU CHOIX DES VARIABLES DE STRATIFICATION, DE LA VARIABLE DE DOSE ET ANALYSE EN FONCTION DE L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS.	118
TABLEAU 10 : ESTIMATION DU RISQUE DE DECES PAR LEUCEMIE ASSOCIE A LA DOSE CUMULEE DE RI DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC PAR UN MODELE DE COX, PERIODE 1968-2004 ^A .	121
TABLEAU 11 : ESTIMATION DES ERR/SV SELON LE TEMPS DEPUIS L'EXPOSITION, L'AGE A L'EXPOSITION ET LE DEBIT ANNUEL D'EXPOSITION EN REGRESSION DE POISSON ^A .	123
TABLEAU 12 : ESTIMATION DES ERR/SV PAR LA METHODE DES FENETRES EN FONCTION DU TEMPS DEPUIS L'EXPOSITION, DE L'AGE A L'EXPOSITION ET DU DEBIT D'EXPOSITION EN MODELE DE COX.	125

Liste des Abréviations

- AEA:** Atomic Energy Authority (Royaume-Uni)
- AECL :** Atomic Energy of Canada Limited (Canada)
- AREVA NC:** AREVA Nuclear Cycle
- AWE :** Atomic Weapons Establishments (Royaume-Uni)
- BEIR :** Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low-Levels of Ionising Radiation
- BIC :** Bayesian Information Criterion (Critère d'Information de Bayes)
- Bq :** Becquerel
- BNFL:** British Nuclear Fuel (sites de Sellafield, Chapelcross, Capenhurst et Springfields; Royaume-Uni)
- CEA :** Commissariat à l'Energie Atomique
- CépiDc :** Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
- CIM :** Classification Internationale des Maladies
- CIPR :** Commission Internationale de Protection Radiologique
- CIRC :** Centre International de Recherche sur le Cancer
- CNPE :** Centrale Nucléaire de Production d'Energie
- COGEMA :** Compagnie Générale des Matières nucléaires
- CSP :** Catégorie SocioProfessionnelle
- DAM :** Division des Applications Militaires (CEA)
- DDREF :** Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor (Facteur de réduction d'efficacité de dose)
- EDF :** Electricité de France
- ERR :** Excès de Risque Relatif
- ERA :** Excès de Risque Absolu
- Gy :** Gray
- HWE :** Healthy Worker Effect - « Effet du travailleur sain »

IC : Intervalle de Confiance

INEEL : Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (USA)

IPPE : Institute of Physics and Power Engineering (Russie)

IPSN: Institut de Protection et de Sureté Nucléaire

JEN : Junta de Energia Nuclear (Espagne)

LANL : Los Alamos National Laboratory (USA)

LHSTC: Lucas Heights Science and Technology Centre (Australie)

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

LLNL : Laurence Livermore National Laboratory (USA)

LSDOS : Laboratoire de Surveillance Dosimétrique (IRSN)

LSS : Life Span Study (Japon)

MMP : Mésothéliome Malin de la Plèvre

NDRC : National Dose Registry of Canada (Canada)

NDRK : National Dose Registry of Korea (Corée)

RNIPP: Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

NRRW: National Registry of Radiation Workers (Royaume-uni)

ORNL : Oak Ridge National Laboratory (USA)

PNS: Portsmouth Naval Shipyard (USA)

RI : Rayonnement Ionisant

RR : Risque Relatif

SMR : Standardised Mortality Ratio

SNC : Système Nerveux Central

SRS : Savannah River Site (USA)

Sv : Sievert

UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. RAYONNEMENTS IONISANTS - DES SOURCES AUX EFFETS SANITAIRES	4
I.1. ETAT DES CONNAISSANCES	4
I.1.1. Rayonnements ionisants.....	4
Nature des rayonnements ionisants.....	4
Unité de mesure des rayonnements ionisants.....	5
I.1.2. Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants	7
Modalité d'exposition.....	7
Sources d'exposition de l'homme	8
I.1.3. Effets sanitaires des expositions aux rayonnements ionisants	9
I.1.4. Principaux mécanismes d'action des rayonnements ionisants	11
I.1.5. Effets des expositions externes à de faibles doses de rayonnements ionisants : principaux résultats des études épidémiologiques	13
Revue des études épidémiologiques	14
Cancers solides combinés	17
Sites spécifiques de cancer	19
Système lymphatique et hématopoïétique	22
Pathologies cardiovasculaires	24
Modélisation de la relation dose-réponse et facteurs modifiants	27
I.2. EXPOSITIONS DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE ET REVUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES	31
I.2.1. Activités des travailleurs du nucléaire en France.....	31
Domaines d'activité.....	31
Les travailleurs du nucléaire	31
I.2.2. Radioprotection	36
Principales bases du système de radioprotection	36
Historique de la radioprotection des travailleurs	36
Surveillance dosimétrique des travailleurs du nucléaire.....	37
I.2.3. Revue des études épidémiologiques sur les effets des expositions chroniques externes chez les travailleurs du nucléaire	39
Description des études épidémiologique identifiées dans la recherche bibliographique.....	40
Analyse du risque de décès dans les cohortes.....	41
Exposition aux RI dans les études de cohortes	43
Risque associé à l'exposition aux RI	46
Cohortes de travailleurs du nucléaire en France	51
II. MATERIELS ET METHODES	54
II.1. COHORTE DES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE CEA-AREVA NC	54

II.1.1. Historique de la constitution de la cohorte CEA-AREVA NC	54
II.1.2. Mise à jour du suivi de la cohorte CEA-AREVA NC sur la période 1994 à 2004	55
Population d'étude.....	56
Suivi de la mortalité	56
Période d'activité professionnelle	58
Catégorie socio-professionnelle	58
Sites d'exposition	59
II.1.3. Mise à jour des expositions aux RI	61
Evolution des appareils de mesure	62
Pratiques de surveillance externe dosimétrique.....	62
Méthode pour l'estimation de la dose	63
II.2. ANALYSES STATISTIQUES.....	67
II.2.1. Analyses avec référence externe	67
Estimation du risque de décès dans la cohorte	67
Etude du Healthy Worker Effect.....	68
II.2.2. Modélisation de la relation dose-réponse	69
Population de référence	69
Modèle pour l'estimation du risque	70
Régression de poisson et modèle de Cox.....	72
Modélisation de la relation exposition-temps-risque	76
Estimation et tests des paramètres	78
Test de tendance avec la dose et simulation dans le cadre de petits échantillons	79
Comparaison des modèles	80
II.2.3. Mise en œuvre informatique	81
III. RESULTATS - MORTALITE ET EXPOSITION AUX RI DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC	82
III.1. ANALYSE DESCRIPTIVE ET RISQUE DE DECES DANS LA COHORTE.....	82
III.1.1. Description de la cohorte	82
Description des expositions.....	88
Caractéristiques sociodémographiques et liées à l'emploi	93
III.1.2. Risque de décès dans la cohorte.....	95
Grands groupes de causes de décès.....	95
SMRs et critères de sélection dans la cohorte.....	95
Etude du Healthy Worker Effect.....	97
SMRs par type de cancer	101
Excès de cancer de la plèvre.....	102
Excès de mélanome	103
III.2 ANALYSE DU RISQUE DE DECES ASSOCIE A L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS	107
III.2.1. Cancers solides	107
Estimation du risque de décès avec la dose	107
Analyses de sensibilité des résultats.....	110
III.2.2. Tumeurs du système lymphatique et hématopoïétique	111

III.2.3. Causes de décès hors cancers	112
III.3. MODELISATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE POUR LE RISQUE DE DECES PAR LEUCEMIE LIEE A LA DOSE X ET GAMMA.....	114
III.3.1. AJOUT DES CAUSES ASSOCIEES DE DECES PAR LEUCEMIE	114
III.3.2. Analyse de la relation dose-réponse par type de leucémie	115
III.3.3. Sensibilité de la relation dose-réponse à la modélisation sous-jacente choisit.....	117
Choix des variables de stratification.....	117
Choix de la variable de doses	117
Estimation des paramètres par un modèle de Cox	120
III.3.4. Forme de la relation dose-réponse et modèle en EAR.....	121
Forme de la relation dose-réponse.....	121
Du modèle relatif à l'additif	122
III.3.5. Facteurs modifiant la relation dose-réponse	123
Modélisation à l'aide de la régression de Poisson	123
Impact de la méthode pour l'estimation des paramètres.....	125
IV. DISCUSSION.....	126
IV.1. Forces et limites	126
Mise à jour de la cohorte	126
Périmètre de l'étude	128
Qualité du suivi des travailleurs	128
IV.2. Dosimétrie.....	129
Evaluation de la dose externe	129
Contamination interne	132
IV.3. Méthodologie d'analyse	133
Choix de la méthode pour l'estimation des paramètres	133
Facteurs modifiants.....	135
Méthode dans le cadre de petits échantillon.....	136
IV.4. Résultats	137
Etude du Healthy Worker Effect.....	137
Cancers solides	138
Cancer du poumon	141
Cancer de la plèvre	142
Cancer de la peau	143
Leucémies	145
Pathologies cardiovasculaires	151
IV.5. Apport en santé au travail et en radioprotection	152
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	154
BIBLIOGRAPHIE.....	157
ANNEXES	169

ANNEXE A : SYNTHÈSE DES RESULTATS DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE RISQUE APRES UNE EXPOSITION EXTERNE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS....	170
ANNEXE B : REVUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUE CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLEAIRE.....	172
ANNEXE B-Tableau 1 : Description des études épidémiologiques de cohortes menées chez les travailleurs du nucléaire	172
ANNEXE B -Tableau 2 : Description des expositions des travailleurs du nucléaire dans les études de cohorte identifiées dans la revue.....	180
ANNEXE B -Tableau 3 : Risque associé à la dose de rayonnements ionisants dans les études de cohorte de travailleurs du nucléaire identifiées dans la revue	188
ANNEXE B -Tableau 4 : Etudes épidémiologiques cas-témoins sur le risque de cancer du poumon et de leucémie chez les travailleurs du nucléaire	196
ANNEXE C : DETAIL DES PRATIQUES DOSIMETRIQUES DANS LA COHORTE CEA-AREVA NC	197
C.1 Evolution des appareils de mesure pour la surveillance de la dosimétrie des travailleurs du CEA-civil et d'AREVA NC	197
C.2 Evolution des pratiques d'attribution des dosimètres et des méthodes d'archivages et d'informatisation	200
C.3 Seuils de détection et périodicité de port des dosimètres	201
C.4 Historique des règles des calculs de doses jusqu'en 1994.....	202
ANNEXE D : REGROUPEMENT DES CAUSES DE DECES ET CORRESPONDANCE DES CODES DANS LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (CIM)	205
ANNEXE E : PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THESE.....	207

Introduction

L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) est un facteur de risque de cancer reconnu chez l'homme (UNSCEAR 2006). Par ailleurs, l'existence d'un risque de pathologie cardiovasculaire radioinduit est maintenant bien établi pour des doses de plusieurs Grays (Gy) et est actuellement débattu pour de plus faibles niveaux de dose (Metz-Flamant et al. 2009a). L'épidémiologie fournit les principales bases de l'estimation des effets à long-terme des expositions aux RI chez l'homme (BEIRVII 2007).

L'étude épidémiologique de référence porte sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, ayant reçu pour la plupart d'entre eux des doses de RI modérées à fort débit de dose (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003). Le système de radioprotection actuel repose fortement sur les estimations de risque de cancer issues de cette étude (BEIRVII 2007). Le développement d'études épidémiologiques sur des populations ayant reçu des doses chroniques est donc nécessaire afin d'estimer directement les risques radio-induits à faibles doses et faibles débits de dose, et permettre ainsi la validation ou non des hypothèses majeures sous jacentes au système de radioprotection actuel.

Dans ce contexte, le suivi des travailleurs du secteur du nucléaire exposés de façon chronique aux RI présente un intérêt particulier (BEIRVII 2007). Les travailleurs sont employés depuis de nombreuses années dans le secteur du nucléaire dans plusieurs pays, en particulier en France depuis 1946. Ils font l'objet d'un enregistrement systématique des doses externes grâce aux dosimètres individuels. En 1992, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a lancé une étude conjointe de cohortes de travailleurs du nucléaire de 15-pays. Les résultats de cette étude ont été publiés en 2007 (Cardis et al. 2007 ; Vrijheid et al. 2007a ; Vrijheid et al. 2007b). Bien que ce soit la plus large cohorte de travailleurs du nucléaire jamais étudiée, la précision des estimations de risque radio-induit restait insuffisante pour répondre aux questions actuelles en radioprotection (BEIRVII 2007). Une des raisons principales était le jeune âge des travailleurs à la fin du

suivi (46 ans) et la faible durée de suivi (13 ans), ne permettant pas une évaluation complète des risques à long terme. Il est donc nécessaire de prolonger le suivi de ces cohortes pour améliorer la précision des estimations de risque. Certains pays ont récemment mis à jour leurs données, permettant d'améliorer la précision des estimations de manière significative (Muirhead et al. 2009).

En France, plusieurs cohortes de travailleurs employés du secteur du nucléaire ont été construites (Guerin et al. 2009 ; Guseva Canu et al. 2010 ; Laurent et al. 2010 ; Metz-Flamant et al. 2009b). En particulier, les travailleurs du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) - premier institut de recherche dans le nucléaire en France créé après la Seconde Guerre mondiale) et d'AREVA NC, anciennement COGEMA (Compagnie Générale des Matières Nucléaires, qui a été créé à partir du CEA en 1976 pour reprendre la gestion du cycle du combustible nucléaire en France) susceptibles d'être exposés aux RI sont suivis sur une durée de plus de trente ans. Cette cohorte est à l'heure actuelle la plus informative sur le risque à long terme des expositions chroniques à de faibles doses de RI chez les travailleurs du secteur nucléaire en France.

Cette thèse vise à faire le bilan des effets sanitaires des expositions chroniques externes à de faibles doses de RI et à estimer le risque radio-induit dans la cohorte des travailleurs du nucléaire du CEA et d'AREVA NC. Les objectifs spécifiques de la thèse étaient de réaliser un bilan des études épidémiologiques chez les travailleurs de l'industrie nucléaire disponibles dans la littérature scientifique, de finaliser la base de données comprenant des informations individuelles pour plus de 37 000 travailleurs de la cohorte CEA-AREVA NC, d'effectuer une analyse descriptive de la cohorte, de quantifier le risque par différentes méthodes statistiques et de modéliser la relation exposition-temps-risque pour les leucémies.

Ce manuscrit est organisé en quatre parties principales. La première partie est une présentation des RI et de leurs effets sur la santé. Elle débute par une présentation générale des RI et des principaux résultats épidémiologiques. Elle présente les principes de

radioprotection et détaille la revue des études épidémiologiques chez les travailleurs du secteur nucléaire. La deuxième partie présente la constitution de la cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC et les méthodes statistiques utilisées dans le cadre de cette thèse. La troisième partie présente les résultats des analyses conduites dans la cohorte. Elle commence par l'analyse descriptive de la cohorte et des expositions aux RI. Elle présente le bilan de mortalité de la cohorte en détaillant les causes de décès pour lesquelles des excès ont été observés et en étudiant le Healthy Worker Effect. Elle présente l'analyse de la relation dose-réponse pour tous les cancers et pour quelques causes autres que cancer. Enfin, elle présente les premiers résultats de l'analyse du risque de leucémie associé à une exposition aux RI et des facteurs modifiant la relation. La quatrième partie est une discussion des principaux résultats et des forces et des limites de ce travail. Ce manuscrit se termine par une conclusion générale et les perspectives issues de ce travail de thèse. Les annexes fournissent des informations complémentaires, en particulier sur la revue de la littérature, les pratiques dosimétriques et les publications issues de la thèse.

I. Rayonnements ionisants - des sources aux effets sanitaires

Le chapitre a pour objectif de présenter l'état des connaissances sur les effets des expositions aux RI et les études chez les travailleurs du secteur nucléaire. Dans un premier temps, les notions élémentaires sur les RI et les différentes sources d'exposition de la population sont présentées. Puis, seront abordés les principaux effets sanitaires des RI, en particulier les mécanismes d'actions des rayonnements et les principaux résultats des études épidémiologiques. Dans une deuxième partie, les activités des travailleurs du nucléaire en France et la radioprotection de ces travailleurs seront présentées, suivies des résultats de la revue des études épidémiologique chez les travailleurs du secteur nucléaire.

I.1. Etat des connaissances

I.1.1. Rayonnements ionisants

Nature des rayonnements ionisants

Un atome est composé d'un noyau autour duquel gravitent un ou plusieurs électrons. Certains noyaux sont stables et d'autres sont instables. Le phénomène de radioactivité est un phénomène naturel spontané tendant à ramener des noyaux instables vers une configuration plus stable, en émettant des rayonnements. Ces rayonnements sont dits ionisants parce que lorsqu'ils traversent la matière, ils y perdent l'énergie qu'ils transportent. Ces phénomènes physiques de natures diverses finissent tous par entraîner l'ionisation de la matière par l'arrachement d'électrons. Ce phénomène d'ionisation est le principal mécanisme par lequel la radioactivité agit sur la matière vivante, en perturbant l'organisation des molécules ou des cellules dont ils sont les constituants.

Les RI regroupent :

- les ondes les plus énergétiques du spectre électromagnétique, soient les rayonnements X et gamma. Les rayons X peuvent être produits par un faisceau

d'électrons envoyé sur une cible métallique. Les rayons gamma sont émis par des atomes radioactifs lors de leur désintégration. Les rayonnements X et gamma ont un pouvoir de pénétration très grand, en fonction de l'énergie du rayonnement. Une forte épaisseur de plomb ou éventuellement de béton permet de s'en protéger.

- **le rayonnement alpha** est composé de noyaux d'hélium 4, fortement ionisant mais très peu pénétrant. Une simple feuille de papier est suffisante pour arrêter sa propagation.
- **les rayonnements bêta moins (β^-) et bêta plus (β^+)** ont un pouvoir de pénétration faible et peuvent parcourir quelques mètres dans l'air. Une plaque d'aluminium de quelques millimètres suffit à les arrêter.
- **les neutrons** sont indirectement ionisants car c'est leur capture par les noyaux ou leur interaction avec ceux-ci qui génère des rayonnements gamma et/ou diverses particules. Ils sont surtout présents dans les réacteurs nucléaires mais aussi aux altitudes de vol des avions long courrier et subsoniques. Leur pouvoir de pénétration dépend de leur énergie. Une forte épaisseur de béton, d'eau ou de paraffine peut absorber les neutrons.

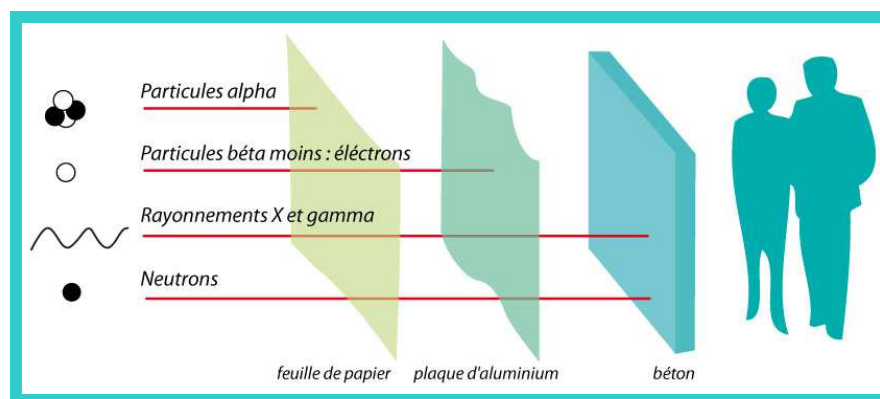


Figure 1: Illustration du pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants

Unité de mesure des rayonnements ionisants

L'activité d'une source radioactive correspond au nombre de noyaux qui se transforment spontanément par seconde ; elle s'exprime en becquerels (Bq).

L'importance d'une irradiation est définie par l'énergie déposée localement. La dose de rayonnement ou **la dose absorbée en un point est définie par l'énergie déposée en ce point**, par unité de masse. Lorsqu'un rayonnement pénètre la matière, il interagit avec elle et lui transfère de l'énergie. La dose absorbée par la matière caractérise ce transfert d'énergie. **L'unité de dose absorbée est le gray (Gy)** qui correspond au dépôt d'une énergie de 1 joule par kilogramme.

Il n'y a pas de relation directe entre l'activité d'une source exprimée en becquerels et la dose absorbée. Pour chaque radio-isotope de chaque élément, la correspondance est différente. **Elle dépend de la nature et de l'énergie du rayonnement émis.**

A dose absorbée égale, c'est-à-dire à **énergie déposée égale**, différents types de rayonnements peuvent produire des **effets biologiques différents**. **Les rayonnements alpha**, sont rapidement freinés lorsqu'ils pénètrent à l'intérieur d'un matériau ou d'un tissu vivant et déposent leur énergie localement. Ils sont donc, à **dose absorbée égale**, **plus perturbateurs** que des rayonnements gamma ou X, lesquels pénètrent plus profondément la matière et étalent ainsi leur dépôt d'énergie. Afin de tenir compte de ce dernier facteur, on utilise **la dose équivalente**, grandeur définie pour les besoins de la radioprotection. Celle-ci, introduit en plus de la quantité absorbée, un facteur de pondération sur la caractéristique du rayonnement W_R , car « tous les becquerels n'ont pas le même effet ». La dose équivalente **s'exprime en sievert (Sv)**. Les valeurs de W_R définies par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) en 2007 (Publication 103 de la CIPR) sont pour les photons de toutes énergies (incluant les rayonnements X et gamma) de 1, les neutrons (de 5 à 20 selon l'énergie des neutrons) et de 20 pour les particules alpha.

La dose efficace, définie aussi pour les besoins de la radioprotection, correspond à la somme des doses absorbées par tous les tissus, exprimé en Sv. Elle est doublement pondérée : une première fois par le facteur W_R et une deuxième fois par le facteur W_T

permettant de tenir compte de la radiosensibilité relative du tissu exposé. La dose efficace a pour objectif d'apprécier le risque total (appelé **détriment**) et s'exprime en Sv.

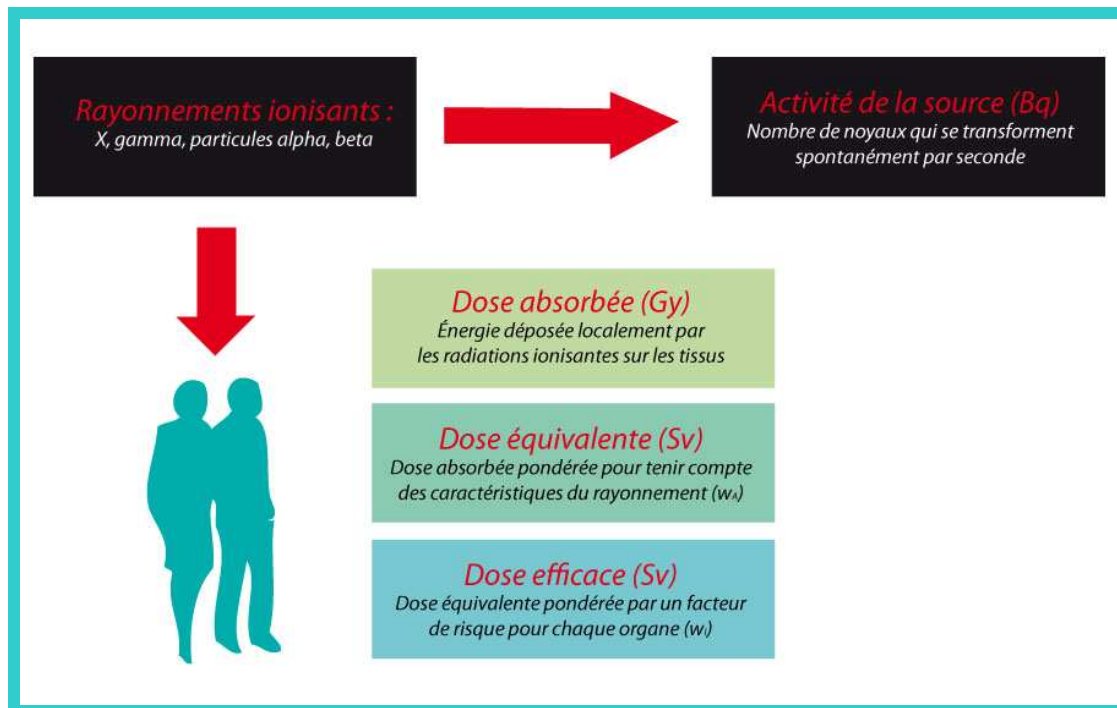


Figure 2 : Illustration des différentes unités de mesure des rayonnements ionisants

1.1.2. Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants

Modalité d'exposition

Selon la manière dont les rayonnements atteignent l'organisme, **l'exposition peut-être externe ou interne.**

L'**exposition externe** de l'homme aux rayonnements provoque une irradiation externe. Elle a lieu lorsque celui-ci se trouve exposé à des **sources de rayonnements qui lui sont extérieures**. L'exposition externe peut concerner tout l'organisme ou une partie seulement de celui-ci. Elle **cesse dès que l'on n'est plus sur la trajectoire des rayonnements.**

L'**exposition interne** (contamination interne) est possible lorsque des substances radioactives se trouvent à **l'intérieur de l'organisme**. Celles-ci provoquent une irradiation interne. Elles ont pu pénétrer par inhalation, par ingestion, par blessure de la peau, et se distribuent ensuite dans l'organisme. On parle alors de contamination interne. Celle-ci ne

cesse que lorsque les substances radioactives ont disparu de l'organisme après un temps plus ou moins long par élimination naturelle et décroissance radioactive ou par traitement.

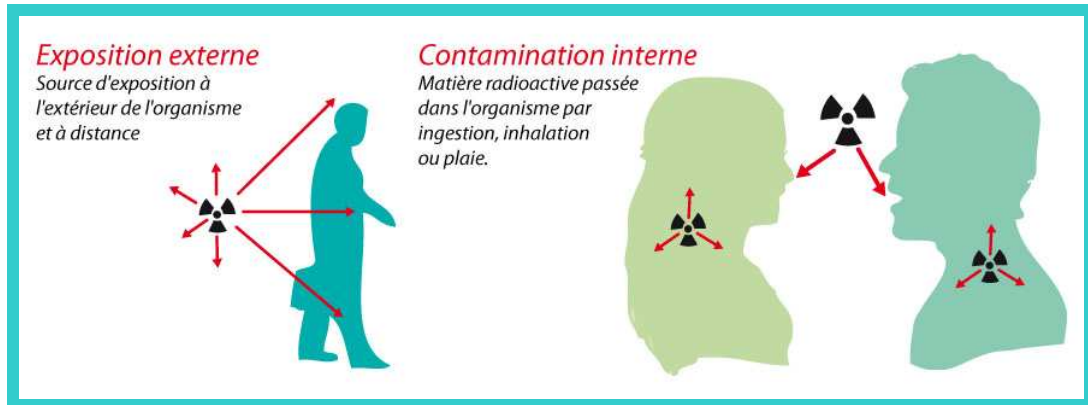


Figure 3 : Principaux modes d'exposition aux rayonnements ionisants

Sources d'exposition de l'homme

L'homme est soumis en permanence à de faibles doses de radioactivité. Au total, la dose efficace reçue en moyenne par la population générale en France est de 4 mSv par personne et par an (IRSN 2004).

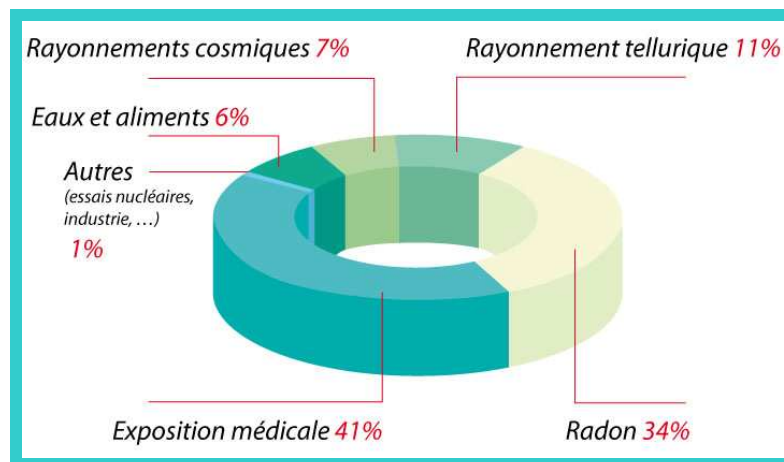


Figure 4 : Répartition des différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants dans la population en France (IRSN 2004)

Les principales sources d'exposition naturelle sont : la radioactivité contenue dans la croûte terrestre (rayonnements telluriques ; 0,5 mSv par an), les rayonnements cosmiques provenant de l'espace extra-terrestre et en particulier du soleil (0,3 mSv par an), les éléments radioactifs que nous absorbons en nous nourrissant ou en respirant (en particulier le radon ; 1,5 mSv par an)(Figure 4).

L'exposition annuelle moyenne aux **sources artificielles d'irradiation** est d'environ 1,3 mSv, celle-ci provenant des **irradiations médicales** diagnostiques (1,3 mSv par an), puis des **activités industrielles non nucléaires** (0,01 mSv par an) et **les activités industrielles nucléaires** (0,002 mSv par an).

Ces valeurs ne sont que des moyennes de dose efficace et de larges variations peuvent exister entre individus selon le comportement (l'alimentation, les vols aériens réguliers), le lieu de résidence (sol granitique, altitude), l'historique médical (examens radiologiques, radiothérapie) ou professionnel (exposition professionnelle directe aux RI ou naturelle renforcée). Ces moyennes masquent aussi d'éventuelles différences d'exposition aux différents organes pour des expositions localisées (contamination interne, médicale, radon).

I.1.3. Effets sanitaires des expositions aux rayonnements ionisants

Juste après la découverte des rayons X au début du XXe siècle, les effets nocifs des RI, ont été rapidement détectés. La plupart des chercheurs constatent que l'exposition aux rayons X ou la manipulation du radium entraîne des lésions et des brûlures importantes et commencent à mesurer la puissance de ces rayonnements sur les tissus. Les premiers médecins radiologistes et leur personnel technique seront les premières victimes des RI.

Les effets sanitaires des RI sont conventionnellement classés en deux grandes catégories : les effets déterministes et les effets stochastiques (Goodhead 2009).

Les effets déterministes sont des effets qui apparaissent avec certitude dès le franchissement d'un seuil de dose d'environ 0,2 à 0,3 Gy. Leur gravité augmente avec la dose et dépend du débit de dose. Ils apparaissent dans les jours ou mois suivant l'exposition. Ils sont d'autant plus précoces que la vitesse de renouvellement cellulaire du tissu lésé est élevée et la dose est élevée. Il s'agit principalement de brûlures de la peau pouvant évoluer en nécrose, cataractes des yeux, dommage aux organes recevant de fortes expositions, atteintes vasculaires et décès des individus provoqué par une défaillance importante du système hématopoïétique, à la destruction des cellules de l'intestin ou à

des dommages dans le système nerveux central après très forte dose à fort débit. Les effets sont différents selon que l'exposition est globale (l'organisme entier) ou partielle (une partie de l'organisme). Après une exposition du corps entier à une dose au-delà de 5 Gy, le décès est quasi certain. Par contre, lors d'une radiothérapie, les médecins peuvent délivrer localement des doses allant jusqu'à 40 Gy sur la tumeur à traiter (IRSN 2004).

Les effets stochastiques apparaissent de façon aléatoire. Ils sont associés à la transformation des cellules plus qu'à leur destruction et sont fondamentalement différents des effets déterministes. Ici, c'est la probabilité de l'effet qui augmente avec la dose et non pas la sévérité de l'effet. Le délai d'apparition après l'exposition, ou temps de latence, est de plusieurs années à plusieurs décennies. Cette catégorie inclut principalement les cancers, les mutations non héréditaires et les anomalies congénitales après exposition in utero. Les effets stochastiques vont dépendre de nombreux facteurs : la dose, la nature du rayonnement, la voie d'exposition, le débit d'exposition (dose aiguë, fractionnée, chronique) et la partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité, latence selon l'organe), ainsi que les facteurs individuels (sexe, âge, comportement (tabac)). Quel que soit le niveau d'exposition, il est communément admis qu'il existe une probabilité non nulle d'apparition d'effets stochastiques.

Au-delà des effets cancérogènes, de nouvelles hypothèses émergent sur l'association entre des pathologies non cancéreuses et des expositions aux faibles doses de RI. Ainsi, une augmentation de la fréquence des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et digestives ainsi que des cataractes a été observée chez des populations ayant reçu de faibles expositions.

Si les fortes expositions aux RI produisent clairement des effets délétères chez l'homme, les effets sanitaires pour des doses faibles (en dessous de 100 mSv) reçues de façon chronique sont encore débattus à l'heure actuelle (Brenner et al. 2003). L'estimation des risques aux faibles doses présente un intérêt majeur en santé publique et en radioprotection puisque l'ensemble de la population reçoit ce type d'exposition.

I.1.4. Principaux mécanismes d'action des rayonnements ionisants

Le schéma de la Figure 5 décrit les principaux mécanismes biologiques d'action des RI (Goodhead 2009). Cependant, il est maintenant clairement établi que d'autres processus radiobiologiques, qui ne sont pas directement inclus dans le processus décrit ci-dessus, peuvent avoir un rôle sur les effets des RI à de faibles doses et faibles débits de dose. Ces processus comprennent, **l'instabilité génomique radio-induite, l'effet de voisinage (bystander effect), la réponse adaptative après conditionnement à faibles doses** et beaucoup d'autres, communément appelés « effets indirects » (non-targeted effects). En particulier, après irradiation d'une cellule, la probabilité que des instabilités génomiques puissent être observées après expansion clonale peut-être plus grande (Morgan et Sowa 2009). Depuis quelques années, il a aussi été montré que la communication entre les cellules irradiées et les cellules non irradiées pouvait entraîner des effets biologiques sur les cellules non irradiées (« bystander effect »). Cependant, les effets biologiques et sanitaires du « bystander effect » restent encore incertains (Morgan et Sowa 2009). Certaines études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'exposition à de faibles doses de RI peut augmenter la longévité (hormesis effect). Ainsi, des populations cellulaires irradiées à dose forte présentaient moins de lésions si on les avait soumises au préalable à une irradiation à faible dose. Les résultats de ces études sont cependant controversés (Brenner et al. 2003).

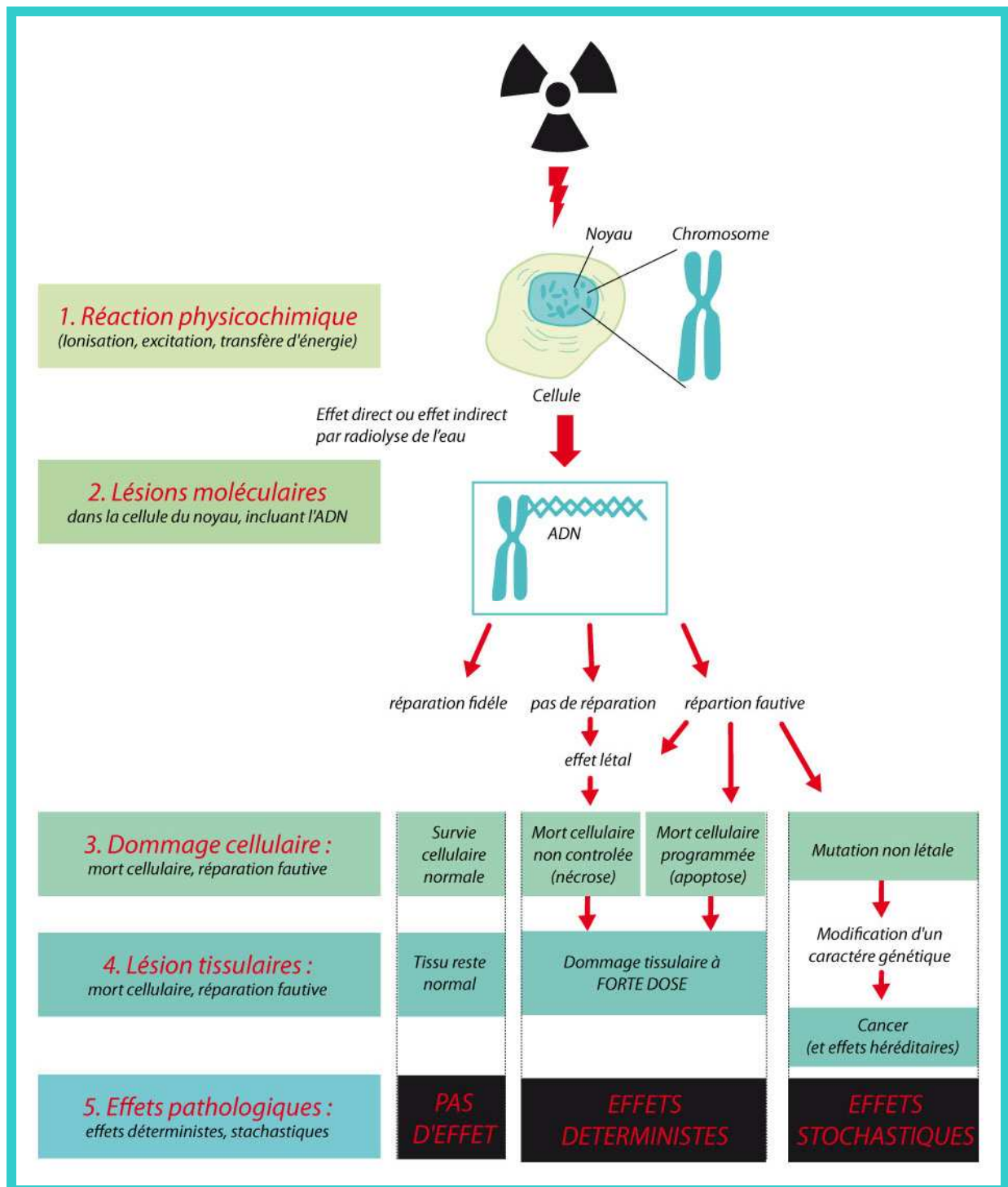


Figure 5 : Illustration des principaux mécanismes d'action biologique des rayonnements ionisants

Le système actuel de radioprotection ne considère pas le risque stochastique de pathologies non cancéreuses. Cependant, le risque de pathologie cardiovasculaire après exposition à des faibles et moyennes doses de RI est actuellement suspecté. De nombreux résultats expérimentaux in vitro et in vivo ont permis de formuler plusieurs hypothèses sur

des mécanismes d'actions possibles (Metz-Flamant et al. 2009a). L'hypothèse physiopathologique prépondérante serait liée à un processus d'inflammation. En effet, l'inflammation apparaît comme un mécanisme prépondérant dans la genèse de l'athérosclérose (Hansson 2005). L'induction par les RI de phénomènes inflammatoires au niveau des vaisseaux, pourrait donc être responsable de l'apparition secondaire de pathologies cardiovasculaires à long terme. In vitro et in vivo, les études montrent, après irradiation supérieure à 0,5 Gy des cellules endothéliales, une surexpression de molécules pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales (Little et al. 2008). Cependant certaines études expérimentales (Arenas et al. 2006 ; Hildebrandt et al. 1998) suggèrent un effet inverse anti-inflammatoire pour des niveaux de doses faibles. Cependant, les mécanismes physiopathologiques liés au développement de pathologies cardiovasculaires à de faibles doses de RI sont encore peu connus. Des recherches complémentaires en radiobiologies sont donc nécessaires.

I.1.5. Effets des expositions externes à de faibles doses de rayonnements ionisants : principaux résultats des études épidémiologiques

L'épidémiologie fournit les principales bases de l'estimation des effets « stochastiques » des expositions aux RI pour l'homme. Les résultats des différentes études épidémiologiques sont régulièrement recensés par des comités scientifiques internationaux. Les dernières publications ont été réalisées par l'United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2006) et le Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low-Levels of Ionising Radiation (BEIRVII 2007).

Dans ce chapitre, l'objectif est de présenter les études qui fournissent des estimations du risque lié aux **effets des expositions externes** aux RI. Les études portant sur des populations ayant principalement reçu des doses de RI dues à une contamination interne ne seront pas présentées (mineurs d'uranium, exposition au radon dans les habitations, ingestion d'iode 131 suite aux conséquences de l'accident de Tchernobyl ou retombées des

essais nucléaires) (Cardis et al. 2006 ; Darby et al. 2005 ; Evrard et al. 2006 ; UNSCEAR 2006).

Dans un premier temps, nous décrivons les principales études apportant des informations sur le risque après une exposition externe, soit pour des expositions flash à des doses modérées à fortes, soit pour des expositions chroniques. Dans un second temps, nous présenterons les principaux résultats de ces études, en détaillant les résultats des études les plus informatives sur le risque après exposition externe à de faibles doses de RI. Une synthèse des résultats est présentée en Annexe A. La présentation des résultats est divisée en trois grandes parties : les cancers solides, les cancers du système hématopoïétique et lymphatique et les maladies circulatoires.

Revue des études épidémiologiques

Exposition flash

La principale source d'information pour l'évaluation des effets sanitaires des expositions aux RI repose sur **le suivi épidémiologique des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, la Life Span Study (LSS)**. Cette étude porte sur une large population, incluant aussi bien des hommes que des femmes de tous âges et dispose de données de mortalité et d'incidence de bonne qualité (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003). Cette étude apporte aussi des informations sur le risque radio-induit pour des doses modérées reçues de façon unique (60 % des survivants ont reçues des doses inférieures à 100 mSv).

Les études sur les **patients ayant reçu des doses à visée thérapeutique** offrent l'opportunité d'étudier les expositions **fractionnées à de forte dose de radiation** et d'étudier des sites spécifiques de cancers dans une population non-japonaise avec des risques de base pouvant être différents (Gilbert 2009). En particulier, de larges cohortes sur des patients traités par radiothérapie sont suivies depuis des décennies (Ron 2003). Dans ces études, les doses reçues à l'organe pouvaient être très élevées (plus de 30 Gy) (Ron 2003). Les études sur le suivi des patients traités par **radiothérapie pour des**

pathologies bénignes apportent des éléments complémentaires sur le risque après une irradiation à des doses plus faibles (Carr et al. 2002 ; Ron 2003 ; Ron et al. 1991 ; Shore et al. 2002).

Exposition chronique

Il est important de disposer d'études épidémiologiques estimant directement le risque après une exposition externe chronique reçues sur plusieurs années.

Pour des doses modérées, les études sur **les patients ayant reçu des doses à visée diagnostique** permettent parfois d'obtenir des informations pour ce type d'exposition (Ron 2003). En effet, le suivi de cohortes de patients suivis par examens radiologiques répétés pour tuberculose ou pour scoliose ont permis d'apporter des informations supplémentaires sur le risque de cancer du sein et du poumon dans le cas de doses fractionnées, dont le cumul aboutissait à une dose globale moyenne allant de 0,8 à 0,9 Gray pour le suivi de la tuberculose et de 0,11 Gray pour le suivi de scoliose (Ron 2003).

Pour des expositions chroniques, les études épidémiologiques portent principalement sur des populations ayant reçu des **expositions professionnelles ou environnementales (naturelles ou accidentelles)**. Concernant l'exposition professionnelle, les principales études portent sur **les travailleurs de l'industrie nucléaire, les liquidateurs de Tchernobyl, les radiologues et techniciens en radiologie et les pilotes et personnels navigants**.

- Les études sur les **travailleurs de Mayak** sont traitées séparément car les doses reçues par ces derniers sont beaucoup plus élevées que celles reçues dans la plupart des autres cohortes de travailleurs du nucléaire. La dose moyenne externe est de 0,9 Gy sur l'ensemble de la carrière professionnelle. Ces études ont permis d'apporter des éléments complémentaires sur les effets des expositions externes chroniques à doses modérées en prenant en compte la contamination interne au plutonium pour le risque de cancer du poumon, du foie et de l'os (Sokolnikov et al. 2008).

- **Les cohortes des travailleurs du nucléaire** présentent l'avantage de disposer d'un enregistrement individuel systématique des doses reçues, avec des moyennes de doses sur l'ensemble de la carrière professionnelle variant de 19,4 mSv à 40,2 mSv (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009). Ces études seront présentées en détail dans le chapitre II.
- **Les liquidateurs de Tchernobyl russes ou ukrainiens ont des expositions mixtes** (interne et externe) et la dosimétrie individuelle dans ces études n'est pas toujours disponible. Dans l'étude sur les liquidateurs de Tchernobyl résidant en Russie, la dose externe moyenne a été estimée à 130 mGy (Ivanov et al. 2004).
- Les études épidémiologiques sur **les radiologues et manipulateurs en radiologie** ne disposent pas de données dosimétriques individuelles. La plupart des résultats publiés aujourd'hui présentent seulement le risque en fonction de la période de pratique ou du nombre d'années de pratique (Linnet et al. 2010). Aucune d'entre elles n'a pu jusqu'à aujourd'hui quantifier le risque associé à la dose. Cependant, une reconstitution dosimétrique individuelle a été réalisée dans le cadre de l'étude américaine des techniciens en radiologie (Simon et al. 2006). Les résultats des estimations du risque associé à la dose sont encore attendus à l'heure actuelle. Les niveaux d'exposition des radiologues américains ont été estimés à 100 mGy par an avant 1939 et à 25 mGy par an à partir de entre 1940 et 1949 (Linnet et al. 2010).
- **Plusieurs études épidémiologiques sur les personnels navigants** des compagnies aériennes ont été mise en place à travers le monde (Hammer et al. 2009). Des estimations de la dose due aux rayonnements cosmiques ont été faites dans certaines études, basée sur un calcul annuel à partir des informations sur le nombre d'heure de vol, le type d'avion et les prévisions du vol. L'estimation de la dose vie entière varie entre 10 et 30 mSv avec un maximum qui excède rarement 80 mSv (Hammer et al. 2009). L'analyse d'une association avec l'exposition aux rayonnements cosmiques est disponible dans peu d'études (Haldorsen et al. 2002 ; Langner et al. 2004 ; Pukkala et al. 2003).

Concernant **les expositions environnementales**, un très grand nombre d'article a été publié sur les personnes exposées à partir de sources environnementales et leur risque accru ou non de développer un cancer (Laurier et al. 2008 ; UNSCEAR 2006). La littérature existant à l'heure actuelle porte principalement sur des résultats descriptifs ou des études de type écologique (UNSCEAR 2006). Ces études sont limitées quant à leur apport dans la quantification du risque avec la dose reçue après expositions environnementales. **L'étude sur les riverains de la rivière Techa en Russie est à l'heure actuelle la plus informative** pour la quantification du risque avec la dose reçue après une exposition environnementale. Une estimation des doses externes et internes reçues par la population locale et un suivi de la mortalité et de l'incidence ont été réalisés (Krestinina et al. ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005). La dose moyenne à l'estomac reçue par la population est de 40 mGy avec 55 % de la dose associée à une contamination interne (Krestinina et al. 2007).

Cancers solides combinés

L'estimation du risque pour les cancers solides combinés (c'est-à-dire tous les cancers à l'exclusion des cancers du système hématopoïétique) présente l'avantage de disposer d'effectifs élevés, permettant de faire une estimation précise du risque. Cependant, les effets des RI diffèrent selon le site de cancer. Les estimations par site spécifique de cancer sont donc à privilégier mais sont encore à l'heure actuelle associées à des incertitudes statistiques fortes (Preston et al. 2010).

Une relation dose-réponse significative a été observée pour la catégorie tous cancers solides, que ce soit dans l'étude de mortalité ou dans l'étude d'incidence de la LSS (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003). L'Excès de Risque Relatif par Sv (ERR/Sv) estimé dans l'étude de mortalité était de 0.47 (Intervalle de confiance (IC) à 90 % [0.37-0.57]) pour une personne de 70 ans exposée à 30 ans, similaire à l'ERR/SV obtenue dans l'étude d'incidence (Figure 6 et Figure 7). L'augmentation du risque de cancer solide avec la dose reste significative lorsque l'analyse est restreinte aux survivants ayant reçu des

doses en dessous de 120 mSv pour l'étude de mortalité (Preston et al. 2003) et en dessous de 150 mSv pour l'étude d'incidence (Preston et al. 2007).

Pour des doses moyennes en dessous de 100 mSv reçues de façon chronique, plusieurs études ont retrouvé une relation dose-réponse significative. Des associations fortes ont été observées pour la mortalité et l'incidence tous cancers et par cancers solides dans les études sur les liquidateurs de Tchernobyl (Ivanov 2007 ; Ivanov et al. 2004 ; Ivanov et al. 2006). Une augmentation du risque tous cancers hors leucémie a été observée dans plusieurs cohortes de travailleurs du nucléaire (Ashmore et al. 1998 ; Beral et al. 1988 ; Cardis et al. 2007 ; Guerin et al. 2009 ; McGeoghegan et Binks 2000b ; Muirhead et al. 2009 ; Richardson et Wing 1999 ; Ritz 1999 ; Sont et al. 2001), et notamment dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007) et dans la dernière analyse du NRRW (Muirhead et al. 2009). Un excès significatif de la mortalité tous cancers chez les radiologues et techniciens en radiologie par rapport à la mortalité des médecins des autres spécialités a été observé dans les études américaine et anglaise (Linnet et al. 2010). Dans l'étude américaine, la mortalité tous cancers n'était pas associée au nombre d'années de pratique mais était significativement plus élevée pour les premières années d'emploi (Mohan et al. 2003). Un excès significatif de cas de cancer a aussi été observé chez les radiologues et techniciens en radiologie chinois (Wang et al. 2002). Cependant, l'excès de cancer solide, n'était plus significatif pour la cohorte des radiologues embauchés après 1970. La mortalité tous cancers dans l'étude conjointe européenne sur les personnels navigants n'a pas montré de tendance significative avec la dose (Langner et al. 2004).

Concernant les expositions environnementales, des associations significatives ont été observées dans la cohorte des riverains de la rivière Tcha pour la mortalité par cancers solides excepté les cancers des os (Krestinina et al. 2005), ainsi que pour l'incidence (Krestinina et al. 2007). Il est important de noter cependant que environ 55 % de la dose reçue sont dus à l'exposition interne (Krestinina et al. 2007).

En résumé, une association significative entre le risque de cancer solide et les doses de RI a été retrouvée dans l'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki en mortalité et en incidence, même pour des doses inférieures à 150 mSv. Plusieurs études sur les populations ayant reçu des doses inférieures à 100 mSv de façon chronique ont observé une association significative d'augmentation des cancers solides avec la dose externe reçue. Cependant, les effets cancérigènes des doses faibles (généralement définie en dessous de 100 mSv) chroniques sont encore débattus et les estimations à l'heure actuelle dans ces études ne permettent pas encore une quantification suffisamment précise du risque (BEIRVII 2007).

Sites spécifiques de cancer

Les ERR/Sv pour la mortalité et l'incidence des cancers solides combinés et par type de cancer dans l'étude de mortalité et d'incidence de la LSS sont présentés en Figure 6 et Figure 7. Un excès de mortalité et d'incidence de la plupart des cancers solides associé à la dose de RI a été observé dans la LSS (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003), en particulier les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du foie, du poumon et chez les femmes pour le cancer du sein, de l'ovaire, et de la vessie. Les estimations des ERR/Sv pour les cancers de la cavité buccale et pharynx, des cancers de la peau hors mélanome, de la thyroïde, du rein et du cerveau et système nerveux central ne sont disponibles que dans l'étude d'incidence, des associations significatives ou à la limite de la significativité statistique sont retrouvées pour chacun de ces sites sauf pour le rein (Preston et al. 2007). L'UNSCEAR (UNSCEAR 2006) conclut que, pour les cancers suivants : cancers des glandes salivaires, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du foie, du poumon, des os et des tissus conjonctifs, du sein (femme), des ovaires, de la vessie, du cerveau et système nerveux central, de la thyroïde, du mélanome cutané et des cancers de la peau hors mélanome, il y a des éléments en faveur d'un lien avec l'exposition aux RI. Les principaux résultats des différentes études épidémiologiques sont synthétisés dans l'Annexe A.

Pour le cancer du poumon, une association significative avec l'exposition externe a été retrouvée dans l'étude des travailleurs de Mayak (Gilbert et al. 2004 ; Sokolnikov et al. 2008), mais une possible confusion avec la contamination au plutonium ne peut pas être exclue. A de plus faibles doses, plusieurs études ont mis en évidence une association avec l'exposition externe. C'est le cas en particulier de l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007), de certaines études chez les radiologues et les manipulateurs en radiologie (Linnet et al. 2010), de l'étude sur les riverains de la rivière Techa (Kossenko et Degteva 1994) et de l'étude sur les participants aux essais nucléaires soviétiques (Bauer et al. 2005). Cependant, ces études ne prenaient pas en compte la consommation tabagique et un biais dans l'estimation de la relation dose-réponse ne peut donc pas être écarté.

Pour le cancer du sein, une association a été retrouvée dans les études médicales pour des doses modérées après exposition radiodiagnostique (Ron 2003). Un risque élevé de cancer du sein a été retrouvé dans l'étude américaine des radiologues et techniciens en radiologie (Linnet et al. 2010). Aucune étude sur les travailleurs de l'industrie nucléaire n'a pu mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du sein chez la femme avec la dose de RI reçue (Telle-Lamberton 2008). Cependant, les études sur les travailleurs de l'industrie du nucléaire s'intéressent généralement à la mortalité et n'incluent que peu de femmes, souvent avec des expositions très faibles. Certaines études sur les personnels navigants des compagnies aériennes ont montré une augmentation du risque de cancer du sein avec la durée d'emploi (Hammer et al. 2009).

Pour le cancer de la thyroïde, si une association est reconnue pour une exposition à de faibles doses de RI durant l'enfance (externe et interne) (UNSCEAR 2006), la plupart des études n'ont pas mis en évidence de risque associé avec la dose reçue à l'âge adulte. C'est le cas des études chez les travailleurs du nucléaire qui portent la plupart du temps sur la mortalité des travailleurs, alors que l'incidence serait plus adaptée pour mettre en évidence un excès, en raison de la faible mortalité liée à ce cancer. Une association à la limite de la significativité a cependant été retrouvée pour l'incidence des cancers de la

thyroïde dans la dernière analyse du NRRW (Muirhead et al. 2009). Un excès de cancer de la thyroïde a été observé chez les liquidateurs de Tchernobyl russes et estoniens, cependant l'association avec la dose n'était pas significative (Ivanov et al. 2002 ; Rahu et al. 2006). Un risque élevé de cancer de la thyroïde a été observé dans certaines études sur les manipulateurs en radiologie (Linnet et al. 2010). L'étude sur les résidents de l'île Marshall où ont eu lieu des essais nucléaires a mis en évidence une association entre le risque de cancer de la thyroïde et la dose (Takahashi et al. 2003).

Pour d'autres cancers, une association n'a été observée qu'à de très fortes doses principalement dues aux traitements par radiothérapie (cancer de l'intestin grêle, rectum et rein). Enfin, le comité de l'UNSCEAR conclut qu'il y a peu de preuve que certains cancers (cancer du pancréas, de la prostate, des testicules, de l'utérus), soient liés aux RI (UNSCEAR 2006).

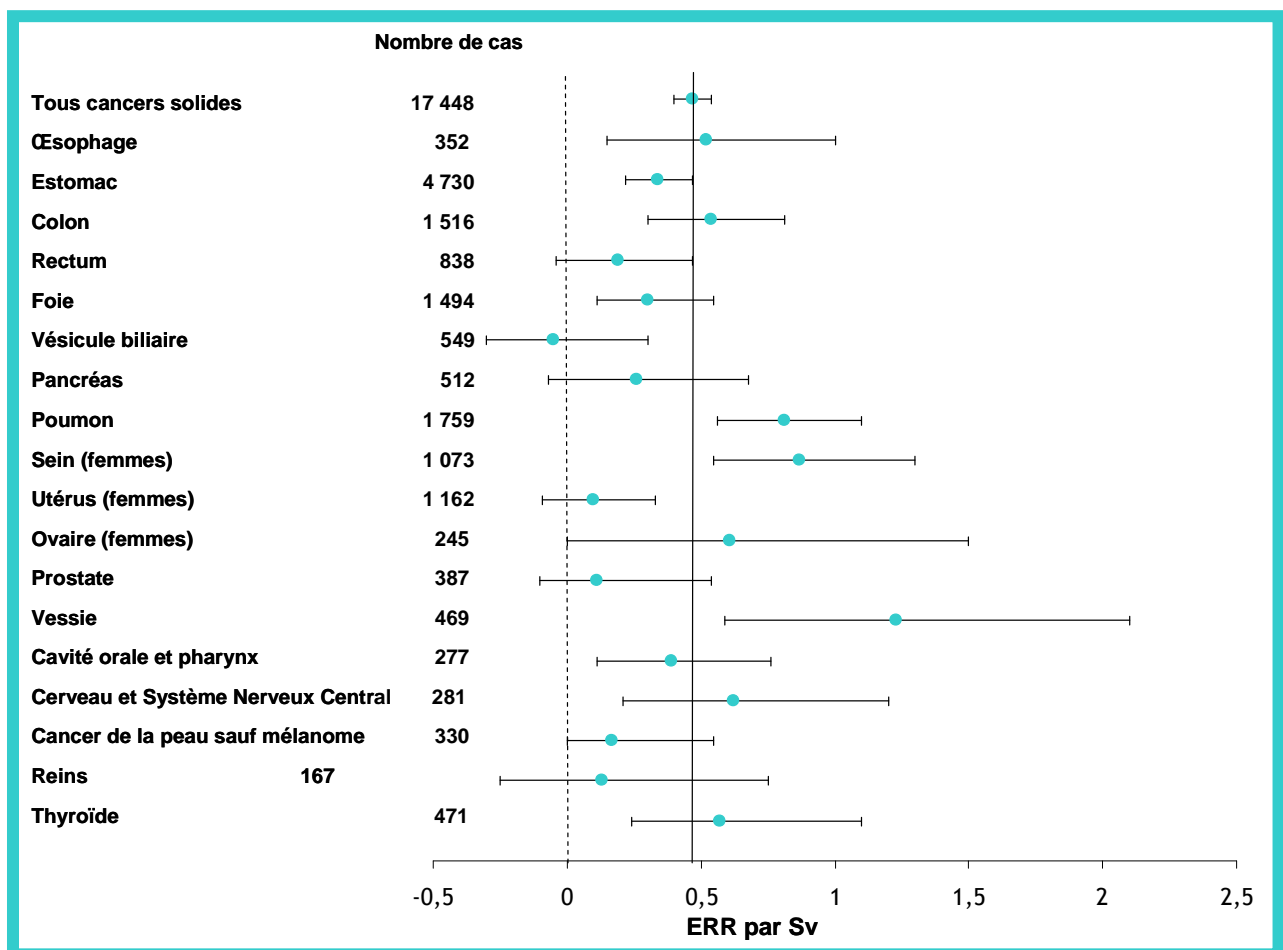


Figure 6 : Excès de Risque Relatif (ERR) par Sv estimé dans l'étude d'incidence des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki pour un âge à l'exposition de 30 ans et un âge atteint de 70 ans (d'après les données du tableau 11 dans (Preston et al. 2007)).

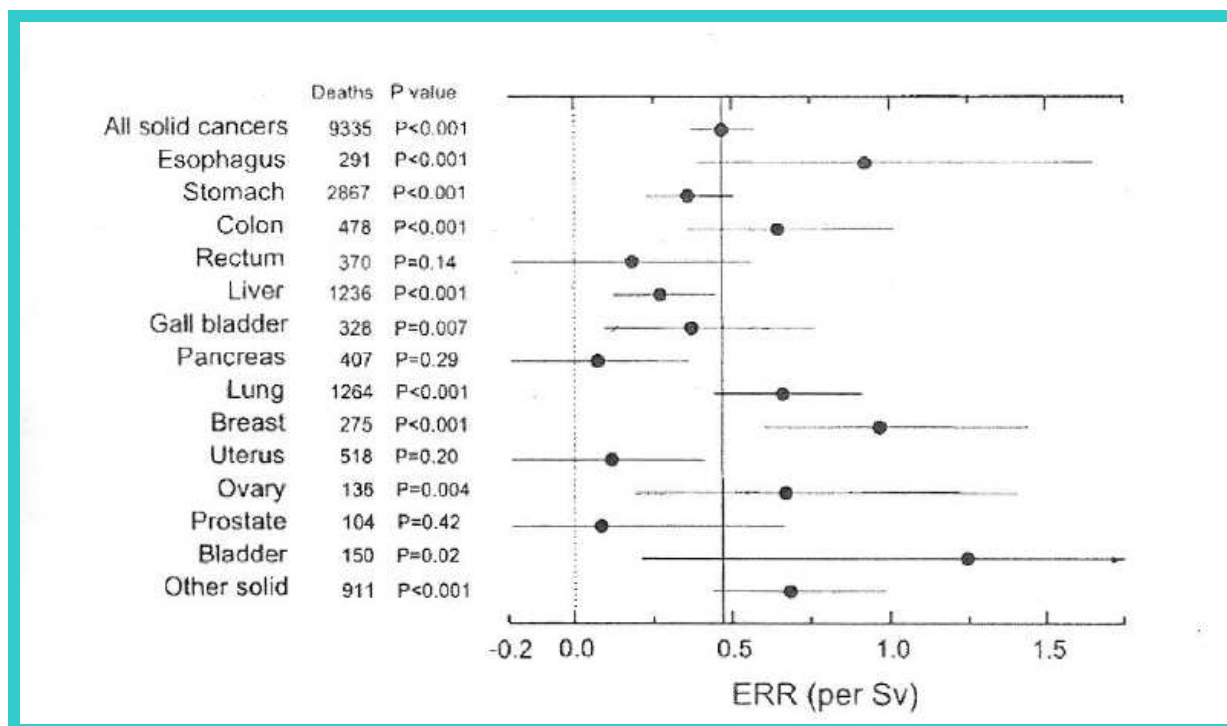


Figure 7 : Graphique Excès de Risque Relatif (ERR) par Sv dans l'étude de mortalité des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki pour un âge à l'exposition de 30 ans et un âge atteint de 70 ans (d'après (Preston et al. 2003)).

Système lymphatique et hématopoïétique

Sur l'ensemble des cancers du système lymphatique et hématopoïétique, seules les leucémies ont été clairement associées avec la dose externe de RI. Le comité de l'UNSCEAR conclut dans son dernier rapport qu'il n'y a à l'heure actuelle que peu de preuve que la maladie d'Hodgkin, les lymphomes non-hodgkinien et les myélomes multiples soient inductibles par les RI (UNSCEAR 2006). Le premier excès à avoir été observé chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki est l'excès de leucémie. Les derniers résultats sur l'incidence des leucémies ont été publiés en 1994 (Preston et al. 1994) et sur la mortalité en 2009 (Richardson et al. 2009). L'incidence et la mortalité par leucémie lymphatique aigüe (LLA), myéloïde aigüe (LMA) et myéloïde chronique (LMC) ont été significativement associées avec la dose (Preston et al. 1994). En raison du faible nombre de cas de leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) attendus dans la population japonaise, peu de cas ont été observés dans la LSS et l'association avec la dose n'a pas pu être étudiée (Preston et al. 1994). Plusieurs études de patients traités par

radiothérapie pour un cancer du sein, de l'utérus ou pour des pathologies bénignes ont montré un risque accru de leucémie hors LLC (Ron 2003). Aucun lien n'est démontré pour les leucémies LLC même après des périodes de latences élevées (plus de 30 ans).

Pour des expositions modérées chroniques, une association significative entre la mortalité par leucémie et la dose externe de RI a été observée dans la cohorte des travailleurs de Mayak (Shilnikova et al. 2003). L'ERR/Sv pour le risque de leucémie était comparable à celui observé dans la LSS. Au contraire, aucune association entre la dose de plutonium et le risque de mortalité par leucémie n'a pas été observée. A de plus faibles doses, une association positive significative avec le risque de leucémie a été observé chez les liquidateurs de Tchernobyl ukrainiens (moyenne de dose à la moelle osseuse 76.4 mGy) (Romanenko et al. 2008) avec un ERR/Sv similaire pour les leucémies LLC ou non LLC, et non significative chez les liquidateurs des Balkans, de Biélorussie et de Russie (dose médiane 13 mGy) (Kesminiene et al. 2008). Une association significative avec le risque de leucémie hors LLC a été observée dans plusieurs études sur les travailleurs du nucléaire, les résultats seront détaillés dans le chapitre II. Les résultats des études sur les radiologues et techniciens en radiologie mettent en évidence un risque accru de mortalité par leucémie dans les études anglaise et américaine (Linnet et al. 2010). Cependant, les résultats ne sont significatifs que pour les années de pratique les plus anciennes (<1950) ou la dose reçue était la plus élevée. L'étude des radiologues et manipulateurs en radiologie chinois a mis en évidence un risque accru de l'incidence de leucémie seulement pour les travailleurs embauchés avant 1970 (Linnet et al. 2010). Un excès de mortalité et d'incidence de leucémie hors LLC a été mis en évidence chez les personnes ayant participé aux essais nucléaires anglais (Muirhead et al. 2004). Une association significative entre l'incidence des leucémies hors LLC et la dose a été observée chez les riverains de la rivière Techa en Russie (Krestinina et al. 2010). L'ERR/Sv obtenu dans cette étude était similaire à celui de l'étude LSS.

Sur l'ensemble des cancers du système lymphatique et hématopoïétique, seules les leucémies ont été clairement associées avec la dose externe de RI. La leucémie est l'un des cancers les plus radio-induits. Cependant à de très faibles niveaux de doses la quantification de la relation dose-réponse est encore peu précise. Les leucémies myéloïdes aiguës, lymphoïdes aiguës, myéloïde chronique semblent être associées à l'exposition externe aux RI, alors qu'à l'heure actuelle peu de résultats sont en faveur d'un lien avec les leucémies lymphoïdes chroniques. La forme de la relation semble plutôt linéaire quadratique.

Pathologies cardiovasculaires

Les effets des faibles doses de RI sur le développement de pathologie cardiovasculaire sont débattus à l'heure actuelle, que ce soit sur les mécanismes physiopathologiques (Little et al. 2009 ; Milliat et al. 2008) qui pourraient être impliqués ou sur les résultats des études épidémiologiques (Darby et al. ; Little et al. 2008 ; Little et al.). Dans le cadre de cette thèse, une revue de la littérature sur le sujet a été réalisée (Metz-Flamant et al. 2009a) et l'article est présenté en Annexe E. Nous résumerons dans cette partie les principales conclusions de cette revue en ajoutant une discussion des résultats parus depuis la publication de celui-ci (Azizova et al. ; Azizova et al.).

L'existence d'une relation entre le risque cardiovasculaire et une irradiation à dose modérée à faible a été mise en évidence pour la première fois par les études de mortalité (Preston et al. 2003) et d'incidence (Yamada et al. 2004) sur la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki. En particulier, l'étude de la mortalité de la LSS retrouvait un excès significatif de décès par pathologies cardiaques et par accidents vasculaires cérébraux lié à la dose de RI (Preston et al. 2003). Dans l'étude de l'Adult Health Study (AHS), sous-cohorte de la LSS, une relation significative entre la survenue d'infarctus du myocarde et la dose reçue, chez les individus exposés avant l'âge de 40 ans avait été observée (Yamada et al. 2004). C'est une des rares études qui dispose pour une partie de la cohorte de données d'incidence sur les pathologies cardiovasculaires (Yamada et al. 2004). Sont aussi

disponibles des données cliniques et des informations sur la consommation de tabac et d'alcool (Yamada et al. 2004). Les biais potentiels ont été explorés et ne remettent pas en cause l'association observée (Shimizu et al. 1999). Cependant, des incertitudes subsistent dans l'estimation du risque pour des doses inférieures à 500 mSv (Preston et al. 2003).

Les études après irradiation à fortes doses pour un traitement par radiothérapie, ont montré une augmentation de la fréquence des pathologies cardiovasculaires (Darby et al. 2003 ; Huddart et al. 2003). Néanmoins, les études sur les irradiations médicales à doses faibles et modérées sont globalement peu informatives pour l'analyse du risque cardiovasculaire. La reconstitution dosimétrique comporte des incertitudes importantes en raison du caractère rétrospectif du recueil de l'exposition et d'autres difficultés méthodologiques, en particulier la difficulté à prendre en compte la pathologie sous-jacente, ainsi que le choix de la population de référence.

L'étude des populations exposées professionnellement permet d'estimer les effets d'une exposition externe chronique aux radiations à des doses modérées, tels les travailleurs de Mayak, ou à de faibles niveaux de doses (inférieure à 0,5 Sv).

L'étude de la mortalité et de l'incidence des pathologies cardiovasculaires chez les travailleurs de Mayak a permis d'estimer le risque associé à des expositions chroniques externes en prenant en compte d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (tels que la consommation de tabac, d'alcool, l'hypertension, l'indice de masse corporelle) (Azizova et al. 2010a ; Azizova et al. 2010b). Les résultats de l'étude d'incidence montraient une relation dose-réponse significative pour les pathologies ischémiques cardiaques et les maladies cérébrovasculaires avec la dose externe de RI (Azizova et al. 2010a ; Azizova et al. 2010b). Les résultats restaient significatifs même après ajustement sur la dose interne de plutonium reçue par les travailleurs. Cependant, le risque était significativement plus élevé pour les travailleurs ayant reçu les doses les plus fortes (> 1Sv). Concernant les résultats en mortalité, aucune association n'était significative pour ces deux pathologies (Azizova et al. 2010a ; Azizova et al. 2010b).

La cohorte des liquidateurs russes de Tchernobyl dispose de données d'incidence (Ivanov et al. 2006) et de mortalité (Ivanov et al. 2001a) sur les maladies cardiovasculaires. Néanmoins, la dosimétrie individuelle n'est pas toujours disponible et l'information sur les facteurs de risque cardiovasculaires individuels absente. Les excès de risque significatifs de mortalité cardiovasculaire observés sont cependant compatibles avec les estimations issues du suivi de la cohorte LSS. La plupart des études sur les travailleurs du nucléaire disposent d'informations sur la catégorie socioprofessionnelle (CSP) des individus, permettant de prendre en compte indirectement un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire liés au style de vie. Cependant, aucune étude ne dispose de données sur les facteurs de risque cardiovasculaire individuels. De plus, les études retrouvant des relations significatives entre la dose reçue et la mortalité cardiovasculaire ne disposaient pas toujours d'informations précises sur la CSP (Ashmore et al. 1998 ; Cardis et al. 1995 ; McGeoghegan et al. 2008 ; Zielinski et al. 2008). Les études sur les radiologues et manipulateurs en radiologie sont limitées par l'absence de données dosimétriques individuelles et par la non prise en compte, pour la plupart des études, des facteurs de risque cardiovasculaire individuels. Plusieurs études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de décès de cause cardiovasculaire chez les radiologues ou les manipulateurs en radiologie (Aoyama 1989 ; Berrington et al. 2001 ; Carpenter et al. 1997). Par contre, l'étude américaine sur les manipulateurs en radiologie fournit des résultats en faveur de l'augmentation du risque cardiovasculaire (Hauptmann et al. 2003) et s'appuie sur des éléments méthodologiques de qualité, à savoir un effectif important, un taux de perdus de vue très faible et une prise en compte de certains facteurs de risque cardiovasculaire individuels. Les études sur les personnels navigants publiées à ce jour n'apportent pas d'information sur le risque de pathologie cardiovasculaire liée à la dose de rayonnement cosmique (Blettner et al. 2003 ; De Angelis et al. 2001 ; Langner et al. 2004 ; Nicholas et al. 2001 ; Zeeb et al. 2003).

En résumé, les résultats en faveur d'une association entre la dose et le développement de maladies cardiovasculaires, retrouvés dans les études sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, sont confortés par l'étude des travailleurs de Mayak, certaines études sur les travailleurs du nucléaire, par l'étude américaine des manipulateurs en radiologie. Cependant, à de faibles niveaux de doses, il est difficile d'individualiser le risque lié aux radiations des autres facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire. En l'absence de mécanisme physiopathologique patent de l'effet des faibles doses sur le système cardiovasculaire, il est nécessaire d'interpréter les résultats épidémiologiques avec prudence.

Modélisation de la relation dose-réponse et facteurs modifiants

La forme de la relation dose-réponse et les variations du risque en fonction du sexe, de l'âge à l'exposition, de l'âge atteint et du temps depuis l'exposition ont été étudiées en détail dans la LSS pour l'incidence et la mortalité (Preston et al. 1994 ; Preston et al. 2004 ; Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003 ; Richardson et al. 2009 ; Shimizu et al. 2010)}. Au contraire, dans les études après exposition externe chronique, l'étude de la forme de la relation dose-réponse et des facteurs modifiants la relation est généralement plus limitée du fait du manque de puissance statistique dans ces études pour ce type d'analyse (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009). L'analyse des facteurs modifiants la relation dose-réponse est généralement réalisée en incluant dans le modèle le facteur continu soit dans un terme exponentielle, log ou à la puissance c'est le cas en particulier dans le cadre de la LSS (BEIRVII 2007). Une autre approche consiste à séparer la dose en plusieurs fenêtres d'exposition en fonction du facteur étudié (BEIRVII 2007 ; Richardson et Wing 2007).

Cancers solides

Dans l'étude de la LSS, plusieurs formes de la relation dose-réponse ont été testées, pour des doses allant de 0 à 2 Sv. Les modèles retenus sont basés sur une relation linéaire avec un modèle en ERR ou en Excess Absolute Risk (EAR) avec des effets modifiants de l'âge atteint et l'âge à l'exposition (Preston et al. 2004 ; Preston et al. 2007). Pour ces gammes

de doses, la forme de la relation dose-réponse ne diffère pas par rapport à l'analyse sur l'ensemble des doses ($p > 0,5$) et il n'y a pas d'indication d'un seuil (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003). L'ERR/Sv obtenu chez les femmes est deux fois plus élevé que chez les hommes. Ceci est lié au risque de base qui est deux fois moins élevé chez les femmes que chez les hommes. Le risque de cancer solide varie de façon importante avec l'âge à l'exposition, avec une diminution de l'ERR/ Sv quand l'âge à l'exposition augmente, que ce soit dans l'étude de mortalité ou d'incidence de la LSS (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003). Des variations similaires ont été observées dans d'autres études, en particulier dans les études après irradiations thérapeutiques (BEIRVII 2007). A âge à l'exposition fixé, le risque varie aussi en fonction de l'âge atteint, diminuant quand l'âge atteint augmente (Preston et al. 2007). Concernant le délai depuis l'exposition, il est généralement défini comme le temps minimum après l'exposition à partir duquel l'excès de risque est détectable. En particulier, l'excès de mortalité par cancers solides est significatif dans la LSS après une période de 5 à 10 ans après l'exposition (BEIRVII 2007).

Les résultats de l'étude de Mayak suggère l'existence d'une relation linéaire quadratique avec la dose (Shilnikova et al. 2003) alors que dans l'étude 15-pays du CIRC et dans l'étude sur les riverains de la rivière Techa, les modèles non linéaires ne semblent pas ajustés mieux aux données que le modèle linéaire simple (Cardis et al. 2007 ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005 ; Simon et al. 2006). La plupart des études après exposition externe chronique ne retrouve pas de variation significative du risque de cancer solide en fonction du sexe (Cardis et al. 2007 ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005 ; Muirhead et al. 2009 ; Shilnikova et al. 2003). Les résultats des variations de l'ERR/Sv pour les cancers solides en fonction de l'âge à l'exposition, de l'âge atteint et du temps depuis l'exposition sont soit non significatifs soit divergents (Cardis et al. 2007 ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005 ; Muirhead et al. 2009 ; Shilnikova et al. 2003). L'étude sur les travailleurs de Mayak retrouve une diminution significative de l'ERR/Sv en fonction de l'âge à la première exposition (Shilnikova et al. 2003), l'étude sur les riverains de la rivière

Techa retrouve une augmentation de l'ERR/Sv avec l'âge à l'exposition et l'âge atteint (Krestinina et al. 2005) et dans l'étude 15-pays et l'étude du NRRW, l'ERR/Sv est retrouvé plus élevé pour des âge atteint supérieur à 70 ans mais les différences ne sont pas significatives (Cardis et al. 2007 ; Hildebrandt et al. 1998 ; Muirhead et al. 2009).

Leucémies

Le modèle retenu pour l'estimation du risque de leucémie est un modèle en EAR avec une relation linéaire quadratique et des variations en fonction de l'âge à l'exposition et du temps depuis d'exposition (BEIRVII 2007 ; Preston et al. 2004). La forme de la relation dose-réponse pour la mortalité par type de leucémie ainsi que les facteurs modifiants la relation ont été étudiés en détail dans la dernière publication sur la mortalité par leucémie dans la LSS (Richardson et al. 2009). L'ERR/Sv n'était pas significativement différent entre les hommes et les femmes. La relation dose-réponse ajustant au mieux aux données est linéaire-quadratique pour les leucémies combinées avec un effet modifiant de l'âge à l'exposition et du temps depuis l'exposition (Richardson et al. 2009). Cependant, l'ERR/Sv restait constant en fonction du temps depuis l'exposition après l'âge de 30 ans (Richardson et al. 2009). Pour les leucémies myéloïdes aiguës, une relation dose-réponse quadratique avec un pic après 10 ans d'exposition décrivait au mieux les données. La relation dose-réponse pour les leucémies lymphatiques aiguës et myéloïde chronique était le mieux décrit par une relation linéaire simple sans effets de l'âge à l'exposition et du temps depuis l'exposition (Richardson et al. 2009).

Contrairement à ce qui est observé dans la LSS, les études après exposition externe chronique ne retrouvent pas une meilleure adéquation du modèles linéaire quadratique par rapport au modèle linéaire simple (Cardis et al. 2007 ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005 ; Schubauer-Berigan et al. 2007b ; Shilnikova et al. 2003). L'étude sur les travailleurs de Mayak et sur les travailleurs du nucléaire du site de Savannah River trouvaient des ERR/Sv plus élevés pour des temps depuis l'exposition courts (Richardson et al. 2009 ; Shilnikova et al. 2003). Aucune variation significative du risque de leucémie

en fonction du temps depuis l'exposition n'est retrouvée dans l'étude sur les riverains de la rivière Techa (Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005), dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007) et dans l'étude combinée américaine des travailleurs du nucléaire (Schubauer-Berigan et al. 2007b). Aucune variation en fonction de l'âge à l'exposition n'est observée dans ces études (Cardis et al. 2007 ; Krestinina et al. 2007 ; Krestinina et al. 2005 ; Shilnikova et al. 2003). Des ERR/Sv plus élevés pour des âges atteints supérieurs à 70 ans ont été observés dans l'étude 15-pays et dans l'étude du NRRW (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009).

Maladies cardiovasculaires

La forme de la relation dose-réponse et des facteurs modifiants la relation pour les pathologies ischémiques cardiaques et les maladies cérébrovasculaires ont été étudiés dans la LSS (Shimizu et al. 2010). Pour les pathologies ischémiques cardiaques, le modèle linéaire simple semble mieux ajusté aux données et aucun effet modifiant du sexe, de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint n'a été observé. Pour les pathologies cérébrovasculaires, le modèle quadratique pur semble mieux ajusté aux données que le modèle linéaire simple (Shimizu et al. 2010). L'analyse des facteurs modifiants met en évidence une variation significative de l'ERR/Sv en fonction de l'âge atteint avec un risque plus élevé pour des âges atteints inférieurs à 60 ans. Des variations non significatives de l'ERR/Sv en fonction de l'âge à l'exposition ont été observées avec un risque plus élevé pour des expositions reçues à un âge jeune (Shimizu et al. 2010).

I.2. Expositions des travailleurs du nucléaire et revue des études épidémiologiques

I.2.1. Activités des travailleurs du nucléaire en France

Domaines d'activité

En France, plus de 300 000 travailleurs sont susceptibles d'être exposés aux RI dans différents secteurs d'activité (IRSN 2009). Depuis 2005, le Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux RI (SISERI) de l'IRSN centralise l'enregistrement de l'ensemble des doses reçues par les travailleurs en France et publie le bilan des expositions reçues par secteur d'activité tous les ans. Les différents secteurs d'activité sont soit civils (industrie, recherche ou médecine), soit militaires. Les travailleurs exposés à des sources de rayonnements naturels tels qu'au radon ou aux rayonnements cosmiques (les pilotes et personnels navigants) font aussi l'objet d'une surveillance systématique.

Soixante pour cent des effectifs de travailleurs surveillés pour une exposition externe aux RI sont employés dans le domaine des activités médicales. Les travailleurs de l'industrie du nucléaire qui représentent seulement 1/5 de l'effectif total reçoivent près de la moitié de la dose collective (IRSN 2009). La dose collective des travailleurs dans le domaine de la recherche est faible.

Les travailleurs du nucléaire

Les travailleurs du nucléaire tels que nous les identifions sont ceux pouvant être exposés dans le cadre de leur travail dans l'industrie nucléaire ou dans la recherche. En particulier, en France, les travailleurs du nucléaire peuvent être exposés lors de leur activité professionnelle dans l'une des entreprises du nucléaire de France : le CEA (principalement dans des centres de recherche civils ou militaires), la COGEMA qui a repris les activités liées aux différentes étapes du cycle du combustible depuis sa création en 1976 (maintenant AREVA NC), EDF créé en 1961 qui s'occupe de la production d'énergie

dans les centrales nucléaires françaises et les entreprises prestataires de ces grands groupes (Eurodif, Comurex...).

Les activités de recherche

Les secteurs de recherche civile sont très diversifiés, depuis la recherche en physique des particules, l'étude des procédés industriels pour l'industrie nucléaire, jusqu'à l'utilisation des sources radioactives en biologie. Les principaux organismes de recherche nucléaire civile en France sont le CEA et l'IRSN. Un des principaux objectifs en appui aux industriels est d'optimiser le parc des réacteurs nucléaires, en particulier en conduisant des études sur des réacteurs expérimentaux afin de concevoir les réacteurs nucléaires du futur et de mettre des solutions techniques pour la gestion des déchets radioactifs

La recherche dans le secteur de la défense a pour mission principale de garantir la pérennité de la dissuasion nucléaire française. Cette mission est assurée en partie par la Direction des Applications Militaires (DAM) du CEA. Historiquement, les équipes du CEA ont participé aux différents essais nucléaires Français. A la suite de l'arrêt des essais nucléaires, le CEA a mis en œuvre des programmes de simulations qui s'appuient sur d'importants moyens expérimentaux et de calcul. Le CEA est chargé de fabriquer, de maintenir en condition opérationnelle puis de démanteler les têtes nucléaires qui équipent les forces océaniques et aéroportées.

Le cycle du combustible

Les principales étapes du cycle du combustible en France sont représentées dans la Figure 8.

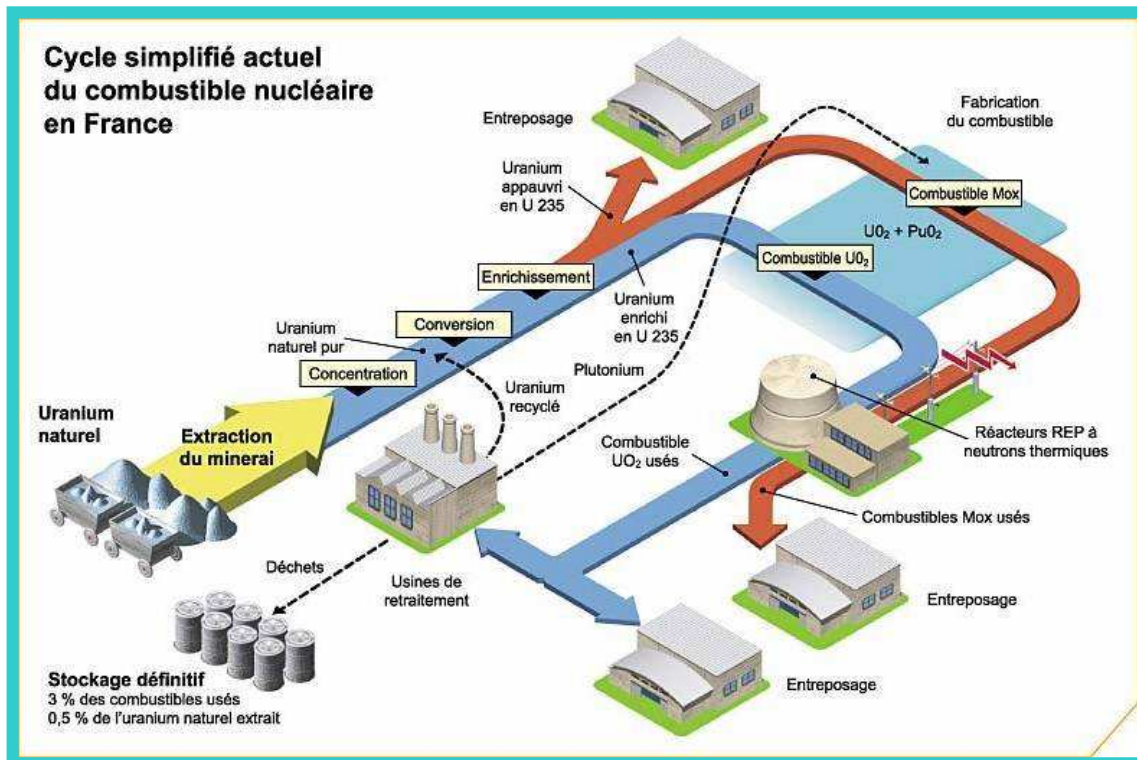


Figure 8 : Cycle du combustible nucléaire en France

Le cycle du combustible nucléaire désigne l'ensemble des opérations nécessaires pour approvisionner en combustible les réacteurs nucléaires puis pour stocker, retraiter et recycler ce combustible. La France dispose sur son territoire de toutes les installations nécessaires à ces différentes opérations. Ces installations sont, pour la quasi-totalité, exploitées par AREVA NC, soit directement, soit par l'intermédiaire de filiales (Eurodif, Comurex, FBFC, MELOX...), à l'exception des centrales nucléaires qui sont gérées par EDF.

Les deux premières étapes du cycle du combustible sont **l'extraction et la conversion du minerai dans les mines d'uranium**. Après extraction, la teneur en uranium des minerais est en général assez faible. C'est pourquoi le minerai est concentré par une série d'opérations physiques et chimiques. On obtient alors un concentré ayant l'aspect d'une poudre jaune appelée "yellow cake" dont la teneur en uranium est d'environ 75 %. Il est important de noter que l'exposition des mineurs est principalement liée à l'inhalation du radon mais aussi aux poussières d'uranium, très différente d'une exposition externe aux RI. C'est pourquoi, les mineurs d'uranium en France font l'objet d'un suivi épidémiologique séparé des études sur les travailleurs du nucléaire. Ces études

s'intéressent plus particulièrement aux effets d'une contamination par le radon (Vacquier et al. 2007 ; Vacquier et al. 2009) qui ne font pas l'objet de cette thèse.

La troisième étape consiste au **raffinage et à la conversion du minerai**. Le "yellow cake" n'a pas un degré de pureté suffisant ni la forme chimique appropriée pour pouvoir être utilisé tel quel comme combustible dans le réacteur. Il fait donc l'objet d'un traitement supplémentaire afin d'obtenir de l'hexafluorure d'uranium (UF₆).

La quatrième étape consiste à **enrichir l'uranium**. L'UF₆ obtenu au terme de l'étape de conversion chimique n'est pas directement exploitable en réacteur. En effet, seul l'Uranium 235 est fissile et utilisable dans les réacteurs nucléaires pour produire de l'électricité. L'uranium naturel ne contient que 0,7 % d'Uranium 235. Ce taux est insuffisant pour permettre la réactivité du combustible nécessaire au fonctionnement des réacteurs nucléaires. L'enrichissement consiste donc à augmenter la teneur en Uranium 235 de l'uranium naturel à un niveau compris entre 3 et 5 %. L'uranium enrichi est utilisé par 90 % des réacteurs nucléaires en fonctionnement dans le monde aujourd'hui.

La cinquième étape consiste à la **fabrication même des combustibles**. L'hexafluorure d'uranium en provenance de l'usine d'enrichissement est transformé en oxyde d'uranium, conditionné en petites pastilles cylindriques. Celles-ci sont empilées dans de longs tubes métalliques appelés crayons. Ces crayons sont à leur tour réunis et maintenus à l'aide de grilles pour former des assemblages. A titre d'exemple, le cœur d'un réacteur à eau sous pression de 900 Mwe comporte 157 assemblages, réunissant chacun 264 crayons, soit plus de 11 millions de pastilles (une pastille est équivalente à 2,5 tonnes de charbon). Pour les filières des réacteurs à eau ordinaire, un autre type de combustibles est également fabriqué en France, à échelle industrielle, depuis plusieurs années. Appelés "MOX" (mélange oxyde), ils sont formés d'un mélange d'uranium appauvri et de plutonium et sont fabriqués dans l'usine MELOX, à Marcoule.

La sixième étape se passe dans le **cœur du réacteur**. Durant son séjour de trois à quatre ans dans le cœur du réacteur, le combustible subit des transformations qui vont le rendre

moins performant : diminution de teneur en matière fissile, formation de plutonium, apparition de déchets sous forme de produits de fission. Cependant une fois retiré du réacteur, le combustible contient encore une grande quantité de matières énergétiques récupérables (environ 97 %, sous forme d'uranium et de plutonium) et 3 % de déchets. Provisoirement stocké en piscine en vue de sa désactivation, le combustible usé est ensuite transporté jusqu'à l'usine de retraitement.

La dernière étape est **le retraitement et le recyclage** du combustible usé. Le retraitement consiste à séparer, dans le combustible usé, les matières énergétiques réutilisables (uranium et plutonium) des produits de fission sans utilité. Après une série d'opérations mécaniques et chimiques, on récupère l'uranium et le plutonium qui seront recyclés principalement pour entrer dans la fabrication de nouveaux éléments combustibles. Quant aux produits de fission, mis en solution, ils sont stockés en cuve durant quelques années avant d'être vitrifiés par incorporation à des matrices de verre et coulés dans les conteneurs étanches en acier inoxydable. Ces conteneurs sont entreposés de façon provisoire à la Hague dans des puits souterrains refroidis par ventilation, dans l'attente d'un stockage définitif. Avec une capacité de 1600 tonnes annuelles, l'usine AREVA NC de la Hague est la plus grande installation de retraitement du monde. EDF et de nombreuses compagnies d'électricité étrangères y font retraiter leurs combustibles usés (récupérant ensuite uranium, plutonium et déchets séparés).

Centrales nucléaires de production

En France, le parc de production nucléaire composé de 58 unités de production réparties sur 19 sites, est géré par EDF, même si des filiales ou entreprises prestataires interviennent sur le site. Le parc produit 428 milliards de kWh par an et assure plus de 87% de la production d'électricité d'EDF. Les 58 réacteurs en exploitation sont des réacteurs à eau sous pression, 34 réacteurs ont une capacité de 900 MWe, 20 ont une capacité de 1 300 MWe et 4 une capacité de 1 450 MWe.

I.2.2. Radioprotection

Principales bases du système de radioprotection

Le principal organisme international établissant les normes de radioprotections est la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR). La CIPR a été créée en 1928, lorsque les radiologues ont pris conscience des lésions causées par les rayons X et par le radium sur leurs patients et sur eux-mêmes. Les principaux objectifs de la CIPR sont de gérer et contrôler les expositions aux RI pour empêcher la survenue d'effets déterministes et réduire au maximum les risques des effets stochastiques. Les résultats des études épidémiologiques, en particulier de l'étude de la LSS, et biologiques constituent la base du système de radioprotection qui évolue donc en fonction des connaissances scientifiques. Au vu des incertitudes qui subsistent à l'heure actuelle dans l'estimation des doses en dessous de 100 mSv (BEIRVII 2007), les risques éventuels liés aux expositions chroniques à faibles niveaux d'exposition ont jusqu'à présent été extrapolés à partir des données à de plus fortes doses et pour des débits élevés. Notamment, le système actuel fait l'hypothèse de l'existence d'un facteur de réduction de dose (DDREF : Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor) pour le risque de cancer de 2, qui suppose un risque deux fois plus faible pour des doses reçues à de faibles débits par rapport à des doses reçues à fort débit. L'utilisation du modèle linéaire sans seuil est considérée par la CIPR comme étant la meilleure approche pratique pour gérer les risques dus à l'exposition aux RI et en accord avec le principe de précaution.

