

IRSNINSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE*Faire avancer la sûreté nucléaire*

Suivi épidémiologique des travailleurs du cycle électronucléaire en France : bilan des études de l'IRSN



L'IRSN,

établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC)

– dont les missions sont désormais définies par la Loi n° 2015-992 du 17 août 2015 relative à la transition énergétique pour la croissance verte (TECV)

- est l'expert public national des risques nucléaires et radiologiques. L'IRSN concourt aux politiques publiques en matière de sûreté nucléaire et de protection de la santé et de l'environnement au regard des rayonnements ionisants. Organisme de recherche et d'expertise, il agit en concertation avec tous les acteurs concernés par ces politiques, tout en veillant à son indépendance de jugement.

L'IRSN est placé sous la tutelle conjointe du ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer, du ministère de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, du ministère des Affaires sociales et de la Santé, du ministère de la Défense.

L'Institut compte environ

1 700 collaborateurs

parmi lesquels de nombreux ingénieurs, médecins, agronomes, vétérinaires, techniciens, experts et chercheurs.

Pour mener à bien ses missions, l'IRSN dispose d'un

budget d'environ 300 M€

Suivi épidémiologique des travailleurs du cycle électronucléaire en France : bilan des études de l'IRSN

Table des Matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
RESUME	4
ABSTRACT	4
GLOSSAIRE	5
1 INTRODUCTION	7
2 LE CYCLE ELECTRO-NUCLEAIRE EN FRANCE	9
2.1 L'extraction du minerai d'uranium	9
2.2 Le traitement du minerai d'uranium	11
2.3 La conversion chimique	12
2.4 L'enrichissement	12
2.5 La fabrication des combustibles	13
2.6 Les centrales nucléaires de production d'électricité et de recherche	14
2.7 Le retraitement des combustibles usés	14
2.8 Autres activités liées au cycle du combustible	15
2.9 Les activités de recherche	15
2.10 Les activités d'applications militaires	16
3 LES COHORTES DE TRAVAILLEURS DU CYCLE ELECTRONUCLEAIRE DE L'IRSN	17
3.1 La mise en place des cohortes et leur suivi	17
3.2 La cohorte française des mineurs d'uranium	21
3.3 Les cohortes CEA-AREVA NC et EDF	26
3.4 La cohorte TRACY	30
3.5 La cohorte F-Millers	34
4 DISCUSSION	36
5 CONCLUSION	42

Table des illustrations

Illustrations

Figure 1 - Le cycle du combustible nucléaire en France	9
Figure 2- Les mines d'uranium et les usines de traitement du minerai	10

Résumé

Ce document se propose de faire un point sur les connaissances apportées par les recherches en épidémiologie réalisées par l'IRSN, à travers différentes études portant sur les travailleurs du cycle électronucléaire et concernant les effets sanitaires potentiels en lien avec des expositions professionnelles chroniques aux rayonnements ionisants, par irradiation externe ou contamination interne.

Abstract

This report reviews the progresses in knowledge provided by the epidemiological research conducted by the IRSN. It concerns follow-up studies of health effects of workers employed in the nuclear fuel cycle, in link with their occupational chronic exposure to ionizing radiation, from external irradiation or internal contamination.

Glossaire

ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs

AREVA NC : AREVA Nuclear Cycle

BEIR VI : Committee on Health Risks of Exposure to Radon

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CERCA : Compagnie pour l'Etude et la Réalisation de Combustibles Atomiques

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNPE : Centre Nucléaire de Production d'Electricité

COGEMA : COmpagnie GEnérale des MATières nucléaires (devenue AREVA NC en 2006)

COMURHEX : COConversion Métal URanium HEXafluorure

CURE : Concerted action for Uranium Research in Europe

DAM : Direction des Applications Militaires du CEA

DDREF : facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose

EDF : Electricité de France

FBFC : Franco-Belge de Fabrication du Combustible

F-Millers : Cohorte des travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium

HLEG : High Level Expert Group

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

INWORKS : International Nuclear WORKers Study

IPSN : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (devenu IRSN en 2003)

MELODI : Multidisciplinary European Low Dose Initiative

PUMA : Pooled Uranium Miners Analysis

REP : Réacteur à Eau Pressurisée

RNIPP : Registre National d'Identification des Personnes Physiques

SCUMRA : Société Centrale de l'Uranium et des Minerais Radioactifs

SET : Société d'Enrichissement du Tricastin

SICN : Société Industrielle de Combustible Nucléaire

SIMO : Société Industrielle des Minerais de l'Ouest

SISERI : Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants

SMJ : Société des Mines de Jouac

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SOCATRI : SOCIété Auxiliaire du TRlcastin

TCM-F : Total Compagnie Minière France

TEL : Transfert d'Energie Linéique

TRACY : Cohorte des TRAvailleurs du CYcle du combustible nucléaire

U : Uranium qui peut être naturel (UN), appauvri (UA), enrichi (UE), retraité (URT), ré-enrichi (URE)

UNGG : Uranium Naturel Graphite Gaz

1 INTRODUCTION

L'effet cancérigène des rayonnements ionisants est aujourd'hui bien établi pour des doses modérées à élevées, soit des doses supérieures à 100 millisieverts (mSv). Un accroissement du nombre de cancers dans des populations exposées à ces niveaux de doses a été observé dans de nombreuses études épidémiologiques : survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, patients de radiothérapie, radiologues. Ces études ont permis d'identifier les types de cancers les plus fréquemment induits par les rayonnements ionisants tels que la leucémie, le cancer de la thyroïde, du sein, du côlon ou du poumon. Elles ont également permis d'estimer le délai de latence entre l'exposition et l'observation d'un excès de cancers, et de caractériser de façon relativement précise la relation entre la dose et le risque, en prenant en compte certains facteurs modifiant cette relation, tels que l'âge à l'exposition ou le délai depuis l'exposition.

Mais des hypothèses fortes sont nécessaires pour estimer le risque dans l'ensemble des situations d'expositions, en particulier pour ce qui est des expositions chroniques à faibles doses et faibles débits de doses typiques des expositions professionnelles, médicales (à visée diagnostique) et environnementales. A cet égard, ce sont les études portant sur les travailleurs de l'industrie nucléaire qui apparaissent les plus informatives. En effet, les populations de travailleurs sont caractérisées chez les statutaires par de longues carrières, une bonne stabilité professionnelle, une mesure et un enregistrement des expositions individuelles depuis les années 50 et un suivi médical professionnel très régulier. Ces facteurs sont propices à la mise en place d'un suivi épidémiologique de qualité, permettant de travailler sur de larges cohortes suivies sur de longues périodes et avec des données précises (données d'exposition et facteurs de risque des pathologies étudiées), afin d'étudier et de quantifier les risques sanitaires potentiellement radio-induits, à la fois pour les pathologies cancéreuses mais aussi non cancéreuses, en particulier les maladies de l'appareil circulatoire.

Dans ce contexte, l'IRSN a mis en place depuis les années 1980 des cohortes professionnelles couvrant l'ensemble des étapes du cycle électronucléaire français, la France étant l'un des rares pays à posséder un cycle complet du combustible nucléaire sur son territoire. L'objectif de ces études épidémiologiques est d'abord de permettre l'analyse des risques potentiels liés à des expositions chroniques aux radiations, par irradiation externe ou contamination interne, dans un contexte fréquent de multi-expositions des travailleurs (risque radiologique mais aussi chimique, physique avec des stressseurs comme le bruit ou la chaleur et les conditions de travail comme le travail

posté). En plus d'un objectif scientifique d'amélioration des connaissances, ces études épidémiologiques ont un objectif finalisé de support à l'expertise en radioprotection et également en santé au travail et en santé publique, en réalisant des bilans de santé des populations et entreprises surveillées.

Les études épidémiologiques de l'IRSN couvrent à la fois les activités industrielles et les activités de recherche.

Cinq cohortes principales sont suivies par l'IRSN :

- Deux cohortes s'intéressent aux travailleurs surveillés pour une irradiation externe : la cohorte des travailleurs du groupe CEA-AREVA NC et la cohorte des travailleurs des centres nucléaires de production d'électricité (CNPE) de EDF (cohorte EDF). Ces deux cohortes ont été fusionnées afin de constituer une cohorte nationale de travailleurs du nucléaire (cohorte CEA-AREVA-EDF) ;
- Trois cohortes se focalisent plutôt sur des populations de travailleurs potentiellement exposés à de la contamination interne : la cohorte des mineurs d'uranium, la cohorte des travailleurs des usines de traitement et de concentration du minerai d'uranium (cohorte F-Millers) et la cohorte des travailleurs du cycle de l'uranium (cohorte TRACY).

Ce document présente d'abord les principales étapes du cycle électronucléaire français puis détaille chacune des cohortes par ordre chronologique de mise en place. Les résultats obtenus au cours du suivi ainsi que les aspects internationaux de ces études sont présentés. Les limites et avantages de ces études sont discutés et les perspectives de recherche sont développées.