Historique de la radioprotection des travailleurs

La première limite de dose, qui date de 1938, concernait les seuls professionnels et s'élevait à 500 mSv par an. Ce système de protection était censé garantir l'absence totale de risque, puisqu'il protégeait contre les effets des fortes doses de RI, les seuls connus à cette époque. Lorsque l'action cancérogène des RI a été reconnue, la CIPR a recommandé un abaissement des limites de doses. La première publication officielle date de 1959 (Publication 1) et fixe une limite moyenne de dose pour les travailleurs de 50 mSv par an

avec des dépassements exceptionnels ne pouvant aller au-delà de 120 mSv par an. En France, c'est en juin 1966 puis en mars 1967 que ces recommandations ont eu une traduction concrète dans la législation. La dernière publication en date, la CIPR 103, fixe la limite annuelle de dose des travailleurs à 20 mSv par an (cumul maximum de 100 mSv sur 5 ans).

Surveillance dosimétrique des travailleurs du nucléaire en France

En France, des décrets ont été publiés dès le 20 juin 1966 et le 15 mars 1967. Ces décrets stipulent que des zones contrôlées doivent être établies. Très rapidement, une classification des zones en fonction des risques radioactifs et chimiques a été mise en place au CEA. Les décrets stipulent que toute personne directement affectée à des travaux sous rayonnements devra faire l'objet d'une surveillance de l'irradiation externe et de la contamination interne. Cette surveillance doit être adaptée aux opérations effectuées et doit permettre l'évaluation des doses reçues. Un dossier médical doit être tenu par le médecin du travail pour chaque travailleur et doit contenir au minimum un certains nombres d'informations : fiche de nuisance, résultats de plusieurs examens obligatoires (examen clinique, radiographie, radiotoxicologie), résultats des relevés dosimétriques, etc...

La radioprotection des travailleurs passe en grande partie par la surveillance dosimétrique. La surveillance dosimétrique des travailleurs se fait sur chacun des sites dès qu'un travailleur est susceptible d'être exposé aux RI. Ces travailleurs sont classés en deux catégories : les travailleurs catégorie A, pouvant recevoir une dose cumulée dépassant les 6 mSv par an et les travailleurs de catégorie B pouvant être exposés mais à une dose ne dépassant pas 6 mSv par an.

La surveillance dosimétrique repose sur une dosimétrie individuelle qui dépend du poste de travail et qui doit tenir compte des différentes situations d'exposition et des contraintes existantes. Elle repose donc sur une dosimétrie externe et éventuellement une dosimétrie interne ou d'ambiance.

Dosimétrie externe

La dosimétrie externe consiste à mesurer les doses reçues par une personne exposée dans un champ de rayonnements (rayons X, gamma, beta, neutrons) généré par une source extérieure à la personne. Cette mesure est réalisée par des dosimètres individuels portés par les travailleurs, adaptés aux différents types de rayonnements, et permet de connaître la dose reçue par le corps entier (dosimètres portés à la poitrine) ou par une partie du corps (peau, doigts). Cette dose peut être donnée soit en temps réel, on parle alors de dosimétrie opérationnelle, soit en différé après lecture du badge dans un laboratoire agréé, on parle alors de dosimétrie passive (IRSN 2009).

Les techniques mises au point pour mesurer les doses externes de radioactivité auxquelles sont soumis les travailleurs ont été développées de façon à s'adapter le plus possible à la diversité des activités et des sources mises en jeu. Le choix d'utiliser une technique plutôt qu'une autre dépend de la nature des rayonnements présents dans l'environnement. Les techniques de mesures sont donc différentes selon les sites. De plus, les techniques de mesures ont évolué au cours du temps et sont donc différentes selon les périodes calendaires. Les principaux dosimètres permettant la mesure des rayonnements β et des photons (X et gamma) sont les films photographiques ou les dosimètres thermoluminescents. Avant utilisation, chaque type de dosimètres est soumis à des tests, en laboratoire, de façon à déterminer sa réponse à l'énergie et sa réponse angulaire (géométrie d'exposition). Des coefficients sont alors définis pour tenir compte de cette réponse et pour obtenir à partir des valeurs lues, les valeurs des doses exprimées dans la quantité en vigueur. Les procédures de calibration ont évolué dans le temps mais le principe reste identique. Le terme de calibration est employé de façon générale pour les différentes catégories de tests réalisés pour connaître les performances d'un dosimètre (Thierry-Chef et al. 2001). Les valeurs de dose peuvent être exprimées en termes d'équivalent de dose et peuvent-être calculées de différentes façons. En France, depuis la

fin des années 90, les doses sont enregistrées en termes d'équivalent de dose à une profondeur de 10 mm sous la peau (Hp(10)).

La mesure des expositions aux neutrons est plus difficile que celle des photons. Plusieurs systèmes sont en effet capables de mesurer les neutrons thermiques (voisin de 0,025 eV), puis des systèmes de mesure des neutrons rapides (0,5 à 50 MeV) ont été mis au point, mais ce n'est que récemment que la mesure des neutrons intermédiaires, d'énergie comprise entre 10 et 100 keV, a pu être mise en place.

Dosimétrie interne

La dosimétrie interne a pour but d'évaluer la dose reçue lors d'une incorporation de substances radioactives. Cette surveillance est assurée soit par des examens anthroporadiométriques (mesure de la contamination interne corporelle avec un appareil de mesure), soit par des analyses radiotoxicologiques (dosages réalisés sur des excréta).

1.2.3. Revue des études épidémiologiques sur les effets des expositions chroniques externes chez les travailleurs du nucléaire

Une revue des études épidémiologique sur les travailleurs du nucléaire a été menée lors de la première année de thèse. L'objectif de cette partie est de faire un bilan des études menées en France et à l'international et d'exposer les principaux résultats sur le risque associé à l'exposition chronique aux faibles doses reçue par les travailleurs. Les études sur les travailleurs de l'usine de Mayak n'ont pas été incluses dans cette revue car les doses externes reçues par ces travailleurs, de l'ordre de 900 mSv en moyenne par travailleur, sont beaucoup plus élevées que celles reçues par les autres travailleurs du nucléaire (moyenne maximum sur l'ensemble des études : 130 mSv). Nous présenterons successivement, un descriptif des études de cohorte, le risque de décès chez les travailleurs, les différentes expositions reçues et enfin les résultats de l'analyse du risque associé à l'exposition aux RI, en particulier pour les cancers solides, cancers du poumon, les leucémies et les pathologies cardiovasculaires. Nous terminerons ce chapitre avec un résumé des études menées en France.

Ce travail a donné lieu à la publication de deux articles de revue, l'un sur le risque de mésothéliome malin de la plèvre chez les travailleurs du nucléaire (Metz-Flamant et al. 2011a) et l'autre sur le risque cardiovasculaire associé aux faibles doses de RI (Metz-Flamant et al. 2009a).

Description des études épidémiologique identifiées dans la recherche bibliographique

Au total, une soixantaine d'études de cohortes chez les travailleurs du nucléaire ont été réalisées dans le monde. Un descriptif des études disponibles fin 2010 est présenté en Annexe B- tableau 1. Dans ce tableau est reporté pour chacune des études le pays, les principales activités menées par les travailleurs, le type de suivi (mortalité ou incidence), la période de suivi, l'effectif de travailleurs dans la cohorte, le nombre de personnes-années, les décès totaux et/ou les décès par cancer, la durée moyenne de suivi et l'âge à la fin du suivi.

Les travailleurs inclus dans ces différentes cohortes sont impliqués dans des activités diverses, principalement dans la production d'énergie nucléaire, les applications militaires, l'enrichissement et la conversion du combustible nucléaire et dans des centres de recherche. Cependant, certaines études basées sur des registres nationaux de surveillance de la dosimétrie des travailleurs, peuvent également inclure des travailleurs du secteur médical (Ashmore et al. 1998 ; Muirhead et al. 2009 ; Sont et al. 2001). Les études sur les travailleurs du nucléaire sont en grande majorité des études de mortalité avec seulement une dizaine d'études ayant un suivi de l'incidence, en particulier au Canada, Royaume-Uni, Australie, Corée, Finlande et Slovaquie. La plupart des études portent principalement sur des hommes et le pourcentage de femmes dans les cohortes est généralement en dessous de 30 %. Une particularité des études menées au Canada est qu'elles sont constituées pour moitié de femmes (Ashmore et al. 1998 ; Sont et al. 2001). Deux études, une aux Etats-Unis (Wilkinson et al. 2000) et une au Royaume-Uni (McGeoghegan et al. 2003), ont porté exclusivement sur des femmes.

Les études sont très variées en termes de taille et de suivi, avec certaines études n'incluant que très peu de travailleurs, ayant un suivi court et d'autres regroupant un très grand nombre de travailleurs (plusieurs dizaines ou centaines de milliers) suivis sur le long terme (plus de 20 ans). Les études combinées permettent, en regroupant un nombre important de travailleurs, d'estimer de façon précise le risque lié à l'exposition. L'information qu'apportent ces études sur le risque associé à l'exposition aux RI dépend aussi de la durée de suivi et de l'âge des travailleurs à la fin du suivi. Une étude où la moyenne d'âge des travailleurs à la fin du suivi est jeune (moins de 50 ans) ne sera que très peu informative sur le risque de cancer.

L'étude incluant le plus grand nombre de travailleurs, à l'heure actuelle, est l'étude conjointe internationale coordonnée par le CIRC dénommée « étude 15-pays » (Cardis et al. 2007). Cette étude inclut plus de 400 000 travailleurs du nucléaire de 15-pays (Australie, Belgique, Canada, Etats-Unis, Finlande, France, Hongrie, Japon, Corée, Espagne, Lituanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède et Suisse (Annexe B- tableau 1)). La durée moyenne de suivi est de 13 ans avec un âge moyen à la fin du suivi de 46 ans. Des études combinées de grande taille ont aussi été menées au niveau national au Royaume-Uni, l'étude du National Registry of Radiation Workers (NRRW), regroupant plus de 170 000 travailleurs suivis en moyenne sur 24 ans et ayant 54 ans en moyenne à la fin du suivi (Muirhead et al. 2009) et au Canada, l'étude du Radiation Dose Registry of Canada (NDRC), regroupant plus de 200 000 travailleurs suivis en moyenne sur 14 ans avec un âge à la fin du suivi en moyenne de 40 ans (Ashmore et al. 1998 ; Sont et al. 2001).

Analyse du risque de décès dans les cohortes

Une première étape dans l'analyse du risque chez les travailleurs du nucléaire est de comparer la mortalité ou l'incidence au sein des cohortes par rapport à une population de référence. Les études de cohortes de travailleurs du nucléaire retrouvent une mortalité globalement inférieure à celle de la population générale. Pour illustration, les rapports de mortalité standardisés (SMR) des cohortes incluses dans l'étude 15-pays varient de 0,40

pour la Hongrie et la Lituanie à 0,86 pour la Finlande (Vrijheid et al. 2007b). Ce phénomène est communément appelé « effet du travailleur sain » et est fréquemment observé dans les cohortes professionnelles.

Des excès de cancer de la plèvre ont été observés dans la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire (Figure 9). Parmi les 17 études ayant reporté un SMR pour le cancer de la plèvre, 15 retrouvaient un excès, dont 9 étaient significatifs (Figure 9). Des excès très élevés étaient observés dans la cohorte australienne, en raison du faible nombre de cas attendus (inférieurs à 1) (Habib et al. 2005 ; Habib et al. 2006).

Au vu de certaines publications qui suggéraient un lien causal entre les doses reçues par les travailleurs et ces excès (Goodman et al. 2009), un article de revue sur le risque de mésothéliome malin de la plèvre (MMP) dans les cohortes de travailleurs du nucléaire (Metz-Flamant et al. 2011a) a été rédigé et publiée dans le cadre de la présente thèse (Annexe E).

La conclusion de la revue est qu'actuellement il n'existe pas assez de preuves, à partir des études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire, pour soutenir l'existence d'une association entre le risque de MMP et une exposition à des doses faibles reçues par les travailleurs. La principale limite des études analysées est que la plupart de ces études ne peuvent pas identifier avec précision les cas de MMP. De plus, l'exposition à l'amiante - le seul facteur de risque professionnel clairement établi à ce jour pour les MMP- reste probablement un facteur de confusion important dans ces études. Seulement deux études ont estimé des ERR/Sv pour le cancer de la plèvre (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009). Les ERR/Sv étaient positifs mais non significatifs et l'exposition à l'amiante n'était pas prise en compte dans les analyses. Des investigations futures sont nécessaires pour étudier le risque de MMP associé aux expositions aux RI en prenant en compte l'exposition à l'amiante.

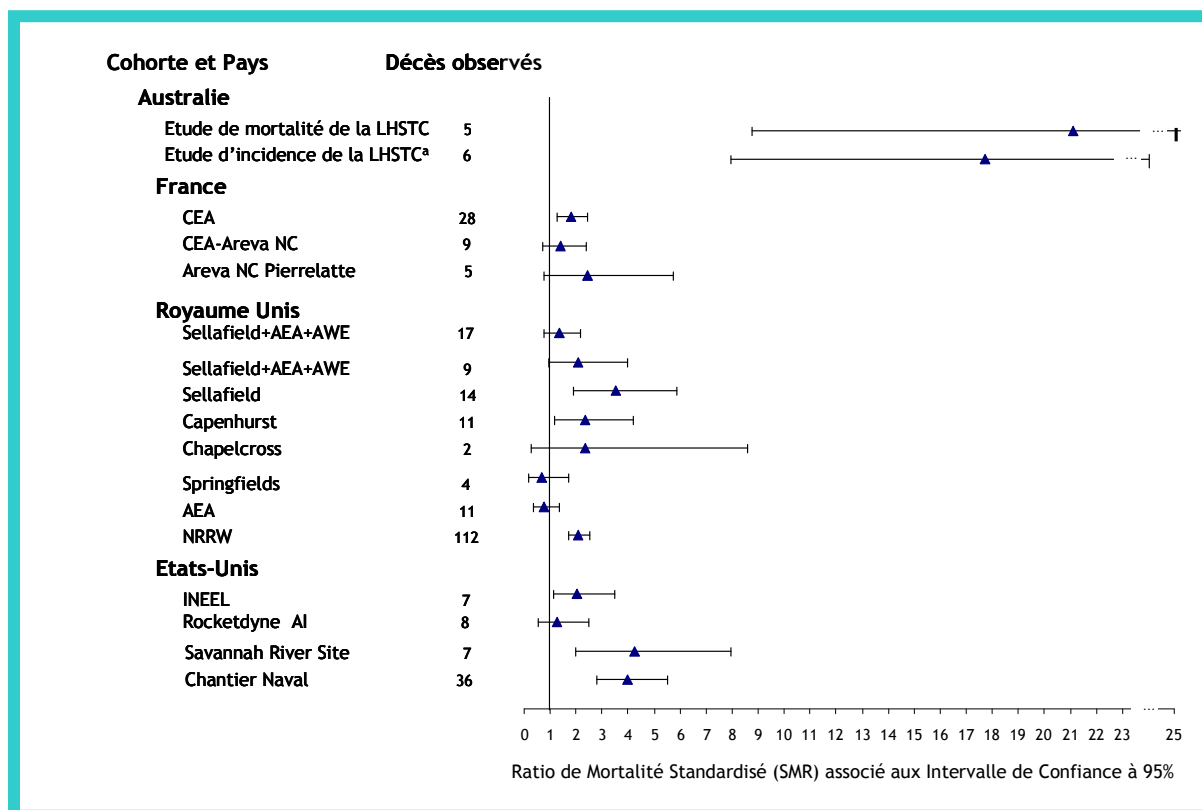


Figure 9 : Risque de mésothéliome malin de la plèvre chez les travailleurs du nucléaire (Metz-Flamant et al. 2011a) (^a SIR au lieu du SMR)

Exposition aux RI dans les études de cohortes

La connaissance des expositions des travailleurs et de l'estimation de la dose de RI est une étape importante dans l'analyse du risque. Le détail des expositions et des doses estimées dans les études de cohortes est présenté en Annexe B- tableau 2.

Exposition externe

L'exposition externe des travailleurs aux RI est mesurée à l'aide de dosimètres individuels portés au niveau de la poitrine des travailleurs. Les mesures disponibles dans les études proviennent principalement des expositions liées aux photons. Les expositions aux neutrons sont moins fréquentes chez les travailleurs et plus difficile à mesurer. L'estimation de la dose due aux expositions aux neutrons est généralement peu précise. C'est pourquoi, l'estimation de la dose externe n'inclut pas systématiquement la dose due aux neutrons. L'identification des travailleurs potentiellement exposés aux neutrons a été possible dans

certaines études et il apparaît que ceux-ci représentent généralement une faible proportion de la cohorte (moins de 5 %) (Carpenter et al. 1994 ; Carpenter et al. 1998 ; Engels et al. 2005 ; Howe et al. 2004 ; Laurent et al. 2010 ; Muirhead et al. 2009).

Les émetteurs de particules alpha tels que l'uranium, le thorium ou le plutonium sont négligeables en termes d'exposition externe en raison de leur pouvoir de pénétration limité. Toutefois, dans le cas de contamination interne par des radionucléides, le rayonnement alpha peut provoquer des dommages biologiques aux cellules environnantes.

Contamination interne

L'estimation de la dose due à l'irradiation interne est rarement disponible dans les études épidémiologiques de plusieurs milliers de travailleurs du nucléaire, du fait de la difficulté pour estimer cette dose (Annexe B- tableau 2). Contrairement à l'irradiation externe, la contamination interne ne peut être mesurée avec un dosimètre. L'estimation de la dose est réalisée par la modélisation de la radioactivité reçue à un organe à partir des résultats des analyses radio-toxicologiques de routine in vitro (analyses d'urine et de fèces) et de mesures in vivo des rayonnements gamma émis par le corps (examens anthropogammamétriques). La qualité de la mesure de l'exposition dépend donc de l'exhaustivité des données de surveillance historique de l'irradiation interne. L'identification des travailleurs ayant une surveillance de la contamination interne a permis, dans certaines études où l'estimation de la dose n'avait pas été réalisée, de prendre en compte dans les analyses le risque dû à cette potentielle contamination (Baysson et al. 2000 ; Beral et al. 1988 ; Boice et al. 2006 ; Carpenter et al. 1998 ; Frome et al. 1997 ; Guerin et al. 2009 ; McGeoghegan et al. 2003 ; Omar et al. 1999 ; Richardson et Wing 1999 ; Wiggs et al. 1994). La plupart du temps les analyses ont été réalisées en comparant le risque chez les travailleurs ayant une surveillance de la contamination interne à celui chez les travailleurs uniquement à risque d'exposition externe. Dans l'étude 15-pays, le choix a été fait d'exclure ces travailleurs des analyses de la relation dose-réponse avec la dose externe (Cardis et al. 2007).

Estimation de la dose

L'estimation des doses de RI reçues par les travailleurs du nucléaire dans les études de cohortes est donc principalement basée sur l'exposition externe. La dose est généralement estimée en termes de dose équivalente corps entier correspondant aux résultats issus des dosimètres. Pour certaines études, une estimation des doses absorbées aux organes a été réalisée (Cardis et al. 1995 ; Cardis et al. 2007 ; Laurent et al. 2010). En particulier, dans le cadre de l'étude 15-pays, les mesures des doses ont été homogénéisées dans le système Hp(10), permettant de prendre en compte les erreurs liées à la variabilité des pratiques de calibration des dosimètres (Thierry-Chef et al. 2007). De plus, dans le cadre de cette étude, des facteurs de conversion ont été développés. Ils intègrent d'une part les sources d'erreurs liées à l'estimation de la dose photon et liées aux types de dosimètres et à leurs réponses spécifiques aux caractéristiques (énergie, géométrie) des champs de rayonnements dans lesquels ils sont utilisés (Thierry-Chef et al. 2007). D'autre part, ils permettent de convertir les doses exprimées dans le système Hp(10) en doses à l'organe (Thierry-Chef et al. 2007). Ces facteurs ont été développés dans le cadre d'une exposition à des photons de forte énergie (gamme d'énergie 100-3000 keV).

La dose due au tritium a été dans plusieurs études intégrée à la dose externe totale puisque le tritium se répartit uniformément dans tout le corps (Ashmore et al. 1998 ; Atkinson et al. 2004 ; Beral et al. 1988 ; Cardis et al. 1995 ; Carpenter et al. 1994 ; Carpenter et al. 1998 ; McGeoghegan et al. 2003 ; Omar et al. 1999 ; Sont et al. 2001 ; Wiggs et al. 1994 ; Zablotska et al. 2004). Peu d'études ont pu estimer de façon précise une dose à l'organe due à la contamination interne (Boice et al. 2006 ; Omar et al. 1999 ; Ritz 1999 ; Wiggs et al. 1994 ; Wilkinson et al. 1987).

La plupart des cohortes rapportent des doses moyennes cumulées par travailleurs de 40 mSv ou moins sur l'ensemble de la carrière professionnelle. Seules les études anglaises sur les sites de Sellafield et de Chapelcross ont des valeurs de doses plus élevées, allant

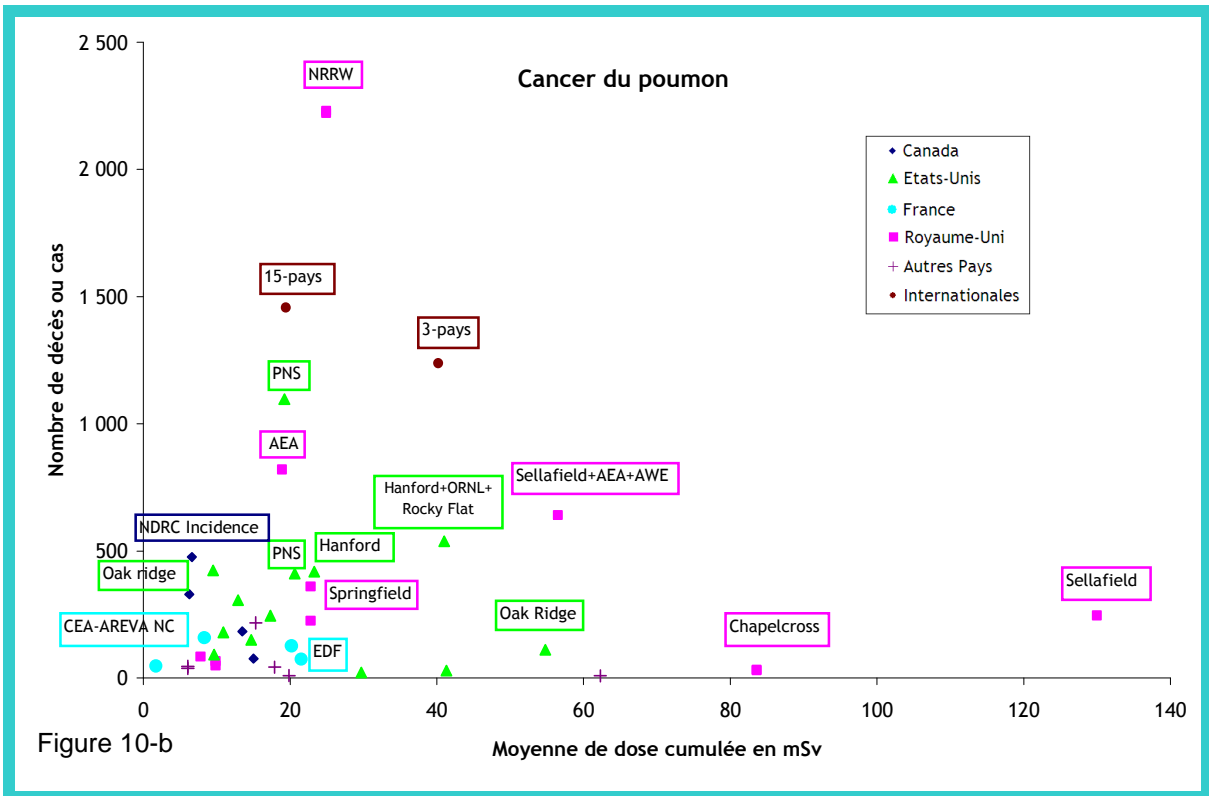
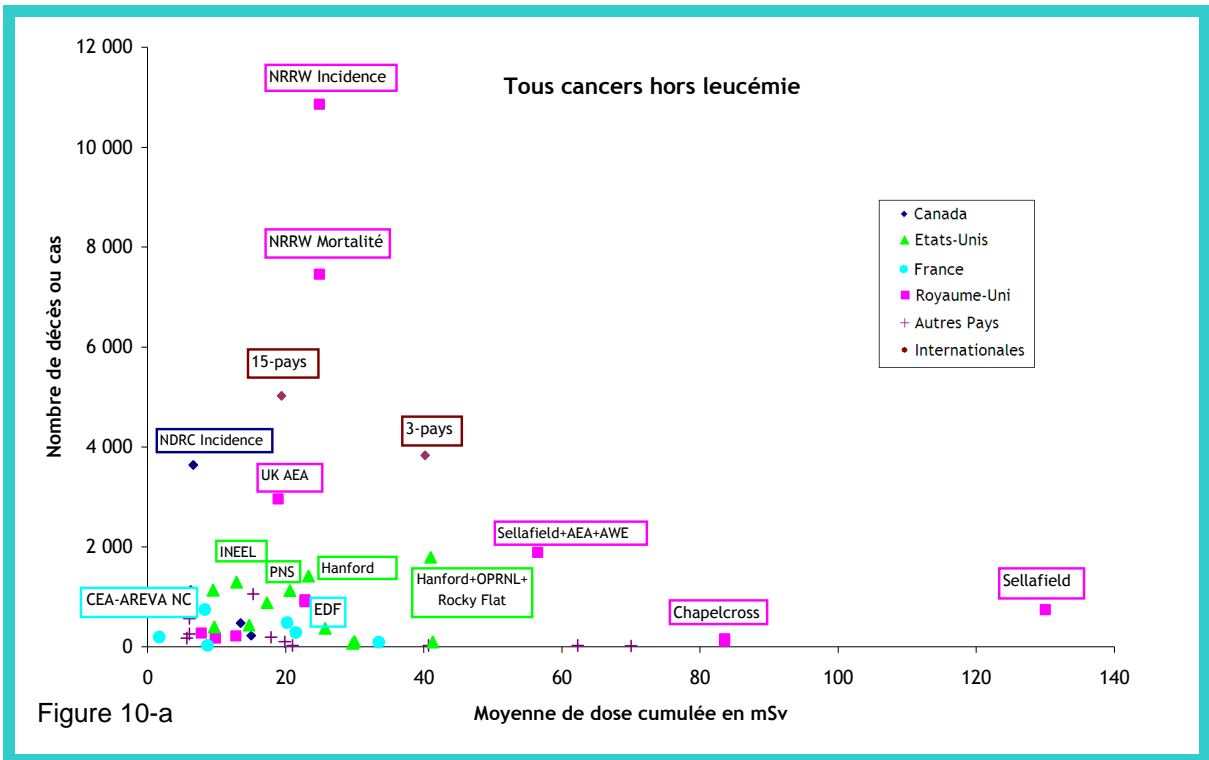
jusqu'à 130 mSv pour l'étude de Sellafield. Pour cette dernière, la dose inclut à la fois la dose externe et la dose au poumon due à l'exposition au plutonium.

Risque associé à l'exposition aux RI

Sur les soixante cohortes de travailleurs du nucléaire présentées dans le Tableau 1 en Annexe B, une cinquantaine a évalué le risque associé à l'exposition aux RI. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 3-Annexe B. Les études cas-témoins ayant porté sur le risque de leucémie et de cancer du poumon sont présentées en détail dans le Tableau 4-Annexe B.

Beaucoup d'études, focalisées sur un site nucléaire donné, reposent sur un nombre de décès par cancer ou pathologie cardiovasculaire limité et ne permettent pas d'estimer le risque associé à l'exposition de façon précise. Elles permettent cependant d'évaluer le risque lié à des expositions spécifiques ou à un type d'activité. Les résultats de ces études sont divers, certaines retrouvant une association avec la dose et d'autres non (Annexe B- Tableau 3). Des études conjointes ont été réalisées au niveau national, par exemple au Canada (Ashmore et al. 1998) ou au Royaume-Uni (Muirhead et al. 2009), ou au niveau international (Cardis et al. 1995 ; Cardis et al. 2007) afin d'améliorer la précision de l'estimation du risque lié à la dose de RI. Certains travailleurs sont donc inclus dans plusieurs études. Par exemple, certains travailleurs inclus dans l'étude du NRRW, sont à la fois inclus dans l'étude individuelle sur les travailleurs du site de l'Atomic Energy Agency (AEA) et dans l'étude 15-pays. Dans ce contexte, il est donc difficile d'individualiser le risque pour chacune de ces études.

La Figure 10 présente schématiquement, pour différentes pathologies, les études de cohortes et cas-témoin en fonction du nombre de décès ou de cas et de la moyenne de dose.



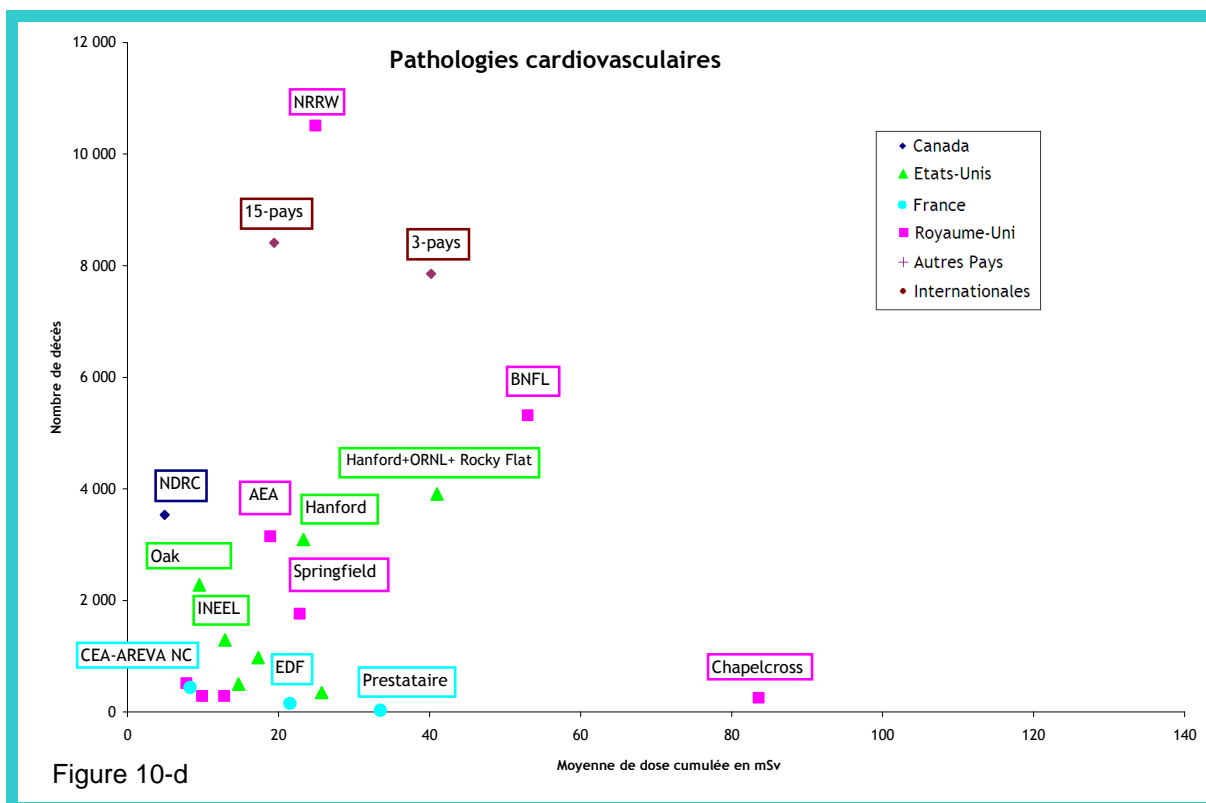
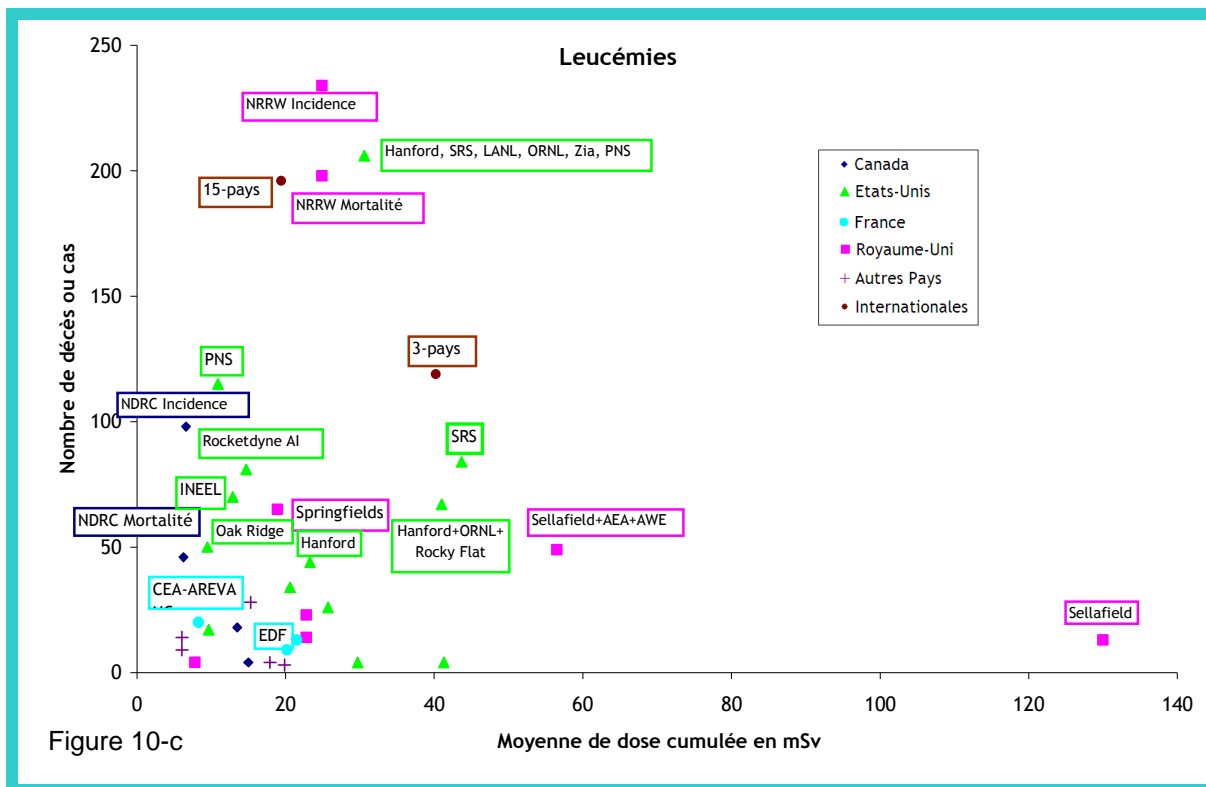


Figure 10 : Présentation des différentes études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire en fonction de la moyenne de dose et du nombre de décès par cancer hors leucémie, cancer du poumon, leucémie et maladies cardiovasculaires.

Les études de cohorte de travailleurs du nucléaire les plus informatives à l'heure actuelle sur le risque associé à l'exposition externe des travailleurs sont les études conjointes

internationales 15-pays (Cardis et al. 2007) et 3-pays (Cardis et al. 1995) et l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009). Cette dernière fournit à la fois des données d'incidence et de mortalité. Deux études cas-témoin de grandes tailles menées aux Etats-Unis sur le risque de cancer du poumon et de leucémie lié à l'exposition aux RI permettent à la fois de disposer d'un nombre important de cas et de prendre en compte d'autres facteurs de risque de ces pathologies (Schubauer-Berigan et al. 2007b ; Yiin et al. 2007). L'étude sur les travailleurs du chantier naval de Portsmouth (PNS) sur le risque de cancer du poumon permet de tenir compte des expositions des travailleurs aux fumées de diesel ou à l'amiante (Yiin et al. 2007). L'étude cas-témoin combinée américaine sur le risque de leucémie permet de prendre en compte le risque lié à l'exposition au benzène (Schubauer-Berigan et al. 2007b).

Les ERR/Sv estimés dans ces études sont présentés dans la Figure 11. Les études du NRRW, du NDRC et l'étude 15-pays retrouvent une association positive significative entre le risque de cancer hors leucémie et la dose de RI (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009 ; Sont et al. 2001). L'étude du NDRC retrouve un ERR/Sv très élevé par rapport aux autres études et a un impact important sur l'ERR/Sv estimé dans l'étude conjointe internationale 15-pays (Cardis et al. 2007 ; Sont et al. 2001). L'ERR/Sv dans cette dernière est diminué de 40 % et n'est plus significatif après exclusion des données canadiennes (Cardis et al. 2007). L'estimation de l'ERR/Sv dans la dernière analyse du NRRW (Muirhead et al. 2009) permet une estimation précise du risque tous cancers hors leucémie et est similaire aux estimations retrouvée dans les études sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003).

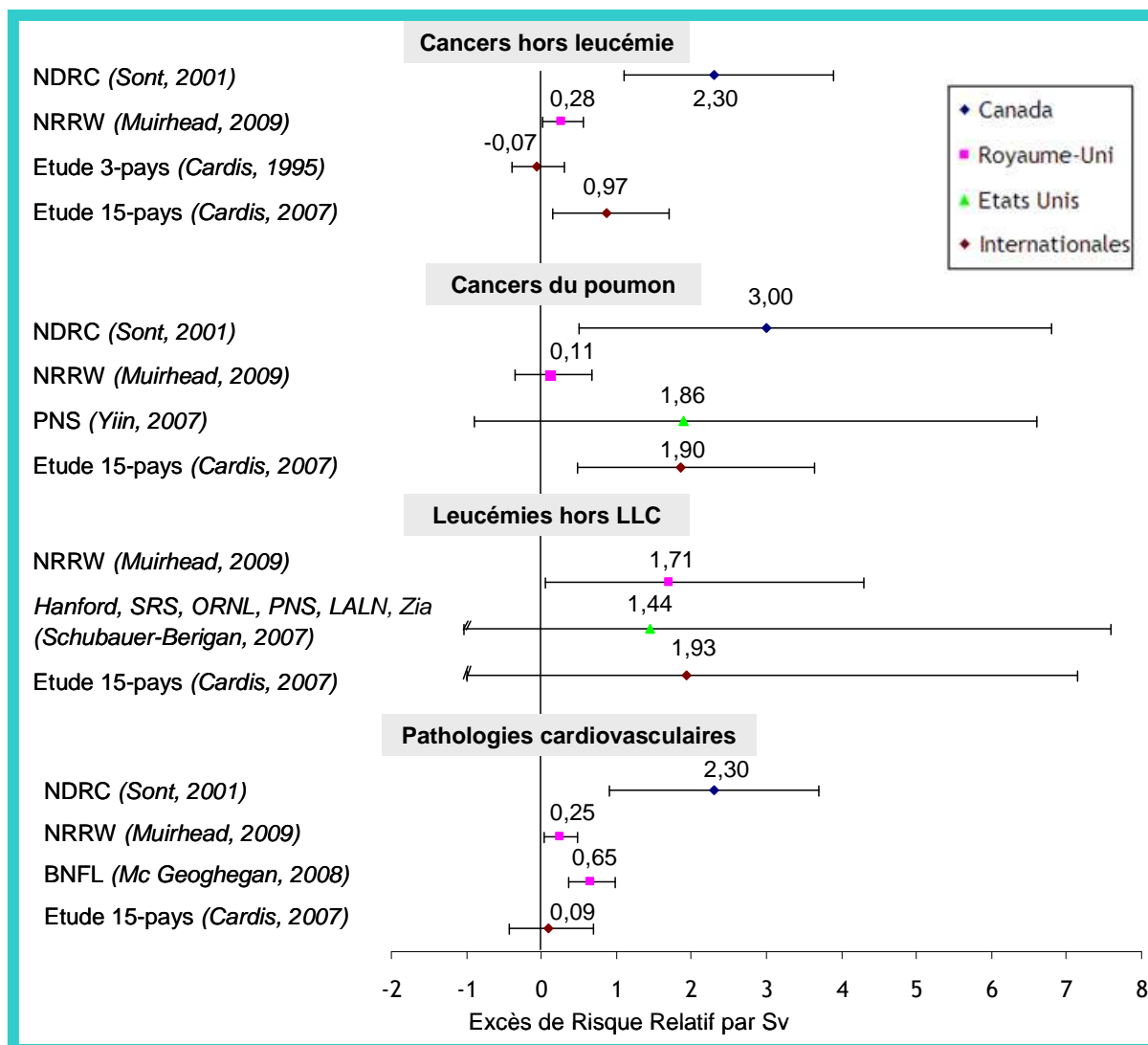


Figure 11 : Excès de Risque Relatif par Sv pour le risque tous cancers hors leucémies, de cancer du poumon, de leucémies hors leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de pathologies cardiovasculaires.

Pour la plupart des études, les intervalles de confiance des ERR/Sv pour le risque de cancer du poumon et de leucémie sont encore larges par rapport à ceux pour les cancers solides. Des ERR/Sv positifs pour le risque de cancer du poumon sont retrouvés pour l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007), du NRRW (Muirhead et al. 2009), du NDRC (Sont et al. 2001) et pour l'étude cas-témoin chez les travailleurs du site de Portsmouth (Yiin et al. 2007). Cependant, ces études ne disposaient pas de données précises pour l'ensemble de la cohorte sur la consommation tabagique des travailleurs, y compris l'étude cas-témoin sur les travailleurs du site de Portsmouth. Pour le risque de leucémie, le résultat de l'étude cas-témoin combinée américaine prend en compte l'exposition au benzène des

travailleurs et retrouve une association entre la dose et le risque de leucémie (Schubauer-Berigan et al. 2007b) avec un ERR/Sv similaire à celui de l'étude 15-pays et de l'étude du NRRW.

Des ERRs positifs ont été retrouvés dans plusieurs études chez les travailleurs du nucléaire pour le risque de pathologie cardiovasculaire associé à la dose. Le dernier résultat publié sur l'étude du NDRC n'a pas pu être représenté sur ce graphique (Zielinski et al. 2009) : l'ERR/Sv estimé dans cette étude était de 37,5, soit 10 fois supérieur au risque estimé dans l'analyse précédente (Ashmore et al. 1998) ou dans les autres études (McGeoghegan et al. 2008 ; Muirhead et al. 2009 ; Vrijheid et al. 2007a). Au cours de la première année de thèse, une revue détaillée du risque de pathologie cardiovasculaire associé aux faibles doses de RI a été réalisée (Metz-Flamant et al. 2009a). La conclusion de la revue était que les excès de risque retrouvés chez les travailleurs du nucléaire doivent être interprétés avec prudence, au regard de l'absence ou de l'insuffisance de données individuelles sur les autres facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire dans ces études.

Cohortes de travailleurs du nucléaire en France

En France, plusieurs études épidémiologiques ont été menées sur les travailleurs du CEA (Baysson et al. 2000 ; Telle-Lamberton et al. 2004), sur les travailleurs d'AREVA NC (Guseva Canu et al. 2010 ; Metz-Flamant et al. 2009b ; Telle-Lamberton et al. 2007), les travailleurs d'EDF (Laurent et al. 2010 ; Rogel et al. 2005 ; Rogel et al. 2009) et des entreprises prestataires du secteurs du nucléaire (Guerin et al. 2009).

Deux études ont participé à l'étude internationale 15-pays coordonnée par le CIRC : l'étude des travailleurs CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007) et d'EDF (Rogel et al. 2009) surveillés pour une exposition externe aux RI. Ces deux études incluaient plus de 22 000 travailleurs pour la cohorte EDF et plus de 29 000 travailleurs pour la cohorte CEA-AREVA, embauchés respectivement depuis 1961 et 1950. Le suivi de la mortalité pour ces études a été réalisé jusqu'en 1994 et les travailleurs sont répartis sur l'ensemble du territoire français (Figure 12).



Figure 12 : Différents sites inclus dans la cohorte des travailleurs CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007) et EDF (Rogel et al. 2005) surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants.

Le nombre de cas de cancer est limité dans les études menées en France (Figure 10). Il est donc important d'augmenter le nombre de travailleurs inclus dans les cohortes et de prolonger le suivi afin de pouvoir améliorer l'estimation du risque associé aux expositions chronique externe chez les travailleurs du nucléaire en France.

La mise à jour du suivi de la mortalité des agents EDF inclus dans l'étude 15-pays jusqu'en 2003 a été réalisée et les résultats, présentés dans le tableau 3-Annexe B, ont été publiés récemment (Laurent et al. 2010 ; Rogel et al. 2009). Pour la cohorte CEA-AREVA NC, les résultats présentés dans la présente revue sont ceux de l'étude publiée en 2007 avec un suivi de la mortalité jusqu'en 1994 (Telle-Lamberton et al. 2007). L'analyse de la cohorte

des travailleurs CEA-AREVA NC après la mise à jour du suivi de la mortalité et l'élargissement de la cohorte fait l'objet de cette thèse. L'ensemble des résultats de la littérature seront mis en perspectives avec ceux obtenus dans le cadre de la thèse dans les chapitres suivants.

II. Matériels et méthodes

II.1. Cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC

II.1.1. Historique de la constitution de la cohorte CEA-AREVA NC

La cohorte des travailleurs du nucléaire CEA et AREVA NC a été mise en place en 1991 par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN) dans le cadre de l'étude 15-pays du CIRC. Les critères d'inclusion ont été définis à partir d'un protocole commun à l'étude conjointe pour l'ensemble des pays participants (Vrijheid et al. 2007b). La construction de la cohorte a été réalisée à partir de plusieurs fichiers et est décrite dans la Figure 13. Les données administratives provenaient des deux fichiers du personnel, d'une part celui des travailleurs statutaires du CEA embauchés entre 1946 et 1994 (112 812) et d'autre part celui des travailleurs statutaires d'AREVA NC embauchés entre 1976 et 1994 (23 327). Au total, après application des critères d'inclusion et vérification des fichiers, 50 561 personnes étaient éligibles (Figure 13).

La première analyse de la cohorte a porté sur le suivi de la mortalité (jusqu'en 1994) de 29 204 travailleurs embauchés plus d'un an au CEA et/ou à AREVA NC et surveillés pour une exposition aux RI au CEA ou à AREVA NC. Dans cette première analyse, les travailleurs surveillés à la fois au CEA et à AREVA NC n'ont pas été inclus car le traitement des données de dosimétrie n'avait pas pu être réalisé (Telle-Lamberton et al. 2007).

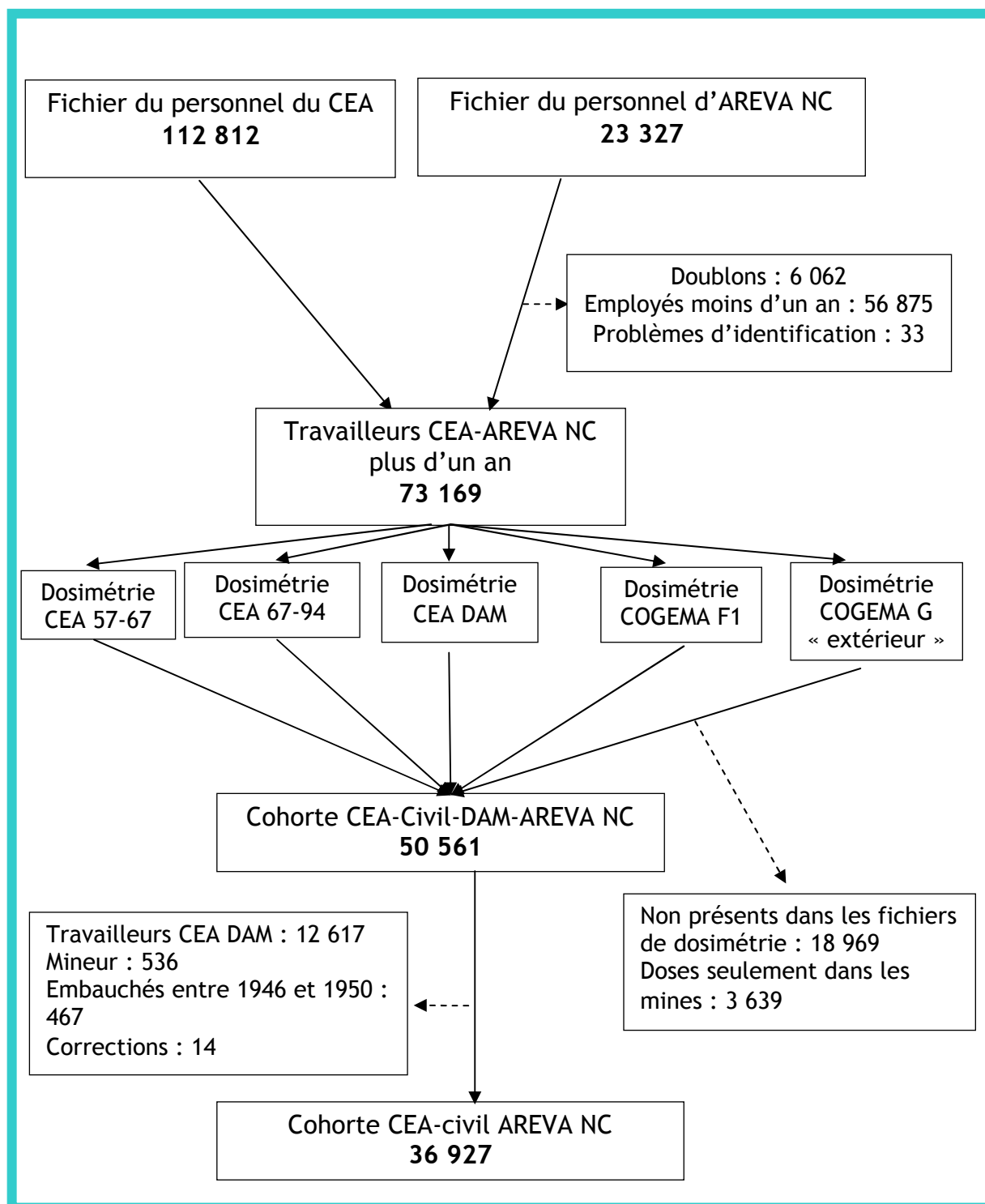


Figure 13 : Construction de la cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC

II.1.2. Mise à jour du suivi de la cohorte CEA-AREVA NC sur la période 1994 à 2004

La mise à jour des données de la cohorte CEA-AREVA NC a été initiée en 2006 et s'est déroulée jusqu'à la fin de la première année de thèse. Le travail réalisé dans le cadre de

la thèse a été de valider les données de dosimétrie pour la période avant 1994, de mettre à jour les données de dosimétrie et de reconstituer les pratiques dosimétriques sur la période 1994-2004. Des informations complémentaires sur les sites d'exposition ont aussi été reconstituées.

Population d'étude

La population d'étude est composée de tous les travailleurs embauchés au CEA et/ou à AREVA NC pendant au moins un an entre 1950 et 1994 et surveillés pour une exposition aux RI entre 1957 et 1994. Par rapport au périmètre de la précédente analyse, des efforts de traitement des données de dosimétrie ont été entrepris et les travailleurs ayant été surveillés à la fois au CEA et à AREVA NC ont pu être intégrés à cette nouvelle analyse. Certaines données dans le fichier de dosimétrie de la DAM étaient tronquées ou manquantes, il a donc été décidé de ne pas inclure ces individus dans l'analyse (12 617 individus exclus). Certains travailleurs ayant auparavant été employés dans les mines d'uranium (Figure 13) ont été exclus de l'analyse car ils font l'objet d'une étude spécifique (cohorte française des mineurs d'uranium (Vacquier et al. 2007 ; Vacquier et al. 2009)). De plus, 467 travailleurs embauchés entre 1946 et 1950 ont été exclus des analyses car le suivi dosimétrique n'était pas systématique pour tous les travailleurs exposés pour cette période. L'inclusion de ces travailleurs aurait pu biaiser l'analyse de la relation dose-réponse. Lors de la mise à jour du suivi de la cohorte, des modifications des dates d'embauche de certains travailleurs ont entraîné l'exclusion de 14 individus qui avaient été embauchés moins d'un an.

Suivi de la mortalité

Définition de la période de suivi

La date d'entrée dans l'étude est définie comme la dernière date parmi la date d'embauche plus 1 an, la date de première surveillance dosimétrique et 1968 (date à laquelle les causes de décès individuelles sont connues en France). Les individus décédés ou perdus de vue avant 1968 ne sont pas inclus dans l'analyse (158 individus) car leur cause

de décès n'est pas connue. La date de point a été fixée au 31/12/2004. La date de sortie de l'étude a été définie comme le minimum entre la date de point, la date de décès et la date de dernière nouvelle pour les perdus de vue. L'analyse porte donc sur 36 769 travailleurs suivis entre 1968 et 2004.

Pour un individu, le nombre de personnes-années à risque de décès correspond au nombre d'années pendant lesquelles ce sujet fait partie de la cohorte (c'est à dire qu'il y a été inclus, n'est pas perdu de vue, ni décédé et est donc à risque de devenir malade). Le nombre total de personnes-années est obtenu en faisant la somme des temps de participation sur l'ensemble des sujets qui ont contribué à la période d'étude.

Statut vital

La recherche du statut vital et des causes de décès a été réalisée par les services médicaux du CEA et d'AREVA NC après obtention préalable de l'accord de la Commission National de l'Informatique et Liberté (CNIL).

La liste des individus présumés vivant en 1994 ou perdus de vue avant 1994 a été envoyée au Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) pour recherche du statut vital. Le CEA et AREVA NC ont livré les bases contenant la prolongation des informations administratives de leurs agents ainsi que les informations sanitaires sur 2007-2008. Cela a permis la prolongation du recueil des statuts vitaux, des causes de décès, des historiques de carrière et des données d'exposition par le Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN.

Connaissances des causes de décès

Les informations sur les individus déclarés décédés par le RNIPP jusqu'en 2004 ont été ensuite transmises au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) qui enregistre les causes de décès depuis 1968.

Les causes de décès sont codées selon la classification internationale des maladies révision 8 (CIM 8) pour les décès de 1968 à 1978, révision 9 (CIM 9) pour les décès de 1979 à 1999 et selon la révision 10 (CIM 10) pour les décès de 2000 à 2004.

Période d'activité professionnelle

L'historique de carrière de chaque individu dans le groupe CEA-AREVA NC a été mis à jour à partir des fichiers du personnel des deux entreprises. La date d'entrée dans le groupe avait été calculée lors de la première étude, cependant des validations ont été conduites lors de la mise à jour des données. Les fichiers du personnel contiennent, les dates d'embauche et des différents mouvements de carrière des travailleurs. La date de fin d'emploi a été définie comme le minimum entre le 31 décembre 2004 et la date du dernier mouvement de carrière lorsqu'il s'agissait d'un départ en inactivité (retraite, préretraite, invalidité...), d'une démission ou d'un licenciement.

Une variable a été construite permettant de connaître pour chaque année de surveillance dosimétrique l'entreprise dans laquelle le travailleur a été employé le plus longtemps. Trois catégories ont été créées : CEA, AREVA NC ou « autres » dans le cas d'une filiale ou d'une entreprise extérieure. La méthode de construction est la même que celle développée pour des sites d'exposition et illustrée dans la Figure 14.

Catégorie socio-professionnelle

La connaissance de la CSP est nécessaire, car c'est un facteur de confusion potentiel dans l'analyse de la relation entre la dose cumulée et la mortalité par cancer et/ou pathologies non cancéreuses. En effet, la CSP est liée à la fois au risque de cancer et à l'exposition aux RI (Kogevinas et Porta 1997 ; Rogel et al. 2005). Cinq catégories ont été retenues : cadre et ingénieur, employé administratif, technicien et ouvrier. Le codage retenu dans le cadre de l'étude CIRC et dans l'analyse précédente a également été utilisé. La principale différence des deux codages réside dans la définition de la première catégorie de la CSP. Dans l'étude 15-pays, la première catégorie regroupait à la fois les catégories « professionnel » et « intermédiaire ». La correspondance utilisée par rapport au codage

français incluait à la fois des cadres et une partie des techniciens, qui dans le codage actuel sont regroupés en une seule catégorie à part entière (« techniciens »). Le codage de l'étude 15-pays, défini pour être commun entre tous les pays, n'a pas été retenu comme codage principal dans le cadre de nos analyses car il semble moins adapté à la situation française,

Les fichiers du personnel du CEA et d'AREVA NC contiennent les informations sur les métiers à l'embauche mais aussi sur le métier à chaque mouvement de carrière. La CSP à l'embauche a été choisie car elle est la plus discriminante en terme de risque de cancer (Melchior et al. 2005). Si la CSP n'était pas connue à l'embauche, la première information disponible a été utilisée. La classification des métiers n'était pas la même au CEA et à AREVA NC. Un regroupement des deux codifications a été effectué en conservant le maximum d'information possible.

Sites d'exposition

Les informations sur le site d'exposition n'étaient pas disponibles lors de la première analyse. Dans le cadre de la mise à jour, les données sur les sites d'exposition ont été reconstituées pour l'ensemble des individus annuellement depuis 1950. L'information du site d'exposition a été obtenue à partir des fichiers de dosimétrie qui renseignaient le site où le dosimètre était porté. Cependant, pour les années antérieures à 1967, une recherche complémentaire du site d'affectation a été effectuée dans les fichiers des données administratives, car les informations sur les sites d'expositions n'étaient pas disponibles dans les fichiers de dosimétrie. Pour les individus ayant deux sites d'exposition la même année, il a été décidé de retenir le dernier site. Dans le cadre de la thèse, la reconstruction des sites d'exposition a été réalisée pour la période de mise à jour, soit 1994 à 2004, exclusivement à partir des différents fichiers de dosimétrie. Les principaux sites sont : Cadarache, Fontenay-aux-Roses, Saclay, Grenoble, Marcoule, Pierrelatte, la Hague, le Bouchet. Les sites d'expositions ont été séparés en fonction des principales activités des sites : Recherche (Cadarache, Fontenay-aux-Roses, Saclay, Grenoble et autres

centres de recherche), amont du cycle (Le Bouchet, Pierrelatte...), aval du cycle (Marcoule, La Hague), plus une catégorie « autres ou manquant ». A partir de ces informations, une variable « type d'activité cumulée » en fonction du site ou la dose a été reçue a été construite pour chaque individu. La construction de la variable est décrite dans la Figure 14.

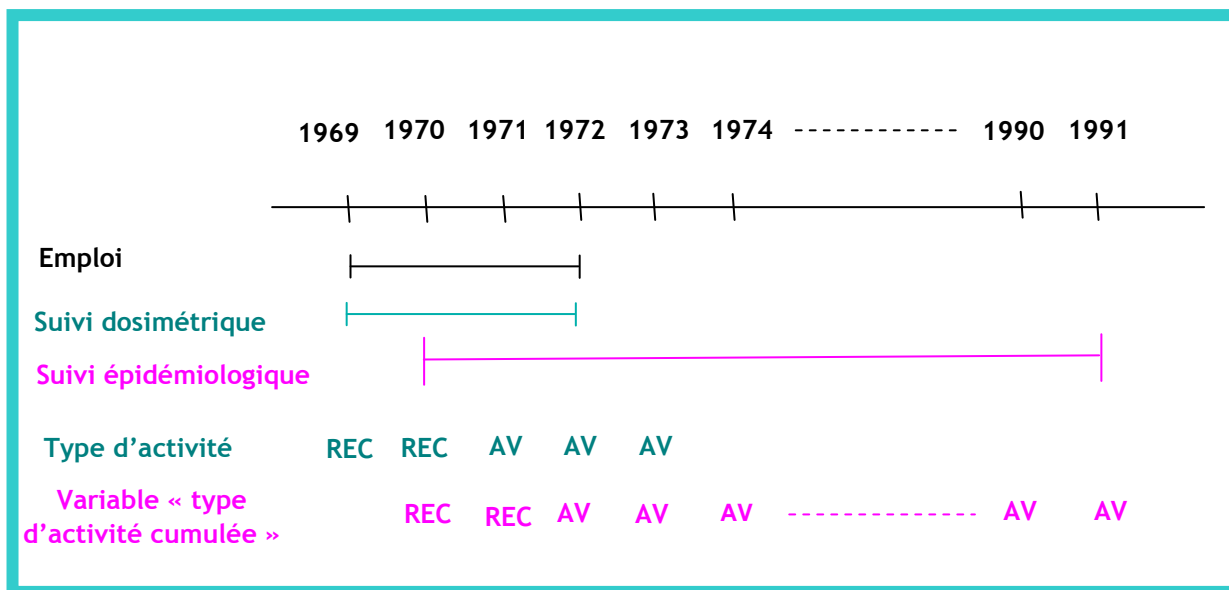


Figure 14 : Illustration de la création de la variable site d'exposition dépendante du temps utilisée dans les analyses (REC : Recherche, AV : Aval du cycle)

II.1.3. Mise à jour des expositions aux RI

L'objectif est d'obtenir une estimation de la dose X et gamma reçue par les travailleurs de la cohorte. Ces données sont basées sur les résultats de la dosimétrie passive, provenant des dosimètres portés au niveau de la poitrine par les travailleurs. Les résultats de dosimétrie ont été reconstitués lors de la précédente analyse jusqu'en 1994. Dans le cadre de la thèse, la dosimétrie a été complétée pour l'ensemble des individus encore en activité et surveillés entre 1995 et 2004. Les fichiers de données de dosimétrie fournis par le CEA-civil et les services de radioprotection de Marcoule et La Hague ont été réceptionnés et validés. Ces fichiers contiennent les résultats des relevés des dosimètres mensuels ou trimestriels des travailleurs. Les doses ont été dans un premier temps annualisées puis dédoublonnées. Ce travail a nécessité une validation au cas par cas pour les travailleurs ayant reçu deux doses positives une même année.

Les pratiques métrologiques, les pratiques d'enregistrement et les pratiques d'attribution des dosimètres ont été étudiées dans le cadre de la thèse et sont présentées en détail en Annexe C, Figure 15 et Figure 16. L'historique des différentes pratiques dosimétriques a été reconstitué jusqu'en 1994 dans le cadre de l'étude 15-pays du CIRC (Telle-Lamberton

et al. 1996 ; Thierry-Chef et al. 2002). Le travail de thèse a permis de reconstituer l'évolution des pratiques dosimétriques depuis 1994 et par conséquent d'apprécier le degré de fiabilité des données de dosimétrie fournies et d'en évaluer la comparabilité.

Evolution des appareils de mesure

Concernant la mesure des photons (rayons X et gamma), dans la première période de surveillance dosimétrique, les dosimètres de type photographique étaient utilisés avec peu de filtres et pouvaient entraîner une surestimation des doses dans le cas d'une exposition à des photons de faible énergie (<100 keV). Par la suite, l'ajout successif de filtres dans les dosimètres photographiques et l'introduction dans les années 1980 des dosimètres termoluminescents ont permis de préciser les estimations des doses. Les principales caractéristiques de ces dosimètres sont présentées en Annexe C.

Les dosimètres photographiques étaient calibrés en terme d'exposition pour tous les sites jusqu'en 1960, puis en terme de dose équivalente au tissu. A partir de 1999 pour les sites du CEA-civil, de 2001 pour les sites de Marcoule et Pierrelatte et 2000 pour la Hague, les doses ont été exprimées en terme d'Hp(10), dose équivalente à 10 mm sous la peau. Concernant la mesure des expositions aux neutrons, dans les premières années, l'estimation de la dose a été réalisée à partir des différents filtres des dosimètres photographiques. Par la suite, des dosimètres supplémentaires, spécifiques à la mesure des neutrons, ont été attribués en fonction des différentes énergies de neutrons auxquels pouvaient être exposés les travailleurs. La mesure des neutrons rapides (0,5 à 50 MeV) et thermiques (10^{-2} à 10^{-1} eV) a généralement pu être réalisée même dans les premières années. Cependant, il n'y a que depuis peu que la mesure des neutrons intermédiaires, d'énergie comprise entre 10 et 100 keV, a pu être mise en place (Bottellier-Depois et al. 2007).

Pratiques de surveillance externe dosimétrique

Les pratiques d'attribution des dosimètres ont évolué au cours du temps et selon les sites. En général, les dosimètres étaient attribués seulement aux travailleurs de catégorie A et

B. Cependant, entre 1957 et 1987, tous les travailleurs des sites du CEA portaient un dosimètre sans évaluation du poste de travail. La périodicité de lecture des dosimètres (par semaine, quinzaine, mensuelle, trimestrielle) varie d'une période à une autre et d'un site à l'autre (Figure 15).

Tous les dosimètres ont des seuils de détection et d'enregistrement, c'est-à-dire qu'en dessous d'une certaine dose, aucune mesure n'est disponible. Les seuils de détection varient en fonction du type de dosimètre utilisé. Le détail des seuils des dosimètres et de la périodicité est présenté dans la Figure 15 et décrit en détail en Annexe C.

Méthode pour l'estimation de la dose

Les données de dosimétrie fournies par chacun des centres ne sont pas les mêmes, du fait de différences dans les pratiques de surveillance de la dosimétrie externe et de leur évolution dans le temps. Les différentes estimations de doses disponibles étaient : dose « corps entier » (dose externe totale), dose « X et γ » et dose « neutron » en fonction des dosimètres utilisés et des données disponibles. Les règles de calcul de dose jusqu'en 1994 ont été définies dans le cadre d'un groupe de travail de l'enquête CIRC intitulé « expositions et validation de la dosimétrie » composé d'experts en dosimétrie. Ces règles sont présentées en détail en Annexe C et sont synthétisées dans la Figure 16. La plupart du temps, les doses dues aux rayonnements X et gamma et aux neutrons ont pu être estimées séparément. Cependant, avant 1957 pour les sites du CEA et pour plusieurs périodes pour les sites d'AREVA NC, la dose neutron n'a pas pu être estimée séparément de la dose X et gamma. Dans ce cas, la dose utilisée dans les analyses est la dose externe totale.

La dosimétrie des neutrons pose un problème particulier puisque les doses enregistrées par les dosimètres peuvent varier jusqu'à un facteur 10. De plus, pour certaines périodes et certains sites nous avons pu reconstituer seulement la dose organisme entier et donc sans le détail de la dose neutron. Il a donc été décidé d'identifier les individus plutôt que d'utiliser la dose neutron dans les analyses. Un « flag » dépendant du temps a été créé : il permet d'identifier les individus l'année où ils ont reçu une exposition aux neutrons et

reste positif pour toutes les années suivantes. Si la dose neutron est disponible, ce flag devient positif si cette dose représente plus de 10 % de la dose totale. Pour la période de 1960 à 1984, aucune dose neutron n'est disponible pour le site de Marcoule (Figure 16). Un flag permettant d'identifier les installations pour lesquelles une exposition aux neutrons était possible avait été construit lors de la première étude. Ce flag a été utilisé puisqu'aucune autre information n'était disponible. Cependant, plusieurs individus peuvent avoir été identifiés pour une exposition au neutron sans jamais avoir reçu de dose. Pour le CEA avant 1957, pour Pierrelatte entre 1974 et 1984 et pour la Hague de 1995 à 2004, aucune information sur une possible exposition aux neutrons n'est disponible. Pour ces périodes les travailleurs exposés aux neutrons n'ont pas pu être identifiés.

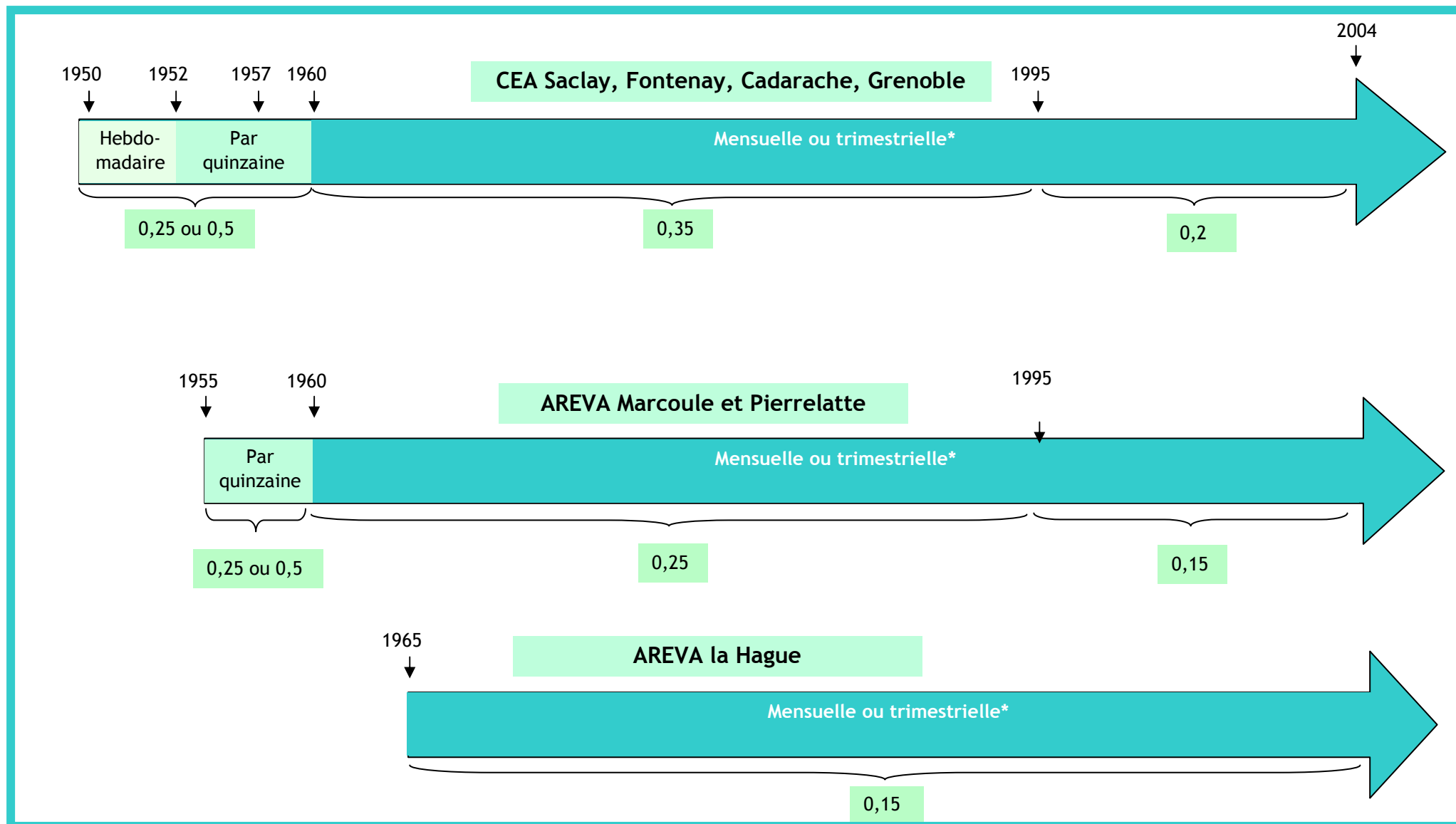
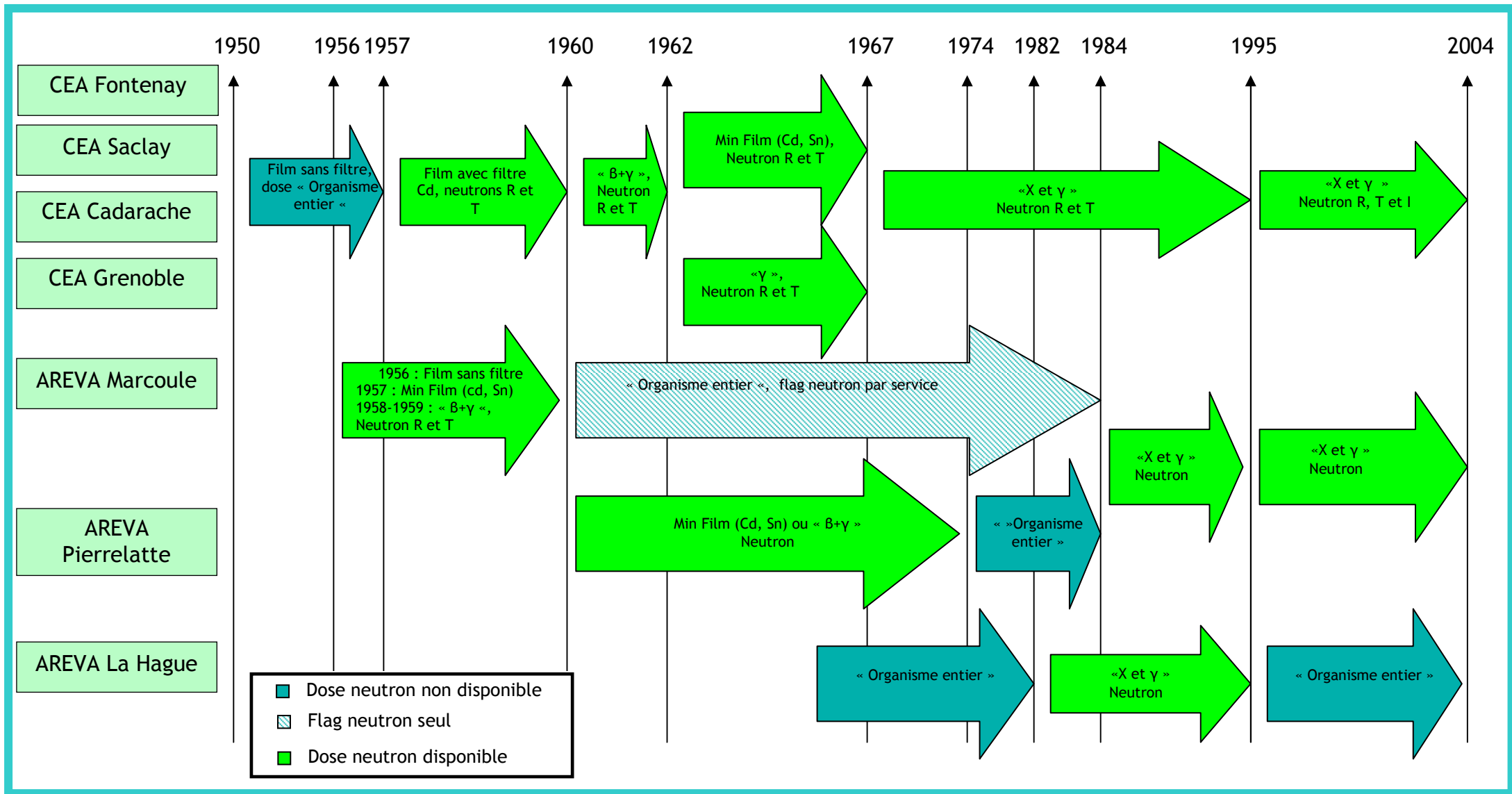


Figure 15: Seuil de détection et périodicité de port des dosimètres dans la cohorte des travailleurs CEA-AREVA NC. * Selon le type de dosimètre



Cd : Cadmium **Sn** : étain **Neutron R, T et I**: Neutron Rapide, Thermique et Intermédiaire **Min** : Minimum

Figure 16 : Règle d'estimation des expositions externes aux rayonnements ionisants dans la cohorte

II.2. Analyses statistiques

II.2.1. Analyses avec référence externe

Estimation du risque de décès dans la cohorte

La première partie de l'analyse consiste à comparer la mortalité dans la cohorte par rapport à celle de la population générale française, en calculant le ratio de mortalité standardisé (SMR) : méthode dite de standardisation indirecte en utilisant des taux de référence externe à la cohorte. Le SMR correspond au nombre de décès observés (O) pour la pathologie étudiée dans la cohorte par rapport au nombre de décès attendus (A) si la mortalité de la cohorte était la même que celle de la population de référence. Les personnes-années à risque doivent être dans un premier temps calculées pour chaque strate de sexe, période calendaire ([1968-1972[, [1973-1977[, [1978-1982[, [1983-1987[, [1988-1992[, [1993-1997[, [1998-2004[) et tranche d'âge de 5 ans (15-19, 20-24, ..., 80-84, 85 et plus). Le nombre de décès attendus est ensuite obtenu en multipliant le nombre de personne-année à risque dans la cohorte pour une strate donnée par le taux de décès pour cette strate dans la population de référence.

Soient les strates indicées par j ($j=1, \dots, K$), K le nombre total de strates, n_j le nombre de personnes-années dans la strate j , d_j le nombre de décès dans la strate j et λ_j^* le taux de décès dans la strate j dans la population de référence.

Le SMR est défini par :

$$SMR = \frac{O}{A} = \frac{\sum_j d_j}{\sum_j n_j \lambda_j^*}$$

L'intervalle de confiance (IC) du SMR a été calculé à l'aide de l'approximation de Byar (Breslow et Day 1987). Les bornes inférieure (SMR_{inf}) et supérieure (SMR_{sup}) sont définies comme suit :

Intervalle de Confiance des SMRs selon l'approximation de Byar

$$SMR_{\text{inf}} = \frac{O}{A} \left(1 - \frac{1}{9O} - \frac{z_{\alpha/2}}{3\sqrt{O}}\right)^3$$

$$SMR_{\text{sup}} = \frac{O+1}{A} \left(1 - \frac{1}{9(O+1)} + \frac{z_{\alpha/2}}{3\sqrt{O+1}}\right)^3$$

Avec $z_{\alpha/2}$ obtenu à partir d'une loi normale centrée réduite avec un risque d'erreur (risque de première espèce) α , généralement fixé à 5 %.

Cette méthode a été choisie car elle permet un calcul facile et suffisamment exact (Breslow et Day 1987).

Etude du Healthy Worker Effect

Un problème majeur dans l'utilisation de la population générale comme population de référence externe est la différence qui existe a priori entre l'état de santé d'une population professionnelle et celui d'une population incluant des inactifs, dont certains pour raisons de santé. Ce phénomène est appelé «l'effet du travailleur sain» (Healthy Worker Effect ; HWE) et se traduit classiquement par un SMR inférieur à 1 dans les études professionnelles (Baillargeon 2001).

Afin d'étudier le HWE dans la cohorte et d'identifier les facteurs de confusion pour l'analyse de la relation dose-réponse, les variations des SMRs en fonction de plusieurs variables pouvant être liées à la mortalité des travailleurs et à la dose de RI ont été analysées. L'étude a porté sur les décès « tous cancers », « pathologies non cancéreuses », et « causes externes » et leur variation avec le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, des variables liées à l'emploi (période de début d'emploi, CSP, durée d'emploi...) ou à l'exposition (flag neutron). Les variables étaient soit fixes, telle que la CSP, soit dépendante du temps telle que la durée d'emploi.

Les tests de tendance (dans le cas de variables continues) et d'hétérogénéité (dans le cas de variables catégorielles) basés sur les statistiques du χ^2 ont été calculés à partir des formules proposées par Breslow and Day (Breslow et Day 1987):

Test d'hétérogénéité des SMRs	$\chi_{K-1}^2 = \sum_{k=1}^K \frac{(O_k - \tilde{E}_k^*)^2}{\tilde{E}_k^*}$
Test de tendance des SMRs	$\chi_1^2 = \frac{\left\{ \sum_{k=1}^K x_k (O_k - \tilde{E}_k^*) \right\}^2}{\sum_{k=1}^K x_k^2 \tilde{E}_k^* - \left(\sum_{k=1}^K x_k \tilde{E}_k^* \right)^2 / O_+}$

avec $k=1, \dots, K$ indexant les catégories de la variable étudiée, $\tilde{E}_k^* = O_+ (E_k^* / E_+)$ le nombre de décès « attendus ajustés » dans la $k^{\text{ième}}$ catégorie, O_k et E_k^* respectivement le nombre de décès observés et attendus dans la $k^{\text{ième}}$ catégorie, O_+ et E_+ le nombre total de décès observés et attendus pour les K catégories et x_k la moyenne de la variable étudiée dans la $k^{\text{ième}}$ catégorie. Tous les tests sont bilatéraux puisque l'on s'intéresse aussi bien à l'augmentation qu'à la diminution des SMR selon les variables étudiées.

II.2.2. Modélisation de la relation dose-réponse

Population de référence

Dans les cohortes de travailleurs du nucléaire, un fort HWE est généralement observé. Dans ce contexte, l'estimation de la relation dose-réponse en prenant une référence externe pour l'estimation du risque de base n'est pas adaptée (Gilbert 1983 ; Gilbert 1989). Un moyen de remédier à cet inconvénient est d'utiliser une population de référence en interne à la cohorte.

La modélisation du risque lié à l'exposition aux RI dans le cadre de cette thèse, a été réalisée de façon interne à la cohorte, en prenant le risque de décès de tous les travailleurs de la cohorte sans tenir compte de leur exposition. Afin de prendre en compte un certain nombre de facteurs pouvant modifier le risque de base des travailleurs (sexe, âge...), les analyses ont été stratifiées. Les variables de stratification ont été choisies à la

fois a priori sur la base des données de la littérature existante et en fonction des résultats de l'analyse des variations des SMRs et de la dose avec ces variables. Dans le cas des modèles additifs, la stratification n'a pas pu être utilisée. L'analyse a donc été réalisée en modélisant le risque de base avec les variables retenues dans le cas de la stratification.

Modèle pour l'estimation du risque

Les modèles d'estimation du risque peuvent être classés en deux catégories (Stayner et al. 1995) : les modèles additifs et multiplicatifs

Modèle additif

Les modèles additifs dans lesquels les effets de l'exposition s'ajoutent au risque de base peuvent s'écrire de la façon suivante :

Modèle additif

$$\lambda\{x(t)\} = \lambda_0(t) + r\{x(t)\beta\}$$

où $\lambda_0(t)$ est le risque de base en l'absence d'exposition à un instant t.

$\lambda\{x(t)\}$ représente le risque de décès prédit chez les personnes exposées à un certain niveau de RI x à un instant t (que l'on notera x(t)).

Un modèle couramment utilisé dans les études sur le risque associé aux RI est le modèle en Excès de Risque Absolu (EAR). Ce modèle additif linéaire simple est de la forme suivante :

Modèle en EAR

$$\lambda\{x(t)\} = \lambda_0(t) + \beta x(t)$$

Le paramètre β représente l'EAR et est généralement exprimé en nombre de cas pour 10 000 personnes-années par unité de x.

Modèle multiplicatif

Dans les modèles multiplicatifs, les effets de l'exposition sont proportionnels au risque de base :

Modèle multiplicatif

$$\lambda_{\{x(t)\}} = \lambda_{0(t)} * r_{\{x(t)\}}\beta$$

et $r_{\{x(t)\}}\beta$ représente le risque de décès chez des personnes exposées à une dose cumulée x , relativement au risque de base et s'écrit de la forme :

Risque Relatif

$$r_{\{x(t)\}}\beta = \frac{\lambda_{\{x(t)\}}}{\lambda_{0(t)}}$$

De manière générale, dans les études de cohortes professionnelles, le modèle multiplicatif est le plus souvent utilisé et la fonction de risque relatif utilisée dans les cohortes épidémiologiques s'écrit comme une fonction exponentielle de l'exposition (Breslow et Day 1987) (on l'appelle souvent le modèle log-linéaire):

Modèle log-linéaire

$$r_{\{x(t)\}}\beta = \exp(\beta x(t))$$

Le modèle utilisé dans le domaine des RI, dit Modèle en Excès de Risque Relatif (ERR) suppose que l'augmentation du risque relatif est linéaire avec la dose. Ce modèle prend la forme suivante (Gilbert 1983) :

Modèle linéaire

$$r_{\{x(t)\}}\beta = 1 + \beta x(t)$$

Ainsi, $\lambda_{\{x(t)\}} = \lambda_{0(t)} (1 + \beta x(t))$

Le paramètre β représente l'augmentation du risque relatif par unité de dose (Excès de Risque Relatif - ERR) qui correspond à la pente de la droite représentant la relation dose-réponse. C'est donc l'estimation de ce paramètre qui nous intéresse. Ainsi, $ERR = RR - 1$. Un ERR de 0 indique une absence de risque, un ERR de 0,2 indique un risque augmenté de 20%, correspondant à un RR de 1,2.

Le modèle en ERR implique une restriction dans l'espace des paramètres : les risques relatifs estimés doivent être positifs. Le paramètre β doit ainsi être supérieur à un

minimum défini par : $\beta_{\min} = -\frac{1}{x_M}$, avec x_M correspondant à la dose maximale cumulée

dans la cohorte. Dans certains cas, il peut arriver que les équations de la vraisemblance ne

soient vérifiées pour aucun des $\beta > -\frac{1}{x_M}$, alors le maximum de vraisemblance est fixé à la

contrainte minimum $\beta_{\min} = -\frac{1}{x_M}$. Lorsque cela est le cas, un modèle log-linéaire n'ayant

pas de contrainte lié à la modélisation du risque sera utilisé pour estimer le paramètre β .

D'autres formes de la relation dose-réponse ont été testées. En particulier, dans le cas de l'analyse du risque de leucémie, la relation dose-réponse est plutôt linéaire quadratique ou quadrique (Richardson et al. 2009).

Modèle linéaire quadratique	Modèle quadratique
$r\{x(t)\beta\} = 1 + \beta_1 x(t) + \beta_2 x^2(t)$	$r\{x(t)\beta\} = 1 + \beta x^2(t)$

Régression de poisson et modèle de Cox

L'estimation des paramètres β a été réalisée dans le cadre de la thèse à l'aide de la régression de Poisson (Breslow et Day 1987), utilisée dans la plupart des études de cohorte chez les travailleurs du nucléaire. Le modèle semi-paramétrique de Cox (Cox 1972) a également été utilisé car il présente certains avantages par rapport à la régression de Poisson.

La régression de poisson

La régression de poisson est un cas particulier de la famille des modèles linéaires généralisés. Effectuer une régression de Poisson sur des données de survie consiste à considérer que le nombre de décès de la cohorte au cours d'une période donnée suit une loi de Poisson de moyenne μ et à modéliser cette moyenne en fonction des facteurs de risque et des variables de strates (Breslow et Day 1987). Les données des N individus sont classiquement représentées dans une table à deux dimensions (table de contingence) avec J strates et K niveaux d'exposition.

Les variables de strates considérées dans les analyses principales sont : le sexe, l'âge en classes de 5 ans ([15-20[; [20-25[, ..., [80-85[, 85 et plus), la période calendaire ([1968-1973[; [1973-1978[; [1978-1983[; ... [1993 -1998[; [1998 -2004]), la CSP et l'entreprise. La dose cumulée a été découpée en 7 classes ([0-5[; [5-10[; [10-20[; [20-50[; [50-100[; [100-200[et 200 et plus, en mSv).

Pour le niveau d'exposition k et la strate j, on note :

o_{jk} : le nombre de décès pour la cause étudiée ;

n_{jk} : le nombre de personnes - années à risque.

Le rapport du nombre d'évènements o_{jk} sur le nombre de personnes-années à risque n_{jk} estime le taux de décès λ_{jk} de la pathologie étudiée. Pour tenir compte de la variation aléatoire, les o_{jk} sont considérés comme des variables aléatoires O_{jk} , indépendantes et de loi de Poisson de paramètres $\mu_{jk} = E(D_{jk}) = V(O_{jk}) = n_{jk} \lambda_{jk}$.

Dans le cas des données groupées, on choisit de modéliser le risque à partir des cellules (j, k) et le risque relatif s'écrit :

$$r\{x_{jk}, \beta\} = \frac{\lambda_{jk}}{\lambda_j}$$

où x_{jk} représente l'exposition moyenne de la cellule (j, k), λ_j est le taux naturel de décès de la strate j et β est le coefficient à estimer. La régression de Poisson repose généralement sur un modèle exponentiel de la forme $\text{Log } \lambda_{jk} = \alpha_j + \beta X_{jk}$.

Dans le cadre d'un modèle linéaire, dit en ERR, on pose :

$$r\{x_{jk}, \beta\} = 1 + \beta x_{jk}$$

Modèle de cox : approche semi paramétrique

Le modèle de Cox est un des modèles multivariés fréquemment utilisés en épidémiologie pour l'analyse des études de cohorte. Le modèle de Cox permet d'exprimer la relation entre le taux instantané associé à la survenue d'un événement (décès pour une cause spécifique) et d'une variable x (ici, l'exposition cumulée aux rayons X et gamma).

$\lambda(x, t) dt$ est la probabilité instantanée de décès (pour une cause donnée) pour le sujet entre t et $t + dt$, sachant qu'il était encore en vie à l'instant t .

Pour appliquer le modèle de Cox à une étude de cohorte, il faut connaître précisément les instants de décès ainsi que les valeurs à ces instants des variables explicatives (exposition cumulée dans notre étude) pour tous les sujets figurant dans les ensembles dits « à risque ». Le taux de décès peut-être fonction de plusieurs échelles de temps : l'âge, la période calendaire, le temps écoulé depuis le premier emploi ... La variabilité des taux de décès étant très forte en fonction de l'âge, on choisit souvent l'âge comme variable de temps privilégiée (Breslow et Day 1987). Les autres variables (la période calendaire ou autres) sont soit prises en compte dans la modélisation avec les variables d'exposition dans le vecteur $x_i(t)$ (ajustement), soit utilisées comme variables de strates (stratification). Les analyses conduites dans le cadre de la thèse prennent l'âge comme échelle de temps en stratifiant sur la cohorte de naissance (année de naissance <1890, année de naissance comprise dans les intervalles [1890-1900[, [1900-1910[, [1910-1920[, [1920-1930[, [1930-1940[, [1940-1950[, [1950-1960[et année de naissance ≥ 1960) qui permet de prendre en compte la période calendaire, sur le sexe, la CSP et l'entreprise pour avoir une modélisation proche de celle de la régression de Poisson.

Pour un âge a et une strate s , l'ensemble à risque $R(a, s)$ est composé de tous les sujets décédés exactement à cet âge et pour les différentes valeurs de strate, ainsi que les sujets

de cet âge encore en vie pour cette même strate. Une même personne, tant qu'elle n'est pas décédée, peut figurer dans plusieurs de ces ensembles. Les variables dépendantes du temps doivent donc être évaluées plusieurs fois.

Ainsi sur la cohorte, la fonction du taux instantané de décès pour l'ensemble $R(a, s)$ s'écrit :

$$\lambda(x, a, s) = \lambda_0(a, s) RR(x(a, s), \beta)$$

où $\lambda_0(a, s)$ est le taux de base de l'ensemble $R(a, s)$, $RR(x(a, s), \beta)$ est le risque relatif et β représente le coefficient de régression à estimer. En 1972, Cox a proposé cette relation pour un risque relatif exponentiel (Cox 1972), mais il s'applique directement à un modèle de risque relatif linéaire. Le modèle en excès de risque relatif est tel que :

$$RR(x(a, s), \beta) = 1 + \beta x(a, s)$$

avec β qui représente l'ERR.

Le modèle de Cox est un modèle semi-paramétrique puisqu'on ne modélise pas le taux de base $\lambda_0(a, s)$, celui-ci n'intervenant pas dans l'expression de la vraisemblance partielle. Ce modèle est fondé sur l'hypothèse que le taux instantané $\lambda(x, a, s)$ dans chaque strate caractérisée par les valeurs de la variable x est à tout instant proportionnel au taux instantané $\lambda_0(a, s)$ de la catégorie de référence, i.e. les risques relatifs sont constants au cours du temps. La validation de l'hypothèse de proportionnalité des taux est une étape importante dans la modélisation du risque. L'hypothèse a été testée pour chacun des modèles en intégrant paramétriquement le temps dans le modèle (Contal et Mallet 2000 ; Cox 1972) :

$$\lambda(x, a, s) = \lambda(a, s)(1 + \beta_1 x + \beta_2 x * a)$$

Ce modèle a été comparé au modèle en ERR de base. Si on rejette l'hypothèse $H_0 : \beta_2 = 0$, l'hypothèse de proportionnalité des taux n'est pas vérifiée car les risques relatifs, rapport

entre le taux instantané de décès au temps t et le risque de base, ne sont pas constants au cours du temps.

Modélisation de la relation exposition-temps-risque

Le risque de décès associé à l'exposition professionnelle peut être modifié au cours du temps par différents facteurs. L'objectif est d'estimer l'impact des facteurs modifiant sur la relation dose-réponse. Ce travail a été réalisé dans le cas de l'analyse entre la dose et le risque de leucémie. Plusieurs facteurs modifiant la relation ont été étudiés dans l'analyse : le site d'exposition, la période d'exposition, le débit d'exposition, le temps depuis l'exposition et l'âge à l'exposition. Les facteurs étudiés susceptibles de modifier le risque de décès lié à l'exposition sont dépendants du temps.

Notons $z(t)$ le facteur modifiant dépendant du temps ; par exemple, le temps depuis l'exposition.

Ces facteurs peuvent être introduits dans le modèle en ERR de différentes façons : soit par une fonction continue de ce facteur, soit par des fenêtres d'exposition cumulée associées aux valeurs du facteur.

Dans le premier cas, le facteur modifiant z est introduit dans le modèle en ERR sous la forme d'une fonction continue du facteur en interaction avec la dose cumulée. Le modèle s'écrit dans le cas général :

$$RR(t, x, z) = 1 + \beta x(t) f(z(t))$$

où $f(z(t))$ est la forme paramétrique du facteur $z(t)$ dépendant du temps. On ne s'intéressera dans cette étude qu'à la fonction exponentielle : $f(z(t)) = \exp(\alpha z(t))$. L'inconvénient de ce type de modélisation est qu'il oblige à calculer par exemple, le temps depuis une exposition donnée à un instant t donné. Dans les analyses, nous avons étudié les facteurs $z(t)$ suivants : temps de puis la première exposition, l'âge à la première exposition et le débit annuel moyen d'exposition.

La deuxième méthode, appelée méthode des fenêtres d'exposition, décompose l'exposition cumulée en plusieurs fenêtres d'exposition glissantes dans le temps, définies à partir de différents niveaux du facteur z. Ainsi, cela permet d'examiner l'influence de ces fenêtres sur la relation dose-réponse.

Dans ce cas, le risque relatif s'écrit :

$$RR(t, x) = 1 + \sum_{z_i} \beta_{z_i} \left(\sum_{z=z_i}^{z_i+\delta_i} x(z) \right) \quad \text{avec} \quad \sum_i \delta_i = t \quad \text{et} \quad x(t) = \sum_{z \leq t} x(z)$$

Prenons le temps depuis l'exposition comme facteur modifiant comme précédemment. Dans ce cas, on n'est pas obligé de fixer le délai depuis la première ou la dernière exposition. Deux fenêtres sont construites pour ce facteur à chaque temps t : l'exposition cumulée dans un délai de 2 à 14 ans avant la date t (contenue dans le vecteur X_{2-14}) et l'exposition cumulée dans un délai de 15 ans et plus avant t (contenue dans le vecteur $X_{>=15}$).

Le risque relatif va alors s'écrire de la manière suivante :

$$RR(t, X) = 1 + \left[\theta_{2-14} \underbrace{X_{2-14}(t)}_{\sum_{z=2}^{14} x(t-z)} + \theta_{>=15} \underbrace{X_{>=15}(t)}_{\sum_{z=15}^{54} x(t-z)} \right]$$

où z est le délai écoulé depuis l'instant t. Notons que $X_{2-14}(t) + X_{>=15}(t)$ doit être égal à $X(t)$.

Trois facteurs modifiants ont été étudiés dans les analyses par la méthode des fenêtres:

- Le **temps depuis l'exposition** a été calculé en cumulant dans une fenêtre la dose reçue 2 à 14 ans avant le temps t et dans une autre celle reçue plus de 15 ans avant le temps t. Pour les travailleurs non exposés au temps t, le temps depuis l'exposition est égal à 0.
- **L'âge à l'exposition** a été calculé en cumulant la dose reçue au temps t d'une part pour des âges à l'exposition strictement inférieurs à 40 ans et d'autre part supérieurs à 40

ans. Pour les travailleurs non exposés au temps t , l'âge à l'exposition est égal à l'âge atteint.

- Le débit de dose annuel en cumulant la dose reçue d'une part à un débit moyen inférieur à 10 mSv/an et d'autre part supérieur à 10 mSv/an. Pour les travailleurs ayant une dose cumulée nulle au temps t , le débit de dose est fixé à 0.

Estimation et tests des paramètres

L'estimation des paramètres a été réalisée par maximisation de la vraisemblance dans le cadre de la régression de Poisson (Breslow et Day 1987) et de la vraisemblance partielle dans le cas du modèle de Cox (Cox 1972). Les trois procédures standard pour tester les hypothèses du modèle ajusté en utilisant la méthode d'estimation par maximisation de la vraisemblance sont : le test de Wald, le test du rapport de vraisemblance et le test du score (Figure 17).

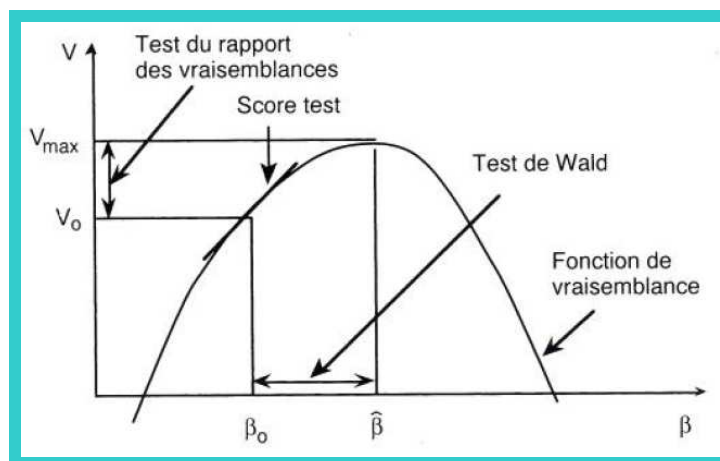


Figure 17 : Illustration des différents tests associés à la méthode du maximum de vraisemblance (extrait de (Bouyer et al. 2004))

Le test de Wald consiste à se demander si l'estimation obtenue est « loin » de β_0 , et revient à raisonner sur l'axe des abscisse sur la Figure 17. On sait que si l'échantillon est suffisamment grand l'estimateur suit une distribution normale. On utilise donc comme « unité de mesure » l'écart type de l'estimateur (Sd). La statistique de Wald pour une

hypothèse nulle de la forme : $H_0 : \beta = \beta_0$ est calculé de la façon suivante $z = \left| \frac{\hat{\beta} - \beta_0}{Sd} \right|$. Les

intervalles de confiance bilatéraux, à un niveau α , basés sur le test de Wald, pour le paramètre $\hat{\beta}$ sont calculés de la manière suivante : $\hat{\beta} \pm z_{\alpha/2} Sd$ où $z_{\alpha/2}$ est la limite supérieure du $\alpha/2$ ^{ième} percentile d'une distribution Normale (Bouyer et al. 2004).

Le test du rapport de vraisemblance consiste à raisonner sur l'axe des ordonnées sur la Figure 17 et se demander si la log-vraisemblance en β_0 est « loin » du maximum observé $l(\hat{\beta}; y)$. On teste alors $2[l(\hat{\beta}) - l(\beta_0)]$ à la distribution d'un χ^2 à un degré de liberté (Bouyer et al. 2004).

Le test du score consiste à raisonner sur la pente des tangentes à la log-vraisemblance, c'est-à-dire à la valeur du score. Elle est nulle par définition au maximum de vraisemblance et le test du score consiste à se demander si la pente mesurée sous l'hypothèse nulle est loin de l'horizontale en utilisant comme échelle de mesure la variance du score (Bouyer et al. 2004).

Le choix de l'utilisation de l'un de ces trois tests se fait en fonction du modèle choisi. Le test de Wald est celui qui est le plus fréquemment utilisé. Cependant, dans le cadre d'un modèle en ERR, le test de Wald n'est pas recommandé que se soit pour l'étude de la signification des paramètres ou le calcul des intervalles de confiance, du fait de certaines contraintes liées à la forme du modèle (Preston et al. 1993). C'est pourquoi, le calcul des intervalles de confiance sera donc basé sur le rapport des vraisemblances, qui ne dépend que de la forme de la vraisemblance du modèle et qui est conseillé pour ce type de modèle.

Test de tendance avec la dose et simulation dans le cadre de petits échantillons

Des tests de tendance, permettant d'évaluer l'existence d'une augmentation de la mortalité avec la dose de RI ont été calculés avec une référence interne à la cohorte. Les tests de tendance ont été dérivés à partir de la statistique de score z_c basés sur un modèle multiplicatif qui est équivalent à la statistique du test de tendance proposé par Breslow et Day (Breslow et Day 1987). Sous H_0 ($\beta = 0$), la racine de la statistique de score Z (variable

aléatoire) signée par le signe du paramètre suit asymptotiquement une loi Normale centrée réduite (Preston et al. 1993). Les valeurs des p-value dérivées correspondent aux résultats de tests unilatéraux (avec $H_1: \beta > 0$) puisque l'on s'intéresse à une augmentation de la mortalité avec la dose. Soit z_c la valeur de la statistique de score estimée dans la cohorte, on a $p\text{-value} = P(Z > z_c)$.

Cependant, l'approximation asymptotique de la statistique de score dans le cas de faibles effectifs (moins de 50 à 100 cas ou décès) et de distributions de doses très asymétriques peut ne pas être adéquate et fournir des valeurs des p-value surestimées (Gilbert 1989). Dans ce cas, la méthode de simulation, proposée par Gilbert (Gilbert 1989) permettant de calculer les valeurs des p, a été utilisée. La procédure de simulation consiste à estimer la vraie distribution de la statistique de score Z en recalculant des z_s (sous l'hypothèse nulle ($\beta = 0$)) à partir de simulations de la table de contingence dérivée de la cohorte (Gilbert 1989). La p-value simulée correspond à la $P(z_s > z_c)$, en pratique c'est le nombre de fois où la statistique de score z_s est supérieure à z_c divisé par le nombre total de simulations. Le nombre de simulations nécessaires a été évalué en examinant les fluctuations de la p-value obtenue après chaque test. Pour 50 000 simulations, les valeurs des p-value obtenues lors des différents tests étaient stables.

Comparaison des modèles

Deux méthodes ont été utilisées pour comparer l'ajustement des modèles aux données. Le test du rapport de vraisemblance a été utilisé (Breslow et Day 1987) pour la comparaison de deux modèles emboîtés, dont le modèle B contient d paramètres de plus qu'un modèle A. La déviance se définit par moins deux fois la log-vraisemblance. La statistique du test est définie comme la différence de deux déviances. La statistique de test suit une loi du Chi-2 à d degrés de liberté, d correspondant au nombre de paramètres d'écart entre les deux modèles comparés.

Dans le cas de modèles non emboîtés, par exemple si l'on compare un modèle en ERR avec un modèle en EAR, le Critère d'information de Bayes (BIC) a été calculé :

$$BIC = -2\ln(V_j) + k_j \ln(n)$$

avec $-2\ln(V_j)$ la déviance du modèle j , k_j le nombre de paramètre à estimer dans ce modèle et n le nombre d'unités statistiques. Le modèle qui ajuste au mieux les données est celui qui minimise le BIC. Ce critère a été préféré au critère d'Akaike car il semble être plus adapté dans le cas de modèles en ERR (Walsh 2007). La probabilité qu'un modèle ajuste mieux les données qu'un autre sera classée comme proposée dans Walsh (Walsh 2007) : faible (si $0 \leq |\Delta BIC| \leq 2$), positive ($2 < |\Delta BIC| \leq 6$), forte ($6 < |\Delta BIC| \leq 10$) et très forte ($|\Delta BIC| > 10$).

II.2.3. Mise en œuvre informatique

Certains logiciels de statistiques classiques, tels que SAS ou STATA, ne proposent pas l'estimation en ERR dans le modèle de Cox ou la régression de Poisson dans le cas d'un modèle stratifié. De ce fait, le logiciel EPICURE a été développé par Preston et Lubin en 1993 (Preston et al. 1993). Ce logiciel a été principalement utilisé dans le cadre de la thèse.

Le nombre de personne-année pour chaque strate et les SMRs ont été calculés à partir du module DATAB d'EPICURE qui permet un calcul direct des personnes-années à risque dans chaque strate (table de contingence) après définition de la date de début et de fin du suivi et des variables catégorielles (Metz-Flamant et Rogel 2006). Les IC des SMRs ont été obtenus en implémentant les formules directement dans le programme EPICURE (Metz-Flamant et Rogel 2006). Après obtention du tableau de contingence dans le module DATAB, l'estimation des paramètres par la régression de Poisson a été réalisée à l'aide du module AMFIT et pour la régression de Cox à l'aide du module PEANUTS d'EPICURE (Preston et al. 1993).

Le logiciel SAS a été utilisé pour l'analyse descriptive des données et pour effectuer certaines validations, notamment le calcul des SMRs. Les simulations dans le cadre de petits échantillons ont été réalisées sous SAS (SAS/STAT 2000).

III. Résultats - Mortalité et exposition aux RI dans la cohorte CEA-AREVA NC

Cette partie présente les résultats des analyses conduites dans la cohorte CEA-AREVA NC et est découpée en 3 grands chapitres. Le premier chapitre porte sur l'analyse descriptive de la cohorte et le risque de décès des travailleurs. Le second porte sur l'association entre la dose de RI et le risque de décès par cancers solides, systèmes hématopoïétiques et pathologies non cancéreuses. Enfin, le dernier chapitre porte sur la modélisation de la relation dose-réponse pour le risque de décès par leucémie et l'étude des facteurs modifiant la relation.

III.1. Analyse descriptive et risque de décès dans la cohorte

Ce chapitre décrit dans un premier temps, une analyse descriptive du suivi de la mortalité, de l'emploi et le suivi dosimétrique des travailleurs ainsi que les doses de RI et les caractéristiques liées à l'emploi des travailleurs de la cohorte CEA-AREVA NC. Dans un deuxième temps, les SMRs pour différentes causes de décès sont présentés. Enfin, les variations des SMRs pour les cancers retrouvés en excès dans la cohorte et pour les grands groupes de causes de décès sont étudiées en fonction des caractéristiques des travailleurs. Une analyse descriptive du risque de décès pour un sous ensemble de la population, les travailleurs AREVA NC, a été réalisée et les résultats ont été publiés (Metz-Flamant et al. 2009b) (Annexe E). Ces derniers ne sont pas reportés dans ce chapitre qui présente l'analyse descriptive de la cohorte globale CEA-AREVA NC.

III.1.1. Description de la cohorte

Description des périodes de suivi

La plupart des travailleurs ont été embauchés et surveillés par un dosimètre individuel avant 1968, cependant, le début du suivi ne commence qu'à partir de cette date (Figure 18). Un pic de début du suivi est observé en 1983 correspondant à l'embauche massive des individus des entreprises prestataires. Les individus sortent progressivement du suivi (décès

ou perdus de vue) avec une augmentation régulière correspondant au vieillissement de la population. La fin du suivi ne dépend pas de la fin d'emploi ni de la fin de suivi dosimétrique. Au 31/12/2004, 31 407 (84,9 %) individus étaient toujours vivants ou présumés vivants, 5 443 décédés (14,8 %) et 110 (0,3 %) perdus de vue.

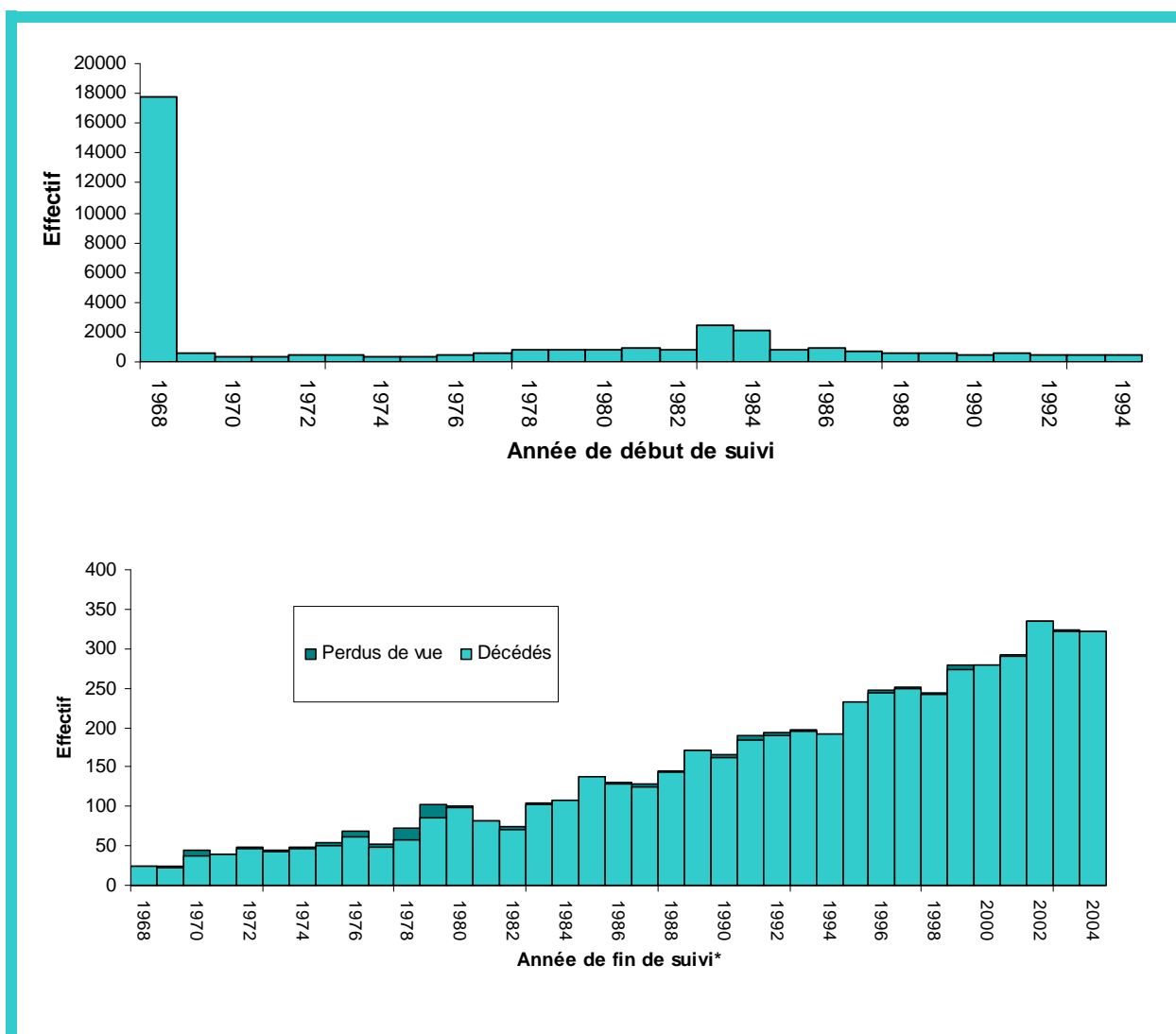


Figure 18 : Répartition des individus par année de début et de fin du suivi. * pour les travailleurs décédés ou perdus de vue

La répartition des individus en fonction de l'âge au début de suivi montre que le suivi démarre pour une majorité des individus entre 20 et 35 ans avec très peu d'individus avec un début du suivi après 50 ans (Figure 19). L'âge à la fin du suivi est réparti de façon quasi uniforme entre 40 et 75 ans. Plus de 50 % des travailleurs de la cohorte ont un âge à la fin du suivi de 60 ans ou plus. L'âge moyen est de 32,1 ans au début du suivi et de 59,7 ans à la fin du suivi.

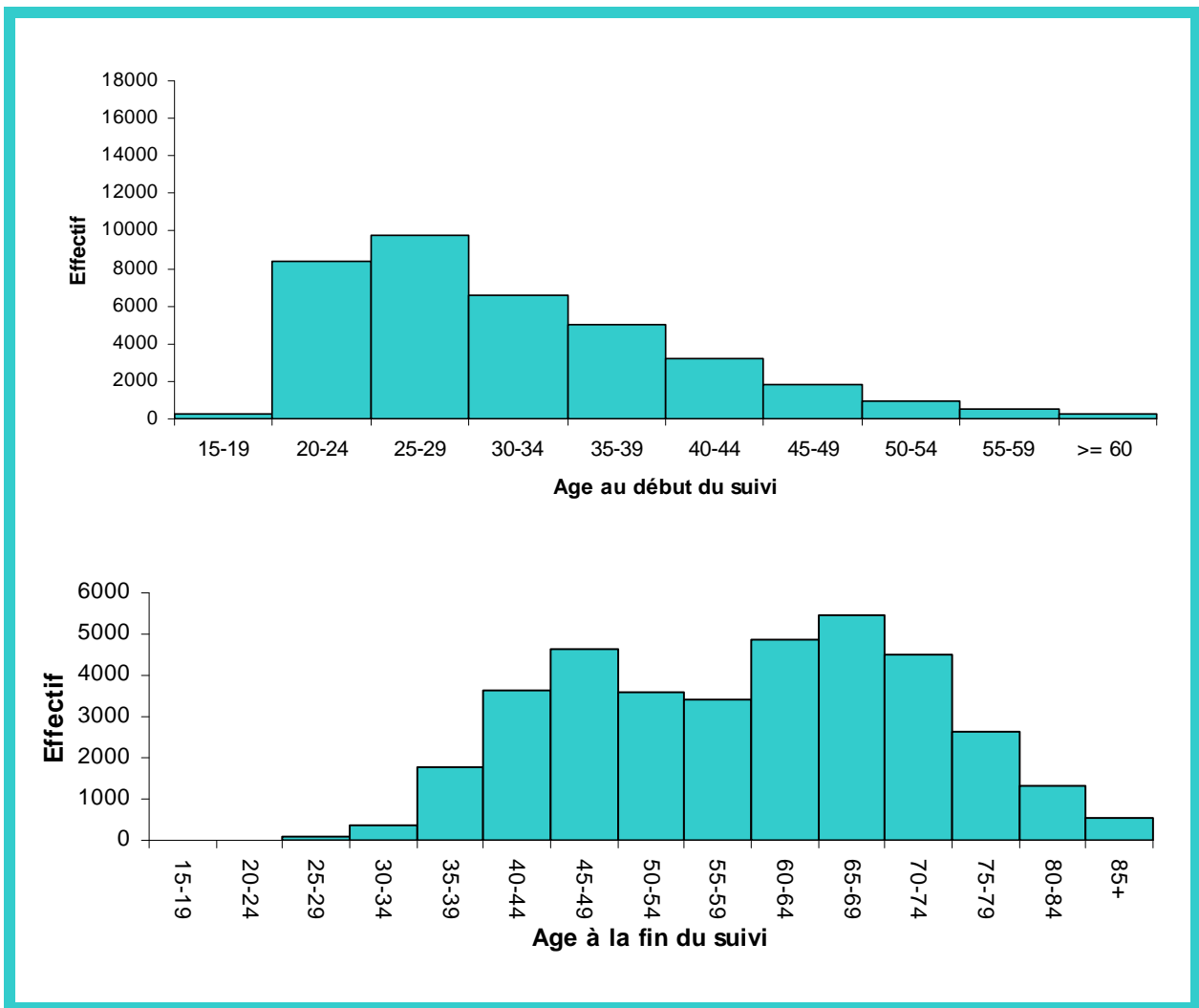


Figure 19 : Répartition des individus par âge au début et à la fin du suivi

La Figure 20 présente la durée de suivi des individus au 31/12/2004 et la répartition des personnes-années par année calendaire. Environ 40 % des individus ont une durée de suivi de plus de 35 ans au 31/12/2004. Le suivi allant de 1968 à 2004, la durée de suivi ne peut pas excéder 37 ans. Les personnes-années se répartissent uniformément en fonction des années calendaires. Le nombre total de personnes-années à risque dans la cohorte s'élève à 1 014 556 et la durée moyenne de suivi est de 27,6 ans.

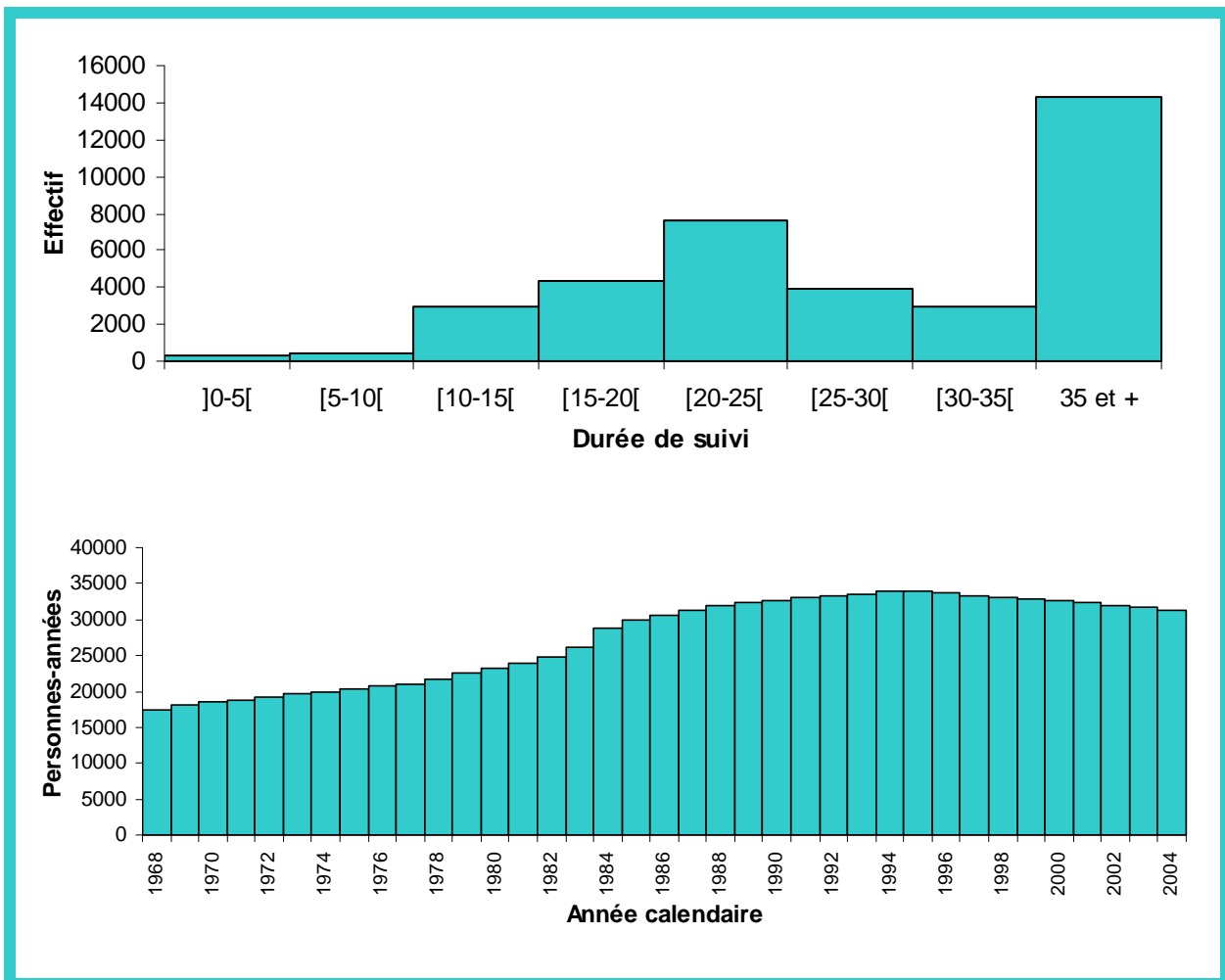


Figure 20 : Répartition des individus par durée de suivi au 31/12/2004 et répartition des personnes-années de suivi par année calendaire

Description des périodes d'emploi

Les embauches augmentent progressivement jusqu'en 1965 puis décroissent progressivement (Figure 21). Après cette date, les principaux sites sont en activité. Un pic d'embauche est observé aussi en 1982 et 1983 et correspond à une embauche massive des travailleurs des entreprises prestataires au CEA. Au 31/12/2004, 9 141 travailleurs sont encore actifs représentant seulement 25 % de la cohorte totale. Une augmentation très importante du nombre de fin d'emploi est observée en 1970. Cette date correspond à des départs volontaires massifs cette année-là au CEA sur le site de Pierrelatte. Le nombre de départs est constant entre 1987 et 1994 puis diminue car aucun individu embauché après 1994 n'est inclus dans la cohorte.

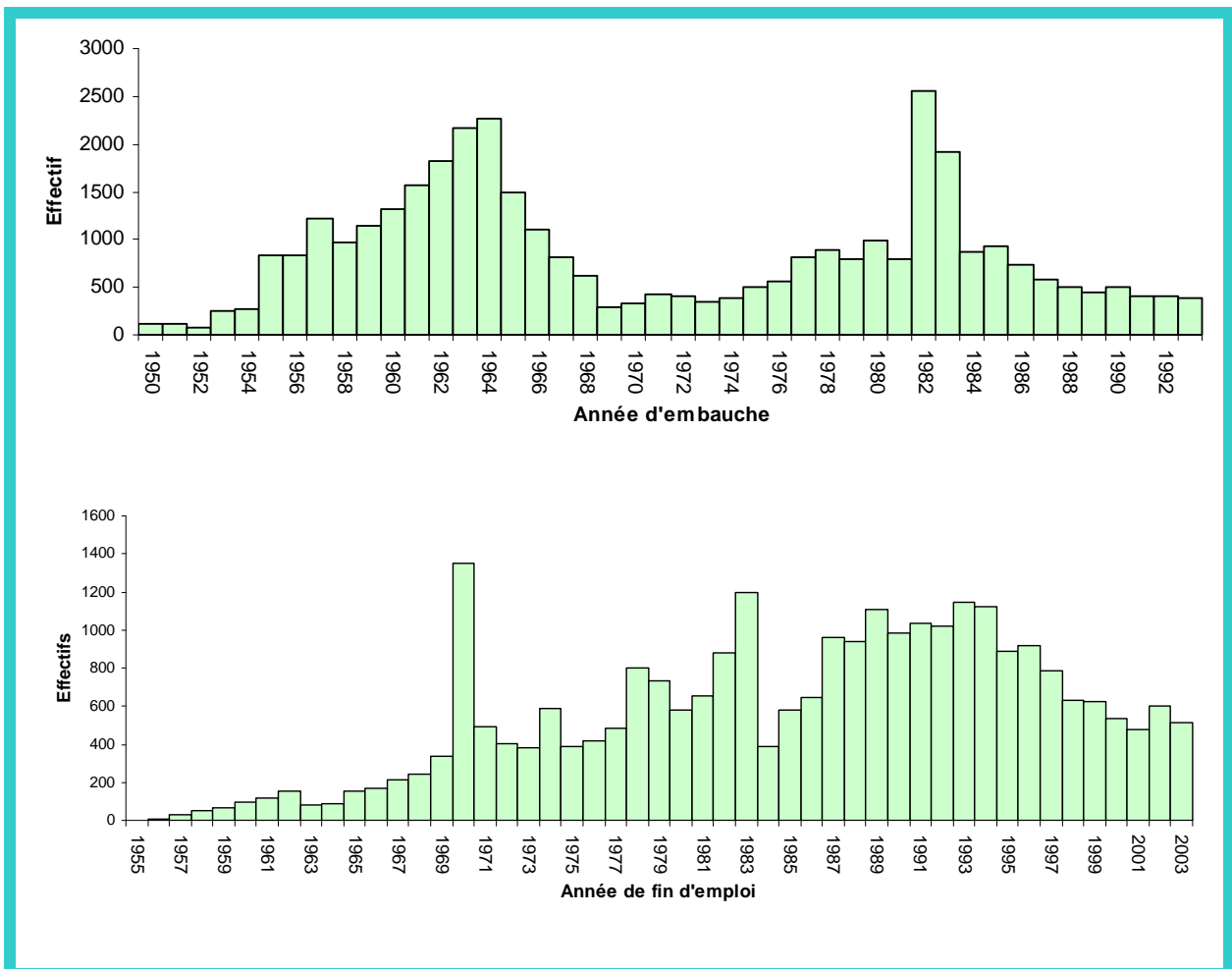


Figure 21 : Répartition des individus par année de début et de fin d'emploi

La répartition des individus par durée d'emploi (au 31/12/2004) est uniforme (Figure 22). La durée moyenne d'emploi est de 19,5 ans et l'âge moyen à la fin d'emploi est de 47,6 ans.

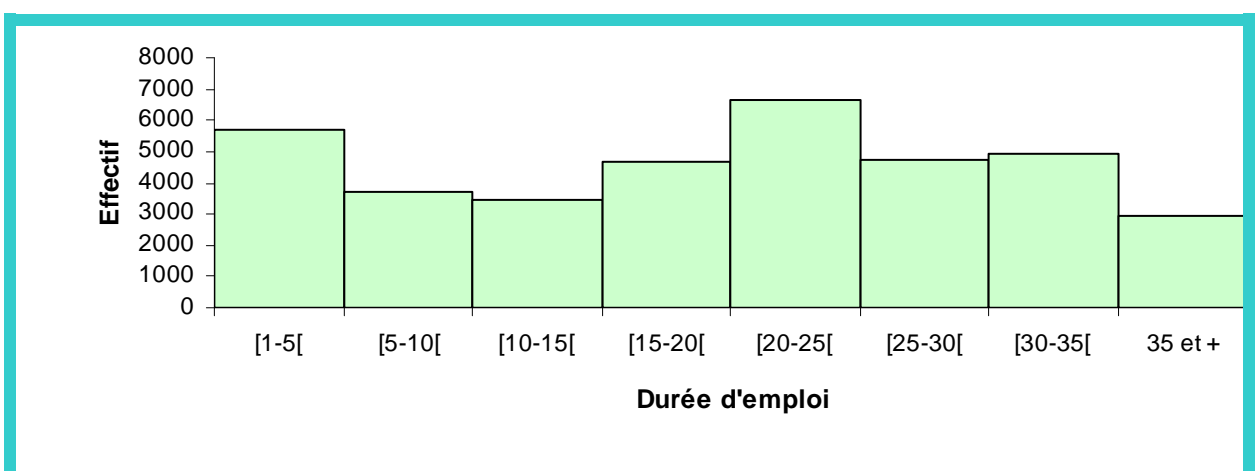


Figure 22 : Répartition des individus par durée d'emploi au 31/12/2004

Description des périodes de suivi dosimétrique

Le pic de début de suivi dosimétrique en 1967 illustre les différentes méthodes d'attribution des dosimètres et d'archivage des données de dosimétrie (Figure 23). A partir de cette date, des dosimètres sont attribués à tous les travailleurs (pas seulement catégorie A et B). De plus, c'est le début de l'informatisation des données dosimétriques permettant d'avoir les données de dosimétrie pour tous les travailleurs surveillés mais n'ayant pas eu de dose au-dessus du seuil de détection du dosimètre. Les augmentations du nombre de fin de suivi dosimétrique observées pour certaines années illustrent le retour à l'attribution des dosimètres seulement pour les travailleurs de catégorie A ou B successivement sur les différents sites du CEA.

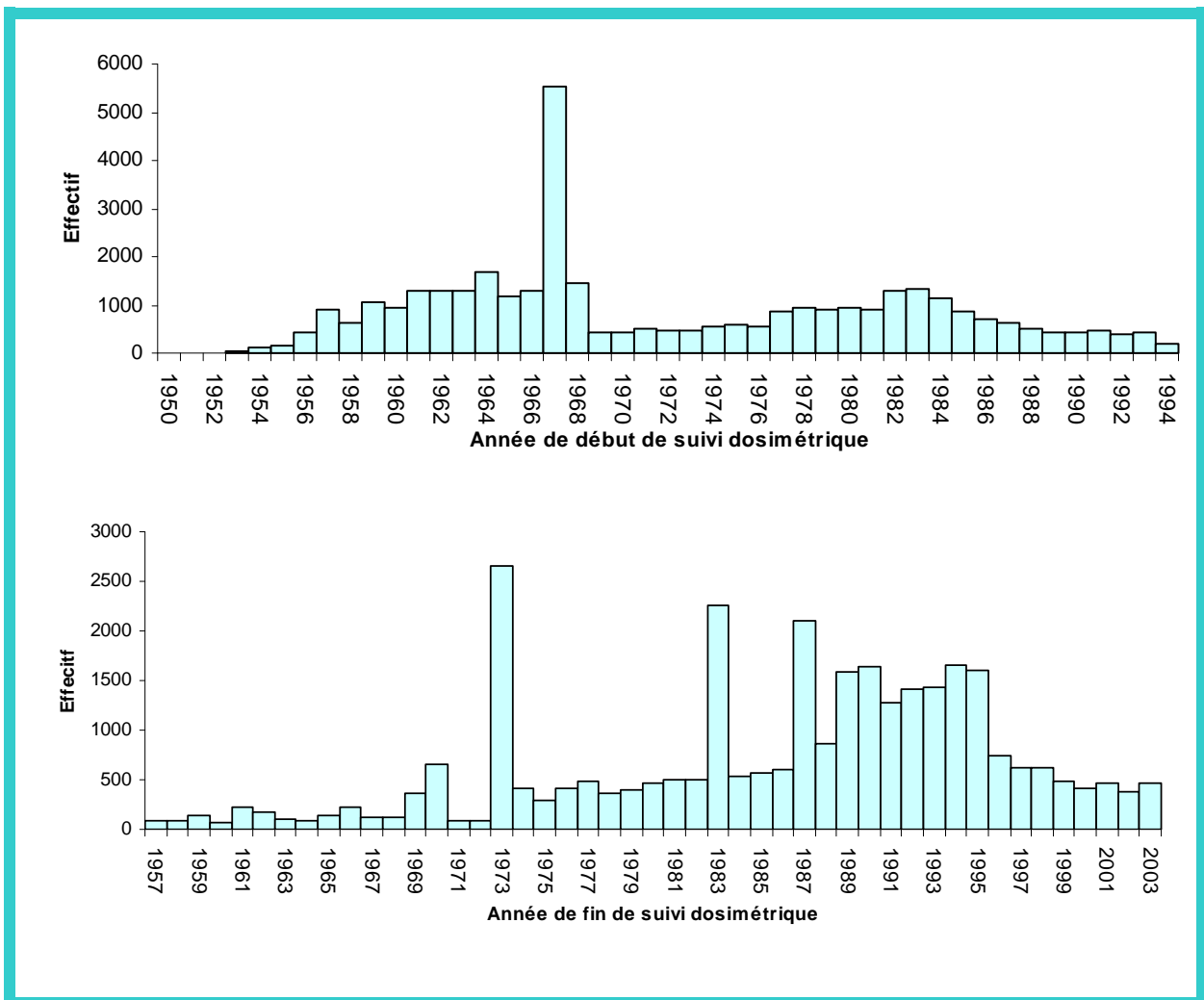


Figure 23 : Répartition des individus par année de début et de fin de suivi dosimétrique

La répartition des individus en fonction de la durée de suivi dosimétrique (au 31/12/2004) est quasi-uniforme (Figure 24). La durée moyenne de suivi dosimétrique est de 17,8 ans et l'âge moyen à la fin du suivi dosimétrique est de 46,3 ans.

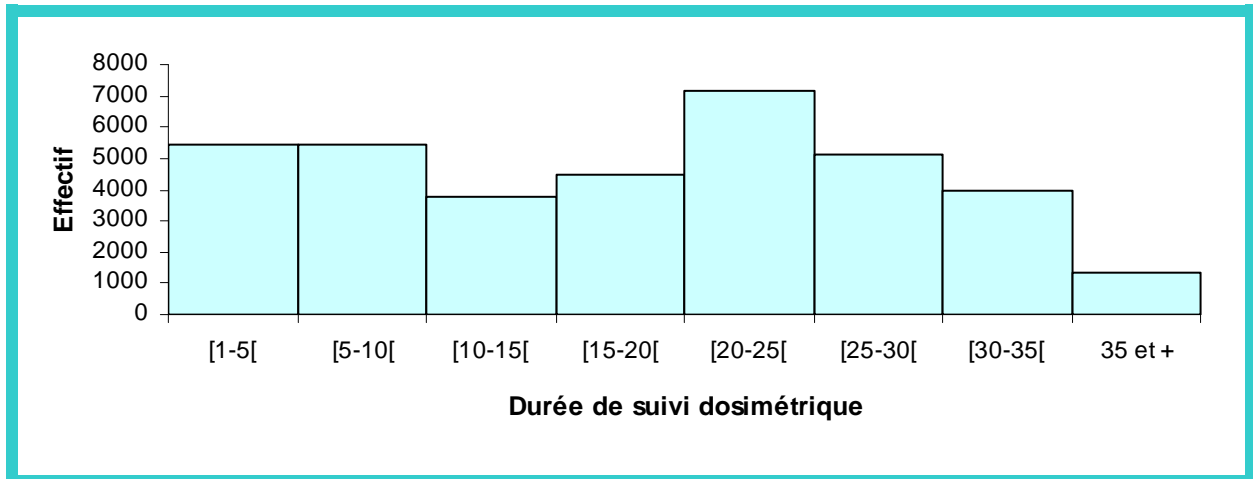


Figure 24 : Répartition des individus par durée de suivi dosimétrique au 31/12/2004.

Description des expositions

Expositions X et gamma

Le nombre de travailleurs ayant eu au moins une année une dose X et gamma au-dessus du seuil du dosimètre (exposés) dans la cohorte est de 21 038 (575 810 personnes-années) et représente 57 % de la cohorte totale. La moyenne de dose cumulée X et gamma est de 12,1 mSv dans la cohorte et de 21,7 mSv chez les travailleurs exposés. La dose cumulée médiane chez les travailleurs exposés est de 4,5 mSv et la dose maximum est de 555 mSv.

La Figure 25 présente la répartition des travailleurs en fonction de la dose cumulée.

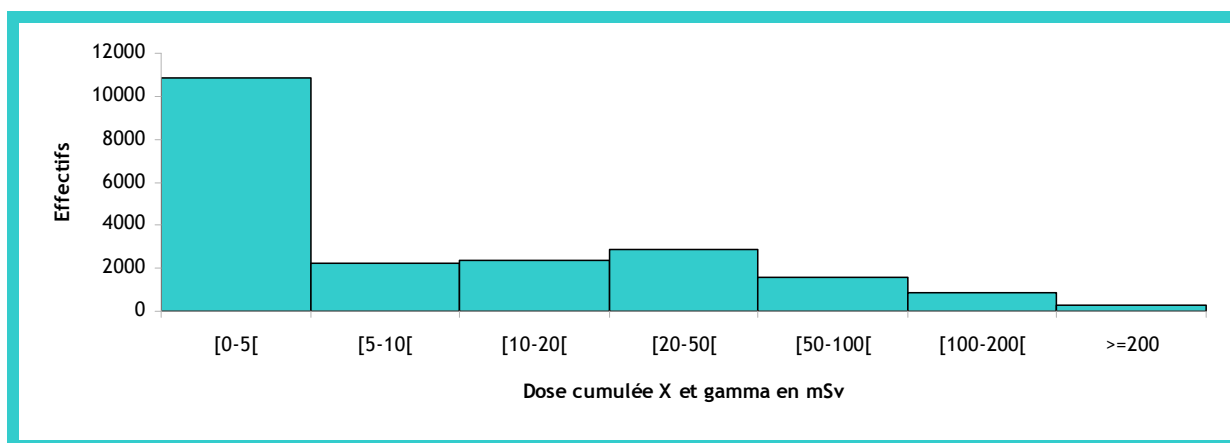


Figure 25 : Répartition des travailleurs en fonction de la dose cumulée X et gamma (chez les 21 038 travailleurs exposés)

La Figure 26 présente le nombre de travailleurs surveillés, exposés et la dose médiane chez les travailleurs exposés. Le nombre d'individus surveillés augmente fortement en 1967 du fait du changement de pratiques dosimétriques. A partir de 1967, le pourcentage de travailleurs exposés par rapport au nombre de travailleurs surveillés diminue fortement (28%) et ne cesse de diminuer tout au long des années pour atteindre 9 % en 2004.

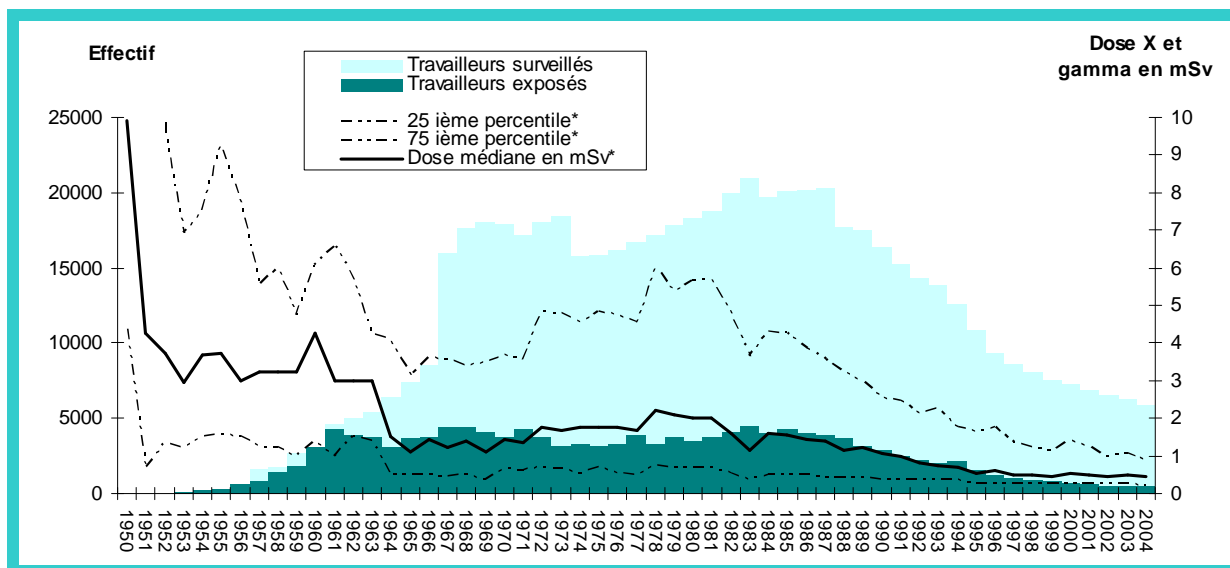


Figure 26 : Nombre de travailleurs surveillés, exposés par année avec la dose médiane X et gamma (* chez les individus exposés).

La Figure 27 présente le nombre de travailleurs ayant une dose externe annuelle supérieure à 20 mSv et 50 mSv ainsi que la dose maximale enregistrée. La limite de dose autorisée pour les travailleurs était de 50 mSv par an à partir de 1967 en France. Elle est

actuellement de 20 mSv depuis 2003. Peu de travailleurs ont reçu une dose supérieure à 50 mSv par an. Par contre, entre 1960 et 1964, plus d'une centaine de travailleurs ont eu une dose supérieure à 20 mSv (272 travailleurs en 1961), représentant cependant moins de 5 % de l'ensemble des travailleurs surveillés. Un travailleur a reçu une dose supérieure à 130 mSv sur 1 an en 1972, en raison d'une exposition accidentelle. Toutes les doses supérieures à 30 mSv ont été vérifiées et validées à partir des archives papiers. A partir de 1983 le nombre d'individus ayant une dose supérieure à 20 mSv sur un an est inférieur à 10 et à partir de 1995 plus aucun individu n'a une exposition annuelle dépassant les 20 mSv sauf un travailleur en 2001 (20,75 mSv).

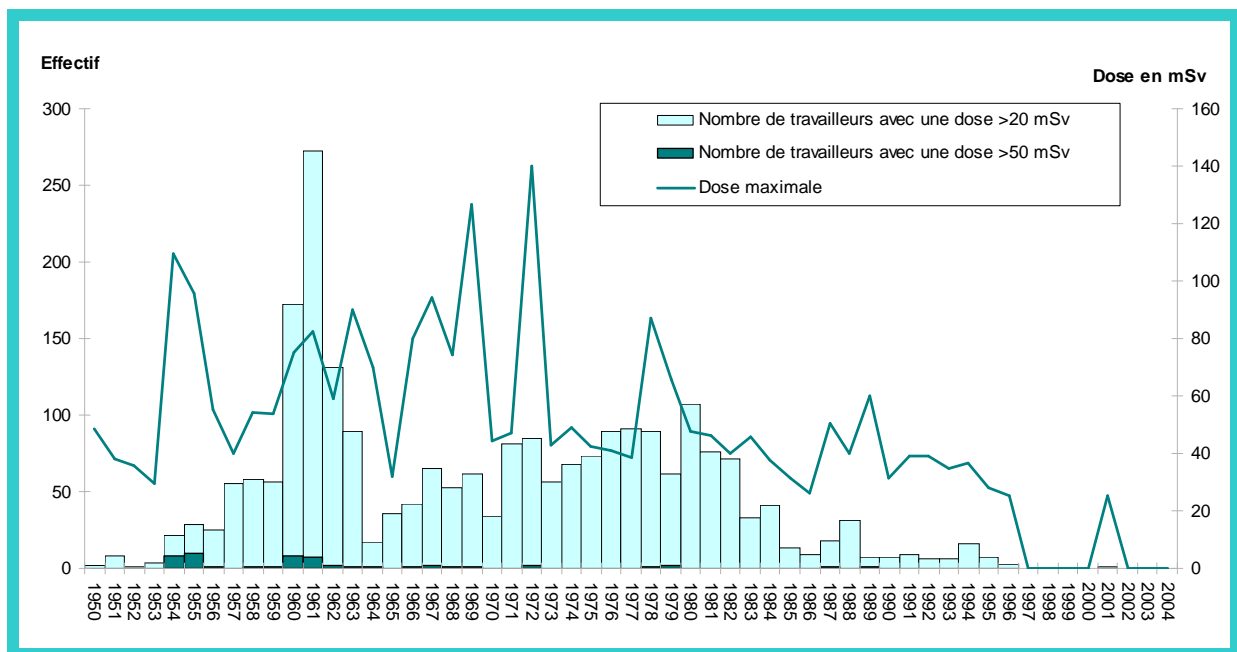


Figure 27 : Nombre de travailleurs ayant reçu une dose supérieure à 50 ou 20 mSv et dose X et gamma maximale observée.

La Figure 28 présente la répartition des personnes-années en fonction des trois variables utilisées dans l'analyse de la relation dose-réponse ; du temps depuis la première exposition, l'âge à la première exposition et le débit moyen d'exposition. Toutes les personnes-années des travailleurs non exposés contribuent à la catégorie zéro de la variable temps depuis la première exposition. Le temps depuis la première exposition chez les travailleurs exposés est en moyenne de 20 ans. La plupart des personnes-années sont cumulées pour des âges à la première exposition entre 20 et 30 ans. L'âge moyen à la

première exposition est de 30 ans chez les travailleurs exposés. La plupart des travailleurs reçoivent des doses à des débits de dose inférieurs à 5 mSv/an. Le débit moyen de dose chez les travailleurs exposés de la cohorte est de 2,4 mSv/an.

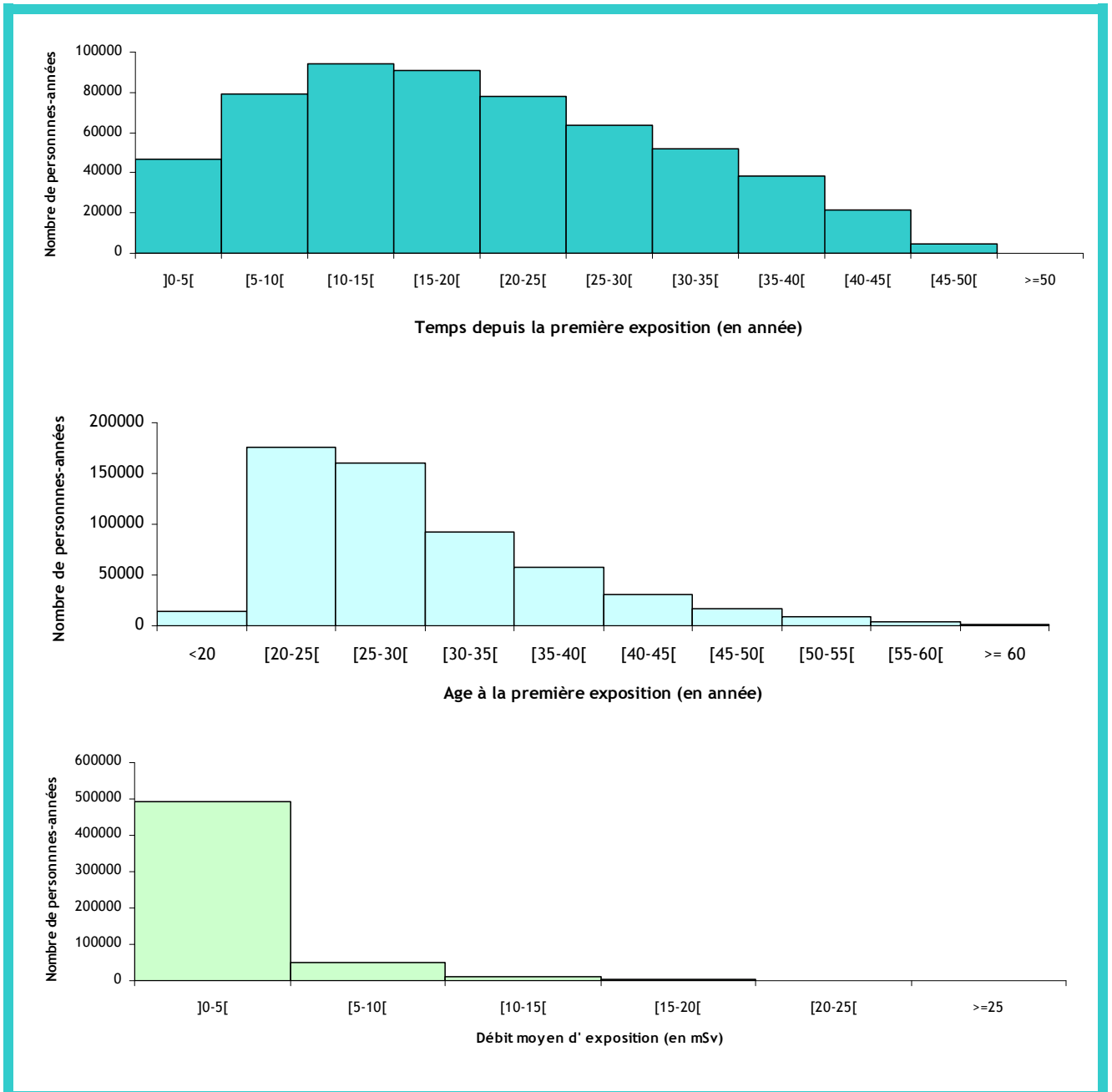


Figure 28 : Répartition des personnes-années en fonction du temps depuis la première exposition, de l'âge à la première exposition et du débit moyen d'exposition (chez les 21 038 travailleurs exposés)

Expositions aux neutrons

Le nombre de travailleurs surveillés pour une exposition aux neutrons ayant eu une dose mesurée au-dessus du seuil de détection du dosimètre au moins une fois sur toute la

carrière professionnelle est de 4 856 (exposés aux neutrons), correspondant à 137 054 personnes-années. La dose neutron moyenne mesurée pour ces individus sur l'ensemble de la période est de 3,6 mSv, avec un maximum de 77 mSv. La dose X et gamma correspondante est en moyenne de 41,4 mSv. La dose moyenne corps entier pour ces 4 856 travailleurs est de 36 mSv. La Figure 29 présente la dose moyenne de neutron et le nombre de travailleurs exposés par année. Contrairement à la valeur de dose X et gamma qui est importante dans les anciennes années et diminue progressivement, la répartition de la valeur de dose neutron moyenne est plutôt constante dans le temps avec certains pics isolés. En effet, la dose neutron n'a pas été mesurée sur tous les sites aux mêmes périodes.

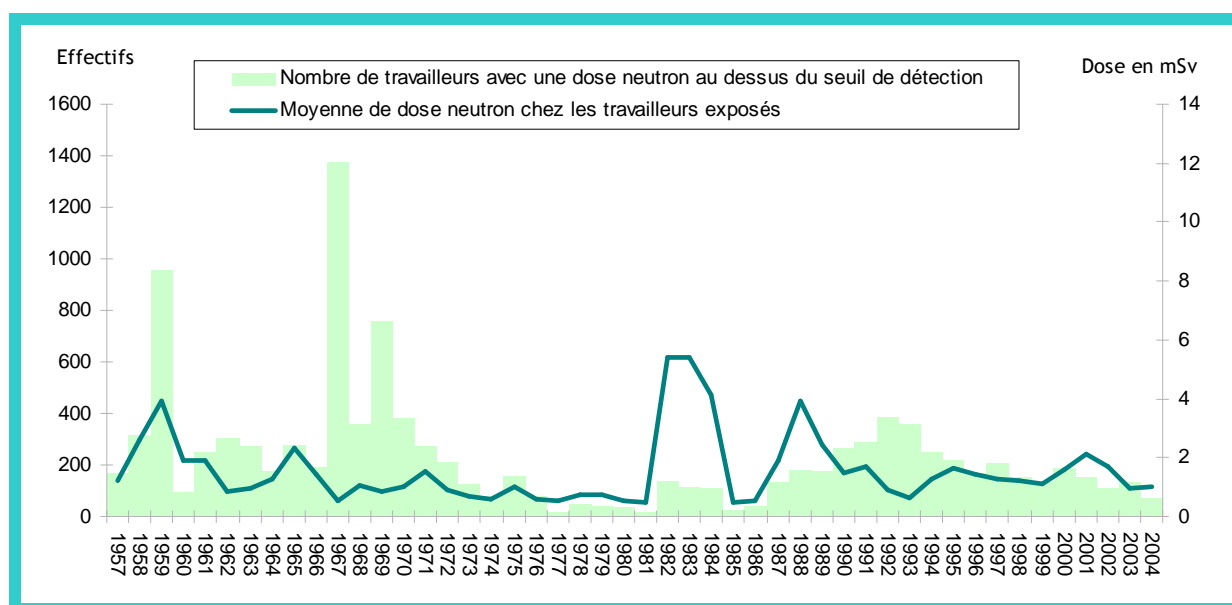


Figure 29 : Nombre de travailleurs ayant reçu une dose neutron et moyenne de la dose neutron chez ces travailleurs.

Pour les individus exposés aux neutrons, la proportion moyenne de la dose due à l'exposition aux neutrons par rapport à la dose externe totale est de 50 %. Un certain nombre de travailleurs n'a reçu que des expositions aux neutrons, ce qui explique la forte proportion moyenne. Ce résultat confirme l'importance d'identifier les travailleurs ayant eu une exposition aux neutrons.

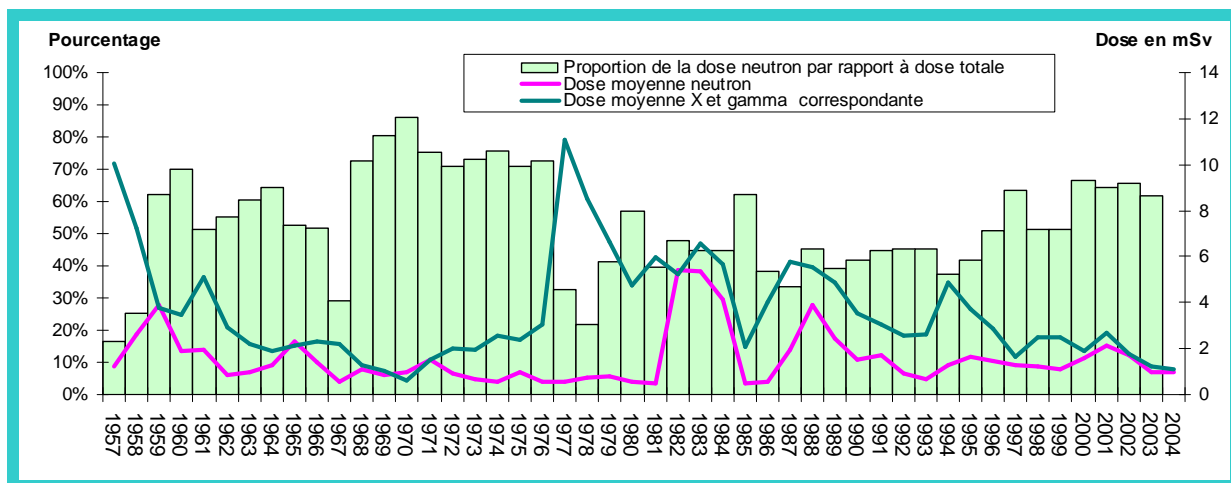


Figure 30 : Dose neutron et dose X et gamma enregistrées chez les travailleurs exposés aux neutrons.

Caractéristiques sociodémographiques et liées à l'emploi

La Figure 31 représente le nombre total de personnes-années en fonction de l'exposition, par sexe, catégorie socioprofessionnelle, entreprise et site d'exposition classé par type d'activité.

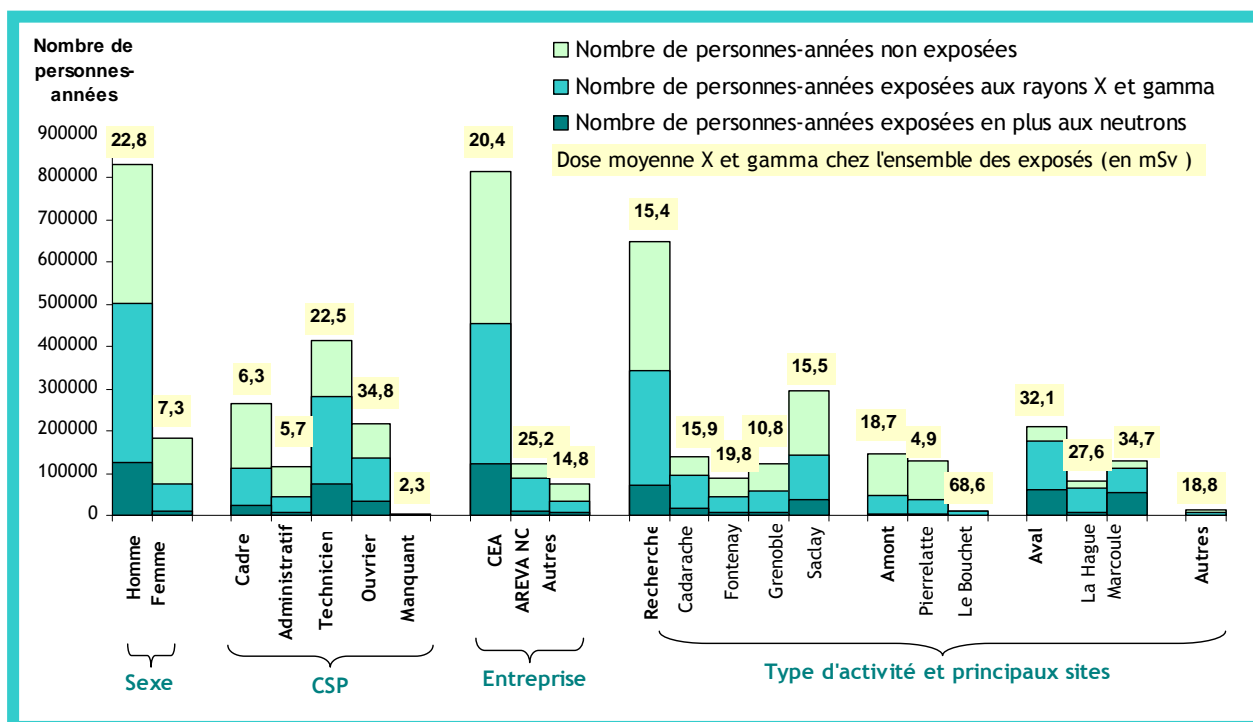


Figure 31 : Répartition des personnes-années et moyenne de dose selon les caractéristiques des travailleurs. CSP : Catégorie socioprofessionnelle ; Aval : Aval du cycle du combustible ; Amont : Amont du cycle du combustible

La cohorte est composée en majorité d'homme (82 %), ayant une moyenne de dose plus élevée que les femmes. Les catégories « ouvriers » et « techniciens » à l'embauche

représentent plus de 60 % des personnes-années, avec une forte proportion d'exposition aux neutrons et des doses cumulées moyennes plus élevées (respectivement 34,8 mSv et 22,5 mSv) que les catégories « cadres et ingénieurs » ou « employés administratifs ». La répartition des personnes-années en fonction de la CSP est différente chez les femmes, avec une proportion plus élevée de femme dans la catégorie « employés administratifs » (41%), suivies des catégories « cadres et ingénieurs » et « techniciens » (respectivement 24,0% et 26,2%) puis de la catégorie « ouvriers » (7,7%). Cependant, les moyennes de dose cumulée chez les femmes, même si globalement plus faibles que chez les hommes, sont aussi plus élevées pour les catégories « ouvriers » et « techniciens ». Le plus grand nombre de personnes-années à risque est cumulé au CEA. La proportion de personnes-années exposée est plus élevée chez les travailleurs d'AREVA NC (71,3 %), avec cependant des moyennes de dose similaires pour ces deux entreprises.

Les activités de recherche représentent 64 % des personnes-années de la cohorte. La proportion de personnes-années exposées pour les activités en aval du cycle du combustible (83,8 %) est plus élevée que pour les activités de recherche (53 %) et que pour les activités en amont du cycle (32,8 %) et est associée à une moyenne de dose plus élevée (32,1 mSv). La moyenne de dose X et gamma sur le site de Pierrelatte (4,9 mSv) est nettement inférieure à celle des autres sites, du fait des activités du site entraînant peu d'exposition externe. Un petit nombre de travailleurs du site du Bouchet, principalement destiné à la fabrication du combustible (activité en aval du cycle), ont une dose moyenne cumulée plus élevée que pour les autres sites. Enfin, la proportion de personnes-années identifiées pour une exposition aux neutrons est nettement plus importante pour les activités en aval du cycle du combustible, en particulier sur le site de Marcoule (43,6 %). Ce résultat s'explique par le mode d'identification des travailleurs exposés aux neutrons sur le site de Marcoule qui est faite à partir du site de travail et non à partir d'une mesure individuelle de la dose neutron.

III.1.2. Risque de décès dans la cohorte

Grands groupes de causes de décès

Le Tableau 1 présente les SMRs par grands groupes de cause de décès. Les codes de la CIM correspondant aux regroupements effectués sont présentés dans l'Annexe D.

Tableau 1 : SMRs et intervalles de confiance à 95 % (IC95%) selon les grands groupes de causes de décès - cohorte CEA-AREVA NC période 1968 à 2004.

Causes de décès	O	SMR	IC95%
Toutes causes	5443	0,64	[0,62 – 0,66]
Tous cancers	2213	0,72	[0,69 – 0,75]
Cancers liés au tabac	1171	0,63	[0,59 – 0,67]
Maladies circulatoires	1314	0,64	[0,61 – 0,68]
Maladies respiratoires	188	0,45	[0,39 – 0,52]
Maladies digestives	232	0,39	[0,34 – 0,44]
Causes externes	590	0,59	[0,54 – 0,64]

On observe un fort Healthy Worker Effect (HWE) dans la cohorte : la mortalité de la cohorte est de 40 % inférieure à celle de la population française. Ce résultat est aussi observé pour les décès par cancer lié au tabac, par pathologie non cancéreuse et par maladie cardiovasculaire. Le SMR « tous cancers » est plus élevé que le SMR « toutes causes », cependant la mortalité par cancer de la cohorte reste significativement inférieure à celle de la population française. Les SMRs pour la mortalité par maladie respiratoire et digestive sont inférieurs à 0,5.

SMRs et critères de sélection dans la cohorte

Afin d'évaluer l'impact des critères de sélection dans la cohorte, le SMR « toutes causes » a été calculé sur la période 1950 à 2004 (en incluant les travailleurs décédés avant 1968). Les SMRs « toutes causes » et « tous cancers » ont été recalculés en incluant les travailleurs identifiés comme mineurs d'uranium, les travailleurs embauchés avant 1950 et les travailleurs de la Division des Applications Militaires (DAM), et en tronquant l'âge des individus à 85 ans.

La Figure 32 présente la comparaison des SMRs obtenus avec celui de la cohorte principale, pour toutes causes et tous cancers.

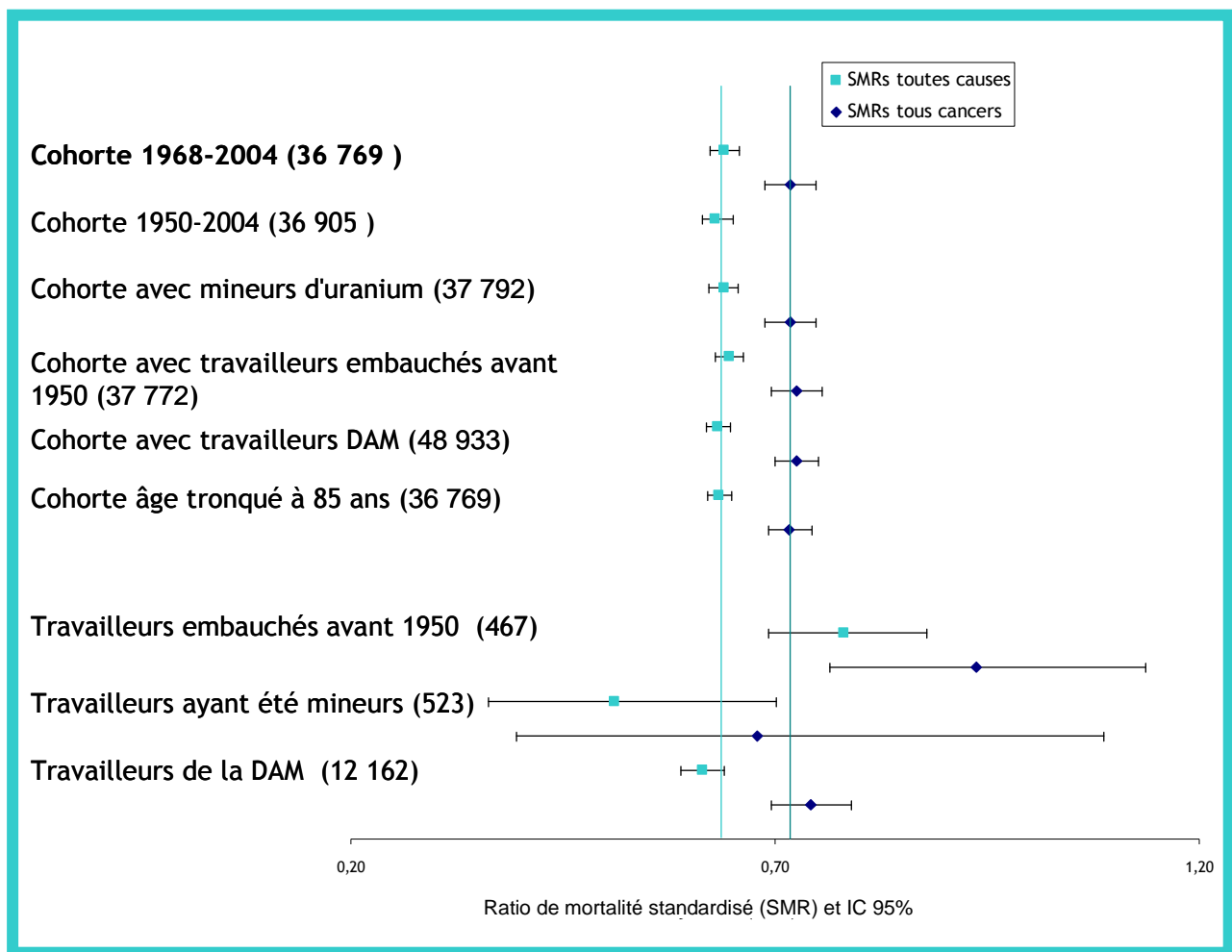


Figure 32 : Influence des critères de sélection sur les SMRs « toutes causes » et « tous cancers » ; p-value d'un test d'hétérogénéité entre le SMR pour la population spécifiée et le SMR dans la cohorte principale des 36 769 travailleurs suivis sur la période 1968 à 2004.
 DAM : Division des Applications Militaires

Le SMR « toutes causes » calculé sur la période 1950 à 2004, en incluant les travailleurs décédés entre 1950 et 1968, est très proche de celui dans la cohorte principale sur la période 1968 à 2004. L'inclusion des différentes populations dans la cohorte ne modifie que très peu la valeur des SMRs « toutes causes » et « tous cancers ». Les SMRs pour les travailleurs embauchés avant 1950 sont significativement supérieurs aux SMRs de la cohorte principale. Aucune différence significative n'est observée pour les SMRs des travailleurs ayant été mineurs et pour les travailleurs de la DAM. Tronquer le suivi des individus après 85 ans (547 travailleurs sont concernés dont 264 décédés après 85 ans) ne modifie pas la valeur des SMRs.

Etude du Healthy Worker Effect

Les variations des SMRs « tous cancers », « pathologies non cancéreuses » et « causes externes » en fonction des différentes caractéristiques des travailleurs ont été analysées afin d'étudier le HWE dans la cohorte.

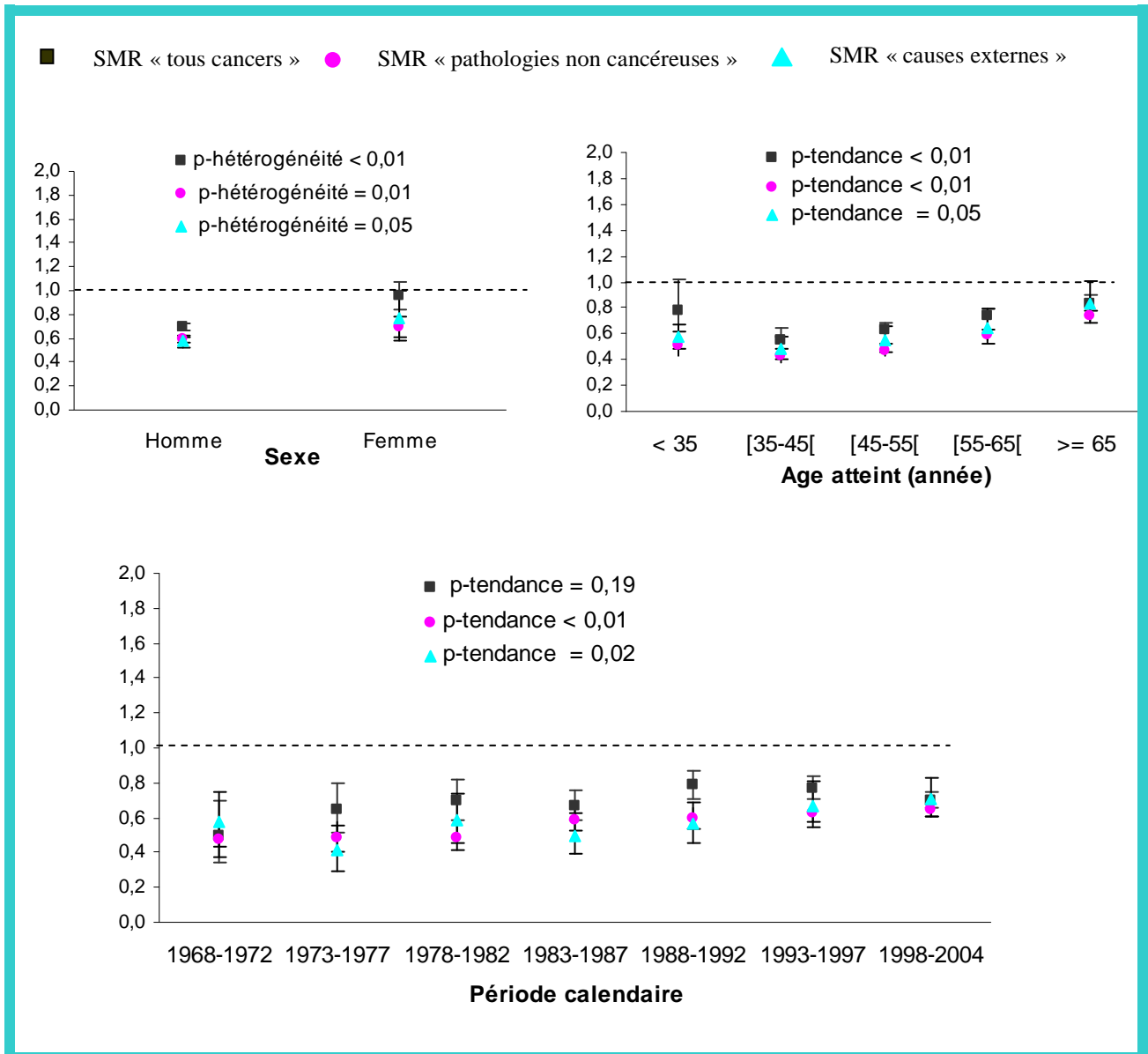


Figure 33 : Variation des SMRs « tous cancers », « pathologies non cancéreuses » et « causes externes » en fonction du sexe, de l'âge et de l'année calendaire.

Globalement, les SMRs pour les trois causes étudiées suivent les mêmes variations (Figure 33). Les SMRs sont significativement supérieurs chez les femmes que chez les hommes. Une augmentation significative des SMRs est observée en fonction de l'âge atteint. Une augmentation significative des SMRs « pathologies non cancéreuses » et « causes externes »

est observée en fonction des années calendaires mais pour le SMR « tous cancers », cette tendance n'est pas significative. La Figure 34 présente les SMRs en fonction des caractéristiques liées à l'emploi.

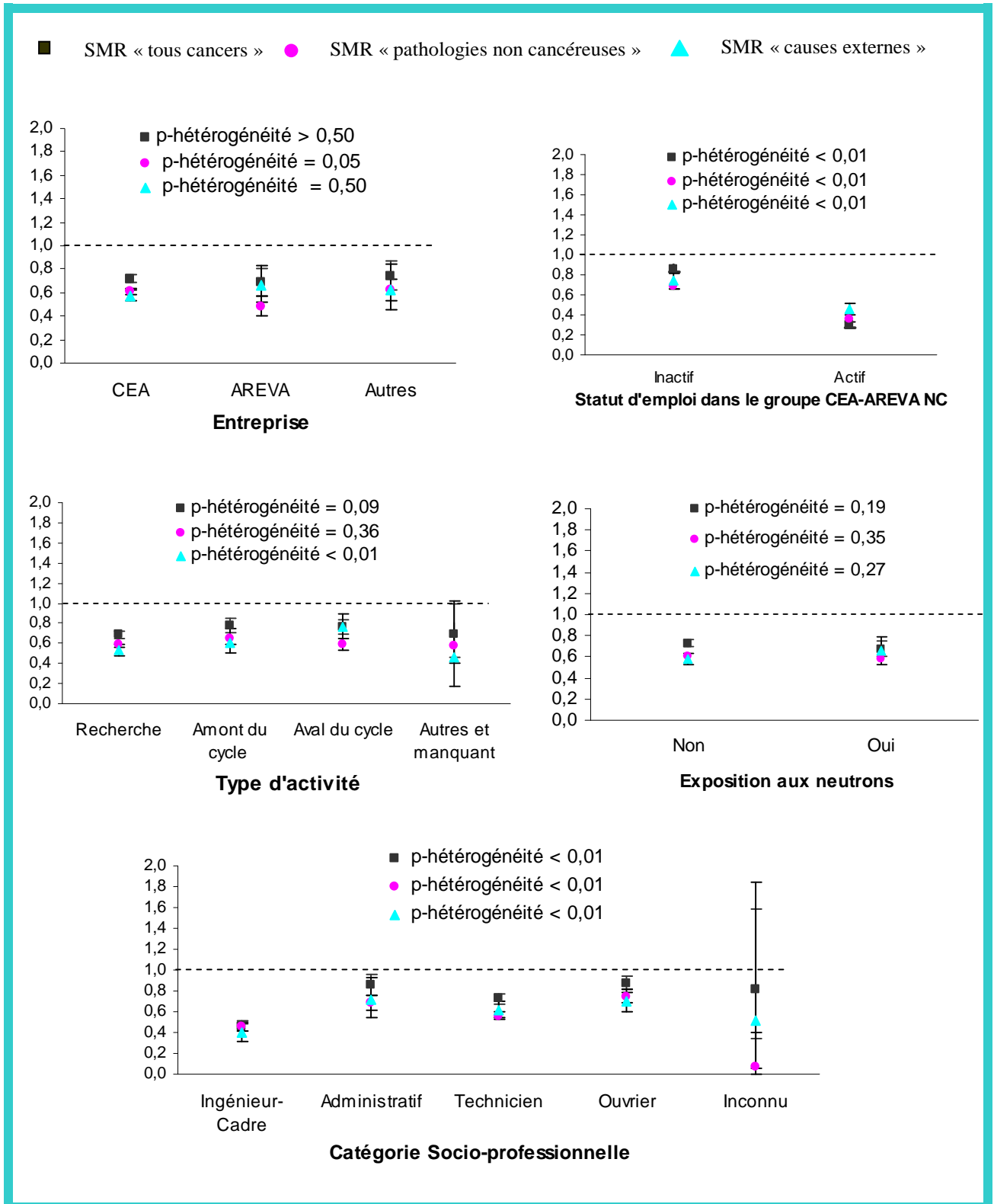


Figure 34 : Variation des SMRs « tous cancers », « pathologies non cancéreuses » et « causes externes » en fonction des caractéristiques liées à l'emploi.

Aucune différence significative des SMRs « tous cancers » et « causes externes » n'est observée en fonction de l'entreprise, mais le SMR « pathologies non cancéreuses » est significativement plus faible pour les travailleurs d'AREVA NC. Les SMRs sont significativement inférieurs pour les travailleurs encore actifs par rapport aux travailleurs ayant quitté l'entreprise (maladie, retraite, démission...). Concernant le type d'activité, seul le SMR « causes externes » varie significativement, avec un SMR plus élevé pour l'aval du cycle. Les trois SMRs sont significativement différents en fonction de la CSP, avec un SMR pour la CSP « cadre et ingénieur » inférieur à celui des autres catégories. Cependant l'ensemble des trois SMRs reste inférieur à 1. Un SMR plus faible pour la catégorie « cadre et ingénieur » est aussi observé chez les femmes cependant la différence n'est pas significative. Aucune différence n'est observée en fonction du flag neutron.

La Figure 35 présente les variations des SMRs en fonction de la durée d'emploi et du temps depuis l'embauche. Quelques soient les variations observées, les SMRs restent toujours inférieurs à un. On observe une diminution significative des SMRs « tous cancers » et « pathologies non cancéreuses » avec l'augmentation de la durée d'emploi. Les trois SMRs augmentent significativement avec l'augmentation du délai depuis l'embauche. Les SMRs en fonction de la durée de suivi dosimétrique et du temps depuis la première surveillance dosimétrique ont aussi été étudiées et sont similaires à celles observées pour la durée d'emploi et le temps depuis l'embauche. Les différentes variations des SMRs en fonction des variables liées à l'emploi (statut actif-inactif, durée d'emploi...) suggèrent à la fois une diminution de l'effet de sélection à l'embauche avec le temps et un Healthy Survivor Effect dans la cohorte : les travailleurs en bonne santé restent en emploi plus longtemps que ceux en mauvaise santé.

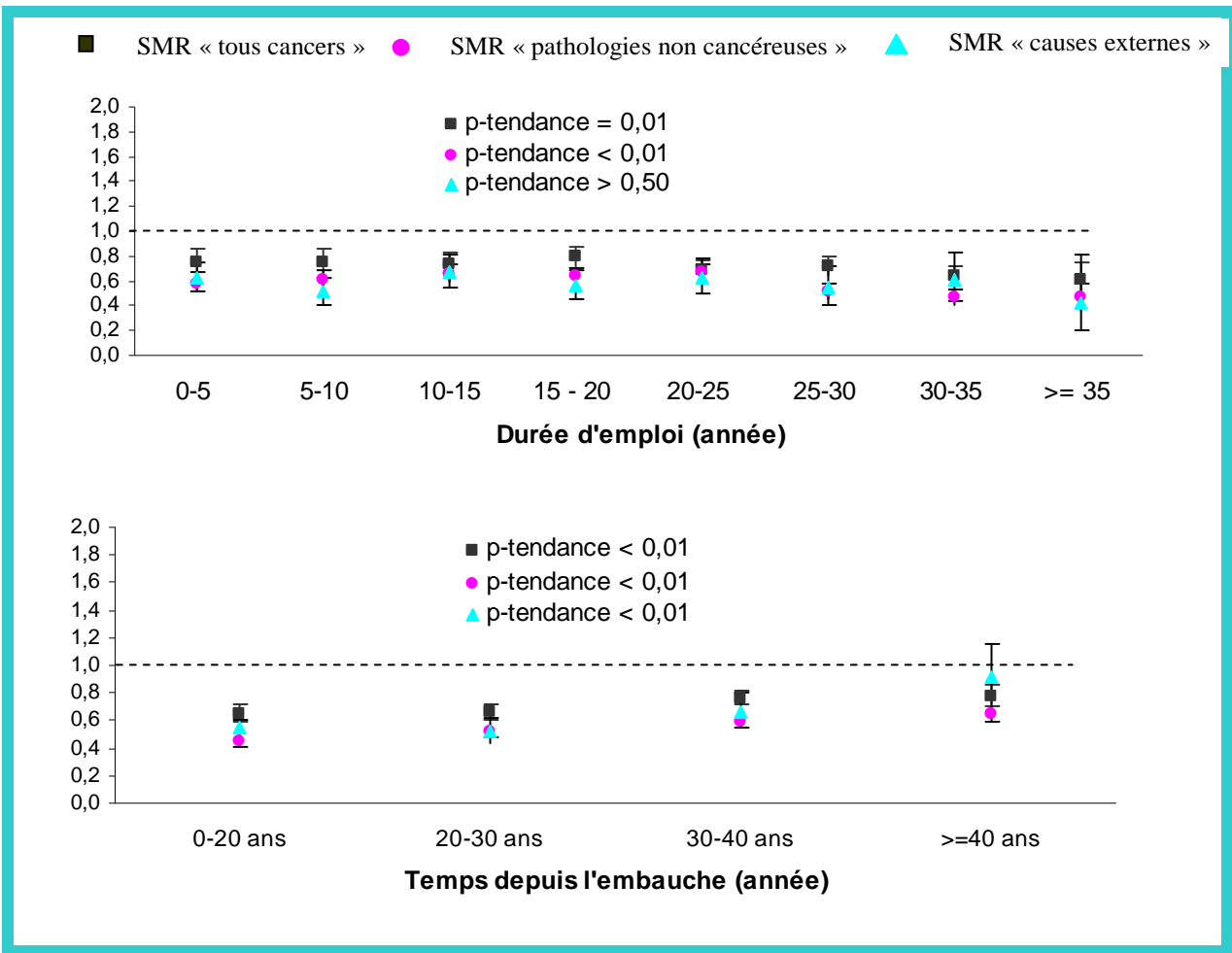


Figure 35 : Variation des SMRs « tous cancers », « pathologies non cancéreuses » et « causes externes » en fonction de la durée d'emploi et du temps depuis l'embauche.

SMRs par type de cancer

Le Tableau 2 présente les SMRs pour différents types de cancer.

Tableau 2 : SMRs et intervalles de confiance à 95 % (IC95%) par types de cancer - cohorte CEA-AREVA NC période 1968 à 2004.

Types de cancer	O	SMR	IC95%
Cavité buccale et pharynx	98	0,46	[0,37 - 0,56]
Œsophage	73	0,43	[0,34 - 0,54]
Estomac	88	0,74	[0,59 - 0,91]
Côlon	152	0,79	[0,67 - 0,93]
Rectum	54	0,71	[0,54 - 0,93]
Foie	72	0,62	[0,49 - 0,78]
Vésicule biliaire	15	0,76	[0,43 - 1,25]
Pancréas	114	0,92	[0,76 - 1,11]
Cavité nasale	30	0,48	[0,32 - 0,68]
Larynx	49	0,42	[0,31 - 0,56]
Poumon	508	0,69	[0,63 - 0,75]
Plèvre	36	1,67	[1,17 - 2,32]
Os et cartilage articulaire	10	0,58	[0,28 - 1,07]
Peau hors mélanome	7	1,09	[0,44 - 2,24]
Mélanome de la peau	39	1,64	[1,17 - 2,24]
Sein (femme)	66	1,04	[0,81 - 1,32]
Utérus	16	0,89	[0,51 - 1,45]
Ovaire	21	1,16	[0,72 - 1,77]
Prostate	137	0,83	[0,70 - 0,99]
Testicules	6	0,97	[0,35 - 2,11]
Vessie	51	0,55	[0,41 - 0,73]
Rein	58	0,82	[0,62 - 1,06]
Tumeurs malignes du cerveau et SNC	65	1,02	[0,79 - 1,30]
Tumeurs du cerveau et SNC	102	1,03	[0,84 - 1,25]
Thyroïde	5	0,72	[0,23 - 1,69]
Lymphome non-hodgkinien	52	0,74	[0,55 - 0,97]
Lymphome hodgkinien	16	1,41	[0,81 - 2,29]
Myélome multiple	34	1,06	[0,74 - 1,49]
Leucémie	62	0,74	[0,57 - 0,95]

SNC : Système Nerveux Central

La plupart des SMRs sont significativement inférieurs à 1. Des SMRs supérieurs à 1 sont observés pour les cancers de la peau autre que mélanome, cancers de l'ovaire, lymphomes

hodgkiniens et myélomes multiples. Des excès significatifs de décès par mélanome et cancer de la plèvre sont observés dans la cohorte.

Excès de cancer de la plèvre

Les variations du SMR pour le cancer de la plèvre ont été étudiées en fonction des différentes caractéristiques des travailleurs (Figure 36 et Figure 37).

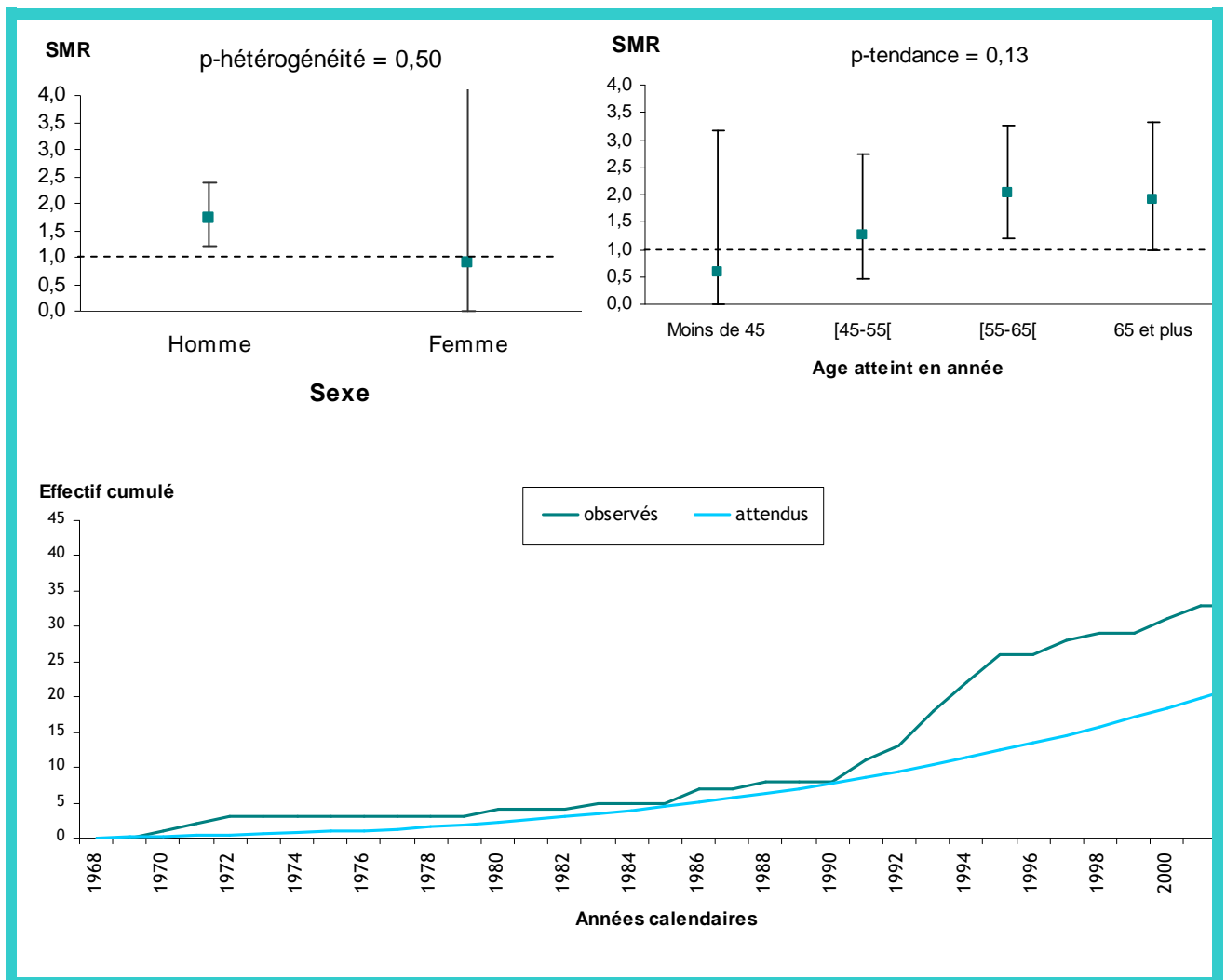


Figure 36 : Variation du risque de cancer de la plèvre en fonction du sexe, de l'âge et de l'année calendaire.