2 LE CYCLE ELECTRO-NUCLEAIRE EN FRANCE

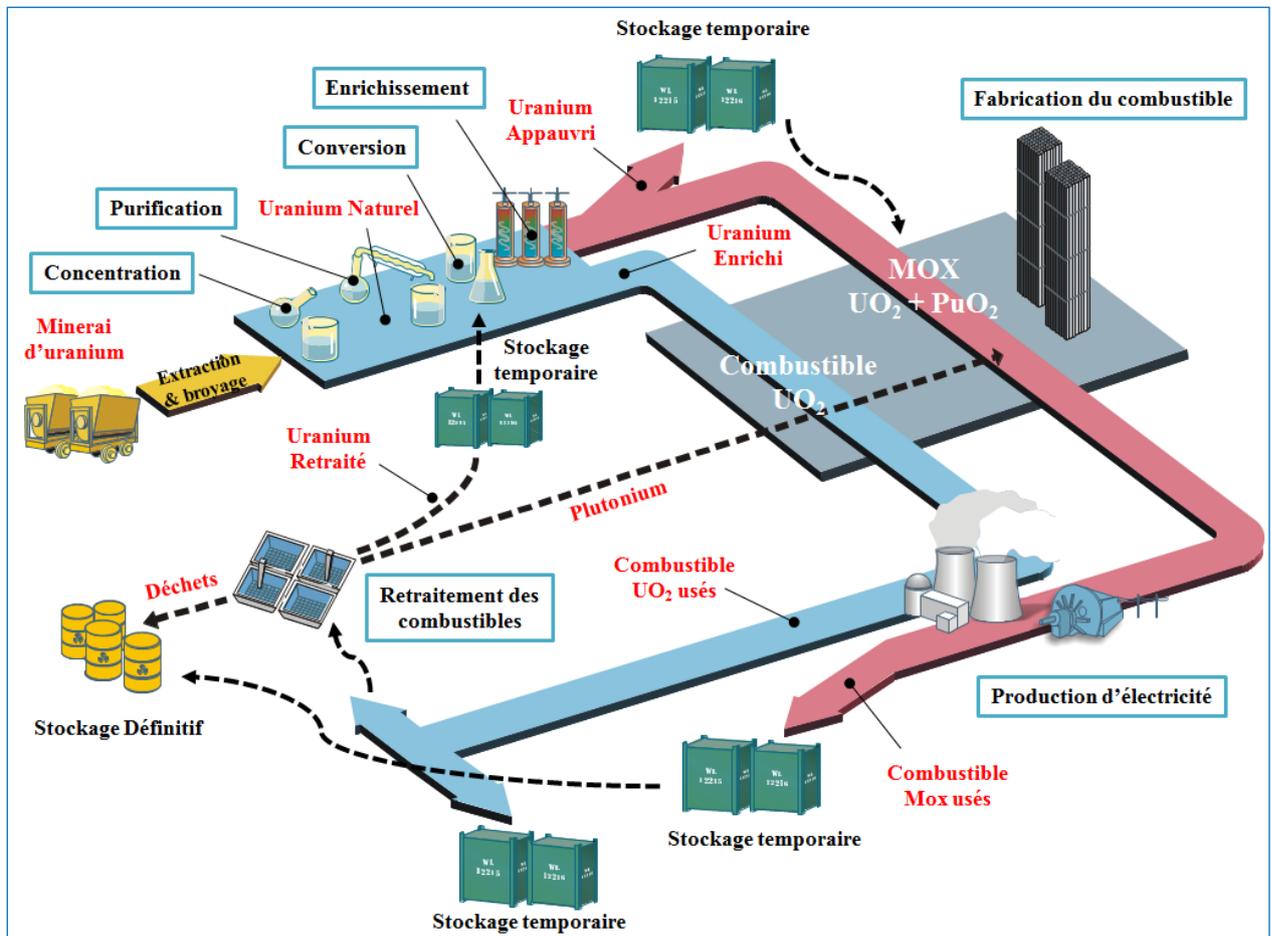


Figure 1 - Le cycle du combustible nucléaire en France

2.1 L'extraction du minerai d'uranium

En France, la prospection minière puis l'extraction du minerai d'uranium a commencé après la création du CEA (18 octobre 1945) et s'est poursuivie jusqu'en 2001, année de la fermeture de la dernière mine à Jouac (Haute-Vienne). A sa création en 1976, COGEMA, devenue depuis AREVA NC, a repris les activités minières du CEA.

Quatre divisions minières géographiques ont été créées par le CEA :

- La division de la Couzille (1949-1995) dans le Limousin : les mines principales sont celles de la Couzille (« Henriette »), du Brugeaud à Bessines-sur-Gartempe et celle de Margnac ;

- La division du Forez (1953-1978) dans la Loire : les principales mines étaient celle des Bois Noirs située à Saint Priest la Prugne (Loire) et celle de Grury (Saône-et-Loire) ;
- La division de la Vendée (1954-1991), située entre la Loire-Atlantique et les Deux-Sèvres, dans la zone granitique qui s'étend de Clisson à Parthenay : les mines principales sont celles de l'Ecarpière à Gétigné (Loire-Atlantique) et de La Commanderie près de Mauléon (Deux-Sèvres) ;
- La division de l'Hérault (1978-1997) dans le Lodévois : les mines principales sont celles de Mas Lavayre (souterraine) et Mas d'Alary (à ciel ouvert).

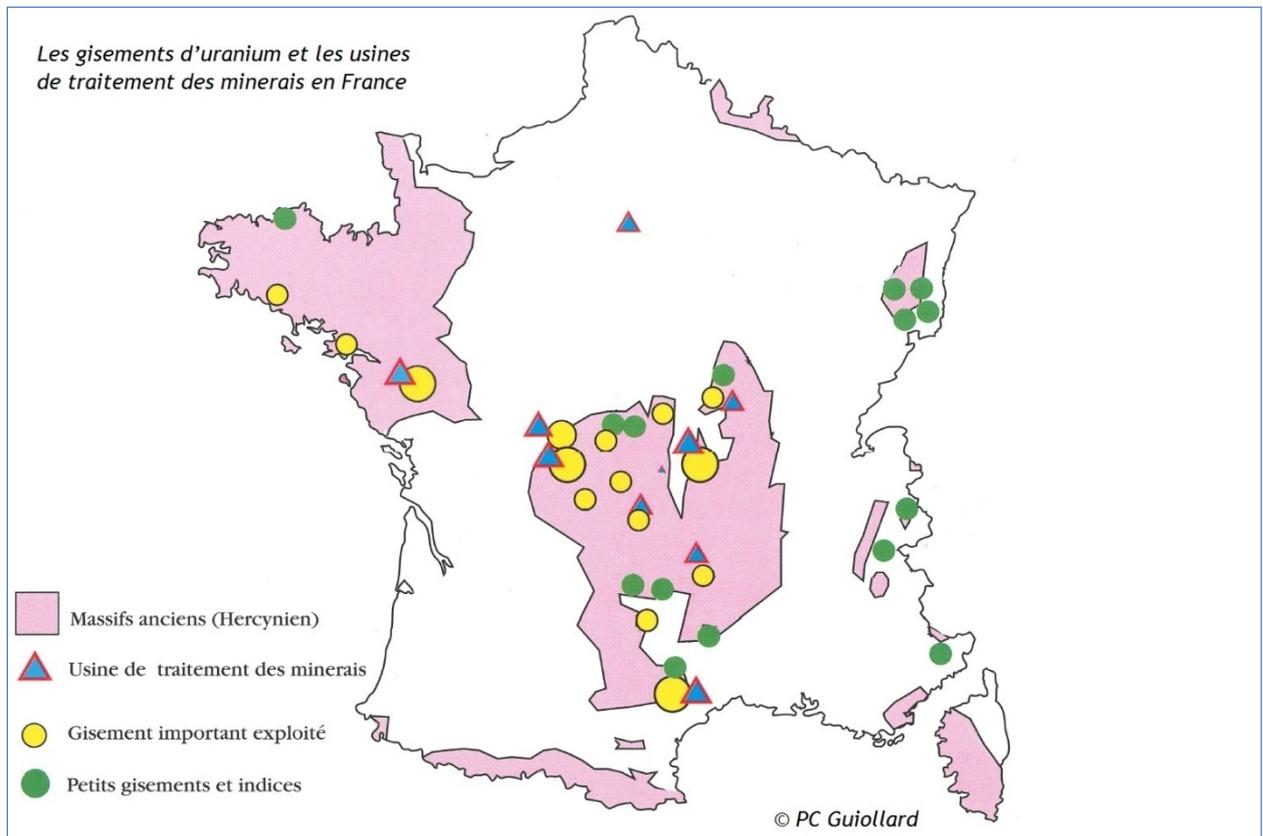


Figure 2- Les mines d'uranium et les usines de traitement du minerai

D'autres sociétés que le CEA ont également exploité des mines d'où a été extraite une quantité importante d'uranium :

- La Société Centrale de l’Uranium et des Minerais et métaux RADIOactifs (SCUMRA), qui a exploité les mines de Saint-Pierre-du-Cantal (1958-1982) et les mines de Bertholène dans l’Aveyron (1979-1994) ;
- La Compagnie Minière Dong-Trieu, qui a principalement exploité la mine du Bernardan à Jouac en Haute-Vienne (1978-2001), une des mines les plus productives et la dernière à être restée en exploitation en France.