L'excès de risque de décès par cancer de la plèvre est significatif chez les hommes mais pas chez les femmes. Seul un décès par cancer de la plèvre a été observé chez les femmes. La différence entre le nombre cumulé de décès observés et attendus apparaît à partir de 1993. L'augmentation du nombre de décès observés est plus forte que celle du nombre de décès attendus et ce jusqu'en 2004. L'excès de cancer de la plèvre est observé seulement après 55 ans.

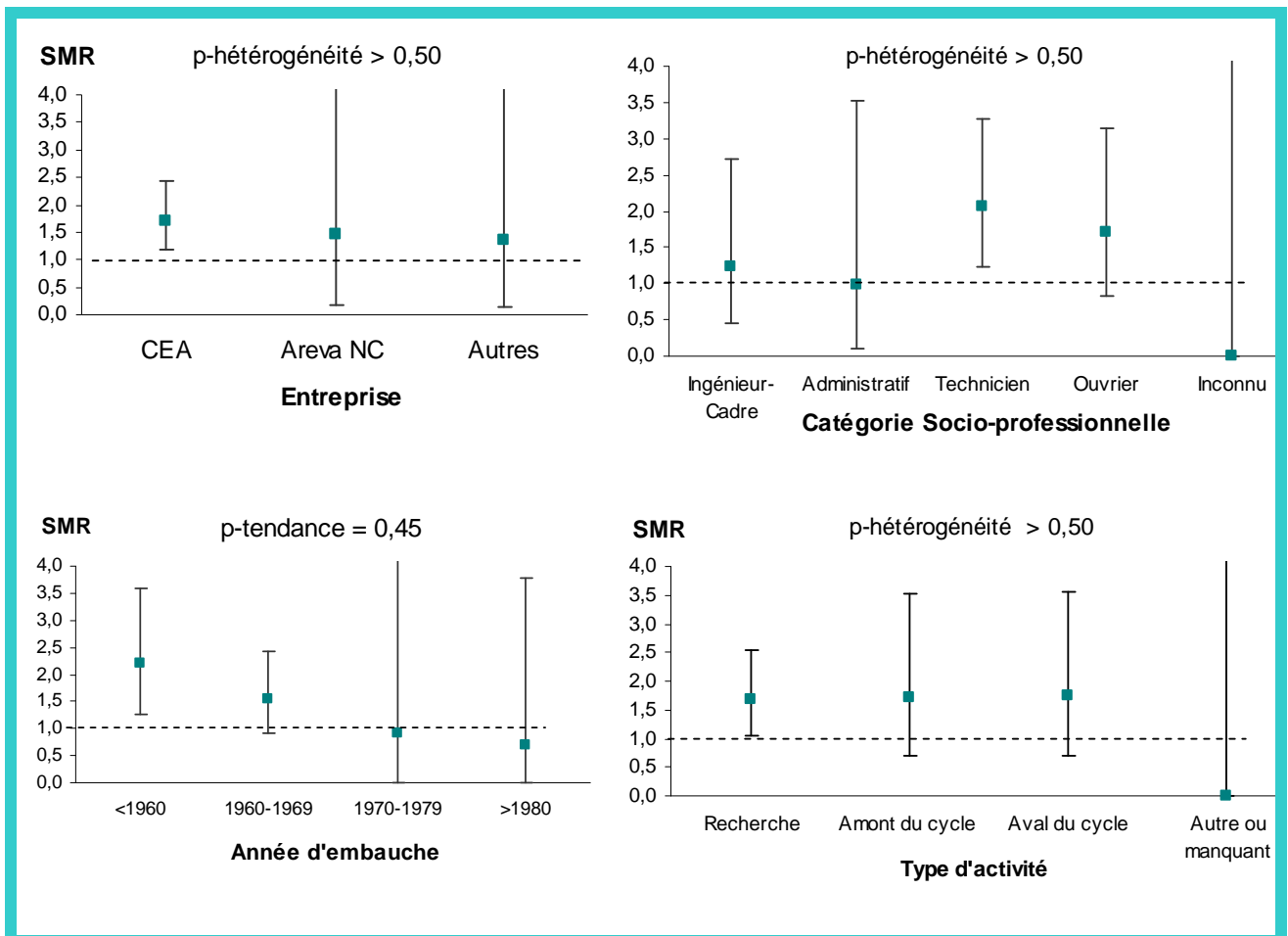


Figure 37 : Variation du risque de cancer de la plèvre en fonction des caractéristiques des travailleurs liées à l'emploi.

Concernant les caractéristiques d'emploi des travailleurs, aucune variation significative du SMR pour le cancer de la plèvre n'est observée (Figure 37). Cependant, l'excès de cancer de la plèvre est observé seulement chez les travailleurs techniciens, ouvriers et pour les travailleurs embauchés avant 1970. Le SMR varie très peu en fonction de l'entreprise ou du type d'activité.

Excès de mélanome

Les variations du SMR pour les mélanomes ont été étudiées en fonction des différentes caractéristiques des travailleurs (Figure 38 et Figure 39).

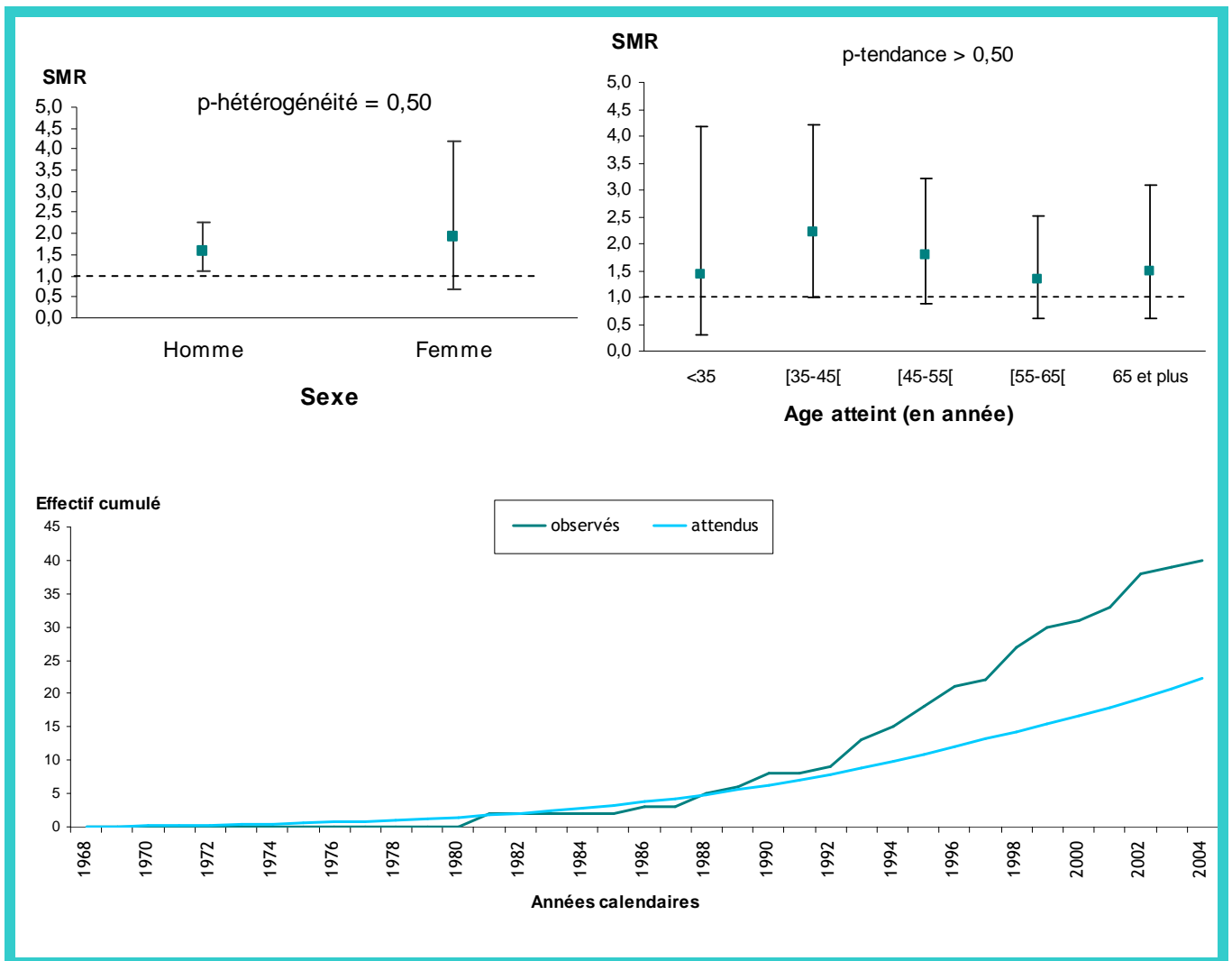


Figure 38: Variation du risque de mélanome en fonction du sexe, de l'âge et de l'année calendaire.

L'excès de mélanome est observé aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Aucune tendance des SMRs avec l'âge n'est observée. Le nombre de décès observé est toujours supérieur à celui attendu, avec une différence qui augmente à partir de 1992.

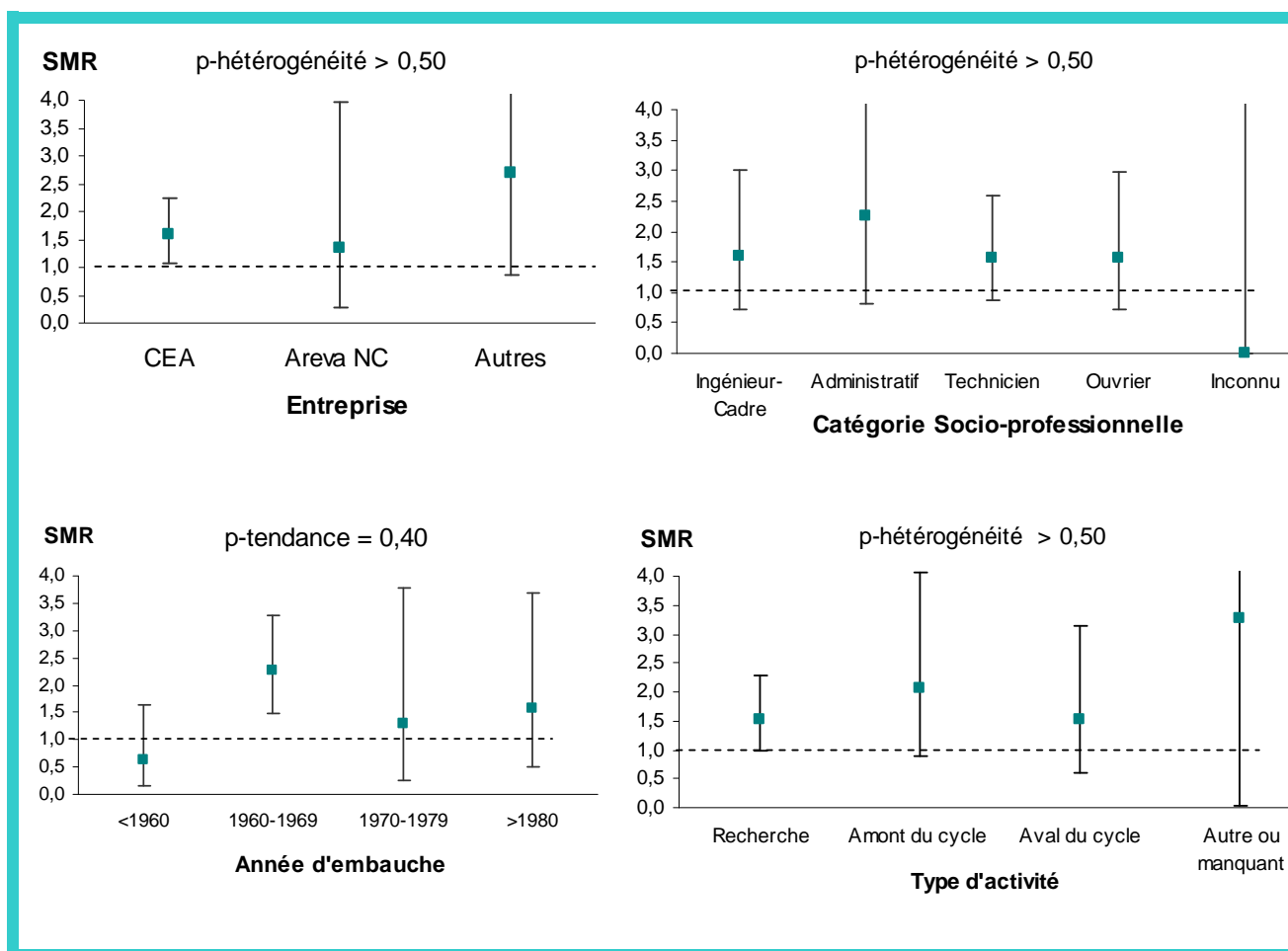


Figure 39: Variation du risque de mélanome en fonction des caractéristiques des travailleurs liées à l'emploi

Aucune variation significative du SMR pour les mélanomes n'est observée en fonction des variables liées à l'emploi (Figure 39). L'excès de mélanome est significatif seulement pour les travailleurs du CEA et pour la période d'embauche 1960 à 1969.

Des analyses complémentaires ont été conduites sur les variations géographiques de la mortalité par mélanome dans la cohorte. Une hétérogénéité significative des SMRs pour le mélanome en fonction de la région d'exposition a été observée (Figure 40). Un SMR plus élevé dans la région Nord-Ouest correspondant au site de la Hague et pour la catégorie autre (1 décès pour 0,11 attendu) a été mis en évidence.

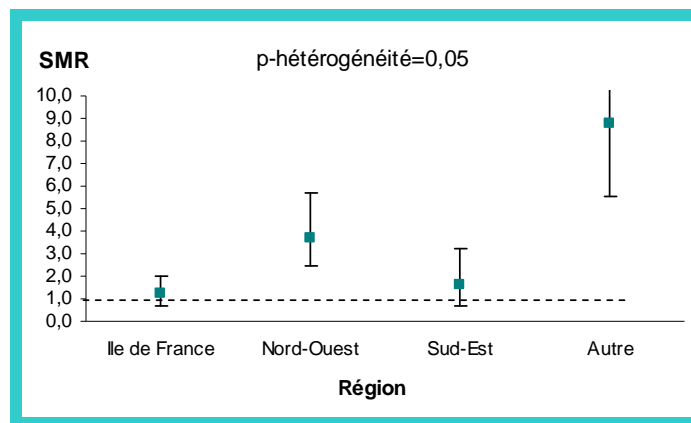


Figure 40 : Variation du SMR pour les mélanomes en fonction de la région d'exposition
 Afin de prendre en compte les disparités géographiques, le SMR a été calculé en prenant les taux de mortalité des départements voisins des sites comme référence (Figure 41), plutôt que ceux de la population nationale. Les données des taux de mortalité en France par département ont été obtenues auprès du CÉPIDC de l'INSERM à partir de 1975. Pour la période 1975 à 2004, l'excès significatif de mélanome persiste même après prise en compte d'une référence départementale (1,53 [1,07 ; 2,11]) et est similaire au SMR obtenu avec une référence nationale pour cette même période (1,52 [1,06 ; 2,11]).

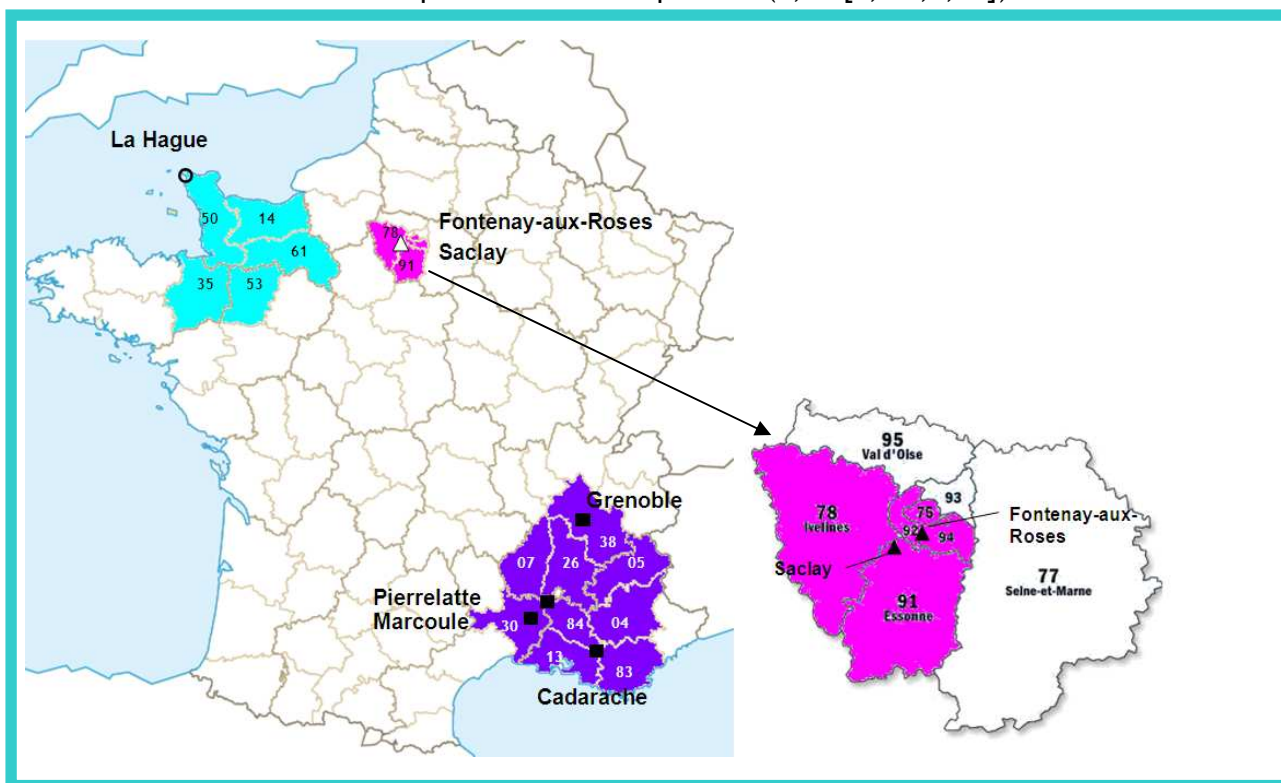


Figure 41 : Localisation des principaux sites de l'étude et localisation des départements sélectionnés pour l'estimation du SMR

III.2 Analyse du risque de décès associé à l'exposition aux rayonnements ionisants

Ce chapitre a pour objectif d'étudier le risque de décès associé à la dose X et gamma et est divisé en trois parties présentant successivement les résultats pour la mortalité par cancers solides, par cancer du système lymphatique et hématopoïétique et enfin par pathologies non cancéreuses. L'analyse du risque de décès par cancer solide a fait l'objet d'un article dans *Radiation Research* (Metz-Flamant et al. 2011b) présenté en Annexe E.

III.2.1. Cancers solides

Estimation du risque de décès avec la dose

Le Tableau 3 présente les résultats des analyses du risque de décès associé à la dose X et gamma cumulée pour tous les cancers solides groupés, les cancers liés au tabac et pour 21 sites spécifiques de cancer. L'ERR/Sv sous l'hypothèse d'une relation linéaire et le RR pour 100 mSv sous un modèle log-linéaire estimés à partir de régressions de Poisson sont présentés, associés aux IC à 90 %. Comme présenté dans la partie « matériels et méthodes », lorsque le nombre de décès est inférieur à 100, nous avons estimé la p-value du test de tendance par simulation.

Tableau 3 : Mortalité par cancer solide associée à la dose cumulée X et gamma dans la cohorte CEA-AREVA NC ; période 1968 à 2004^a.

Causes de décès	Décès observés	Excès de Risque Relatif par Sv et IC à 90 % - Modèle linéaire	Risque Relatif à 100 mSv et IC à 90 % - Modèle log-linéaire	p-tendance
Tous cancers solides	2053	0,46 [-0,48 ; 1,55]	1,03 [0,94 ; 1,13]	0,218
Cancers liés au tabac	1171	1,19 [-0,11 ; 2,73]	1,09 [0,97 ; 1,22]	0,066
Lèvres, cavité buccale et pharynx	98	6,28 [0,72 ; 15,24]	1,49 [1,07 ; 1,98]	0,014 ^b
Oesophage	73	-	0,71 [0,36 ; 1,20]	0,830
Estomac	88	3,33 [<0 ; 13,02]	1,18 [0,75 ; 1,69]	0,248
Côlon	152	1,77 [-1,70 ; 7,13]	1,14 [0,82 ; 1,52]	0,237
Rectum	54	-	0,41 [0,13 ; 0,93]	0,936
Foie	72	3,32 [-1,24 ; 11,78]	1,32 [0,87 ; 1,86]	0,108
Pancréas	114	<0	0,77 [0,46 ; 1,17]	0,823
Cavité Nasale	30	8,57 [-0,15 ; 27,73]	1,72 [1,03 ; 2,59]	0,022 ^b
Larynx	49	<0	0,87 [0,43 ; 1,48]	0,643
Poumon	508	0,93 [-0,84 ; 3,23]	1,09 [0,91 ; 1,19]	0,204
Plèvre	36	-	0,46 [0,12 ; 1,17]	0,861
Mélanome	39	<0	0,69 [0,19 ; 1,54]	0,734
Cancers de la peau hors mélanome	7	53,03 [<0 ; 375,1]	5,13 [0,73 ; 21,91]	0,023 ^b
Sein (femmes)	66	<0	0,74 [0,09 ; 2,53]	0,616
Utérus (femmes)	16	-	1,21 [0,03 ; 4,57]	0,445
Ovaire (femmes)	21	<0	0,63 [0,00 ; 7,45]	0,581
Prostate (hommes)	137	-0,21 [<0 ; 3,64]	0,98 [0,68 ; 1,32]	0,547
Vessie	51	<0	0,71 [0,29 ; 1,35]	0,771
Rein	58	<0	0,94 [0,45 ; 1,61]	0,566
Tumeurs bénignes ou malignes du cerveau et du SNC	102	-1,22 [<0 ; 3,59]	0,83 [0,46 ; 1,32]	0,721
Thyroïde	5	<0	0,50 [0,00 ; 4,80]	0,614

IC 90%: Intervalles de confiance à 90 % SNC: système nerveux central

^a Analyses stratifiées sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la CSP

^b les valeurs des p-value calculées à l'aide de simulation donnent les résultats suivants: cavité buccale : p=0,022 ; cavité nasale : p=0,037 ; cancers de la peau hors mélanome : p=0,042

- Pas de convergence du modèle

<0 L'estimation du paramètre ou de la borne inférieure de l'IC ne peut pas être obtenue car elle se trouve en dehors de l'espace des paramètres (inférieure à -1/max dose)

Une relation positive, mais non significative, est observée entre le risque de décès par cancer solide et la dose. Parmi les 21 sites spécifiques de cancer étudiés, l'ERR par Sv estimé était positif pour 7 et négatif pour 10 ; pour les 4 sites restants, l'ERR/Sv n'a pas pu être estimé car il n'y avait pas de convergence du modèle. Le RR pour 100 mSv donne une indication sur la direction de l'association pour cette dernière catégorie. Des tendances significatives sont observées avec la dose et la mortalité par cancer de la bouche et du pharynx, de la cavité nasale, et des cancers de la peau hors mélanome. Ce dernier résultat est cependant à interpréter avec prudence car il repose sur seulement 7 décès dont un seul survenu dans la catégorie de dose 100-200 mSv. Les tests de tendance restent significatifs pour ces 3 types de cancer lorsque les valeurs des p-value sont estimées à l'aide de simulation. L'estimateur central de l'ERR/Sv pour les cancers liés au tabac est plus élevé que celui pour les cancers solides avec une tendance avec la dose à la limite de la significativité statistique ($p=0,068$). Pour le cancer du poumon, l'ERR/Sv est positif mais pas significativement différent de zéro et aucune tendance significative n'est observée avec la dose.

Les résultats présentés dans le tableau 3 ne reflètent pas les relations dose-réponse chez les femmes (à part pour les trois cancers spécifiquement féminins), du fait de la cohorte qui est composée majoritairement d'homme. En effet, chez les femmes, aucune relation positive avec la dose n'est observée pour les cancers solides globalement et pour le cancer du poumon.

Analyses de sensibilité des résultats

Des analyses de sensibilité des résultats ont été menées pour le risque de cancer solide, de cancers liés au tabac et du cancer du poumon selon les variables de stratification et les temps de latence choisies. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Estimation des ERR/ Sv pour la mortalité par cancers solides, cancers liés au tabac et cancers du poumon selon le choix des variables de stratification et des temps de latence.

	Cancers solides			Cancers liés au tabac			Cancer du poumon		
	ERR/Sv	IC 90%	p-tendance	ERR/Sv	IC 90%	p-tendance	ERR/Sv	IC 90%	p-tendance
Analyse principale^a	0,46	[-0,48 ; 1,55]	0,218	1,19	[-0,11 ; 2,73]	0,066	0,93	[-0,84 ; 3,23]	0,204
Stratégie de stratification alternative									
Pas de stratification sur la CSP	1,72	[0,59 ; 3,00]	0,004	2,78	[1,20 ; 4,60]	0,001	2,44	[-0,25 ; 5,19]	0,028
Stratification sur la CSP définie dans (Telle-Lamberton et al. 2007)	1,09	[-0,05 ; 2,29]	0,042	2,07	[0,61 ; 3,80]	0,008	1,84	[-0,20 ; 4,46]	0,067
Pas de stratification sur l'entreprise	0,41	[-0,52 ; 1,48]	0,241	1,17	[-0,11 ; 2,68]	0,065	0,81	[-0,90 ; 3,04]	0,228
Stratification sur la durée d'emploi	0,59	[-0,38 ; 1,71]	0,166	1,27	[-0,07 ; 2,87]	0,060	1,06	[-0,76 ; 3,45]	0,177
Stratification sur le temps depuis l'embauche	0,47	[-0,48 ; 1,57]	0,266	1,15	[-0,15 ; 2,68]	0,073	1,07	[-0,75 ; 3,45]	0,173
Stratification statut actif/inactif dans le groupe CEA-ARVA NC	0,31	[-0,61 ; 0,14]	0,360	0,97	[-0,29 ; 2,47]	0,107	0,71	[-0,99 ; 2,94]	0,260
Stratification sur le flag neutron	0,68	[-0,35 ; 1,86]	0,150	1,28	[-0,10 ; 2,95]	0,066	0,59	[-1,10 ; 2,88]	0,295
Temps de latence									
2 ans	0,20	[-0,67 ; 1,20]	0,363	0,93	[-0,27 ; 2,34]	0,105	0,62	[-1,02 ; 2,74]	0,283
5 ans	0,29	[-0,61 ; 1,32]	0,309	1,02	[-0,21 ; 2,47]	0,092	0,76	[-0,92 ; 2,95]	0,242
15 ans	0,39	[-0,61 ; 1,56]	0,271	1,02	[-0,36 ; 2,66]	0,118	0,73	[-1,11 ; 3,18]	0,271

IC: Intervalle de Confiance CSP : catégorie socioprofessionnelle

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la CSP avec un temps de latence de 10 ans

La stratification ou non des analyses sur la CSP modifie de façon importante l'estimation des ERRs/Sv et la significativité des résultats. Lorsque les analyses ne sont pas stratifiées sur la CSP, des tendances significatives avec la dose sont observées pour tous les cancers. La stratification sur la CSP modifie l'ERR/Sv et la significativité des résultats à la fois pour le cancer du poumon (Tableau 4) et pour les cancers liés au tabac autre que le poumon (ERR/Sv=1,42 [-0,34 ; 3,61] avec stratification sur CSP et ERR/Sv=3,02 [0,91 ; 5,59] sans la stratification sur la CSP). Lorsque la classification CSP des individus est celle utilisée dans la précédente étude (Telle-Lamberton et al. 2007), des associations significatives avec la dose sont observées pour le risque de décès par cancer solide et de cancer lié au tabac. Au contraire, la stratification ou non sur l'entreprise et le temps depuis l'embauche n'a que peu d'impact sur l'estimation des ERRs/Sv. La stratification sur la durée d'emploi augmente légèrement la valeur des ERRs/Sv alors que la stratification sur le statut actif dans le groupe CEA-AREVA NC la diminue. La stratification sur le flag neutron augmente l'ERR/Sv des cancers solides et des maladies liées au tabac. Les estimations des ERR/Sv n'augmentent pas avec l'augmentation des temps de latence.

III.2.2. Tumeurs du système lymphatique et hématopoïétique

Les différentes tumeurs du système lymphatique et hématopoïétique que nous avons étudiées sont les myélomes multiples, les lymphomes non hodgkiniens, les maladies de Hodgkin et les leucémies. Le Tableau 5 présente les effectifs de décès dans la cohorte CEA-AREVA NC pour ces pathologies et les estimations des ERR/Sv et des RR par 100 mSv avec les mêmes variables de stratification que pour l'analyse de tous les cancers solides. Un temps de latence de 2 ans a été utilisé pour les leucémies et de 10 ans pour les autres causes.

Tableau 5 : Risque de décès par tumeurs du système lymphatique et hématopoïétique associé à la dose cumulée X et gamma dans la cohorte CEA-AREVA NC^a

Causes de décès	Décès observés	Excès de Risque Relatif par Sv et IC à 90 % - modèle linéaire		Risque Relatif à 100 mSv et IC à 90 % - Modèle log-linéaire		Test de tendance
Maladie de Hodgkin	16	-		0,33	[0,01 ; 1,77]	0,773
Lymphome non-hodgkinien	52	-		0,43	[0,11 ; 1,07]	0,896
Myélome multiple	34	-		0,44	[0,08 ; 1,32]	0,834
Leucémies	62	5,83	[<0 ; 23,55]	1,41	[0,83 ; 2,14]	0,110
Leucémies sauf LLC	47	8,30	[<0 ; 28,88]	1,76	[0,89 ; 2,92]	0,026 ^b

LLC leucémie Lymphoïde Chronique **CSP** Catégorie socioprofessionnelle

- Pas de convergence du modèle

<0 L'estimation du paramètre ou de la borne inférieure de l'intervalle de confiance ne peuvent pas être calculées car elle se trouve en dehors de l'espace des paramètres (inférieure à -1/max dose)

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la CSP avec un temps de latence de 2 ans pour les leucémies et de 10 ans pour les autres causes de décès

^b Valeurs des p-value calculées à l'aide de simulation pour les leucémies hors LLC : p=0,057

Aucune relation entre la dose cumulée de RI et le risque de décès par myélome multiple, maladie de Hodgkin, et lymphomes non hodgkiniens n'est observée dans la cohorte. Des RR pour 100 mSv inférieurs à 1 ont été estimés. Par contre, une tendance significative avec la dose est observée pour les leucémies hors LLC.

Dans le chapitre suivant, la relation dose-réponse pour le risque de leucémie sera présentée en détail, en utilisant d'autres méthodologies statistiques et en étudiant les facteurs modifiant cette relation.

III.2.3. Causes de décès hors cancers

Dans cette partie, nous étudierons le risque de pathologie non cancéreuse associé à l'exposition cumulée X et gamma, et en particulier au risque de pathologie cardiovasculaire. L'analyse du risque de décès par cause externe et par cirrhose et psychose alcoolique avec la dose a été réalisée afin d'identifier une potentielle confusion avec d'autres facteurs de risque, tel que la consommation d'alcool.

Tableau 6 : Mortalité par pathologies non cancéreuses et par causes externes associée à la dose de rayonnements X et gamma dans la cohorte CEA-AREVA NC ; période 1968 à 2004^a

	Décès observés	ERR/Sv	IC 90%	RR/100 mSv	IC 90%	P-tendance
Maladies cardiovasculaires	1314	-0,13	[-1,26 ; 1,24]	0,99	[0,87 ; 1,11]	0,562
Maladies cardiaques ischémiques	504	0,36	[-1,53 ; 2,85]	1,03	[0,84 ; 1,24]	0,395
Maladies cérébrovasculaires	315	-0,25	[<0 ; 3,30]	0,98	[0,74 ; 1,25]	0,544
Maladies de l'appareil respiratoire	188	0,94	[-1,59 ; 4,85]	1,10	[0,82 ; 1,41]	0,289
Bronchite chronique, emphysème et autres maladies chroniques pulmonaires obstructives	68	-0,72	[<0 ; 6,18]	0,92	[0,53 ; 1,39]	0,764
Cirrhoses et psychose alcoolique	160	5,61	[0,99; 12,34]	1,40	[1,06 ; 1,78]	0,015
Causes externes	590	2,32	[-0,11 ; 5,50]	1,21	[0,99 ; 1,46]	0,051

<0 La borne inférieure de l'intervalle de confiance ne peut pas être calculée car elle se trouve en dehors de l'espace des paramètres (inférieure à -1/max dose)

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la CSP avec un temps de latence de 10 ans

ERR : Excès de Risque Relatif **RR** : Risque Relatif **IC** : Intervalle de Confiance **CSP** Catégorie socioprofessionnelle

Aucune relation n'apparaît avec la dose pour les maladies cardiovasculaires. Aucune relation positive n'est observée pour la catégorie « bronchite chronique, emphysème et autres maladies chroniques pulmonaires obstructives ». Cependant, l'ERR/Sv sans la stratification sur la CSP est positif (ERR/Sv : 1,24 [<0 ; 8,89]). Une relation significative est observée entre les cirrhoses et psychoses alcooliques et la dose de RI, avec un ERR/Sv plus élevé sans stratification sur la CSP (ERR/Sv : 10,38 [4,10 ; 19,19]). Une relation à la limite de la significativité statistique est également notée pour les causes externes.

III.3. Modélisation de la relation dose-réponse pour le risque de décès par leucémie liée à la dose X et gamma

La relation entre la dose X et gamma cumulée et le risque de décès par leucémie a été analysée en détail. Ce chapitre est divisé en 6 parties. La première présente la répartition des causes associées de décès par type de leucémie. La seconde partie présente les résultats de la relation dose-réponse par type de leucémie. La troisième partie détaille la sensibilité des résultats en fonction des choix de modèle pour les décès toutes leucémies, leucémies hors LLC et leucémies myéloïdes. La quatrième et la cinquième partie présentent respectivement l'analyse de la forme de la relation dose-réponse et l'utilisation d'un modèle additif pour les leucémies hors LLC. Enfin la dernière partie montre les premiers résultats sur l'impact des facteurs modifiant la relation dose-réponse pour les leucémies hors LLC. Ce travail fera l'objet d'un article qui est actuellement en préparation.

III.3.1. Ajout des causes associées de décès par leucémie

Les décès par leucémies, codés en causes associées de décès, ont été ajoutés aux décès par leucémies codés en causes principales. Au total, le nombre de décès par leucémie total dans la cohorte s'élève à 73, soit 11 décès de plus que dans le paragraphe III.2.2, dont 10 leucémies hors LLC. La répartition du nombre de décès par type de leucémie codée en cause principale ou cause associée de décès est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Distribution des décès par type de leucémie pour les causes principales et associées de décès.

Nombre de décès	Cause principale	Cause associée	Total
Toute leucémie	62	11	73
Leucémie hors LLC	47	10	57
Leucémie aiguë	22	3	25
Leucémie lymphoïde	21	1	22
Leucémie lymphoïde chronique	15	1	16
Leucémie myéloïde	26	6	32
Leucémie myéloïde aiguë	12	3	15
Leucémie myéloïde chronique	12	3	15

III.3.2. Analyse de la relation dose-réponse par type de leucémie

Le Tableau 8 présente les résultats des analyses par type de leucémie.

Tableau 8 : Risque de décès par leucémie associé à la dose cumulée X et gamma dans la cohorte CEA-AREVA NC, période 1968-2004^a.

	Décès observés	ERR/Sv	IC 90%	RR/100 mSv	IC 90%	p-tendance
Sans les causes associées de décès						
Leucémies	62	5,83	[<0 ; 23,55]	1,41	[0,83 ; 2,14]	0,110
Leucémies hors LLC	47	8,30	[<0 ; 28,88]	1,76	[0,89 ; 2,92]	0,026 ^b
Avec les causes associées de décès						
Toutes leucémies	73	7,36	[0,06 ; 20,81]	1,58	[1,01 ; 2,26]	0,027 ^b
Leucémies hors LLC	57	8,78	[0,10 ; 26,31]	1,91	[1,12 ; 2,92]	0,010 ^b
Leucémies aiguës	25	3,33	[<0 ; 31,62]	1,31	[0,36 ; 1,94]	0,338
Leucémies lymphoïdes	22	0,13	-	1,01	[0,86 ; 2,82]	0,495
Leucémie lymphoïde chronique	16	3,28	-	1,13	[0,42 ; 2,14]	0,396
Leucémies myéloïdes	32	18,26	[1,52 ; 59,52]	2,17	[1,12 ; 3,60]	0,009 ^b
Leucémie myéloïde aiguë	15	34,69	[<0 ; 179,5]	2,76	[0,77 ; 6,41]	0,033 ^b
Leucémie myéloïde chronique	15	16,00	[<0 ; 72,06]	2,06	[0,90 ; 3,74]	0,031 ^b

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la catégorie socioprofessionnelle avec un temps de latence de 2 ans

^b les valeurs des p-value calculées à l'aide de simulation donnent les résultats suivants: leucémies hors LLC sans les causes associées : p=0,057 ; avec les causes associées : toute leucémie : p=0,041 ; leucémie hors LLC : p=0,022 ; leucémie myéloïde: p=0,023 ; leucémie myéloïde aiguë: p=0,062 et leucémie myéloïde chronique: p=0,056

ERR Excès de Risque Relatif ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **RR** : Risque Relatif

Les résultats mettent en évidence une relation dose-réponse significative pour la mortalité par leucémies globalement, par leucémies hors LLC et pour les leucémies myéloïdes lorsque l'on prend en compte les causes principales et associées de décès. Une relation dose-réponse positive est aussi observée chez les femmes, avec la valeur centrale de l'ERR/Sv pour les leucémies hors LLC plus élevée que chez les hommes mais associée à des intervalles de confiance très larges. La différence des ERR/Sv en fonction du sexe n'est pas significative. L'ERR/Sv est très élevé pour les leucémies myéloïdes avec une tendance significative que ce soit pour les leucémies myéloïdes aiguës ou chroniques. Les tendances

restent significatives pour les leucémies globalement, les leucémies hors LLC et myéloïdes lorsque les valeurs des p-value sont estimées à l'aide de simulation alors que les résultats ne sont plus significatifs pour les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques. Aucune relation dose-réponse n'est observée pour les leucémies lymphoïdes et pour les leucémies lymphoïdes chroniques. Cependant, pour cette dernière catégorie, l'ERR par Sv est positif. Aucune tendance significative entre la dose et le risque de leucémie aiguë n'est observée.

La Figure 42 représente la relation dose-réponse pour toutes leucémies, leucémies hors LLC et leucémies myéloïdes associée aux IC à 90 % et les risques relatifs par catégorie de dose.

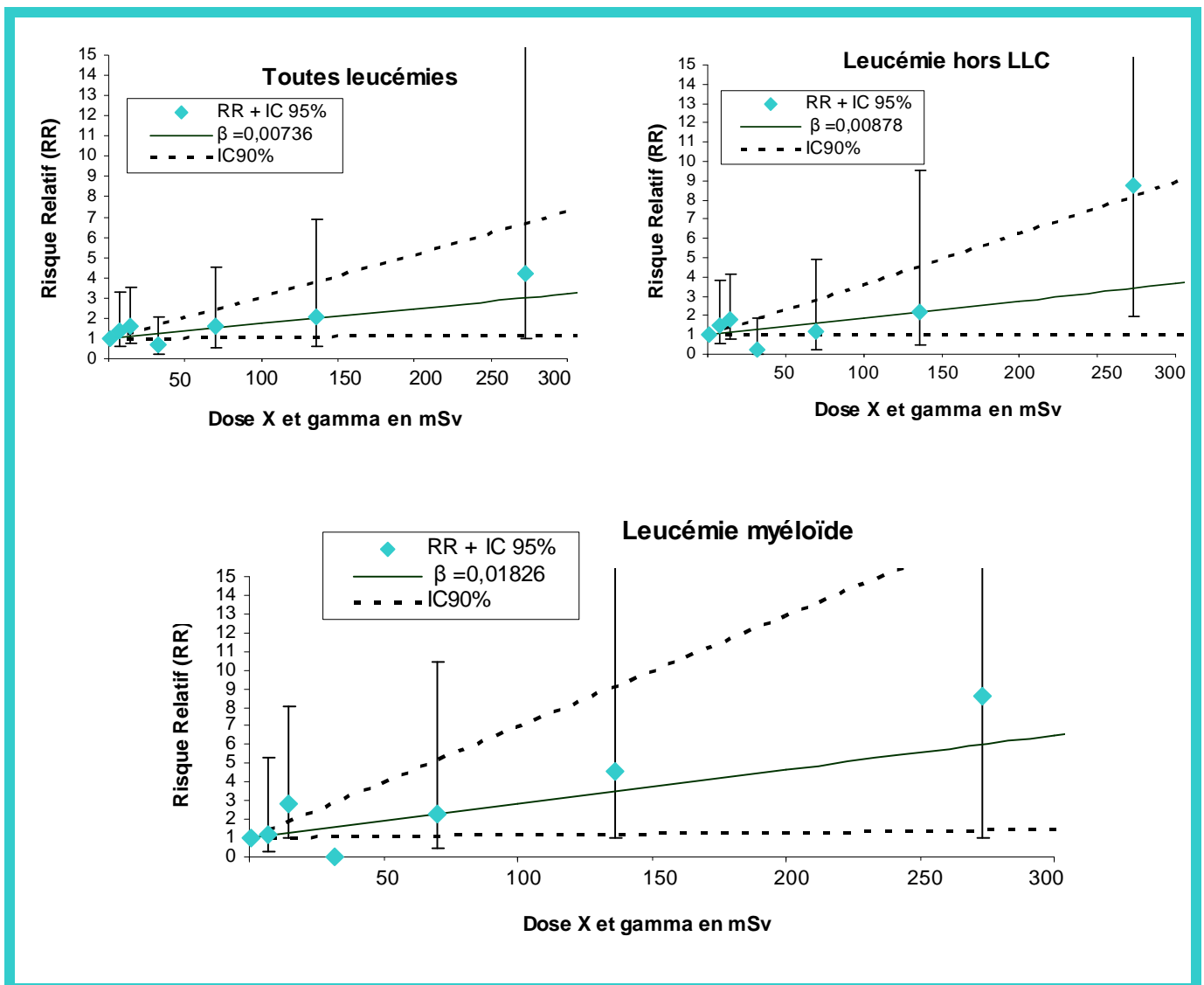


Figure 42 : Risque relatif de décès par leucémie en fonction de la dose X et gamma, pour toutes les leucémies, les leucémies hors Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC) et les leucémies myéloïdes.

III.3.3. Sensibilité de la relation dose-réponse à la modélisation sous-jacente choisit.

Les variations du risque de décès toutes leucémies, leucémies hors LLC et leucémies myéloïdes ont été étudiées en fonction des choix effectués dans la modélisation de la relation dose-réponse et sont présentés dans le Tableau 9.

Choix des variables de stratification

L'ERR/Sv pour les leucémies hors LLC varie de 5,15 à 11,66 selon les variables de stratification retenues et est égal à 8,78 dans l'analyse principale (Tableau 9). Le plus petit ERR/Sv est obtenu lorsque les analyses ne sont pas stratifiées sur la CSP avec une relation qui n'est plus statistiquement significative. L'ERR/Sv le plus élevé est obtenu lorsque les analyses sont ajustées sur la durée d'emploi. La stratification sur le statut actif ou non dans le groupe CEA-AREVA NC n'a pas d'impact sur les résultats.

Choix de la variable de doses

Catégories de doses

La Figure 43 illustre l'impact du choix des catégories de dose sur la relation dose-réponse pour le risque de leucémie hors LLC. La catégorisation utilisée dans l'analyse principale avait été retenue après examen de la répartition des personnes-années à risque dans les classes de dose. Plusieurs catégorisations de la variable de dose ont été testées :

- « 6 classes de dose » : [Non exposé] ;]0-10[; [10 ;50[; [50-100[; [100-200[et 200 et plus en mSv définies en fonction du nombre de décès par leucémies par classe de dose,
- « Classification étude 15-pays » : [0-5[; [5-10[; [10-20[; [20-50[; [50-100[; [100-150[; [150-200[; [200-300[; [300-400[; [400-500[et 500 et plus, telle que définie dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007),
- « Classification étude du NRRW » : [0-10[; [10-20[; [20-50[; [50-100[; [100-200[; [200-400[; 400 et plus, telle que définie dans l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009).

Tableau 9 : Modélisation de la relation dose-réponse pour les leucémies, leucémies hors LLC et leucémies myéloïdes, impact du choix des variables de stratification, de la variable de dose et analyse en fonction de l'exposition des travailleurs.

	Toutes leucémies (73)				Leucémies hors LLC (57)				Leucémies myéloïdes (32)			
	ERR/Sv	IC 90%	p-tendance		ERR/Sv	IC 90%	p-tendance		ERR/Sv	IC 90%	p-tendance	
Analyse principale^a	7,36	0,06	20,81	0,027	8,78	0,10	26,31	0,010	18,26	1,52	59,52	0,009
Stratégie de stratification et d'ajustement												
Sans stratification sur la CSP	5,45	-0,59	16,04	0,050	5,15	-1,11	17,29	0,055	12,80	0,06	41,01	0,022
Sans la stratification sur l'entreprise	7,30	0,04	20,68	0,028	8,51	0,00	25,76	0,012	19,73	2,04	62,8	0,006
Ajustement sur la durée d'emploi en continu	8,56	0,60	23,58	0,014	11,66	1,15	33,46	0,002	29,49	4,77	93,29	0,002
Ajustement sur le temps depuis l'emploi (<20 ans ou >= 20 ans) ^b	8,14	0,40	22,39	0,020	9,40	0,33	27,74	0,008	19,19	1,86	62,06	0,007
Stratification sur statut actif ou non dans le groupe CEA-AREVA NC	7,36	0,06	20,81	0,027	8,78	0,10	26,31	0,027	18,26	1,52	59,52	0,027
Stratification sur le flag neutron	9,43	0,94	25,46	0,019	10,27	0,62	30,48	0,006	18,42	1,17	63,32	0,010
Choix de la variable de dose												
<i>Catégories de dose</i>												
6 catégories de dose	8,58	0,57	23,25	0,019	10,92	0,93	30,70	0,005	23,98	3,60	72,15	0,004
Classification étude 15-pays	7,23	-0,12	20,69	0,042	8,41	-0,28	25,88	0,023	18,19	1,48	59,41	0,010
Classification étude du NRRW	6,92	-0,30	20,19	0,047	8,14	-0,35	25,23	0,022	18,58	1,58	61,59	0,009
Analyse standard en ajoutant la dose neutron à la dose X et gamma	7,30	0,03	20,71	0,029	9,10	0,21	27,08	0,010	18,44	1,68	58,95	0,008
<i>Différents temps de latence</i>												
Pas de lag	7,62	0,19	21,24	0,026	9,15	0,26	26,95	0,009	17,38	1,27	57,07	0,010
5 ans	7,60	0,16	21,26	0,024	9,09	0,20	26,9	0,007	20,43	2,17	65,53	0,006
10 ans	6,66	-0,47	20,34	0,038	7,64	-0,64	25,44	0,015	17,54	0,05	65,52	0,021

LLC Leucémie Lymphoïde Chronique **CSP** Catégorie socioprofessionnelle **NRRW** National Registry of Radiation Workers **ERR** Excès de Risque Relatif

IC Intervalle de Confiance **RR** : Risque Relatif

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la catégorie socioprofessionnelle avec un temps de latence de 2 ans

^b Modèle ajusté sur la variable en continu ne converge pas

^c "6 catégories de dose": Non exposé] ;]0-10[;]10 ;50[;]50-100[;]100-200[et 200 et plus en mSv ; « Classification étude 15-pays » : [0-5[; [5-10[; [10-20[; [20-50[; [50-100[; [100-150[;]150-200[; [200-300[; [300-400[;]400-500[et 500 et plus, telle que définie dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007) ; « Classification étude du NRRW » : [0-10[; [10-20[; [20-50[; [50-100[; [100-200[; [200-400[; 400 et plus, telle que définie dans l'étude 15-pays (Muirhead et al. 2009)

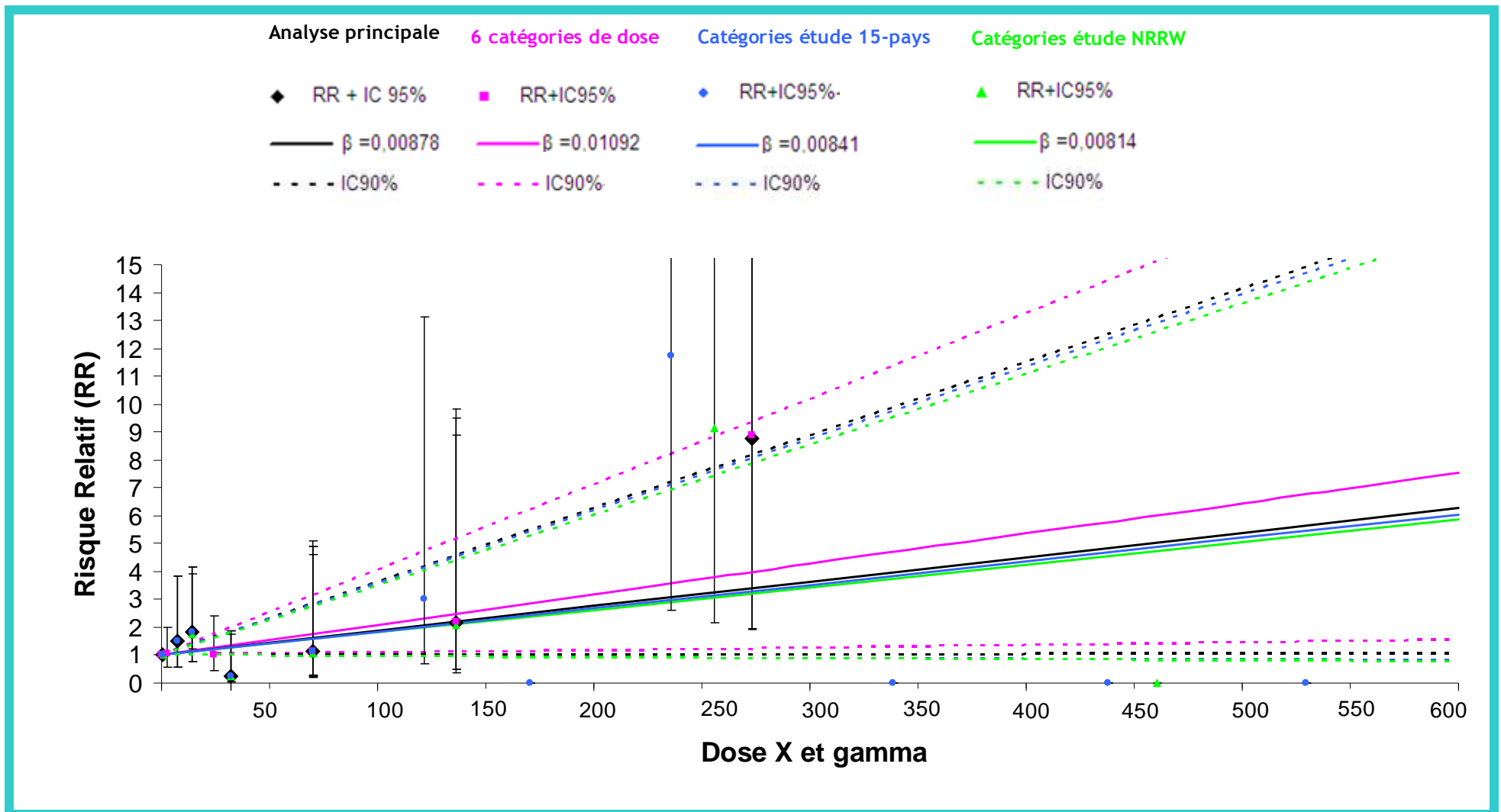


Figure 43 : Illustration du choix des catégories de dose dans la modélisation de la relation dose-réponse (NRRW : National Registry of Radiation Workers).

Les droites des relations dose-réponse obtenues dans l'analyse principale et avec les catégories de l'étude 15-pays et de l'étude du NRRW sont très similaires. La pente de la droite obtenue avec 6 classes de dose est un peu plus élevée que les autres, du fait d'un regroupement différent dans les premières catégories de dose. Dans l'analyse principale, aucun cas de leucémie n'est observé dans la catégorie de 20 à 50 mSv (de même pour la catégorisation de l'étude 15-pays et NRRW), conduisant à un RR nul pour cette catégorie et donc une diminution de la pente. Le regroupement en 6 catégories donne un RR pour la catégorie 10 à 50 mSv de 1,02. Aucun cas de décès par leucémie hors LLC n'est observé au-dessus de 300 mSv, expliquant l'observation de risques relatifs nuls pour les dernières catégories de dose (pour la catégorisation de l'étude 15-pays et NRRW).

Estimation de la dose cumulée

La relation dose-réponse prenant en compte la dose neutron en plus de la dose X et gamma donne des résultats similaires quel que soit le type de leucémie (Tableau 9). L'utilisation d'un temps de latence de 5 ans ou d'aucun temps de latence dans l'analyse ne modifie que très peu la valeur des ERR/Sv toutes leucémies et leucémies hors LLC, par rapport à celui de l'analyse principale (temps de latence de 2 ans). Par contre, l'ERR/Sv diminue lorsqu'un temps de latence de 10 ans est utilisé. Pour les leucémies myéloïdes, un ERR/Sv plus élevé est observé avec un temps de latence de 5 ans (Tableau 9).

Estimation des paramètres par un modèle de Cox

L'analyse de la relation dose-réponse a été réalisée en estimant les paramètres à l'aide d'un modèle de Cox. Les estimations des ERR/Sv et des RR pour 100 mSv sont présentées dans le Tableau 10. Globalement les ERR/Sv sont inférieurs à ceux obtenus en régression de Poisson même s'ils sont proches. Les relations doses-réponses pour toutes leucémies et les leucémies hors LLC ne sont plus statistiquement significatives. Les ERR/Sv n'ont pas pu être estimés pour toutes les leucémies lymphoïdes, les LLC et les leucémies myéloïdes chroniques car l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas validée.

Tableau 10 : Estimation du risque de décès par leucémie associé à la dose cumulée de RI dans la cohorte CEA-AREVA NC par un modèle de Cox, période 1968-2004^a.

	Décès observés	ERR/Sv	IC 90%	RR/100 mSv	IC90%
Toute leucémie	73	5,55	[-0,82 ;17,31]	1,37	[0,89 ;1,91]
Leucémie hors LLC	57	6,44	[-0,97 ;21,38]	1,52	[0,90 ;2,21]
Leucémie aiguë	25	3,78	[-5,52 ;33,12]	1,29	[0,35 ;2,71]
Leucémie lymphoïde	22	b			
Leucémie lymphoïde chronique	16	b			
Leucémie myéloïde	32	11,20	[-0,59 ;39,55]	1,65	[0,89 ;2,55]
Leucémie myéloïde aiguë	15	29,45	[-1,82 ;14,63]	2,24	[0,45 ;4,46]
Leucémie myéloïde chronique	15	b			

^a Age comme échelle de temps et stratification sur la cohorte de naissance, le sexe, l'entreprise la plus longue et la catégorie socioprofessionnelle.

^b Hypothèse des risques proportionnels non validée

ERR Excès de Risque Relatif ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **RR** : Risque Relatif

III.3.4. Forme de la relation dose-réponse et modèle en EAR

Forme de la relation dose-réponse

La forme de la relation dose-réponse a été étudiée pour le risque de leucémie hors LLC. La Figure 44 représente graphiquement la modélisation du risque de leucémie hors LLC par un modèle linéaire, linéaire quadratique et quadratique.

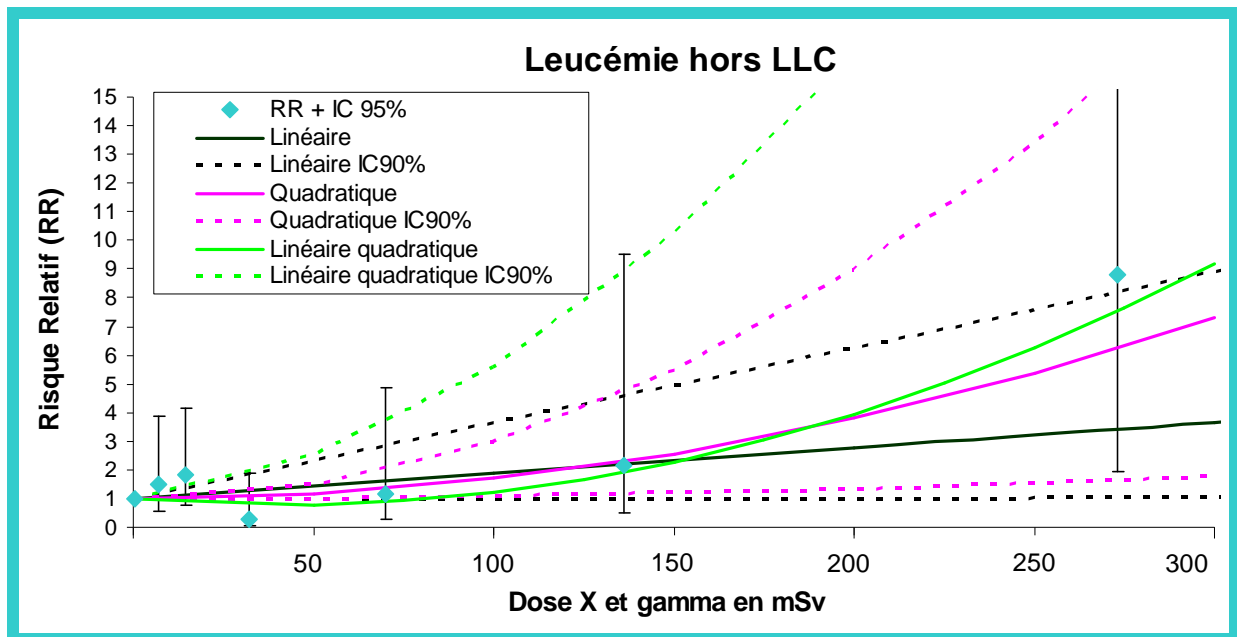


Figure 44 : Modélisation de la relation dose-réponse pour le risque de décès par leucémies hors leucémie lymphoïde chronique (LLC). IC Intervalle de Confiance

Le modèle linéaire quadratique semble graphiquement mieux ajusté aux données par rapport au modèle linéaire mais le test n'est pas significatif (le test du rapport de vraisemblance donne une p-value à 0,138). Telle que définie dans (Walsh 2007), la probabilité que le modèle quadratique soit meilleur que le modèle linéaire est faible ($|BIC(\text{linéaire}) - BIC(\text{quadratique})| = |121,42 - 119,82| = 1,60$).

Du modèle relatif à l'additif

L'application du modèle en EAR nécessite la modélisation du risque de base et ne peut pas être effectué à partir d'un modèle stratifié. La modélisation du risque de base a été réalisée en fonction des variables de stratification (année calendaire, âge en continu, CSP, sexe et entreprise). Les ERR/Sv et EAR/Sv obtenu par ce type de modélisation pour les leucémies hors LLC sont non significatifs et ont été estimés respectivement à 5,57 [-1,03 ; 18,93] et 3,25 [<0 ; 9,76] pour 10^4 personnes-années. Les BIC de ces deux modèles sont similaires (respectivement de 521,79 et 522,03).

III.3.5. Facteurs modifiant la relation dose-réponse

Modélisation à l'aide de la régression de Poisson

Le Tableau 11 présente les premiers résultats des analyses en fonction du temps depuis l'exposition, l'âge à l'exposition et le débit d'exposition pour leucémies hors LLC basés sur un modèle d'ERR en régression de Poisson.

Tableau 11 : Estimation des ERR/Sv selon le temps depuis l'exposition, l'âge à l'exposition et le débit annuel d'exposition en régression de Poisson^a.

Leucémies hors LLC (57)	ERR/Sv	IC90%	
Analyse principale	8,78	[0,10 ; 26,31]	
Débit de dose			
<u>Fenêtre d'exposition^c</u>			
< 20 mSv/an	-1,12		p ^b > 0,50
>= 20 mSv/an	25,59	[4,06 ; 65,96]	0,028
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p=0,108		
<u>Débit annuel moyen de dose (debdose)</u>			
1+ βd*exp(γ(debdose/10))			
β*1 Sv	3,90	[<0 ; 371]	
exp(γ)	1,34	[1,17 ; 1,67]	
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p<0,01		
Temps depuis l'exposition			
<u>Fenêtre d'exposition</u>			
2 à 14 ans	19,84	[<0 ; 84,61]	p ^b 0,231
Plus de 15 ans	7,24	[-0,93 ; 25,43]	0,176
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p>0,50		
<u>Temps depuis la première exposition (tpe)</u>			
1+ βd*exp(γ(tpe-20)/10))			
β	20,52	[<0 ; 64,78]	
exp(γ)	0,35	[0,02 ; 2,11]	
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p=0,266		
Age à l'exposition			
<u>Fenêtre d'exposition</u>			
<30 ans	10,33	[<0 ; 59,75]	p ^b >0,5
>=30 ans	8,09	[-0,64 ; 26,48]	0,144
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p>0,5		
<u>Age à la première exposition (ape)</u>			
1+ βd*exp(γ(ape-20)/10))			
β	6,08	[<0 ; 23,9]	
exp(γ)	2,32	[0,13 ; +inf]	
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p=0,472		

ddl : degré de liberté

^a Stratifiée sur le sexe, l'âge atteint, la période calendaire, l'entreprise et la CSP avec un temps de latence de 2 ans

^b p-value d'un test du rapport de vraisemblance en ajoutant successivement les fenêtres

^c Le résultat est présenté pour toutes les leucémies, le modèle pour les leucémies hors LLC ne convergerait pas.

Les ERR/Sv ne varient pas significativement en fonction du temps depuis l'exposition. Cependant, un ERR/Sv plus élevé est observé 2 à 14 ans après l'exposition par rapport à l'ERR/Sv 15 ans après l'exposition et la valeur centrale du paramètre estimé pour le temps depuis la première exposition suggère une diminution du risque en fonction de cette variable. De la même façon les ERR/Sv ne varient pas significativement en fonction de l'âge à l'exposition. La valeur des deux fenêtres est similaire mais la valeur centrale du paramètre associé à l'âge à la première exposition suggère une augmentation du risque en fonction de l'âge à la première exposition. Cependant, ces résultats sont associés à de larges intervalles de confiance compatible à la fois avec une diminution et une augmentation des ERR/Sv pour ces deux facteurs modifiants. Une variation significative des ERR/Sv en fonction des débits annuels de dose est observée, avec un ERR/Sv plus élevé pour les débits supérieurs à 20 mSv/an par rapport aux débits inférieurs à 20 mSv/an.

Les variations de l'ERR/Sv pour les leucémies hors LLC en fonction du temps depuis l'exposition par la méthode des fenêtres et en continu sont présentées dans la Figure 45. Celle-ci illustre bien la diminution de l'ERR/Sv en fonction du temps depuis la première exposition.

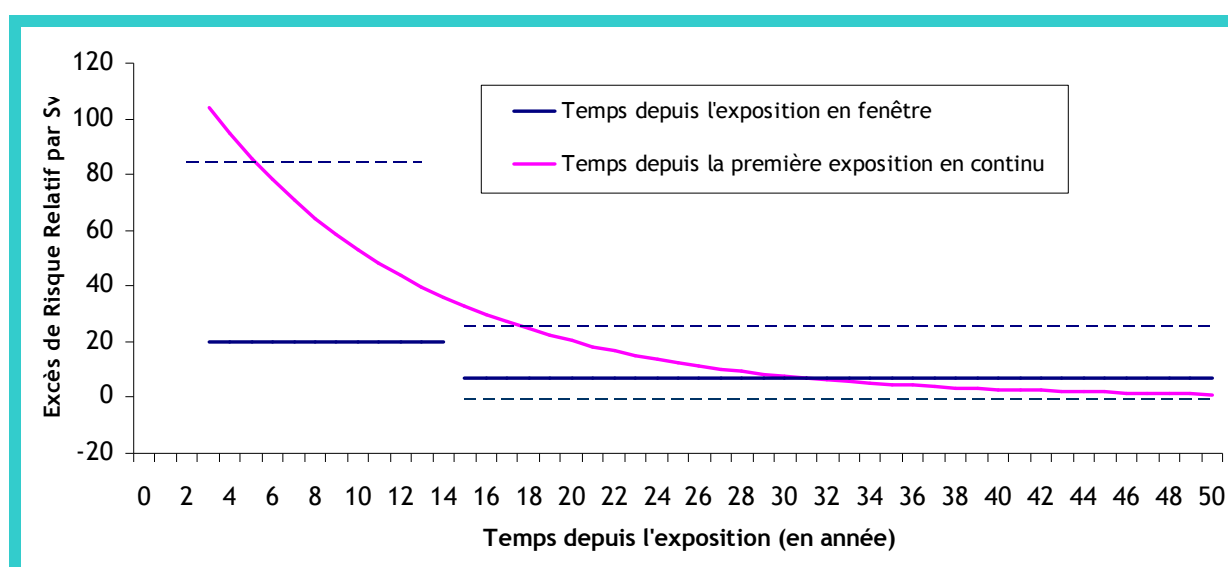


Figure 45 : Variation de l'Excès de Risque Relatif par Sv pour les décès par leucémie en fonction du temps depuis l'exposition et de l'âge à l'exposition. Les intervalles de confiance à 90 % des fenêtres d'exposition sont représentés en pointillés.

Impact de la méthode pour l'estimation des paramètres

Le Tableau 12 présente les résultats des analyses pour le temps depuis l'exposition, l'âge à l'exposition et le débit d'exposition pour les leucémies hors LLC par la méthode des fenêtres d'exposition, mais en estimant les ERR/Sv par le modèle de Cox.

Tableau 12 : Estimation des ERR/Sv par la méthode des fenêtres en fonction du temps depuis l'exposition, de l'âge à l'exposition et du débit d'exposition en modèle de Cox.

Leucémies hors LLC (57)	ERR/Sv	IC90%		
Analyse principale	6,44	[-0,97 ; 21,38]		
Débit de dose^c				
<u>Fenêtre d'exposition^c</u>				
< 20 mSv/an	-0,44	-	p ^b > 0,50	
>= 20 mSv/an	16,66	3,60	39,45	0,076
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p = 0,218			
<u>Fenêtre d'exposition^d</u>				
<10 mSv/an	-8,02	p ^b > 0.50		
10-20 mSv/an	3,44	< 0	46,28	0.354
>=20 mSv/an	28,05	3,83	82,12	0.028
Test du rapport de vraisemblance (2 ddl)	p = 0,125			
Temps depuis l'exposition				
<u>Fenêtre d'exposition</u>				
2 à 14 ans	10,71	-6,04	60,54	0,426
Plus de 15 ans	5,77	-1,62	22,2	0,257
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p > 0.50			
Age à l'exposition				
<u>Fenêtre d'exposition</u>				
<30 ans	6,54	-6,92	50,99	>0,5
>=30 ans	6,57	-1,15	22,93	0,197
Test du rapport de vraisemblance (1 ddl)	p > 0,5			

ddl : degré de liberté

^a Age comme échelle de temps et stratification sur la cohorte de naissance, le sexe, l'entreprise la plus longue et la CSP avec un temps de latence de 2 ans

^b p-value d'un test du rapport de vraisemblance en ajoutant successivement les fenêtres

^c Le résultat est présenté pour toutes les leucémies pour pouvoir comparer avec les résultats à ceux obtenus en régression de Poisson.

^d Le résultat est présenté pour les leucémies hors LLC avec 3 fenêtres d'exposition

Pour l'ensemble des trois facteurs étudiés les résultats sont concordants avec ceux obtenus en régression de Poisson. Contrairement à la régression de Poisson, les variations du débit depuis l'exposition ont pu être étudiées avec le modèle de Cox pour les leucémies hors LLC et pour trois fenêtres d'exposition. Les résultats mettent en évidence des ERR/Sv positifs pour des débits de dose supérieurs à 10 mSv/an.

IV. Discussion

IV.1. Forces et limites

Mise à jour de la cohorte

La mise à jour des données de la cohorte CEA-AREVA NC a permis d'augmenter sa taille de 20 % par rapport à l'étude précédente (Telle-Lamberton et al. 2007) et de prolonger le suivi de 10 ans. Les travailleurs supplémentaires sont ceux surveillés à la fois sur les sites du CEA et d'AREVA NC, non inclus dans la précédente étude (Telle-Lamberton et al. 2007). La validation de la dosimétrie de ces travailleurs a été réalisée dans le cadre de la thèse pour la période de 1994 à 2004.

La cohorte CEA-AREVA NC est actuellement la cohorte la plus informative en France sur le risque des travailleurs du nucléaire associé à l'exposition externe aux RI. La durée de suivi moyenne de 30 ans permet de mieux évaluer les risques des expositions à long terme. La Figure 46 présente les graphiques de la première partie de la thèse synthétisant le degré d'informativité des cohortes permettant de comparer la cohorte CEA-AREVA NC mise à jour aux autres études chez les travailleurs du nucléaire. La cohorte CEA-AREVA NC se situe à peu près au niveau des cohortes individuelles américaines, anglaises et canadiennes pour l'étude du risque de cancer et de leucémie.

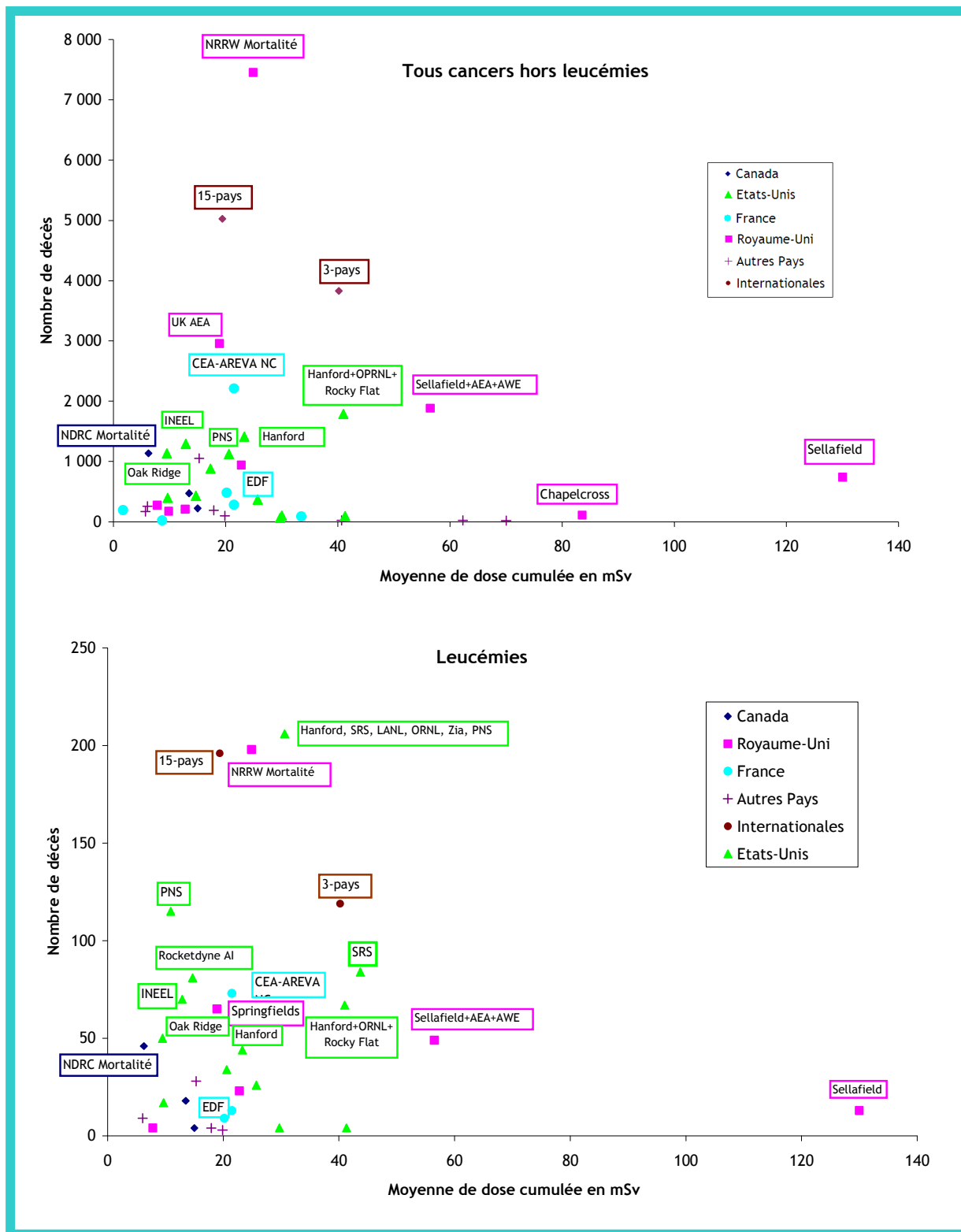


Figure 46 : Présentation des différentes études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire en fonction de la moyenne de dose et du nombre de décès par cancers hors leucémies, et leucémies avec les données de la cohorte CEA-AREVA NC mise à jour.

La précision de l'estimation des ERR/Sv est nettement améliorée par rapport à la précédente analyse (Telle-Lamberton et al. 2007). En effet, l'IC à 90 % associé à l'ERR/Sv

« tous cancers » dans la présente étude (ERR / Sv: 0,31 IC à 90 %: -0,58 ; 1,35) est plus de 50 % plus étroit que dans l'analyse précédente CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007) et seulement 25 % plus large que dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007). Malgré l'amélioration de la précision des estimations, les incertitudes statistiques associées aux estimations de risque restent importantes. La conduite d'analyses conjointes au niveau national et international permettrait de diminuer les incertitudes liées aux estimations d'ERR/Sv.

Périmètre de l'étude

L'inclusion des mineurs d'uranium, des travailleurs embauchés avant 1950 et des travailleurs de la DAM ne modifie pas le SMR global. Cependant, l'inclusion de ces travailleurs pourrait modifier les résultats de l'analyse de la relation dose-réponse pour une pathologie particulière. Pour les mineurs d'uranium, l'effet de l'exposition gamma est étudiée conjointement à l'exposition au radon dans le cadre des études sur les mineurs d'uranium menées au sein du laboratoire (Vacquier et al. En révision). Pour les travailleurs embauchés avant 1950, il ne sera pas possible d'obtenir des données d'exposition car celle-ci n'était pas mesurée pour cette période. Pour les travailleurs de la DAM, des démarches ont été entreprises auprès du CEA afin d'obtenir les données de dosimétrie manquantes.

Qualité du suivi des travailleurs

Le faible pourcentage de perdu de vue (<1 %) dans la cohorte reflète l'excellente qualité de suivi dans cette étude, due à la précision des informations contenues dans les fichiers du personnel des entreprises. Le démarrage du suivi en 1968 constitue une limite à notre étude. Les individus de la cohorte ayant commencé à travailler dès 1950, les travailleurs décédés avant 1968 ont dû être exclus de l'analyse car leur cause de décès n'est pas connue. De plus, les personnes-années des travailleurs de la cohorte ne sont prises en compte qu'à partir de 1968. Le nombre de travailleurs concernés est cependant assez faible (n =158) et le SMR pour toutes causes de décès de 1946 à 2004 (incluant ces travailleurs) est similaire au SMR calculé entre 1968 à 2004 dans la cohorte actuelle.

Les travaux réalisés jusqu'à présent ont porté uniquement sur la mortalité des travailleurs. Les données utilisées dans ce cadre sont principalement basées sur les informations codées dans les certificats de décès (Pavillon et Laurent 2003). Pour certaines maladies, ces informations ne présentent pas un niveau de détail suffisant pour l'étude d'une pathologie spécifique. Dans le cadre de l'analyse des leucémies dans notre étude, le détail de la pathologie était disponible pour la plupart des 73 décès. Le type de leucémie (myéloïde, lymphoïde...) n'était pas connu pour 5 décès seulement et le classement entre leucémie aiguë ou chronique n'était pas spécifié pour 15 (dont 4 seulement pour les causes associées). L'utilisation de cet indicateur entraîne une perte d'information sur le risque de survenue de pathologies peu létales, comme le cancer du sein ou de la thyroïde. Actuellement, il n'existe pas en France de registre national d'incidence chez l'adulte (Belot et al. 2008 ; Colonna et al. 1999). C'est pourquoi il est très difficile de mettre en place un suivi de l'incidence dans le cadre des études chez les travailleurs du nucléaire. Cependant, la littérature ne montre pas de différence importante de la relation dose-réponse entre la mortalité et l'incidence pour la mortalité par cancers globalement et de leucémie. En particulier, au Royaume-Uni, les analyses de la relation dose-réponse ont porté à la fois sur l'incidence et la mortalité par cancer et les estimations des ERR/Sv pour les cancers hors leucémies et les leucémies sont similaires, avec cependant des estimations légèrement plus élevées en incidence (Muirhead et al. 2009).

IV.2. Dosimétrie

Evaluation de la dose externe

L'exposition aux rayons X et gamma au CEA et à AREVA NC a été reconstruite individuellement et annuellement pour tous les travailleurs de la cohorte de 1950 à 2004. Les travailleurs ont reçu principalement de l'irradiation externe. La description des doses montre une diminution importante des expositions aux RI des travailleurs dans la cohorte CEA-AREVA NC en fonction de l'année calendaire. Cette diminution reflète en partie l'amélioration des pratiques (mécanisation...) et de la radioprotection des travailleurs. Elle est aussi liée à la non inclusion des nouveaux travailleurs après 1994 et des travailleurs des

filiales (COMUREX, Eurodif, FBFC...), qui effectuent la plupart des opérations de maintenance. La description des doses externes par type d'activité dans la cohorte reflète bien ce qui était attendu, avec des doses externes plus élevées pour les travailleurs en aval du cycle que pour les travailleurs en amont du cycle, en particulier pour les étapes de conversion et d'enrichissement de l'uranium, peu à risque d'exposition externe (Guseva Canu et al. 2010).

Les erreurs de mesure associées à la dose représentent un aspect important dans les études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire. Une étude sur les erreurs de dosimétrie menée dans le cadre de l'étude 15-pays (Thierry-Chef et al. 2001 ; Thierry-Chef et al. 2007 ; Thierry-Chef et al. 2002) a permis de vérifier la comparabilité des estimations de doses disponibles pour les travailleurs du CEA et d'AREVA NC entre les périodes et les sites. Des facteurs de corrections pour les doses photons ont été dérivés pour les travailleurs de la cohorte. Mais, en raison de la difficulté pour certaines périodes et certains sites de distinguer la dose due aux photons de celle due aux neutrons, ces facteurs de correction n'ont pas été utilisés dans le cadre de notre analyse. Cependant, les facteurs à appliquer pour les travailleurs CEA-AREVA NC varient de 0,96 à 1,24 et l'impact de ces corrections devrait donc être limité. Les analyses ont été réalisées en prenant en compte la dose équivalente X et gamma lorsqu'elle est disponible, et la dose externe corps entier sinon (incluant les neutrons). Les estimations obtenues pour le risque de leucémie prenant en compte la dose corps entier totale sont très similaires aux résultats de l'analyse principale.

Une source d'incertitude importante sur l'estimation de la dose X et gamma provient du très fort pourcentage de mesures sous le seuil de détection des dosimètres, représentant environ 43 % des personnes-années. Chez les travailleurs du CEA et d'AREVA NC, la limite du seuil de détection des dosimètres a varié entre 0,15 et 0,35 mSv selon la période et le site. Toutes les doses sous le seuil de détection ont été traitées comme des doses nulles dans l'analyse. La lecture des dosimètres ayant lieu dans des intervalles de temps allant de

deux semaines dans les premières années du suivi dosimétrique au CEA jusqu'à trois mois, ce choix pourrait avoir entraîné une sous-estimation importante des doses annuelles. D'autres investigations devraient être menées pour reconstruire la fréquence des lectures pour chaque travailleur et chaque année et ainsi permettre un ajustement des doses sur les seuils de détection des dosimètres. Un tel travail a été réalisé dans d'autres études de travailleurs du nucléaire au niveau international. En particulier, la dernière analyse du NRRW prend en compte des corrections sur les doses sous le seuil de détection (Muirhead et al. 2009). Les résultats en termes de ERR/Sv et de tests de tendance étaient assez proches de ceux basés sur des doses non corrigées (Muirhead et al. 2009). De plus, Shin et al. ont mené une étude de simulation à partir des données de la cohorte Canadienne du NDRC, afin d'évaluer l'impact de la sous-estimation de la dose sur l'estimation du risque (Shin et al. 2005). Comme dans la cohorte CEA-AREVA NC, le pourcentage de travailleurs ayant des doses sous le seuil de détection des dosimètres est important dans la cohorte canadienne (46 %). Les résultats suggèrent que la non correction des doses sous le seuil de détection du dosimètre pourrait surestimer l'ERR/Sv tous cancers de 15 % ou 20 % au maximum (Shin et al. 2005). Toutefois, la prise en compte des doses sous le seuil de détection des dosimètres peut modifier de façon importante la répartition des personnes-années et des décès en fonction des catégories de dose. Par conséquent, les résultats obtenus dans une cohorte sont difficilement transposables à une autre, et l'impact des doses sous le seuil de détection doit être estimé spécifiquement pour chaque cohorte.

Les données des doses dues aux neutrons sont disponibles pour la plupart des travailleurs de la cohorte. Les doses dues aux neutrons même lorsqu'elles étaient disponibles, n'ont pas été prises en compte dans l'analyse, du fait des fortes incertitudes associées à l'estimation de la dose (Thierry-Chef et al. 2007). Les travailleurs ayant reçu une exposition aux neutrons supérieure à 10% de la dose totale externe ont été identifiés dans la cohorte. Seulement 14 % des personnes-années ont été ainsi identifiées, et les analyses de sensibilité ne montrent que peu d'impact de la stratification sur l'exposition ou non aux

neutrons sur les résultats de l'analyse de la relation dose-réponse. Cependant, des travaux sont encore nécessaires sur la dosimétrie neutron des travailleurs de la cohorte pour améliorer les estimations de dose. Depuis 2001, les doses X et gamma sont enregistrées séparément des doses neutrons sur tous les sites CEA et AREVA NC.

Contamination interne

Certains travailleurs de la cohorte sont potentiellement à risque de contamination interne, en particulier les travailleurs des installations d'AREVA NC Pierrelatte exposés à l'inhalation de particules d'uranium (Guseva Canu et al. 2010 ; Guseva Canu et al. 2008), certains travailleurs du CEA et de La Hague exposés au plutonium et les travailleurs de Marcoule exposés au tritium. Dans l'étude 15-pays, les travailleurs potentiellement à risque de contamination interne avaient été exclus des analyses. Néanmoins, la dernière analyse du NRRW a montré que la stratification sur l'état de surveillance ou non de la contamination interne n'avait pas d'incidence sur les résultats, alors que l'exclusion de ces travailleurs augmentait à la fois l'ERR/Sv et la largeur de l'IC (Muirhead et al. 2009). Les données de contamination interne, ainsi que les données liées à d'autres agents cancérigènes comme l'amiante, les solvants, et le benzène, ont été recueillies récemment pour les travailleurs à Pierrelatte, sur la base d'une matrice emploi-exposition spécifique (Guseva Canu et al. 2008), et sont actuellement en cours d'élaboration pour d'autres sites nucléaires à risque de contamination à l'uranium en France. A ce stade, l'identification des travailleurs surveillés pour une potentielle contamination interne (c.a.d. avec un suivi radio-toxicologique ou anthropogammamétrique régulier) n'est pas possible au sein de la cohorte CEA-AREVA NC.

Une identification des travailleurs à risque de contamination interne en fonction du site de travail avait été réalisée dans la précédente analyse de la cohorte CEA-AREVA NC (Samson et al. 2011). Au total, plus de 40 % des travailleurs de la cohorte avaient été identifiés comme potentiellement à risque de contamination interne, en particulier ceux ayant reçu les plus fortes doses externes. L'analyse de la relation dose-réponse dans ces deux sous-cohortes mettait en évidence une association significative avec la dose pour le risque de

leucémie dans la cohorte des travailleurs ayant reçu seulement des expositions externes et une relation positive avec le cancer du poumon seulement dans la cohorte des travailleurs identifiés comme potentiellement à risque de contamination interne (Samson et al. 2011). Ces résultats suggèrent que le risque de contamination interne des travailleurs est susceptible d'avoir un impact sur l'analyse du risque, au moins pour le cancer du poumon. Des recherches complémentaires menées dans le cadre du projet européen « Alpha-Risk» (<http://www.alpha-risk.org/>) montrent que l'identification des travailleurs est peu précise, excluant un grand nombre de travailleurs n'ayant jamais eu de surveillance pour une contamination interne (Tirmarche et al. 2010). Dans le cadre de ce projet, des études cas-témoins pour le risque de leucémie et de cancer du poumon ont été mises en place pour reconstituer la contamination interne des travailleurs. Les analyses de ces données sont encore en cours. Cependant, dans la cohorte CEA-AREVA NC, il a été estimé que seulement 15 % des travailleurs inclus dans l'étude cas-témoin ont réellement un suivi de la contamination interne (Tirmarche et al. 2010). Ce pourcentage variait selon les sites et étaient plus importants pour les sites de Marcoule, Pierrelatte et la Hague. La reconstitution d'informations complémentaires est prévue afin d'améliorer, dans le futur, l'identification des travailleurs à risque de contamination interne dans la cohorte. Ces informations sont d'ores et déjà disponibles pour le site de Pierrelatte. Des démarches ont été effectuées dans le cadre de la thèse pour obtenir les informations pour les travailleurs de la Hague et les données devraient être prochainement recueillies pour le site de Marcoule.

IV.3. Méthodologie d'analyse

Choix de la méthode pour l'estimation des paramètres

Le travail de cette thèse a permis d'évaluer la sensibilité des résultats à la méthodologie statistique utilisée. Les deux méthodes d'estimation des paramètres qui ont été comparées sont la régression de Poisson stratifiée qui est la méthode classiquement utilisée dans les études chez les travailleurs du nucléaire, et le modèle de Cox adapté pour des données de survie. L'ERR/Sv estimé par la méthode de Cox est généralement inférieur à celui retrouvé

en régression de Poisson avec stratification (pour les leucémies hors LLC, 6,44 et 8,78 respectivement). La même observation a été faite dans d'autre cohorte professionnelle (Stayner et al. 1995). La différence entre les deux estimations peut s'expliquer par des différences dans la prise en compte de l'âge dans les deux modèles. En effet, dans le modèle de Cox, l'âge est pris comme échelle de temps, donc en continu. Au contraire, l'utilisation de la régression de Poisson nécessite un découpage préalable de toutes les variables en classes ; c'est le cas en particulier de l'âge qui est une variable de stratification. Si les strates sont trop larges, l'ajustement sur l'âge va être de mauvaise qualité. Si elles sont trop fines, les taux de décès par strates seront instables. Dans les analyses, nous avons fait le choix de prendre des classes d'âge de 5 ans, ce qui est classiquement retenu. L'ERR/Sv ainsi obtenu pour les leucémies hors LLC est de 8,78. Si l'analyse avait été effectuée avec 30 classes d'âge (découpage tous les 2,5 ans), alors l'ERR/Sv aurait été de 6,82. La nécessité de définir des catégories de dose dans la régression de Poisson peut aussi impacter les résultats. Comme présenté dans les résultats, l'ERR/Sv pour les leucémies hors LLC varie de 8,14 à 10,92 selon les catégories de dose retenues. Ces résultats doivent cependant être nuancés. Lorsque les analyses sont réalisées en régression de Poisson en modélisant le risque de base plutôt qu'en stratifiant, comme classiquement analysée dans l'étude de la LSS, l'ERR/Sv est plus proche de celui obtenu dans le modèle de Cox et les résultats sont moins sensibles aux choix des catégories d'âge ou des classes de dose (4,59 à 6,96).

La comparaison des deux méthodes (régression de Poisson et modèle de Cox) est difficile à réaliser à partir des déviations car ces méthodes reposent sur des modélisations et des hypothèses différentes. Le choix entre les deux méthodes doit donc être fait sur d'autres critères. Le modèle de Cox permet de garder les informations au niveau individuel et de considérer la dose en continu. Cette approche apparaît plus « respectueuse » des données. Elle évite les catégorisations de la dose ou de l'âge auxquelles est sensible la régression de Poisson stratifiée. Cependant, un des inconvénients de l'utilisation du modèle de Cox dans

le contexte des expositions aux RI, est que le modèle en EAR ne peut pas être mis en œuvre car l'utilisation de ce modèle dispense de la connaissance des taux de bases (Stayner et al. 1995).

L'analyse des facteurs modifiants par la méthode des fenêtres d'exposition en régression de Poisson conduit souvent à des modèles instables, principalement du fait de l'inclusion des dimensions des fenêtres dans la table de contingence. Un inconvénient du modèle de Cox est que les temps de calcul sont plus importants, car les données nécessitent un nouveau traitement à chaque ajustement d'un nouveau modèle. Une fois la table de contingence créée, l'utilisation de la régression de Poisson ne nécessite que peu de temps de calcul. La différence de temps de calcul devient très importante pour l'analyse des facteurs modifiants. Une alternative possible serait une approche cas-témoin nichée dans la cohorte (Langholz et Richardson 2009). Sous certaines conditions, cette approche est équivalente à un modèle de Cox (Richardson et Wing 2007) et ne demande pas de temps de calcul important. Cette méthode a été retenue dans quelques études chez les travailleurs du nucléaires, en particulier pour l'analyse des facteurs modifiants de la relation dose-réponse (Muirhead et al. 2009 ; Richardson et Wing 2007).

Dans notre analyse, selon la méthodologie utilisée, l'ERR/Sv estimé pour les leucémies hors LLC varie de 4,59 à 10,92. De plus, le résultat est significatif avec la régression de Poisson stratifiée et ne l'est pas avec le modèle de Cox. Les résultats de cette thèse soulignent l'importance de ne pas utiliser seulement la régression de Poisson stratifiée comme dans la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire mais d'utiliser systématiquement plusieurs méthodes pour évaluer la robustesse des résultats et leur sensibilité à la méthodologie d'analyse.

Facteurs modifiants

L'analyse des facteurs modifiants la relation dose-réponse a été réalisée par deux approches complémentaires, en continu et en fenêtre d'exposition. La première approche est classiquement utilisée dans le cadre de la LSS et des études chez les mineurs d'uranium (BEIRVII 2007 ; Lubin et al. 1994). Cependant, dans le cadre des analyses conduites au sein

de la cohorte les incertitudes statistiques sont importantes, du fait du nombre limité de décès dans la cohorte, et ne permettent pas de conclure sur les effets des différents facteurs. C'est pourquoi, l'estimation des effets conjoints de deux ou plusieurs facteurs modifiants, tel que l'âge à l'exposition et le temps depuis l'exposition, n'a pu être examinée dans le cadre de ces analyses. La seconde approche, par la méthode des fenêtres d'exposition donne des résultats plus informatifs même si le nombre de fenêtres étudiées était limité. L'étude des facteurs modifiants la relation dose-réponse dans le cas d'une exposition chronique présente un intérêt particulier mais doit être investiguée dans le cadre d'étude conjointe internationale pour permettre de préciser les variations. Dans ce contexte, des analyses complémentaires pourront être menées en particulier en examinant les variations de la relation dose-réponse à l'aide de modèle non paramétrique (Berhane et al. 2008 ; Hauptmann et al. 2001).

Méthode dans le cadre de petits échantillon

L'analyse d'une tendance avec la dose cumulée constitue un résultat important dans l'analyse de la relation dose-réponse. Dans certaines cohortes de travailleurs du nucléaire, les méthodes classiquement utilisées pour l'estimation de la significativité du test pouvaient donner des résultats trop significatif, du fait de l'approximation asymptotique de la statistique de test qui n'était plus adaptée (Gilbert 1989). Ces résultats apparaissaient dans le cas de distribution de dose asymétrique et pour des effectifs limités de cas. Dans le cadre de la thèse, la méthode de simulation, développée pour estimer directement la distribution de la statistique de test évitant ainsi l'approximation asymptotique, a été appliquée à la cohorte. Les valeurs des p-value estimées par les deux approches étaient la plupart du temps très proches et les tests restaient significatifs même après application de la méthode de simulation. Ces résultats suggèrent que l'application de la méthode de simulation n'a que peu d'impact sur l'estimation des tests de tendance. Les p-value estimées par la méthode de simulation sont plus adéquates mais ne semblent pas changer, dans la plupart des cas, les conclusions sur l'existence ou non d'une tendance.

IV.4. Résultats

Etude du Healthy Worker Effect

La mortalité dans une population est un phénomène complexe, et il est nécessaire d'en analyser les variations en fonction des caractéristiques des travailleurs avant d'étudier les associations avec la dose. Un effet du travailleur sain (HWE) est souvent observé dans les cohortes professionnelles, en particulier chez les travailleurs du nucléaire (Vrijheid et al. 2007b). Dans cette étude, un fort HWE a été observé, similaire à celui retrouvé dans les cohortes incluses dans l'étude 15-pays (Vrijheid et al. 2007b). Le SMR « toutes causes » estimé dans cette étude est plus élevé que ceux trouvés dans les autres études chez les travailleurs du nucléaire menées en France - la précédente analyse des travailleurs CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007), la cohorte d'EDF (Rogel et al. 2009), et les travailleurs des entreprises prestataires du nucléaire (Guerin et al. 2009).

L'augmentation des SMRs tous cancers, pathologies non cancéreuses et causes externe avec l'âge atteint est cohérent avec ce qui est retrouvé dans les autres cohortes professionnelles montrant que l'effet initial de sélection à l'embauche de travailleur sain, diminue à mesure que l'âge des individus augmente (Vrijheid et al. 2007b). La différence significative des SMRs en fonction du statut actif et inactif, avec des SMRs deux fois plus faibles chez les travailleurs actifs, suggère un Healthy Survivor Effect dans la cohorte (Steenland et al. 1996). L'augmentation significative des SMRs avec le temps depuis l'embauche semble illustrer la diminution du nombre de personnes-années actives avec le temps (Steenland et al. 1996). Après ajustement sur le statut actif ou inactif dans le groupe CEA-AREVA NC, la tendance n'est plus significative. L'augmentation des SMRs avec le temps depuis l'embauche pourrait aussi refléter la diminution de l'effet de sélection à l'embauche avec le temps. La diminution significative des SMRs avec la durée d'emploi illustre aussi un Healthy Survivor Effect dans la cohorte. Cependant, après ajustement sur le statut actif ou inactif dans le groupe CEA-AREVA NC, cette tendance n'est plus significative. Ces trois variables, la durée d'emploi, le temps depuis l'embauche et le statut actif ou non sont aussi liées à l'exposition. Le biais de sélection sur la santé peut

impacter les analyses de la relation dose-réponse même en référence interne à la cohorte. Afin d'évaluer l'impact de ce biais, des analyses subsidiaires ont été réalisées en stratifiant sur ces trois variables dans les analyses doses-réponses.

La CSP a été considérée comme un facteur de confusion potentiel important dans cette étude. En effet, les caractéristiques de CSP sont connues pour être associées à un certain nombre de facteurs de risque liés à la santé (Vrijheid et al. 2007b). Dans notre étude, la CSP est associée à la mortalité : les SMRs tous cancers, toutes pathologies non cancéreuses et causes externes varient significativement en fonction de la CSP, avec un SMR plus petit pour la catégorie des cadres-ingénieurs. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études chez les travailleurs du nucléaire (Carpenter et al. 1994 ; Howe et al. 2004 ; Rogel et al. 2005). Par ailleurs, la moyenne de dose diffère selon la catégorie CSP, avec des doses plus élevées pour les CSP techniciens et ouvriers.

Cancers solides

Aucune association significative entre la mortalité tous cancers solides et la dose n'a été observée dans notre analyse. Bien que plusieurs études sur les travailleurs du nucléaire n'aient pas fait état de résultats pour cette catégorie, ils peuvent être comparés à ceux publiés pour tous cancers hors leucémies (Muirhead et al. 2009). Des associations significatives entre la dose et le risque tous cancers hors leucémies ont été observées dans plusieurs cohortes de travailleurs du nucléaire (Ashmore et al. 1998 ; Beral et al. 1988 ; Cardis et al. 2007 ; Frome et al. 1997 ; Guerin et al. 2009 ; Jacob et al. 2009 ; McGeoghegan et Binks 2000b ; Muirhead et al. 2009 ; Richardson et Wing 1999 ; Ritz 1999 ; Sont et al. 2001) et en particulier dans la dernière analyse du NRRW (Muirhead et al. 2009) et dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007). La précédente analyse sur les travailleurs CEA-AREVA NC avait mis en évidence une association à la limite de la significativité statistique pour la mortalité tous cancers (Telle-Lamberton et al. 2007). Une association significative a également été trouvée dans l'étude française sur les travailleurs prestataires du nucléaire (Guerin et al. 2009). Aucune association significative n'a été observée dans la cohorte des travailleurs d'EDF (Laurent et al. 2010).

Le manque de précision statistique du fait des faibles effectifs ainsi que la faible moyenne de dose dans la cohorte CEA-AREVA NC peut expliquer l'absence d'association significative entre la dose et le risque de décès par cancer solide dans notre étude. La Figure 47 présente la comparaison de l'ERR/Sv obtenu dans la cohorte CEA-AREVA NC à ceux obtenus dans les études chez les travailleurs du nucléaire et dans l'étude de la LSS. Bien qu'aucune association significative n'ait été observée dans notre cohorte, la valeur centrale de l'ERR/Sv obtenue pour la mortalité par cancer solide (0,46) est proche de celui obtenu dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007), dans l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009) et dans la cohorte de la LSS pour les hommes de 50 ans ou plus qui ont été exposés à l'âge de 30 ans ou plus (Cardis et al. 2007).

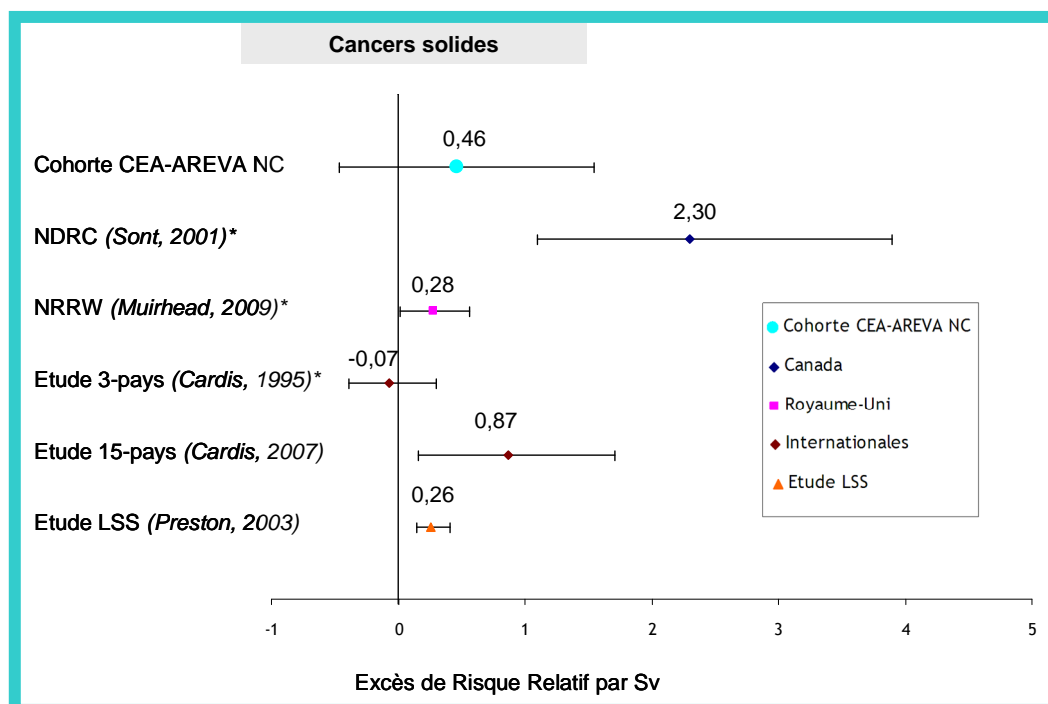


Figure 47 : Excès de Risque Relatif par Sv pour les décès par cancers solides et intervalle de confiance à 90 % estimé dans l'étude actuelle CEA-AREVA NC, les études chez les travailleurs du nucléaire sélectionnées et l'étude de la LSS. *Les ERR/Sv tous cancers solides n'étant pas disponibles dans toutes les études, les résultats tous cancers hors leucémies sont présentés pour l'étude NRRW et l'étude 3-pays et, les résultats tous cancers combinés pour l'étude du NDRC

NDRC National Dose Registry of Canada **NRRW** National Registry of Radiation Workers **LSS** Life Span Study

L'IC à 90 % de l'ERR/Sv obtenu dans notre étude est nettement plus large que les IC à 90 % de la LSS et de la dernière analyse du NRRW. De plus, l'ERR/Sv pour la catégorie tous

cancers hors leucémies dans la cohorte CEA-AREVA NC est de 0,24 (IC90%: -0,66 ; 1,27), similaire à celui estimé dans l'étude du NRRW.

La stratification sur la CSP a un fort impact sur l'estimation de l'ERR/Sv dans notre cohorte. L'ERR/Sv tous cancers solides non stratifié sur la CSP est nettement supérieur et devient significativement supérieur à 1. Le même biais est observé pour les cancers liés au tabac. Ces résultats reflètent l'importance de la stratification sur la CSP dans les études professionnelles, permettant de prendre en compte, au moins en partie, un certain nombre de facteurs de risque de cancer lié au style de vie des travailleurs (Vrijheid et al. 2007b). C'est pourquoi, les cohortes ne disposant pas de données sur la CSP ont été exclues de l'analyse de la relation dose-réponse dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007). Parmi les cohortes exclues, la cohorte française des travailleurs prestataires du nucléaire ne disposait de données de CSP que pour 44 % de la cohorte, ne permettant pas de stratifier les analyses sur la CSP (Guerin et al. 2009). Ces données manquantes pourraient expliquer, au moins en partie, la valeur très élevée de l'ERR/Sv tous cancers retrouvée dans cette étude (ERR/Sv=5,6) (Guerin et al. 2009). La classification de la CSP, telle que définie dans la précédente analyse de la cohorte CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007), était basée sur la classification retenue dans l'étude 15-pays. Cette classification est moins discriminante que celle retenue dans notre analyse. L'ERR/Sv pour les cancers solides obtenu après stratification sur la classification de la précédente analyse est plus élevé. Par conséquent, l'écart entre l'ERR/Sv pour tous les cancers (à la limite de la significativité) observé dans l'étude précédente CEA-AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2007) et l'ERR/Sv non significatif observé dans notre analyse, pourrait être dû en partie à une meilleure prise en compte des facteurs de risque liés au style de vie dans notre analyse. Cependant, la relation significative observée pour les cirrhoses et psychoses alcooliques, et les relations à la limite de la significativité statistique observées pour les cancers liés au tabac et les causes externes, suggèrent qu'une confusion résiduelle sur un certains de facteurs de risque liés au style de vie pourrait subsister dans notre étude (tels que le tabac et la

consommation d'alcool). Comme il existe une association forte entre la CSP et la dose, la stratification sur la CSP aurait pu conduire à un sur-ajustement sur la dose. Toutefois, la variation de la dose reste élevée dans chaque catégorie de CSP. La CSP n'explique que 5 % de la variance de la dose (estimée par R^2 en analyse de variance). Il apparaît donc que ces deux variables, CSP et dose, fournissent bien deux informations différentes.

Cancer du poumon

Aucune tendance significative entre la mortalité par cancer du poumon et la dose de RI n'est retrouvée dans notre étude. Des tendances positives et significatives ont été mises en évidence dans plusieurs études chez les travailleurs du nucléaire (Beral et al. 1988 ; Cardis et al. 2007 ; Frome et al. 1997 ; McGeoghegan et Binks 2000b ; Richardson et Wing 1999 ; Sokolnikov et al. 2008) de même que d'autres ne retrouvent aucune association (Cardis et al. 1995 ; Laurent et al. 2010 ; Muirhead et al. 2004 ; Schubauer-Berigan et al. 2005). La Figure 48 reporte les différents ERR/Sv estimés dans notre cohorte, dans les études chez les travailleurs du nucléaire et dans la LSS.

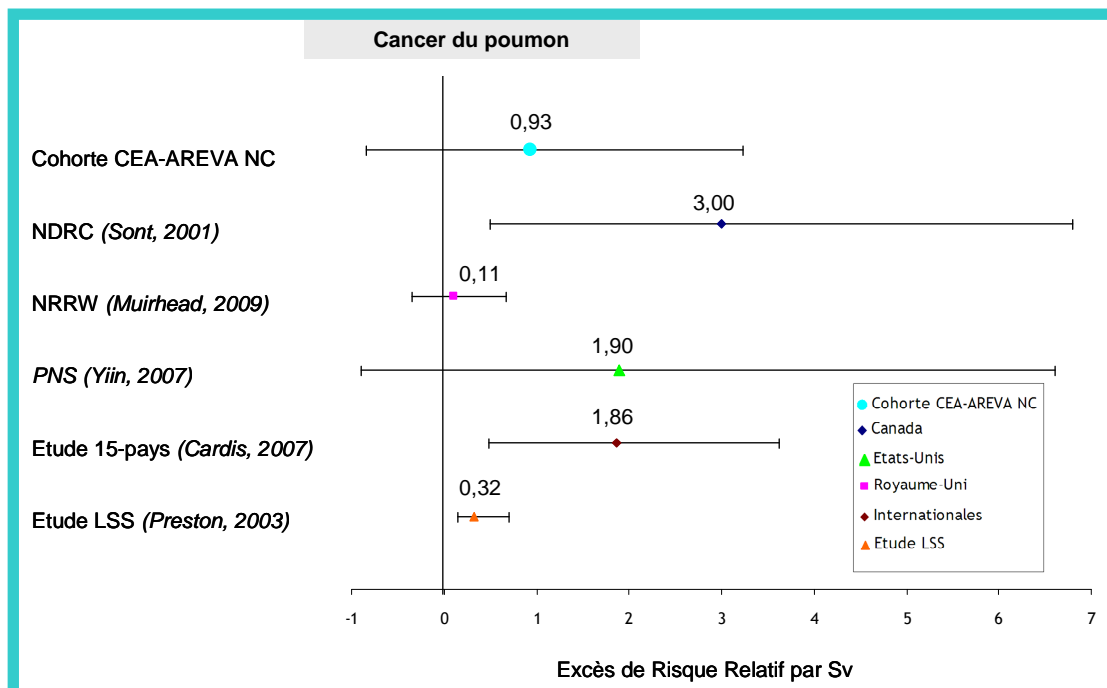


Figure 48 : Excès de Risque Relatif par Sv pour les décès par cancers du poumon estimé dans l'étude actuelle CEA-AREVA NC, les cohortes de travailleurs du nucléaire et l'étude de la Life Span Study (LSS). NDRC National Dose Registry of Canada NRRW National Registry of Radiation Workers

Bien qu'aucune association significative entre le risque de cancer du poumon et la dose n'ait été retrouvée dans notre étude, l'ERR/Sv (0,94) est plus élevé que celui estimé dans la LSS (0,32) pour les hommes âgés de 60 ans ou plus exposés à l'âge de 30 ans ou plus (BEIRVII 2007). La valeur obtenue dans notre étude est comprise entre les ERR/Sv estimés dans l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007), l'étude américaine sur les travailleurs de PNS (Yiin et al. 2007), l'étude Canadienne (Sont et al. 2001) et celui de la dernière analyse NRRW et de la LSS (BEIRVII 2007 ; Muirhead et al. 2009). La largeur de l'IC à 90 % associé à l'ERR/Sv dans notre étude reste importante par rapport à l'étude du NRRW et l'étude de la LSS, mais est proche de celle obtenue dans l'étude 15-pays. Comme dans la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire, un biais de confusion par le tabac ne peut pas être exclu dans l'analyse du risque de cancer du poumon. En effet, aucune donnée individuelle sur les habitudes tabagiques des travailleurs n'est disponible dans notre cohorte. La stratification sur la CSP semble prendre en compte une partie du biais de confusion lié au tabac dans notre étude. En effet, une relation dose-réponse significative a été retrouvée pour le risque de cancer du poumon et de cancers liés au tabac lorsque les analyses ne sont pas stratifiées sur la CSP, et n'est plus significative après stratification sur cette variable. De plus, aucune relation positive n'est observée pour la catégorie « bronchite chronique, emphysème et autres maladies chroniques pulmonaires obstructives » après stratification sur la CSP. Cependant, une confusion résiduelle sur le tabac pourrait subsister (en particulier en raison de l'association très significative retrouvée pour les cancers nasaux et oraux-pharyngés).

Cancer de la plèvre

Un excès de risque significatif de cancer de la plèvre a été observé dans notre étude par rapport à la population générale française. Des résultats similaires ont été trouvés dans la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire (Metz-Flamant et al. 2011a). En France, le mésothéliome malin de la plèvre (MMP) représente environ 80 % des cancers pleuraux chez les hommes. L'exposition à l'amiante est responsable de la plupart des

mésothéliomes (Montanaro et al. 2003 ; Rolland et al. 2010)}. L'excès de cancer de la plèvre observé dans notre cohorte n'apparaît que pour les travailleurs embauchés avant 1970, correspondant à une exposition passée à l'amiante au CEA et un délai entre l'exposition et l'apparition de la pathologie d'environ 30 à 40 ans (Baas et al. 1998). L'amiante a été largement utilisée dans le début de l'industrie du nucléaire en France, comme dans beaucoup d'autres industries (Goldberg et al. 2006 ; Rolland et al. 2010). En 1990, la France interdit l'utilisation de l'amiante qui a été remplacée dans de nombreux endroits (Montanaro et al. 2003). Plusieurs cas de mésothéliome chez les travailleurs du CEA ont fait l'objet d'une indemnisation dans le cadre de maladies professionnelles.

Dans notre cohorte, aucune association entre le cancer de la plèvre et la dose X et gamma n'a été mise en évidence. Un lien causal entre le risque de MMP et l'exposition aux RI a été suggéré dans plusieurs publications (Baas et al. 1998 ; Goodman et al. 2009 ; Weiner et Neragi-Miandoab 2009 ; Yang et al. 2008). Plusieurs études ont montré un risque accru de mésothéliome après traitement par radiothérapie pour des organes traités à proximité de cette zone (Goodman et al. 2009), impliquant des doses de RI relativement élevées, délivrées à fort débit de dose à des tissus spécifiques. La revue bibliographique menée dans le cadre de la thèse sur le risque de mésothéliome chez les travailleurs du nucléaire, montre qu'à ce stade, les études chez les travailleurs du nucléaire n'ont pas mis en évidence d'association entre le MMP et la dose de RI (Metz-Flamant et al. 2011a). Bien que les valeurs centrales des ERR/Sv estimées dans l'étude du NRRW et dans l'étude 15-pays soient élevées (Cardis et al. 2007 ; Muirhead et al. 2009), ces résultats sont associés à de fortes incertitudes statistiques et l'exposition à l'amiante est susceptible d'être un facteur de confusion important dans ces études.

Cancer de la peau

Lorsque l'on s'intéresse aux cancers de la peau, il est important de distinguer le mélanome des autres cancers, tels que les carcinomes baso-cellulaires ou spino-cellulaires. Le mélanome est un des cancers de la peau les moins fréquents, mais il est à l'origine de la

majorité des décès. Comme dans les premières analyses sur les travailleurs du CEA et d'AREVA NC (Telle-Lamberton et al. 2004 ; Telle-Lamberton et al. 2007), un excès significatif de mélanome a été observé dans cette analyse mais non associé à la dose X et gamma. Aucune variation significative du SMR pour les mélanomes n'a été observée selon le sexe, la CSP, l'entreprise, la période d'emploi et le type d'activité. Les taux de mortalité par mélanome varient selon les départements français (INCA 2008). Or, les principaux sites du CEA et d'AREVA NC sont répartis sur trois localisations en France (Figure 12). C'est pourquoi, le SMR pour les mélanomes a été estimé en prenant comme référence la population des départements voisins des sites plutôt que la population nationale. L'excès de mélanome persiste après l'application des taux départementaux. Un excès significatif de mélanome a également été retrouvé chez les travailleurs du National Dose Registry of Canada (Sont et al. 2001), de l'Institute of Physics and Power Engineering en Russie (Ivanov et al. 2001b), et du Lawrence Livermore National Laboratory aux États-Unis (Whorton et al. 2004). Dans cette dernière étude, l'excès de mélanome avait été dans un premier temps attribué à l'exposition aux RI (Austin et al. 1981), mais une étude cas-témoin conduite par la suite retrouvait que d'autres facteurs de risque, telles que l'exposition solaire et la fréquence de facteurs constitutionnels (y compris la réactivité cutanée à la lumière du soleil et le nombre de grains de beauté), pourraient expliquer la plupart des cas de mélanome (Moore et al. 1997). Selon l'UNSCEAR, la preuve que les mélanomes sont inductibles par les RI reste faible (UNSCEAR 2006). Les principaux facteurs de risque des mélanomes sont les rayons ultraviolets (UV) et les facteurs constitutionnels (Tucker 2009). Aucune donnée sur ces facteurs n'est disponible pour les travailleurs de la cohorte, et aucune exposition professionnelle spécifique n'a pu être identifiée après discussion avec les médecins du travail du CEA et d'AREVA NC. Un retour aux dossiers médicaux à partir du numéro de matricule des travailleurs décédés de mélanome a été initié dans le cadre de cette thèse. Ce travail a pu être réalisé pour les travailleurs d'AREVA NC en lien avec la médecine du travail des sites concernés (6 décès sur 39) mais

pas pour le CEA (dû à une absence d'accord de collaboration dans le cadre des études épidémiologiques). La période d'emploi des travailleurs pour lesquels les dossiers médicaux ont été consultés varie de 10 à 30 ans (sauf pour un travailleur resté seulement 2 ans). Aucune information relative à un accident du travail ou à une exposition accidentelle (exposition externe aux RI <20 mSv par an et aucune contamination interne aux RI ou à d'autres produits carcinogènes) n'était relatée dans les dossiers médicaux. Aucune information sur les antécédents familiaux de cancer n'était disponible. Dans trois dossiers sur six, des informations sur les types de mélanomes étaient disponibles. A l'heure actuelle, aucune explication particulière n'a pu être retenue pour expliquer cet excès. Des démarches ont été entreprises pour pouvoir consulter les dossiers médicaux des décès par mélanome des travailleurs du CEA et ces informations devraient pouvoir être recueillies dans un futur proche.

Aucun excès significatif de cancer de la peau autre que les mélanomes n'a été observé dans notre cohorte. Cependant, une tendance significative avec la dose X et gamma a été mise en évidence. Des excès significatifs de carcinomes baso-cellulaires ont été observés après des expositions aux RI modérées à fortes dans la LSS (Preston et al. 2007 ; Ron et al. 1998) et dans plusieurs études de patients irradiés pour raison thérapeutique (Karagas et al. 1996 ; Ron et al. 1991 ; Shore et al. 2002), en particulier pour des individus exposés à un âge jeune. Cependant, l'association observée dans la cohorte CEA-AREVA NC est basée sur un seul décès survenu dans la catégorie de dose de 100-200 mSv et pourrait être due au hasard. De plus, aucune donnée n'est disponible sur l'exposition aux UV des travailleurs. Compte tenu de la faible létalité de ces cancers, l'analyse de données d'incidence serait plus adaptée pour l'étude de ces pathologies.

Leucémies

Aucun excès de leucémie n'a été mis en évidence dans la cohorte par rapport à la population nationale. Cependant, une augmentation significative de la mortalité par leucémies, leucémies hors LLC et leucémie myéloïde avec la dose X et gamma a été

observée. La plupart des études chez les travailleurs du nucléaire ont mis en évidence une association positive entre le risque de leucémie hors LLC et la dose cumulée (Annexe B- Tableau 3 et Tableau 4) (Ahn et al. 2008 ; Ashmore et al. 1998 ; Boice et al. 2006 ; Cardis et al. 1995 ; Cardis et al. 2007 ; Carpenter et al. 1994 ; Carpenter et al. 1998 ; Frome et al. 1997 ; Gribbin et al. 1993 ; Howe et al. 2004 ; Kubale et al. 2005 ; Muirhead et al. 2009 ; Omar et al. 1999 ; Richardson et Wing 2007 ; Schubauer-Berigan et al. 2005 ; Schubauer-Berigan et al. 2007b ; Sont et al. 2001 ; Telle-Lamberton et al. 2007 ; Wilkinson et al. 2000 ; Yiin et al. 2005 ; Zablotska et al. 2004). En particulier, la dernière analyse du NRRW a retrouvé une relation dose-réponse significative (Muirhead et al. 2009), alors que dans l'étude 15-pays une association positive mais non significative était observée (Cardis et al. 2007). En France, une association significative était retrouvée dans la précédente analyse de la cohorte CEA-AREVA NC, avec un ERR/Sv très élevé de 31 (IC90% [3,9 ;112]) associé à un IC très large (Telle-Lamberton et al. 2007). Après mise à jour de la cohorte, 53 cas supplémentaires ont été observés, permettant d'améliorer de façon importante la précision des estimations de l'ERR/Sv dans cette nouvelle analyse. Aucune association n'a été observée dans l'étude des travailleurs du secteur nucléaire d'EDF (Laurent et al. 2010). Dans l'étude des entreprises prestataires du nucléaire, le risque de leucémie n'a pas pu être étudié car un seul décès par leucémie avait été enregistré dans la cohorte (Guerin et al. 2009).

La Figure 49 présente l'estimation des ERR/Sv obtenue dans la cohorte par rapport aux études de référence.

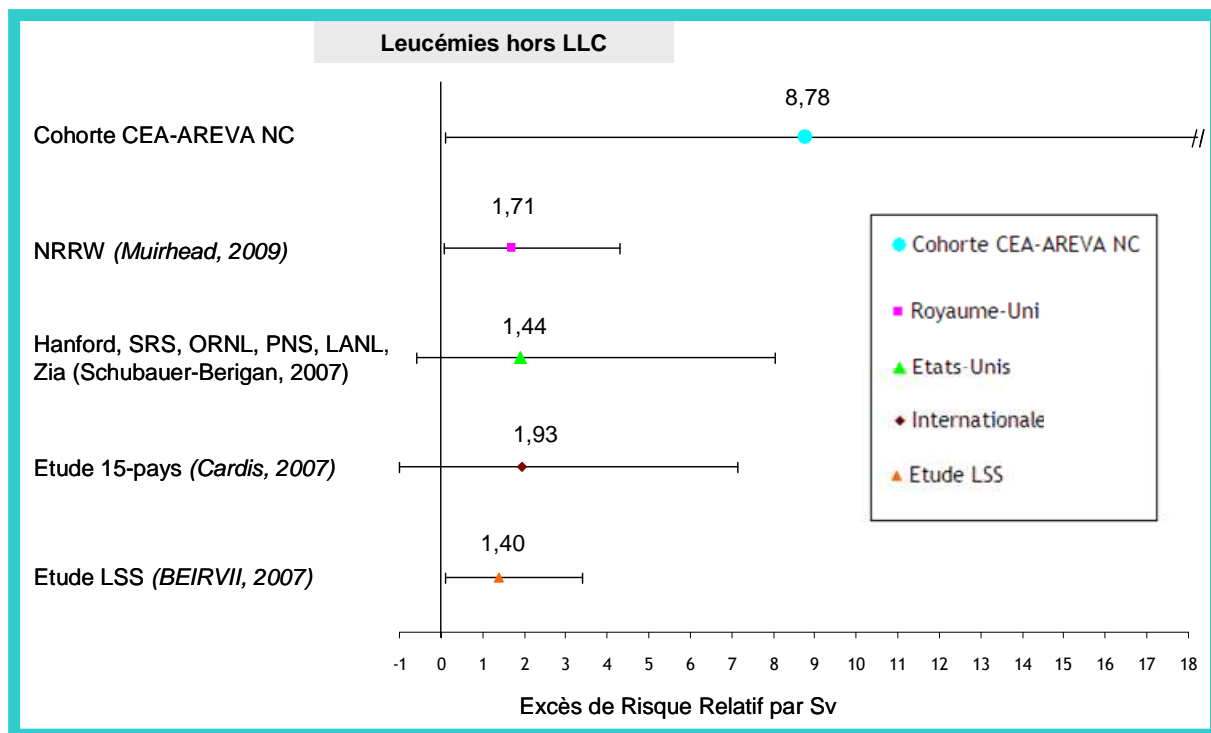


Figure 49 : Estimation des Excès de Risque Relatif par Sv par leucémies hors Leucémies Lymphoïde Chronique (LLC) dans l'étude actuelle CEA-AREVA NC, les études chez les travailleurs du nucléaire et l'étude de la LSS.

LSS Life Span Study NRRW National Radiation Dose Registry SRS Savannah River Site ORNL Oak Ridge National Laboratory PNS Porthmouth Naval Shipyard LANL Los Alamos National Laboratory

L'ERR/Sv obtenu dans notre étude est nettement plus élevé que ceux estimés dans l'étude combinée américaine (Schubauer-Berigan et al. 2007b), l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009), l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007) et l'étude de la LSS où l'ERR est calculé pour une exposition reçue à l'âge de 30 ans et plus avec un délai d'exposition de 15 ans et plus (Cardis et al. 2007). Ce résultat est aussi plus élevé que l'ERR/Sv de 1,9 estimé dans une récente méta-analyse sur le risque de leucémie après exposition chronique aux RI (Daniels et Schubauer-Berigan 2011). Des ERR/Sv élevés ont aussi été retrouvés dans d'autres études ayant un nombre de décès par leucémie limité (Ahn et al. 2008 ; Gribbin et al. 1993 ; Howe et al. 2004 ; Yiin et al. 2005 ; Zablotska et al. 2004). Les études similaires à la nôtre en termes de nombre de décès par leucémie (entre 50 et 100), retrouvent des ERR/Sv proches de celui retrouvé dans notre étude. Les ERR/Sv estimés sont les suivants : 5,4 dans l'étude du NDRC (Sont et al. 2001), 4,18 dans l'étude combinée anglaise

(Sellafeld, AEA et AWE) (Carpenter et al. 1994), 5,4 dans l'étude INEEL (Schubauer-Berigan et al. 2005) et 7,7 dans l'étude cas-témoin SRS (Richardson et Wing 2007).

Les modèles pour l'estimation de risque retenus par le BEIR VII sont, pour la plupart des cancers, basés sur une combinaison d'un modèle en ERR et un modèle en EAR, avec généralement un poids plus important donné pour la composante en ERR (BEIRVII 2007). Pour le risque de leucémie, le BEIR VII conseille de prendre un modèle de risque basé uniquement sur un modèle en EAR. En effet, dans l'étude de la LSS, le risque de leucémie associé aux RI n'est pas proportionnel au taux de base, justifiant l'utilisation d'un modèle additif. L'EAR/Sv obtenu dans notre étude est de 4,13 décès pour 10^4 personnes-années (IC90% [0,05 ; 9,92]), plus élevé que l'EAR de $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$ estimé de l'étude dans la LSS (BEIRVII 2007).

La stratification ou non des analyses sur la CSP a moins d'impact sur le risque de leucémie que pour les cancers solides. Ceci pourrait refléter une influence moins importante de la consommation tabagique sur ce type de pathologie. Un facteur de risque de leucémie non pris en compte dans les analyses est l'exposition potentielle des travailleurs au benzène, que ce soit dans les sites de recherches (Telle-Lamberton et al. 2005) ou à certaines étapes du cycle du combustible (Guseva Canu et al. 2008). L'impact de ce facteur de risque n'a pas pu être évalué dans la cohorte en l'absence de mesure de l'exposition. Dans l'étude combinée américaine, une légère diminution de l'ERR/Sv est observé après ajustement sur l'exposition au benzène (Schubauer-Berigan et al. 2007b). En France, le développement de matrices emploi exposition est en cours sur les différents sites du cycle du combustible pour les sites d'AREVA NC (Guseva Canu et al. 2008). Ces matrices pourraient permettre d'étudier la corrélation entre l'exposition au benzène et la dose X et gamma reçue par les travailleurs afin d'évaluer, au moins sur une partie des individus de la cohorte, une possible confusion de la relation dose-réponse par l'exposition au benzène.

Graphiquement les modèles linéaire-quadratique et quadratique semblent mieux ajuster aux données pour les leucémies hors LLC. La comparaison des modèles suggère une

meilleure adéquation du modèle linéaire quadratique par rapport au modèle linéaire simple, mais le résultat du test de rapport de vraisemblance n'est pas significatif. La forme de la relation dose-réponse n'a que très peu été étudiée dans les études chez les travailleurs du nucléaire. En revanche, elle a été décrite en détail dans l'étude de la LSS, notamment par type de leucémie (Richardson et al. 2009). Le résultat obtenu dans la cohorte CEA-AREVA NC sur les leucémies hors LLC est concordant avec ce qui est retrouvé dans la LSS pour toutes les leucémies globalement, avec une meilleure adéquation du modèle linéaire quadratique (Richardson et al. 2009).

Les résultats de l'analyse des facteurs modifiant la relation dose-réponse présentés dans la thèse sont préliminaires et d'autres analyses sont actuellement en cours pour l'article. En particulier, seules les variations de l'ERR/Sv sont présentées. L'analyse des variations de l'EAR est importante car elle permet d'étudier les variations du risque associé à la dose sans qu'elles ne dépendent du risque de base. Néanmoins, un problème de stabilité des résultats sera à envisager en raison des faibles effectifs et du nombre de paramètre à estimer dans les analyses.

Les résultats ne montrent pas d'effet significatif de l'âge à l'exposition et du temps depuis l'exposition. Cependant, une diminution de l'ERR/Sv avec l'augmentation du temps depuis la première exposition a été observée pour les leucémies hors LLC. L'ERR/Sv pour la fenêtre d'exposition 2 à 14 ans après l'exposition est plus élevé que celui pour la fenêtre supérieure à 15 ans. Les fenêtres d'exposition sont similaires selon l'âge à l'exposition. Cependant, une augmentation non significative de l'ERR/Sv en fonction de l'âge à l'exposition est observée. Les facteurs modifiant la relation n'ont que très peu été considérés dans les études chez les travailleurs du nucléaire. Les résultats retrouvés dans notre étude pour le temps depuis l'exposition sont cohérents avec ceux de la dernière analyse du NRRW, de l'étude des travailleurs de SRS et de la LSS qui retrouvent une diminution de l'ERR/Sv en fonction du temps depuis l'exposition (Muirhead et al. 2009 ; Richardson et al. 2009 ; Richardson et Wing 2007). La tendance observée en fonction de

l'âge à l'exposition diffère de ce qui est observé dans les autres études. Une diminution des ERR/Sv en fonction de l'âge à l'exposition est observée dans l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009 ; Richardson et Wing 2007) et aucun effet de l'âge à l'exposition après 30 ans n'est retrouvé dans la LSS (Richardson et Wing 2007). Les estimations sont associées à des incertitudes statistiques très larges et ne permettent pas de conclure quand à l'augmentation ou la diminution des ERR pour ces facteurs.

Le débit d'exposition est un sujet important en radioprotection, en particulier pour comparer les effets des expositions reçues à haut débit ou faible débit. L'étude de la LSS à elle seule ne permet pas de répondre à cette question. Une augmentation significative de l'ERR/Sv en fonction du débit depuis l'exposition est observée dans la cohorte, avec des ERR/Sv positifs seulement pour les fenêtres d'exposition à des débits supérieurs à 10 mSv/an. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence au vu des incertitudes associées aux ERR/Sv pour les différentes fenêtres d'exposition qui restent importantes et au calcul du débit moyen qui n'est qu'une approximation du débit d'exposition réel. Les débits d'exposition n'ont que très peu été considérés dans les études chez les travailleurs du nucléaire, des analyses complémentaires sont donc nécessaires en particulier dans le cadre d'analyse conjointe.

Aucune association avec la dose n'a été mise évidence pour les LLC dans notre étude comme dans la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire. Des ERR/Sv négatifs ont été retrouvés dans l'étude combinée américaine (Schubauer-Berigan et al. 2007a), l'étude du NRRW (Muirhead et al. 2009) et l'étude 15-pays (Cardis et al. 2007). Cependant, la plupart des études disposaient d'un nombre limité de cas de LLC, comme dans notre étude où seulement 16 décès sont observés. De plus, le délai d'induction pourrait être plus élevé pour les LLC que pour les autres types de leucémies (Schubauer-Berigan et al. 2007a). Dans notre étude, aucune association n'est observée, même avec un temps de latence de 10 ans. Le lien causal entre l'exposition aux RI et les LLC n'a pas pu être encore

démonstré (UNSCEAR 2006), cependant au vu des résultats de certaines études, il est encore actuellement discuté (Silver et al. 2007).

Pathologies cardiovasculaires

Aucune association entre la mortalité cardiovasculaire et la dose X et gamma n'a été observée dans notre étude. Plusieurs cohortes de travailleurs du nucléaire ont retrouvé une association significative avec la dose (Boice et al. 2006 ; Cardis et al. 1995 ; Howe et al. 2004 ; Matanoski et al. 2008 ; McGeoghegan et al. 2008 ; Muirhead et al. 2009 ; Zielinski et al. 2009).

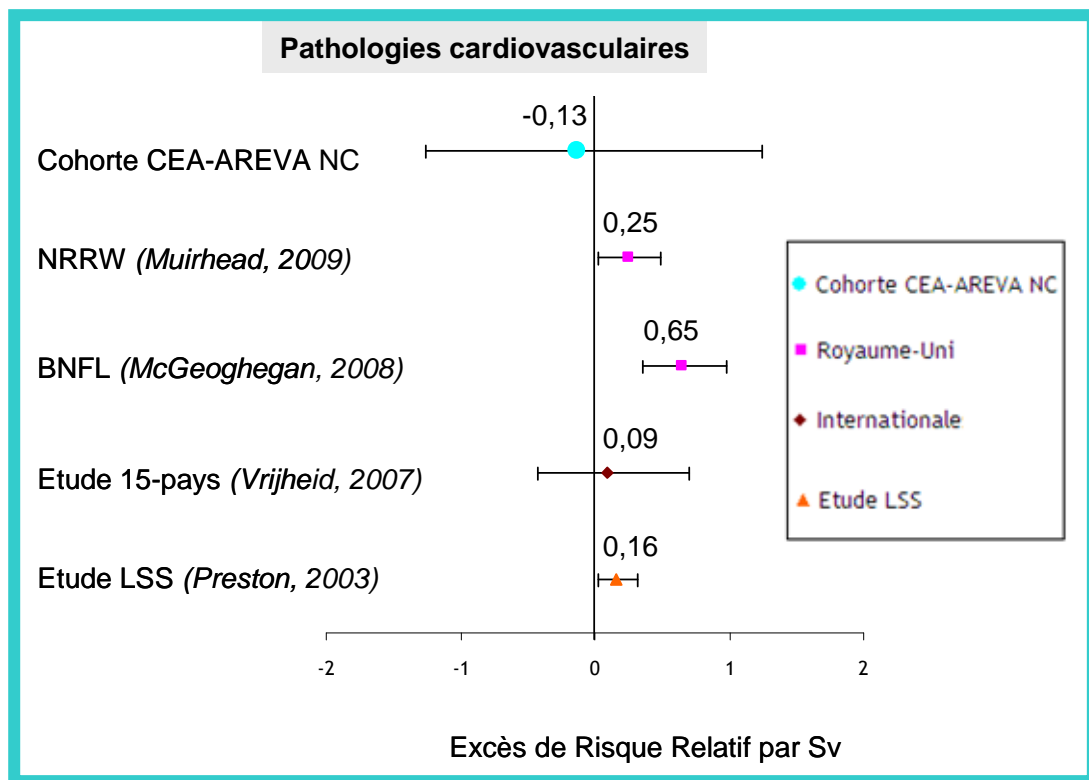


Figure 50 : Estimation des Excès de Risques Relatif par Sv pour les pathologies cardiovasculaires dans l'étude actuelle CEA-AREVA NC, les études chez les travailleurs du nucléaire sélectionnées et l'étude de la LSS.

LSS Life Span Study NRRW National Registry of Radiation Workers BNFL British Nuclear Fuel Cycle

La valeur centrale de l'ERR/Sv retrouvée dans notre étude est inférieure à ce qui est observé dans les autres études chez les travailleurs du nucléaire et à l'ERR/Sv dans la LSS calculé chez les hommes exposés entre 20 et 60 ans (Vrijheid et al. 2007a) (Figure 50). Un risque relatif supérieur a un a été observé dans la cohorte française des travailleurs d'EDF (Laurent et al. 2010). Cependant, l'analyse du risque de pathologie cardiovasculaire dans

les études chez les travailleurs du nucléaire est actuellement difficile car les facteurs de risque cardiovasculaires connus, tels que la consommation de tabac, d'alcool, l'hypertension ou l'indice de masse corporelle, sont rarement pris en compte dans les analyses. Une approche cas-témoin nichée dans les cohortes de travailleurs permettrait de reconstituer ces informations qui sont disponibles en général dans les dossiers médicaux des travailleurs et de les prendre en compte dans l'analyse de la relation dose-réponse.

IV.5. Apport en santé au travail et en radioprotection

Ce travail de thèse s'intègre dans les problématiques de la santé au travail et de l'expertise en radioprotection. Le suivi épidémiologique des travailleurs, à la fois pendant la période d'activité professionnelle mais aussi post-professionnelle, permet de réaliser des bilans de mortalité réguliers de ces travailleurs. L'identification de risques particuliers dans cette population permettrait si nécessaire de mettre en place des mesures de prévention.

Dans la cohorte, des excès significatifs de cancer de la plèvre et de mélanome ont été observés. L'excès de cancer de la plèvre est principalement lié à l'exposition passée des travailleurs à l'amiante. L'étude de la persistance ou non de cet excès dans le temps permettra dévaluer l'efficacité des mesures prises en France dans les années 90 pour remplacer ces minéraux. Concernant l'excès de mélanome, des investigations complémentaires sont actuellement en cours pour en déterminer les causes. Il semble cependant que cet excès ne soit pas lié à une exposition professionnelle particulière. Des campagnes de prévention dans le cadre de la médecine du travail pourraient donc être initiées afin de sensibiliser d'avantage les travailleurs au risque de l'exposition aux rayons UV - principal facteur de risque connu du mélanome- afin d'en diminuer le risque dans cette population.

Même si la mortalité des travailleurs est globalement inférieure à celle de la population française, l'analyse de la relation dose-réponse dans la cohorte présente un intérêt dans le contexte de la définition des affections provoquées par les RI dans le cadre professionnel.

Les résultats de notre étude en faveur d'un lien entre l'exposition chronique aux RI et le risque de leucémie vont dans le sens des recommandations actuelles préconisant une indemnisation des leucémies survenant après une exposition professionnelle aux RI. L'amélioration des estimations du risque associé à l'exposition chronique aux RI pour tous les cancers solides et pour différents types de cancers peut apporter des éléments de réflexion sur les recommandations actuelles.

L'estimation des risques associés à l'exposition aux faibles doses chroniques est un thème de recherche majeur en radioprotection. Les résultats peuvent être comparés à ceux obtenus dans les études sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki afin d'apporter un support ou non aux hypothèses sous-jacentes du système actuel de radioprotection. Notamment, des discussions sont en cours sur la valeur du coefficient de réduction d'efficacité de dose (DDREF). La valeur est actuellement fixée à deux par la CIPR, supposant un risque de cancer solide deux fois moins élevé pour une même dose reçue de façon chronique par rapport à une dose unique mais un abaissement à un et demi a été proposé par le BEIR (BEIRVII 2007). L'estimation de risque pour la mortalité par cancer solide obtenue dans cette étude est compatible à la fois avec une valeur du DDREF de une ou de deux. Ces résultats montrent la nécessité de conduire des études conjointes afin de préciser les estimations de risques en support à la radioprotection des travailleurs.

Conclusion générale et perspectives

Cette thèse a permis de faire le bilan des risques associés à des expositions externes chroniques aux RI chez les travailleurs du secteur du nucléaire. L'analyse bibliographique des données épidémiologiques a permis d'identifier les cohortes les plus informatives, de présenter les principaux résultats issus de ces études et de souligner la complexité de l'estimation des expositions aux RI.

La mise à jour de la base de données des travailleurs du nucléaire du groupe CEA-AREVA NC a été finalisée dans le cadre de la thèse, permettant notamment d'enrichir les informations contenues dans la base. Cette mise à jour a permis l'augmentation de la taille de la cohorte d'environ 20 % et la prolongation du suivi de 10 années. La cohorte CEA-AREVA NC est actuellement composée de plus de 36 000 travailleurs, d'âge moyen à la fin du suivi d'environ 60 ans, suivis sur presque trente ans et ayant cumulé en moyenne une dose de 12 mSv durant leur carrière professionnelle. Elle est actuellement la cohorte la plus informative sur les risques à long terme des travailleurs exposés à de faibles débits de dose en France et a acquis une visibilité internationale.

Notre travail contribue à l'évaluation des risques associés à des expositions chroniques externes au RI. Les résultats obtenus pour les cancers solides, même si non significatifs, suggèrent l'existence d'un lien avec la dose cumulée et sont cohérents avec ce qui est retrouvé dans les autres cohortes de travailleurs du nucléaire. L'intervalle de confiance de l'ERR/Sv est compatible avec un ERR/Sv identique ou inférieur de moitié à celui de la LSS. Notre étude suggère l'existence d'un risque de leucémie associé à l'exposition chronique externe. L'analyse des facteurs modifiants de la relation dose-réponse montre un risque relatif de leucémie plus élevé dans les 15 ans après l'exposition, cohérent avec les observations faites à de forts débits d'exposition. Nos résultats suggèrent aussi un risque de leucémie plus élevé pour des débits de dose supérieurs à 10 mSv/an. Ce résultat nécessite cependant des investigations complémentaires. Les résultats ne confirment pas

l'association entre la dose et le risque de pathologie cardiovasculaire retrouvée dans plusieurs cohortes de travailleurs du nucléaire.

Cette thèse a mis en évidence la nécessité de travailler sur les incertitudes liées aux doses des travailleurs. En particulier, l'impact des doses sous le seuil de détection des dosimètres sur l'estimation du risque doit être investigué. De plus, l'acquisition de données complémentaires sur le risque de contamination interne de certains travailleurs de la cohorte (uranium, plutonium, tritium) permettra d'améliorer l'identification de ces travailleurs et prendre en compte ces informations dans les analyses de la relation dose-réponse.

La précision statistique des estimations issues de cette analyse s'est nettement améliorée par rapport à l'analyse précédente mais est encore insuffisante. Il est donc nécessaire de développer des études conjointes au niveau national et international. En France, la cohorte des travailleurs d'EDF, gérée par le laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN, a un protocole d'étude commun à celui de la cohorte CEA-AREVA NC. Elle est composée de plus de 30 000 travailleurs, suivis en moyenne sur 16 ans. L'âge moyen des travailleurs à la fin du suivi est de 45,5 ans et la moyenne de dose cumulée de 17,1 mSv. La mise en place d'une base de données conjointe à ces études de plus de 70 000 travailleurs du nucléaire est actuellement en cours et les premières analyses sont prévues prochainement.

Il est nécessaire d'envisager d'élargir la nouvelle cohorte conjointe française à des travailleurs d'autres entreprises. Notamment, la possibilité d'inclure les travailleurs d'AREVA NP dans la cohorte, intervenant sur les centrales nucléaires d'EDF et principalement à risque d'exposition externe chronique, est actuellement en cours d'évaluation. De plus, les travaux de maintenance sont actuellement principalement effectués par des travailleurs des filiales ou des entreprises prestataires du secteur nucléaire. La problématique actuelle est liée à la difficulté de disposer d'un suivi épidémiologique de qualité pour ces travailleurs, notamment dans le passé (Guerin et al.

2009). Des investigations doivent être menées afin d'identifier les entreprises les plus pertinentes à inclure dans l'analyse des effets des expositions chroniques externes.

La précision statistique des estimations obtenues dans notre étude et de celle obtenue dans certaines cohortes récemment mises à jour (Muirhead et al. 2009) montre qu'une future étude conjointe internationale regroupant notamment les cohortes françaises, anglaises et américaines permettrait d'obtenir une cohorte plus importante que la cohorte de l'étude 15-pays, regroupant plus de 350 000 travailleurs avec environ 40 000 décès par cancer. Cette cohorte aurait une meilleure capacité à quantifier les risques à faibles doses et faibles débits et permettrait d'obtenir une plus grande précision dans l'analyse des facteurs modifiant la relation dose-réponse, afin de valider les hypothèses actuelles du système de radioprotection.

Bibliographie

- Acquavella, J. F., L. D. Wiggs, R. J. Waxweiler, D. G. Macdonell, G. L. Tietjen et G. S. Wilkinson. "Mortality among workers at the Pantex weapons facility." Health Phys **48**(6): 735-46 (1985).
- Ahn, Y. S., R. M. Park et D. H. Koh. "Cancer Admission and Mortality in Workers Exposed to Ionizing Radiation in Korea." J Occup Environ Med **50**(7): 791-803 (2008).
- Aoyama, T. "Radiation risk of Japanese and Chinese low dose-repeatedly irradiated population." J Uoeh **11 Suppl**: 432-42 (1989).
- Arenas, M., F. Gil, M. Gironella, V. Hernandez, S. Jorcano, A. Biete, J. M. Pique et J. Panes. "Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice." Int J Radiat Oncol Biol Phys **66**(2): 560-7 (2006).
- Ashmore, J. P., D. Krewski, J. M. Zielinski, H. Jiang, R. Semenciw et P. R. Band. "First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada." Am J Epidemiol **148**(6): 564-74 (1998).
- Atkinson, W. D., D. V. Law, K. J. Bromley et H. M. Inskip. "Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97." Occup Environ Med **61**(7): 577-85 (2004).
- Austin, D. F., P. J. Reynolds, M. A. Snyder, M. W. Biggs et H. A. Stubbs. "Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory." Lancet **2**(8249): 712-6 (1981).
- Auvinen, A., E. Pukkala, H. Hyvonen, M. Hakama et T. Rytomaa. "Cancer incidence among Finnish nuclear reactor workers." J Occup Environ Med **44**(7): 634-8 (2002).
- Azizova, T. V., C. R. Muirhead, M. B. Druzhinina, E. S. Grigoryeva, E. V. Vlasenko, M. V. Sumina, J. A. O'Hagan, W. Zhang, R. G. Haylock et N. Hunter. "Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958." Radiat Res **174**(2): 155-68 (2010a).
- Azizova, T. V., C. R. Muirhead, M. B. Druzhinina, E. S. Grigoryeva, E. V. Vlasenko, M. V. Sumina, J. A. O'Hagan, W. Zhang, R. G. Haylock et N. Hunter. "Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948-1958." Radiat Res **174**(6): 851-64 (2010b).
- Baas, P., H. Schouwink et F. A. Zoetmulder. "Malignant pleural mesothelioma." Ann Oncol **9**(2): 139-49 (1998).
- Baillargeon, J. "Characteristics of the healthy worker effect." Occup Med **16**(2): 359-66 (2001).
- Bauer, S., B. I. Gusev, L. M. Pivina, K. N. Apsalikov et B. Grosche. "Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999." Radiat Res **164**(4 Pt 1): 409-19 (2005).
- Baysson, H., D. Laurier, M. Tirmarche, M. Valenty et J. M. Giraud. "Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards." Occup Environ Med **57**(3): 188-94 (2000).
- BEIRVII National Research Council Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. The National Academies Press. Washington, DC.(2007).
- Belot, A., P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglu, E. Benhamou, P. Delafosse, A. V. Guizard, F. Molinie, A. Danzon, S. Bara, et al. "Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005." Rev Epidemiol Sante Publique **56**(3): 159-75 (2008).
- Beral, V., P. Fraser, L. Carpenter, M. Booth, A. Brown et G. Rose. "Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82." Bmj **297**(6651): 757-70 (1988).

- Berhane, K., M. Hauptmann et B. Langholz. "Using tensor product splines in modeling exposure-time-response relationships: application to the Colorado Plateau Uranium Miners cohort." *Stat Med* **27**(26): 5484-96 (2008).
- Berrington, A., S. C. Darby, H. A. Weiss et R. Doll. "100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997." *Br J Radiol* **74**(882): 507-19 (2001).
- Blettner, M., H. Zeeb, A. Auvinen, T. J. Ballard, M. Caldora, H. Eliasch, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, G. P. Hammer, et al. "Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe." *Int J Cancer* **106**(6): 946-52 (2003).
- Boice, J. D., S. S. Cohen, M. T. Mumma, E. Dupree Ellis, K. F. Eckerman, R. W. Leggett, B. B. Boecker, A. B. Brill et B. E. Henderson. "Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999." *Radiat Res* **166**(1 Pt 1): 98-115 (2006).
- Bottellier-Depois, J.-F., I. Clairand, L. Donadille et A. Rannou. "Dosimétrie individuelle pour l'irradiation externe : évolution des pratiques et des techniques." *Radioprotection* **42**(4): 477-87 (2007).
- Bouyer, J., D. Hemon, S. Cordier, F. Derriennic, I. Stücker, B. Stengel et J. Clavel. *Epidémiologie: principes et méthodes quantitatives*. Nancy, *Inserm* (2004).
- Brenner, D. J., R. Doll, D. T. Goodhead, E. J. Hall, C. E. Land, J. B. Little, J. H. Lubin, D. L. Preston, R. J. Preston, J. S. Puskin, et al. "Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know." *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**(24): 13761-6 (2003).
- Breslow, N. E. et N. E. Day. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies*. Lyon, *International Agency for Research on Cancer* (1987).
- Brown, S. C., M. F. Schonbeck, D. McClure, A. E. Baron, W. C. Navidi, T. Byers et A. J. Ruttenber. "Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study." *Am J Epidemiol* **160**(2): 163-72 (2004).
- Canu, I. G., S. Jacob, E. Cardis, P. Wild, S. Caer-Lorho, B. Auriol, D. Laurier et M. Tirmarche. "Reprocessed uranium exposure and lung cancer risk." *Health Phys* **99**(3): 308-13 (2010).
- Cardis, E., E. S. Gilbert, L. Carpenter, G. Howe, I. Kato, B. K. Armstrong, V. Beral, G. Cowper, A. Douglas, J. Fix, et al. "Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries." *Radiat Res* **142**(2): 117-32 (1995).
- Cardis, E., G. Howe, E. Ron, V. Bebesko, T. Bogdanova, A. Bouville, Z. Carr, V. Chumak, S. Davis, Y. Demidchik, et al. "Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on." *J Radiol Prot* **26**(2): 127-40 (2006).
- Cardis, E., M. Vrijheid, M. Blettner, E. Gilbert, M. Hakama, C. Hill, G. Howe, J. Kaldor, C. R. Muirhead, M. Schubauer-Berigan, et al. "The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks." *Radiat Res* **167**(4): 396-416 (2007).
- Carpenter, L., C. Higgins, A. Douglas, P. Fraser, V. Beral et P. Smith. "Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988." *Radiat Res* **138**(2): 224-38 (1994).
- Carpenter, L. M., C. D. Higgins, A. J. Douglas, N. E. Maconochie, R. Z. Omar, P. Fraser, V. Beral et P. G. Smith. "Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces." *Br J Cancer* **78**(9): 1224-32 (1998).
- Carpenter, L. M., A. J. Swerdlow et N. T. Fear. "Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants." *Occup Environ Med* **54**(6): 388-95 (1997).

- Carr, Z. A., R. A. Kleinerman, M. Stovall, R. M. Weinstock, M. L. Griem et C. E. Land. "Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer." Radiat Res **157**(6): 668-77 (2002).
- Colonna, M., P. Grosclaude, J. Faivre, A. Revzani, P. Arveux, G. Chaplain, B. Tretarre, G. Launoy, J. M. Leseq'h, N. Raverdy, et al. "Cancer registry data based estimation of regional cancer incidence: application to breast and colorectal cancer in French administrative regions." J Epidemiol Community Health **53**(9): 558-64 (1999).
- Contal, C. et A. Mallet. "Mise a l'épreuve pratique du modele de Cox." Rev Epidemiol Sante Publique **48**(5): 490-501 (2000).
- Cox, D. R. "Regression Models and Life-Tables." J R Stat Soc B **34**: 187-200 (1972).
- Daniels, R. D. et M. K. Schubauer-Berigan. "A meta-analysis of leukaemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation." Occup Environ Med (2011).
- Daniels, R. D., T. D. Taulbee et P. Chen. "Radiation exposure assessment for portsmouth naval shipyard health studies." Radiat Prot Dosimetry **111**(2): 139-50 (2004).
- Darby, S., D. Hill, A. Auvinen, J. M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, H. Deo, R. Falk, F. Forastiere, M. Hakama, et al. "Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies." Bmj **330**(7485): 223 (2005).
- Darby, S., P. McGale, R. Peto, F. Granath, P. Hall et A. Ekbom. "Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women." Bmj **326**(7383): 256-7 (2003).
- Darby, S. C., D. J. Cutter, M. Boerma, L. S. Constine, L. F. Fajardo, K. Kodama, K. Mabuchi, L. B. Marks, F. A. Mettler, L. J. Pierce, et al. "Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3): 656-65 (2010).
- De Angelis, G., M. Caldora, M. Santaquilani, R. Scipione et A. Verdecchia. "Health risks from radiation exposure for civilian aviation flight personnel: a study of Italian airline crew members." Radiat Res **156**(5 Pt 2): 689-94 (2001).
- Dupree-Ellis, E., J. Watkins, J. N. Ingle et J. Phillips. "External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers." Am J Epidemiol **152**(1): 91-5 (2000).
- Dupree, E. A., D. L. Cragle, R. W. McLain, D. J. Crawford-Brown et M. J. Teta. "Mortality among workers at a uranium processing facility, the Linde Air Products Company Ceramics Plant, 1943-1949." Scand J Work Environ Health **13**(2): 100-7 (1987).
- Engels, H., G. M. Swaen, J. Slangen, L. van Amersvoort, L. Holmstock, E. Van Mieghem, I. Van Regenmortel et A. Wambersie. "Radiation Exposure And Cause Specific Mortality Among Nuclear Workers In Belgium (1969-1994)." Radiat Prot Dosimetry **117**(4): 373-81 (2005).
- Evrard, A. S., D. Hemon, S. Billon, D. Laurier, E. Jouglu, M. Tirmarche et J. Clavel. "Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation." Health Phys **90**(6): 569-79 (2006).
- Frome, E. L., D. L. Cragle, J. P. Watkins, S. Wing, C. M. Shy, W. G. Tankersley et C. M. West. "A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee." Radiat Res **148**(1): 64-80 (1997).
- Gilbert, E. S. "An evaluation of several methods for assessing the effects of occupational exposure to radiation." Biometrics **39**(1): 161-71 (1983).
- Gilbert, E. S. "Issues in analysing the effects of occupational exposure to low levels of radiation." Stat Med **8**(2): 173-87 (1989).
- Gilbert, E. S. "Ionising radiation and cancer risks: what have we learned from epidemiology?" Int J Radiat Biol **85**(6): 467-82 (2009).
- Gilbert, E. S., D. L. Cragle et L. D. Wiggs. "Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant." Radiat Res **136**(3): 408-21 (1993a).

- Gilbert, E. S., N. A. Koshurnikova, M. E. Sokolnikov, N. S. Shilnikova, D. L. Preston, E. Ron, P. V. Okatenko, V. F. Khokhryakov, E. K. Vasilenko, S. Miller, et al. "Lung cancer in Mayak workers." Radiat Res **162**(5): 505-16 (2004).
- Gilbert, E. S., E. Omohundro, J. A. Buchanan et N. A. Holter. "Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1986." Health Phys **64**(6): 577-90 (1993b).
- Goldberg, M., E. Imbernon, P. Rolland, A. Gilg Soit Ilg, M. Saves, A. de Quillacq, C. Frenay, S. Chamming's, P. Arveux, C. Boutin, et al. "The French National Mesothelioma Surveillance Program." Occup Environ Med **63**(6): 390-5 (2006).
- Goodhead, D. T. "Understanding and characterisation of the risks to human health from exposure to low levels of radiation." Radiat Prot Dosimetry **137**(1-2): 109-17 (2009).
- Goodman, J. E., M. A. Nascarella et P. A. Valberg. "Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma." Cancer Causes Control **20**(8): 1237-54 (2009).
- Gribbin, M. A., J. L. Weeks et G. R. Howe. "Cancer mortality (1956-1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation." Radiat Res **133**(3): 375-80 (1993).
- Guerin, S., G. Richard, A. Biau, S. Lebre, D. Crescini, N. Haddy, L. Guldner, C. Paoletti, C. Hill et F. de Vathaire. "Cancer mortality among French nuclear contract workers." Am J Ind Med **52**(12): 916-925 (2009).
- Gulis, G. "Cancer occurrence among radiation workers at Jaslovske Bohunice nuclear power plant." Cent Eur J Public Health **11**(2): 91-7 (2003).
- Guseva Canu, I., E. Cardis, C. Metz-Flamant, S. Caer-Lorho, B. Auriol, P. Wild, D. Laurier et M. Tirmarche. "French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up." Int Arch Occup Environ Health **83**(3): 301-8 (2010).
- Guseva Canu, I., G. Molina, M. Goldberg, P. Collomb, J. C. David, P. Perez, F. Paquet et M. Tirmarche. "[Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry]." Rev Epidemiol Sante Publique **56**(1): 21-9 (2008).
- Habib, R. R., S. M. Abdallah, M. Law et J. Kaldor. "Mortality rates among nuclear industry workers at Lucas Heights Science and Technology Centre." Aust N Z J Public Health **29**(3): 229-37 (2005).
- Habib, R. R., S. M. Abdallah, M. Law et J. Kaldor. "Cancer incidence among Australian nuclear industry workers." J Occup Health **48**(5): 358-65 (2006).
- Haldorsen, T., J. B. Reitan et U. Tveten. "Aircraft accidents and other causes of death among Norwegian commercial pilots." Aviat Space Environ Med **73**(6): 587-92 (2002).
- Hammer, G. P., M. Blettner et H. Zeeb. "Epidemiological studies of cancer in aircrew." Radiat Prot Dosimetry **136**(4): 232-9 (2009).
- Hammer, G. P., F. Fehringer, G. Seitz, H. Zeeb, M. Dulon, I. Langner et M. Blettner. "Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers." Radiat Environ Biophys **47**(1): 95-9 (2008).
- Hansson, G. K. "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." N Engl J Med **352**(16): 1685-95 (2005).
- Hauptmann, M., K. Berhane, B. Langholz et J. Lubin. "Using splines to analyse latency in the Colorado Plateau uranium miners cohort." J Epidemiol Biostat **6**(6): 417-24 (2001).
- Hauptmann, M., A. K. Mohan, M. M. Doody, M. S. Linet et K. Mabuchi. "Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States." Am J Epidemiol **157**(3): 239-48 (2003).
- Hildebrandt, G., M. P. Seed, C. N. Freemantle, C. A. Alam, P. R. Colville-Nash et K. R. Trott. "Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy." Int J Radiat Biol **74**(3): 367-78 (1998).

- Howe, G. R., L. B. Zablotska, J. J. Fix, J. Egel et J. Buchanan. "Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation." *Radiat Res* **162**(5): 517-26 (2004).
- Huddart, R. A., A. Norman, M. Shahidi, A. Horwich, D. Coward, J. Nicholls et D. P. Dearnaley. "Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer." *J Clin Oncol* **21**(8): 1513-23 (2003).
- IARC. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Vol 83. Lyon, France (2004).
- INCA - Institut National du Cancer. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (Évolution 1970 - 2004). . *Collection Rapports & Synthèses*(2008).
- IRSN Institut de radioprotection et Sureté Nucléaire. Rayonnement ionisant et santé. *Collection "Livrets des professionnels"*(2004).
- IRSN Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire. La radioprotection des travailleurs: Bilan 2008 de la surveillance des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants en France. Rapport DRPH/2009-16. [http://siseri.irsn.fr/index.php?page=bilans/bilanexpo\(2009\)](http://siseri.irsn.fr/index.php?page=bilans/bilanexpo(2009)).
- Ivanov, V. K. "Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia." *Health Phys* **93**(5): 470-9 (2007).
- Ivanov, V. K., A. I. Gorski, M. A. Maksioutov, A. F. Tsyb et G. N. Souchkevitch. "Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis)." *Health Phys* **81**(5): 514-21 (2001a).
- Ivanov, V. K., A. I. Gorski, A. F. Tsyb, S. I. Ivanov, R. N. Naumenko et L. V. Ivanova. "Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks." *Radiat Environ Biophys* **43**(1): 35-42 (2004).
- Ivanov, V. K., A. F. Tsyb, A. I. Gorskii, M. A. Maksiutov, S. Chekin, A. V. Petrov, K. A. Tumanov et V. V. Kashcheev. "[Cancer morbidity and mortality among the liquidators of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks]. Article en russe." *Radiats Biol Radioecol* **46**(2): 159-66 (2006).
- Ivanov, V. K., A. F. Tsyb, A. V. Petrov, M. A. Maksioutov, T. P. Shilyaeva et E. V. Kochergina. "Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Absence of dependence of radiation risks on external radiation dose." *Radiat Environ Biophys* **41**(3): 195-8 (2002).
- Ivanov, V. K., A. F. Tsyb, E. M. Rastopchin, A. I. Gorsky, M. A. Maksyutov, V. I. Vayzer, Y. V. Suspitsin et Y. V. Fedorov. "Cancer incidence among nuclear workers in Russia based on data from the Institute of Physics and Power Engineering: a preliminary analysis." *Radiat Res* **155**(6): 801-8 (2001b).
- Iwasaki, T., M. Murata, S. Ohshima, T. Miyake, S. Kudo, Y. Inoue, M. Narita, T. Yoshimura, S. Akiba, T. Tango, et al. "Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997." *Radiat Res* **159**(2): 228-38 (2003).
- Jablon, S. et J. D. Boice, Jr. "Mortality among workers at a nuclear power plant in the United States." *Cancer Causes Control* **4**(5): 427-30 (1993).
- Jacob, P., W. Ruhm, L. Walsh, M. Blettner, G. Hammer et H. Zeeb. "Is cancer risk of radiation workers larger than expected?" *Occup Environ Med* **66**(12): 789-96 (2009).
- Jeong, M., Y. W. Jin, K. H. Yang, Y. O. Ahn et C. Y. Cha. "Radiation exposure and cancer incidence in a cohort of nuclear power industry workers in the Republic of Korea, 1992-2005." *Radiat Environ Biophys* **49**(1): 47-55 (2010).
- Karagas, M. R., J. A. McDonald, E. R. Greenberg, T. A. Stukel, J. E. Weiss, J. A. Baron et M. M. Stevens. "Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group." *J Natl Cancer Inst* **88**(24): 1848-53 (1996).
- Kesminiene, A., A. S. Evrard, V. K. Ivanov, I. V. Malakhova, J. Kurtinaitis, A. Stengrevics, M. Tekkel, L. R. Anspaugh, A. Bouville, S. Chekin, et al. "Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators." *Radiat Res* **170**(6): 721-35 (2008).

- Kogevinas, M. et M. Porta. "Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence." *IARC Sci Publ*(138): 177-206 (1997).
- Kossenko, M. M. et M. O. Degteva. "Cancer mortality and radiation risk evaluation for the Techa River population." *Sci Total Environ* **142**(1-2): 73-89 (1994).
- Krestinina, L., D. L. Preston, F. G. Davis, S. Epifanova, E. Ostroumova, E. Ron et A. Akleyev. "Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005." *Radiat Environ Biophys* **49**(2): 195-201 (2010).
- Krestinina, L. Y., F. Davis, E. Ostroumova, S. Epifanova, M. Degteva, D. Preston et A. Akleyev. "Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002." *Int J Epidemiol* **36**(5): 1038-46 (2007).
- Krestinina, L. Y., D. L. Preston, E. V. Ostroumova, M. O. Degteva, E. Ron, O. V. Vyushkova, N. V. Startsev, M. M. Kossenko et A. V. Akleyev. "Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort." *Radiat Res* **164**(5): 602-11 (2005).
- Kubale, T. L., R. D. Daniels, J. H. Yiin, J. Couch, M. K. Schubauer-Berigan, G. M. Kinnes, S. R. Silver, S. J. Nowlin et P. H. Chen. "A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard." *Radiat Res* **164**(6): 810-9 (2005).
- Langholz, B. et D. Richardson. "Are nested case-control studies biased?" *Epidemiology* **20**(3): 321-9 (2009).
- Langner, I., M. Blettner, M. Gundestrup, H. Storm, R. Aspholm, A. Auvinen, E. Pukkala, G. P. Hammer, H. Zeeb, J. Hrafnkelsson, et al. "Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE)." *Radiat Environ Biophys* **42**(4): 247-56 (2004).
- Laurent, O., C. Metz-Flamant, A. Rogel, D. Hubert, A. Riedel, Y. Garcier et D. Laurier. "Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003." *Int Arch Occup Environ Health* **83**(8): 935-44 (2010).
- Laurier, D., D. Hemon et J. Clavel. "Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants." *J Radiol Prot* **28**(3): 401-3 (2008).
- Linet, M. S., K. P. Kim, D. L. Miller, R. A. Kleinerman, S. L. Simon et A. B. de Gonzalez. "Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers." *Radiat Res* **174**(6): 793-808 (2010).
- Little, M. P., A. Gola et I. Tzoulaki. "A model of cardiovascular disease giving a plausible mechanism for the effect of fractionated low-dose ionizing radiation exposure." *PLoS Comput Biol* **5**(10): e1000539 (2009).
- Little, M. P., E. J. Tawn, I. Tzoulaki, R. Wakeford, G. Hildebrandt, F. Paris, S. Tapio et P. Elliott. "A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms." *Radiat Res* **169**(1): 99-109 (2008).
- Little, M. P., E. J. Tawn, I. Tzoulaki, R. Wakeford, G. Hildebrandt, F. Paris, S. Tapio et P. Elliott. "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* **49**(2): 139-53 (2010).
- Loomis, D. P. et S. H. Wolf. "Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990." *Am J Ind Med* **29**(2): 131-41 (1996).
- Lubin, J. H., J. D. Boice, C. Elding, R. W. Hornung, G. Howe, E. Kunz, R. A. Kusiak, H. I. Morrison, E. P. Radford, J. M. Samet, et al. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. N. Publication, National Cancer Institute (1994).
- Matanoski, G. M., J. A. Tonascia, A. Correa-Villasenor, K. C. Yates, N. Fink, E. Elliott, B. Sanders et D. Lantry. "Cancer risks and low-level radiation in U.S. shipyard workers." *J Radiat Res (Tokyo)* **49**(1): 83-91 (2008).

- McGeoghegan, D. et K. Binks. "The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95." J Radiol Prot **20**(4): 381-401 (2000a).
- McGeoghegan, D. et K. Binks. "The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95." J Radiol Prot **20**(2): 111-37 (2000b).
- McGeoghegan, D. et K. Binks. "The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955-95." J Radiol Prot **21**(3): 221-50 (2001).
- McGeoghegan, D., K. Binks, M. Gillies, S. Jones et S. Whaley. "The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005." Int J Epidemiol **37**(3): 506-18 (2008).
- McGeoghegan, D., M. Gillies, A. E. Riddell et K. Binks. "Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946-1998." Am J Ind Med **44**(6): 653-63 (2003).
- Melchior, M., M. Goldberg, N. Krieger, I. Kawachi, G. Menvielle, M. Zins et L. F. Berkman. "Occupational class, occupational mobility and cancer incidence among middle-aged men and women: a prospective study of the French GAZEL cohort*." Cancer Causes Control **16**(5): 515-24 (2005).
- Metz-Flamant, C., A. Bonaventure, F. Milliat, M. Tirmarche, D. Laurier et M. O. Bernier. "Irradiations a faibles doses et risque de pathologie cardiovasculaire : revue des etudes epidemiologiques." Rev Epidemiol Sante Publique **57**(5): 347-59 (2009a).
- Metz-Flamant, C., I. Guseva Canu et D. Laurier. "Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers. A review." J Radiol Prot **31**(1): 9-23 (2011a).
- Metz-Flamant, C. et A. Rogel Guide d'utilisation du programme permettant l'analyse de la mortalité dans une étude de cohorte professionnelle. IRSN/SRBE, IRSN (2006).
- Metz-Flamant, C., A. Rogel, S. Caer, E. Samson, D. Laurier, A. Acker et M. Tirmarche. "Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company." Arch Environ Occup Health **64**(4): 242-50 (2009b).
- Metz-Flamant, C., E. Samson, S. Caer-Lorho, A. Acker et D. Laurier. "Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company." Radiat Res (en ligne Apr 8) (2011b).
- Milliat, F., A. Francois, R. Tamarat et M. Benderitter. "[Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages]." Ann Cardiol Angeiol (Paris) **57**(3): 139-48 (2008).
- Mohan, A. K., M. Hauptmann, D. M. Freedman, E. Ron, G. M. Matanoski, J. H. Lubin, B. H. Alexander, J. D. Boice, Jr., M. M. Doody et M. S. Linet. "Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States." Int J Cancer **103**(2): 259-67 (2003).
- Montanaro, F., F. Bray, V. Gennaro, E. Merler, J. E. Tyczynski, D. M. Parkin, M. Strnad, M. Jechov'a, H. H. Storm, T. Aareleid, et al. "Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends." Cancer Causes Control **14**(8): 791-803 (2003).
- Moore, D. H., 2nd, H. W. Patterson, F. Hatch, D. Discher, J. S. Schneider, D. Bennett et M. L. Mendelsohn. "Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory." Am J Ind Med **32**(4): 377-91 (1997).
- Morgan, W. F. et M. B. Sowa. "Non-targeted effects of ionizing radiation: implications for risk assessment and the radiation dose response profile." Health Phys **97**(5): 426-32 (2009).
- Muirhead, C. R., G. M. Kendall, S. C. Darby, R. Doll, R. G. Haylock, J. A. O'Hagan, G. L. Berridge, M. A. Phillipson et N. Hunter. "Epidemiological studies of UK test veterans: II. Mortality and cancer incidence." J Radiol Prot **24**(3): 219-41 (2004).
- Muirhead, C. R., J. A. O'Hagan, R. G. Haylock, M. A. Phillipson, T. Willcock, G. L. Berridge et W. Zhang. "Mortality and cancer incidence following occupational radiation

- exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers." Br J Cancer **100**(1): 206-12 (2009).
- Nicholas, J. S., G. C. Butler, D. T. Lackland, G. S. Tessier, L. C. Mohr, Jr. et D. G. Hoel. "Health among commercial airline pilots." Aviat Space Environ Med **72**(9): 821-6 (2001).
- Omar, R. Z., J. A. Barber et P. G. Smith. "Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels." Br J Cancer **79**(7-8): 1288-301 (1999).
- Pavillon, G. et F. Laurent. "Certification et codification des causes médicales de décès." BEH **30-31** (2003).
- Preston, D. L., L. Y. Krestinina, M. E. Sokolnikov, E. Ron, F. G. Davis, E. V. Ostroumova et E. S. Gilbert. "How much can we say about site-specific cancer radiation risks?" Radiat Res **174**(6): 816-24 (2010).
- Preston, D. L., S. Kusumi, M. Tomonaga, S. Izumi, E. Ron, A. Kuramoto, N. Kamada, H. Dohy, T. Matsuo, T. Matsui, et al. "Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987." Radiat Res **137**(2 Suppl): S68-97 (1994).
- Preston, D. L., J. H. Lubin, D. A. Pierce et M. E. McConney. Epicure user's Guide. Seattle, Hirosoft International Corporation (1993).
- Preston, D. L., D. A. Pierce, Y. Shimizu, H. M. Cullings, S. Fujita, S. Funamoto et K. Kodama. "Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates." Radiat Res **162**(4): 377-89 (2004).
- Preston, D. L., E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi et K. Kodama. "Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998." Radiat Res **168**(1): 1-64 (2007).
- Preston, D. L., Y. Shimizu, D. A. Pierce, A. Suyama et K. Mabuchi. "Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997." Radiat Res **160**(4): 381-407 (2003).
- Pukkala, E., R. Aspholm, A. Auvinen, H. Eliasch, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, J. Hrafnkelsson, P. Kyyronen, A. Linnarsjo, et al. "Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study." Aviat Space Environ Med **74**(7): 699-706 (2003).
- Rahu, M., K. Rahu, A. Auvinen, M. Tekkel, A. Stengrevics, T. Hakulinen, J. D. Boice, Jr. et P. D. Inskip. "Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998." Int J Cancer **119**(1): 162-8 (2006).
- Richardson, D., H. Sugiyama, N. Nishi, R. Sakata, Y. Shimizu, E. J. Grant, M. Soda, W. L. Hsu, A. Suyama, K. Kodama, et al. "Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000." Radiat Res **172**(3): 368-82 (2009).
- Richardson, D. B. et S. Wing. "Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages." Environ Health Perspect **107**(8): 649-56 (1999).
- Richardson, D. B. et S. Wing. "Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant." Am J Ind Med **49**(2): 102-11 (2006).
- Richardson, D. B. et S. Wing. "Leukemia mortality among workers at the Savannah River Site." Am J Epidemiol **166**(9): 1015-22 (2007).
- Ritz, B. "Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing." J Occup Environ Med **41**(7): 556-66 (1999).
- Rodriguez Artalejo, F., S. Castano Lara, B. de Andres Manzano, M. Garcia Ferruelo, L. Iglesias Martin et J. R. Calero. "Occupational exposure to ionising radiation and mortality among workers of the former Spanish Nuclear Energy Board." Occup Environ Med **54**(3): 202-8 (1997).
- Rogel, A., N. Carre, E. Amoros, M. Bonnet-Belfais, M. Goldberg, E. Imbernon, T. Calvez et C. Hill. "Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company." Am J Ind Med **47**(1): 72-82 (2005).

- Rogel, A., K. Joly, C. Metz-Flamant, O. Laurent, M. Tirmarche, D. Hubert, Y. Garcier et D. Laurier. "[Mortality in nuclear workers of the French electricity company: period 1968-2003]." *Rev Epidemiol Sante Publique* **57**(4): 257-65 (2009).
- Rolland, P., C. Gramond, A. Lacourt, P. Astoul, S. Chamming's, S. Ducamp, C. Frenay, F. Galateau-Salle, A. G. Ilg, E. Imbernon, et al. "Occupations and industries in France at high risk for pleural mesothelioma: A population-based case-control study (1998-2002)." *Am J Ind Med* **53**(12): 1207-19 (2010).
- Romanenko, A., V. Bebeshko, M. Hatch, D. Bazyka, S. Finch, I. Dyagil, R. Reiss, V. Chumak, A. Bouville, N. Gudzenko, et al. "The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: I. Study methods." *Radiat Res* **170**(6): 691-7 (2008).
- Ron, E. "Cancer risks from medical radiation." *Health Phys* **85**(1): 47-59 (2003).
- Ron, E., B. Modan, D. Preston, E. Alfandary, M. Stovall et J. D. Boice, Jr. "Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck." *Radiat Res* **125**(3): 318-25 (1991).
- Ron, E., D. L. Preston, M. Kishikawa, T. Kobuke, M. Iseki, S. Tokuoka, M. Tokunaga et K. Mabuchi. "Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan." *Cancer Causes Control* **9**(4): 393-401 (1998).
- Samson, E., M. Telle-Lamberton, S. Caer-Lorho, D. Bard, J. M. Giraud, C. Metz-Flamant, M. O. Neron, B. Quesne, A. Acker, M. Tirmarche, et al. "Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers." *Int Arch Occup Environ Health* (2011).
- SAS/STAT User's guide (version 8). Cary. NC, SAS Institute (2000).
- Schubauer-Berigan, M., G. Macievic, D. Utterback, C. Y. Tseng et J. T. Flora. An Epidemiologic Study of Mortality and Radiation-Related Risk of Cancer Among Workers at the Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, a U.S. Department of Energy Facility, National Institute for Occupational Safety and Health (2005).
- Schubauer-Berigan, M. K., R. D. Daniels, D. A. Fleming, A. M. Markey, J. R. Couch, S. H. Ahrenholz, J. S. Burphy, J. L. Anderson et C. Y. Tseng. "Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature." *Br J Haematol* **139**(5): 799-808 (2007a).
- Schubauer-Berigan, M. K., R. D. Daniels, D. A. Fleming, A. M. Markey, J. R. Couch, S. H. Ahrenholz, J. S. Burphy, J. L. Anderson et C. Y. Tseng. "Risk of chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure to ionizing radiation among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard." *Radiat Res* **167**(2): 222-32 (2007b).
- Shilnikova, N. S., D. L. Preston, E. Ron, E. S. Gilbert, E. K. Vassilenko, S. A. Romanov, I. S. Kuznetsova, M. E. Sokolnikov, P. V. Okatenko, V. V. Kreslov, et al. "Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex." *Radiat Res* **159**(6): 787-98 (2003).
- Shimizu, Y., K. Kodama, N. Nishi, F. Kasagi, A. Suyama, M. Soda, E. J. Grant, H. Sugiyama, R. Sakata, H. Moriwaki, et al. "Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003." *bmj* **340**: b5349 (2010).
- Shimizu, Y., D. A. Pierce, D. L. Preston et K. Mabuchi. "Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990." *Radiat Res* **152**(4): 374-89 (1999).
- Shin, H., T. Ramsay, D. Krewski et J. M. Zielinski. "The effect of censoring on cancer risk estimates based on the Canadian National Dose Registry of occupational radiation exposure." *J Expo Anal Environ Epidemiol* **15**(5): 398-406 (2005).
- Shore, R. E., M. Moseson, X. Xue, Y. Tse, N. Harley et B. S. Pasternack. "Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm." *Radiat Res* **157**(4): 410-8 (2002).
- Silver, S. R., R. D. Daniels, T. D. Taulbee, D. D. Zebst, G. M. Kinnes, J. R. Couch, T. L. Kubale, J. H. Yiin, M. K. Schubauer-Berigan et P. H. Chen. "Differences in mortality

- by radiation monitoring status in an expanded cohort of Portsmouth Naval Shipyard workers." *J Occup Environ Med* **46**(7): 677-90 (2004).
- Silver, S. R., S. L. Hiratzka, M. K. Schubauer-Berigan et R. D. Daniels. "Chronic lymphocytic leukemia radiogenicity: a systematic review." *Cancer Causes Control* **18**(10): 1077-93 (2007).
- Simon, S. L., R. M. Weinstock, M. M. Doody, J. Neton, T. Wenzl, P. Stewart, A. K. Mohan, R. C. Yoder, M. Hauptmann, D. M. Freedman, et al. "Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists." *Radiat Res* **166**(1 Pt 2): 174-92 (2006).
- Sokolnikov, M. E., E. S. Gilbert, D. L. Preston, E. Ron, N. S. Shilnikova, V. V. Khokhryakov, E. K. Vasilenko et N. A. Koshurnikova. "Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers." *Int J Cancer* **123**(4): 905-11 (2008).
- Sont, W. N., J. M. Zielinski, J. P. Ashmore, H. Jiang, D. Krewski, M. E. Fair, P. R. Band et E. G. Letourneau. "First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada." *Am J Epidemiol* **153**(4): 309-18 (2001).
- Stayner, L., R. Smith, A. J. Bailer, E. G. Luebeck et S. H. Moolgavkar. "Modeling epidemiologic studies of occupational cohorts for the quantitative assessment of carcinogenic hazards." *Am J Ind Med* **27**(2): 155-70 (1995).
- Steenland, K., J. Deddens, A. Salvan et L. Stayner. "Negative bias in exposure-response trends in occupational studies: modeling the healthy workers survivor effect." *Am J Epidemiol* **143**(2): 202-10 (1996).
- Takahashi, T., M. J. Schoemaker, K. R. Trott, S. L. Simon, K. Fujimori, N. Nakashima, A. Fukao et H. Saito. "The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall Islands." *J Epidemiol* **13**(2): 99-107 (2003).
- Telle-Lamberton, M. "[Epidemiologic data on radiation-induced breast cancer]." *Rev Epidemiol Sante Publique* **56**(4): 235-43 (2008).
- Telle-Lamberton, M., D. Bergot et D. Bard. "Reconstitution de l'exposition aux rayonnements ionisants des travailleurs du secteur nucléaire du groupe CEA." *Revue de Médecine du Travail* **23**(3): 129-132 (1996).
- Telle-Lamberton, M., D. Bergot, M. Gagneau, E. Samson, J. M. Giraud, M. O. Neron et P. Hubert. "Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers." *Am J Ind Med* **45**(1): 34-44 (2004).
- Telle-Lamberton, M., P. Bouville, D. Bergot, M. Gagneau, S. Marot, J. M. Giraud et J. M. Gelas. "CEA-EXPO: A facility exposure matrix to assess passed exposure to chemical carcinogens and radionuclides of nuclear workers." *Radioprotection* **40**(2): 173-189 (2005).
- Telle-Lamberton, M., E. Samson, S. Caer, D. Bergot, D. Bard, F. Bermann, J. M. Gelas, J. M. Giraud, P. Hubert, C. Metz-Flamant, et al. "External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers." *Occup Environ Med* **64**(10): 694-700 (2007).
- Thierry-Chef, I., E. Cardis, A. Ciampi, D. Delacroix, M. Marshall, E. Amoros et F. Bermann. "A method to assess predominant energies of exposure in a nuclear research centre-Saclay (France)." *Radiat Prot Dosimetry* **94**(3): 215-25 (2001).
- Thierry-Chef, I., M. Marshall, J. J. Fix, F. Bermann, E. S. Gilbert, C. Hacker, B. Heinmiller, W. Murray, M. S. Pearce, D. Utterback, et al. "The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry." *Radiat Res* **167**(4): 380-95 (2007).
- Thierry-Chef, I., M. Marshall, J. J. Fix, C. E., F. Bermann, E. Gilbert, C. Hacker, B. Heinmiller, W. Murray, S. Ohshima, et al. International Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry : Study of errors in dosimetry Lyon, CIRC(2004).

- Thierry-Chef, I., F. Pernicka, M. Marshall, E. Cardis et P. Andreo. "Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to Hp(10) with photon energy and geometry of exposure." Radiat Prot Dosim **102**(2): 101-13 (2002).
- Tirmarche, M., D. Laurier, F. Bochicchio, E. Cardis, K. Binks, W. Hofmann, C. Muirhead et I. Guseva Canu, on behalf of all project participants. Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures: Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment. Final report Alpha-risk, Project Number 516483(2010).
- Tucker, M. A. "Melanoma epidemiology." Hematol Oncol Clin North Am **23**(3): 383-95, vii (2009).
- UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 report. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. New York: United Nations (2006).
- Vacquier, B., S. Caer, A. Rogel, M. Feurprier, M. Tirmarche, C. Luccioni, B. Quesne, A. Acker et D. Laurier. "Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999." Occup Environ Med (2007).
- Vacquier, B., E. Rage, K. Leuraud, S. Caër-Lorho, J. Houot, A. Acker et D. Laurier. "The influence of multiple types of occupational exposure to radon, gamma rays and long-lived radionuclides on mortality risk in the French "post-55" cohort of uranium miners." Radiat Res (En révision).
- Vacquier, B., A. Rogel, K. Leuraud, S. Caer, A. Acker et D. Laurier. "Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship." Radiat Environ Biophys **48**(1): 1-9 (2009).
- Vrijheid, M., E. Cardis, P. Ashmore, A. Auvinen, J. M. Bae, H. Engels, E. Gilbert, G. Gulis, R. Habib, G. Howe, et al. "Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers." Int J Epidemiol **36**(5): 1126-35 (2007a).
- Vrijheid, M., E. Cardis, M. Blettner, E. Gilbert, M. Hakama, C. Hill, G. Howe, J. Kaldor, C. R. Muirhead, M. Schubauer-Berigan, et al. "The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results." Radiat Res **167**(4): 361-79 (2007b).
- Walsh, L. "A short review of model selection techniques for radiation epidemiology." Radiat Environ Biophys **46**(3): 205-13 (2007).
- Wang, J. X., L. A. Zhang, B. X. Li, Y. C. Zhao, Z. Q. Wang, J. Y. Zhang et T. Aoyama. "Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995." Health Phys **82**(4): 455-66 (2002).
- Weiner, S. J. et S. Neragi-Miandoab. "Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors." J Cancer Res Clin Oncol **135**(1): 15-27 (2009).
- Whorton, M. D., D. N. Moore, J. P. Seward, K. A. Noonan et M. L. Mendelsohn. "Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974-1997." Am J Ind Med **45**(1): 24-33 (2004).
- Wiggs, L. D., C. A. Cox-DeVore, G. S. Wilkinson et M. Reyes. "Mortality among workers exposed to external ionizing radiation at a nuclear facility in Ohio." J Occup Med **33**(5): 632-7 (1991).
- Wiggs, L. D., E. R. Johnson, C. A. Cox-DeVore et G. L. Voelz. "Mortality through 1990 among white male workers at the Los Alamos National Laboratory: considering exposures to plutonium and external ionizing radiation." Health Phys **67**(6): 577-88 (1994).
- Wilkinson, G. S., G. L. Tietjen, L. D. Wiggs, W. A. Galke, J. F. Acquavella, M. Reyes, G. L. Voelz et R. J. Waxweiler. "Mortality among plutonium and other radiation workers at a plutonium weapons facility." Am J Epidemiol **125**(2): 231-50 (1987).

- Wilkinson, G. S., N. Trief, R. Graham et R. L. Priore Study of mortality among female nuclear weapons workers - Final Report., National Institute for Occupational Safety and Health (2000).
- Wing, S., C. M. Shy, J. L. Wood, S. Wolf, D. L. Cragle et E. L. Frome. "Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 1984." *Jama* **265**(11): 1397-402 (1991).
- Yamada, M., F. L. Wong, S. Fujiwara, M. Akahoshi et G. Suzuki. "Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998." *Radiat Res* **161**(6): 622-32 (2004).
- Yang, H., J. R. Testa et M. Carbone. "Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis." *Curr Treat Options Oncol* **9**(2-3): 147-57 (2008).
- Yiin, J. H., M. K. Schubauer-Berigan, S. R. Silver, R. D. Daniels, G. M. Kinnes, D. D. Zaebst, J. R. Couch, T. L. Kubale et P. H. Chen. "Risk of lung cancer and leukemia from exposure to ionizing radiation and potential confounders among workers at the Portsmouth Naval Shipyard." *Radiat Res* **163**(6): 603-13 (2005).
- Yiin, J. H., S. R. Silver, R. D. Daniels, D. D. Zaebst, E. A. Seel et T. L. Kubale. "A nested case-control study of lung cancer risk and ionizing radiation exposure at the portsmouth naval shipyard." *Radiat Res* **168**(3): 341-8 (2007).
- Zablotska, L. B., J. P. Ashmore et G. R. Howe. "Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation." *Radiat Res* **161**(6): 633-41 (2004).
- Zeeb, H., M. Blettner, I. Langner, G. P. Hammer, T. J. Ballard, M. Santaquilani, M. Gundestrup, H. Storm, T. Haldorsen, U. Tveten, et al. "Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries." *Am J Epidemiol* **158**(1): 35-46 (2003).
- Zielinski, J. M., P. J. Ashmore, P. R. Band, H. Jiang, N. S. Shilnikova, V. K. Tait et D. Krewski. "Low dose ionizing radiation exposure and cardiovascular disease mortality: cohort study based on Canadian national dose registry of radiation workers." *Int J Occup Med Environ Health* **22**(1): 27-33 (2009).
- Zielinski, J. M., N. S. Shilnikova et D. Krewski. "Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007." *Int J Occup Med Environ Health* **21**(4): 269-75 (2008).