Ces deux sociétés ont été rachetées par Total Compagnie Minière (TCM-France) en 1986 puis revendues en 1993 à COGEMA, prenant le nom de Société des Mines de Jouac (SMJ).

Le maximum de la production française a été atteint dans les années 1980 avant une décroissance et la fermeture progressive des mines.

Les travailleurs des mines du CEA et de la SMJ sont inclus dans la cohorte des mineurs d’uranium.

2.2 Le traitement du minerai d’uranium

Chaque division minière du CEA possédait son usine de traitement du minerai ; elles étaient exploitées par la Société Industrielle des Minerais de l’Ouest (SIMO) à Bessines-sur-Gartempe, Saint-Priest, Gétigné et Lodève. La SMJ exploitait sa propre usine à Jouac.

La teneur en uranium du minerai qui arrivait dans les usines était d’environ 3 ‰. Après une étape de concassage puis de broyage, l’uranium était concentré à l’aide de résines spécifiques, puis transformé en une poudre jaune d’uranates, appelée concentrés d’uranium ou « yellow cake ». A la fin de cette étape, la teneur en uranium du yellow cake était d’environ 75 %.

Le rendement de ces différentes étapes était de l’ordre de 94 %, environ 6 % de l’uranium contenu dans le minerai n’étant pas récupéré.

La dernière usine de ce type a fermé à Jouac en 2001 en même temps que le dernier puits de mine.

Les travailleurs de ces cinq usines sont inclus dans la cohorte F-Millers.

2.3 La conversion chimique

Le yellow cake est acheminé jusqu'à l'usine de Malvési (Aude) construite en 1960. Depuis la fermeture des usines françaises de traitement du minerai, le yellow cake traité à Malvési arrive directement de l'étranger (Kazakhstan, Niger, Canada, Australie...).

La première étape de la conversion chimique consiste à purifier l'uranium pour atteindre un degré de pureté de 99 %. L'uranium est ensuite mis au contact de l'acide fluorhydrique afin d'être transformé en tétrafluorure d'uranium (UF_4) qui a la propriété de pouvoir être solide, liquide ou gazeux selon les conditions de température.

L' UF_4 est ensuite transféré à Pierrelatte où il est de nouveau fluoré pour donner de l'hexafluorure d'uranium (UF_6). Cette transformation est la dernière étape des opérations de conversion des concentrés uranifères avant l'enrichissement.

L'usine de Malvési est d'abord exploitée par la Société de Rafinage de l'Uranium (SRU) et celle de Pierrelatte par la Société des Usines Chimiques de Pierrelatte (SUCP). En 1971 est créée la société COMURHEX (Société pour la CONversion Métal URanium HEXafluorure), par regroupement des usines chimiques de Malvési et de Pierrelatte. Initialement détenue majoritairement par Pechiney, COMURHEX est cédée en 1992 à COGEMA et devient en 2013 AREVA NC.

Les travailleurs des deux usines de conversion chimique de Malvési et Pierrelatte sont inclus dans la cohorte TRACY.

2.4 L'enrichissement

L'uranium naturel est principalement composé de 3 isotopes : l' ^{238}U , qui représente 99,3 % de l'uranium, l' ^{235}U qui représente 0,7 % et l' ^{234}U que l'on retrouve sous forme de traces (0,006 %) mais qui contribue à 50 % de l'activité de l'uranium. L'enrichissement de l'uranium consiste à augmenter dans le mélange la part de l'isotope ^{235}U , qui est l'élément fissile permettant d'entretenir la réaction en chaîne dans le cœur des réacteurs.

De 1978 jusqu'en 2012, sur le site du Tricastin à Pierrelatte (Drôme), c'est la société EURODIF qui enrichissait l'uranium à des fins civiles (enrichissement à 3-4 %) par la technique de la diffusion gazeuse opérée dans l'usine Georges Besse. Depuis 2012, toujours sur le site de Pierrelatte, c'est la Société d'Enrichissement du Tricastin (SET) qui est désormais en charge d'enrichir l'uranium utilisant la technique de l'ultracentrifugation

dans sa nouvelle usine Georges Besse II. Cette technique permet également de ré-enrichir de l'uranium issu du retraitement (URT), l'usine possédant une chaîne dédiée à cette activité.

En parallèle, le CEA a exploité également sur le site du Tricastin entre 1964 et 1996, une usine de diffusion gazeuse permettant des enrichissements à différents degrés (jusqu'à 93 %) à des fins principalement militaires.

Les travailleurs EURODIF et les travailleurs du CEA impliqués dans l'enrichissement (travaux de recherche et exploitation de l'usine) sont inclus dans la cohorte TRACY, les travailleurs SET sont en cours d'intégration dans la cohorte TRACY.

2.5 La fabrication des combustibles

Les premiers réacteurs ayant fonctionné en France sont ceux de la filière graphite-gaz (UNGG). Neuf réacteurs de ce type ont été construits, trois réacteurs expérimentaux à Marcoule (Gard) dans les années 1950 et six réacteurs par EDF dans les années 1960. Ils fonctionnaient avec de l'uranium naturel sous forme de lingots métalliques. Le combustible a d'abord été fabriqué à l'usine CEA du Bouchet (Essonne) au début des années 1950, puis principalement à Annecy à partir de 1955 et Veurey-Voroize à partir de 1957 par la Société Industrielle de Combustible Nucléaire (SICN) et ce, jusqu'au début des années 1990. La fabrication de ce type de combustible a également été opérée par COMURHEX à l'usine de Malvézi dans les années 1960. Le dernier réacteur de la filière UNGG a été définitivement arrêté en 1994. Leur démantèlement est en cours.

Pour la filière des réacteurs à eau pressurisée (REP) qui a pris le relai de l'UNGG, le combustible est sous forme de pastilles d'oxyde d'uranium (UO_2). Les pastilles alimentant les réacteurs de production d'électricité sont fabriquées à Romans-sur-Isère (Drôme) depuis 1976 par la société Franco-Belge de Fabrication du Combustible (FBFC), à partir d'uranium enrichi à 3-4 % issu principalement d'uranium naturel, mais aussi d'uranium issu du retraitement et ré-enrichi. Les pastilles d' UO_2 pour les REP de production ont également été produites par l'usine FBFC de Pierrelatte entre 1984 et 1998. Pour les réacteurs de recherche, c'est la Compagnie pour l'étude et la réalisation de combustibles atomiques (CERCA), basée également à Romans-sur-Isère depuis 1960, qui fabrique le combustible à base d'uranium enrichi dont le degré d'enrichissement peut varier et atteindre 93 %.

Enfin, pour les réacteurs des CNPE fonctionnant au Mox (mélange d'oxyde d'uranium appauvri et d'oxyde de plutonium issu du retraitement), le combustible est fabriqué depuis 1995 par la société MELOX basée à Marcoule.

Les travailleurs du Bouchet sont inclus dans la cohorte CEA-AREVA NC, ceux de COMURHEX, FBFC, CERCA et MELOX sont inclus dans la cohorte TRACY. Les travailleurs de SICN ne sont pas encore inclus à ce jour dans les cohortes de l'IRSN.

2.6 Les centrales nucléaires de production d'électricité et de recherche

La France compte aujourd'hui 58 réacteurs nucléaires produisant de l'électricité, répartis sur 19 CNPE. Ces réacteurs sont issus de la filière REP, lancée au début des années 1970.

Parmi les réacteurs de recherche situés sur l'ensemble des sites du CEA, 8 sont encore en activité et 36 sont à l'arrêt, démantelés ou en cours de démantèlement. Ces réacteurs de recherche ont été des prototypes (Fontenay-aux-Roses, Saclay) ou ont permis de tester d'autres filières de fonctionnement : gaz et eau lourde (Brennilis), eau lourde (Saclay, Marcoule), neutrons rapides (Phénix et Superphénix, Cadarache, Marcoule, Valduc). D'autres ont permis de tester des combustibles différents : uranium naturel (Fontenay-aux-Roses, Marcoule, Brennilis), uranium enrichi à différents niveaux d'enrichissement pouvant aller jusqu'à 93 % (Saclay, Valduc, Grenoble, Cadarache) ou plutonium (Marcoule, Cadarache, Valduc, Saclay).