ANNEXES

ANNEXE A : Synthèse des résultats des études épidémiologiques sur le risque après une exposition externe aux rayonnements ionisants

Résultats pour les pathologies où un risque significatif a été observé dans la Life Span Study (Preston et al. 2007 ; Preston et al. 2003).

Pathologie étudiée	Doses modérées à fortes reçues de façon unique > 100 mSv	Doses modérées à fortes pouvant être fractionnées	Doses modérées chroniques (environ 1 Sv en cumulée)		Doses faibles chroniques <100 mSv	
	Hiroshima et Nagasaki	Etude médicales après radiothérapie pour un cancer ou pathologie bénigne	Etude médicale diagnostique	Expositions professionnelles		Expositions Environnementales Rivière Techa
				Etude des travailleurs de Mayak	(a)	
Cancers solides combinés	+++	NE	NE	++	Travailleurs du nucléaire ++ Tchernobyl ++ Radiologues + Personnels navigants -	++
Cavité buccale et pharynx	Glandes salivaires (I) + Autres -	Glandes salivaires + Autres +/-	NE	NE	NE ou -	NE
Œsophage	++	+/-	+/-	NE	NE ou -	+
Estomac	+++	++	NE	+	NE ou -	+
Côlon	+++	+	NE	NE	NE ou -	NE
Foie	+++	-	NE	+/-	NE ou -	NE
Poumon, trachée et bronches	+++	+++	-	++	Travailleurs du nucléaire +/- Radiologues + Tchernobyl NE Personnels navigants NE	+
Os et tissu conjonctif	+	+	NE	+/-	NE ou -	-
Peau hors mélanome	+++	++		NE	NE ou -	NE
Sein (femme)	+++	+++	++	NE	Travailleurs nucléaire -	+/-

					Radiologues + Tchernobyl NE Personnels navigants +	
Ovaire	++	+	NE	NE	NE ou -	NE
Vessie	++	+	NE	NE	NE ou -	NE
Cerveau et système nerveux central	++ (I)	+	NE	NE	NE ou -	NE
Thyroïde	+++ (I)	+++	+/-	NE	Travailleurs du nucléaire +/- Radiologues + Tchernobyl - Personnels navigants NE	NE
Myélome Multiple	+++ (M) +/- (I)	+/-	NE	NE	Travailleurs du nucléaire +/- NE ou -	NE
Leucémies	+++	++	+/-	++	Travailleurs du nucléaire ++ Tchernobyl ++ Radiologues + Personnels navigants -	++
Maladies circulatoires	+++	++	NE	++	Travailleurs du nucléaire ++ Radiologues + Tchernobyl ++ Personnels navigants NE	NE

(a) Travailleurs du nucléaire, travailleurs du secteur médical, liquidateurs de Tchernobyl et personnels navigants

+++: La plupart des études ont des résultats significatifs, estimation précise du risque ; prise en compte des autres facteurs de risque

++ : La plupart des études ont des résultats significatifs, quantification du risque encore imprécise, pas de prise en compte des autres facteurs de risque

+ : Plusieurs études retrouvent des associations significatives ; pas de quantification de la relation dose-réponse

+/- : Résultats divergents entre les études ou non significatifs si une seule étude

- : La plupart des études ne montrent pas d'association

NE : Non estimé

ANNEXE B : Revue des études épidémiologique chez les travailleurs du nucléaire

ANNEXE B-Tableau 1 : Description des études épidémiologiques de cohortes menées chez les travailleurs du nucléaire

Cohorte d'étude	Type d'activité	Type d'étude	Période d'étude	Effectifs (% femmes)	Personnes-années	Nombre de cas		Age moyen à la fin du suivi (années)	Durée moyenne de suivi (années)	Pourcentage de surveillés exposition externe	Population d'étude
						Toutes causes	Tous cancers				
Allemagne											
CNPE (Hammer et al. 2008)	Production d'énergie	Mortalité	1991-1997	4 844 (1)	31 100	68	24	44,5	6,4	100	Travailleurs (catégorie A) employés entre 1991 et 1997
Australie											
LHSTC (Habib et al. 2005);(Habib et al. 2006)	Recherche	Mortalité	1972-1998	4 717 (27,9)	81 946	362	102	-	17,4	53	Travailleurs employés entre 1972 et 1998
		Incidence	1974-1996	4 523 (27,7)	73 413	-	263	-	16,2	53	Travailleurs employés entre 1957 et 1998
Belgique											
(Engels et al. 2005)	Recherche, traitement des déchets, production de MOX, production d'énergie	Mortalité	1969-1994	7 229 (18)	-	274	85	-	22	100	Travailleurs employés entre 1953 et 1994 au moins un mois
Canada											
AECL (Gribbin et al. 1993)	Recherche	Mortalité	1956-1985	8 977 (0)	157 101	878	227	-	17,5	-	Travailleurs hommes employés de façon permanente entre 1956 et 1980
NDRC (Ashmore et al. 1998 ; Sont et al. 2001)	Secteur médical (38 %), dentaire (18 %) industriel et recherche (38 %) et production d'énergie (5 %)	Mortalité	1951-1987	206 620 (49)	2 861 093	5 426	1 632	38,5	14	100	Travailleurs surveillés dans le registre entre 1951 et 1983
		Incidence	1969-1988	191 333 (50)	2 667 903	-	3 737	41,4	14	100	Travailleurs

											surveillés dans le registre entre 1969 et 1983
CNPE (Zablotska et al. 2004)	Production d'énergie	Mortalité	1956-1994	45 468 (17)	607 979	1 599	531	-	13,4	100	Travailleurs surveillés au moins un an dans le registre entre 1951 et 1994
NDRC (Zielinski et al. 2009)	Secteur médical, dentaire, industriel et recherche et production d'énergie	Mortalité	1951-1995	337 397 (50)	5 330 873	cardiovasculaires (3 533)	-	55,5 (Age au décès)	15,8	-	Travailleurs surveillés dans le registre entre 1951 et 1995
Corée											
NDRK (Ahn et al. 2008)	Production d'énergie (36 %), recherche et application militaire (15 %), industrie (40 %), secteur médical (9 %)	Mortalité	1992-2004	79 679 (13)	633 159	935	256	-	10,2	100	Travailleurs exposés entre 1984 et 2004
		Incidence	2000-2004			-	564				
CNP (Jeong et al. 2010)	Production d'énergie	Incidence	1992-2005	16 236 (0)	65 503	175	203	41,3	4	52	Travailleurs entre 1992 et 2005 ayant accepté de participer au questionnaire et examens cliniques
Espagne											
JEN (Rodriguez Artalejo et al. 1997)	Recherche	Mortalité	1954-1992	4 122 (17)	46 358	318	101	-	16,2	65,2	Travailleurs non mineurs employés au moins 6 mois entre 1954 et 1992
Finlande											
Nuclear reactor workers (Auvinen et al. 2002)	Production d'énergie et recherche	Incidence	1971-1998	15 619 (5)	130 640	-	171	40-42	8,4	100	Travailleurs surveillés plus de 6 mois
France											
CEA-DTECH (Baysson et al. 2000)	Recherche sur la métallurgie de l'uranium	Mortalité	1947-1990	356 (14)	10 820	44	22	60,5	30,4	74	Employés au moins un an au département métallurgie du CEA entre 1950 et 1960

CEA (Telle-Lamberton et al. 2004)	Recherche	Mortalité	1968-1994	58 023 (23)	1 327 479	5076	1898	53	23	-	Travailleurs surveillés ou non, employés plus d'un an au CEA entre 1946 et 1994
CEA-Areva NC (Telle-Lamberton et al. 2007)	Recherche, fabrication de combustible, retraitement	Mortalité	1968-1994	29 204 (21)	518 718	1 842	745	50	18	100	Travailleurs surveillés exclusivement au CEA ou à Areva, employé entre 1946 et 1994 au moins un an
EDF (Laurent et al. 2010 ; Rogel et al. 2009)	Production d'énergie	Mortalité	1968-2003	22 393 (4)	449 984	874	307	49	20	100	Travailleurs statutaires employés plus d'un an entre 1961 et 1994
Areva NC (Metz-Flamant et al. 2009b)	Fabrication de combustible, retraitement	Mortalité	1977-2004	9 285 (7)	206 623	1052	482	56,5	22,3	100	Travailleurs employés au moins un an entre 1976 et 1994
Areva NC Pierrelatte (Canu et al. 2010 ; Guseva Canu et al. 2010)	Enrichissement de l'uranium	Mortalité	1968 - 2005	2 709 (0)	72 786	411	193	59 ,5	28,0	53	Travailleurs hommes employés sur le site au moins 6 mois entre 1960 et 2005
Entreprises prestataires du secteur nucléaire (Guerin et al. 2009)	Intervention sur CNPE	Mortalité	1967-2002	6 962 (2)	-	218	90	43,7 (médiane)	12,5 (médiane)	100	Travailleurs surveillés employés dans 7 filiales françaises de l'industrie du nucléaire en 1996
Japon											
{}	Production d'énergie, retraitement du combustible, recherches	Mortalité	1991-1997	119 484 (0)	540 000	2934	1215	49,1	4,5	100	Travailleurs hommes surveillés dans le registre en 1995, cohorte prospective
Lituanie											
Cohorte incluse dans 15-pays	Production d'énergie	Mortalité	1984-2000	4 429 (-)	38 458	102	25	42,4	10,1	100	Travailleurs surveillés par le registre national et

(Vrijheid et al. 2007b)

employés plus d'un
an**Royaume-Uni**

AWE (Beral et al. 1988)	Applications militaires	Mortalité	1951-1982	22 552 (24)	-	3 115	865	-	18,6	42	Travailleurs employés entre 1951 et 1982
Sellafield (Omar et al. 1999)	Traitement et retraitement du plutonium	Mortalité ----- Incidence	1947-1993 ----- 1971-1986	14 385 (19)	415 432	3 854 ----- 489	1 037 ----- 489	-	29,0	72	Travailleurs employés entre 1947 et 1976 sur le site par le BNFL
Capenhurst (McGeoghegan et Binks 2000a)	Traitement de l'uranium, purification, enrichissement	Mortalité ----- Incidence	1946-1995 ----- 1971-1995	12 540 (11)	334 473	3 841 ----- 1 021	1 124 ----- 1 021	-	26,7	26	Travailleurs employés avant 1996
Chapelcross (McGeoghegan et Binks 2001)	Réacteurs UNGG+ traitement du Tritium	Mortalité ----- Incidence	1955-1995 ----- 1955-1991	2 628 (5)	63 967	528 ----- 157	137 ----- 157	-	24,3	84	Travailleurs employés avant 1996
Springfields (McGeoghegan et Binks 2000b)	Traitement de l'Uranium	Mortalité ----- Incidence	1946-1995 ----- 1971-1991	19 454 (12)	479 146	4 832 ----- 1 237	1 337 ----- 1 237	-	24,6	72	Travailleurs employés avant 1996
Sellafield (McGeoghegan et al. 2003)	Traitement et retraitement du plutonium	Mortalité ----- Incidence	1946-1998 ----- 1971-1994	6 376 (100)	142 337	671 ----- 240	210 ----- 240	-	22,3	40	Femmes employées avant 1998
AEA (Atkinson et al. 2004)	Recherche	Mortalité	1946-1997	51 367 (29)	1 371 153	10 249	2956	-	26,7	51	Travailleurs employés entre 1946 et 1979
Combinée RU											
Sellafield, AEA et AWE (Carpenter et al. 1994)	Traitement et retraitement du plutonium, Applications militaires, Recherche	Mortalité	1946-1988	75 006 (24)	1 800 144	13 505	4 446	-	24,0	54	Travailleurs employés dans l'un des 3 sites à partir de 1946
Sellafield, AEA et AWE (Carpenter et al. 1998)	Traitement et retraitement du plutonium, applications militaires, recherche	Mortalité	1947-1992	40 761 (8)	-	6 944	1 895	-	-	100	Travailleurs employés dans l'un des 3 sites à partir de 1946
BNFL	Traitement et	Mortalité	1946-2005	64 937	1 894 225	19 582	-	58	28	65	Travailleurs

(McGeoghegan et al. 2008)	retraitement de l'uranium, plutonium et production tritium										employés au moins une fois par l'une des entreprises entre 1946 et 2002
NRRW (Muirhead et al. 2009)	Toutes (inclus travailleurs du secteur médical)	Mortalité ----- Incidence	1955-2001	174 541 (10)	3,9 millions	26 731 ----- 11 996	8 107 ----- 11 996	52	22	100	Travailleurs surveillés dans le NRRW ayant commencé à partir de 1976
Russie											
Russie, IPPE (Ivanov et al. 2001b)	Application militaire	Incidence	1991-1997	5 644 (39)	27 720	-	158	55,0	5,0	22	Travailleurs employés entre 1991-1997
Slovaquie											
CNPE (Gulis 2003)	Production d'énergie	Mortalité ----- Incidence	1973-1993	2 776 (9)	30 185 ----- 27 990	47 ----- -	10 ----- 32	39,6	11,4	100	Employés surveillés entre 1973 et 1993
Suède											
Cohorte incluse dans 15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	Recherche, retraitement du combustible, production énergie	Mortalité	1954-1996	16 347 (-)	220 501	669	194	45,0	12,4	-	Travailleurs surveillés par le registre national de dose et employés plus d'un an
Suisse											
Cohorte incluse dans 15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	Production d'énergie	Mortalité	1969-1995	1 785 (-)	22 051	66	24	46,1	15,7	100	Travailleurs surveillés par le registre national de dose et employés plus d'un an
USA											
Panther (Acquavella et al. 1985)	Applications militaires	Mortalité	1951-1978	3 564 (0)	-	269	44	-	14,6	-	Hommes blancs employés entre 1951 et 1978
Rocky flats (Wilkinson et al. 1987)	Applications militaires	Mortalité	1952-1979	5 413 (0)	52 771	409	95	50	14,5	-	Hommes blancs employés entre 1952 et 1979
Linde Air products	Traitement de	Mortalité	1943-1979	995 (0)	27 740	429	74	61,3	27,8	-	Hommes blancs employés au moins

Company Ceramics Plant (Dupree et al. 1987)	l'uranium							(Age au décès)			1 mois
Mound (Wiggs et al. 1991)	Traitement polonium	Mortalité	1943-1980	4 182 (0)	-	593	66 (surveillés)	-	18,8	77	Hommes blancs employés entre 1943 et 1979 surveillés ou non
Hanford (Gilbert et al. 1993b)	Toutes hors production d'énergie	Mortalité	1945-1986	44 154 (29)	-	9 452	2 195	-	-	84	Travailleurs employés entre 1944 et 1978 par le « US department of Energy contractors »
Calvert Cliffs Nuclear Power plants (Jablon et Boice 1993)	Production d'énergie	Mortalité	1969-1988	9 000 (0)	102 859	346	101	40,7-48,6	11,4	100	Travailleurs surveillés, employés avant 1984
Los Alamos National Laboratory (LANL) (Wiggs et al. 1994)	Recherche	Mortalité	1943-1990	15 727 (0)	-	3 196	223	-	29	-	Hommes blancs employés entre 1943 et 1977
Oak ridge Y-12 (Loomis et Wolf 1996)	Traitement de l'uranium	Mortalité	1947-1990	9 189 (12)	-	1 935	534	-	-	-	Travailleurs employés au moins un mois entre 1947 et 1974 surveillés ou non
Oak ridge (X10,TEC,Y-12,K-25,) (Frome et al. 1997)	Toutes hors production d'énergie	Mortalité	1942-1985	106 020 (-)	-	27 982	6 114	-	-	-	Travailleurs employés au moins un mois entre 1943 et 1985
Oak ridge National Laboratory (X10-ORNL) (Richardson et Wing 1999)	Recherche	Mortalité	1943-1990	14 095 (23)	425 486	3 269	879	-	-	100	Travailleurs employés au moins un mois entre 1943 et 1972 et surveillés
Fernald (Ritz 1999)	Traitement de l'uranium, purification et enrichissement	Mortalité	1951-1989	4 014 (0)	124 177	1 064	332	61,3	30,9	100	Hommes blancs surveillés, employés entre 1951 et 1989
Mallinckrodt (Dupree-Ellis et al. 2000)	Traitement de l'UF4	Mortalité	1942-1993	2 514 (0)	87 757	1 013	283	64,7 (Age au	34,6	100	Travailleurs surveillés employés entre 1942 et 1966

décès)

Laurence Livermore National Laboratory (LLNL) (Whorton et al. 2004)	Recherche	Incidence	1974-1997	17 785 (22)	186 558	-	637	-	-	-	Travailleurs employés au moins 6 mois entre 1974 et 1997
Portsmouth naval shipyard (PNS) (Silver et al. 2004 ; Yiin et al. 2005)	Chantier naval	Mortalité	1952-1996	13 468 (2)	-	3 861	1128	-	18 (durée d'emploi)	100	Travailleurs employés entre 1952 et 1992 et surveillés
INEEL (Schubauer-Berigan et al. 2005)	Recherche	Mortalité	1949-1999	63 129 (18)	1 432 653	10 814	2878	-	21,1 (médiane)	57	Travailleurs employés par le Department of Energy (DOE) à l'INEEL entre 1949 et 1991
Rocketdyne Atomic International (Boice et al. 2006)	Traitement de l'uranium	Mortalité	1948-1999	5 801 (8)	161 605	1 468	456	-	30	100	Travailleurs employés au moins 6 mois après 1948 et surveillés pour une exposition externe et interne
Savannah River Site (SRS) (Richardson et Wing 2007)	Traitement de l'uranium	Mortalité	1950-2002	18 883 (19)	-	5 098	1 454	62	34	-	Travailleurs employés au moins 3 mois avant 1987
US Shipyard (Matanoski et al. 2008)	Chantier naval	Mortalité	1957-1982	71 815 (0)	920 907	6 933	ne	34 (médiane)	13	54	Travailleurs employés dans l'un des 8 chantiers au moins un an
Combinée USA											
Hanford, ORNL et Rocky flats (Gilbert et al. 1993a)	Toutes hors production d'énergie (3)	Mortalité	1943-1986	44 943 (0)	853 070	7 863	1 871	-	19	100	Hommes blancs surveillés, employés au moins 6 mois dans l'une des entreprises
Femmes de 12 entreprises du nucléaire (Wilkinson 2000)	Applications militaires	Mortalité	-1994	68 338 (100)	2 544 433	13 671	4 075	-	-	33	Femmes surveillées ou non, employées avant 1979 dans l'une des 12 entreprises
US CNPE	Production d'énergie	Mortalité	1979-1997	53 698 (12)	698 051	1 190	368	45,2	13,0	100	Travailleurs employés entre

(Howe et al. 2004)

1979 et 1997 et
surveillés au moins
un an

Internationales

3-pays (Cardis et al. 1995)	Toutes hors production d'énergie	Mortalité	1943-1988	95 673 (15)	2 124 526	15 825	3 976	-	22	100	Travailleurs surveillés
15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	Toutes	Mortalité	Différents entre cohortes	407 391 (10)	5 192 710	24 158	6 794	46,2	13,0	100	Travailleurs surveillés exclusivement externe

AEA: Atomic Energy Authority; **AECL** : Atomic Energy of Canada Limited ; **AWE** : Atomic Weapons Establishments ; **BNFL**: British Nuclear Fuel (sites de Sellafield, Chapelcross, Capenhurst et Springfields) ; **CEA** : Commissariat à l'Energie Atomique ; **CNPE** : Centrale Nucléaire de Production d'Energie ; **EDF** : Electricité de France ; **INEEL** : Idaho National Engineering and Environmental Laboratory ; **IPPE** : Institute of Physics and Power Engineering ; **JEN** : Junta de Energia Nuclear, **LHSTC**: Lucas Heights Science and Technology Centre ; **NDRC** : National Dose Registry of Canada ; **NDRK** : National Dose Registry of Korean ; **NRRW** National Registry of Radiation Workers ; **ORNL** : Oak Ridge National Laboratory .

ANNEXE B -Tableau 2 : Description des expositions des travailleurs du nucléaire dans les études de cohorte identifiées dans la revue

Cohorte d'étude	Exposition externe			Contamination interne		
	Type d'exposition	Estimation de la dose	Moyenne de dose en mGy ou mSv	Contamination interne possible et principaux radionucléides impliqués	Type de mesure	Estimation de la dose
Allemagne						
(Hammer et al. 2008)	Photons de forte énergie	Photons	31,1	Aucune		
Australie						
LHSTC Mortalité (Habib et al. 2005)	Principalement photons de forte énergie et neutrons rapides et thermiques seulement peu exposition beta et X	Photons	15,0	Principalement uranium et thorium, produit de fission et d'activation et transuranic	Résultats analyses radiotoxicologiques et mesures corps entier	Non intégré dans l'estimation de la dose
LHSTC Incidence (Habib et al. 2006)			18,7			
Belgique						
(Engels et al. 2005)	Tous types de photons et neutrons	Photons + flag neutrons	65 % dose > 0 et 4 % exposés neutrons	Non précisé	Flaggés si >10 % de la dose totale annuelle	Non intégré dans l'estimation de la dose 1 % exposés
Canada						
AECL (Gribbin et al. 1993)	Rayons gamma	Photons	15	Aucune		
NDRC mortalité (Ashmore et al. 1998)	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente totale corps entier	6,3	Principalement tritium. Exposition autres radionucléides négligeable	Analyses radiotoxicologiques	Tritium converti en dose équivalente et inclus dans la dose totale 0,6 mSv
NDRC incidence (Sont et al. 2001)			6,6			
Nuclear Power plants (Zablotska et al. 2004)	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente totale corps entier	13,5	Principalement tritium. Exposition autres radionucléides négligeable	Analyses radiotoxicologiques	Tritium convertie en dose équivalente et inclus dans la dose totale
NDRC mortalité	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente totale corps entier	4,9	Principalement tritium.	Analyses	Tritium converti en dose

cardiovasculaire (Zielinski et al. 2009)	neutrons	entier		Exposition autres radionucléides négligeable	radiotoxicologiques	équivalente et inclus dans la dose totale
Corée						
NDRK (Ahn et al. 2008)	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente externe totale corps entier	6,1	Non précisé		
CNPE (Jeong et al. 2010)	Principalement photons forte énergie (>100 keV) et neutrons	Dose efficace	19,9	Non précisé	Mesure corps entier	Inclus dans la dose totale 25,9 % ont une dose interne positive (0,8 mSv)
Espagne						
JEN (Rodriguez Artalejo et al. 1997)	Non détaillé	Dose équivalente externe totale corps entier	11,6 chez les 65,2 % travailleurs surveillés (10 % non exposés)	Non précisé	Non précisé	Non intégré dans l'estimation de la dose
Finlande						
Nuclear reactor workers (Auvinen et al. 2002)	Photons de moyenne-énergie (100 eV et 3 MeV), neutrons rares (0,1 % de la dose totale)	Dose équivalente totale corps entier	5,7	Non précisé	Mesures corps entier	<0,1 % de la dose totale
France						
CEA-DTECH (Baysson et al. 2000)	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente externe totale corps entier	8,7 (chez les 74 % d'exposés)	Oui, radionucléide principalement uranium	Reconstitution par des experts	72 % manipulent des radionucléides, durée d'exposition moyenne (11 ans) Non intégré dans l'estimation de la dose
CEA (Telle-Lamberton et al. 2004)	Pas de données disponibles sur l'exposition					
CEA-Areva NC (Telle-Lamberton et al. 2007)	Tous types de photons et neutrons	Photons	8,3 (16,9 chez les 50 % exposés)	Oui, principalement uranium et plutonium	Flag basé sur les lieux de travail	Non intégré dans l'estimation de la dose et non pris en compte
EDF (Laurent et al. 2010 ;	Photons de moyenne-énergie (100 eV et 3 MeV)	Dose à l'organe avec facteurs de corrections de l'étude 15-	21,5 (5,2 % non exposés), 2 % de	Concerne peu d'individus	Non détaillé	Non intégré dans l'estimation

Rogel et al. 2009)	et dans une plus faible proportion neutrons	pays (Thierry-Chef et al. 2007), flag neutrons si >10 % de la dose totale	travailleurs flag neutrons moyenne de dose neutrons 7,1			de la dose Seulement 6 travailleurs recevant dose annuelle interne supérieure à 5 mSv
Areva NC (Metz-Flamant et al. 2009b)	Tous types de photons et neutrons	Photons	20,2 (28,9 chez les 70 % exposés)	Principalement uranium	Non détaillé	Non intégré dans l'estimation de la dose et non pris en compte
Areva NC Pierrelatte (Canu et al. 2010 ; Guseva Canu et al. 2010)	Tous types de photons et neutrons	Photons	1,7 902 (44 %) exposés à au moins l'un des types d'uranium de retraitement	Principalement uranium	Création d'une matrice emploi exposition non prise en compte dans l'analyse	Score d'exposition à l'uranium de retraitement en fonction de la solubilité (variable binaire exposé ou non par année et par travailleur)
Entreprises prestataires du secteur nucléaire (Guerin et al. 2009)	Tous types de photons et neutrons	Photons	33,5	Oui, non détaillé	Surveillés depuis 1980, incidents mesurés par anthropogammamétrie et répertoriés	32 travailleurs identifiés avec une dose médiane de 0,95 mSv Non intégré dans l'estimation de la dose
Japon						
(Iwasaki et al. 2003)	Tous types de photons et neutrons	Dose équivalente totale corps entier	15,3 (74 % travailleurs exposés)	Ne concerne que peu d'individus	Non précisé	Inclus dans la dose totale
Lituanie						
Cohorte incluse dans 15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	Photons de forte énergie	Dose à l'organe avec facteurs de corrections de l'étude 15-pays (Thierry-Chef et al. 2007),	40,7	Exclus de l'étude		
Royaume-Uni						
AWE (Beral et al. 1988)	Rayon X et gamma, neutrons et particules beta	Photons, neutrons et tritium	7,8	Principalement tritium, plutonium, uranium, polonium ou actinium	Non précisé	Tritium inclus dans la dose Flag suivi pour contamination interne Tritium (7 %), Plutonium (17 %), uranium (14 %), polonium (3 %) ou actinium (1 %)
Sellafield (Omar et al. 1999)	Photons et dans une plus faible proportion neutrons	Photons, neutrons (<3 %) et tritium	130	Principalement plutonium	Résultats des analyses radiotoxicologiques depuis 1950	Tritium inclus dans la dose Moyenne de dose de plutonium pour les travailleurs

avec une mesure de la dose
soit 32 % des travailleurs: 77
mSv

Capenhurst (McGeoghegan et Binks 2000a)	Non détaillé	Dose externe totale corps entier (sans détail)	9,85	Uranium, tritium	Non détaillé	
Chapelcross (McGeoghegan et Binks 2001)	Non détaillé	Dose externe totale corps entier (sans détail)	83,6	Uranium, tritium	Non détaillé	Non intégré dans l'estimation de la dose
Springfields (McGeoghegan et Binks 2000b)	Non détaillé	Dose externe totale corps entier (sans détail)	22,8	Uranium	Non détaillé	Non intégré dans l'estimation de la dose
Sellafield (McGeoghegan et al. 2003)	Photons et dans une plus faible proportion neutrons	Photons, neutrons et tritium	12,8	Principalement plutonium	Analyses radiotoxicologiques	Tritium inclus dans la dose Flag des travailleurs suivis pour une exposition au plutonium (13)
UK AEA (Atkinson et al. 2004)	Photons et neutrons	Photons, neutrons et tritium	18,88	Tritium, plutonium, uranium, polonium, actinium	Identification des travailleurs surveillés pour contamination interne	Tritium inclus dans la dose
Combiné RU						
Sellafield+AEA+AWE (Carpenter et al. 1994)	Photons, et dans une plus faible proportion neutrons	Photons, neutrons (<3 %) et tritium	56,5	Principalement tritium et plutonium mais aussi uranium, polonium, et actinium	Identification des travailleurs surveillés pour contamination interne	Tritium inclus dans la dose
Sellafield+AEA+AWE (Carpenter et al. 1998)	Photons et dans une plus faible proportion neutrons	Photons, neutrons (<3 %) et tritium	56,5	Principalement tritium et plutonium mais aussi uranium, polonium, actinium	Identification des travailleurs surveillés pour contamination interne	Tritium inclus dans la dose Flag basé sur 3 catégories: Surveillés au moins une fois au tritium (10 %), au plutonium (31 %) ou aux autres radionucléides (25 %)
BNFL (Sellafield+ Chapelcross+ Capenhurst + Springfields) (McGeoghegan et al. 2008)	Non détaillé	Dose externe totale corps entier (sans détail)	53	Tritium, plutonium et uranium	Identification des travailleurs surveillés pour contamination interne	Non intégré dans l'estimation de la dose 32 % surveillés pour contamination interne potentielle (dose externe moyenne : 82,3 mSv)

NRRW (Muirhead et al. 2009)	Rayons X et gamma-rays et dans une plus faible proportion particules bêta et neutrons	Photons et neutrons(<2 %)	24,9	Non détaillé	Identification des travailleurs surveillés pour contamination interne	Non intégré dans l'estimation de la dose
Russie						
Russie, IPPE (Ivanov et al. 2001b)	Rayons X et gamma, particules beta et neutrons	Photons et neutrons	70	Uranium et transuranium	Mesure corps entier et analyses radiotoxicologiques	Non intégré dans l'estimation de la dose
Slovaquie						
(Gulis 2003)	Particules bêta et rayons gamma	Photons	21	Non détaillé	Dose interne mesurée	Non intégré dans l'estimation de la dose
Suède						
Cohorte incluse dans 15- pays (Vrijheid et al. 2007b)	Tous types de photons et neutrons	Dose à l'organe avec facteurs de corrections de l'étude 15- pays (Thierry-Chef et al. 2007), exposés aux neutrons exclus (<1 % exposés au neutron)	17,9	Oui, <1 % Exclus de l'étude	Non précisé	
Suisse						
Cohorte incluse dans 15- pays (Vrijheid et al. 2007b)	Photons de moyenne- énergies	Dose à l'organe avec facteurs de corrections de l'étude 15- pays (Thierry-Chef et al. 2007)	62,3	Exclus de l'étude		
USA						
Panthex (Acquavella et al. 1985)	Pas de données disponibles sur l'exposition					
Rocky flats {	Rayons X et gamma, beta particules et neutrons	Photons et neutrons	41,3	plutonium	Analyses radiotoxicologiques	Charge corporelle moyenne en Pu : 65 bq
Linde Air products Company Ceramics Plant {	Pas de données disponibles sur l'exposition externe					
Mound {	Non détaillé	Dose externe totale corps entier	29,7	Non détaillé	Analyses radiotoxicologiques et mesures dans l'environnement	Classification des travailleurs en fonction des résultats des mesures : potentielle contamination interne <10 mSv, 10-100 mSV et > 100 mSV

Hanford (Gilbert et al. 1993b)	Gamma	Photons	23,3	Non détaillé		
Calvert Cliffs Nuclear Power plants (Jablon et Boice 1993)	Photons de moyenne énergie	Photons	13-30	Non détaillé		
Los Alamos National Laboratory (Wiggs et al. 1994)	Non détaillé	Dose externe totale corps entier avec tritium	7,5 % dose ≥ 10	Plutonium, tritium	Analyses radiotoxicologiques	Tritium inclus dans la dose totale 24 % suivi pour exposition au pu Charge corporelle en Pu ≥ 74 bq 2 %
Oak ridge Y-12 (Loomis et Wolf 1996)	Beta et gamma Pas de données disponibles sur l'exposition			Uranium		
Oak ridge (X10,TEC,Y-12,K-25.) (Frome et al. 1997)+watkins 1997	Principalement rayonnements gamma	Dose externe totale corps entier	93 % exposés (X10 et Y-12) 9,5	Plutonium, uranium et autres radionucléides (X10), uranium (Y-12 et K15)	Analyses radiotoxicologiques et spectrogammamétrie	Identification des travailleurs surveillés:
Oak ridge National Laboratory (X10-ORNL) (Richardson et Wing 1999)	Principalement rayonnements gamma	Dose externe totale corps entier	17,3 ^a	Non détaillé	Non détaillé	Identification des travailleurs surveillés:
Fernald (Ritz 1999)	Non détaillé	Photons	6.4 % avec une dose ≥ 50 mSv	Uranium, thorium et radium	Analyses radiotoxicologiques et échantillons de mesures environnementales	Inclus dans la dose au poumon 24.9 % avec une dose ≥ 50 mSv
Mallinckrodt (Dupree-Ellis et al. 2000)	Particules beta et rayons gamma	Photons	47,80	Non détaillé		
Laurence Livermore National Laboratory (Whorton et al. 2004)	Pas de données disponibles sur l'exposition					
Portsmouth naval shipyard (Daniels et al. 2004 ; Yiin et	Rayons gamma >100 kev Neutrons en très faible	Photons et neutrons	20,6	Non détaillé	Non détaillé	Non intégré dans l'estimation de la dose

al. 2005)		proportion				
INEEL (Schubauer-Berigan et al. 2005)	Rayonnements gamma et particules beta et dans une plus faible proportion neutrons	Photons (>85 %) et neutrons	12,9	Produits de fission et d'activation, uranium, actinides, strontium, tritium, plutonium, iode 125, uranium isotopique	Analyses radiotoxicologiques et mesures corps entier	Flag basé sur 3 catégories: non surveillés pour une dose interne (66 %), surveillé mais sans dose interne positive (20 %) and surveillé avec une dose interne positive (14 %)
Rocketdyne AI (Boice et al. 2006)	Photons et neutrons	Photons et neutrons	14,7	Uranium, strontium, césium, plutonium, thorium, polonium, et américium	Analyses radiotoxicologiques et mesures au poumon	Surveillés pour toute contamination interne (34 %) Dose totale au poumon, interne et externe =19.0
Savannah River Site (Richardson et Wing 2007)	Pas de données disponibles sur l'exposition					
US Shipyard (Matanoski et al. 2008)	Rayonnements gamma et particules beta	Photons	>= 5 (73 %)	Non détaillé		
Combinée USA						
Hanford+ORNL+Rocky flats (Gilbert et al. 1993a)	Photons >100 kev mais aussi en plus faible proportion photons de faible énergie et neutrons	Photons et neutrons	26 (Hanford) 22 (ORNL) 41 (Rocky flats)	Pour Rocky flat : plutonium		
Female in 12 facilities of nuclear weapons (Wilkinson 2000)	Particules beta, rayons gamma et neutrons	Photons et neutrons	0,65 à 9,66	Plutonium, américium, uranium, béryllium et polonium	Non détaillé	Non intégré dans la dose – non calculé sur tous les sites
US NPP (Howe et al. 2004)	Photons >100 kev	Photons 4,4 % avec dose neutrons, Travailleurs avec plus de 10 % de la dose due aux neutrons exclus	25,7	Exclus de l'étude		
International						
3 pays (Cardis et al. 1995)	Photons, seulement peu de travailleurs avec des photons de faible énergie et des neutrons	Dose à l'organe	40,2	Principalement tritium, plutonium et uranium	Identification des travailleurs potentiellement exposés	Tritium inclus dans l'estimation de la dose à l'organe
15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	Exclusivement photons de forte-énergie (100 kev to 1 MeV)	Dose à l'organe avec facteurs de corrections (Thierry-Chef et al. 2007)	19,4	Exclus de l'étude		

AEA: Atomic Energy Authority ; **AECL** : Atomic Energy of Canada Limited ; **AWE** : Atomic Weapons Establishments ; **BNFL**: British Nuclear Fuel (sites de Sellafield, Chapelcross, Capenhurst et Springfields) ; **CEA** : Commissariat à l'Energie Atomique ; **CNPE** : Centrale Nucléaire de Production d'Energie ; **EDF** : Electricité de France ; **INEEL** : Idaho National Engineering and Environmental Laboratory ; **IPPE** : Institute of Physics and Power Engineering ; **JEN** : Junta de Energia Nuclear, **LHSTC**: Lucas Heights Science and Technology Centre ; **NDRC** : National Dose Registry of Canada ; **NDRK** : National Dose Registry of Korean ; **NRRW** National Registry of Radiation Workers ; **ORNL** : Oak Ridge National Laboratory .

Kev : Kilo électron volt Mev : Mega électron volt

^a Valeur prise dans (Wing et al. 1991), seulement pour homme caucasien

ANNEXE B -Tableau 3 : Risque associé à la dose de rayonnements ionisants dans les études de cohorte de travailleurs du nucléaire identifiées dans la revue

Pays, Etude	Cancer hors leucémie		Cancer poumon		Leucémie hors leucémie lymphoïde chronique		Toutes pathologies circulatoires	
	O	Association avec la dose	O	Association avec la dose	O	Association avec la dose	O	Association avec la dose
Canada								
NDRC mortalité (Ashmore et al. 1998)	1 136	ERR/Sv 3,0 [1,1 ;4,9]90% (avec leucémie)	329	ERR/Sv 3,6 [0,4 ;6,9]	46	ERR/Sv 0,4 [-4,9 ; 5,9]	1 708	ERR/Sv 2,3 [0,9-3,7]
NDRC incidence (Sont et al. 2001)	3 639	ERR/Sv 2,3 [1,1-3,9]	476	ERR/Sv 3,0 [0,5-6,8]	98	ERR/Sv ^b 5,4 [0,2-20]	-	-
NDRC mortalité (Zielinski et al. 2009)	-	-	-	-	-	-	3 533	ERR/Sv 37,5 [17,0 ; 60,1]
Nuclear Power plants (Zablotska et al. 2004)	474	ERR/Sv 2,80 [-0,04 ; 7,13] p-trend=0,054 (solid cancer)	183	ERR/Sv 4,34 [-0,19 ; 12,7] p-trend 0,066	18	ERR/Sv 52,5 [0,21 ; 291] p-trend 0,048	-	-
AECL (Gribbin et al. 1993)	221	ERR/Sv 0,05 [-0,68 ;2,17]	77	p=0,25	4	ERR/Sv 19,0 [0,14 ;113] p=0,058	-	-
Corée								
(Ahn et al. 2008) Mortalité (ref interne)	256	ERR/Sv 7,2[-5 ; -21] (avec leucémie),p=0,11 Lag 5	38	ERR/Sv 1,2 [-5--52] ; p=0,47 Lag 5	9	ERR/Sv ^b 16,8 [-34 ;149] p=0,28 Lag 1	-	-
Incidence (ref interne)	564	ERR/Sv 2,6[-4 ;10] (avec	46	ERR/Sv -2,5 [-6 ; 38] ;p=0,42	14	ERR/Sv ^b 15,8 [-31 ;108] ; p=0,27	-	-

		leucémie),p=0,23		Lag 5		Lag 1		
		Lag 5		Lag 5		Lag 1		
		ERR/Sv		ERR/Sv				
CNP (Jeong et al. 2010)	96	2,06 [-1,91 ;9,0] p=0,43	10	-0,58 [<-9,28 ;19,59] P=0,67	3	p=0,45 Toutes leucémies	-	-
Espagne								
JEN (Rodriguez Artalejo et al. 1997)	101	ne	21	Aucun RR significatif quelque soit la classe de dose	4	-	-	-
Finlande								
Nuclear reactor workers ,69	171	ERR / 1mSv 0,1 % [-2 % ;2 %] ; p=0,95	-	-	-	-	-	-
France								
CEA-DTECH (Baysson et al. 2000)	22	p=0,56 (avec leucémie)	-	-	-	-	-	-
CEA-Areva NC (Telle-Lamberton et al. 2007)	745	ERR/100 mSv 0,2 [-0,01-0,45] (avec leucémie),p=0,05	159	ERR/100 mSv 0,28 [-0,09-0,86] p=0,10	20	ERR/100 mSv 3,12 [0,39-11,2], p<0,01	441	p-tend ^{int} =0,54
EDF (Laurent et al. 2010 ; Rogel et al. 2009)	283	RR à 100 mSv 0,71 [0,44-1,06] ;p=0,90	74	RR 100 mSv 0,67 [0,28-1,35] ;p=0,79	13	RR 100 mSv 0,32 [0,01-1,94] ;p=0,78	154	RR à 100mSv 1.27 [0,77 ; 1,91] p-tend ^{int} =0,19
Areva NC (Metz-Flamant et al. 2009b)	482	p=0,15	127	p=0,29	9	p=0,98 Lag 10	-	-
				p=0,87 (externe)				
Areva NC Pierrelatte (Guseva Canu et al. 2010)	193	p=0,96 (avec leucémie) (externe)	48	RR (URT-F)=0,89 (0,37 ;2,14) 95% RR(URT-M)=2,01 (0,69 ;5,86) 95% RR(URT-S)=2,38 (0,79 ;7,17) 95%	-	-	-	-

Contractant EDF (Guerin et al. 2009)	90	ERR/100 mSv (ext) 0,56 [0,01-1,6]95%, p<0,05 Lag 2	-	-	-	-	31	ERR/100mSv 0,32 ; p=0,43 ; lag 2
Japon								
(Iwasaki et al. 2003)	1052	p=0,116 (sans leucémie)	217	P=0,884	28	ERR/Sv 0,01 [<0-10,0] ; p=0,503	-	-
Lituanie								
Cohorte incluse dans 15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	24	RR à 100 mSv 0,96 [0,02-2,92]	1	Nc	10	nc	-	-
Royaume-Uni								
AWE (Beral et al. 1988)	275	Tous cancers p<0,05	85	p<0,01	4	Avec llc p>0,50	Cohorte totale : 517 Non surveillé expo interne : 333	Cohorte totale : p=0,50 Non surveillé expo interne : RR ^{exp>10mSv} 0,7 (ns)
Sellafield (Omar et al. 1999)	738	Tous cancers p>0,50	246	p>0,50 Lag 10	13	p=0,015 Lag 2	-	-
			70	p=0,25	15	Système hématopoïétique p=0,024 Lag 0	-	-
Capenhurst (McGeoghegan et Binks 2000a)	174	ERR/Sv -1,27 [<-1,28 ; 2,75] p>50	67	p=0,423	14	Système hématopoïétique p=0,207 Lag 2	289	p>0,50
Mortalité								
Incidence	177	ERR/Sv -0,67 [<-1,72 ; 4,32] p>50	49	p>0,50	10	Système hématopoïétique p=0,482	-	-

Chapelcross								
(McGeoghegan et Binks 2001)	111	ERR/Sv 0,66 [-0,93 ;3,27] p=0,34	33	p>0,50	9	Hématopo p=0,067 Lag 2	255	ERR/Sv 0,37 [-0,74 ;1,95] p>0,50
Mortalité								
<hr/>								
Incidence	157	ERR/Sv 1,28 [-0,38 ;3,79] p=0,137	31	p=0,312	-	-	-	-
<hr/>								
Springfields								
(McGeoghegan et Binks 2000b)	939	ERR/Sv 0,64 [-0,95 ;2,67] p=0,138 hors leuk	360	p=0,287	23	ERR/Sv -1,89 [<-1,97 ;13,3] p>0,50	1763	p>0,50
Mortalité								
<hr/>								
Morbidité	901	ERR/Sv 1,77 [-0,06 ;4,02] p=0,043	225	p=0,124	14	ERR/Sv -1,96 [<-2,00 ;9,78] p>0,50	-	-
<hr/>								
Sellafield								
(McGeoghegan et al. 2003)	210	ERR/Sv -2,93 [<-2,96 ;4,34]					291	ERR/Sv 10,94 [<18,95 ;64,90]
<hr/>								
UK AEA (Atkinson et al. 2004)	2 956	Tous cancers RR surveillé/ vs on surveillé 0,92 [0,84-1,00]95% p>0,50 Lag 0	820	RR surveillé/ vs on surveillé RR=0,98 [0,84-1,15] p=0,79 Lag 0	65	RR surveillé/ vs on surveillé 1,39 [0,81-2,39]95% p=0,35 Lag 0	3 151	Pathologies Ischémiques p=0,21 (ns) Lag 0
<hr/>								
Combinée RU								
Sellafield+AEA+AWE (Carpenter et al. 1994)	1884	ERR/Sv -0,02 [-0,5 ; 0,6] p=0,46 hors leuk	641	p>0,50	49	ERR/Sv 4,18 [0,4 ;13,4]95% p=0,014	-	-
<hr/>								
Sellafield+AEA+AWE (Carpenter et al. 1998)	798	p>0,50	295	p>0,50	15	p=0,047	-	-
<hr/>								
Lag 10-								
Tous cancers								
Surveillé pour exposition								

Cohorte incluse dans 15-pays (Vrijheid et al. 2007b)	24	RR100mSv -0,88 [0,35-1,86]	9	RR 100 mSv 0,85[0,19-2,50]	0	-	-	-
USA								
Rocky flats (Wilkinson et al. 1987)	93	RR>=10mSv 0,65 [0,42 ;0,99] Réf=<10mSv Tous cancers	30	RR>=10mSv 0,91 [0,44 ;1,89] Réf=<10mSv	4	RR>=10mSv 1,01 [0,80 ;9,12] Réf=<10mSv Leucémie Lag 10 RR>=10mSv 3,02 [0,15 ;46,42] Leucémie myéloïde (2)	-	-
Mound (Wiggs et al. 1991)	66	Ts cancer p>0,50	22	p=0,13	4	Avec llc P<0,01 Leucémie myeloïde (2)p<0,05 Lag 10	-	-
Hanford (Gilbert et al. 1993b)	1413	ERR/Sv -0,0 [<0 ;1,0]	418	p=0,44	44	ERR/Sv -1,1 [<0 ; 1,9] hors llc	3094	p>0,50
Calvert Cliffs Nuclear Power plants (Jablón et Boice 1993)	101	Tous cancers p>0,50 Lag 0	-	-	-	-	100	p>0,50 Lag 0
Los Alamos National Laboratory (Wiggs et al. 1994)	322	p=0,37	75	p=0,50	26	p=0,44		
Oak ridge (X10,TEC,Y-12,K- 25,) (Frome et al. 1997)	1134	ERR/Sv 1,45 [0,15 ;3,48]95% Tous cancers	424	ERR/Sv 1,68[0,03 ;4,94]	50	ERR/Sv 0[<0 ;6,5]	2281	RR/100mSv 1,01 (ns)
Oak ridge National Laboratory (X10-ORNL) (Richardson et Wing 1999)	879	ERR/SV 4,98 SE(1,48) Dose après 45 ans	245	ERR/SV 5,48 SE(2,45)			976	ERR/SV =-2,86 SE(2,06) Ischémique

Fernald (Ritz 1999)	332	RR pour 100 mSv 1,49 [0,93 ;2,40]95% Tous cancers	112	RR pour 100 mSv 1,70 [0,88 ;3,29]95%	37	Hématopoetic (lag 10) dose interne en continue RR pour 100 mSv 1,92 [0,36 ;10,2]95%	-	-	
Portsmouth Naval Shipyard (Yiin et al. 2005)	1 123	ERR/Sv -0,07 [-0,22 ;0,09]95% Tous cancers Lag 15	411	ERR/Sv -0,53[-3,06 ;2,59]95% Lag 15	34	ERR/Sv 10,97 [-0,96 ;39,89]95% Lag 3 Avec llc	-	-	
INEEL (Schubauer-Berigan et al. 2005)	1294	Tous cancers solides ERR/Sv -1,498 (0,44)	307	-36,4*10 ⁻⁷ SE 6,85*10 ⁻⁷	70 tt leucémie	ERR/SV 5,4 (-1,1 ; 23,8)95% Lag 7	1296	-0,299 [-1,24 ;0,90]95% cérébrovasculaire	
Rocketdyne AI (Boice et al. 2006)	431	RR à 100 mSv 1,00 [0,81 ;1,24] 95%	151	RR à 100 mSv 0,99 [0,86 ;1,13] 95%	81 (hors clI)	RR à 100 mSv 1,34 [0,73 ;2,45] 95%	499	p =0,01 (-) ischémique	
US Shipyard (Matanoski et al. 2008)			641	Non-nuclear RR=1,22 [0,9 ;1,7] Nuclear<5mSv RR=1,25 [0,9 ;1,9] Nuclear [5-10[mSv reference Nuclear [10-50[mSv 1,05 [0,7 ;1,6] Nuclear >=50mSv 1,36 [0,9 ;2,1] Lag 5	54 (tt leuk)	Non-nuclear RR=2,54 [0,6 ;21,9] Nuclear<5mSv RR=1,07 [0,2 ;11,9] Nuclear [5-10[mSv reference Nuclear [10-50[mSv 3,05 [0,7 ;27,8] Nuclear >=50mSv 2,29 [0,4 ;23,2]	-	-	
Combinées USA									
Hanford+ORNL+Rocky flats (Gilbert et al. 1993a)	1 789	ERR/Sv 0,0 [<0 ;0,8] Lag 10	538	ERR/Sv 0,1 [<0 ;2,2]	67	ERR/Sv -1,0 [<0 ; 2,2] Hors llc	3907	p=0,37 (ns)	

Female in 12 facilities of nuclear weapons (Wilkinson 2000)	394	RR à 10 mSv 1,01 [0,97 ;1,06] 95% Lag 0 Cancers solides	92	RR à 10 mSv 0,97 [0,86 ;1,09] 95% Lag 0	17	RR à 10 mSv avec LLC 1,13 [1,02 ;1,25]95% Lag 0	-	-
US CNPE (Howe et al. 2004)	368	ERR/Sv 0,51 [-2,01 ;4,64] 95% p>0,50 Cancers solides	125	ERR/Sv 0,25[<-2,51 ;8,44] 95% p>0,50	26	ERR/Sv 5,67 [-2,56 ;30,4]95% P=0,28	350	ERR/Sv 8,32 [2,30 ;18,2]95% p=0,002
International								
3-pays (Cardis et al. 1995)	3 830	ERR/Sv -0,07[-0,39 ;0,30] p=0,609 Hors leuk	1 238	p=0,610	119	ERR/Sv 2,18 [0,13 ;5,7] p=0,046 Myéloïde Aigue (32) 3,38 [<0 ;14,9] Chronique myéloïde (28) 11,0 [2,9 ; 30,9]	7 855	p=0 ,045
15-pays (Vrijheid et al. 2007a)	4 770	ERR/Sv 0,87 [0,16 ;1,71] Cancers solides	1 457	ERR/Sv 1,86 [0,49 ;3,63]	196	ERR/Sv 1,93 [<0 ;7,14]	8 412	ERR/Sv 0,09 [-0,43 ;0,70]

^a Si non précisé, un temps de latence de 10 ans a été choisi pour les cancers hors leucémie et les maladies circulatoires et de 2 ans pour les leucémies et les IC à 90%

^b Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) incluses

AEA: Atomic Energy Authority ; **AECL :** Atomic Energy of Canada Limited ; **AWE :** Atomic Weapons Establishments ; **BNFL:** British Nuclear Fuel (sites de Sellafield, Chapelcross, Capenhurst et Springfields) ; **CEA :** Commissariat à l’Energie Atomique ; **CNPE :** Centrale de Production d’Energy ; **EDF :** Electricité de France ; **INEEL :** Idaho National Engineering and Environmental Laboratory ; **IPPE :** Institute of Physics and Power Engineering ; **JEN :** Junta de Energia Nuclear, **LHSTC:** Lucas Heights Science and Technology Centre ; **NDRC :** National Dose Registry of Canada ; **NDRK :** National Dose Registry of Korean ; **NRRW** National Registry of Radiation Workers ; **ORNL :** Oak Ridge National Laboratory .ANNEXE B -Tableau 4 : Etudes épidémiologique cas-témoins sur le risque de cancer du poumon et de leucémie chez les travailleurs du nucléaire

ANNEXE B -Tableau 4 : Etudes épidémiologiques cas-témoins sur le risque de cancer du poumon et de leucémie chez les travailleurs du nucléaire

Référence	Pays ; site	Type d'activité	Type d'étude	Pathologie étudiée Cas/témoïn	Facteur pris en compte	Critère d'appariement	Dosimétrie	Périodes d'emploi	Résultats
(Brown et al. 2004)	USA ; Rocky Flats	Traitement du plutonium	Mortalité	Poumon 180/720	Tabac (Questionnaires) et Matrice emploi exposition (amiante, béryllium, ...)	Année naissance	Dose externe corps entier Dose équivalente avec le code développé par la CIPR (uranium, plutonium et américium) +plutonium	1952-1989 (au moins 6mois)	OR Non exposés : référence 0-50 : 2,72 [0,84 ;8,98] 95% >50 : 2,98 [0,79 ;12,67] 95%
(Kubale et al. 2005)	USA ; Portsmouth naval shipyard (PNS)	Chantier naval	Mortalité	Leucémie 115/460	Exposition aux solvants	Age atteint	Dose à la moelle osseuse avec facteurs corrections (Thierry-Chef et al. 2007) (Rayons X et gamma) 10,9 mSv	1952-1992	ERR/Sv=23 [3 ; 88]
(Richardson et Wing 2006)	USA ; Oak Ridge Y12	Traitement de l'uranium	Mortalité	Poumon 111	-	Age atteint, sexe, ethnique, année naissance, CSP, statut emploi et durée emploi	Dose équivalente au poumon (externe et uranium) Externe : 10,1 mSv Interne : 44,7 mSv	1947-1974	Temps latence 5 ans Externe : ERR/Sv=0,55 (0,17) Interne : ERR/Sv=-0,77 (0,90)
(Richardson et Wing 2007)	USA ; Savannah River Site (SRS)	Traitement de l'uranium	Mortalité	Leucémie 84 décès 480 témoins par cas en moyenne	-	Age atteint, sexe, ethnique, année naissance, CSP et statut emploi	Dose équivalent corps entier (externe et tritium) 43,7 mSv	1950-1986	Temps latence 3 ans Leucémie hors Ilc : ERR/Sv 7,7 [1,4 ;19,8]
(Yiin et al. 2007)	USA ; Portsmouth naval shipyard (PNS)	Chantier naval	Mortalité	Poumon 1097/3291	Habitudes tabagiques (basée sur cohorte de naissance et CSP), fumée diesel et amiante	Age atteint	Exposition professionnelle et examens médicaux professionnels aux rayons X Dose équivalent corps entier 19,2 mSv	1952-1992	Temps latence 15 ans ERR/Sv=1,9 [-0,9 ; 6,6]
(Schubauer-Berigan et al. 2007b)	USA ; Hanford, SRS,ORNL, Zia compagnie, PNS	Traitement de l'uranium, application militaires et chantier naval	Mortalité	Leucémie aigüe et myéloïde chronique 206/823	Benzène et tétrachlorure de carbone, statut tabagique	Age atteint	Dose à la moelle osseuse (rayons X, gamma, neutrons, tritium et plutonium) 30,6 mSv (dose totale) 29,2 mSv (dose externe)	Selon le site, de 1944 à 1978	Leucémie hors Ilc ERR/Sv=1,44 [-1,03 ;7,59]

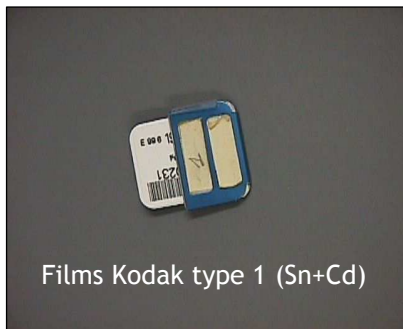
OR : Odds Ratio ERR : Excès de Risque Relatif LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique CSP : Catégorie Socioprofessionnelle ORNL : Oak Ridge National Laboratory ; IC à 90 % si non précisé

ANNEXE C : Détail des pratiques dosimétriques dans la cohorte CEA-AREVA NC

C.1 Evolution des appareils de mesure pour la surveillance de la dosimétrie des travailleurs du CEA-civil et d'AREVA NC

La surveillance des travailleurs des sites du CEA-civil a été réalisée à partir de 1950 par des films dentaires sans filtre (plage nue). En raison de l'absence de filtre dans ce type de dosimètre, la dose calculée peut être surestimée surtout pour les photons de faible énergie (<100 keV). A partir de 1957, les films Kodak type 1 ont été utilisés avec 2 filtres, l'un en cadmium (cd) qui permet entre autre de mesurer les neutrons thermiques et l'autre en étain (Sn).

Les réponses des différents dosimètres ont été étudiées lors d'expériences menées par le CIRC dans le cadre de l'étude 15-pays (Thierry-Chef et al. 2004).



Films Kodak type 1 (Sn+Cd)

L'épaisseur des filtres utilisés dans ce dosimètre n'était pas suffisante pour compenser la « sur-réponse » du film. En conséquence, les doses sont encore pour ce type de dosimètre surestimées. En parallèle était utilisé un Kodak type 1 avec d'autres types de films pour les travailleurs possiblement exposés à des X mous. Le dosimètre était

alors composé d'une plage nue, et de deux plages en cuivre plus ou moins épaisses. A



Boîtier PS1 avec une plage nue et 6 filtres

partir de 1967, le même type de film que le Kodak type 1 a été utilisé mais dans un boîtier unique PS1 avec 7 plages, une plage nue et 6 filtres.

Les plages 1 (nue), 2 (aluminium) et 3 (aluminium) permettent de mesurer les rayonnements β et X. Les plages 4 (cuivre+aluminium) et 5 (cuivre) sont adaptées aux photons X et γ d'énergies comprises entre 16 et 100 keV. Les plages 6 (cadmium+étain+plomb) et 7 (étain+plomb) permettent de mesurer les doses dues aux photons de fortes énergies et aux neutrons thermiques. La réponse du dosimètre semble

sous-estimer globalement la dose. A partir de 1985, des dosimètres thermoluminescents (TLD) PGP1 ont été utilisés en parallèles aux dosimètres PS1. Ce dosimètre est constitué d'un tiroir aluminium contenant deux pastilles de fluorure de lithium⁷. La première pastille est placée sous un écran plastique et sert à évaluer la dose X et γ . La seconde pastille est placée sous une ouverture conique du boîtier et est destinée à la mesure des rayonnements peu pénétrants (β , X faible énergie). A partir de 1995, le Harshaw, un autre

dosimètre TLD a été introduit en parallèle du PGP1.



Harshaw, TLD

Ces deux dosimètres présentent des caractéristiques similaires. La réponse de ce type de dosimètre a montré une légère sous-estimation de la dose.

Pour les sites d'AREVA NC, le suivi dosimétrique est devenu autonome à Marcoule en 1958 et à la Hague en 1965. Jusqu'en 1965, le Kodak de type 1 avec les deux types de filtres. Il a été remplacé en 1965 par un film différent, le Kodak de type 2 pour les sites de Marcoule et Pierrelatte, jusqu'en 1987. Pour le site de la Hague, un dosimètre Dupont de Nemours est utilisé avec les mêmes caractéristiques que le premier Kodak de type 1 (une plage nue+ une plage d'étain et une plage de cadmium) puis ce même type de dosimètre est utilisé à partir de 1971 mais avec 3 plages supplémentaires (polypropylène, étain+plomb, aluminium). Jusqu'en 1986, le Kodak type 3 DM6 est utilisé avec les mêmes plages que celles du Kodak de type 1 (cd+sn). A partir de 1988, AREVA NC utilise le COGEBADGE® qui est un dosimètre multifonctions mis au point par AREVA NC. Ce dosimètre intègre le film classique, des détecteurs TLD et un film neutron. Le détecteur photographique a été utilisé jusqu'en 2003 en parallèle avec les TLD. A partir de 2003, la dosimétrie externe des rayonnements pour tous les sites d'AREVA NC est réalisée par TLD.



COGEBADGE®
vu de face

Les dosimètres photographiques étaient calibrés en terme d'exposition pour tous les sites jusqu'en 1960, puis en terme de dose équivalente aux tissus. A partir de 1999 pour les sites du CEA-civil, de 2001 pour les sites de Marcoule et Pierrelatte et 2000 pour la Hague, les doses ont été exprimées en termes de Hp(10).

L'exposition aux neutrons a lieu pour des types d'activités spécifiques comme pour les usines de traitement du plutonium et en général le personnel concerné est assez limité. Jusqu'à la fin des années 1980, les agents des sites du CEA-civil potentiellement exposés aux neutrons ont en complément du dosimètre PS1, l'émulsion nucléaire NTA destinée à la mesure des neutrons rapides qui enregistre les traces des noyaux d'hydrogène déplacés à la suite d'un choc avec des neutrons. La dose de neutrons rapides est évaluée d'après le nombre de traces comptées au microscope sur une surface déterminée. Les neutrons thermiques sont détectés grâce aux écrans cadmium-étain. Les neutrons intermédiaires sont très peu détectables de façon fiable. En 1985, en parallèle à l'introduction des dosimètres TLD PGP1 pour la dosimétrie des photons, les dosimètres PGP-DIN ont été introduits pour les travailleurs potentiellement exposés aux neutrons. Ce dosimètre permet une mesure très sensible des neutrons thermiques. La réponse du dosimètre implique la détermination du spectre neutrons aux différents postes de travail mais reste constante pour des énergies en neutrons de quelques eV à 10 eV. Entre 1 eV et 1 MeV, il est nécessaire de déterminer expérimentalement le coefficient de conversion lecture/dose pour le poste de travail considéré. En pratique, les changements de poste engendrent des incertitudes sur les mesures attribuées. Pour les sites d'AREVA NC de Marcoule et Pierrelatte jusqu'en 1984 et de la Hague jusqu'en 1976, la dosimétrie neutron a été effectuée à l'aide des émulsions Kodak de type A. Après cela la dosimétrie des neutrons est effectuée par les dosimètres TLD FLI6 et FLI7 intégrés dans le CODGEBADGE.

C.2 Evolution des pratiques d'attribution des dosimètres et des méthodes d'archivages et d'informatisation

Les pratiques d'attribution des dosimètres ont évolué au cours du temps et selon les sites. Pour les sites du CEA-civil avant 1957, les dosimètres ne concernaient que les travailleurs de catégorie A et B. Entre 1957 et 1987, tous les travailleurs des sites portaient un dosimètre sans évaluation du poste de travail. Après 1987, seuls les travailleurs de catégorie A et B portaient un dosimètre. Pour les sites d'AREVA NC, seuls les travailleurs de catégorie A et B portaient des dosimètres sur l'ensemble des périodes.

Les pratiques d'archivages et d'informatisation des données de dosimétrie ont conditionné les règles d'inclusion des individus dans la cohorte. Pour le CEA-civil, avant 1957 les données de dosimétrie sont archivées par unité opérationnelle. Il n'y qu'à partir de 1957 que pour chaque individu surveillé, un dossier individuel de dosimétrie est disponible. Jusqu'en 1967, les fiches individuelles de dosimétrie sont disponibles seulement sous format papier. Pour les années 1950-1967, la saisie des données des fiches de dosimétrie papiers a été réalisée dans les années 1990 afin de reconstituer les doses annuelles individuelles. Elle a porté sur les individus ayant des doses non nulles entre 1957 et 1967 pour un relevé mensuel. Depuis 1967, les données sont informatisées et un numéro de dosimétrie, normalement unique pour chaque agent, a été créé.

Pour les sites d'AREVA NC, avant 1958, le suivi des travailleurs du site de Marcoule est assuré par le même laboratoire que pour les sites du CEA-civil. Entre 1959 et 1977, pour les sites de Marcoule et Pierrelatte les données étaient archivées sous format papier. Ces données correspondant à près d'une vingtaine d'années de données de dosimétrie pour un grand nombre d'individu ont été saisies dans les années 90. Les règles de saisie étaient communes à celle des sites du CEA-civil, même si la saisie n'a pas été réalisée au même endroit. Vu la charge de travail, il a été privilégié de saisir les doses annuelles « organisme entier », sauf dans le cas où le cumul annuel n'existait pas. Si le cumul n'existait pas, les doses étaient saisies dans la forme la plus brute possible. Pour le site de Marcoule, de 1957

à 1959, le cumul annuel n'était pas calculé et donc les doses détaillées ont été saisies. De 1960 à 1973, seule la dose organisme entier a été saisie. Pour le site de Pierrelatte, de 1961 à 1973, aucun cumul n'était disponible et les doses saisies ont donc été les doses détaillées. Depuis 1974, les données de dosimétrie pour les sites de Marcoule et Pierrelatte ont été informatisées mais les pratiques d'enregistrement des doses ont changé en 1984. Le détail des doses n'a été enregistré qu'à partir de 1984. Pour le site de la Hague les données étaient archivées sous format papier avec le cumul annuel disponible jusqu'en 1981 et informatisées à partir de cette date. Ces différences dans l'archivage des données de dosimétrie ont entraîné des différences dans le détail des données de dosimétrie fournies selon la période et le site.

C.3 Seuils de détection et périodicité de port des dosimètres

Le seuil de détection des dosimètres est la valeur minimale détectable par le dosimètre, en dessous de cette valeur l'estimation de la dose n'est pas possible. Cette dose est comprise entre 0 et la valeur du seuil de détection. Toutes les doses en dessous du seuil sont considérées dans l'analyse comme des doses nulles.

La périodicité de lecture des dosimètres est une information importante. Plus la période de port du dosimètre est longue, plus la probabilité d'avoir une dose au dessus du seuil de détection des dosimètres est importante. Pour la période avant 1994, la périodicité et les valeurs des seuils ont été étudiées dans le cadre de l'étude 15-pays du CIRC (Thierry-Chef et al. 2004). Avant 1952, le seuil d'enregistrement des dosimètres est de 0,1 et les dosimètres étaient lus toutes les semaines. Pour les sites du CEA-Civil, entre 1953 et 1959, les dosimètres sont lus tous les quinze jours. La valeur du seuil est de 0,5 avant 1957 et 0,35 jusqu'en 1995. A partir de 1960, les dosimètres étaient lus mensuellement avec certains types de dosimètre qui sont attribués trimestriellement (dosimètre neutron). Pour les sites de Marcoule et Pierrelatte, entre 1955 et 1959, les dosimètres étaient lus par quinzaine avec un seuil de détection de 0,25 ou 0,5. Après 1960, les dosimètres étaient lus mensuellement avec un seuil à 0,25 mSv jusqu'en 1994, puis de 0,15 mSv à partir de 1995.

Pour le site de la Hague, les dosimètres étaient lus mensuellement et le seuil est de 0,15 sur toute la période.

C.4 Historique des règles des calculs de doses jusqu'en 1994

Les données de dosimétrie fournies par chacun des centres ne sont pas les mêmes du fait de différences dans les pratiques de surveillance de la dosimétrie externe et ont évolué dans le temps. Les différentes méthodes d'estimations des doses reçues « corps entier », « X et γ » et « neutron » en fonction des dosimètres utilisés et des données disponibles jusqu'en 1994 ont été définies dans le cadre du groupe de travail n°2 de l'enquête CIRC intitulé « expositions et validation de la dosimétrie » composé d'expert en dosimétrie.

Pour le CEA-civil, avant 1957, les dosimètres étaient sans filtre. Le type de rayonnement associé aux doses n'était pas précisé. La dose fournie était donc une dose « organisme entier ». Cette dose peut être surestimée en cas d'exposition à des rayonnements de faible énergie ou à des neutrons. Des corrections ponctuelles ont été faites en cas de valeur anormalement élevée après enquête auprès des services de radioprotection (Note SGPR/LEADS-N°95-31). Entre 1957 et 1967, les données de dosimétrie fournies étaient très variables et les règles d'estimation des doses prenaient en compte ces variations. Entre 1957 et 1959, les doses fournies provenaient du film dentaire avec écrans et était composée d'une dose de la plage nue et de la plage cd. La dose « X et γ » peut être estimée à partir du minimum de ces deux doses. Pour cette période, dans les dossiers papiers, les neutrons rapides étaient directement lisibles (grâce aux NTA) et les doses de neutrons thermiques ont été calculées à partir des données sous écran (plage nue et Cd). Un calcul de neutrons thermiques a été réalisé à partir des doses sous écran, en considérant que si les doses plage nue étaient inférieures aux doses sous écran avec filtre, c'est qu'il y avait eu émission de rayonnements de retour dus aux neutrons. La dose neutrons retenue est égale à la différence entre les doses des deux plages comparées divisée par deux. Entre 1960 et 1961, aucune information sur les doses externes en profondeur n'est disponible. Les doses « X et γ » ont été estimées à partir de la dose « β et

γ ». Pour cette période, les doses provenant des neutrons thermiques et neutrons rapides étaient aussi disponibles. Pour la période de 1962 à 1966, les données étaient de deux types (dose γ organisme d'une part et doses Poitrine_Sn, Poitrine_Cd d'autre part) car elles pouvaient provenir de deux dosimètres différents (voir paragraphe précédent). La dose « X et γ » était alors estimée d'une part par la dose γ et les données des neutrons thermiques et neutrons rapides étaient aussi disponibles. Pour l'autre type de dosimètre la dose « X et gamma » a été estimée à partir du minimum entre la dose de la plage cd et la dose de la plage sn. Comme pour la période 1957-1959, les neutrons rapides étaient disponibles grâce aux NTA et les neutrons thermiques ont été calculés par différence entre la dose sous filtre Sn et la dose sous le filtre Cd. Après 1967, la dose était fournie directement ainsi que les doses de neutrons rapides et thermiques.

Pour le site de Marcoule, en 1956 seul la dose organisme entier était donnée. En 1957, le détail des données dosimétriques, dose sur la plage sn et cd, a été saisie. La règle d'estimation de la dose « X et γ » était la même que pour les sites du CEA-civil. Entre 1958 et 1959, aucune information sur les doses externes en profondeur n'était disponible. La dose « X et γ » a été estimée à partir de la dose « B et γ ». Par contre pour ces deux années, les informations sur les doses neutrons étaient disponibles. A partir de 1960 et jusqu'en 1984, seule la dose « organisme entier » a été saisie et aucune information de dose neutron n'était renseignée. Néanmoins, le service de dosimétrie de Marcoule a envoyé une liste des services pour lesquels il y avait une potentielle présence de neutron. Entre 1984 et 1995, les données de dosimétrie détaillées («X et γ », neutron) ont été envoyées. Pour le site de Pierrelatte, les données détaillées ont été saisies de 1961 à 1973. L'information sur les doses externes en profondeurs n'était la plupart du temps pas disponible, seule les doses « B et γ » ont pu être utilisées pour l'estimation (1961 et 1962, 1965 de 1968 à 1973). Pour les autres années, la dose « X et γ » étaient estimée par le minimum entre la dose de la plage Sn et Cd. Pour toutes ces années, les données sur l'exposition aux neutrons étaient disponibles. Entre 1974 et 1984, comme pour Marcoule,

seule la dose « organisme entier » était renseignée et aucune information sur l'exposition aux neutrons n'était renseignée. Après cette date, les données détaillées ont été fournies jusqu'en 1995.

Les données de dosimétrie des travailleurs du site de la Hague étaient intégrées aux données des travailleurs des sites du CEA-civil jusqu'en 1966 et donc suivent les mêmes règles que décrites précédemment. A partir de 1966, seule la dose « organisme entier » était fournie jusqu'en 1981, sans information sur une potentielle exposition aux neutrons. A partir de 1982, la dose « X et γ » et la dose neutron étaient renseignées.

ANNEXE D : Regroupement des causes de décès et correspondance des codes dans la Classification Internationale des Maladies (CIM)

Causes de décès	CIM8	CIM9	CIM10
Tout cancer	140 à 207	140 à 208	C00 à C97-C88
Cancers			
Tous cancers sauf leucémies	140 à 203	140 à 203	C00 à C97-C88-(C91 à C95)
Cancers solides	140 à 199	140 à 199	C00 à C80
Cancers liés au tabac ¹	140 à 151+155+157+160 à 162+180+188+189+2 05	140 à 151+155- 155.2+157+160 à 162+180+188+189+205	C00 to C16+C22- C22.9+C25+C30 to C34 +C67+C64to C66+C68
Lèvres, cavité buccale et pharynx	140 à 149	140 à 149	C00 à C14
Œsophage	150	150	C15
Estomac	151	151	C16
Intestin grêle	152	152	C17
Côlon	153	153+159.0	C18+C26.0
Rectum	154	154	C19 à C21
Foie	155	155-155.2	C22-C22.9
Vésicule biliaire	156	156	C23+C24
Pancréas	157	157	C25
Cavité Nasale	160	160	C30+C31
Larynx	161	161	C32
Trachée, bronches et poumon	162	162	C33+C34
Plèvre	163.0	163	C38.4+C45.0
Os et cartilage articulaire	170	170	C40 à C41 - C41.8
Tissu conjonctif et des autres tissus mous	171	171	C47+C49- C47.9 - C49.9
Mélanome	172	172	C43
Peau hors mélanome	173	173+187.7	C44+C46.0+C46.9+C63.2
Sein (femmes)	174	174	C50
Utérus	180 à182	179 à182	C53 à C55+C58
Ovaire	183	183	C56 à C57 -C57.7 -C57.9
Prostate	185	185	C61
Testicules, verge et autres organes génitaux masculins	186	186	C62
Vessie	188	188	C67
Rein et d'organes urinaires autres ou non précisés	189	189	C64 à C66 + C68
Cancer du cerveau et du SNC	191-192	191-192	C70 à C72
Tumeurs (bénigne ou maligne) du cerveau et du SNC	191-192+225+238.1	191+192+225+239.6	C70 to C72+ D32+D33+D43.0 to D43.2
Thyroïde	193	193	C73
Maladie de Hodgkin	201	201	C81
Lymphome non-Hodgkinien	200+202	200+202	C82 à C85 + C96 +C91.4
Myélome multiple	203	203	C90

¹ Cancers pour lesquels il y a suffisamment d'indication pour penser qu'ils sont liés au tabac, définis dans la dernière monographie du CIRC IARC. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Vol 83. Lyon, France (2004)..

Leucémies	204 à 207	204 à 208	C91 à C95 -C91.4
Leucémies myéloïdes	205	205	C92
Leucémies myéloïdes aiguës	205.0	205.0	92.0
Leucémies myéloïdes chroniques	205.1	205.1	C92.1
Leucémies lymphoïdes	204	204	C91
Leucémies lymphoïdes chroniques	204.1	204.1	C91.1
Pathologies non cancéreuses	Tout décès - cancer - causes externes	Tout décès - cancer - causes externes	Tout décès - cancer - causes externes
Maladie de l'appareil circulatoire	390 à 458	390 à 459	I00 à I99
Cardiaques ischémiques	410 à 414	410 à 414	I20 à I25
Maladies cérébrovasculaires	430 à 438	430 à 438	I60 à I69
Maladies de l'appareil respiratoire	460 à 519	460 à 519	J00 à J99
Bronchite chronique, emphysème et autres maladies chroniques pulmonaires obstructives	490 à 492	490 à 492+496	J40 à J44
Cirrhose et psychose alcoolique	571 + 291+303.1+303.9	571+291+303	K70+K73+K74+ F10
Causes externes	800 à 999	800 à 999	V01 à Y89

SNC : Système Nerveux Central

ANNEXE E : Publications issues du travail de thèse

A.1 Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F, Tirmarche M, Laurier D, Bernier M-O. Irradiations à faibles doses et risque de pathologie cardiovasculaire : revue des études épidémiologiques. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2009 ; 57(5):347-59.

A.2. Metz-Flamant C, Guseva Canu I, Laurier D. Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear industry workers. J. Radiol. Prot. 31 (2011) 9-23.

A.3. Metz-Flamant C, Rogel A, Caër S, Samson E, Laurier D, Acker A, Tirmarche M. Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company. Archives of Environmental and Occupational Health 2009 ;64(4):242-50.

A.4. Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Solid-cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. Rad Res. 2011 Apr 8. [Epub ahead of print]



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 57 (2009) 347–359

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique

Epidemiology and Public Health

Revue générale

Irradiations à faibles doses et risque de pathologie cardiovasculaire : revue des études épidémiologiques

*Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease:
A review of epidemiological studies*

C. Metz-Flamant^{a,*}, A. Bonaventure^a, F. Milliat^b, M. Tirmarche^a,
D. Laurier^a, M.-O. Bernier^a

^aLaboratoire d'épidémiologie, IRSN/DRPH/SRBE/LEPID, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France

^bLaboratoire de radiopathologie et thérapie expérimentale, IRSN/DRPH/SRBE/LRTE, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France

Reçu le 5 décembre 2008 ; accepté le 15 avril 2009

Disponible sur Internet le 6 août 2009

Abstract

Background. – While cardiovascular risks associated with high level of ionizing radiation are well-established, long-term effects of low and medium levels of exposure, between 0 and 5 gray (Gy), on the cardiovascular system are debated.

Methods. – Available literature was reviewed considering various populations, such as survivors of atomic bombs, nuclear workers, Chernobyl liquidators, radiologists and radiological technologists and patients exposed for medical reasons.

Results. – A significant increased risk of cardiovascular diseases associated with low doses of ionizing radiation was observed in 13 studies among the 27 analyzed. The ischemic heart diseases risk was detailed in 16 studies and seven of them showed a significant increase. The cerebrovascular risk was significantly increased in five studies among the 12 considered.

Conclusion. – Some epidemiological and experimental data are clearly in favour of an increased cardiovascular risk associated with exposure to low doses. However, given the multifactorial origin of cardiovascular diseases and the lack of a clear pathophysiologic mechanism, epidemiological results have to be carefully interpreted. Further research should be conducted in this area.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Ionizing radiation; Cardiovascular diseases; Epidemiology

Résumé

Position du problème. – Si les effets cardiovasculaires des irradiations à fortes doses sont bien établis, les effets à long terme des irradiations à faibles et moyennes doses entre 0 et 5 gray (Gy) sur le système cardiovasculaire restent débattus. Des publications récentes doivent être prises en compte dans cette problématique nécessitant une synthèse des résultats épidémiologiques disponibles à ce jour.

Méthodes. – Cette revue concerne des populations variées, telles que les survivants des explosions atomiques, travailleurs du nucléaire, liquidateurs de Tchernobyl, médecins, personnels navigants et personnes soumises aux rayonnements ionisants d'origine médicale.

Résultats. – Parmi les 27 études analysant globalement le risque cardiovasculaire, un excès lié aux radiations a pu être mis en évidence pour 13 d'entre elles. Les études étudiant le risque cardiaque ischémique retrouvaient une association avec la dose dans sept études sur les 16 analysées. Le risque cérébrovasculaire était significativement augmenté dans cinq études sur les 12 considérées.

Conclusion. – Certaines données épidémiologiques et expérimentales sont clairement en faveur d'un risque cardiovasculaire lié aux irradiations à des faibles doses. Cependant, en raison du caractère multifactoriel des pathologies cardiovasculaires et en l'absence de mécanisme physiopathologique patent, il est nécessaire d'interpréter les résultats épidémiologiques avec prudence et de poursuivre les recherches dans ce domaine.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Rayonnements ionisants ; Maladies cardiovasculaires ; Épidémiologie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : camille.metz@irsn.fr (C. Metz-Flamant).

1. Introduction

Les effets des rayonnements ionisants (RI) sur le développement des cancers ont été mis en évidence par de nombreuses études épidémiologiques [1]. L'analyse de l'impact des radiations sur le risque de maladies autres que cancer est plus récente. Le risque cardiovasculaire pour de fortes doses d'irradiation est maintenant bien établi [1]. Il a été observé dans plusieurs études épidémiologiques portant sur des populations de patients ayant subi une radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin [2,3] ou cancer du sein [4]. Les doses reçues au niveau de la tumeur traitée étaient d'environ 5 gray (Gy) [5]. Pour le cancer du sein, plusieurs études épidémiologiques avec de larges effectifs ont mis en évidence une augmentation d'environ 30 % du risque de décès de cause cardiovasculaire pour des femmes traitées par radiothérapie plus de dix ans auparavant [4,6–10]. Une étude récente portant sur des patients irradiés dans l'enfance pour cancer retrouvait une augmentation du risque cardiovasculaire pour des doses supérieures à 5 Gy [11]. Dans le cadre d'irradiation pour ulcère gastrique entraînant des doses de l'ordre de quelques Gy au niveau du cœur, il a été observé une augmentation significative du risque de mortalité cardiovasculaire de 20 % pour le groupe traité par radiothérapie [12,13]. À de plus faibles niveaux de dose, le suivi des survivants des explosions atomiques d'Hiroshima et Nagasaki a montré une association entre le risque de décès par pathologie cardiovasculaire et cérébrovasculaire et la dose reçue [14]. D'autres études sur le risque cardiovasculaire aux faibles doses ont montré des résultats divergents et ont fait l'objet de revues de la littérature [1,15,16], mais ce sujet reste actuellement débattu. Des résultats publiés récemment [17–21] nécessitent d'être pris en compte. En effet, la confirmation d'un risque cardiovasculaire pour de faibles doses d'irradiation aurait des implications pour la radioprotection des professionnels et des patients exposés. Le but de notre revue de la littérature était donc d'intégrer ces études récentes dans la synthèse des études épidémiologiques et d'envisager brièvement les hypothèses physiopathologiques avancées.

2. Méthodologie

2.1. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases bibliographiques MEDLINE et Scopus, ainsi qu'à partir des études citées dans le rapport de l'UNSCEAR [1]. Lorsque plusieurs études concernaient la même population, seule l'étude la plus récente a été prise en compte.

2.2. Population concernée

Les différentes populations concernées sont les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, les personnes exposées professionnellement (liquidateurs de Tchernobyl, travailleurs de l'industrie nucléaire, radiologues, manipulateurs en radiologie et personnels navigants) ou pour raison médicale. Pour cette

dernière catégorie, les irradiations pouvaient être à visée thérapeutique ou diagnostique. Cette revue abordant le domaine des faibles doses, les irradiations à fortes doses au niveau du cœur dans le cadre des traitements des cancers (cancer du sein, maladie de Hodgkin...) n'ont pas été étudiées. En revanche, les irradiations reçues pour un cancer situé à distance du cœur (testicule, utérus...) ont été prises en compte dans cette revue. En effet, l'irradiation du cœur qui en résultait peut être considérée comme faible, même si les patients étaient exposés à des doses relativement fortes. De plus, les irradiations par radiothérapie pour le traitement de pathologies bénignes (spondylarthrite ankylosante [SA]...), qui se pratiquaient dans le passé, ont également été étudiées. Cependant, à l'heure actuelle, les irradiations dans le domaine médical sont très majoritairement celles réalisées dans le cadre des examens diagnostiques ou de la radiologie interventionnelle.

2.3. Exposition étudiée

Cette revue s'est focalisée sur les irradiations à faibles et moyennes doses (inférieures à 5 Gy). Nous avons choisi de limiter ce travail aux études portant sur des expositions externes afin d'étudier un type d'irradiation relativement homogène. De plus les études portant sur l'analyse du risque cardiovasculaire en cas de contamination interne sont peu nombreuses et portent sur différents types de rayonnements. Toutefois, l'existence d'une contamination interne minime, associée à l'exposition externe, n'a pas été un critère d'exclusion dans les articles recensés. L'estimation de la dose reçue était basée sur la dose absorbée à l'organe exprimée en Gy ou sur la dose équivalente exprimée en sievert (Sv), ces deux unités étant équivalentes pour des expositions externes à des rayonnements β , γ et X. L'exposition pouvait être unique, dans le cas des survivants d'Hiroshima-Nagasaki, fractionnée pour les expositions médicales ou chronique dans le cas des expositions professionnelles. Il est à noter que l'exposition aux RI était mesurée de façon plus ou moins précise selon la population étudiée, pouvant être responsable d'incertitude dans l'estimation de la dose reçue. La reconstitution de l'exposition externe chez les travailleurs du nucléaire est le plus souvent précise, car elle repose sur l'enregistrement de la dose reçue, mesurée par des dosimètres individuels. Elle est moins précise dans le cas d'une dosimétrie collective ou environnementale. Pour les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, elle repose sur des modélisations de la dose par rapport à la distance à la source d'émission des radiations (système DS 86). Dans le domaine médical, la mesure de l'exposition est approchée par le nombre des examens réalisés ou reconstituée à partir de fantômes dosimétriques. Dans certains cas, aucune quantification de l'exposition n'était disponible.

2.4. Pathologies étudiées

Les pathologies cardiovasculaires étaient étudiées soit globalement (classification internationale des maladies : CIM 9, codes de maladie de 390 à 459 et CIM 10, codes de I00 à I99), soit de façon plus précise en individualisant les pathologies coronariennes ischémiques (CIM 9, codes de maladies de 410 à

414 et CIM 10, codes de I20 à I25) et les pathologies cérébrovasculaires (CIM 9, codes de maladie de 430 à 438 et CIM 10, codes de I60 à I69).

2.5. Estimation du risque

L'estimation du risque peut être réalisée en calculant le ratio de mortalité standardisé (SMR). Il permet de comparer la mortalité de la population étudiée à la population générale en stratifiant sur certaines caractéristiques démographiques. Cependant, l'estimation du risque par le calcul du SMR (référence externe) présente certaines limites. Pour les travailleurs du nucléaire ou les personnels navigants, « l'effet du travailleur en bonne santé » conduit à une mortalité plus faible par rapport à la population générale (SMR < 1). Pour les populations de patients, leur pathologie sous-jacente peut entraîner une mortalité plus élevée (SMR > 1). Les études, qui comparent les taux de mortalité par maladie cardiovasculaire au sein d'une même population (référence interne), permettent de limiter l'impact de ces biais. Les études, comparant le risque (soit avec une référence externe ou interne) par niveau d'exposition, permettent de tester s'il existe une association entre le risque de mortalité cardiovasculaire et la catégorie de dose. Les études, qui quantifient le risque lié à la dose reçue, sont les plus informatives sur l'effet des RI sur le risque cardiovasculaire. Par exemple, l'estimation d'un excès de risque relatif (ERR) de 0,20 par sievert (Sv) signifie une augmentation du risque de 20 % pour 1 Sv.

3. Revue des études épidémiologiques

3.1. Études sur les survivants d'Hiroshima-Nagasaki

Le rapport paru en 2003 sur l'étude de la mortalité de la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, la Life Span Study (LSS), montrait un excès significatif de décès par pathologies cardiaques et par accidents vasculaires cérébraux lié à la dose corps entier (approximée par la dose au côlon) [14] (Tableau 1). Les auteurs ont identifié deux biais principaux, l'un lié à la mauvaise classification des causes de décès, l'autre à l'absence de prise en compte de certains facteurs de risque potentiels (ex : les habitudes tabagiques) [14]. L'impact de ces biais a été étudié [22] et ne remettait pas en cause l'association observée entre le risque de maladie cardiovasculaire et la dose reçue. En raison d'un *healthy survivor effect* dans les premières années de suivi (dû à la mise en place de l'étude seulement cinq ans après le bombardement), les résultats des analyses étaient donnés séparément pour la période avant 1968 et pour la période 1968 à 1997 [14]. Pour cette dernière période, une relation linéaire significative était observée, même si aux doses inférieures à 0,5 Sv, des incertitudes subsistaient sur l'existence d'un effet ainsi que sur la forme de la relation dose-réponse. Selon cette étude et celle de Little [23], il n'y a pas de dépendance significative de l'ERR avec le sexe, l'âge au moment de l'explosion, l'âge atteint et le temps depuis l'exposition. Cependant, l'étude de Zhang [100] suggérait que l'ERR pour les maladies non cancer mais aussi pour les

maladies cardiovasculaires pouvait être plus fort pour les survivants exposés entre 30 et 49 ans et plus faible pour ceux exposés entre 0 et 29 ans que ceux exposés dans des tranches d'âge plus élevées. Les auteurs suggèrent que ces résultats doivent être pris en compte dans la modélisation de l'ERR dans les prochaines études sur la LSS.

L'Adult Health Study (AHS), sous-cohorte de la LSS [24] a analysé l'incidence des pathologies cardiovasculaires et disposait de données cliniques et d'informations sur la consommation de tabac et d'alcool (recueillies par auto-questionnaire au cours de plusieurs enquêtes). Cette étude est donc très informative dans l'analyse du risque cardiovasculaire. La dernière mise à jour du suivi jusqu'en 1997 [24] retrouvait une relation significative entre la survenue d'infarctus du myocarde et la dose reçue, chez les individus exposés avant l'âge de 40 ans (Tableau 1). Cependant, une limite de cette étude était l'absence de prise en compte dans la définition de l'incidence des infarctus du myocarde ayant entraîné le décès et des infarctus du myocarde asymptomatiques.

Plusieurs études ayant porté sur une partie des individus de l'AHS se sont focalisées sur l'étude de certains événements cliniques potentiellement associés aux pathologies cardiovasculaires : l'hypercholestérolémie [25], l'hypertension artérielle [26], et l'athérosclérose [27].

Une étude longitudinale [25] retrouvait un taux de cholestérol sanguin moyen significativement plus élevé chez les irradiés que chez les non irradiés (Tableau 1). L'augmentation moyenne du taux de cholestérol, plus importante chez les femmes que chez les hommes, restait néanmoins de faible amplitude, avec un retentissement clinique mineur. En effet, les auteurs estimaient, que pour une élévation de 2,5 mg/dl observée chez les femmes, l'augmentation de l'incidence des pathologies coronaires qui en découlerait serait de 1,8 à 2,8 %. Ces différents résultats restaient significatifs après ajustement sur la consommation tabagique. L'étude de Sasaki et al. [26] a analysé spécifiquement les effets des radiations sur la pression artérielle. Les analyses prenaient en compte l'âge à l'exposition, l'indice de masse corporelle et la consommation tabagique. Elles montraient une élévation faible mais significative de la pression artérielle systolique et diastolique chez les exposés (Tableau 1). L'étude de Yamada et al. [27] a évalué le lien entre radiations et des marqueurs d'athérosclérose. La sévérité des calcifications aortiques, l'épaisseur de l'intima et de la média des artères carotides ont été évaluées. Une association significative entre la dose d'irradiation et la présence de calcifications aortiques a été observée (Tableau 1), après ajustement sur de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire connus. En revanche, il n'a été observé aucune association significative entre la dose reçue et l'épaisseur de l'intima ou de la média au niveau des artères carotidiennes.

Une étude récente s'est focalisée sur l'incidence de l'hypertension, l'hypercholestérolémie et des maladies cardiovasculaires chez les survivants exposés in utero ou dans l'enfance (avant l'âge de dix ans) [28]. L'augmentation significative du risque d'hypertension et de maladies cardiovasculaires observée pour une exposition reçue dans l'enfance n'était pas retrouvée pour une exposition in utero. Néanmoins,

Tableau 1
Études épidémiologiques sur les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki.

Étude	Nombre d'individus	Période de suivi	Exposition ^a	Pathologies étudiées (nombre de cas)	Association
Life Span Study [14]	86 572	1950–1997	Dose au côlon entre 0–4 Sv, moyenne 0,29 (exposés)	IC (4477) Cerebro (3954)	ERR/Sv 0,17 ^{a,b} ERR/Sv 0,12 ^{a,b}
Adult Health Study (incidence) [24]	10 339	1958–1998	Dose moyenne 0,83 Sv (exposés)	HTA (5034) IDM (117)	RR/Sv 1,03 ^{a,c} RR/Sv 1,25 ^{a,c} (exposés < 40 ans)
Adult Health Study (cholestérol) [25]	9827	1958–1986	Dose au côlon entre 0–4 Sv	Élévation maximale de la cholestérolémie	2,3 à 2,5 mg/dL à 1 Gy* chez les femmes
Adult Health Study (HTA) [26]	9411	1958–1986	Dose au côlon entre 0–4 Sv	Élévation de la tension artérielle	1 mmHg/Gy pour la TAs* 0,8 mmHg/Gy pour la TAd* (exposés à 40 ans)
Adult Health Study (calcifications aortiques) [27]	1801	1958–2002	Dose moyenne 0,70 Gy Dose moyenne 0,79 Gy	Calcifications aortiques Calcifications aortiques	OR pour 1 Gy = 1,31 ^{a,d} chez les femmes OR pour 1 Gy = 1,30 ^{a,d} chez les hommes
Atomic bomb survivor exposed in utero [28]	506	1978–2003	2,2 % dose supérieure à 1 Gy	HTA (155) Cardio vasc (6)	RR pour 1 Gy = 1,20 (ns) ^e RR pour 1 Gy = 0,09 (ns) ^e
Childhood cohort [28]	1053	1978–2003	19,7 % dose supérieure à 1 Gy	HTA (318) Cardio vasc (37)	RR pour 1 Gy = 1,15 ^{a,c} RR pour 1 Gy = 1,72 ^{a,c}

HTA : hypertension artérielle ; Cardio vasc : toutes pathologies cardiovasculaires ; IC : pathologies ischémiques cardiaques ; cerebro : pathologies cérébrovasculaires ; IDM : infarctus du myocarde ; TAs : tension artérielle systolique ; TAd : tension artérielle diastolique ; ERR : excès de risque relatif ; RR : risque relative ; OR : *Odds Ratio*. * $p < 0,05$.

^a Les doses estimées sont exprimées en termes de doses au côlon, qui correspond à la somme des doses de rayonnements gamma et dix fois la dose neutron estimée.

^b Estimation basée sur une régression de poisson avec un modèle linéaire.

^c Estimation basée sur une régression de poisson avec modèle quadratique.

^d Estimation basée sur une régression logistique.

^e Estimation basée sur un modèle de Cox.

les auteurs soulignaient que la cohorte des survivants exposés in utero était trop jeune à la fin du suivi (moins de 60 ans) pour bien caractériser le risque cardiovasculaire de cette population.

La cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki fait référence pour l'analyse du risque lié à des doses faibles et modérées d'irradiation. Les pathologies cardiovasculaires ayant une augmentation franche de leur incidence après 55 ans, le fait que plus de 80 % des individus aient plus de 60 ans à la fin du suivi [14] a permis de bien caractériser le risque cardiovasculaire de cette population. C'est une des rares études qui dispose pour une partie de la cohorte de données d'incidence qui reflètent plus précisément l'état de santé que des données de mortalité [24], de données cliniques et d'informations sur la consommation de tabac et d'alcool [24]. Les biais potentiels ont été explorés et ne remettent pas en cause l'association observée [22]. Cependant, des incertitudes subsistent dans l'estimation du risque pour des doses inférieures à 0,5 Sv [14]. L'exposition des survivants ayant été unique, l'extrapolation des résultats aux populations exposées chroniquement reste difficile.

3.2. Études sur les expositions professionnelles

3.2.1. Les liquidateurs de Tchernobyl

Si de nombreuses études ont porté sur la mortalité par cancer et hémopathies des liquidateurs de Tchernobyl [29,30], peu se sont focalisées sur le risque cardiovasculaire. Ivanov et al. ont étudié, en termes d'incidence et de mortalité, la relation entre pathologie cardiovasculaire et RI pour une cohorte de liquidateurs russes [31–33]. Moins de 5 % de la cohorte avait plus de 60 ans à la fin du suivi [34]. L'étude sur la mortalité cardiovasculaire [32] a retrouvé un ERR significatif de décès d'origine cardiovasculaire avec la dose reçue (Tableau 2) compatible avec les estimations issues du suivi de la LSS. Sur la même cohorte, deux études d'incidence ont été réalisées, l'une sur la période 1986 à 1996 [31], l'autre sur la période 1986 à 2000 [33]. Ces deux études retrouvaient un ERR significatif pour les maladies cérébrovasculaires et pour l'hypertension artérielle (Tableau 2). L'excès de pathologie vasculaire cérébrale était particulièrement élevé pour le sous-groupe de travailleurs exposés le plus fortement dans le laps de temps le plus court (plus de 150 mGy en moins de six semaines). L'ERR observé pour les pathologies ischémiques cardiaques était non significatif dans la première étude et le devenait après prolongation du suivi (Tableau 2). Ces résultats sont compatibles avec un effet retardé des radiations sur la pathologie coronarienne. Les résultats de ces études sont cependant à considérer avec prudence, compte tenu de limites méthodologiques importantes : l'absence d'ajustement sur les facteurs de risque individuels de pathologie cardiovasculaire, l'absence de dosimétrie individuelle pour une partie de la cohorte (reconstitution dosimétrique à partir des mesures par

dosimètre d'ambiance) et l'absence d'information sur le nombre de perdus de vue de la cohorte. De plus, l'utilisation des certificats de décès pour une part des diagnostics incidents de pathologie cardiovasculaire pourrait être à l'origine d'une sous-estimation de l'incidence des pathologies peu létales.

Une autre étude [35] sur des liquidateurs estoniens ne retrouvait pas de relation entre la dose reçue et les décès d'origine cardiovasculaire, à partir d'une analyse portant sur des SMR par catégorie de dose (Tableau 2). Il s'agissait cependant d'une cohorte avec un effectif relativement faible, avec un suivi limité de six ans environ, un âge moyen jeune (32 ans à l'arrivée à Tchernobyl), des mesures dosimétriques individuelles non systématiques, tous ces éléments diminuant la capacité de l'étude à mettre en évidence un excès de pathologie cardiovasculaire.

3.2.2. Les travailleurs de l'industrie nucléaire

La plupart des études sur les travailleurs du nucléaire se sont intéressées au risque de mortalité cardiovasculaire et disposaient d'informations sur la catégorie socioprofessionnelle (CSP) des individus, permettant de prendre en compte indirectement un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire liés au style de vie. Cependant la majorité d'entre elles comparait la mortalité cardiovasculaire de la cohorte à celle de la population générale par calcul du SMR et ne permettait donc pas d'évaluer le risque de mortalité cardiovasculaire en relation avec la dose reçue [36–43]. Le SMR observé était la plupart du temps significativement inférieur à 1, principalement en raison de l'« effet du travailleur en bonne santé » fréquemment observé dans les cohortes professionnelles [44]. Ces études ne seront donc pas détaillées dans le Tableau 2.

Parmi les études qui ont étudié la mortalité cardiovasculaire par niveau d'exposition, une seule étude [45] avait retrouvé une diminution significative du risque cardiovasculaire avec la dose (Tableau 2), alors que plusieurs études ont retrouvé une augmentation significative. En 2009, une étude regroupant l'ensemble des travailleurs britanniques surveillés pour une exposition aux RI [21] a retrouvé une association significative entre la mortalité cardiovasculaire et la dose reçue, principalement due aux pathologies coronariennes (Tableau 2). Des résultats similaires avaient été observés pour une partie des travailleurs inclus dans l'étude précédente (travailleurs britanniques du nucléaire du British Nuclear Fuels plc) [18]. Ces excès significatifs étaient compatibles avec ceux observés dans la LSS. Dans ces études, la moyenne d'âge à la fin du suivi était de 58 ans [18] et de 52 ans [21] et la durée moyenne de suivi était de 28 ans [18] et de 23 ans [21]. Les auteurs reconnaissaient que des facteurs de risque cardiovasculaire non pris en compte dans les analyses pouvaient influencer sur les résultats.

L'étude combinée américaine [46] retrouvait un excès de risque significatif de décès de cause cardiovasculaire (Tableau 2) principalement pour les atteintes coronariennes. Ces estimations étaient remarquablement supérieures aux estimations obtenues dans les études sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Tableau 1), alors que les niveaux du risque tout cancer et leucémie de cette cohorte étaient similaires à ceux de la LSS. Les auteurs n'excluaient pas que

Tableau 2
Études épidémiologiques sur les cohortes professionnelles.

Étude, pays	Nombre d'individus	Période de suivi	Exposition ^a	Pathologies étudiées	Nombre de cas	Association
<i>Liquidateurs de Tchernobyl</i>						
Liquidateurs russes [32]	65 905	1991–1998	107 mSv	Cardio vasc	1728	ERR/Gy 0,79*
Liquidateurs russes (incidence) [31,33]	61 017	1986–2000	109 mGy	IC	10 942	ERR/Gy 0,41*
				Cerebro	12 832	ERR/Gy 0,45*
				HTA	11 910	ERR/Gy 0,36*
Liquidateurs estoniens [35]	4742	1986–1993	110 mGy	Cardio vasc	29	SMR 0,85 (ns)
<i>Travailleurs du nucléaire</i>						
Rocketdyne/Atomics International, États-Unis [45]	5801	1948–1999	19 mSv	Cardio vasc	499	p-tend ^{int} = 0,01 (–)
				Cerebro	67	p-tend ^{int} = 0,20 (ns)
National Registry for Radiation Workers, Grande-Bretagne [21]	175 541	1976–2001	24,9 mSv	Cardio vasc	10 509	ERR/Sv 0,25*
				IC	7168	ERR/Sv 0,26*
				Cerebro	1817	ERR/Sv 0,16 (ns)
British Nuclear Fuels plc, Grande-Bretagne [18]	64 818	1946–2005	53 mSv	Cardio vasc	5319	ERR/Sv 0,65**
				IC	3567	ERR/Sv 0,70**
				Cerebro	1018	ERR/Sv 0,43 (ns)
Nuclear power industry workers, États-Unis [46]	53 698	1979–1997	25,7 mSv	Cardio vasc	350	ERR/Sv 8,32**
				IC	248	ERR/Sv 8,78**
				Cerebro	24	ERR/Sv –2,05 (ns)
National Dose Registry, Canada [47]	45 468	1951–1987	6,26 mSv	Cardio vasc	1708	ERR/Sv 2,3*
3-country [48]	95 673	1943–1988	40,2 mSv	Cardio vasc	7855	p-tend ^{int} = 0,045 (+)
15-country [17]	275 312	1943–2000	20,7 mSv	Cardio vasc	8412	ERR/Sv 0,09 (ns)
				IC	5821	ERR/Sv –0,01 (ns)
				Cerebro	1224	ERR/Sv 0,88 (ns)
United Kingdom Atomic Energy Authority, Grande-Bretagne [49]	51 367	1946–1997	18,88 mSv	IC	3151	p-tend ^{int} = 0,21 (ns)
Atomic Weapons Establishment, Grande-Bretagne [50]	22 552	1951–1982	7,8 mSv	Cardio vasc	333	RR ^{exp} 0,7 (ns)
Oak Ridge, Tennessee, États-Unis [51]	28 347	1943–1985	10 mSv	Cardio vasc	2281	RR/Sv 1,57 (ns)
				IC	1658	RR/Sv 2,25 (ns)
				Cerebro	292	RR/Sv 1,28 (ns)
Hanford/Oak Ridge/Rocky Flats, États-Unis [52]	44 943	1972–1985	Entre 22 et 41 mSv	Cardio vasc	3907	p-tend ^{int} = 0,32 (ns)
Hanford, États-Unis [53]	44 154	1975–1986	23,3 mSv	Cardio vasc	4573	p-tend ^{int} = 0,48 (ns)
Calvert Cliffs, États-Unis [54]	8945	1969–1988	21 mSv	Cardio vasc	100	p-tend ^{ext} = 0,90 (ns)
Oak Ridge, États-Unis [55]	14 095	1943–1990	Entre 0 et 100 mSv	IC	976	ERR/SV –2,86 (ns)
Électricité de France, France [56]	22 395	1961–1994	17,9 mSv	Cardio vasc	61	RR/100 mSv 1,70 (ns)
Travailleurs du nucléaire du CEA et d'AREVA NC [57]	29 204	1950–1994	8,3 mSv	Cardio vasc	441	p-tend ^{int} = 0,54 (ns)
<i>Radiologues et manipulateurs en radiologie</i>						
British radiologists, Grande-Bretagne [58]	2698 R	1897–1997	R vs population médicale anglaise	Cardio vasc	514	SMR 0,84*
NHS Consultants, Royaume-Uni [59]	20 526 M	1962–1992	R vs autres spécialités	IC	100	RR 1,00 (ns)

Radiologic technologists, Japon [60]	9179 MR	1969–1982	MR vs population japonaise	IC	48	O/A 48/46,22 (ns)
					51	O/A 51/72,52 (ns) p-tend ^{int} = 0,14 (ns)
Radiologists, États-Unis [61]	29 725 M	1920–1974	R vs autres spécialités	Cardio vasc	1132	RR 1,19**
					1070	RR 1,42*
Radiologic technologists, États-Unis [62]	90 284 MR	1983–1997	Exposés avant 1940 vs après 1960	IC	633	RR 1,22 (ns)
					174	RR 2,40*
Medical workers, Chine [20]	27 011 MR et R	1950–1995	R et MR vs autres médecins	IC	374	RR 1,29**
					99	RR 1,39**
					178	RR 1,36**

Cardio vasc : toutes pathologies cardiovasculaires ; cerebro : pathologies vasculaires cérébrales ; IC : pathologies ischémiques cardiaques ; ERR : excès de risque relatif ; RR : risque relatif ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; O/A : nombre de cas observés chez les MR par rapport au nombre de cas attendus dans la population générale ; M : médecins ; MR : manipulateurs en radiologie ; R : radiologues.

^a Pour les travailleurs du nucléaire et les liquidateurs de Tchernobyl, dose moyenne cumulée pour la cohorte ; p-tend^{int} : degré de significativité d'un test de tendance comparant la mortalité au sein de la cohorte pour des niveaux de doses différents p-tend^{ext} : degré de significativité d'un test de tendance comparant les SMR par catégorie de dose ; RR^{exp} : risque relatif entre travailleurs exposés et non exposés ; – : diminution significative ; + : augmentation significative. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns : non significatif.

ces résultats puissent être un artéfact de la catégorisation de la dose. En effet, les résultats des tests de tendance n'étaient plus significatifs lorsque l'analyse reposait sur seulement quatre catégories de dose au lieu des 11 initiales [46]. Il est à noter que l'âge moyen à la fin du suivi était de 45 ans.

L'étude canadienne d'Ashmore et al. [47] observait un ERR très significatif (Tableau 2), non compatible avec les estimations issues du suivi des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Tableau 1). Les auteurs ont identifié plusieurs sources d'incertitudes possibles pouvant expliquer ces divergences, en particulier sur l'estimation des doses, sur le suivi des travailleurs et sur la prise en compte de la CSP. Le suivi de la cohorte a été récemment mis à jour et les résultats confirmaient la relation entre le risque de pathologie cardiovasculaire et la dose observée dans la précédente étude [19]. Cependant, les incertitudes identifiées dans la première étude persistaient. Une partie des travailleurs de ces études [18,46,47] étaient inclus dans l'« étude conjointe 3-pays » [48] qui retrouvait une augmentation significative du risque cardiovasculaire avec la dose reçue (Tableau 2). Ces trois cohortes avaient la particularité de disposer d'un suivi prolongé et d'un grand nombre de travailleurs dans les classes de dose les plus élevées. Un biais de confusion lié au mode de vie ne pouvait cependant pas être exclu car la relation dose–effet positive avait été observée principalement pour les groupes de travailleurs pour lesquels l'information sur la CSP était moins précise.

Cependant, un grand nombre d'études ne retrouvait pas d'excès significatif [17,49–57]. Ainsi, l'étude « 15-Pays » [17], qui constitue actuellement la plus large cohorte de travailleurs du nucléaire ne montrait pas de relation dose–réponse significative (Tableau 2). L'ERR observé pour les maladies cardiovasculaires dans cette étude était comparable aux estimations obtenues dans l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Tableau 1). Cependant, pour les faibles niveaux de dose étudiés, l'excès de risque de décès attendu reste très difficile à détecter même dans de larges cohortes [17]. De plus, cette cohorte concerne des travailleurs relativement jeunes (souvent moins de 50 ans à la fin du suivi) et est donc peu informative pour les décès par pathologie cardiovasculaire, qui s'observent majoritairement pour des populations plus âgées.

3.2.3. Les radiologues et manipulateurs en radiologie

À l'instar des groupes de travailleurs du nucléaire, les études sur le personnel médical (radiologues ou manipulateurs en radiologie) permettent d'évaluer le risque cardiovasculaire lié à une exposition externe. Cependant, la plupart de ces études sont limitées par l'absence de données individuelles sur la dose reçue au cours de leur activité professionnelle. Les règles de radioprotection instaurées au cours du temps ayant permis de diminuer notablement les doses délivrées, l'approximation usuelle de la dose reçue est basée le plus souvent sur l'année de début de la pratique médicale.

Une étude a porté sur les causes de décès des radiologues anglais et gallois sur un siècle [58]. Elle retrouvait un SMR significativement inférieur à 1 pour les pathologies cardiovasculaires en comparaison à la population générale ou à l'ensemble de la population de médecins (toutes spécialités

confondues) (Tableau 2). Aucun excès de risque n'a été observé même chez les radiologues enregistrés avant 1921 susceptibles d'avoir reçu de plus fortes doses compte tenu de règles de radioprotection limitées à cette époque. Cependant le groupe de référence constitué par les médecins n'était pas comparable à celui des radiologues en ce qui concerne le tabagisme, plus fréquent chez les médecins généralistes. Une autre étude britannique, plus large, portant sur des médecins toutes spécialités confondues [59], ne retrouvait pas d'excès de mortalité d'origine cardiovasculaire pour les radiologues et les radiothérapeutes par rapport aux autres médecins (Tableau 2). Il est à noter que l'exposition de ces radiologues était relativement faible, car l'étude ne concernait que des médecins ayant débuté leur activité après 1960. Une cohorte de manipulateurs japonais en radiologie a été étudiée [60]. Un premier suivi sur la période 1969 à 1982 ne retrouvait pas d'augmentation du nombre de décès d'origine cardiaque ou cérébrovasculaire par rapport à la population générale (Tableau 2). La prolongation du suivi pour 4052 d'entre eux jusqu'en 1986 confirmait le résultat initial. Le suivi d'une cohorte de médecins masculins américains [61] a permis de comparer les taux de mortalité des radiologues à ceux d'autres spécialistes non exposés aux radiations pour les pathologies cardio-vasculo-rénales. Les analyses ont montré une différence significative entre le SMR des radiologues et ceux des autres spécialistes (tous inférieurs à 1) (Tableau 2). L'étude présentant le plus large effectif est l'étude américaine qui a analysé la mortalité par pathologies circulatoires d'environ 90 000 manipulateurs en radiologie américains ayant débuté leur pratique entre 1926 et 1982 [62]. L'estimation de la dose a été réalisée, comme dans les études précédentes, à partir de la date de début d'emploi, mais aussi en fonction des caractéristiques des différents postes occupés au cours du temps. L'analyse a été ajustée sur de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire individuels recueillis par autoquestionnaire entre 1983 et 1989. Les risques relatifs de décès par pathologie cardiovasculaire et par maladie vasculaire cérébrale étaient significativement plus élevés pour les personnes ayant commencé à travailler avant 1940 par rapport à celles ayant débuté après 1960 (Tableau 2). En revanche, il n'était pas observé d'augmentation significative du risque pour les pathologies ischémiques coronariennes. L'excès de risque de décès cardiovasculaire en fonction du nombre d'années cumulées d'exposition n'était significatif que pour les personnes ayant débuté leur activité avant 1950. Les points remarquables de cette étude sont, d'une part, la prise en compte d'importants facteurs de risque cardiovasculaire individuels tel que la consommation de tabac et d'alcool et l'indice de masse corporelle, et, d'autre part, l'inclusion d'une majorité de femmes, alors que la plupart des études sur les expositions chroniques professionnelles aux radiations concernent une population masculine. Une étude récente a analysé le risque de décès d'origine cardiovasculaire de radiologues et de manipulateurs en radiologie chinois suivis entre 1950 et 1995 par rapport à un groupe de médecins non exposés suivis sur la même période [20] (Tableau 2). Deux cohortes ont été définies selon la date de début d'emploi (avant et après 1970). Une reconstruction dosimétrique rétrospective basée sur des questionnaires individuels et des études de poste a été faite pour les expositions avant 1985, date de

début de l'enregistrement individuel des expositions. Une augmentation significative du risque de décès d'origine cardiovasculaire était observée pour les deux cohortes, à la fois pour le risque coronarien et pour le risque cérébrovasculaire. Cependant, l'amplitude similaire de l'excès de risque observé pour les deux cohortes, alors que les expositions moyennes estimées étaient très différentes (551 mGy pour la cohorte la plus ancienne vs 82 mGy pour la plus récente) suggérait l'existence d'un facteur de confusion non pris en compte dans l'analyse. Ainsi, les auteurs notaient que le pourcentage de fumeurs et de personnes ayant un niveau d'études faible était plus important dans la cohorte récente que dans le groupe de référence.

3.2.4. Personnels navigants

Les cohortes professionnelles des personnels navigants ne permettent pas à l'heure actuelle d'évaluer directement le risque de maladie cardiovasculaire associé aux faibles doses de RI. En effet, la plupart des études ont comparé le risque de mortalité cardiovasculaire de la cohorte à celui de la population générale et n'a pas pu évaluer le risque en relation avec la dose reçue [63–66]. En effet, aucune estimation de dose n'était disponible pour ces études. Cependant, certaines études ont pu estimer la dose de rayonnement cosmique, mais l'analyse du risque non cancer n'était pas présentée [67–69]. Les résultats de ces études ne seront donc pas détaillés dans le Tableau 2.

L'étude des populations exposées professionnellement permet d'étudier les effets d'une exposition externe chronique aux radiations à de faibles niveaux de dose (inférieure à 0,5 Sv). Des excès de risque significatifs de mortalité et d'incidence de pathologie cardiovasculaire ont été mis en évidence pour les liquidateurs russes de Tchernobyl [32,33] et pour plusieurs études sur les travailleurs du nucléaire [18,19,21,47,48]. Trois études sur les six concernant les radiologues ou les manipulateurs en radiologie retrouvaient des excès de pathologie cardiovasculaire [20,61,62]. Pour l'ensemble de ces études, seules celles sur les travailleurs du nucléaire disposaient d'un enregistrement individuel systématique des doses externes reçues. L'information sur les facteurs de risque cardiovasculaire individuels était absente pour les liquidateurs russes de Tchernobyl et partiellement prise en compte par la CSP pour les cohortes des travailleurs du nucléaire. Seule l'étude américaine des manipulateurs en radiologie prenait en compte certains facteurs de risque cardiovasculaire individuels [62].

3.3. Études sur les expositions médicales

3.3.1. Expositions à visée thérapeutique

Une étude [70] a porté sur le suivi d'une cohorte d'enfants irradiés au niveau du cuir chevelu avant 16 ans, pour le

Tableau 3
Études épidémiologiques sur les expositions médicales des patients.

Étude, pays	Nombre d'individus	Période de suivi	Dose moyenne estimée	Pathologies étudiées	Nombre de cas	Association
<i>Expositions à visée thérapeutique</i>						
Irradiation pour teigne, États-Unis [70]	10 834 enfants	1950–1982	Au cuir chevelu 1,21 à 1,39 Gy	Cardio vasc	11	RR 0,70 (ns)
Irradiation rachidienne pour spondylarthrite ankylosante, Grande-Bretagne [71,72]	14 106 patients	1935–1983	Au cœur 2,49 Gy	Cerebro Cardio vasc	231 990	SMR 1,14* SMR 1,25**
Cancer du testicule, Grande-Bretagne [74]	992 hommes	1982–1992	Au cœur 760 mGy ^a	Cardio vasc	22	RR 2,40*
Méningiomes, Grande-Bretagne [75]	277 femmes	1942–1963	Au pelvis 7 à 10 Gy	Cardio vasc	16	SMR 1,65*
Méningiomes, Grande-Bretagne [76]	788 femmes	1912–1986	Aux ovaires 3,5 à 6 Gy	Cardio vasc	565	O/A 0,92 (ns)
Méno-métrorragies, États-Unis [77]	4153 femmes	1925–1984	Au poumon 36 mGy	Cardio vasc	1569	SMR 0,97 (ns)
Méno-métrorragies, Grande-Bretagne [78]	2067 femmes	1940–1991	Au poumon 40 mGy	IC	318	SMR 0,94 (ns)
<i>Expositions à visée diagnostique</i>						
Fluoroscopies, États-Unis [79]	13 385 femmes	1930–1986	Au poumon 840 mGy	Cardio vasc	2191	RR 0,91 (ns)
Scoliose, États-Unis [80]	5573 femmes	1912–1997	Au poumon 41 mGy	Cardio vasc	ND	Dose-réponse significative

Cardio vasc : toutes pathologies cardiovasculaires ; cerebro : pathologies vasculaires cérébrales ; IC : pathologies ischémiques cardiaques ; RR : risque relatif ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; ND : non disponible.
O/A : nombre de cas observés chez les patients irradiés par rapport au nombre de cas attendus dans la population générale. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns : non significatif.
^a Irradiation para-aortique.

traitement d'une teigne. Les patients étaient comparés à des enfants non irradiés du même âge et même sexe dont une partie était apparentée aux enfants exposés. Cette étude ne retrouvait pas d'augmentation du risque de décès par pathologie cardiovasculaire chez les irradiés (Tableau 3). Il faut cependant noter que la population de la cohorte était âgée en moyenne de 33 ans à la fin du suivi et donc se situait dans une tranche d'âge peu susceptible de développer des pathologies cardiovasculaires. Les décès en rapport avec une cause cardiovasculaire ne représentaient d'ailleurs que 10 % de l'ensemble des décès.

Le suivi d'une cohorte de patients atteints de SA [71] et ayant subi une radiothérapie vertébrale entre 1934 et 1954 montrait un excès significatif de décès par pathologie vasculaire cérébrale et par autre pathologie cardiovasculaire en comparaison à la population générale (Tableau 3). Une estimation dosimétrique par fantôme avait été réalisée pour un échantillon de ces patients [72] et retrouvait une dose au cœur moyenne estimée à 2,49 Gy. Les patients atteints d'endocardite chronique, atteinte cardiaque possiblement associée à la SA, étaient étudiés séparément pour ne pas biaiser l'analyse du risque cardiovasculaire global. Cependant, le risque cardiovasculaire lié à l'inflammation chronique, qui a été mis en évidence pour certaines maladies rhumatismales, dont la SA [73], pourrait expliquer une part importante de l'excès de risque observé.

Une étude [74] a spécifiquement analysé le risque cardiovasculaire lié au traitement du cancer du testicule dans une cohorte de patients britanniques. Les patients traités par radiothérapie recevaient une dose pelvienne de 30 Gy. Parmi eux, 8 % avaient aussi reçu une irradiation médiastinale. L'incidence des pathologies cardiovasculaires au sein de la cohorte a été estimée à partir des questionnaires des patients, de bilans médicaux et des certificats de décès. Les modèles dosimétriques pour une irradiation au niveau para-aortique estimaient une dose moyenne au cœur de 0,76 Gy. L'analyse multivariée, ajustée sur l'âge, retrouvait une augmentation significative du risque d'événement cardiovasculaire en cas de radiothérapie et/ou de chimiothérapie par rapport au groupe traité par chirurgie seule (Tableau 3). Cette augmentation de risque persistait lorsque les personnes irradiées au niveau médiastinal étaient exclues des analyses. En plus d'un effet direct sur le cœur, les auteurs suggéraient que l'irradiation pelvienne pouvait être à l'origine d'une altération de la fonction rénale, induisant secondairement une hypertension artérielle, elle-même néfaste pour le système cardiovasculaire. Les points forts de cette étude étaient de porter sur une pathologie (le cancer du testicule) non liée au risque cardiovasculaire et de disposer d'une modélisation individuelle de la dose reçue au niveau du cœur et pour une partie des patients des facteurs de risque cardiovasculaire individuels.

Plusieurs études ont analysé, outre la mortalité par cancer, la mortalité cardiovasculaire des femmes traitées par irradiation pelvienne pour anomalies du cycle menstruel [75–78]. Les résultats étaient divergents : une étude montrait une augmentation des décès d'origine cardiovasculaire [75], une autre étude retrouvait une augmentation seulement pour les moins de 50 ans [76] et les autres études ne trouvaient pas d'augmentation [77,78] (Tableau 3). Les doses estimées au

poumon, en l'absence d'estimation au niveau du cœur, pour ces deux dernières études étaient en moyenne de 36 et 40 mGy respectivement. L'interprétation des résultats est difficile compte tenu des limites méthodologiques observées. En effet, d'une part, il existe un biais de sélection des femmes traitées par radiothérapie pour cette indication thérapeutique (contre indication chirurgicale, âge plus élevé, etc.) et, d'autre part, la ménopause induite par l'irradiation des ovaires entraîne une hypoestrogénie délétère pour le système cardiovasculaire.

3.3.2. Expositions à visée diagnostique

La mortalité liée aux irradiations chroniques a pu être étudiée à partir du suivi de grandes cohortes de patients soumis à des examens diagnostiques répétés pour un suivi de tuberculose [79] et de scoliose [80]. Cependant, ces études se sont largement focalisées sur la mortalité par cancer, l'étude de la mortalité cardiovasculaire étant peu développée [79,80]. Les doses reçues étaient relativement élevées en raison d'un grand nombre de clichés par patient et de l'utilisation de techniques fortement irradiantes, comme la fluoroscopie. L'étude de Davis et al. ne retrouvait pas de risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients exposés [79] alors que l'étude de Doody et al. [80] retrouvait une augmentation significative du risque cardiovasculaire (Tableau 3).

Les études sur les irradiations médicales à faibles doses sont globalement peu informatives pour l'analyse du risque cardiovasculaire. La reconstitution dosimétrique comporte des incertitudes importantes en raison du caractère rétrospectif du recueil de l'exposition. D'autres difficultés méthodologiques proviennent de la difficulté à prendre en compte la pathologie sous-jacente et du choix de la population de référence. L'étude la plus informative est celle portant sur l'analyse de l'incidence des pathologies cardiovasculaires en cas d'irradiation pelvienne pour cancer du testicule [74] qui retrouvait une augmentation du risque cardiovasculaire après radiothérapie.

4. Hypothèses physiopathologiques

Les mécanismes moléculaires et physiopathologiques impliqués dans l'initiation et la progression des lésions vasculaires ont principalement été décryptés pour de fortes doses de RI [81]. Cependant, de nombreux résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* permettent de formuler plusieurs hypothèses quant aux conséquences d'une exposition à des faibles et moyennes doses.

L'orientation de l'endothélium vers un phénotype pro-inflammatoire, prothrombotique et antifibrinolytique est largement décrit comme contribuant aux lésions d'athérosclérose non radio-induites [82]. Les similarités histologiques des lésions vasculaires radio-induites avec les lésions d'athérosclérose laissent supposer que des mécanismes proches

d'initiation et de progression sont impliqués. Les effets des RI à moyenne et faible dose sur l'endothélium vasculaire sont principalement l'activation endothéliale, la perte de thrombo-résistance et la sécrétion de facteurs solubles comme des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance.

Ainsi, des doses inférieures ou égales à 5 Gy provoquent une activation de l'endothélium, qui se traduit notamment par une augmentation de l'expression de protéines d'adhésion qui participent au recrutement des cellules inflammatoires (leucocytes et macrophages) [83–86] entraînant une amplification du processus inflammatoire. De plus, l'irradiation provoque une perte de thromborésistance due à la fois à l'augmentation de la fibrinogénèse et à la baisse de la fibrinolyse. Une inhibition de l'expression de la thrombomoduline (molécule anticoagulante) et des surexpressions de molécules prothrombotiques (facteur de Von Willebrand) [87] et antifibrinolytiques (*plasminogen activator inhibitor type I*) sont observées après irradiation pour des doses de 2 Gy [88]. Par ailleurs, les cellules endothéliales irradiées sécrètent des facteurs solubles pro-inflammatoires (interleukine-6 [IL-6] et protéine C-réactive [CRP]) et pro-fibrosants en quantité plus importantes [84,89]. Ces données biologiques sont concordantes avec l'observation chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki d'une élévation des taux sériques de l'IL-6 et de la CRP [90], ces deux protéines étant incriminées comme facteurs de risque d'infarctus du myocarde [91].

Parmi les autres hypothèses évoquées, la théorie monoclonale constitue une piste intéressante. Les radiations entraînent une instabilité génomique qui peut conduire à une augmentation de la fréquence des mutations génétiques dans les cellules-filles des cellules irradiées [92]. Concernant l'athérosclérose non radio-induite, la théorie selon laquelle une prolifération clonogène de cellules musculaires lisses serait à l'origine de la lésion est défendue par quelques équipes [93–95]. Ainsi, la plaque d'athérosclérose constituerait une tumeur bénigne issue de la prolifération anarchique d'une cellule musculaire lisse unique. Même si cela reste à démontrer, une instabilité génomique radio-induite entraînant l'apparition de clones de cellules musculaires lisses hyperproliférants pourrait être une voie importante pour expliquer le développement de l'athérosclérose liée à des doses de radiations de moins de 2 Gy.

Enfin, des études ont aussi montré des modifications de l'expression de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que d'autres marqueurs de lésions de l'ADN dans des lésions d'athérosclérose [96]. L'athérosclérose pourrait alors être envisagée comme un phénomène stochastique, avec une probabilité de survenue, même pour des niveaux de dose très faibles [97].

En conclusion, plusieurs mécanismes biologiques ont été évoqués pour expliquer un éventuel effet des radiations sur l'athérosclérose. Des recherches complémentaires doivent être menées pour explorer les différentes hypothèses envisagées.

5. Discussion

Notre revue a analysé 39 études considérant l'effet des faibles doses de RI sur le risque cardiovasculaire. Parmi les 27

études analysant le risque cardiovasculaire globalement, un excès lié aux radiations a pu être mis en évidence pour 13 d'entre elles. Les études détaillant le risque cardiaque ischémique ou le risque cérébrovasculaire retrouvaient, respectivement, une association avec la dose dans sept études sur 16 et dans cinq études sur 12. Cependant, l'objectif principal de la plupart des études anciennes était d'analyser la mortalité par cancer liée aux RI. Les résultats sur les effets non cancer, et en particulier les maladies cardiovasculaires, n'ont peut-être pas été systématiquement publiés, surtout en l'absence de résultat significatif. Au contraire, les études publiées plus récemment analysent de façon plus détaillée le risque des pathologies non cancéreuses.

Cette revue bibliographique a permis de mettre en évidence certaines limites des études épidémiologiques sur l'analyse du risque cardiovasculaire en cas d'exposition à de faibles doses de RI. Pour améliorer la qualité des études, il serait nécessaire de prolonger le suivi des cohortes, d'estimer plus précisément les doses reçues au niveau du cœur et de disposer des facteurs de risque cardiovasculaire individuels et de données d'incidence. Cependant, il restera très difficile d'avoir, dans une même étude, tous les éléments réunis.

L'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki dispose globalement de l'ensemble de ces informations et a permis d'étudier la relation entre une exposition unique et le risque de maladie cardiovasculaire. Pour renforcer les connaissances sur les effets des expositions chroniques, la poursuite du suivi des grandes cohortes professionnelles, comme celles des travailleurs du nucléaire ou des radiologues, est nécessaire. Pour les cohortes de travailleurs du nucléaire, la limite majeure est de ne disposer d'aucune donnée individuelle sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Des études cas témoins nichées dans les cohortes pourraient permettre de reconstituer ces informations. Il serait aussi important de pouvoir travailler sur des données d'incidence plutôt que de mortalité, mais cela reste difficile à mettre en œuvre. Pour les études sur les radiologues, le suivi de la cohorte américaine des manipulateurs en radiologie devrait pouvoir apporter des informations complémentaires. En effet, une reconstitution dosimétrique a été récemment réalisée, prenant en compte des mesures individuelles, des informations sur les postes de travail, sur les mesures de radioprotection et sur des estimations radiobiologiques de l'exposition [98,99]. Pour les cohortes de patients exposés actuellement à de faibles doses de RI, l'enregistrement des doses délivrées est actuellement plus précis et devrait permettre une meilleure estimation des doses reçues aux organes.

En conclusion, les études sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, qui font référence pour l'analyse du risque lié à des doses faibles et modérées d'irradiation, ont montré une association forte entre le risque cardiovasculaire et le niveau d'irradiation. Ces résultats sont confirmés par certaines études sur les travailleurs du nucléaire, par l'étude des manipulateurs américains en radiologie et par l'étude des patients traités pour cancer du testicule. Cependant, à de si faibles niveaux de doses, il est difficile d'individualiser le risque lié aux radiations des autres facteurs

de risque de pathologie cardiovasculaire. En l'absence de mécanisme physiopathologique patent de l'effet des faibles doses sur le système cardiovasculaire, il est nécessaire d'interpréter les résultats épidémiologiques avec prudence. La poursuite des investigations sur ce thème dans les domaines de l'épidémiologie et de la recherche fondamentale est indispensable. En effet, l'implication de faibles doses dans le développement de pathologies cardiovasculaires nécessiterait une révision des normes de radioprotection dans le but de protéger les personnes exposées, tant professionnellement que médicalement.

Références

- [1] UNSCEAR. Effects of ionizing radiation. New York; 2006.
- [2] Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589–604.
- [3] Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:206–14.
- [4] Group EBCTC. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757–70.
- [5] McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res* 2005;163:247–57.
- [6] Cuzick J, Mossman J, Stewart H. Cooperative breast cancer trials organized by the United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Cancer* 1994;74:1160–3.
- [7] Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–7.
- [8] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419–24.
- [9] Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100–6.
- [10] Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75.
- [11] Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Moussannif A, Haddy N, et al. Cardiovascular diseases mortality following cancer during childhood: long-term risk, role of chemotherapy and of radiation dose to heart and brain. *IRPA* 12; 2008.
- [12] Griem ML, Kleinerman RA, Boice Jr JD, Stovall M, Shefner D, Lubin JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:842–9.
- [13] Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:842–50.
- [14] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 2003;160:381–407.
- [15] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557–65.
- [16] Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat Res* 2008;169:99–109.

- [17] Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 2007;36:1126–35.
- [18] McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int J Epidemiol* 2008;37:506–18.
- [19] Zielinski JM, Ashmore PJ, Band PR, H J, Shilnikova S, Tait VK, et al. Circulatory disease mortality in a Canadian occupational cohort with low dose exposure to ionising radiation. *IRPA* 12; 2008.
- [20] Wang J, Zhao Y, Jia W, Li B, Zhang L, Wang Z, et al. Radio-epidemiological study on medical X-ray workers in China. *IRPA* 12; 2008.
- [21] Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 2009;100:206–12.
- [22] Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Non-cancer mortality: 1950–1990. *Radiat Res* 1999;152:374–89.
- [23] Little MP. Threshold and other departures from linear-quadratic curvature in the non-cancer mortality dose-response curve in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 2004;43:67–75.
- [24] Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat Res* 2004;161:622–32.
- [25] Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Hosoda Y. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1999;151:736–46.
- [26] Sasaki H, Wong FL, Yamada M, Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J Clin Epidemiol* 2002;55:974–81.
- [27] Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol* 2005;81:821–6.
- [28] Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, et al. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978–2003. *Radiat Res* 2008;170:269–74.
- [29] Howe GR. Leukemia following the Chernobyl accident. *Health Phys* 2007;93:512–5.
- [30] Sumner D. Health effects resulting from the Chernobyl accident. *Med Confl Surviv* 2007;23:31–45.
- [31] Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin S, Kruglova ZG, Petrov AV, Tsyb AF. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. *Health Phys* 2000;78:495–501.
- [32] Ivanov VK, Gorski AI, Maksioutov MA, Tsyb AF, Souchevitch GN. Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). *Health Phys* 2001;81:514–21.
- [33] Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys* 2006;90:199–207.
- [34] Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys* 2007;93:470–9.
- [35] Rahu M, Tekkel M, Veidebaum T, Pukkala E, Hakulinen T, Auvinen A, et al. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* 1997;147:653–7.
- [36] Acquavella JF, Wiggs LD, Waxweiler RJ, Macdonell DG, Tietjen GL, Wilkinson GS. Mortality among workers at the Pantex weapons facility. *Health Phys* 1985;48:735–46.
- [37] Engels H, Swaen GM, Slangen J, van Amersvoort L, Holmstock L, Van Mieghem E, et al. Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969–1994). *Radiat Prot Dosimetry* 2005;117:373–81.
- [38] Hammer GP, Fehring F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I, et al. Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:95–9.
- [39] Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947–1990. *Am J Ind Med* 1996;29:131–41.
- [40] Richardson DB, Wing S, Wolf S. Mortality among workers at the Savannah River Site. *Am J Ind Med* 2007;50:881–91.
- [41] Rodriguez Artalejo F, Castano Lara S, de Andres Manzano B, Garcia Ferruelo M, Iglesias Martin L, Calero JR. Occupational exposure to ionising radiation and mortality among workers of the former Spanish Nuclear Energy Board. *Occup Environ Med* 1997;54:202–8.
- [42] Wiggs LD, Cox-DeVore CA, Wilkinson GS, Reyes M. Mortality among workers exposed to external ionizing radiation at a nuclear facility in Ohio. *J Occup Med* 1991;33:632–7.
- [43] Wiggs LD, Johnson ER, Cox-DeVore CA, Voelz GL. Mortality through 1990 among white male workers at the Los Alamos National Laboratory: considering exposures to plutonium and external ionizing radiation. *Health Phys* 1994;67:577–88.
- [44] Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med* 2001;16:359–66.
- [45] Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Dupree Ellis E, Eckerman KF, Leggett RW, et al. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948–1999. *Radiat Res* 2006;166:98–115.
- [46] Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J, Buchanan J. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 2004;162:517–26.
- [47] Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R, Band PR. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 1998;148:564–74.
- [48] Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995;142:117–32.
- [49] Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1997. *Occup Environ Med* 2004;61:577–85.
- [50] Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A, Rose G. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–1982. *BMJ* 1988;297:757–70.
- [51] Frome EL, Cragle DL, Watkins JP, Wing S, Shy CM, Tankersley WG, et al. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat Res* 1997;148:64–80.
- [52] Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res* 1993;136:408–21.
- [53] Gilbert ES, Omohundro E, Buchanan JA, Holter NA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986. *Health Phys* 1993;64:577–90.
- [54] Jablon S, Boice Jr JD. Mortality among workers at a nuclear power plant in the United States. *Cancer Causes Control* 1993;4:427–30.
- [55] Richardson DB, Wing S. Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages. *Environ Health Perspect* 1999;107:649–56.
- [56] Rogel A, Carre N, Amoros E, Bonnet-Belfais M, Goldberg M, Imbernon E, et al. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med* 2005;47:72–82.
- [57] Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, Bergot D, Bard D, Bermann F, et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* 2007.
- [58] Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br J Radiol* 2001;74:507–19.
- [59] Carpenter LM, Swerdlow AJ, Fear NT. Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20,000 NHS hospital consultants. *Occup Environ Med* 1997;54:388–95.
- [60] Aoyama T. Radiation risk of Japanese and Chinese low dose-repeatedly irradiated population. *J UOEH* 1989;11(Suppl.):432–42.
- [61] Matanoski GM, Sternberg A, Elliott EA. Does radiation exposure produce a protective effect among radiologists? *Health Phys* 1987;52:637–43.

- [62] Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS, Mabuchi K. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol* 2003;157:239–48.
- [63] Blettner M, Zeeb H, Auvinen A, Ballard TJ, Caldora M, Eliasch H, et al. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* 2003;106:946–52.
- [64] Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP, et al. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996;143:137–43.
- [65] Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, Mohr Jr LC, Dunbar JB, Grosche B, et al. Mortality among US commercial pilots and navigators. *J Occup Environ Med* 1998;40:980–5.
- [66] Nicholas JS, Butler GC, Lackland DT, Tessier GS, Mohr Jr LC, Hoel DG. Health among commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* 2001;72:821–6.
- [67] Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TJ, Santaquilani M, et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003;158:35–46.
- [68] Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, et al. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 2004;42:247–56.
- [69] De Angelis G, Caldora M, Santaquilani M, Scipione R, Verdecchia A. Health risks from radiation exposure for civilian aviation flight personnel: a study of Italian airline crewmembers. *Radiat Res* 2001;156:689–94.
- [70] Ron E, Modan B, Boice Jr JD. Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp. *Am J Epidemiol* 1988;127:713–25.
- [71] Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987;55:179–90.
- [72] Lewis CA, Smith PG, Stratton IM, Darby SC, Doll R. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. *Br J Radiol* 1988;61:212–20.
- [73] Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arles F, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2008;75:18–21.
- [74] Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513–23.
- [75] Brinkley D, Haybittle JL. The late effects of artificial menopause by X-radiation. *Br J Radiol* 1969;42:519–21.
- [76] Ryberg M, Nilsson B, Pettersson F. Cardiovascular death after radiotherapy for benign bleeding disorders. The Radiumhemmet metropathia cohort 1912–1977. *J Intern Med* 1990;227:95–9.
- [77] Inskip PD, Monson RR, Wagoner JK, Stovall M, Davis FG, Kleinerman RA, et al. Cancer mortality following radium treatment for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990;123:331–44.
- [78] Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R, Stovall M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 1994;56:793–801.
- [79] Davis FG, Boice Jr JD, Kelsey JL, Monson RR. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:645–52.
- [80] Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality following diagnostic x-rays: findings from the US Scoliosis cohort study. *Spine* 2000;25:2052–63.
- [81] Milliat F, Francois A, Tamarat R, Benderitter M. Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2008;57:139–48.
- [82] Melo LG, Gnechchi M, Pachori AS, Kong D, Wang K, Liu X, et al. Endothelium-targeted gene and cell-based therapies for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1761–74.
- [83] Gaugler MH, Squiban C, van der Meeren A, Bertho JM, Vandamme M, Mouthon MA. Late and persistent up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by ionizing radiation in human endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 1997;72:201–9.
- [84] Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, Vandamme M, Vozenin-Brotans MC, Benderitter M. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res* 2005;163:479–87.
- [85] Heckmann M, Douwes K, Peter R, Degitz K. Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. *Exp Cell Res* 1998;238:148–54.
- [86] Quarmby S, Kumar P, Wang J, Macro JA, Hutchinson JJ, Hunter RD, et al. Irradiation induces upregulation of CD31 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:588–97.
- [87] Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10–8.
- [88] Milliat F, Sabourin JC, Tarlet G, Holler V, Deutsch E, Buard V, et al. Essential role of plasminogen activator inhibitor type-1 in radiation enteropathy. *Am J Pathol* 2008;172:691–701.
- [89] Milliat F, Francois A, Isoir M, Deutsch E, Tamarat R, Tarlet G, et al. Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages. *Am J Pathol* 2006;169:1484–95.
- [90] Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med* 2005;118:83–6.
- [91] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
- [92] Little JB, Lauriston S. Taylor lecture: non-targeted effects of radiation: implications for low-dose exposures. *Health Phys* 2006;91:416–26.
- [93] Hatzistamou J, Kiaris H, Ergazaki M, Spandidos DA. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:186–90.
- [94] Schwartz SM, Murry CE. Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions. *Annu Rev Med* 1998;49:437–60.
- [95] Andreassi MG, Botto N. DNA damage as a new emerging risk factor in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:270–5.
- [96] Andreassi MG, Botto N. Genetic instability, DNA damage and atherosclerosis. *Cell Cycle* 2003;2:224–7.
- [97] Schull. Effect of atomic radiation: a half-century of studies from Hiroshima and Nagasaki. New-York: Wiley-liss; 1995.
- [98] Simon SL, Weinstock RM, Doody MM, Neton J, Wenzl T, Stewart P, et al. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2006;166:174–92.
- [99] Bhatti P, Preston DL, Doody MM, Hauptmann M, Kampa D, Alexander BH, et al. Retrospective biodosimetry among United States radiologic technologists. *Radiat Res* 2007;167:727–34.
- [100] Zhang W, Muirhead CR, Hunter N. Age-at-exposure effects on risk estimates for non-cancer mortality in the Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot* 2005;25:393–404.

Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers: a review

This article has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text article.

2011 J. Radiol. Prot. 31 9

(<http://iopscience.iop.org/0952-4746/31/1/R01>)

View [the table of contents for this issue](#), or go to the [journal homepage](#) for more

Download details:

IP Address: 81.194.12.17

The article was downloaded on 24/02/2011 at 09:41

Please note that [terms and conditions apply](#).

REVIEW

Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers: a review

C Metz-Flamant¹, I Guseva Canu and D Laurier

Laboratory of Epidemiology, Institute of Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

E-mail: camille.metz@irsn.fr

Received 7 June 2010, in final form 30 August 2010, accepted for publication 27 October 2010

Published 23 February 2011

Online at stacks.iop.org/JRP/31/9

Abstract

Exposure to ionising radiation has been suggested as a causal risk factor for malignant pleural mesothelioma (MPM). Studies of patients treated by radiotherapy for primary cancers have suggested that radiation contributes to the development of secondary MPM. Here we examined the risk to nuclear workers of MPM related to exposure to low doses of occupational radiation at low dose rates. All results concerning MPM risk in published studies of nuclear workers were examined for their association with radiation exposure and potential confounders. We found 19 relevant studies. Elevated risks of pleural cancer were reported in most (15/17) of these studies. Eight reported risks higher for radiation monitored workers than for other workers. However, of 12 studies that looked at associations with ionising radiation, only one reported a significant dose–risk association. Asbestos was an important confounder in most studies. We conclude that studies of nuclear workers have not detected an association between ionising radiation exposure and MPM. Further investigations should improve the consideration of asbestos exposure at the same time as they address the risk of MPM related to occupational exposure of nuclear workers to low doses of ionising radiation at low dose rates.

(Some figures in this article are in colour only in the electronic version)

1. Introduction

Pleural mesothelioma is the most common type of malignant mesothelioma, accounting for about 70% of all cases [1]. Incidence rates rose steeply until the 1990s in most European countries and in the United States [2, 3], mainly due to the widespread use of asbestos at the

¹ Address for correspondence: IRSN/DRPH/SRBE/LEPID, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France.

beginning of the last century [4]. Although asbestos exposure remains the major risk factor for pleural mesothelioma, it fails to explain the origin of about 20% of cases [2].

Several reviews have suggested that radiation exposure may be involved in the onset of malignant mesothelioma [1, 5–7]. Evidence from numerous studies demonstrates the development of malignant mesothelioma in organs close to areas of the body treated with therapeutic radiation. In particular, post-radiation malignant mesothelioma has been reported in several large-scale retrospective cohort studies of patients after radiation therapy for breast cancer and Hodgkin's disease, both of which require relatively high doses of radiation delivered at a high dose rate to specific tissues [5]. Epidemiological data about the effects of occupational exposure at low doses and low dose rates are very sparse. Studies of nuclear plant workers are especially interesting because many of them are exposed in this way, and their exposure is carefully monitored over time with personal dosimeters. It was recently suggested that these workers' radiation exposure plays a causal role in the development of malignant pleural mesothelioma (MPM) [5]. In view of the steadily growing demand for nuclear energy, which implies the employment of hundreds of thousands of workers around the world likely to be exposed to radiation, this is an important public health issue. This review therefore aims to assess the effects of low doses of ionising radiation on the risk of MPM in nuclear workers.

2. Methods

2.1. Definition of malignant pleural mesothelioma

Until 1999 all malignant neoplasms of the pleura were coded with malignant neoplasms of the respiratory and intrathoracic organs according to their point of origin, without morphological distinction. Accordingly, most studies of nuclear workers report results for 'pleural cancer' (code 163 of the International Classification of Diseases, ninth revision; ICD-9). Mesothelioma became a separate morphological group of malignant neoplasms only in 1999, in the tenth revision (ICD-10, code C45) [8]. This includes MPM (C45.0) but excludes other malignant neoplasms of the pleura (C38.4). Only a few studies of nuclear workers have focused on MPM as a disease variable. In those cases, results are often listed together with those for many other cancers and health outcomes and would therefore be difficult to find in a key word search.

2.2. Search strategy

We used the following keywords to search the epidemiological literature: cancer, malignancy, pleural cancer, mesothelioma, ionising radiation, occupational exposure and nuclear workers. Research was performed in the Medline and Scopus databases for the period 1980–2009. Each paper was then assessed for relevant information on MPM risk and its description of its nuclear workers. Several studies included results about pleural cancer or mesothelioma among a large number of results for different cancer sites. Because many studies of nuclear workers were not found by the keyword search, we conducted additional research in all published epidemiological studies of nuclear workers, checking the completeness of the bibliographic selection against the reference list from the last United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) report [9], which included the most important of these studies. When several studies focused on the same population, only the last one was used for reporting results. Nevertheless, previous studies were reviewed for additional information (dosimetry, asbestos exposure, ...).

2.3. Evaluation criteria for studies

The capacity of the selected studies to detect associations between occupational exposure to ionising radiation and MPM was evaluated according to three criteria:

(1) Ability to evaluate the risk of MPM.

The number of cases of or deaths from MPM is important information that indicates the study's power. Descriptive results are often reported as the standardised mortality ratio (SMR) or standardised incidence ratio (SIR), calculations that compare the mortality or incidence of the cohort to that of the national population reference, usually standardised for sex, age and calendar year. This estimator makes it possible to detect a statistical excess of MPM in the study population, should it exist.

Several studies also assessed risk by radiation status, that is, whether workers were thought to be exposed to occupational radiation and required to wear dosimeters (radiation workers are defined as monitored workers; they are compared to 'non-radiation', i.e. non-monitored workers). This distinction was retained only as a descriptive result: radiation worker status is not a sufficient criterion for assessing risk according to ionising radiation exposure.

(2) Precision of exposure measurements for examining association with ionising radiation.

The standard method for assessing the effect of ionising radiation consists of a dose-response analysis that computes the estimated risk by level of radiation exposure. The most informative studies therefore quantify the risk for a given dose, for example by calculating the excess relative risk (ERR) per sievert (Sv).

(3) Assessment of potential confounders, mainly asbestos.

Asbestos is currently the only well-established specific occupational risk factor for MPM [1, 6]. Because it was widely used in the early years of the nuclear industry, especially for thermal insulation, many workers may have had jobs that led to non-negligible asbestos exposure. We therefore focused specifically on the available information reported in published papers on potential asbestos exposure.

3. Results

3.1. Search results

We found 19 studies that reported results for pleural cancer or MPM (table 1). Most of them included workers in facilities producing nuclear power or specialising in activities such as research, waste management or the production of nuclear fuel, isotopes and weapons. Only one considered workers from naval shipyards. Most subjects were men; the percentage of women varied between studies from 0 to 34%. Both radiation and non-radiation workers were generally included in the studies [10–22].

3.2. Disease variable

As table 1 shows, the specific disease variable examined varied between studies. Two US studies did not distinguish between pleural and peritoneal cancer [21, 23], another focused on mesothelioma [15], and the Australian studies of nuclear workers [13, 14] considered cancer of the pleura and other thoracic organs as a whole. Nevertheless, outcome was generally defined homogeneously, and most of the studies (14/19) focused on pleural cancer (ICD9 code 163).

Of the 19 published studies, one focused on incidence data [14] and five presented results based on mortality as well as incidence [16–19, 24]. For these five studies, the incidence results were not detailed in this review because of their similarity to the mortality results. All the other studies reported only mortality data.

Table 1. Description of the studies providing information about malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers. (Note: LHSTC, Lucas Heights Science and Technology Centre; CEA, Commissariat à l’Energie Atomique; Areva NC, French nuclear cycle company; AEA, Atomic Energy Agency; AWE, Atomic Weapons Establishment; NRRW, National Registry for Radiation Workers; INEEL, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory; BNFL, British Nuclear Fuels Ltd (now plc).)

Cohort and country ^a	Main activities	Study period	Number of workers (percentage of women)	Average length of follow-up in years	Percentage of radiation workers	Study population	Disease variable
Australia							
LHSTC Mortality study [13]	Research	1972–1998	4 717 (27.9)	17.4	53	Workers ever employed between 1972 and 1998	Pleura and other thoracic organs, ICD9 codes:163, 164
LHSTC Incidence study [14]	Research	1974–1996	4 523 (27.7)	16.2	53	Workers ever employed between 1957 and 1998	Pleura and other thoracic organs, ICD9 codes:163, 164
France							
CEA [22]	Research	1968–1994	58 023 (23.3)	23	— ^c	Workers employed for more than 1 year between 1946 and 1994	Pleural cancer ICD9 code 163
CEA-Areva NC [34]	Research, fuel reprocessing and manufacturing	1968–1994	29 204 (21.3)	18	100	Monitored workers ever employed between 1946 and 1994	Pleural cancer ICD9 code 163
Areva NC Pierrelatte [12]	Uranium enrichment and conversion	1968–2005	2 709 (0)	28.0	53	Male workers employed for more than 6 months between 1960 and 2005	Pleural cancer ICD9 code 163
United Kingdom							
Sellafield + AEA + AWE [11]	Research, reprocessing and storing spent fuel and military applications	1946–1988	75 006 (25)	24	54	Workers employed at one of the three sites since 1946	Pleural cancer ICD9 code 163
Sellafield + AEA + AWE [26]	Research, reprocessing and storing spent fuel and military applications	1947–1988	40 761 (8)	—	100	Workers employed at one of the three sites since 1946	Pleural cancer ICD9 code 163
Sellafield [19]	Plutonium processing and reprocessing	1947–1993	14 385 (19)	29	72	Workers employed by BNFL between 1947 and 1976	Pleural cancer ICD9 code 163
Capenhurst [17]	Uranium processing, purification and enrichment	1946–1995	12 540 (11)	26.7	26	Workers ever employed before 1996	Pleural cancer ICD9 code 163

Table 1. (Continued.)

Cohort and country ^a	Main activities	Study period	Number of workers (percentage of women)	Average length of follow-up in years	Percentage of radiation workers	Study population	Disease variable
Chapelcross [18]	Reactors operation and tritium production	1955–1995	2 628 (14)	24.3	84	Workers ever employed before 1996	Pleural cancer ICD9 code 163
Springfields [16]	Uranium processing	1946–1995	19 454 (12)	24.6	72	Workers ever employed before 1996	Pleural cancer ICD9 code 163
AEA [10]	Research	1946–1997	51 367 (29)	26.7	51	Workers ever employed between 1946 and 1979	Pleural cancer ICD9 code 163
NRRW [24]	All activities including medical field	1955–2001	174 541 (10)	22	100	Workers included in the NRRW beginning radiation work in or after 1976	Pleural cancer ICD9 code 163
United States							
INEEL [21]	Research, nuclear reactor design and testing, chemical processing, research, and testing of navy ship reactors	1949–1999	63 129 (18)	21.1 ^b	57.3	Workers ever employed by the Department of Energy at INEEL between 1949 and 1991	Cancer of pleura and peritoneum, ICD9 codes: 158, 163
Rocketdyne Atomics International [23]	Uranium processing	1948–1999	5 801 (8)	28	100	Workers employed for more than 6 months after 1948	Cancer of pleura and peritoneum, ICD9 codes: 158.8, 158.9, 163
Savannah River Site [20]	Uranium processing	1950–2002	18 883 (19)	34	—	Workers employed for more than 3 months before 1987	Pleural cancer ICD9 code 163
Naval shipyard [15]	Naval shipyard	1957–1982	71 815 (0)	13	54	Male workers employed for more than 1 year in one of the eight shipyards after 1957	Mesothelioma, ICD codes not available
International							
3-country [27]	All activities except energy production	1943–1988	95 673 (15)	22	100	Workers employed for more than 6 months by nuclear industry after 1943	Pleural cancer ICD9 code 163
15-country [28, 35]	All activities	Differed between studies	407 391 (10)	12.7	100	Workers employed for more than 1 year with exclusively external exposure	Pleural cancer ICD9 code 163

^a All results are based on mortality data, except the LHSCT incidence study. ^b Median. ^c Not reported.

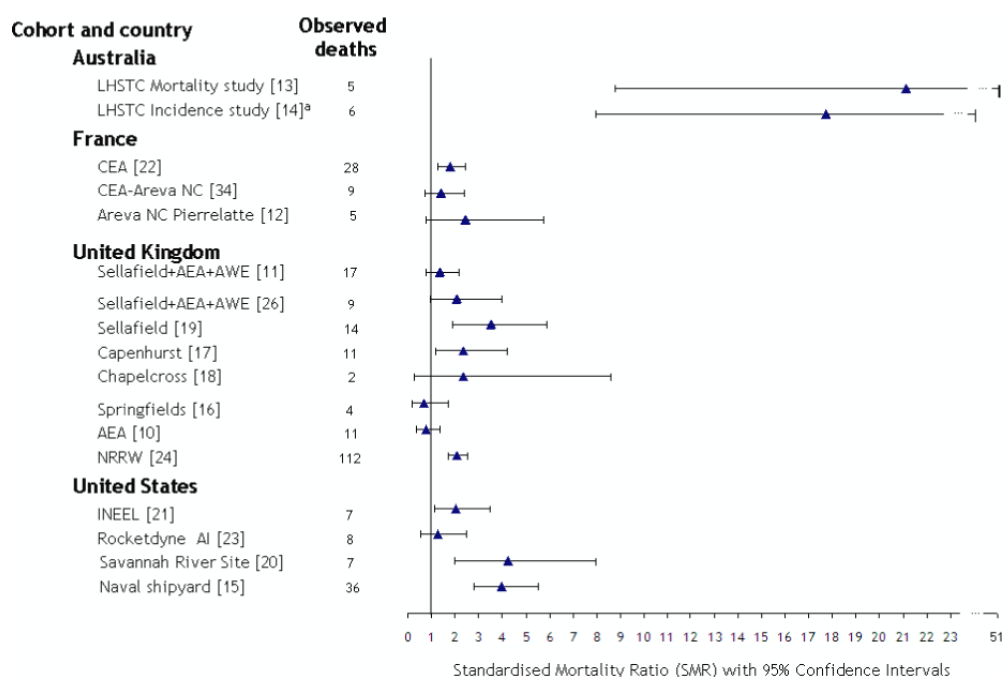


Figure 1. Risk of malignant pleural mesothelioma among nuclear workers in epidemiological studies. ^a Incident cases and SIR instead of deaths and SMR.

3.3. Risk of malignant pleural mesothelioma among nuclear workers

Figure 1 shows the number of observed deaths and the SMRs for MPM and their associated 95% confidence intervals (CIs) in the epidemiological studies of nuclear workers. The LHSTC incidence study [14] reported the number of cases and the SIR. When the publication did not report the confidence intervals, we calculated the 95%CI as described in [25]. The joint study of Sellafield, AEA and AWE workers [26] did not report a combined SMR for the entire cohort. Therefore, we include in figure 1 for this study the SMR for radiation workers who were not monitored for internal radiation exposure. None of the two international workers studies [27, 28] is included in the figure, as they did not calculate combined SMRs; the 3-country study [27] included 20 pleural cancer deaths and the 15-country study 39 [28].

Although most of the studies included a population of more than a thousand workers, with a follow-up often longer than 20 years (table 1), there were relatively few observed cases or deaths. Only four studies reported 20 or more deaths from pleural cancer [22, 24, 27, 28]. Nonetheless, the risk of this cancer was elevated in most studies (15/17), including nine that reported a significant excess [13–15, 17, 19–22, 24] (figure 1).

Eleven studies calculated SMR or SIR by radiation status (figure 2). As in figure 1, when the publication did not provide confidence intervals, we calculated the 95%CI as described in [25]. Studies were not included in this figure unless they reported SMRs or SIRs for both radiation and non-radiation workers [10–19, 23]. Among these eleven, eight studies reported a higher risk of pleural cancer in radiation workers than in their non-radiation counterparts [10, 11, 13, 15–19].

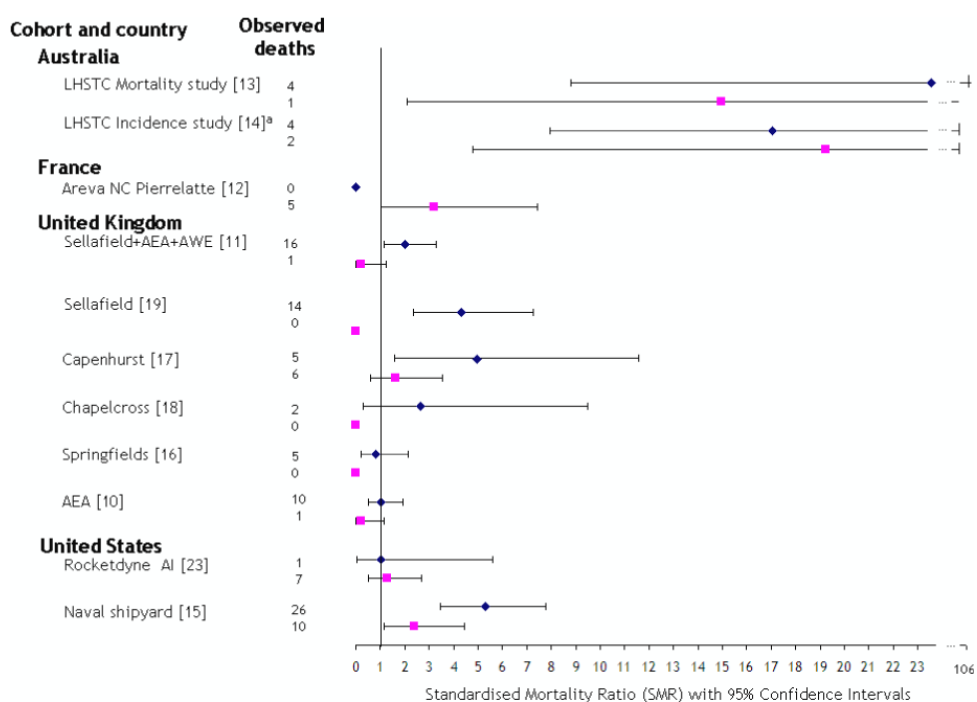


Figure 2. Comparison of the risk of malignant pleural mesothelioma between radiation and non-radiation workers. ^a Incident cases and SIR instead of deaths and SMR. ♦ Radiation workers. ■ Non-radiation workers.

3.4. Association between malignant pleural mesothelioma and ionising radiation exposure

Table 2 describes workers' exposure to external and internal ionising radiation and the risk of MPM associated with ionising radiation exposure in the studies. Dose–response analyses conducted in these studies were usually based on external doses only, usually expressed as a whole-body equivalent external dose in millisievert (mSv). Sometimes it also included the tritium (beta emitter) dose, since tritium is uniformly distributed throughout the body. The average cumulative career-long external dose per worker ranged from 8.3 to 130 mSv between studies.

Of 19 studies reporting MPM results, 12 included a dose–response analysis or computed trend tests according to radiation doses (table 2), and only one [16] of them reported a significant association between radiation dose and MPM ($p = 0.01$), driven by one case. As shown in table 2, all analyses are based on very few numbers of MPM deaths, except the latest analysis on UK National Registry for Radiation Workers (NRRW) including 112 deaths. Even the 3-country and 15-country international combined studies are based respectively on only 20 and 39 deaths. Only two studies quantified the risk for a given dose [24, 28] and both found an ERR greater than 1 but not statistically significant and associated with large confidence intervals.

Workers in most of the studies were potentially exposed to internal radiation (table 2). Only three studies conducted analyses according to internal monitoring status [19, 23, 26], and only two estimated internal doses [19, 23]. In the Sellafield study, trend tests were computed with both external doses alone and with external and internal doses, and the results were similar [19]. One study partially assessed the effect of internal exposure on MPM risk by calculating SMR

Table 2. Estimated risk of malignant pleural mesothelioma associated with exposure to ionising radiation. (Note: LHSTC, Lucas Heights Science and Technology Centre; CEA, Commissariat à l’Energie Atomique; Areva NC, French nuclear cycle company; AEA, Atomic Energy Agency; AWE, Atomic Weapons Establishment; NRRW, National Registry for Radiation Workers; INEEL, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory.)

Cohort and country	Association of MPM ^a with cumulative dose ^b of ionising radiation	External radiation exposure		Internal contamination	
		Dose estimation ^c	Mean cumulative dose (mSv)	Main radionuclides involved	Dose estimation
Australia					
LHSTC mortality study [13]	— ^d		15.04	Mainly uranium and thorium radionuclides, fission and activation products and transuranic elements	Not included in dose
LHSTC incidence study [14]	—	Photon	18.7		
France					
CEA [22]	—			Not assessed	
CEA-Areva NC [34]	9 deaths, <i>p</i> -trend = 0.43	Photon	8.3	Mainly uranium and plutonium	Identification of the potentially exposed workers Not included in dose
Areva NC Pierrelatte [12]	—	Photon	1.7	Natural and reprocessed uranium compounds	Identification of the potentially exposed workers Not included in dose
United Kingdom					
Sellafield + AEA + AWE [11]	17 deaths, <i>p</i> -trend ^e = 0.59	Photon, neutron (<3%) and tritium	56.5	Mainly tritium and plutonium but also uranium, polonium and actinium	Identification of workers monitored for internal exposure Only tritium included in dose
Sellafield + AEA + AWE [26]	Non-monitored workers for any radionuclides: 9 deaths, <i>p</i> -trend ^e = 0.61 Monitored workers for any radionuclide: 9 deaths, <i>p</i> -trend ^e = 0.68	Photon, neutron (<3%) and tritium	56.5	Mainly tritium and plutonium but also uranium, polonium, actinium	Only tritium included in dose Flag based on three categories: ever monitored for tritium (10%), for plutonium (31%) or for other radionuclides (25%)

Table 2. (Continued.)

Cohort and country	Association of MPM ^a with cumulative dose ^b of ionising radiation	External radiation exposure		Internal contamination	
		Dose estimation ^c	Mean cumulative dose (mSv)	Main radionuclides involved	Dose estimation
Sellafield [19]	14 deaths, <i>p</i> -trend ^e external dose = 0.39 Plutonium workers: 7 deaths, <i>p</i> -trend ^e organ-specific plutonium dose and external radiation = 0.49	Photon, neutron (<3%) and tritium	130	Mainly plutonium	Tritium included in dose Average plutonium dose for plutonium workers with dose assessed (32% of the cohort): 77 mSv
Capenhurst [17]	11 deaths in the whole cohort Monitored workers: 5 deaths, <i>p</i> -trend ^e = 0.71	Whole-body external dose (no detail)	9.85	Uranium, tritium	Not included in dose
Chapelcross [18]	—	Whole-body external dose (no detail)	83.6	Uranium, tritium	Not included in dose
Springfields [16]	Five cases, <i>p</i> -trend = 0.01	Whole-body external dose (no detail)	22.8	Uranium	Not included in dose
AEA [10, 11]	11 deaths, <i>p</i> -trend = 0.55, unlagged radiation dose	Photon, neutron and tritium	18.88	Tritium, plutonium, uranium, polonium, actinium	Identification of workers monitored for internal exposure Tritium included in dose
NRRW [24, 36]	112 deaths, <i>p</i> -trend = 0.21 ERR/Sv = 1.31(−0.87, 5.69) ^f	Photon and neutron (<2%)	24.9	No detail	Identification of workers monitored for internal exposure Not included in dose
United States INEEL [21]	—	Photon (>85%) and neutron	12.9	Uranium, actinides, fission and activation products, strontium, tritium, plutonium, iodine 125 and uranium isotopic	Identification of workers based on three categories: not monitored for internal dose (66%), monitored without positive internal dose (20%) and monitored with positive internal dose (14%)

Table 2. (Continued.)

Cohort and country	Association of MPM ^a with cumulative dose ^b of ionising radiation	External radiation exposure		Internal contamination	
		Dose estimation ^c	Mean cumulative dose (mSv)	Main radionuclides involved	Dose estimation
Rocketdyne Atomics International [23, 37]	8 deaths, <i>p</i> -trend = 0.95	Photon and neutron	13.5	Uranium, strontium, caesium, plutonium, thorium, polonium and americium	Monitored for any internal radiation (34%) Total lung dose, internal and external = 19.0 mSv
Savannah River Site [20]	—			Not assessed	
Naval shipyard [15]	Non-nuclear workers: 10 deaths, RR = 0.57(0.1, 3.3) Nuclear < 5 mSV: 8 deaths, RR = 1.31(0.3, 7.8) Nuclear ≥ 5 mSV: 18 deaths Nuclear 5–10 mSV: RR = 1 (reference) Nuclear 10–50 mSV: RR = 1.24(0.3, 7.2) Nuclear ≥ 50 mSV: RR = 1.50(0.3, 9.2) Dose lagged by 5 years	Photon	Doses ≥ 5 mSv (73%)	No detail	
International 3-country [27]	20 deaths, <i>p</i> -trend = 0.57	Photon, neutron and tritium	40.2	Mainly tritium, plutonium and uranium	Identification of workers monitored for internal exposure Tritium included in dose
15-country [28, 35]	39 deaths <i>p</i> -trend = 0.33 ERR/Sv = 5.28(<0, 39.9) ^f	Photon	19.4	Excluded from the study	

^a Results of the Springfields study were based on incidence data.

^b Results were reported for dose lagged by 10 years. If the result for a 10-year lag was not available, the lag used in the study is reported in table.

^c Most studies calculated doses in term of whole-body equivalent doses except the 3-country and 15-country studies which estimated organ doses.

^d Not reported. ^e When *p*-values was not directly available, we calculated it from the *z*-value given in the publication. ^f 90% confidence interval.

Table 3. Studies of nuclear workers with information available about asbestos exposure. (Note: LHSTC, Lucas Heights Science and Technology Centre; CEA, Commissariat à l’Energie Atomique; Areva NC, French nuclear cycle company; INEEL, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory; SRR, standardised rate ratio.)

Cohort and country	Available data on asbestos exposure
Australia	
LHSTC mortality study [13]	No individual data
LHSTC incidence study [14]	Asbestos was used at the plant during the construction of the reactor in the late 1950s, until the end of 1960. Workers were also exposed between 1986 and 1992 when removing asbestos.
France	
CEA [22]	No individual data Asbestos was widely used in the first decades of CEA (1946), as an insulating material in high temperature processes
Areva NC Pierrelatte [12]	Individual score of cumulative exposure to asbestos assessed through the specific job–exposure matrix [31] Correlated to external radiation exposure ($r = 0.61$)
United States	
INEEL [21]	Identification of a sub-cohort of asbestos workers (4%) Cancer of pleura and peritoneum (ICD9 codes: 158, 163): Asbestos workers: 3 deaths. Other workers: 11 deaths Asbestos versus non-asbestos workers SRR = 4.28(1.19, 15.5)
Savannah River Site [20]	No individual data Asbestos was used at the Savannah River site, particularly in the maintenance department in the early 1970s.
Naval shipyard [15, 30]	Higher proportion of pipefitters’ job involving asbestos exposure in nuclear versus non-nuclear workers Correlation coefficient with occupational radiation exposure in the US Portsmouth Naval Shipyard ($r = 0.13$)

by internal monitoring status [26]. A significant elevated SMR was observed among workers ever monitored for plutonium.

3.5. Assessment of asbestos exposure as a potential confounder

Table 3 summarises the available information on workers’ potential asbestos exposure. Twelve of the 19 studies provided no information on this potential exposure. Four studies mentioned that some workers might have been exposed to asbestos without providing any information about individual data [13, 14, 20, 22].

Individual exposure to asbestos was estimated in only three studies [15, 21, 29, 30], but mostly to control potential confounding while analysing lung cancer risk. The study of workers at a US nuclear shipyard that reported the results of MPM risk associated with ionising radiation exposure provided no individual information [15]. A subsequent report, however, presented details of the retrospective estimates of asbestos exposure and their correlation with ionising radiation exposure in the US Portsmouth Naval Shipyard [30]. The INEEL study identified a sub-cohort of asbestos workers, and risk of MPM mortality was significantly higher among them than among the non-asbestos workers [21]. The study did not, however, report the MPM risk by level of ionising radiation exposure between these two sub-cohorts. For French nuclear workers employed at the Areva NC Pierrelatte uranium processing plant, individual cumulative asbestos exposure scores as well as uranium contamination were assessed through a specific job–exposure matrix [29, 31]. External ionising radiation dose was also assessed by individual dosimeters. All Pierrelatte workers who died from MPM were employed during the earliest

period of the plant's operation, and four of the five had worked there for more than 30 years [12]. According to the Areva NC Pierrelatte job–exposure matrix, all of these workers were exposed to asbestos [29, 31] and none of them were monitored for external ionising radiation (figure 2).

4. Discussion

Because our literature search covered all the available epidemiological studies of nuclear workers, this study included several studies not considered in previous reviews on this subject [5]. Most of the studies reported an elevated risk of pleural cancer, with higher risk for radiation workers compared to non-radiation workers. Nonetheless, almost none of the studies detected an association between ionising radiation exposure and MPM, and few provided adequate information on workers' potential asbestos exposure.

4.1. Disease variable

An important limitation in the literature is that several of the available studies could not identify all the cases of MPM with precision. Changes in ICD coding meant that different studies used different disease variables. Most of the studies focused on pleural cancer. Because MPM accounted for 80% of the pleural cancers among men [34], we treated them as equivalent in this review. Moreover, most of these studies were based on death certificates and lacked pathological confirmation of the type of pleural tumour.

Because the survival rate for MPM remains extremely low (around 5% in France [32]), the results do not differ according to whether they are presented in terms of incidence or mortality.

4.2. Risk of malignant pleural mesothelioma among nuclear workers

Most of the studies showed an excess of MPM. These results may reflect the workers' past asbestos exposure, because most of those with MPM began working in the early years of the nuclear industry and may therefore have received considerable asbestos exposure. Asbestos was widely used at that time, especially for thermal insulation. As a result, many nuclear workers were likely to have jobs involving non-negligible asbestos exposure. Moreover, this result is not limited to the nuclear industry: the number of observed cases among the asbestos-exposed population is often much higher than expected [2].

Risk of MPM was significantly higher in radiation workers than in those not required to carry dosimeters. This finding may reflect differences in jobs between these groups, with radiation workers having a higher proportion of the jobs involving multiple exposures [10, 11, 15]. Cleaning, dismantling and maintenance activities, for example, often involve exposure to other carcinogens such as asbestos. Therefore, the significantly elevated MPM risk among radiation workers is probably due to their greater exposure to asbestos than to ionising radiation exposure.

4.3. Association between malignant pleural mesothelioma and ionising radiation exposure

Very modest statistical power is a common limitation of most available studies, as there are few deaths from MPM in most of the available studies. For that reason, only two studies quantified the risk of MPM associated with ionising radiation exposure. Although the 15-country study included more than 400 000 workers, only 39 deaths from MPM were observed in that cohort [28]. The estimated ERR/Sv was high but was associated with substantial uncertainty. The last published study of the UK National Registry for Radiation Workers (NRRW) included 112 deaths from pleural cancer, with an excess number (23 observed/16.4

expected) in the highest (> 100 mSv) dose categories [24]. However, no significant trend was observed with ionising radiation exposure, and the estimated ERR/Sv was not significant.

Unlike external radiation, exposure to internal radiation cannot be measured with a dosimeter. Monitoring for internal radiation (alpha particles emitted by incorporated radionuclides) consists of routine *in vitro* (faeces and urine analyses) and *in vivo* measurements (whole-body gamma irradiation), mostly to verify compliance with authorised exposure level values. Estimation of internal doses is much more complex, requiring modelling of the radioactivity intake according to historical individual monitoring data, with ad hoc dosimetric software. It is expensive and time-consuming and highly dependent on the quality and completeness of the historic monitoring data, and is therefore rarely feasible in epidemiological studies of thousands of workers. Consequently, the dose–response results for MPM risk discussed above were based mainly on external doses. Internal doses were rarely estimated, and their role in MPM development has not been adequately addressed in epidemiological studies. Some experimental data suggested that the carcinogenicity of asbestos in the pleura may be amplified when dusts are injected intrapleurally after previous inhalation of radon and its daughters, although no pleural tumours were found in rats that inhaled radon only, even at high doses [33].

4.4. Asbestos exposure as a potential confounder

Asbestos exposure is rarely reconstructed for nuclear workers, although many of them may have significant exposure. To date, none of the published studies have been able to estimate the risk of MPM associated with exposure to ionising radiation, taking into account asbestos exposure. Only two studies have examined the correlation between cumulative occupational exposure to asbestos and to radiation in different worker populations, and their results were contradictory. The correlation between asbestos and radiation exposure in the US Portsmouth Naval Shipyard [30] was weak (Spearman rank correlation coefficient $r = 0.13$) among its workers. In contrast, among French nuclear workers employed at the Areva NC Pierrelatte uranium processing plant, the correlation between exposure to soluble uranium compounds and asbestos was moderately high ($r = 0.61$) [29].

Given the published results, asbestos exposure could not be ruled out as a potential confounder in the relation between occupational doses of ionising radiation and MPM risk in studies of nuclear workers.

5. Conclusion

At this stage, there is not enough evidence from the studies of nuclear workers to conclude that an association exists between MPM and occupational ionising radiation at low doses and low dose rates. An important limitation in the literature is that several of the available studies could not identify all the cases of MPM with precision. Moreover, asbestos exposure—the only well-established occupational risk factor for MPM—is likely to remain an important confounder in these studies. Further investigations should improve the consideration of asbestos exposure at the same time as they address the risk of MPM related to occupational radiation exposure among nuclear workers. The development of a job–exposure matrix should be helpful in this regard.

The main point concerning the prevention of risk of MPM remains protection against asbestos exposure. Nowadays, successive asbestos bans in European countries since the mid-1970s have allowed most sources of asbestos exposure to be removed from the workplace [2]. However, as the mean latency time for pleural mesothelioma has been found to be between 30

and 40 years, the risk of developing MPM is still an issue for nuclear workers. Epidemiological follow-up of nuclear workers regarding the risk of MPM must continue in order to assess if there remains an excess risk even without asbestos exposure.

Acknowledgment

The authors warmly thank Jean-Paul Morlier (Commissariat à l’Energie Atomique, CEA) for his help in the review and interpretation of results from experimental studies.

References

- [1] Yang H, Testa J R and Carbone M 2008 Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis *Curr. Treat Options Oncol.* **9** 147–57
- [2] Montanaro F *et al* 2003 Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends *Cancer Causes Control* **14** 791–803
- [3] Moolgavkar S H, Meza R and Turim J 2009 Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973–2005 *Cancer Causes Control* **20** 935–44
- [4] Price B and Ware A 2004 Mesothelioma trends in the United States: an update based on surveillance, epidemiology, and end results program data for 1973 through 2003 *Am. J. Epidemiol.* **159** 107–12
- [5] Goodman J E, Nascarella M A and Valberg P A 2009 Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma *Cancer Causes Control* **20** 1237–54
- [6] Baas P, Schouwink H and Zoetmulder F A 1998 Malignant pleural mesothelioma *Ann. Oncol.* **9** 139–49
- [7] Weiner S J and Neragi-Miandoab S 2009 Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **135** 15–27
- [8] WHO (The World Health Organisation) 2007 *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* 10th revision, vol 1 (Geneva: WHO)
- [9] UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) 2006 *UNSCEAR 2006 Report. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer* (New York: United Nations)
- [10] Atkinson W D, Law D V, Bromley K J and Inskip H M 2004 Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–97 *Occup. Environ. Med.* **61** 577–85
- [11] Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V and Smith P 1994 Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946–1988 *Radiat. Res.* **138** 224–38
- [12] Guseva Canu I, Cardis E, Metz-Flamant C, Caer-Lorho S, Auriol B, Wild P, Laurier D and Tirmarche M 2010 French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **83** 301–8
- [13] Habib R R, Abdallah S M, Law M and Kaldor J 2005 Mortality rates among nuclear industry workers at Lucas Heights Science and Technology Centre *Aust. N Z J. Public Health* **29** 229–37
- [14] Habib R R, Abdallah S M, Law M and Kaldor J 2006 Cancer incidence among Australian nuclear industry workers *J. Occup. Health* **48** 358–65
- [15] Matanoski G M, Tonascia J A, Correa-Villasenor A, Yates K C, Fink N, Elliott E, Sanders B and Lantry D 2008 Cancer risks and low-level radiation in US shipyard workers *J. Radiat. Res.* **49** 83–91
- [16] McGeoghegan D and Binks K 2000 The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95 *J. Radiol. Prot.* **20** 111–37
- [17] McGeoghegan D and Binks K 2000 The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95 *J. Radiol. Prot.* **20** 381–401
- [18] McGeoghegan D and Binks K 2001 The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95 *J. Radiol. Prot.* **21** 221–50
- [19] Omar R Z, Barber J A and Smith P G 1999 Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels *Br. J. Cancer* **79** 1288–301
- [20] Richardson D B, Wing S and Wolf S 2007 Mortality among workers at the Savannah River Site *Am. J. Ind. Med.* **50** 881–91
- [21] Schubauer-Berigan M, Maciewicz G, Utterback D, Tseng C Y and Flora J T 2005 *An Epidemiologic Study of Mortality and Radiation-Related Risk of Cancer Among Workers at the Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, a US Department of Energy Facility Publication No. 2005-131* (Cincinnati, OH: NIOSH)

- [22] Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, Samson E, Giraud J M, Neron M O and Hubert P 2004 Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers *Am. J. Ind. Med.* **45** 34–44
- [23] Boice J D, Cohen S S, Mumma M T, Dupree Ellis E, Eckerman K F, Leggett R W, Boecker B B, Brill A B and Henderson B E 2006 Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948–1999 *Radiat. Res.* **166** 98–115
- [24] Muirhead C R, O'Hagan J A, Haylock R G, Phillipson M A, Willcock T, Berridge G L and Zhang W 2009 Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers *Br. J. Cancer* **100** 206–12
- [25] Breslow N E and Day N E 1987 *Statistical Methods in Cancer Research (The Design and Analysis of Cohort Studies* vol II) (Lyon: International Agency for Research on Cancer)
- [26] Carpenter L M, Higgins C D, Douglas A J, Maconochie N E, Omar R Z, Fraser P, Beral V and Smith P G 1998 Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces *Br. J. Cancer* **78** 1224–32
- [27] Cardis E *et al* 1995 Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries *Radiat. Res.* **142** 117–32
- [28] Cardis E *et al* 2007 The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks *Radiat. Res.* **167** 396–416
- [29] Guseva Canu I, Paquet F, Goldberg M, Auriol B, Berard P, Collomb P, David J C, Molina G, Perez P and Tirmarche M 2009 Comparative assessing for radiological, chemical, and physical exposures at the French uranium conversion plant: is uranium the only stressor? *Int. J. Hyg. Environ. Health* **212** 398–413
- [30] Zaebst D D, Seel E A, Yiin J H, Nowlin S J and Chen P 2009 Summary of retrospective asbestos and welding fume exposure estimates for a nuclear naval shipyard and their correlation with radiation exposure estimates *J. Occup. Environ. Hyg.* **6** 404–14
- [31] Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, Collomb P, David J C, Perez P, Paquet F and Tirmarche M 2008 Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **56** 21–9
- [32] INCa (Institut National du Cancer) 2008 Prévention: Mésothéliome pleural malin. Collection, fiches Repère www.e-cancer.fr
- [33] Monchaux G, Morlier J P, Morin M, Chameaud J, Lafuma J and Masse R 1994 Carcinogenic and cocarcinogenic effects of radon and radon daughters in rats *Environ. Health Perspect.* **102** 64–73
- [34] Telle-Lamberton M 2007 External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers *Occup. Environ. Med.* **64** 694–700
- [35] Vrijheid M *et al* 2007 The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results *Radiat. Res.* **167** 361–79
- [36] Muirhead C R, Goodill A A, Haylock R G, Vokes J, Little M P, Jackson D A, O'Hagan J A, Thomas J M, Kendall G M, Silk T J, Bingham D and Berridge G L 1999 Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers *J. Radiol. Prot.* **19** 3–26
- [37] Boice J D Jr, Leggett R W, Ellis E D, Wallace P W, Mumma M, Cohen S S, Brill A B, Chadda B, Boecker B B, Yoder R C and Eckerman K F 2006 A comprehensive dose reconstruction methodology for former rocketdyne/atomsics international radiation workers *Health Phys.* **90** 409–30

Mortality Among Workers Monitored for Radiation Exposure at the French Nuclear Fuel Company

C. Metz-Flamant, MSc; A. Rogel, PhD; S. Caër, MSc; E. Samson, MSc;
D. Laurier, PhD; A. Acker, MD; M. Tirmarche, PhD

ABSTRACT. A cohort of 9,285 nuclear workers employed at the French company AREVA NC specializing in the nuclear fuel cycle was established. Vital status, causes of death, employment characteristics and annual exposure to ionizing radiation were reconstructed for each individual over the time period 1977–2004. Standardized mortality ratios (SMRs) were computed using national mortality rates as an external reference. Tests for trends in mortality with duration of employment and cumulative external dose were performed. The all-cause and all-cancer mortality was significantly lower than expected from the French population. No significant excess among cancer sites studied was observed. Significant positive trends with cumulative dose were observed for colon and liver cancer and for respiratory diseases. Isolated significant trends should be carefully interpreted and considered in line with the large number of trend tests performed.

KEYWORDS: epidemiology, mortality, nuclear radiation, workers

Numerous epidemiological studies have examined the risk of mortality among nuclear workers, who are chronically exposed to low doses of radiation at low dose rates.¹ Most of them are included in the extensive study of nuclear industry workers, coordinated by the International Agency for Research on Cancer (IARC), which analyzed cancer and noncancer risk among workers from 15 different countries including France.^{2–6}

Nuclear workers from three French companies were included in this joint analysis: EDF (Electricité De France), the national electricity company; CEA (Commissariat à l’Energie Atomique), the first nuclear research institute in France created after the Second World War to study and develop civilian and military applications; and AREVA NC, formerly COGEMA (COmpagnie GEnérale des MATières nucléaires), which emerged from within CEA in 1976 to manage the nuclear fuel cycle. Two publications described

the mortality of workers included in the 15-country study until 1994: a subgroup of CEA-COGEMA workers⁷ and contract EDF workers.⁸

A cohort of COGEMA nuclear workers was subsequently compiled, including all of the company’s workers who are currently or were in the past exposed to radiation while at work. This paper presents the mortality analysis of this cohort for the period 1977–2004. For 30 causes of death, standardized mortality ratios (SMRs) are computed, as well as trends in SMRs according to cumulative radiation exposure and to duration of employment.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The Institute of Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN) epidemiology laboratory built a database

C. Metz-Flamant, A. Rogel, E. Samson, D. Laurier, and M. Tirmarche are with the Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), DRPH/SRBE/LEPID, Fontenay-aux-roses, France. S. Caër and A. Acker are with AREVA NC, Coopération Médicale, Paris, France.

containing information on 50,000 workers employed for more than 1 year by either CEA or COGEMA and monitored for external radiation exposure. CEA and COGEMA have “mixed-activity” facilities. CEA’s activities covered the entire nuclear fuel cycle as well as major nuclear research until 1976, when COGEMA acquired most of the production operations: mining, uranium enrichment, and the reprocessing of spent fuel. COGEMA workers participate in the fabrication and reprocessing of nuclear fuel and waste treatment at three sites in France (La Hague, Marcoule, and Pierrelatte).

The cohort includes all workers employed for at least 1 year by COGEMA between 1976 and 1994 and monitored for radiation exposure during their activities at COGEMA or at CEA prior to employment by COGEMA. Workers are identified through a link between the COGEMA administrative file and the IRSN database. Uranium miners, who are studied in a separate cohort,⁹ are excluded. The cohort includes 9285 workers.

Follow-up and vital status

The follow-up period starts at the beginning of 1977 and finishes at the end of 2004. The date of study entry was considered as the latest from among: the date of first employment plus 1 year, the date of first dosimetric monitoring, or January 1, 1977. The date of study exit was considered as the earliest from among: the date of death, date of last information for subjects lost to follow-up, or December 31 2004. The vital status of each worker was obtained from the French National Vital Status Registry (RNIPP) and classified as a study exit in one of the following categories: alive, dead, or lost to follow-up.

Causes of death

The causes of death were obtained from the national cause-of-death registry (CépiDC) administered by the French national health and medical research institute (Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm). The causes of deaths were coded according to the 8th revision of the International Classification of Diseases (ICD8) before January 1, 1979, to ICD9 between 1979 and 1999, and to ICD10 from 2000 onwards. A smoking-related cancer category was defined as follows: cancers of the lung, oral cavity, naso-, oro-, and hypopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses, larynx, esophagus, stomach, pancreas, liver, kidney (body and pelvis), ureter, and urinary bladder identified as having sufficient evidence for being caused by smoking in the recent IARC monograph.¹⁰

Employment and radiation exposure

Workers’ identification data (sex, date of birth, etc) was provided by the COGEMA administrative file. As most individuals had worked at CEA before COGEMA was established, job-related information (employment dates, socioeconomic status, etc) was collected from both institutions’ administrative files. For individuals who worked at CEA

before COGEMA, date of first employment was considered as date of hiring by CEA and date of last employment was considered as date of departure from COGEMA. The period of employment in our study therefore ranges from 1950 to 1993. Four categories of socioeconomic status (SES) based on job status at hiring were defined: managers including engineers, administrative employees, skilled workers, and unskilled workers.