Les travailleurs des CNPE de EDF sont inclus dans la cohorte EDF et les travailleurs des réacteurs de recherche du CEA sont inclus dans la cohorte CEA-AREVA NC.

2.7 Le retraitement des combustibles usés

Le retraitement s'effectue depuis 1962 à l'usine AREVA de La Hague (Manche) pour les combustibles issus des réacteurs de recherche et des CNPE à base de combustible UO₂. Le site de Marcoule a accueilli une usine entre 1958 et 1997 destinée au retraitement des combustibles irradiés des réacteurs de production de plutonium du site.

Les travailleurs du site AREVA NC de La Hague et les travailleurs du site CEA de Marcoule sont inclus dans la cohorte CEA-AREVA NC.

2.8 Autres activités liées au cycle du combustible

Après le retraitement, l'uranium récupéré est envoyé à Pierrelatte sous forme de nitrate d'uranium où il est transformé pour être stocké sous une forme stable (U_3O_8) avant de pouvoir être ré-enrichi. De même, l'uranium appauvri (résidu de l'étape d'enrichissement), est également transformé à Pierrelatte sous forme d' U_3O_8 puis stocké à Pierrelatte, Miramas et Bessines-sur-Gartempe avant son utilisation sous forme de combustible Mox. Ces transformations sont assurées par AREVA NC.

Enfin, sur le site de Pierrelatte, la SOCIété Auxiliaire du TRicastin (SOCATRI) réalise des opérations de maintenance et de démantèlement, ainsi que de la décontamination (traitement des déchets et des effluents), en particulier pour EURODIF, l'ANDRA et EDF.

Les travailleurs du site AREVA NC de Pierrelatte et ceux de SOCATRI sont inclus dans la cohorte TRACY.

2.9 Les activités de recherche

Le CEA réalise des recherches dans différents domaines sur chacun de ses sites :

- Cadarache (Bouches-du-Rhône) : les recherches portent principalement sur l'énergie nucléaire, que ce soit la fission et la fusion. C'est sur ce site que se trouve ITER, réacteur visant à l'industrialisation future de la fusion nucléaire ;
- Fontenay-aux-Roses (Hauts-de-Seine) : ce site est historiquement le premier centre de recherche du CEA, il est aujourd'hui spécialisé dans les sciences du vivant ;
- Saclay (Essonne) : plusieurs domaines sont couverts, avec des recherches menées sur l'énergie nucléaire ainsi que des recherches fondamentales en astrophysique, astro-particules, physique des particules élémentaires et également des recherches en robotique ;
- Grenoble (Isère) : les recherches actuelles portent en particulier sur la microélectronique ainsi que des recherches fondamentales en physique, biologie et chimie (nano-sciences, cryogénie) ;
- Marcoule (Gard) : les recherches sont centrées sur le cycle du combustible nucléaire et la gestion des déchets radioactifs.

Les travailleurs du CEA impliqués dans ces activités de recherche sont inclus dans la cohorte CEA-AREVA NC.

2.10 Les activités d'applications militaires

Ces activités sont regroupées au sein de la Direction des Applications Militaires (DAM) du CEA, implantée sur différents sites :

- DAM Ile-de-France (Bruyères-le-Châtel, Essonne) : jusqu'en 1995, c'est sur ce centre qu'étaient préparés les engins expérimentaux pour les essais nucléaires. Depuis l'interdiction des essais, cette activité a été remplacée par un programme de simulation des tirs. Il s'y fait aussi des études en amont de la physique des armes, ainsi qu'une surveillance de l'environnement (en particulier sismique) ;
- Valduc (Côte-d'Or) : des études de neutronique et de criticité sont effectuées sur ce site ;
- Le CESTA (Le Barp, Gironde) : c'est un site dédié à l'architecture industrielle des armes ainsi qu'aux lasers de puissance ;
- Le Ripault (Monts, Indre-et-Loire) : des études sont menées sur des matériaux non-nucléaires (explosifs chimiques, matériaux spéciaux) ;
- Gramat (Lot) : c'est un ancien centre d'études de la Direction générale de l'armement (DGA), transféré au CEA-DAM en 2010. Il s'agit d'un centre d'expertise pour l'évaluation des vulnérabilités des systèmes d'armes aux agressions des armes nucléaires et conventionnelles.

Les travailleurs de la DAM du CEA incluant notamment ceux impliqués dans les essais nucléaires du Sahara et du Pacifique, ainsi que ceux des centres fermés de Moronvilliers (expériences de détonique), Villacoublay (Direction des Essais), Vaujourn (spécialisé en détonique, essais réels et en simulation) et Limeil-Brévannes (recherche sur les engins H), sont en cours d'inclusion dans la cohorte CEA-AREVA NC.

3 LES COHORTES DE TRAVAILLEURS DU CYCLE ELECTRONUCLEAIRE DE L'IRSN

3.1 La mise en place des cohortes et leur suivi

Une cohorte épidémiologique est mise en place afin de pouvoir répondre d'abord à un questionnement scientifique. Elle nécessite une première phase d'étude de faisabilité afin de pouvoir affiner le protocole et obtenir l'ensemble des autorisations nécessaires à la constitution de bases de données individuelles (données administratives, données professionnelles, données de santé...).

Cette phase de faisabilité consiste à recenser les données disponibles, à définir le périmètre d'inclusion et la période d'étude, à étudier la meilleure voie de reconstitution des expositions et enfin à définir un plan d'analyse statistique (modélisation, variables d'ajustement, prise en compte des erreurs de mesures et des données manquantes...).

Pour la mise en place des cohortes de travailleurs du cycle électronucléaire, les autorisations en matière de protection des données personnelles doivent être obtenues à la fois à un niveau national et à un niveau local.

Au niveau national, le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) était jusqu'à maintenant chargé de vérifier les conditions de traitement (saisie et analyses des données) et de transmission des informations individuelles recueillies. Il donnait également son avis sur la pertinence du recueil de données nominatives par rapport à l'objectif de la recherche. En 2017, le CCTIRS est remplacé par le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES). La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est l'autorité française de contrôle en matière de protection des données personnelles. Elle contrôle la nature des données recueillies, les moyens mis en place pour assurer la sécurité et la confidentialité des données. Enfin, elle oblige chaque organisme à informer les travailleurs de l'existence de l'étude épidémiologique dans laquelle ils sont inclus et donne aux travailleurs un droit de regard sur leurs données et éventuellement un droit de retrait de l'étude. Une autorisation de ces deux organismes est indispensable avant de lancer toute étude basée sur des données individuelles.

Au niveau local, l'accord des entreprises salariant les travailleurs à inclure est nécessaire. Cet accord est donné par la direction des entreprises, la médecine du travail, mais aussi par les représentants du personnel par l'intermédiaire des Comités d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT).

L'IRSN, pour chacune des cohortes de travailleurs, possède une autorisation du CCTIRS et de la CNIL. L'information des travailleurs s'est faite selon différentes modalités : *via* les CHSCT et la médecine du travail pour les travailleurs actifs, *via* les sites intranet ou internet des différentes sociétés incluses, *via* le site internet de l'IRSN, ainsi que par des articles publiés dans les revues éditées par ces entreprises et distribuées à l'ensemble de leurs salariés actifs ou retraités. L'information peut également se faire par l'intermédiaire des associations de retraités. Chaque étude a fait l'objet de présentations répétées auprès de différentes instances afin de tenir informée l'entreprise de l'avancement des études et des résultats obtenus.

L'inclusion des travailleurs dans les études épidémiologiques se fait selon un certain nombre de critères. Seuls les travailleurs statutaires de l'entreprise et ayant travaillé une durée minimum qui peut être de 6 mois ou d'un an selon les études sont inclus dans les cohortes, car ces travailleurs bénéficient d'une bonne traçabilité, à la fois des historiques de carrière, des données d'exposition et des données sanitaires. Les critères choisis par l'IRSN permettent donc d'assurer une grande qualité des études. D'autres critères d'inclusion peuvent être appliqués ; par exemple, seuls les travailleurs ayant porté un dosimètre dans le cadre de la surveillance radiologique réglementaire sont inclus dans les cohortes EDF et CEA-AREVA NC.