The IRSN database contains the individual annual doses of X and gamma rays from 1957 to 2004 for all workers monitored for external radiation exposure. A detailed description of dosimetric practices, including dosimetric files, types of dosimeters, frequency of dosimeter exchange, and recording thresholds, can be found in.^{4,7,11}

Statistical analysis

An external statistical analysis compared the mortality of the cohort with that of the French population. Standardized mortality ratios (SMRs) were calculated after stratification by sex, age (5-year groups) and 5-year calendar intervals. The SMRs for all-cause and all-cancer were computed by sex, SES, first employment at CEA or at COGEMA, and by a number of time-dependent factors (attained age, calendar period, time since employment, duration of employment, and cumulative dose). Trends in SMR were computed with duration of employment using 8 categories (1–5, 5–10, 10–15, 15–20, 20–25, 25–30, 30–35, ≥ 35 years) and with a cumulative lagged external radiation dose using 7 categories (0–5, 5–10, 10–20, 20–50, 50–100, 100–200, ≥ 200 mSv), calculated as time-dependent variables. We used Byar’s approximation¹² to estimate the 90% confidence intervals (CIs) for the SMRs and based *t* tests for heterogeneity among categories and trends with time-dependent factors on Mantel-Haenzel’s tests.¹² All tests were 2-sided. All analyses were adjusted by sex, attained age, calendar year, and SES. In order to evaluate the stability of the results to the choice of the French population as reference group, all tests were repeated using an internal statistical approach; results were similar to those found with the external approach (results not shown). The cumulative dose was lagged by 2 years for leukemia and by 10 years for other causes of death to take a minimal latency period into account, as occurs in other studies on nuclear workers.^{2,8,13} Workers who received doses at CEA before entering COGEMA before the latter was established began the follow-up with the corresponding cumulative lagged doses. The same procedure was applied for duration of employment in the CEA-COGEMA group. All analyses were computed with Epicure software.¹⁴

RESULTS

Cohort description

Table 1 summarizes the main characteristics of the study population. The cohort comprised 9285 workers who had accumulated a total of 206,623 person-years at risk. Men

Table 1.—Characteristics of the Cohort of COGEMA Workers Monitored for External Radiation Exposure (n = 9285)

Characteristics	n	%
Sex		
Male	8677	93.4
Female	608	6.6
Vital status on 31/12/2004		
Alive	8224	88.6
Dead	1052	11.3
Lost to follow-up	9	0.1
Socioeconomic status		
Manager including engineers	938	10.1
Administrative employees	455	4.9
Skilled workers	5002	53.9
Unskilled workers	2883	31.0
Unknown	7	0.1
First employment at CEA		
Yes	4402	52.6
No	4883	47.4
Duration of employment (years)		
1–5	422	4.5
5–10	380	4.1
10–15	790	8.5
15–20	2083	22.4
20–25	2132	23.0
25–30	1851	19.9
30–35	1269	13.7
≥ 35	358	3.9
10-year lagged cumulative dose (in mSv)		
0–5	5465	58.9
5–10	650	7.0
10–20	842	9.0
20–50	1205	13.0
50–100	668	7.2
100–200	356	3.8
≥ 200	99	1.1

represented 93.4% of the cohort. Over the period 1977–2004, 1052 deaths occurred with a mean age at death of 62.3 years. Less than 0.1% of the population was lost to follow-up. The mean duration of follow-up was 22.3 years and the mean age at study end was 56.5 years. Skilled workers constituted 53.9% of the cohort. Half of the workers were employed by CEA before entering COGEMA. The mean cumulative dose for the entire cohort was 20.2 mSv, and 28.9 mSv when excluding workers who had never had any measurable exposure (30% of the cohort). The mean duration of dosimetric monitoring was 19 years. Most of the workers received a cumulative dose of under 5 mSv and less than 1% exceeded 200 mSv.

Mortality risk for main categories of causes of death

Table 2 presents the number of observed deaths, the corresponding SMR, and its 90% confidence interval for the main categories of causes of deaths. Among the 1052 deaths,

causes of death were identified for more than 96%, including 482 cancer deaths. All-cancer and all-noncancer mortalities were both significantly lower than in the general French population. The all-noncancer SMR was lower than the all-cancer SMR, principally due to the very low SMR of respiratory diseases.

Figures 1 and 2 show the variation in all-cancer and all all-noncancer SMRs with calendar period, attained age, SES, time since employment, duration of employment, and cumulative doses lagged by 10 years. The all-cancer SMR increased significantly with attained age and 10-years lagged cumulative dose. The all-noncancer SMR increased significantly over time and with attained age and time since employment. No significant trend for all-cancer and all-noncancer SMRs was observed with duration of employment. The all-cancer SMRs were significantly lower in the managers-engineers category than in the other categories. No heterogeneity was observed for all-cause and all-cancer SMRs between workers employed or not employed at CEA before entering COGEMA (results not shown).

The trend tests for the main categories of the causes of deaths are presented in Table 2, after adjustment on SES. No significant trend with duration of employment was observed. However, a borderline significant negative trend was observed for all-cancer mortality with duration of employment. No significant trend was observed with dose after adjustment by SES except for respiratory diseases.

Mortality risk by cancer site

Table 3 presents the number of observed deaths and the corresponding SMR and its 90% confidence interval and trend tests in SMR with duration of employment and cumulative dose for different cancer sites, after adjustment on SES. Results are shown only when the expected number of deaths exceeded 5. No significant excess mortality was observed compared to the French population for any of the studied cancer sites. No significant trend with duration of employment was observed except a significant decrease of melanoma mortality with increasing duration of employment. Significant increases in colon and liver cancers with increasing cumulative dose were observed.

COMMENT

The study shows that the overall mortality of COGEMA workers was significantly lower than that of France's general population; a finding most likely due to the Healthy Worker Effect (HWE). The analysis by cancer sites showed no significant excess compared to the general population. No significant trend was observed with cumulative dose either for all-cancer or for leukemia mortality. A significant trend with cumulative dose is observed only for colon and liver cancers and for respiratory diseases.

Table 2.—Standardized Mortality Ratio (SMR) and 90% Confidence Interval (CI) for Main Causes of Death and Trend in SMRs with Duration of Employment and Cumulative Dose

Causes of death	Classification ICD 10	Observed deaths	SMR	90% CI		<i>p</i> values of trend test adjusted by SES ^a	
				Lower	Upper	Duration of employment	Cumulative dose ^c
All causes ^b		1052	0.64	0.60	0.67	0.23	0.15
All cancers	C00 to C97	482	0.77	0.71	0.83	0.06	0.15
Smoking-related cancers	C00 to C16 + C22 – C22.9 + C25 + C30 to C34 + C67 + C64 to C66 + C68	281	0.71	0.64	0.78	0.19	0.19
Noncancer causes	(A00 to Y89) – (C00 to C97 – C88) – (unknown causes)	540	0.55	0.51	0.59	0.24	0.75
Circulatory diseases	I00 to I99	233	0.62	0.56	0.70	0.71	0.82
Respiratory diseases	J00 to J99	19	0.25	0.17	0.37	0.91	0.03(▲)
Digestive diseases	K00 to K93	48	0.42	0.33	0.54	0.43	0.72
External causes	V01 to Y98	133	0.64	0.55	0.74	0.58	0.19

ICD: International Classification of Diseases; SES: socioeconomic status.

(▲) Positive significant trend.

^a*p* values of a 2-sided trend test.

^bIncluding 30 unknown causes of death.

^cCumulated dose lagged by 10 years (mSv).

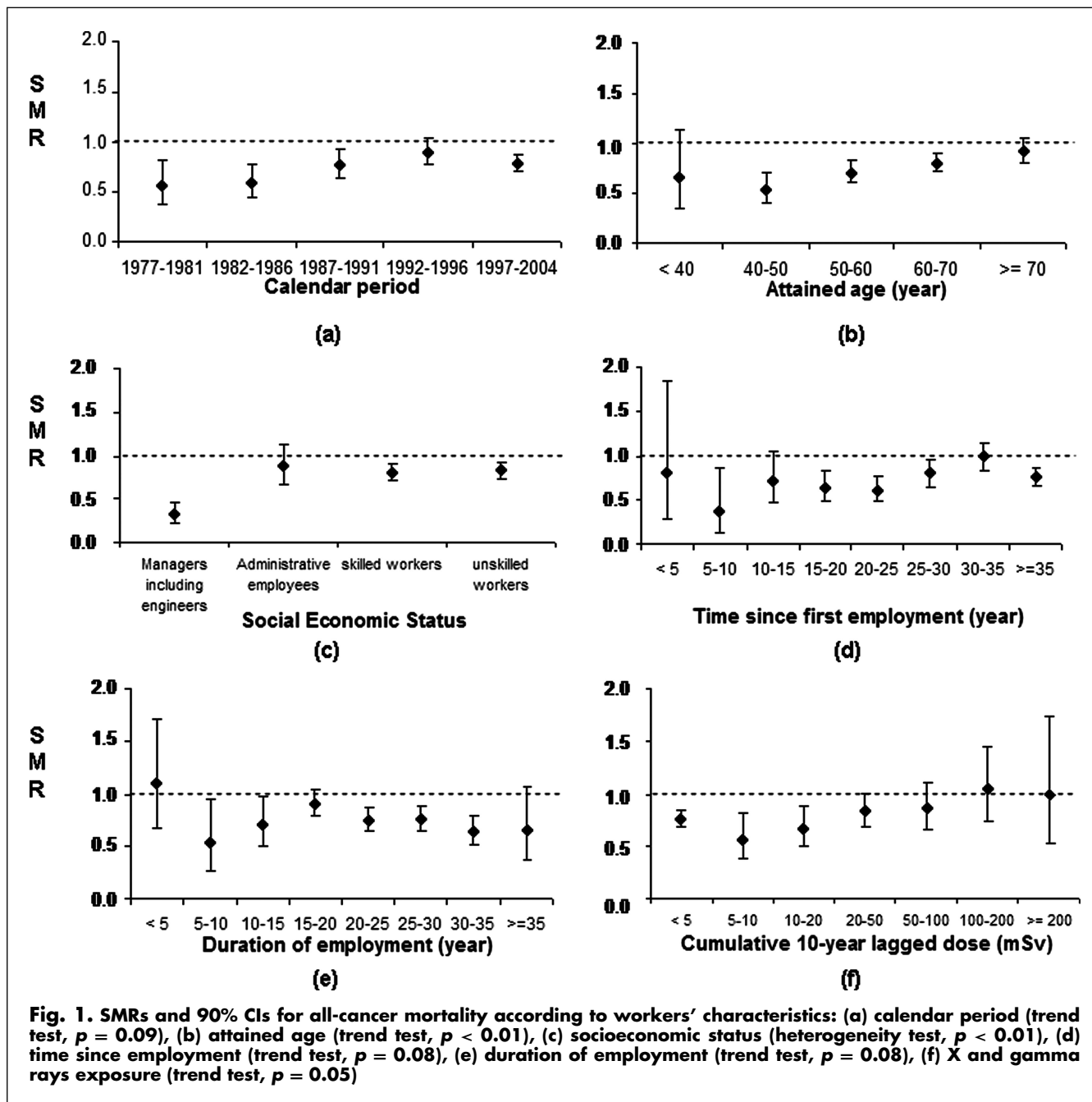
Strength and weakness of the study

This study is the first one considering all COGEMA nuclear workers. Less than 1% of the cohort is lost to follow-up and more than 98% of causes of death are ascertained, which reflects the good quality of follow-up. Part of this cohort was included in the recent publications of the 15-country study.⁶ However, these 2 cohorts are different as the selection criteria were not the same. For historical reasons,⁶ the CEA-COGEMA cohort included in the 15-country study had a hybrid definition. Firstly, it included workers employed at CEA but excluded workers monitored both at CEA and COGEMA. Secondly, it excluded workers having a potential for internal contamination, using a very conservative definition, thus half of the CEA and COGEMA workers were excluded. As COGEMA has been created from CEA, the present COGEMA nuclear worker cohort has a more coherent definition. It includes all workers employed more than 1 year at COGEMA and monitored for external radiation exposure. Consequently, workers only employed at CEA are excluded, but workers employed successively at CEA and COGEMA are included and doses corresponding to the 2 periods of employment are considered. It also includes workers having a potential for internal contamination. Finally, only 50% of the present cohort was included in the 15-country study and the end of follow-up has been extended by 10 years, from 1994 to 2004.

The main inclusion criterion for this cohort was employment for at least 1 year at COGEMA. This criterion excluded

workers employed by CEA at Marcoule, Pierrelatte, and La Hague before 1976 who died or left employment before 1977 (1 year after the creation of COGEMA). In our cohort, approximately half the members of the total cohort worked at CEA before entering COGEMA. All-cause and all-cancer SMRs were computed separately for workers who were first employed at CEA and for workers who were only employed at COGEMA; no significant difference between these two subgroups appeared.

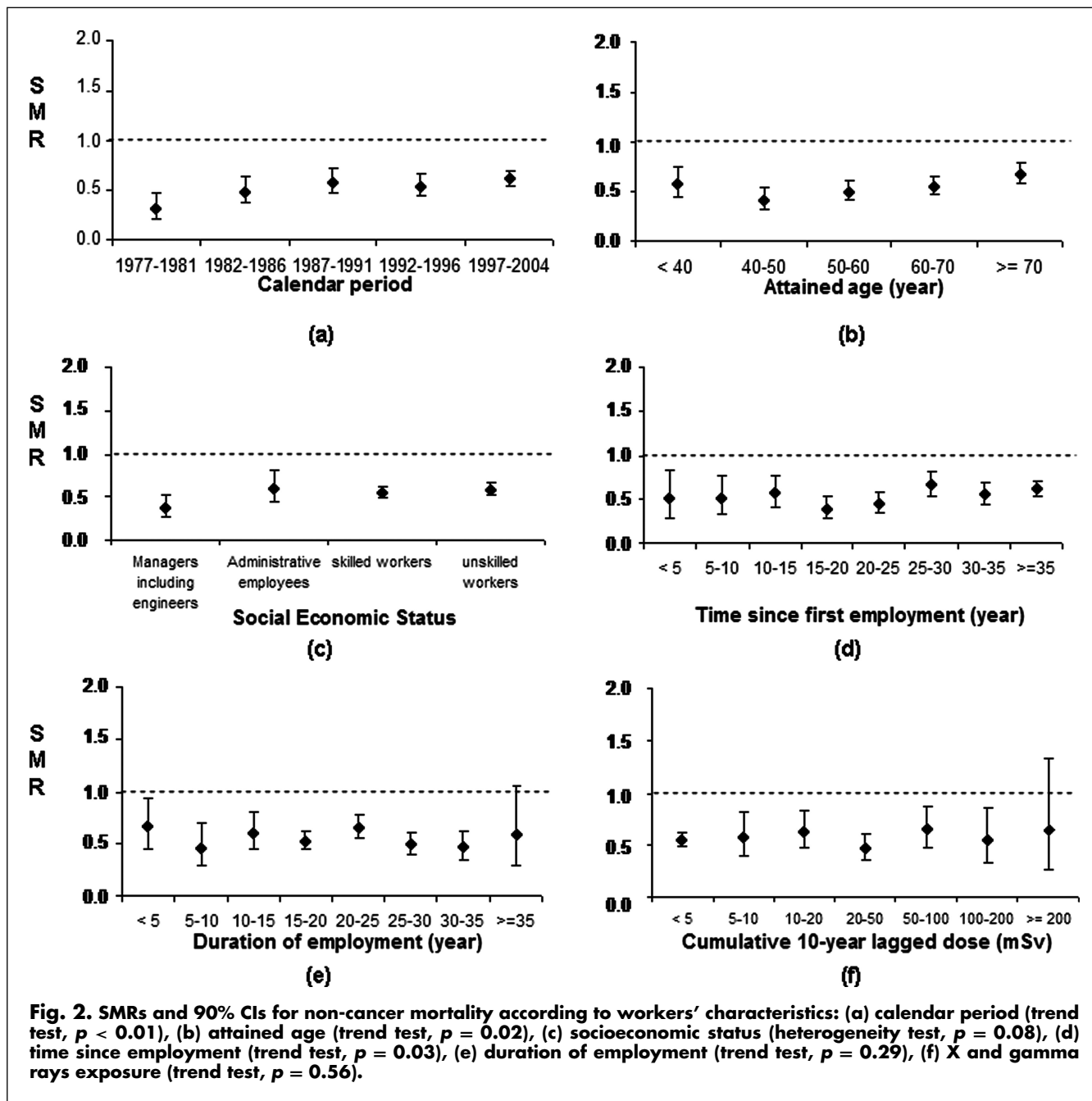
Trends in SMR were computed with duration of employment and cumulative dose. SES was considered in this study as an important potential confounder because SES characteristics were known to be associated with a number of health outcomes.⁶ Furthermore, SES was associated with mortality in our study, as the all-cause and all-cancer SMRs were significantly lower for the managers-engineers category. Similar results were observed in other nuclear workers studies.^{8,15,16} Stratification by SES had no effect on the results of trend tests with duration of employment but had a strong impact on results of trend tests with cumulative dose, as the level of cumulative exposure was different among the SES categories (6 mSv for engineers and administrative categories and 17 and 29 mSv for skilled and unskilled manual workers, respectively). Significant trend tests were observed for all-cause, all-cancer, and external causes without stratification by SES (results not shown) but trend tests were no longer significant after adjustment by SES. These results underlined the need to consider information on SES to avoid bias in statistical analyses.



Dosimetry

Annual X and gamma ray exposure at CEA or COGEMA has been reconstructed for each worker between 1946 and 2004. No information was available on exposure of individuals who may have worked in another nuclear facility prior to COGEMA or to CEA. Nevertheless, age at first employment at CEA or COGEMA was relatively young ($M = 26.5$ years) and therefore duration of potential prior exposure was thought to be limited. Workers included in the present study were exposed mainly to external radiation. A

“Study of Errors in Dosimetry” conducted as part of the 15-country study^{4,17,18} ensured that the dose estimates available for CEA and COGEMA were comparable between time periods and provided time-specific estimates of dosimetric uncertainties. It should be noted that a part of these workers, especially those who have been employed at the COGEMA Pierrelatte facilities, were potentially exposed to chronic internal contamination from inhaled uranium particles. At this stage, data on internal contamination is not available for the entire COGEMA cohort, as well as data related to other carcinogens, such as asbestos, solvents, or benzene. Such data



were recently gathered for Pierrelatte workers based on a specific job-exposure matrix.¹⁹ A subsequent study of Pierrelatte workers' mortality is in progress and will be published at a later date. Complementary approaches are currently conducted on this topic in the frame of the European "alpha-risk" research project (<http://www.alpha-risk.org/>).

Mortality risk

A healthy worker effect (HWE) was often observed in occupational cohorts, especially those of nuclear workers.^{13,20-32} In our study, a strong healthy worker effect was

observed and is similar to that found in other French nuclear workers cohorts^{7,33,34} and in the 15-country study.⁶ The HWE was generally stronger for non-cancer than all-cancer mortality,¹⁶ as appeared in our study. Among the noncancer causes of death studied, we observed a particularly low SMR from respiratory diseases. A comparable observation was made in the EDF cohort.⁸ At this moment in time, there is no hypothesis available to explain this observation.

The observation of increasing all-cancer and all-noncancer SMRs with age was consistent with reports of HWE in other occupational cohorts where the initial healthy worker

Table 3.—SMR and 90% CI for Different Cancer Sites and Trend in SMRs with Duration of Employment and Cumulative Dose

Cancer sites	Classification ICD 10	Observed deaths	SMR	CI 90%		<i>p</i> values of trend test adjusted by SES ^a	
				Lower	Upper	Duration of employment	Cumulative dose ^b
Buccal and pharynx	C00 to C14	21	0.45	0.30	0.65	0.38	0.78
Esophagus	C15	21	0.59	0.39	0.84	0.55	0.49
Stomach	C16	19	0.84	0.55	1.23	0.63	0.76
Colon	C18 + C26.0	31	0.83	0.60	1.12	0.99	0.04(▲)
Rectum	C19 to C21	15	1.02	0.63	1.57	0.67	0.38
Liver	C22 – C22.9	16	0.61	0.39	0.93	0.31	< 0.01(▲)
Pancreas	C25	27	1.07	0.75	1.47	0.30	0.81
Nasal cavity	C30 + C31	8	0.55	0.27	0.99	0.23	0.69
Larynx	C32	11	0.46	0.26	0.77	0.50	0.85
Lung	C33 + C34	127	0.79	0.68	0.91	0.48	0.29
Melanoma	C43	4	0.79	0.27	1.80	0.04(▼)	0.97
Prostate	C61	28	0.88	0.63	1.21	0.14	0.55
Bladder	C67	13	0.71	0.42	1.13	0.79	0.81
Kidney	C64 to C66 + C68	12	0.81	0.47	1.32	0.46	0.88
Brain and CNS	C70 to C72 + D32 + D33 + D43.0 to D43.2	14	0.71	0.43	1.10	0.32	0.37
Non-Hodgkin lymphoma	C82 to C85 + C96 + C91.4	16	1.14	0.71	1.72	0.19	0.58
Multiple myeloma	C90	5	0.80	0.31	1.68	0.89	0.62
Leukemia	C91 to C95 – C91.4	13	0.81	0.68	1.29	0.16	0.46
Leukemia excluding CLL	(C91 to C95 – C91.4) to (C91.1 + C91.3 + C91.9)	9	0.70	0.37	1.23	0.08	0.98

ICD: International Classification of Diseases; SES: socioeconomic status; CLL: chronic lymphoid leukemia; CNS: central nervous system.

(▲) Positive significant trend. (▼) Negative significant trend.

^a*p* values of a 2-sided trend test.

^bCumulated dose lagged by 10 years (mSv).

selection effect drops as the subjects get older.⁶ Our results showed that the all-noncancer SMR increased significantly with time since first employment and a borderline significant trend was observed for all-cancer SMR. Artificial positive trends in mortality resulted from the decrease in active person-years with time since first employment,³⁵ as we showed in our study. After adjustment on active status, these positive trends were no longer significant.

Trend tests with duration of employment and cumulative dose

Negative trends in all-cancer and all-noncancer SMRs with duration of employment were observed, although results were not statistically significant. These results were compatible with a healthy survivor effect observed in many other nuclear worker cohorts.⁶

A significant trend in all-cancer excluding leukemia mortality was observed in the 15-country study. This trend was mainly due to lung cancer mortality.^{2,3} No significant positive trend with increasing cumulative exposure was observed in our study either for all-cancer excluding leukemia or for lung cancer mortality.

A positive significant trend of leukemia mortality was observed with cumulative dose in a subgroup of CEA and COGEMA workers⁷ and in the CEA-COGEMA cohort included in the 15-country study.^{2,3} In the present study, no significant trend between leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia (CLL) and cumulative dose was observed, but our results were only based on 9 deaths. This apparent discrepancy seems to be related to differences in selection criteria used to define the study population in the previous studies.^{6,7} This effect is also illustrated by the exposure of workers, which is very different between these cohorts. The mean cumulative dose in the present cohort is 20.2 mSv, whereas it was 3.8 mSv in the CEA-COGEMA cohort included in the 15-country study⁶ and 8.3 mSv in the subgroup of CEA-COGEMA workers.⁷

A significant increase in the risk of colon and liver cancers with an increasing cumulative dose was observed in our study, but such associations were not observed in the 15-country study and in the subcohort of CEA and COGEMA workers.^{3,6,7} In light of the number of statistical tests performed in this study and the limited number of deaths for these specific causes, such observations could be fortuitous.

Several epidemiological studies suggested an effect on circulatory diseases at low doses of ionizing radiation,^{36,37} especially in some nuclear workers studies.^{27,38,39} However, no significant trend was observed in our study between mortality by circulatory diseases and cumulative dose. A significant trend between respiratory diseases and cumulative dose was observed in our study. Except for A-bomb survivors,⁴⁰ no other large study had reported such association,⁵ so this observation was not expected.

Conclusion

This work assesses the mortality of all nuclear workers employed in the French company specializing in the fabrication and reprocessing of nuclear fuel. The results show no excess risk of mortality compared with the French population and this reflects a strong healthy worker effect, as observed in other occupational cohorts. Furthermore, this study highlights the need to have information on socioeconomic status available and to adjust this information at the time of mortality analyses. Isolated significant trends with a cumulative dose have to be carefully interpreted, in light of the large number of trend tests performed. Such a study is useful for occupational medicine as it contributes to better occupational health surveillance. In addition, a larger cohort, including COGEMA workers and other French nuclear workers, is planned for the near future. The COGEMA cohort could also contribute to further joint international analyses among nuclear industry worker studies. As part of this joint work, this study could help to improve the accuracy of direct estimates of the mortality risk after exposure to low doses of ionizing radiation.

This work was supported as part of a bilateral agreement between IRSN and AREVA NC. The authors gratefully thank Ms Telle-Lamberton, Ms Hitz, Mr Gelas, and Mr Quesne who helped with this study. The authors thank Mr Marcellin, Ms Truffert, and Ms Bois for their help in the reconstruction of dosimetric records and Ms Thierry-Chef for her help with the dosimetric interpretation.

For comments and further information, address correspondence to Camille Metz, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Laboratoire d'Epidémiologie, BP n° 17, F92262 Fontenay-aux-Roses, France
E-mail: camille.metz@irsn.fr

References

1. UNSCEAR. *Sources and Effects of Ionizing Radiation—Volume II: Effects*. New York: United Nations; 2000.
2. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*. 2005;331:77–83.
3. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res*. 2007;167:396–416.
4. Thierry-Chef I, Marshall M, Fix JJ, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry. *Radiat Res*. 2007;167:380–395.
5. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1126–1135.
6. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res*. 2007;167:361–379.
7. Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med*. 2007;64:694–700.
8. Rogel A, Carre N, Amoros E, et al. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med*. 2005;47:72–82.
9. Vacquier B, Caer S, Rogel A, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946–1999. *Occup Environ Med*. 2007.
10. IARC. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Vol 83. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
11. Telle-Lamberton M, Bergot D, Bard D. Reconstitution de l'exposition aux rayonnements ionisants des travailleurs du secteur nucléaire du groupe CEA. *Rev Méd Travail*. 1996;23:129–132.
12. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II—The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
13. Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG, et al. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot*. 1999;19:3–26.
14. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *Epicure User's Guide*. Seattle: Hirosoft International Corporation; 1993.
15. Carpenter L, Beral V, Fraser P, Booth M. Health related selection and death rates in the United Kingdom Atomic Energy Authority workforce. *Br J Ind Med*. 1990;47:248–258.
16. Howe GR, Chiarelli AM, Lindsay JP. Components and modifiers of the healthy worker effect: evidence from three occupational cohorts and implications for industrial compensation. *Am J Epidemiol*. 1988;128:1364–1375.
17. Thierry-Chef I, Pernicka F, Marshall M, Cardis E, Andreo P. Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to Hp(10) with photon energy and geometry of exposure. *Radiat Prot Dosim*. 2002;102:101–113.
18. Thierry-Chef I, Cardis E, Ciampi A, et al. A method to assess predominant energies of exposure in a nuclear research centre—Saclay (France). *Radiat Prot Dosimetry*. 2001;94:215–225.
19. Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, et al. Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56:21–29.
20. Zablotska LB, Ashmore JP, Howe GR. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res*. 2004;161:633–641.
21. Silver SR, Daniels RD, Taulbee TD, et al. Differences in mortality by radiation monitoring status in an expanded cohort of Portsmouth Naval Shipyard workers. *J Occup Environ Med*. 2004;46:677–690.
22. Richardson DB, Wing S, Wolf S. Mortality among workers at the Savannah River Site. *Am J Ind Med*. 2007;50:881–891.
23. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95. *J Radiol Prot*. 2001;21:221–250.
24. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95. *J Radiol Prot*. 2000;20:381–401.
25. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *J Radiol Prot*. 2000;20:111–137.
26. Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, et al. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986–1997. *Radiat Res*. 2003;159:228–238.
27. Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J, Buchanan J. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res*. 2004;162:517–526.

28. Hammer GP, Fehring F, Seitz G, et al. Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys.* 2008;47:95–99.
29. Habib RR, Abdallah SM, Law M, Kaldor J. Mortality rates among nuclear industry workers at Lucas Heights Science and Technology Centre. *Aust N Z J Public Health.* 2005;29:229–237.
30. Gulis G. Cancer occurrence among radiation workers at Jaslovske Bohunice nuclear power plant. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11:91–97.
31. Engels H, Swaen GM, Slangen J, et al. Radiation exposure and cause specific mortality among nuclear workers in Belgium (1969–1994). *Radiat Prot Dosim.* 2005;117:373–381.
32. Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–97. *Occup Environ Med.* 2004;61:577–585.
33. Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, et al. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. *Am J Ind Med.* 2004;45:34–44.
34. Valenty M, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D, Gelas JM, Quesne B. [Causes of death of COGEMA active workers, 1980–1995]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003;51:461–468.
35. Steenland K, Deddens J, Salvan A, Stayner L. Negative bias in exposure-response trends in occupational studies: modeling the healthy workers survivor effect. *Am J Epidemiol.* 1996;143:202–210.
36. 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.
37. Little MP, Wakeford R. Systematic review of epidemiological studies of exposure to tritium. *J Radiol Prot.* 2008;28:9–32.
38. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res.* 1995;142:117–132.
39. McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int J Epidemiol.* 2008;37:506–518.
40. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res.* 2003;160:381–407.

Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company

C. Metz-Flamant,^{a,1} E. Samson,^a S. Caër-Lorho,^a A. Acker^b and D. Laurier^a

^a *Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), DRPH,SRBE,LEPID, Fontenay-aux-Roses, France; and* ^b *Areva NC, 33 rue la Fayette, Paris, France*

Metz-Flamant, C., Samson, E., Caër-Lorho, S., Acker, A. and Laurier, D. Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company.

Studies of nuclear workers make it possible to directly quantify the risks associated with ionizing radiation exposure at low doses and low dose rates. Studies of the CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique) and AREVA Nuclear Cycle (AREVA NC) cohort, currently the most informative such group in France, describe the long-term risk to nuclear workers associated with external exposure. Our aim is to assess the risk of mortality from solid cancers among CEA and AREVA NC nuclear workers and its association with external radiation exposure. Standardized mortality ratios (SMRs) were calculated and internal Poisson regressions were conducted, controlling for the main confounding factors [sex, attained age, calendar period, company and socioeconomic status (SES)]. During the period 1968–2004, there were 2,035 solid cancers among the 36,769 CEA-AREVA NC workers. Cumulative external radiation exposure was assessed for the period 1950–2004, and the mean cumulative dose was 12.1 mSv. Mortality rates for all causes and all solid cancers were both significantly lower in this cohort than in the general population. A significant excess of deaths from pleural cancer, not associated with cumulative external dose, was observed, probably due to past asbestos exposure. We observed a significant excess of melanoma, also unassociated with dose. Although cumulative external dose was not associated with mortality from all solid cancers, the central estimated excess relative risk (ERR) per Sv of 0.46 for solid cancer mortality was higher than the 0.26 calculated for male Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors 50 years or older and exposed at the age of 30 years or older. The modification of our results after stratification for SES demonstrates the importance of this characteristic in occupational studies, because it makes it possible to take class-based lifestyle differences into account, at least partly. These results show the great potential of a further joint international study of nuclear workers, which should improve knowledge about the risks associated with

¹ Address for correspondence: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), DRPH,SRBE,LEPID, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France; e-mail: camille.metz@irsn.fr.

chronic low doses and provide useful risk estimates for radiation protection. © 2011 by Radiation Research Society

INTRODUCTION

Current radioprotection standards are based mainly on cancer risk estimates obtained by extrapolating data from the follow-up of the Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, who received low to intermediate doses of ionizing radiation at a high dose rate (1). This extrapolation, however, involves uncertainty, related especially to the existence of a dose-effectiveness factor. In this context, the risks associated with low doses at low dose rates (1) can be directly quantified in studies of workers in the nuclear industry, whose exposure is carefully monitored over time with personal dosimeters. In 1992, the International Agency of Research on Cancer (IARC) initiated a study of cohorts of nuclear workers from 15 countries. Detailed results on cancer and noncancer mortality associated with ionizing radiation appeared in 2007 (2–5). A significant risk, driven by a significant association with lung cancer mortality, was observed for solid cancer mortality (2). Although this combined international cohort is the largest nuclear worker cohort ever studied, the accuracy of the risk estimates remained insufficient to integrate them into risk models for radioprotection standards (1). One main reason was the young age of workers at the end of follow-up. Additional follow-up of the cohorts (6) is required to improve the precision of the risk estimates. Some cohorts have recently updated their data (7–9). Additional workers and extended follow-up made it possible to improve the accuracy of the estimates significantly (9).

The 15-country study included nuclear workers from three French companies: CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique), the first nuclear research institute in France, created after the Second World War to study and develop civilian and military applications; AREVA Nuclear Cycle (hereafter referred to as AREVA NC),

formerly COGEMA (COmpagnie GÉNÉrale des MATières nucléaires), which was spun off from CEA in 1976 to manage the nuclear fuel cycle in France; and EDF (Electricité De France), the national electricity company. Two publications described the mortality of French workers in the 15-country study through 1994: one a subgroup of CEA-AREVA NC workers (10) and the other of EDF workers (11). Updated analyses of the EDF cohort with an additional 10 years of follow-up were recently published (7, 12), as were updates for some specific AREVA NC sites (8, 13).

The present paper aims to assess the risk of mortality from solid cancers associated with external radiation exposure among CEA and AREVA NC nuclear workers. The French CEA-AREVA NC cohort is one of the oldest such cohorts in the world, because it includes workers employed at CEA since 1950 (6). Compared with the previous analysis (10), the cohort has expanded by some 20%, to 36,769 employees. Follow-up has been extended through 2004; with about three times as many deaths as in the previous analysis, the statistical power of the study has increased. In this report, we examine mortality from solid cancers among workers monitored for external radiation exposure. We first compare death rates with those of the French general population and then assess the risk associated with cumulative external exposure.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

The epidemiology laboratory of the Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) built a database of information about workers who were employed by either the CEA or AREVA NC and were monitored for external radiation exposure. CEA's activities covered the entire nuclear fuel cycle as well as major nuclear research until 1976, when AREVA NC was spun off to manage most of the production operations: mining, uranium conversion and enrichment, and reprocessing of spent fuel. CEA workers have mainly been – and continue to be – involved in research on nuclear fuels, nuclear technology, existing and future reactors, development and refinement of industrial processes, radiobiology and military applications. AREVA NC workers have participated in the production and reprocessing of nuclear fuel. The main CEA civil sites are located at Saclay, Cadarache, Fontenay-aux-Roses and Grenoble; another was previously located at Le Bouchet. The principal AREVA NC sites are at La Hague, Pierrelatte and Marcoule (10).

The cohort includes 36,769 permanent workers employed for more than 1 year between 1950 and 1994 by either CEA or AREVA NC and monitored for external exposure according to centralized dosimetry archives. CEA workers monitored in nuclear research sites for military applications are not included in the present analysis, because the reconstruction of those dosimetric records has not yet been completed. Uranium miners, who are studied in a separate cohort (14–18), are also excluded. This cohort includes about 8,000 more workers than the previous analysis (10), workers previously excluded due to technical difficulties related to the fact that they were monitored at both CEA (excluding military applications) and AREVA NC sites. This study complies with local ethical recommendations on the use of individual data and was approved by the French

Data Protection Authority (Comité National de l'Informatique et des Libertés, CNIL).

Follow-up, Vital Status and Causes of Death

The follow-up period runs from the beginning of 1968 through the end of 2004, 10 years longer than the previous analysis (10). The start date of 1968 was chosen because individual causes of deaths in France were (and remain) not available for earlier deaths. In all, 158 workers died between 1950 and 1968 and were excluded from the CEA-AREVA NC cohort because the cause of their deaths was not known. For each worker, the date of study entry was considered to be the latest of 1 year after the date of first employment, the date of first dosimetric monitoring, or January 1, 1968. The date of study exit was the earliest of the date of death, date of last information for subjects lost to follow-up, or December 31, 2004.

Vital status came from the French national vital status register (RNIPP) and was classified at study exit as alive, dead or lost to follow-up. The national register of causes of death, administered by the French national institute for medical research (Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM), contains all information from death certificates since 1968. We queried this register to obtain causes of death for cohort members. These causes were coded according to the International Classification of Diseases (ICD): ICD8 before January 1, 1979, ICD9 between 1979 and 1999, and ICD10 from 2000 onward. A smoking-related cancer category was created and included all cancers identified in IARC monographs as caused by smoking (according to sufficient evidence) (19): cancers of the lung, oral cavity, naso-, oro- and hypopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses, larynx, esophagus, stomach, pancreas, liver, kidney (body and pelvis), ureter and urinary bladder.

Employment Data

Identification data (sex, date of birth, etc.) and job-related information (employment dates, socioeconomic status, etc.) were collected from administrative files. Socioeconomic status (SES) was classified as one of five categories, based on job status at hiring: managers (including engineers), administrative employees, skilled workers, unskilled workers and unknown. Although job status could change during the course of the worker's career, socioeconomic status at hiring remains a good indicator of cancer risk. For example, cancer risk among people hired as manual workers, even after they have climbed the occupational ladder and become managers, remains higher than the risk of people hired as managers (20). Data available for some of the CEA-AREVA NC cohort workers suggest that most of the occupational mobility concerned workers who moved from the unskilled to the skilled socioeconomic category. Only a few workers hired for skilled or unskilled manual jobs moved to managerial positions.

A variable in three categories was created to identify for each worker the company for which he had worked the longest: CEA, AREVA NC or "other" (mainly subsidiaries of AREVA NC). Workers with at least 1 year of employment at CEA or AREVA NC who subsequently continued to work in a CEA or AREVA NC site might still be monitored by one of these other companies. When they worked the same number of years for more than one company, they were considered to work for the last employer.

Radiation Exposure Data

Doses of external ionizing radiation, primarily X rays and γ rays, recorded by personal dosimeters worn on the chest were reconstructed for each year for each worker. Dose reconstruction and dosimetric practices before 1994 were described in detail in the previous analysis (10). Briefly, since 1967, workers at CEA nuclear sites have worn photographic dosimeters with six filters. Since 1985, thermolumines-

cence dosimeters (TLDs) have been used as well. Doses have been estimated since 1999 with the Hp(10) system (which records the dose equivalent at a body depth of 10 mm). The lowest recorded doses since 1995 have been 0.20 mSv. Since 1988, AREVA NC nuclear sites have used COGEBADGE® dosimeters, which incorporate photographic and TLD detectors and neutron film. The photographic detector was used simultaneously with the TLD detector until 2003. Since then, external dosimetry has been assessed for all AREVA NC sites solely by the TLD technique. The COGEBADGE® allows individual dose quantities to be evaluated by the Hp(10) system. Since 1995, the lowest recorded doses have been 0.15 mSv.

Some CEA and AREVA NC workers may have been exposed to neutrons. However, the available data for doses associated with neutron exposure are very sparse, with information missing for some periods and some sites. Moreover, considerable uncertainty is related to the available neutron dose estimates (3). We therefore decided, as in the previous analysis (10), not to include neutron doses in the estimated dose used here. Workers were classified as exposed to neutrons if their neutron dose was 10% higher than their total external dose, as defined by the IARC protocol (21). A time-dependent flag was constructed to identify workers ever exposed to neutrons each year.

Statistical Analysis

The methods used to analyze this cohort are similar to those used in previous analyses of these and the EDF cohorts and have been described in detail elsewhere (7, 10, 11). To summarize briefly, we began with an external statistical analysis comparing the cohort's mortality with that of the French population. Standardized mortality ratios (SMRs) were calculated after stratification by sex, age (5-year groups), and 5-year calendar intervals. We used Byar's approximation (22) to estimate the 95% confidence intervals (CI) for the SMRs. Variations of all solid cancer mortality were investigated according to workers' characteristics. Tests for trends and heterogeneity in SMRs were based on χ^2 statistics (22). All tests were two-sided. All cause mortality was also reported as an indicator of the healthy worker effect and the main components thereof.

An internal analysis then tested the relations between mortality and cumulative external doses while controlling for the main confounding factors. Stratification variables used for adjusting the background rates included sex, age in 5-year categories, calendar period (1968/1973/1978/1983), company (CEA, AREVA NC and other) and SES. Within each stratum, the number of deaths expected in each of the seven cumulative dose categories (0-, 5-, 20-, 50-, 100-, 200+ mSv) was calculated under the hypothesis of no dose effect. We investigated the mortality from solid cancers overall and from a number of specific cancer sites. Mortality from smoking-related cancers was also considered to assess the potential confounding by tobacco consumption in dose-response analyses. The excess relative risk (ERR) per Sv, based on a linear relative risk model, was estimated by Poisson regression with 90% likelihood-based confidence intervals. ERR could not be estimated for some specific cancer sites when the estimated parameter was on boundary of the parameter space ($-1/\text{max dose}$) or when the model did not converge (2). Therefore, we also report relative risk at 100 mSv based on a log-linear model. Trends for risks with dose were tested with the score statistic (22). Because there was prior interest in any increase in mortality rates with increasing dose, *P* values of one-sided tests were reported. As in other studies of nuclear workers (2, 9), cumulative dose was lagged by 10 years to take a minimum latent period into account. Sensitivity analyses were conducted with different stratification strategies and lag times. In particular, we investigated the influence of stratification by duration of employment in two categories (<10 years and ≥ 10 years) to compare it with the analyses in the 15-country study, which stratified for this variable. All analyses were computed with Epicure software (23).

TABLE 1
Main Characteristics of the French CEA-AREVA NC Cohort, 1968–2004

Number of workers	36,769
Person-years	1,014,556
Number of men (%)	30,086 (81.8)
Vital status on December 31, 2004 n (%)	
Deceased	5 443 (14.8)
Alive	31,216 (85.0)
Lost to follow-up	110 (0.3)
Follow-up in years: mean (standard deviation)	
Mean duration of follow-up	27.6 (9.1)
Mean age at end of follow-up	59.7 (13.0)
Employment in years: mean (standard deviation)	
Mean duration	19.5 (11.1)
Mean age at last employment	47.6 (12.3)
Monitoring in years: mean (standard deviation)	
Mean duration	17.8 (10.3)
Mean age of last monitoring	46.3 (12.3)
Cumulative dose (mSv): mean (standard deviation)	
In the whole cohort	12.1 (34.0)
Among exposed workers (56% of the whole cohort)	21.5 (42.8)

RESULTS

Study Population

Table 1 presents the population's main characteristics. Cohort members ($n = 36,769$) accumulated more than 1 million person-years at risk. Men accounted for 82% of the cohort. During the period 1968–2004, there were 5,443 deaths, and less than 0.3% of the population was lost to follow-up. The mean duration of follow-up was 27.6 years and the mean age at study end was 59.7 years. Among the 56% of workers who were exposed, that is, those who had at least one measurable exposure, the mean cumulative dose was 21.5 mSv. The maximum cumulative dose received by the cohort members was 554.6 mSv.

Figure 1 describes the trends over time in the number of monitored and of exposed workers and in the median annual dose among the latter. The number of monitored workers jumped sharply in 1967; before then, only workers with at least one positive dose were recorded in CEA site dosimetric files (10). The median annual dose in exposed workers exceeded 2 mSv before 1964 and then decreased continuously through the end of the study period. The number of monitored workers has also decreased since 1988, due in part to changes in dosimetric practices at CEA. The post-1994 decrease in the number of monitored and exposed workers resulted mainly from the gradual retirement of cohort members during this period, especially since workers first hired in 1994 or after are not included in this cohort. The decrease in the corresponding median dose may also be due in part to the very small number of workers still exposed between 1994 and 2004.

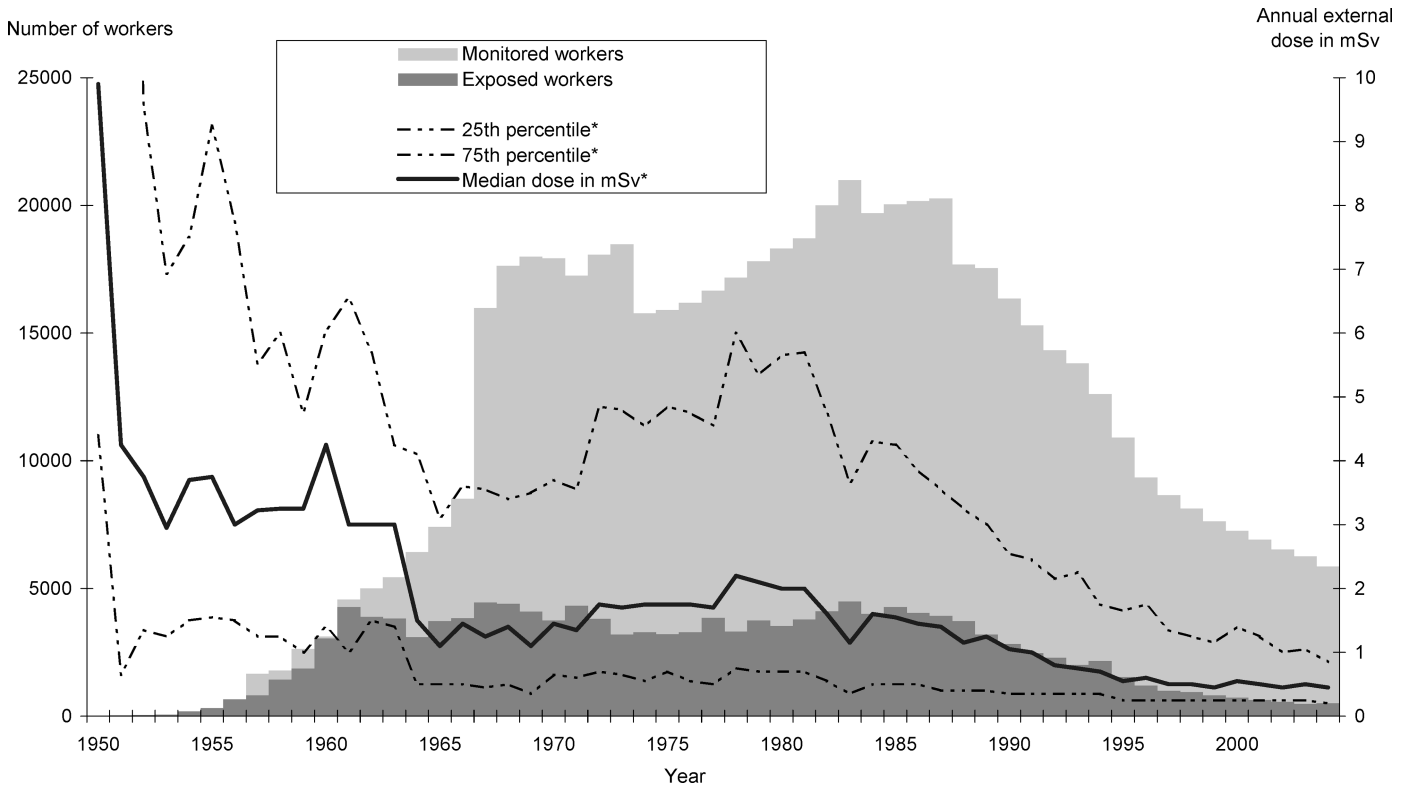


FIG. 1. Description of monitored and exposed workers associated with median dose in mSv by calendar year – French CEA-AREVA NC cohort, 1968–2004.

Mortality Compared to the French National Population

Table 2 presents the number of observed deaths, the corresponding SMR, and its 95% CI for different cancers. Results are shown only when there were more than five observed deaths. Of the 5,443 deaths observed in the cohort during 1968–2004, 2,035 were due to solid cancers. The mortality rates for all causes [0.64 (95% CI: 0.62; 0.66)] and all solid cancers [0.70 (95% CI: 0.67; 0.74)] were both significantly lower than in the general French population. Significant excesses of melanoma [1.64 (95% CI: 1.17; 2.24)] and pleural cancer [1.67 (95% CI: 1.17; 2.32)] were observed in the cohort compared with the French population. SMRs higher than 1 but not significantly so were observed for skin cancers except melanoma, breast and ovarian cancer, and tumors of the central nervous system.

Variation in Dose and Mortality According to Workers' Characteristics

Table 3 presents the total person-years, exposed person-years, mean doses and SMRs for all causes of death, all solid cancers, pleural cancers and melanoma, according to the workers' characteristics. Mean cumulative dose was higher in men than women. The distribution of total person-years and exposed person-years shows that the latter were accumulated mainly by skilled and unskilled workers. As expected, the mean cumulative doses for the managers (including engineers)

and administrative employees were lower than those for skilled and unskilled workers. Most subjects worked at CEA. Mean doses were higher for workers employed before 1980 and for workers ever exposed to neutrons.

The SMRs for all causes and all solid cancers were significantly higher for women [respectively, 0.79 (95% CI: 0.73; 0.86) and 0.96 (95% CI: 0.84; 1.09)] than men [respectively, 0.63 (95% CI: 0.61; 0.64) and 0.68 (95% CI: 0.65; 0.71)] (Table 3). SMRs were also significantly lower for managers (including engineers) [all causes: 0.45 (95% CI: 0.42; 0.48) and all solid cancers: 0.42 (95% CI: 0.37; 0.48)] than for the other categories. The excess of pleural cancer was observed only for workers employed before 1970, although the heterogeneity test was not significant. SMRs for melanoma did not vary significantly by sex, SES, company or hiring period. However, SMRs were significantly higher for workers not exposed to neutrons.

Association with Cumulative X- and γ -Ray Doses

Table 4 shows results from the exposure-risk analysis between exposure to cumulative X- and γ -ray doses and mortality from all solid cancers. It presents the ERR per Sv and its 90% confidence interval, estimated with the linear model, the relative risk (RR) at 100 mSv and its 90% CI, estimated with a log-linear model, and results of one-sided trend tests.

A positive dose-response relationship was found for all solid cancers, but the estimate did not differ significantly

TABLE 2
Number of Observed Deaths, Standardized Mortality Ratios (SMR) and 95% Confidence Intervals (CI) – French CEA-AREVA NC Cohort, 1968–2004

	ICD 10 classification	Observed deaths	SMR	95% CI
Cause of death				
All causes		5443	0.64	[0.62–0.66]
Solid cancers	C00 to C80	2035	0.70	[0.67–0.74]
Smoking-related cancers	C00 to C16 + C22–C22.9 + C25 + C30 to C34 + C67 + C64 to C66 + C68	1171	0.63	[0.59–0.67]
Cancer sites				
Mouth and pharynx	C00 to C14	98	0.46	[0.37–0.56]
Esophagus	C15	73	0.43	[0.34–0.54]
Stomach	C16	88	0.74	[0.59–0.91]
Colon	C18 + C26.0	152	0.79	[0.67–0.93]
Rectum	C19 to C21	54	0.71	[0.54–0.93]
Liver	C22–C22.9	72	0.62	[0.49–0.78]
Gallbladder	C23 + C24	15	0.76	[0.43–1.25]
Pancreas	C25	114	0.92	[0.76–1.11]
Nasal cavity	C30 + C31	30	0.48	[0.32–0.68]
Larynx	C32	49	0.42	[0.31–0.56]
Lung	C33 + C34	508	0.69	[0.63–0.75]
Pleura	C38.4 + C45.0	36	1.67	[1.17–2.32]
Bone and articular cartilage	C40 + C41 except C41.8	10	0.58	[0.28–1.07]
Skin except melanoma	C44 + C46.0 + C46.9 + C63.2	7	1.09	[0.44–2.24]
Melanoma	C43	39	1.64	[1.17–2.24]
Breast (women)	C50	66	1.04	[0.81–1.32]
Uterus (women)	C53 to C55 + C58	16	0.89	[0.51–1.45]
Ovary (women)	C56 and C57 (except C57.7 and C57.9)	21	1.16	[0.72–1.77]
Prostate (men)	C61	137	0.83	[0.70–0.99]
Testis, penis and other organs (men)	C62	6	0.97	[0.35–2.11]
Bladder	C67	51	0.55	[0.41–0.73]
Kidney	C64 to C66 + C68	58	0.82	[0.62–1.06]
Brain and CNS ^a	C70 to C72 + D32 + D33 + D43.0 to D43.2	102	1.02	[0.79–1.30]
Thyroid	C73	5	0.72	[0.23–1.69]

^a Including malignant and nonmalignant tumor of the brain and CNS.

from zero [ERR/Sv = 0.46 (90% CI: –0.48; 1.54)], and no significant trend was observed (Table 4). The central estimate of the ERR per Sv for smoking-related cancers [ERR/Sv = 1.17 (90% CI: –0.12; 2.70)] was higher than for all solid cancers, with a trend on the borderline of significance. For the 21 specific cancer sites studied, the estimated ERR per Sv was positive for seven and negative for 10; for the remaining four sites, it could not be estimated because the models did not converge. The RR at 100 mSv gave information about the direction of the association for the latter category. Statistically significant increasing trends were observed with dose in mortality due to cancer of the mouth and pharynx [ERR/Sv = 6.11 (90% CI: 0.64; 14.95)], nasal cavity [ERR/Sv = 8.57 (90% CI: –0.16; 27.67)] and skin cancers except melanoma, with a very high ERR per Sv. For lung cancer, the ERR per Sv was positive but not significantly different from zero [ERR/Sv = 0.94 (90% CI: –0.83 3.25)].

Sensitivity Analyses

Table 5 presents the ERR per Sv for mortality from all solid, smoking-related and lung cancers, with alternative stratification strategies and different lag times. Omitting

stratification according to SES substantially increased the estimated ERR per Sv and modified the significance of the results. When we did not stratify by SES, significant trends according to cumulative dose were observed for all these cancers. On the other hand, the stratification by duration of employment and by company had little effect on the estimated ERR per Sv. Stratification by neutron exposure resulted in an increase in the estimated ERR per Sv for all solid and smoking-related cancers but to a decrease in the ERR per Sv for lung cancer. The estimates of ERR per Sv did not increase with lag time.

DISCUSSION

Solid cancer mortality was investigated in the French CEA-AREVA NC cohort after 10 years of additional follow-up. Overall mortality in the cohort was significantly lower than that of the French general population. Mortality from all solid cancers and lung cancers was not associated with cumulative external dose. Sensitivity analyses show that SES stratification had a substantial impact on dose–response results. Significant excesses of pleural cancer and melanoma were observed but were not associated with dose.

TABLE 3
Variation of Mortality According to Workers' Characteristics – French CEA-AREVA NC Cohort, 1968–2004

	Total person-years (%)	Person years for exposed workers (%)	Mean cumulative dose in mSv	All causes	
				O	SMR (95% CI)
Sex					
Men	831,886 (82.0)	502,791(87.3)	22.8	4873	0.63 (0.61; 0.64)
Women	182,670 (18.0)	73,019 (12.7)	7.3	570	0.79 (0.73; 0.86)
	Heterogeneity test				$P < 0.01$
SES based on job at employment					
Managers, including engineers	263,430 (26.0)	113,257 (19.7)	6.3	865	0.45 (0.42; 0.48)
Administrative employees	116,861 (11.5)	44,998 (7.8)	5.7	689	0.75 (0.69; 0.80)
Skilled workers	412,979 (40.7)	281,926 (49.0)	22.5	2102	0.63 (0.60; 0.66)
Unskilled workers	216,270 (21.3)	134,527 (23.4)	34.8	1776	0.78 (0.75; 0.82)
Unknown	5,016 (0.5)	1,102 (0.2)	2.3	11	0.40 (0.20; 0.72)
	Heterogeneity test ^a				$P < 0.01$
Company					
CEA	782,940 (77.2)	435,936 (75.7)	20.2	4738	0.65 (0.63; 0.67)
AREVA NC	149,529 (14.7)	105,332 (18.3)	25.3	324	0.50 (0.45; 0.56)
Other	82,087 (8.1)	34,542 (6.0)	14.7	381	0.65 (0.59; 0.72)
	Heterogeneity test				$P < 0.01$
Hiring period					
Before 1960	189,729 (18.7)	150,705 (26.2)	30.0	2023	0.70 (0.67; 0.73)
1960–1969	459,081 (45.2)	253,152 (44.0)	18.4	2707	0.62 (0.60; 0.65)
1970–1979	145,435 (14.3)	69,220 (12.0)	20.5	246	0.47 (0.41; 0.53)
After 1980	220,311 (21.7)	102,733 (17.8)	13.5	467	0.64 (0.58; 0.70)
	Heterogeneity test				$P < 0.01$
Exposed to neutrons					
Never	877,502 (86.5)	450,627 (78.3)	16.6	4487	0.64 (0.63; 0.66)
Ever	137,054 (13.5)	125,183 (21.7)	36.1	956	0.62 (0.58; 0.66)
	Heterogeneity test				$P = 0.31$

^a Without unknown category.

General Mortality Pattern

Mortality in a population is a complex phenomenon, and it is necessary to analyze its variation according to workers' characteristics in detail before investigating associations with dose. A healthy worker effect is often observed in occupational cohorts, especially of nuclear workers (5, 9, 24, 25). A strong healthy worker effect was observed in our study, similar to that found in the 15-country study (5). The all cause SMR found here is higher than those found in previous French studies of nuclear workers – the previous CEA-AREVA NC analysis (10), the EDF cohort (12), and the contract workers (26). SES was considered an important potential confounder in this study, because SES characteristics are known to be associated with a number of health outcomes (5). SES was indeed associated with mortality in our study; the SMRs for all causes and for all solid cancers were significantly lower for the category of managers-engineers (Table 3). Similar results have been observed in other studies of nuclear workers (12, 27, 28). As expected, the level of cumulative exposure differed according to SES category, with higher doses for skilled and unskilled manual workers (Table 3).

Solid Cancer Mortality

No significant association between mortality from all solid cancers and dose was observed in this analysis, in contrast to the significant association found in the 15-country study (2). Although some studies of nuclear workers have not reported results for this category of cancer mortality, results can be compared with those for all cancers except leukemia, which are similar (2). Significant associations between dose and risk for all cancers except leukemia were observed in several nuclear worker cohorts (2, 9, 26, 29–35), especially the last NRRW analysis (9). The previous CEA-AREVA NC analysis found a borderline significant association for all cancers combined, as did the study of French contract nuclear workers, which reported a very high ERR per Sv (26). No significant association was observed among EDF workers (7).

Stratification by SES had a strong impact in the ERR/Sv estimation in our cohort. The ERR per Sv for all solid, smoking-related and lung cancers without this stratification was clearly higher than that estimated with it. These findings reflect the importance of stratification by SES in occupational studies to take the different life styles of workers into account, at least in part. Cohorts without SES data were excluded from the analyses of dose and all

TABLE 3
Extended

All solid cancers		Pleural cancer		Melanoma	
O	SMR (95% CI)	O	SMR (95% CI)	O	SMR (95% CI)
1809	0.68 (0.65; 0.71)	35	1.72 (1.20; 2.39)	33	1.60 [1.10; 2.25]
226	0.96 (0.84; 1.09)	1	0.88 (0.01; 4.90)	6	1.92 [0.70; 4.18]
	$P < 0.01$		$P = 0.50$		$P = 0.68$
274	0.42 (0.37; 0.48)	6	1.24 (0.45; 2.71)	9	1.58 [0.72; 3.00]
261	0.85 (0.75; 0.96)	2	0.98 (0.11; 3.52)	6	2.26 [0.83; 4.92]
819	0.71 (0.66; 0.76)	18	2.06 (1.22; 3.26)	15	1.57 [0.88; 2.58]
676	0.87 (0.81; 0.94)	10	1.71 (0.82; 3.15)	9	1.57 [0.72; 2.98]
5	0.54 (0.17; 1.26)	0	0	0	0
	$P < 0.01$		$P = 0.60$		$P = 0.88$
1769	0.71 (0.68; 0.75)	32	1.73 (1.18; 2.44)	31	1.60 [1.09; 2.27]
121	0.59 (0.49; 0.71)	2	1.31 (0.15; 4.72)	3	1.20 [0.24; 3.51]
145	0.71 (0.60; 0.84)	2	1.33 (0.15; 4.80)	5	2.64 [0.85; 6.15]
	$P = 0.13$		$P = 0.88$		$P = 0.48$
749	0.77 (0.71; 0.83)	16	2.21 (1.26; 3.59)	4	0.64 [0.17; 1.63]
1070	0.69 (0.65; 0.74)	18	1.54 (0.91; 2.43)	27	2.25 [1.48; 3.28]
64	0.40 (0.30; 0.51)	1	0.92 (0.01; 5.14)	3	1.29 [0.26; 3.77]
152	0.72 (0.61; 0.85)	1	0.68 (0.01; 3.77)	5	1.57 [0.51; 3.67]
	$P < 0.01$		$P = 0.46$		$P = 0.08$
1665	0.71 (0.68; 0.75)	30	1.74 (1.17; 2.48)	37	1.87 [1.32; 2.58]
370	0.67 (0.61; 0.75)	6	1.42 (0.52; 3.09)	2	0.50 [0.06; 1.81]
	$P = 0.35$		$P = 0.35$		$P = 0.05$

cancers except leukemia in the 15-country study (5). Among those excluded were the French contract workers, because SES data were available for only 44% of the cohort, so that it was impossible to stratify the analysis with dose by SES (26). These missing data may partly explain the very high ERR per Sv for all cancer mortality in that study. Previous CEA-AREVA NC analyses used a less discriminating definition of SES categories than the one used in our study. When we used the SES categories defined in the previous analyses, SMRs did not vary significantly for all cause or all solid cancer mortality. Moreover, the ERR per Sv for all solid cancers was significant and higher than after stratification by SES as defined here (Table 5). Therefore, the discrepancy between the borderline significant ERR/Sv for all cancers observed in the previous CEA-AREVA NC study (10) and the nonsignificant ERR/Sv for solid cancers observed in this analysis could be due in part to better adjustment for the different lifestyles of workers in this study. Because there is a clear association between SES category and dose, stratification on SES could have led to an overadjustment on dose. However, the dose range is high in each SES category, and SES explains only 5% of the dose variance (estimated by the R^2 in ANOVA). It therefore appears that these two variables provide two different types of information.

Lack of statistical power as well as the low mean dose in the present CEA-AREVA NC cohort may explain the lack of a significant association between dose and solid cancers in our study. Although no significant association was observed in our cohort, the central estimated ERR per Sv of 0.46 for solid cancer mortality was higher than the estimated ERR per Sv of 0.26 calculated (1) for men 50 years or older among the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors who were exposed at the age of 30 years or older. Our 90% CI for the ERR per Sv is consistent with but also clearly larger than the 90% CI for the ERR per Sv of the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. The ERR per Sv for all cancers except leukemia (including lymphomas, myelomas and other lymphohematopoietic malignancies, and all solid cancers) estimated in the CEA-AREVA NC cohort in the present analysis was 0.24 (90% CI: $-0.66; 1.27$), similar to the 0.28 among the NRRW workers (9).

Lung Cancer

Our study found no significant trend between lung cancer mortality and the dose of ionizing radiation. Previous studies of nuclear workers reported either significant positive trends (2, 30–33, 36) or no significant associations (7, 9, 37, 38). Although we found no

TABLE 4
Excess Relative Risk per Sv with 90% CI for All Solid Cancers and Specific Cancer Sites, Stratified by Sex, Calendar Period, Attained Age, Company and Socioeconomic Status – French CEA-AREVA NC Cohort, 1968–2004

	Total deaths	Excess relative risk			Relative risk at			<i>P</i>
		per Sv and 90% CI linear model			100 mSv and 90% CI log-linear model			
All solid cancers	2053	0.46	−0.48	1.54	1.04	0.95	1.14	0.220
Smoking-related cancers	1171	1.17	−0.12	2.70	1.11	0.99	1.23	0.068
Mouth and pharynx	98	6.11	0.64	14.95	1.48	1.06	1.96	0.016
Esophagus	73	–			0.71	0.36	1.19	0.831
Stomach	88	3.15	<0	12.69	1.17	0.75	1.69	0.254
Colon	152	1.78	−1.70	7.14	1.14	0.82	1.52	0.236
Rectum	54	–			0.41	0.13	0.93	0.937
Liver	72	3.30	−1.25	11.69	1.32	0.87	1.86	0.110
Pancreas	114	<0			0.77	0.46	1.17	0.825
Nasal cavity	30	8.57	−0.16	27.67	1.72	1.02	2.59	0.022
Larynx	49	<0			0.87	0.42	1.48	0.650
Lung	508	0.94	−0.83	3.25	1.09	0.91	1.19	0.201
Pleura	36	–			0.48	0.12	1.19	0.862
Melanoma	39	<0			0.69	0.20	1.54	0.734
Skin cancer except melanoma	46	52.71	<0	373.0	5.12	0.73	21.88	0.023
Breast (women)	66	<0			0.75	0.09	2.55	0.612
Uterus	16	–			1.21	0.03	4.57	0.444
Ovary	21	<0			0.64	0.00	7.53	0.578
Prostate	137	−0.22	<0	3.62	0.98	0.68	1.32	0.549
Bladder	51	<0			0.71	0.29	1.35	0.772
Kidney	58	−<0			0.94	0.45	1.61	0.567
Benign or malignant tumors of brain and CNS	102	−1.23	<0	3.56	0.83	0.46	1.32	0.723
Thyroid	5	<0			0.50	0.00	4.80	0.614

Notes. *P*, one-sided *P* value associated with score statistic; no convergence of the model. <0 estimates or/and lower bound could not be calculated as they are on boundary of parameter space (−1/max dose).

significant association, the lung cancer ERR per Sv of 0.94 was higher than the 0.32 per Sv estimated in the BEIR VII report for men aged 60 or older among the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors exposed at age 30 or older (2). Our result fell between the ERR per Sv of 1.86 found in the 15-country study and the ERR per Sv of 0.11 found in the last NRRW analysis (2, 9). As in most such studies, confounding by smoking could not be ruled out in our study because individual data on smoking habits were unavailable (2, 9). SES appeared to take most of the confounding by smoking into account in our study, because both lung cancer and smoking-related cancer were significantly associated with dose without any adjustment for SES but were no longer significant after such adjustment. However, even after this adjustment, the borderline significant trend observed for smoking-related cancers (in particular, the strongly significant association for buccal, pharyngeal and nasal cancers) suggests that residual confounding by smoking may persist in our study.

Pleural Cancer

A significant excess risk of pleural cancer was observed in our study compared to the national population. Similar results have been found in most

studies of nuclear workers (39). In France, malignant pleural mesothelioma (MPM) accounted for about 80% of the pleural cancers among men. Asbestos exposure is responsible for most malignant mesotheliomas (40). The excess of pleural cancer observed in our cohort appeared only among workers hired before 1970, corresponding to past asbestos exposure at CEA with a delay between exposure and onset of about 30 to 40 years (41). Asbestos was widely used in France in the early nuclear industry, as in many other industries (42). France banned asbestos use in 1990, and these minerals have been replaced in many workplaces (40). Moreover, several cases of mesothelioma among CEA workers have been compensated as occupational diseases.

In our cohort, pleural cancer was not associated with cumulative radiation exposure. Exposure to ionizing radiation has been suggested as a causal risk factor for MPM (41, 43–45). Evidence from numerous studies demonstrates malignant mesothelioma in organs close to body areas treated with therapeutic radiation (43), that is, with relatively high radiation doses delivered at a high dose rate to specific tissues. At this stage, however, studies of nuclear workers have failed to detect any association between MPM and cumulative dose (39). Although the central values of ERR per Sv estimated in

TABLE 5
Excess Relative Risk (ERR) per Sv Estimated for Mortality for All Solid Cancers, Smoking-Related Cancers, and Lung Cancers in the Main and Subsidiary Analyses

	All solid cancer				Smoking-related cancer				Lung cancer			
	ERR/Sv	90% CI	<i>P</i> trend		ERR/Sv	90% CI	<i>P</i> trend		ERR/Sv	90% CI	<i>P</i> trend	
Standard analysis ^a	0.46	-0.48	1.54	0.220	1.17	-0.12	2.70	0.068	0.94	-0.83	3.25	0.201
Alternative stratification strategies												
No stratification on SES	1.73	0.60	3.00	0.004	2.77	1.20	4.60	0.001	2.44	-0.25	5.18	0.028
Stratification for SES as described in ref. (1)	1.08	-0.04	2.27	0.044	2.05	0.58	3.76	0.008	1.85	-0.19	4.47	0.066
Stratification for duration of employment	0.58	-0.40	1.70	0.171	1.25	-0.08	2.84	0.062	1.06	-0.76	3.45	0.177
No stratification for company	0.41	-0.52	1.48	0.241	1.17	-0.11	2.68	0.065	0.81	-0.90	3.04	0.228
Neutron flag	0.64	-0.37	1.83	0.158	1.23	-0.14	2.88	0.073	0.53	-1.14	2.80	0.312
Different lags												
2 years	0.20	-0.67	1.20	0.361	0.92	-0.27	2.33	0.107	0.65	-0.99	2.79	0.272
5 years	0.29	-0.61	1.32	0.310	1.00	-0.23	2.45	0.095	0.79	-0.91	2.98	0.236
15 years	0.38	-0.63	1.55	0.278	0.99	-0.38	2.62	0.124	0.73	-1.11	3.18	0.271

^a Stratified by sex, calendar period, attained age, company and socioeconomic status with a 10-year lag time.

the NRRW and in the 15-country study are positive and high (2, 9), this result is associated with substantial uncertainty, and asbestos is likely to remain an important confounder.

Skin Cancer

In studying skin cancer, it is important to distinguish between melanoma and other carcinomas, such as basal or squamous cell cancers. Melanoma is one of the less common types of skin cancer, but it causes the majority of skin cancer-related deaths. As in previous analyses (10, 46), a significant excess of melanoma was observed in our cohort, but it was not associated with cumulative dose. No significant variation in melanoma SMRs was observed by sex, SES, company or period of employment. Because melanoma mortality rates vary between French administrative districts (47) and CEA and AREVA NC sites are distributed in three main locations in France (10), we calculated melanoma SMRs with regional instead of national reference rates. The melanoma excess persisted after application of regional rates (results not shown). A significant excess of melanoma has also been reported among workers listed in the Canadian National Dose Registry (35), those at the Russian Institute of Physics and Power Engineering (48), and those at the U.S. Lawrence Livermore National Laboratory (49). In the latter, the excess was initially attributed to ionizing radiation exposure (50), but a subsequent case-control study suggested that other risk factors, such as sunbathing frequency and other constitutional factors (including skin reactivity to sunlight and number of moles), might explain most of the melanoma cases (51). The evidence that melanoma is

inducible by ionizing radiation (52) remains weak. Its main risk factors are ultraviolet (UV)-radiation exposure and constitutional factors (53). We had no data about these factors for cohort members, and no specific occupational exposure has been identified. At this time, there is no explanation for this excess.

No excess of other skin cancers was observed in our cohort, but a significant trend was seen with cumulative dose. Significantly higher risks of basal cell carcinoma after moderate to high doses of ionizing radiation at high dose rates have been reported in studies of atomic bomb survivors (54, 55) and in several studies of medically irradiated patients (56–58), especially when exposed at a young age. However, in our cohort, the association is based on only one death observed in the 100–200 mSv dose category, and the observation is likely to be fortuitous.

Strengths and Weaknesses

The loss to follow-up in this cohort – less than 1% – reflects the good quality of follow-up. The additional follow-up of 10 years and the 20% increase in the number of workers made the CEA-AREVA NC cohort the most informative nuclear workers' cohort in France. The additional workers included in this study are those monitored at both CEA and AREVA NC sites; they were not included in the first analysis because the data were not available (10). More precisely, dosimeter records from CEA and AREVA NC covering the same person required additional processing, especially for those with positive doses in both files. One important objective of this study was the reconstruction of the exposure of these workers. Because workers in this

cohort may have been employed from as early as 1950 and have been followed since 1968, the mean duration of follow-up is quite high and allowed us to assess long-term risks.

The main limitation of our study, as in most other studies of nuclear workers and of low-dose exposure, is the lack of statistical power, which leads to risk estimates associated with wide confidence intervals. Nonetheless, the accuracy of the ERR per Sv estimates has improved considerably in our study compared with the previous CEA-AREVA NC analysis (10). Because the ERR/Sv for solid cancers was not estimated in the previous CEA-AREVA NC analysis (10), we compared the studies for the ERR/Sv for all cancers combined (including leukemia, lymphomas, myelomas and other lymphohematopoietic malignancies, and all solid cancers). The 90% CIs associated with the ERR per Sv for all cancers combined in the present study [ERR/Sv: 0.31 (90% CI: -0.58; 1.35)] are more than 50% narrower than in the previous CEA-AREVA NC analysis (10) and only about 25% wider than the CI in the 15-country study (2).

Another limitation of our study is that follow-up begins only in 1968, because France lacks data for causes of death before this date. As cohort members began working as early as 1950, obviously some died before 1968. They were excluded from this study. The number of workers involved, however, is quite low ($n = 158$). For verification, we calculated the SMR for all causes of death from 1946 through 2004 including these workers. This SMR was similar to that from 1968 through 2004 in the present cohort of 36,769 workers.

External Dose Assessment

Annual exposure to X and γ rays at CEA and AREVA NC was reconstructed for each worker from 1950 through 2004. The workers included here were exposed mainly to external radiation. Uncertainties in radiation dosimetry are an important aspect of epidemiological occupational cohort studies. A study of errors in dosimetry conducted as part of the 15-country study (3, 59, 60) ensured that the dose estimates available for CEA and AREVA NC were comparable between periods and provided time-specific estimates of dosimetric uncertainties. Because of some uncertainties about our external doses, in particular, for distinguishing between photon and neutron exposure, we chose not to estimate organ doses here using the corrected factors derived for photon exposure in the 15-country study. Analyses were conducted with whole-body X- and γ -ray doses and, when they were not available, with total whole-body external doses.

One source of uncertainty is the large number of dosimeter readings below the detection limit in our cohort; about 46% of workers received only doses below

the detection limit. In the CEA-AREVA NC cohort, the dosimeter detection limit varied between 0.15 and 0.35 mSv according to period and site (10). All doses below the detection thresholds were treated as zero in this study. Dosimeter readings took place at intervals ranging from 2 weeks early in CEA's history to 3 months. This change over time might have resulted in underestimation of annual doses. Further investigations should be conducted to reconstruct the frequency of readings for each worker and each year and thus allow adjustment for dosimeter detection thresholds.

These investigations have been performed in other studies of nuclear workers, including the last National Registry for Radiation Workers (NRRW) study (9, 61), which used doses including such adjustments in the principal analyses. Nonetheless, subsidiary analyses showed that doses not adjusted for detection thresholds produced results in terms of ERR per Sv and trend tests quite close to those that did so adjust (9, 61). Moreover, Shin *et al.* conducted a simulation study of the Canadian National Dose Registry (NDR) data, which included more than 46% of workers with no recorded exposure. Results suggested that cancer risk estimates obtained by fitting the ERR model to occupational radiation exposure data are unlikely to be overestimated by more than 15% to 20% (62). However, the impact on dose of adjustment for dosimeter detection threshold is difficult to estimate because this adjustment might modify the distribution of person-years and deaths within the dose categories. This topic must be investigated in the CEA-AREVA NC cohort.

Information on neutron exposure was sparse and for some sites and periods was not available separately from X- and γ -ray exposure. Even when estimated neutron doses were available, we decided not to take them into account because of the substantial uncertainty associated with them (3). We did, however, identify workers with neutron exposure exceeding 10% of the total external dose. This resulted in flagging less than 14% of the person-years in our cohort, and the sensitivity analyses showed that stratification by neutron flags did not affect the results of the exposure-risk analysis. Since 2001, X- and γ -ray doses have been recorded separately from neutron doses at all CEA and AREVA NC sites. Work is still needed to improve estimation of neutron exposure. In particular, the specific installations at risk of neutron exposure and the different energy levels of the neutrons involved must be identified.

Internal Contamination

It should be noted that some of these workers may have been exposed to chronic internal contamination from inhaled particles of uranium, especially workers at the AREVA NC Pierrelatte facilities (13), or plutonium, for some CEA and La Hague workers. Here, unlike in

the 15-country study, we decided not to exclude workers possibly contaminated by radionuclides. The last NRRW analysis, which identified each worker monitored for internal exposure, found that stratification of the data for internal monitoring status did not affect the results but that exclusion of these workers increased both the ERR per Sv and the width of the confidence interval (9). Unfortunately, at this stage, direct internal monitoring results are not yet available for each cohort member (13, 63). These data, as well as data related to carcinogens such as asbestos, solvents and benzene, were recently collected for workers at Pierrelatte, based on a specific job-exposure matrix (63), and they are currently being developed for other specific nuclear sites in France.

The previous CEA-AREVA NC study used a flag based on work site rather than monitoring status for the entire cohort (10). This flag resulted in excluding more than 40% of CEA and AREVA NC workers, especially those receiving the highest external doses, from the 15-country study. The flag was too imprecise, however, and many excluded workers were never monitored for potential internal contamination. Additional research conducted as part of the European “alpha-risk” project (<http://www.alpha-risk.org/>) sought to reconstruct information on worker exposure, especially internal contamination. It has been estimated that finally only 15% of the entire previous CEA-AREVA NC cohort was really monitored for internal contamination (64). This percentage varied between sites, and investigations are ongoing to identify the specific workers, as already done at the Pierrelatte site.

Conclusion

The CEA-AREVA NC cohort is currently the most informative cohort on the long-term risk for nuclear workers in France associated with chronic exposure to low doses of ionizing radiation. We found no significant association between mortality from solid cancers and dose in the cohort, now 20% larger in population size and including an additional 10 years of follow-up over the previous analysis. The central estimated ERR per Sv for solid cancer mortality in our cohort was higher than the ERR per Sv estimated among the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. Nonetheless, the confidence interval for this estimated ERR per Sv in our study is consistent with both the ERR per Sv found among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors and an ERR per Sv half that size. The statistical precision of the estimated ERR per Sv has clearly improved but still requires more progress. Follow-up of the CEA-AREVA NC cohort is still ongoing, but extension of follow-up and a new analysis are not planned before 2015. A pooled analysis of CEA-AREVA NC and EDF workers is planned in the near future, including additional

workers (those employed after 1994). This pooled analysis will include more than 70,000 CEA-AREVA NC and EDF workers and will allow us to improve the precision of estimates. To date, the last NRRW analysis provides the most precise estimate of the cancer risk after chronic exposure to ionizing radiation. However, it was not able to definitively validate the extrapolation used by the ICRP to evaluate risk after low doses and/or low dose rates from results at high doses and high dose rates. The statistical precision of the estimated ERR per Sv reported in the last NRRW analysis and our results indicate that further international joint analyses of nuclear worker cohorts should have sufficient statistical power to improve knowledge about health effects after exposure to chronic low doses. Results of a new collaborative study, including those that have recently updated their data or are still ongoing (such as, for example, the UK, U.S. and French cohorts), should provide a new basis for deriving radiation protection standards in the near future.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by a bilateral agreement between IRSN and AREVA NC. The authors thank Maylis Telle-Lamberton, who was initially in charge of this study, Gérard Marcellin, Hubert Truffert, Philippe Bois and Cécile Fontaine from AREVA NC and Sophie Genet and Claudine Runavot from IRSN for their help in the reconstruction of dosimetric records. They are very grateful for the assistance provided by Isabelle Thierry-Chef in dosimetric issues. The authors would like to thank Dr. François Pic and Laurence Jossoud from the medical coordination of CEA, Dr. Philippe Casanova, head of the Occupational Health Department at the La Hague AREVA plant, and Dr. Bernard Auriol, head of the Occupational Health Department at Pierrelatte AREVA plant, for their help in carrying out this study. They warmly thank Jo Ann Cahn for her help with the English version.

Received: December 9, 2010; accepted: February 16, 2011; published online:

REFERENCES

1. National Research Council Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. The National Academies Press, Washington, DC, 2007.
2. E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettner, E. Gilbert, M. Hakama, C. Hill, G. Howe, J. Kaldor, C. R. Muirhead and K. Veress, The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* **167**, 396–416 (2007).
3. I. Thierry-Chef, M. Marshall, J. J. Fix, F. Bermann, E. S. Gilbert, C. Hacker, B. Heinmiller, W. Murray, M. S. Pearce and E. Cardis, The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry. *Radiat. Res.* **167**, 380–395 (2007).
4. M. Vrijheid, E. Cardis, P. Ashmore, A. Auvinen, J. M. Bae, H. Engels, E. Gilbert, G. Gulis, R. Habib and K. Veress, Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* **36**, 1126–1135 (2007).

5. M. Vrijheid, E. Cardis, M. Blettner, E. Gilbert, M. Hakama, C. Hill, G. Howe, J. Kaldor, C. R. Muirhead and K. Veress, The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat. Res.* **167**, 361–379 (2007).
6. R. Wakeford, Radiation in the workplace – a review of studies of the risks of occupational exposure to ionising radiation. *J. Radiol. Prot.* **29**, A61–A79 (2009).
7. O. Laurent, C. Metz-Flamant, A. Rogel, D. Hubert, A. Riedel, Y. Garcier and D. Laurier, Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **83**, 935–944 (2010).
8. C. Metz-Flamant, A. Rogel, S. Caer, E. Samson, D. Laurier, A. Acker and M. Tirmarche, Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company. *Arch. Environ. Occup. Health* **64**, 242–250 (2009).
9. C. R. Muirhead, J. A. O'Hagan, R. G. Haylock, M. A. Phillipson, T. Willcock, G. L. Berridge and W. Zhang, Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer* **100**, 206–212 (2009).
10. M. Telle-Lamberton, E. Samson, S. Caer, D. Bergot, D. Bard, F. Bermann, J. M. Gelas, J. M. Giraud, P. Hubert and C. Hill, External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* **64**, 694–700 (2007).
11. A. Rogel, N. Carre, E. Amoros, M. Bonnet-Belfais, M. Goldberg, E. Imbernon, T. Calvez and C. Hill, Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am. J. Ind. Med.* **47**, 72–82 (2005).
12. A. Rogel, K. Joly, C. Metz-Flamant, O. Laurent, M. Tirmarche, D. Hubert, Y. Garcier and D. Laurier, [Mortality in nuclear workers of the French electricity company: period 1968–2003]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **57**, 257–265 (2009).
13. I. Guseva Canu, E. Cardis, C. Metz-Flamant, S. Caer-Lorho, B. Auriol, P. Wild, D. Laurier and M. Tirmarche, French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **83**, 301–308 (2010).
14. S. Nusinovici, B. Vacquier, K. Leuraud, C. Metz-Flamant, S. Caer-Lorho, A. Acker and D. Laurier, Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946–1999. *Scand. J. Work. Environ. Health* **36**, 373–383 (2010).
15. J. C. Amabile, K. Leuraud, B. Vacquier, S. Caer-Lorho, A. Acker and D. Laurier, Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys.* **97**, 613–621 (2009).
16. B. Vacquier, A. Rogel, K. Leuraud, S. Caer, A. Acker and D. Laurier, Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat. Environ. Biophys.* **48**, 1–9 (2009).
17. B. Vacquier, S. Caer, A. Rogel, M. Feurprier, M. Tirmarche, C. Luccioni, B. Quesne, A. Acker and D. Laurier, Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946–1999. *Occup. Environ. Med.* **65**, 597–604 (2007).
18. K. Leuraud, S. Billon, D. Bergot, M. Tirmarche, S. Caer, B. Quesne and D. Laurier, Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys.* **92**, 371–378 (2007).
19. IARC, *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2004.
20. M. Melchior, M. Goldberg, N. Krieger, I. Kawachi, G. Menvielle, M. Zins and L. F. Berkman, Occupational class, occupational mobility and cancer incidence among middle-aged men and women: a prospective study of the French GAZEL cohort. *Cancer Causes Control* **16**, 515–524 (2005).
21. E. Cardis, M. Martuzzi and E. Amoros, *International Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry. II – Procedures document*, Revision. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
22. N. E. Breslow and N. E. Day, *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 2, The Design and Analysis of Cohort Studies*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987.
23. D. L. Preston, J. H. Lubin, D. A. Pierce and M. E. McConney, *Epicure User's Guide*. Hirosoft International Corporation, Seattle, 1993.
24. D. B. Richardson, S. Wing and S. Wolf, Mortality among workers at the Savannah River Site. *Am. J. Ind. Med.* **50**, 881–891 (2007).
25. G. P. Hammer, F. Fehringer, G. Seitz, H. Zeeb, M. Dulon, I. Langner and M. Blettner, Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat. Environ. Biophys.* **47**, 95–99 (2008).
26. S. Guerin, G. Richard, A. Biau, S. Lebre, D. Crescini, N. Haddy, L. Guldner, C. Paoletti, C. Hill and F. de Vathaire, Cancer mortality among French nuclear contract workers. *Am. J. Ind. Med.* **52**, 916–925 (2009).
27. L. Carpenter, C. Higgins, A. Douglas, P. Fraser, V. Beral and P. Smith, Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946–1988. *Radiat. Res.* **138**, 224–238 (1994).
28. G. R. Howe, L. B. Zablotska, J. J. Fix, J. Egel and J. Buchanan, Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* **162**, 517–526 (2004).
29. J. P. Ashmore, D. Krewski, J. M. Zielinski, H. Jiang, R. Semenciw and P. R. Band, First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* **148**, 564–574 (1998).
30. V. Beral, P. Fraser, L. Carpenter, M. Booth, A. Brown and G. Rose, Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–82. *BMJ* **297**, 757–770 (1988).
31. E. L. Frome, D. L. Cragle, J. P. Watkins, S. Wing, C. M. Shy, W. G. Tankersley and C. M. West, A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat. Res.* **148**, 64–80 (1997).
32. D. McGeoghegan and K. Binks, The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *J. Radiol. Prot.* **20**, 111–137 (2000).
33. D. B. Richardson and S. Wing, Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages. *Environ. Health Perspect.* **107**, 649–656 (1999).
34. B. Ritz, Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *J. Occup. Environ. Med.* **41**, 556–566 (1999).
35. W. N. Sont, J. M. Zielinski, J. P. Ashmore, H. Jiang, D. Krewski, M. E. Fair, P. R. Band and E. G. Letourneau, First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* **153**, 309–318 (2001).
36. M. E. Sokolnikov, E. S. Gilbert, D. L. Preston, E. Ron, N. S. Shilnikova, V. V. Khokhryakov, E. K. Vasilenko and N. A. Koshurnikova, Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer* **123**, 905–911 (2008).
37. E. Cardis, E. S. Gilbert, L. Carpenter, G. Howe, I. Kato, B. K. Armstrong, V. Beral, G. Cowper, A. Douglas and L. D. Wiggs, Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* **142**, 117–132 (1995).
38. M. Schubauer-Berigan, G. Macievic, D. Utterback, C. Y. Tseng and J. T. Flora, *An Epidemiologic Study of Mortality and Radiation-Related Risk of Cancer Among Workers at the Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, a U.S. Department of Energy Facility*. U.S. Department of Health and

- Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2005. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-131/pdfs/2005-131.pdf>.
39. C. Metz-Flamant, I. Guseva Canu and D. Laurier, Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers. A review. *J. Radiol. Prot.* **31**, 9–23 (2011).
 40. F. Montanaro, F. Bray, V. Gennaro, E. Merler, J. E. Tyczynski, D. M. Parkin and the ENCR working group, Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* **14**, 791–803 (2003).
 41. P. Baas, H. Schouwink and F. A. Zoetmulder, Malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* **9**, 139–149 (1998).
 42. M. Goldberg, E. Imbernon, P. Rolland, A. Gilg Soit Ilg, M. Saves, A. de Quillacq, C. Frenay, S. Chamming's, P. Arveux and P. Brochard, The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup. Environ. Med.* **63**, 390–395 (2006).
 43. J. E. Goodman, M. A. Nascarella and P. A. Valberg, Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* **20**, 1237–1254 (2009).
 44. S. J. Weiner and S. Neragi-Miandoab, Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **135**, 15–27 (2009).
 45. H. Yang, J. R. Testa and M. Carbone, Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr. Treat. Options Oncol.* **9**, 147–157 (2008).
 46. M. Telle-Lamberton, D. Bergot, M. Gagneau, E. Samson, J. M. Giraud, M. O. Neron and P. Hubert, Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. *Am. J. Ind. Med.* **45**, 34–44 (2004).
 47. Institut National du Cancer, *Collection Rapports & Synthèses. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (Évolution 1970–2004)*. Institut National du Cancer, 2008. <http://www.e-cancer.fr/>.
 48. V. K. Ivanov, A. F. Tsyb, E. M. Rastopchin, A. I. Gorsky, M. A. Maksyutov, V. I. Vayzer, Y. V. Suspitsin and Y. V. Fedorov, Cancer incidence among nuclear workers in Russia based on data from the Institute of Physics and Power Engineering: a preliminary analysis. *Radiat. Res.* **155**, 801–808 (2001).
 49. M. D. Whorton, D. N. Moore, J. P. Seward, K. A. Noonan and M. L. Mendelsohn, Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974–1997. *Am. J. Ind. Med.* **45**, 24–33 (2004).
 50. D. F. Austin, P. J. Reynolds, M. A. Snyder, M. W. Biggs and H. A. Stubbs, Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. *Lancet* **2**, 712–716 (1981).
 51. D. H. Moore, 2nd, H. W. Patterson, F. Hatch, D. Discher, J. S. Schneider, D. Bennett and M. L. Mendelsohn, Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am. J. Ind. Med.* **32**, 377–391 (1997).
 52. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *UNSCEAR 2006 Report. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer*. United Nations, New York, 2006.
 53. M. A. Tucker, Melanoma epidemiology. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **23**, 383–395, vii (2009).
 54. D. L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi and K. Kodama, Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* **168**, 1–64 (2007).
 55. E. Ron, D. L. Preston, M. Kishikawa, T. Kobuke, M. Iseki, S. Tokuoka, M. Tokunaga and K. Mabuchi, Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* **9**, 393–401 (1998).
 56. M. R. Karagas, J. A. McDonald, E. R. Greenberg, T. A. Stukel, J. E. Weiss, J. A. Baron and M. M. Stevens, Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 1848–1853 (1996).
 57. E. Ron, B. Modan, D. Preston, E. Alfandary, M. Stovall and J. D. Boice, Jr., Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* **125**, 318–325 (1991).
 58. R. E. Shore, M. Moseson, X. Xue, Y. Tse, N. Harley and B. S. Pasternack, Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat. Res.* **157**, 410–418 (2002).
 59. I. Thierry-Chef, F. Pernicka, M. Marshall, E. Cardis and P. Andreo, Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to Hp(10) with photon energy and geometry of exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry* **102**, 101–113 (2002).
 60. I. Thierry-Chef, E. Cardis, A. Ciampi, D. Delacroix, M. Marshall, E. Amoros and F. Bermann, A method to assess predominant energies of exposure in a nuclear research centre – Saclay (France). *Radiat. Prot. Dosimetry* **94**, 215–225 (2001).
 61. J. M. Zielinski, N. S. Shilnikova and D. Krewski, Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **21**, 269–275 (2008).
 62. H. Shin, T. Ramsay, D. Krewski and J. M. Zielinski, The effect of censoring on cancer risk estimates based on the Canadian National Dose Registry of occupational radiation exposure. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* **15**, 398–406 (2005).
 63. I. Guseva Canu, G. Molina, M. Goldberg, P. Collomb, J. C. David, P. Perez, F. Paquet and M. Tirmarche, [Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **56**, 21–29 (2008).
 64. M. Tirmarche, D. Laurier, F. Bochicchio, E. Cardis, K. Binks, W. Hofmann, C. Muirhead and I. Guseva Canu, on behalf of all project participants. Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures: Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment. Final report Alpha-risk, Project Number 516483, 2010. <http://www.alpha-risk.org/>.

Effets sanitaires des faibles doses à faibles débits de dose : modélisation de la relation dose-réponse dans une cohorte de travailleurs du nucléaire

Résumé

L'objectif de cette thèse est de contribuer à l'estimation des risques radio-induits aux faibles débits de dose. Ce travail s'appuie sur la cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC après prolongation du suivi jusqu'en 2004. Une revue études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire a été réalisée durant la première année de thèse. Une quantification de la relation dose-réponse a été effectuée pour le risque de pathologies cancéreuses et non cancéreuses par différentes méthodes statistiques. Les facteurs modifiants la relation dose-réponse pour le risque de leucémie associé à la dose ont été étudiés. Combinée à d'autres cohortes de travailleurs du nucléaire, cette étude permettra de quantifier plus précisément les risques associés à de faibles doses chroniques, afin de valider les hypothèses actuelles du système de radioprotection.

Mots-Clés : rayonnements ionisants, exposition externe, épidémiologie, étude de cohorte, travailleurs du nucléaire, mortalité, cancer

Health effects of low doses and low dose rates: modelling dose-response relationship in a cohort of nuclear workers

Abstract

The aim of this thesis is to contribute to a better understanding of the health effects of chronic external low doses of ionizing radiation. This work is based on the French cohort of CEA-AREVA NC nuclear workers. A review of epidemiological studies on nuclear workers was conducted during the first year of the PhD thesis. The quantification of the dose-response relationship has been carried out by different statistical methods. Modifying factors of the leukaemia dose-response relationship were studied. A combined analysis including the present cohort together with other nuclear cohorts could quantify more precisely the risks associated to low doses at low dose rates, in order to validate current underlying hypotheses of the radiation protection system.

Keywords: ionizing radiation, external exposure, epidemiology, cohort study, nuclear workers, mortality, cancer

Intitulé et adresse de l'unité où a été préparée la thèse

Laboratoire d'épidémiologie (LEPID)
Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie ; Direction de la Radioprotection de l'Homme
Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire (IRSN)
BP 17
92 262 Fontenay-aux-Roses cedex