Lorsque le protocole des études est arrêté, des bases de données sont constituées, incluant plusieurs types de données :

- Des données administratives nominatives permettant d'identifier les travailleurs afin de pouvoir effectuer des croisements entre les différentes sources d'informations ;
- Les historiques de carrière des travailleurs fournis par les services de ressources humaines des entreprises ;
- Les données d'exposition aux rayonnements ionisants des travailleurs provenant des laboratoires de dosimétrie du CEA, de l'IRSN, d'AREVA, d'Algade (en charge de la dosimétrie des mineurs) et, depuis les années 2000, de SISERI. Le système SISERI (Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements

Ionisants) dont la gestion a été confiée réglementairement à l'IRSN centralise, consolide et conserve l'ensemble des résultats de la surveillance individuelle de l'exposition des travailleurs. Il conserve ainsi l'historique des doses reçues tout au long de leur vie professionnelle. Ces données sont complétées par des fichiers de la médecine du travail, des services de sécurité au travail ou des laboratoires d'analyses médicales des sites (Laboratoire de Pierrelatte, Marcoule et La Hague) ;

- Eventuellement des données sur d'autres expositions professionnelles que les rayonnements ionisants. Ces informations peuvent être issues des dossiers médicaux ou de matrices emplois-expositions ;
- Eventuellement des données sur des facteurs individuels de risque des maladies étudiées, comme la consommation de tabac par exemple. Ces informations peuvent être issues des dossiers médicaux ou d'enquêtes ponctuelles par interview ou questionnaires des travailleurs ou de leurs proches ;
- Le statut vital des travailleurs, c'est-à-dire leur statut vivant ou décédé, qui est obtenu à intervalles réguliers auprès du Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ;
- Pour les personnes décédées, les causes médicales de décès sont obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), laboratoire de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) qui centralise depuis 1968 l'ensemble des causes médicales de décès de la population française. Les causes de décès individuelles n'étant disponibles qu'à partir de 1968, le suivi épidémiologique des travailleurs ne commence qu'en 1968, à l'exception du suivi des mineurs d'uranium pour lesquels les causes de décès ont été recueillies avant 1968 dans les dossiers médicaux.

L'ensemble des données recueillies est ensuite rendu anonyme pour réaliser les analyses statistiques.

Il est important de noter que ces études sont des études de mortalité car il n'existe pas en France de registre national permettant de travailler sur des données d'incidence des maladies chez l'adulte.

Toutes ces données sont régulièrement mises à jour, permettant une extension du suivi des travailleurs, mais également un élargissement du périmètre des cohortes avec l'inclusion de nouveaux travailleurs en étendant la période d'embauche par exemple.

Une collaboration étroite avec les industriels est essentielle afin de pouvoir accéder à l'ensemble des informations pertinentes pour les études épidémiologiques conduites par l'IRSN. La collaboration avec la médecine du travail est également fondamentale, le médecin du travail jouant le plus souvent le rôle de garant de l'étude sur site. Il permet également, en autorisant l'accès à des données issues des dossiers médicaux professionnels, de valider les données déjà obtenues et de recueillir un complément d'informations, en particulier pour des facteurs individuels de risque des maladies étudiées, comme la consommation de tabac. Une collaboration également avec d'autres services des entreprises pouvant fournir des données est indispensable : c'est le cas du service des ressources humaines qui fournit le fichier du personnel de l'entreprise permettant l'identification des travailleurs et la reconstitution de leurs historiques de carrière, ainsi que le service sécurité au travail qui peut fournir des informations sur les risques existant dans l'entreprise et des données individuelles d'expositions. Toutes ces informations sont recueillies dans le cadre d'un respect strict des conditions de sécurité, de confidentialité et d'anonymisation des données.

Dans tous ces travaux de recherche, une attention particulière est portée à l'élaboration des protocoles, à la conduite des études, à la validation de la qualité des données, à la protection de leur confidentialité et enfin, à l'analyse statistique des données et à l'interprétation des résultats qui est de la seule responsabilité des chercheurs de l'IRSN. Toutes ces conditions sont nécessaires pour garantir la qualité finale des études menées.

La qualité des différentes cohortes épidémiologiques de travailleurs suivies à l'IRSN est reconnue au niveau international et a permis de mettre en place des collaborations avec d'autres instituts de recherche en Allemagne, Grande-Bretagne, Belgique, Espagne, République Tchèque, Etats-Unis, Canada, Kazakhstan et Chine. Cela a permis la mise en place d'études conjointes internationales permettant de gagner en puissance statistique, de réaliser des analyses plus précises des risques et de conforter la validité des résultats obtenus au niveau national. Ces projets collaboratifs contribuent *in fine* à renforcer les bases scientifiques du système de radioprotection.

3.2 La cohorte française des mineurs d'uranium

La cohorte française des mineurs d'uranium a été mise en place en 1982 par l'IPSN (aujourd'hui IRSN), en collaboration avec la COGEMA (aujourd'hui AREVA NC).

Elle est constituée de plus de 5 000 hommes ayant travaillé en tant que mineurs pendant au moins un an entre 1946 et 1990 dans le groupe CEA-COGEMA. L'activité minière conduit à trois types d'expositions radiologiques : une contamination interne par inhalation de radon et de ses descendants à vie courte, une contamination interne par inhalation de poussières de minerai d'uranium et une irradiation externe due à l'émission de rayonnements gamma par la roche.

Les données administratives (périodes d'emploi, type de travail, lieu de travail), le statut vital et, le cas échéant, les causes de décès sont recueillis pour chaque mineur. La reconstruction des expositions au radon des mineurs comporte trois périodes : de 1946 à 1955, en l'absence de mesures, les expositions au radon ont été reconstruites rétrospectivement par un groupe d'experts s'appuyant principalement sur les conditions de travail de cette période (absence d'arrosage et de ventilation) et du type de mines (localisation, teneur en uranium...). De 1956 à 1982, l'estimation individuelle de l'exposition au radon a été réalisée à partir de mesures d'ambiance effectuées à différents endroits de la mine et du temps passé par chaque mineur à chaque poste de travail. A partir de 1983, le port d'un système individuel de dosimétrie intégrée a permis une estimation plus précise des expositions annuelles au radon et à ses descendants à vie courte pour chaque mineur. Concernant les poussières d'uranium, une estimation rétrospective de l'exposition individuelle a été réalisée entre 1956 et 1958, puis l'exposition a été estimée à partir de mesures d'ambiance entre 1959 et 1982 et enfin à partir des mesures tirées de dosimètres individuels à partir de 1983.

L'exposition aux rayonnements externes gamma a été réalisée dès 1956 à partir d'un dosimètre individuel (film photographique).

Le recueil du statut vital a été réalisé jusqu'en 2007, on observe à cette date 38 % de décès dans la cohorte, avec une durée moyenne de suivi de 35 ans.

Contrairement à la plupart des études en milieu professionnel, chez les mineurs d'uranium français il n'apparaît pas de déficit de mortalité par rapport à la population générale, la mortalité est similaire.

Un excès de décès par cancer du poumon a été observé et ce risque de décès était associé à l'exposition cumulée au radon, ainsi qu'à la dose (radon + poussières de minerai + rayonnements gamma) reçue au poumon, supportant les résultats issus des autres cohortes de mineurs et confirmant le rôle de cancérigène pulmonaire du radon. Cette association persiste après prise en compte du statut tabagique et silicotique, facteurs de risque connus du cancer du poumon.

La relation entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au radon était influencée par le délai depuis l'exposition, la période d'exposition, le type de mine et la pénibilité du travail.

Un excès de décès par cancer du rein a également été observé dans cette cohorte, mais aucune association avec le niveau d'exposition au radon, aux poussières d'uranium, aux rayonnements externes gamma, ni avec la dose au rein n'a été mise en évidence. Ce résultat n'est pas retrouvé dans les cohortes de mineurs d'uranium des autres pays.

Une augmentation du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire, et plus spécifiquement par maladie cérébro-vasculaire était également associée à l'exposition au radon. Afin d'aller plus loin sur l'étude de ces pathologies, une étude cas-témoins nichée (étude où les cas et les témoins sont sélectionnés à partir de la cohorte) a été mise en place avec un recueil des facteurs individuels de risque cardiovasculaire tels que la consommation de tabac, la tension artérielle, l'indice de masse corporelle, le taux de cholestérol et de triglycérides à partir des dossiers médicaux professionnels des travailleurs. Les analyses conduites étaient en faveur d'une relation persistante entre l'exposition au radon et le risque de décès par maladie cérébro-vasculaire après prise en compte de ces facteurs de risque.

La cohorte française des mineurs d'uranium a par ailleurs été incluse dans plusieurs collaborations internationales. En 1999, elle a participé à l'analyse conjointe du BEIR VI (Committee on Health Effects of Exposure to Radon) qui comprenait au total 11 cohortes de mineurs d'uranium, de fer, d'étain et de fluorine, soit un peu plus de 60 000 mineurs inclus. Les résultats ont montré une augmentation du risque de décès par cancer du poumon en lien avec le radon dans l'analyse groupée et dans chacune des cohortes considérées séparément. La cohorte a également contribué au projet collaboratif européen Alpha-Risk, conduit entre 2005 et 2009 et coordonné par l'IRSN. La mise en commun des données issues des trois cohortes française, tchèque et allemande a permis de conduire des analyses statistiques sur plus de 50 000 mineurs d'uranium et a montré une augmentation du risque de décès par cancer du poumon associé à la dose au poumon, dose

prenant en compte les trois composantes de l'exposition : radon (gaz et descendants à vie courte), poussières d'uranium et rayonnements gamma. Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte conjointe sur le cancer du poumon a aussi été réalisée dans le cadre de cette collaboration, prenant en compte dans chaque pays la consommation de tabac des mineurs. L'association entre le radon et le décès par cancer du poumon persistait après la prise en compte du statut tabagique. Enfin, une nouvelle étude internationale dénommée PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis) est actuellement mise en place, avec pour objectif général d'améliorer l'estimation des risques associés à des expositions à faibles doses de rayonnements ionisants. La cohorte conjointe regroupera plus de 100 000 mineurs d'uranium issus des cohortes européennes (allemande, française et tchèque), américaines (Colorado Plateau, New Mexico) et canadiennes (Eldorado, Ontario). La durée de suivi moyenne varie de 31 à 39 ans selon les cohortes. Cette étude collaborative de grande ampleur doit permettre de mieux quantifier les risques de décès par pathologie cancéreuse et pathologie non cancéreuse, d'améliorer l'estimation de l'effet des facteurs temporels modifiant la relation exposition-risque (âge à l'exposition, délai depuis l'exposition) et d'estimer l'impact de l'exposition au radon par rapport aux autres expositions radiologiques présentes dans les mines d'uranium.

Les résultats issus des travaux portant sur la cohorte française et sur les collaborations internationales ont directement contribué aux travaux de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) parus dans sa publication 115 de 2010 pour l'évaluation des risques associés au radon, pour les expositions professionnelles, ainsi qu'à ceux du comité UNSCEAR parus dans son rapport de 2008 (Sources and effects of ionizing radiation : Annex B - Exposures of the public and workers from various sources of radiation) mais aussi pour les situations d'exposition en population générale (à domicile ou sur le lieu de travail).

Principales publications

1. Marsh JW, Laurier D, Tirmarche M. Radon Dosimetry for workers: ICRP's approach. *Radiat Prot Dosimetry*; In press.
2. Hoffmann S, Rage E, Laurier D, Laroche P, Guihenneuc C, Ancelet S. Accounting for Berkson and classical measurement error in radon exposure assessment using a Bayesian structural approach in the analysis of lung cancer mortality in the French cohort of uranium miners. *Radiat Res* 2017; 187(2): 196-209.
3. Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Acker A, Laurier D, Rage E. Circulatory system disease mortality among French uranium miners: a case-control study. *Radiat Res* 2015; 183(5): 550-62.
4. Rage E, Caër-Lorho S, Ancelet S, Acker A, Laroche P, Laurier D. Extended follow-up of the French uranium miner's cohort: Mortality analyses from 1946 to 2007. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88(6): 717-30.
5. Laborde-Castérot H, Laurier D, Caër-Lorho S, Etard C, Acker A, Rage E. Chest x ray screening examinations among French uranium miners: exposure estimation and impact on radon-associated lung cancer risk. *Occup Environ Med* 2014; 71(9): 611-8.
6. Drubay D, Ancelet S, Acker A., Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(3): 505-13.

7. Hunter N, Muirhead CR, Tomasek L, Kreuzer M, Laurier D, Leuraud K, Schnelzer M, Grosche B, Placek V, Heribanova A, Timarche M. Joint analysis of three European nested case-control studies of lung cancer among radon exposed miners: exposure restricted to below 300 WLM. *Health Phys* 2013; 104(3): 282-92.
8. Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Benichou J, Laurier D. Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot* 2012; 32: 85-100.
9. Allodji RS, Leuraud K, Thiébaud A, Henry S, Laurier D, Bénichou J. Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French Uranium Miners' Cohort. *Radiat Environ Biophys* 2012; 51: 151-63.
10. Allodji RS, Thiébaud A, Leuraud K, Rage E, Henry S, Laurier D, Bénichou J. The Performance of Functional Methods for Correcting non-Gaussian Measurement Error within Poisson Regression: Corrected Excess Risk of Lung Cancer Mortality in Relation to Radon Exposure among French Uranium Miners. *Stat Med* 2012; 31: 4428-43.
11. Heidenreich W, Tomasek L, Grosche B, Leuraud K, Laurier D. Lung cancer mortality in the European uranium miners cohorts analyzed with a biologically based model taking into account radon measurement error. *Radiat Environ Biophys* 2012; 51(3): 263-75.
12. Rage E, Vacquier B, Blanchardon E, Allodji SR, Marsh JW, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-99. *Radiat Res* 2012; 177: 288-97.
13. Tirmarche M, Harrison J, Laurier D, Blanchardon E, Paquet F, Marsh J. Risk of lung cancer from radon exposure: contribution of recently published studies of uranium miners. *Ann ICRP* 2012; 41: 368-77.
14. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, Hunter N, Timarche M, Grosche B, Kreuzer M, Laurier D. Radon, smoking and lung cancer risk: Results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res* 2011; 176: 375-87.
15. Vacquier B, Rage E, Leuraud E, Caër-Lorho S, Houot J, Acker A, Laurier D. 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* 2011; 176(6): 796-806.
16. Nusinovi S, Vacquier B, Leuraud K, Metz C, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Mortality from Circulatory System Diseases and Low Level Radon Exposure in the French Uranium Miners Cohort Study, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36(5): 373-383.
17. Amabile, JC, Leuraud K, Vacquier B, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French Uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys* 2009; 97(6): 613-21.
18. Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D. Radon associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys* 2009; 48(1):1-9.
19. Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D. Lung cancer in French and Czech uranium miners - risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 2008; 169 (2): 125-37.
20. Tomasek L, Rogel A, Laurier D, Tirmarche M. Dose conversion of radon exposure according to new epidemiological findings. *Radiat Protect Dosimetry* 2008; 130: 98-100.
21. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, Quesne B, Acker B, Laurier D. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med* 2008; 65: 597-604.
22. Laurier D, Vacquier B, Leuraud K, Caer S, Acker A, Tirmarche M. Risques associés au radon : l'apport des études de mineurs. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 2007; 18-19:146-149.
23. Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caër S, Quesne B, Laurier D. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys* 2007; 92(4): 371-8.
24. Laurier D, Rogel A, Tomasek L, Tirmarche M. Comment on "Studies of radon-exposed miner cohorts using a biologically based model: comparison of current Czech and French data with historic data from China and Colorado" by W.F. Heidenreich, L. Tomasek, A. Rogel, D. Laurier, M. Tirmarche (2004) *Radiat Environ Biophys* 43:247-256, and "Radon-induced lung cancer in French and Czech miner cohorts described with a two-mutation cancer model" by M.J.P. Brugmans, S.M. Rispens, H. Bijwaard, D. Laurier, A. Rogel, L. Tomasek, M. Tirmarche (2004) *Radiat Environ Biophys* 43:153-63. *Radiat Environ Biophys* 2005; 44: 155-6.
25. Brugmans M, Rispens, S, Bijwaard H, Laurier D, Rogel A, Tomasek L, Tirmarche M. Radon-induced cancer in French and Czech miner cohorts described with a two-mutation cancer model. *Radiat Environ Biophys* 2004; 43: 153-63.
26. Heidenreich W, Tomasek L, Rogel A, Laurier D, Tirmarche M. Studies of radon-exposed miner cohorts using a biologically based model: comparison of current Czech and French data with historic data from China and Colorado. *Radiat Environ Biophys* 2004; 43: 247-56.
27. Laurier D, Rogel A, Valenty M, Tirmarche M. Discussion on radon and leukaemia risk in underground miners: are working level months the most appropriate exposure parameter? (letter to the editor) *Health Phys* 2004; 86: 427-8.
28. Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Gelas JM, Quesne B, Richard P, Poveda S. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of

- data for causes of death. Eur J Epidemiol 2004; 19: 139-46.
29. Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B. Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. J Radiol Prot 2002; 22(3A):A101-6.
 30. Tirmarche M. Radon and cancer risk: epidemiological studies after occupational or domestic exposure. Rev Epidemiol Sante Publique 1995; 43(5): 451-60.
 31. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. Br J Cancer 1993; 67(5): 1090-7.
 32. Tirmarche M, Raphalen A, Chameaud J. Epidemiological study of French uranium miners. Cancer Detect Prev 1992; 16(3): 169-72.

Thèses

1. Vacquier B. Analyse de la mortalité dans la cohorte française des mineurs d'uranium. Université Paris Sud, 2008.
2. Allodji R. Prise en compte des erreurs de mesure dans l'analyse du risque associée à l'exposition aux rayonnements ionisants dans une cohorte professionnelle : application à la cohorte française des mineurs d'uranium. Université Paris Sud, 2011.
3. Drubay D. Analyse de la relation dose-réponse pour les risques de mortalité par cancer et par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium. Université Paris Sud, 2015.
4. Hoffmann S. prise en compte des erreurs de mesure sur l'exposition au radon dans l'estimation du risque de décès par cancer du poumon radio-induit à partir d'une approche hiérarchique bayésienne. Université Paris Saclay, en cours.

3.3 Les cohortes CEA-AREVA NC et EDF

Le suivi des travailleurs du CEA et d'AREVA NC a été mis en place au début des années 1990 par l'IPSN, en collaboration avec la médecine du travail du CEA et de COGEMA. L'objectif était d'étudier les risques sanitaires radio-induits par des expositions externes à de faibles doses de rayonnements ionisants délivrées à de faibles débits de dose.

La cohorte des travailleurs d'EDF surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants a été construite également dans les années 1990 par EDF, avant d'être prise en charge dans les années 2000 par l'IRSN qui l'a développée et mise à jour.

L'IRSN dispose donc d'une cohorte nationale CEA-AREVA-EDF réunissant l'ensemble des travailleurs des trois grandes entreprises impliquées dans la recherche et le cycle du nucléaire en France, incluant près de 60 000 individus (87 % d'hommes) embauchés au moins un an avant 1994 par ces entreprises et ayant porté un dosimètre dans le cadre de la surveillance radiologique réglementaire. L'enregistrement des données dosimétriques individuelles a permis de calculer les doses cumulées de chaque travailleur depuis les années 1950. Le statut vital et, le cas échéant, les causes de décès ont été obtenus par croisement avec les registres nationaux tenus par l'Insee et l'Inserm.

Le suivi de la mortalité de la cohorte s'étend actuellement de 1968 jusque 2004, avec une durée de suivi moyenne de 25 ans par individu et un âge moyen en fin de suivi de 56 ans. Au total, 6 310 décès (11 % environ) ont été observés dans la cohorte, dont 2 356 par cancer solide et 79 par leucémie. La dose individuelle cumulée moyenne sur l'ensemble de la carrière était de 18 mSv.

Globalement, la mortalité des travailleurs de la cohorte était fortement inférieure à celle de la population française avec un déficit de mortalité de 40 %. Cet effet connu comme « effet du travailleur sain » est un biais épidémiologique classique dans les cohortes professionnelles. Il s'explique principalement par un effet de sélection à l'embauche (les personnes sont globalement en bonne santé lors d'un recrutement) et par un suivi médical régulier des travailleurs par les services de médecine au travail.

Des excès de mortalité par cancer de la plèvre et par mélanome ont été observés dans cette cohorte, mais sans lien avec l'exposition aux rayonnements ionisants.

Une augmentation non significative du risque de décès de l'ordre de 4 % a été observée pour les cancers solides, pour une exposition externe aux rayonnements X et gamma cumulée de 100 mSv. La relation entre le risque de décès par cancer et la dose est

compatible avec une relation linéaire. Le coefficient de risque estimé est cohérent avec les coefficients issus de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki ou de l'étude des travailleurs britanniques du National Registry for Radiation Workers. Une augmentation significative du risque de décès par leucémie myéloïde a également été observée en association avec la dose cumulée.

Afin d'améliorer la précision de ces estimations dans les années à venir, le périmètre de cette cohorte est en cours d'élargissement en incluant des travailleurs embauchés après la mise en place de l'étude, le suivi sera également prolongé.

Les cohortes CEA-AREVA NC et EDF ont participé à l'étude internationale « 15 pays », coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) dans les années 2000. Plus récemment, la cohorte française a participé à l'étude internationale INWORKS (pour International Nuclear WORKers Study), également coordonnée par le CIRC, regroupant les cohortes les plus informatives de l'étude « 15 pays », c'est à dire les études de travailleurs du nucléaire française, américaine et britannique. En se basant sur le suivi de la mortalité d'une population de plus de 300 000 travailleurs dont la durée moyenne de suivi est supérieure à 27 ans, INWORKS a confirmé l'existence d'un risque de décès par cancer solide ou par leucémie et permis d'évaluer la relation dose-réponse pour l'exposition à de faibles doses reçues à de faibles débits de dose. Cette relation est compatible avec une relation linéaire et les coefficients de risque estimés sont similaires à ceux issus de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

Actuellement, des analyses complémentaires sont en cours sur la cohorte CEA-AREVA-EDF, prenant en compte le risque de contamination interne des travailleurs, ainsi que leurs expositions radiologiques d'origine environnementale (radioactivité naturelle) et médicale liée au suivi par la médecine du travail (radiologies pulmonaires). Les premiers résultats montrent que la prise en compte de la contamination interne et de la radioactivité naturelle ne modifie pas les coefficients de risque estimés pour l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants ; par contre la prise en compte des doses médicales entraîne une légère baisse de ces coefficients, sans toutefois modifier les conclusions. Enfin, des analyses de sensibilité prenant en compte les doses en dessous du seuil de mesure des dosimètres sont également en cours.

L'inclusion des travailleurs de la DAM du CEA (12 000 travailleurs environ) dans la cohorte est en cours.

Principales publications

1. Leuraud K, Fournier L, Samson E, Caër-Lorho S, Laurier D. Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection*; DOI: 10.1051/radiopro/2017015.
2. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Haylock R, Leuraud K, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Site specific cancers following exposure to ionizing radiation: a retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Epidemiol*; In press.
3. Daniels RD, Bertke SJ, Richardson DB, Cardis E, Gillies M, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study (INWORKS). *Int J Cancer* 2017; 140: 1260-9.
4. Laurier D, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. The International Nuclear Workers Study (INWORKS): a collaborative epidemiological study to improve knowledge about health effects of protracted low dose exposure. *Rad Prot Dosimetry* 2017; 173(1-3): 21-5.
5. Fournier L, Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Laurier D, Leuraud K. External Radiation Dose and Cancer mortality among French nuclear workers: Considering potential confounding by internal radiation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89(8): 1183-91.
6. Hamra GB, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. The International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Int J Epidemiol* 2016; 45(3): 693-9.
7. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Risk of cancer from exposure to ionizing radiation: a retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 2015; 351: h5359.
8. Schubauer-Berigan M, Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. INWORKS study: risk of leukaemia from protracted radiation exposure - Authors' reply. *Lancet Haematol* 2015; 2(10): e405-e406.
9. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I and Kesminiene A. Ionizing Radiation and Leukemia and Lymphoma: Findings from an international cohort study of radiation-monitored workers (INWORKS). *Lancet Haematol*. 2015; 2: e276-e281.
10. Roué T, Baysson H, Caër-Lorho S, Degré D, Collignon A, Acker A, Laroche P, Troussard X, Bara S, Laurier D. Croisement des données d'incidence de cancer issues d'un service de santé au travail avec celles issues de registres de cancers. *Arch Mal Prof Environ* 2015; 76(3): 231-6.
11. Thierry-Chef I, Richardson DB, Daniels RD, Gillies M, Hamra GB, Haylock R, Kesminiene A, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, O'Hagan J, Schubauer-Berigan MK and Cardis E on behalf of the INWORKS consortium. Updated and expanded external dosimetry conversion factors for workers in the nuclear industries in France, the UK and the US: methods for organ dose estimates for use in the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Radiat Res* 2015 183(6):632-42.
12. Richardson DB, Laurier D, Schubauer-Berigan M, Cole S. Assessment and indirect adjustment for confounding by smoking in cohort studies using relative hazards models. *Am J Epidemiol* 2014; 180(9): 933-40.
13. Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Hubert D, Richardson D, Laurier D. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 2013; 70: 630-8.
14. Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers. *Radiat Res* 2012; 178: 489-98.
15. 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. *Radiat Res* 2011; 176: 115-27.
16. Samson E, Telle-Lamberton M, Caër S, Bard D, Giraud JM, Metz-Flamant C, Néron MO, Quesne B, Acker A, Tirmarche M, Hill C. Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 627-34.
17. 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. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83(8): 935-44.
18. 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. *Arch Environ Occup Health* 2009; 64(4): 242-50.
19. Rogel A, Joly K, Metz-Flamant C, Laurier D. Mortality in nuclear workers of the French electricity company: period 1968-2003. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009; 57(4):257-65.
20. Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S et al. Exposition aux radiations et mortalité chez les travailleurs du nucléaire en France. *Environ Risques Santé* 2008; 7(2): 96-7.

21. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Gilbert E, Habib R, Malker H, Muirhead C, Richardson DB, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, for the 15-Country Study Group. Ionizing Radiation and Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia in the 15-Country Study of Nuclear Industry Workers. *Radiat Res* 2008; 170(5): 661-5.
22. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn Y-O, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. 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.
23. Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, Gélas JM, Giraud JM, Hubert Ph, Metz-Flamant C, Néron MO, Quesne B, Tirmarche M, Hill C. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* 2007; 64(10): 694-700.
24. Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, Gélas JM, Giraud JM, Hubert Ph, Metz-Flamant C, Néron MO, Quesne B, Tirmarche M, Hill C. Exposition aux rayonnements ionisants et mortalité des travailleurs du CEA et de la Cogema. *Arch Malad Profes Environ* 2007; 68(5): 445-56.
25. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malker H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K. 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(5): 1126-35.
26. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Ahn Y-O, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, Gulis G, Habib RR, Hosoda Y, Kurtinaitis J, Malker H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. 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: 361-79.
27. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn Y-O, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Bernar Solano J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331(7508): 77.
28. Rogel A, Carré N, Amoros E, Hill C. Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med* 2005 47(1):72-82.

Thèses

1. Metz C. Effets sanitaires des faibles doses à faibles débits de dose : modélisation de la relation dose-réponse dans une cohorte de travailleurs du nucléaire. Université Paris Sud, 2011.
2. Fournier L. Effets sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants: contribution à l'estimation des risques radio-induits de cancers dans une cohorte française de travailleurs du nucléaire. Université Paris Saclay, en cours.

3.4 La cohorte TRACY

L'IRSN, en collaboration avec AREVA, a mis en place depuis 2008 la cohorte TRACY, incluant les travailleurs statutaires des principales entreprises impliquées dans le cycle du combustible : travailleurs du groupe AREVA (AREVA NC site de Pierrelatte, COMURHEX, EURODIF, SOCATRI, FBFC et MELOX) et du CEA (site de Pierrelatte). Cette étude vise à améliorer la connaissance des risques de pathologies susceptibles de se développer à long terme suite à des incorporations répétées de radionucléides émetteurs alpha, en particulier d'uranium. Elle vise à caractériser le risque éventuel de mortalité ou de morbidité pour différentes pathologies, en particulier pour le cancer et les pathologies de l'appareil circulatoire en prenant en compte le contexte de multi-expositions, radiologique et chimique principalement, propre à ces activités.

La cohorte est constituée d'environ 12 500 travailleurs (88 % d'hommes) employés au moins 6 mois entre 1958 et 2006.

Les expositions prises en compte pour ces travailleurs sont multiples :

- Contamination interne par différents produits uranifères, en termes d'isotopie (uranium naturel, appauvri, enrichi à différents degrés, retraité, ré-enrichi) et de solubilité (composés solubles, moyennement solubles et peu solubles, ce facteur influant sur le temps de rétention des radionucléides dans l'organisme) ;
- Irradiation externe par rayonnement gamma, voire neutrons (MELOX) ;
- Risque chimique après exposition à des composés classés cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) ;
- Conditions de travail : contraintes physiques comme le bruit et la chaleur et le travail posté, perturbant les rythmes circadien et nyctéméral.

Les données administratives (période d'emploi, poste occupé, lieu de travail) ainsi que le statut vital et, le cas échéant, les causes de décès ont été recueillies pour chaque travailleur jusqu'en 2013. La reconstitution des expositions des travailleurs, toujours en cours, est effectuée selon une double approche : à partir de données individuelles présentes dans les dossiers médicaux (mesures de l'uranium dans les urines et les selles, résultats d'anthroporadiométries, valeurs des dosimètres individuels externes, fiches de postes et nuisances) et à partir de matrices emplois-expositions spécifiques de chaque entreprise, permettant pour chaque poste de travail le calcul d'un score d'exposition pour

chaque nuisance présente. Cette démarche permet une meilleure prise en compte du contexte de multi-expositions propre à ces travailleurs.

Des informations sur les facteurs de risque des pathologies étudiées, en particulier la consommation de tabac, mais aussi sur les facteurs de risque classiques des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, indice de masse corporelle, diabète, cholestérolémie), sont aussi collectées au niveau de la cohorte, ce qui donnera à cette étude une richesse unique en termes de données recueillies.

Au cours de la période de suivi (1968-2013), 23 % des travailleurs de la cohorte TRACY sont décédés. La durée moyenne du suivi est de 32 ans. L'analyse de la mortalité de cette population met en évidence un fort effet du travailleur sain, statistiquement significatif, avec une sous-mortalité de 30 % par comparaison avec la population nationale. Parmi les causes de décès étudiées, un excès de mortalité significatif a été observé pour le cancer de la plèvre. D'après le CIRC, il n'existe pas de preuve d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le cancer de la plèvre, alors que l'exposition à l'amiante en est le principal facteur étiologique reconnu. L'amiante ayant été utilisée dans l'industrie, y compris nucléaire, à partir des années 50 jusqu'à son interdiction dans les années 90, une possible exposition à ce carcinogène pourrait expliquer en partie cet excès de mortalité par cancer de la plèvre dans la cohorte TRACY, sans que cette hypothèse puisse être validée aujourd'hui par manque de données d'exposition.

D'autres analyses ont été effectuées dans des sous-groupes de la cohorte TRACY. Des analyses de mortalité ont été conduites dans la sous-cohorte des travailleurs AREVA NC de Pierrelatte (3 000 travailleurs), en prenant en compte la solubilité des composés de l'uranium et le type d'uranium (naturel ou de retraitement), ainsi que l'exposition à des produits chimiques classés CMR. Les expositions ont été évaluées à l'aide d'une matrice emplois-expositions. Ces analyses ont mis en évidence une augmentation du risque de mortalité par maladie de l'appareil circulatoire liée à l'exposition aux composés uranifères peu solubles et à l'uranium issu du retraitement. Afin d'approfondir ces résultats, une étude cas-témoins a été réalisée sur ce même périmètre, avec non plus seulement des expositions estimées par la matrice mais des doses aux organes calculées à partir de données individuelles radiotoxicologiques. Après prise en compte des facteurs de risque classiques (tabac, tension, indice de masse corporelle, cholestérol, glycémie), l'augmentation du risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire en lien avec l'exposition à l'uranium est retrouvée. Toutefois, en raison de petits effectifs, une réévaluation de cette association au sein d'une cohorte plus large apparaît nécessaire.

D'autres analyses ont été conduites spécifiquement chez les travailleurs impliqués dans l'enrichissement de l'uranium (2 500 travailleurs). L'étude n'a pas mis en évidence de lien entre l'exposition à l'uranium (reconstituée par une matrice emplois-expositions), l'exposition externe (valeurs des dosimètres portés par les travailleurs) et la mortalité de ces travailleurs.

Au niveau international, l'intérêt pour les études se focalisant sur la contamination interne par l'uranium est important. En effet, c'est un domaine où les connaissances ne sont que très parcellaires, principalement du fait de la difficulté à reconstituer avec précision les expositions individuelles des travailleurs. Des collaborations internationales coordonnées par l'IRSN ont été mises en place : Alpha-Risk (2005-2009) et CURE (Concerted Uranium Research in Europe) (2013-2014). Au cours du projet Alpha-Risk, une étude cas-témoins nichée s'est intéressée au risque de décès par cancer du poumon dans les cohortes britannique, française et belge en lien avec l'exposition à des émetteurs alpha. Les résultats montrent des risques liés à la dose interne aux poumons du même ordre que ceux trouvés chez les travailleurs de l'usine de Mayak en Russie pour le plutonium et ceux trouvés chez les mineurs pour l'uranium, le risque lié au plutonium restant supérieur à celui lié à l'uranium. Le projet CURE visait à proposer un protocole établi selon une approche multidisciplinaire innovante (épidémiologie, dosimétrie, biologie), notamment fondée sur les techniques d'épidémiologie moléculaire, dans le but d'améliorer la compréhension des effets biologiques de l'uranium et la quantification d'éventuels effets sanitaires associés. Suite à ces projets, des échanges réguliers ont été mis en place avec des équipes de recherche du Royaume-Uni, de Belgique et du Kazakhstan. Un financement est recherché dans le cadre d'appels à projets de recherche lancés au niveau européen, qui permettrait de mettre en place une étude conjointe européenne regroupant environ 40 000 travailleurs exposés à l'uranium.

Principales publications

1. Grellier J, Atkinson W, Bérard P, Bingham D, Binks K, Birchall A, Blanchardon E, Bull R, Canu IG, Challeton-de Vathaire C, Cockerill R, Do MT, Engels H, Figuerola J, Foster A, Holmstock L, Hurtgen C, Laurier D, MacGregor D, Puncher MRB, Riddell AE, Samson E, Thierry-Chef I, Tirmarche M, Vrijheid M, Cardis E. Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure to alpha particle-emitting radionuclides. *Epidemiology*. In Press.
2. Gueguen Y, Roy L, Hornhardt S, Badie C, Hall J, Baatout S, Pernot E, Tomasek L, Laurent O, Bertho J-M, Ebrahimian T, Grison S, Ibanez C, Kabacik S, Quintens R, Laurier D, Gomolka M. Biomarkers for Uranium risk assessment for the development of the CURE (Concerted Uranium Research in Europe) molecular epidemiological protocol. *Rad Res* 2017;187(1):107-27.
3. Laurent O, Gomolka M, Haylock R, Blanchardon E, Giussani A, Atkinson W, Baatout S, Bingham D, Cardis E, Hall J, Tomasek L, Ancelet S, Badie C, Bethel G, Bertho J-M, Bouet S, Bull R, Challeton De Vathaire C, Cockerill R, Davesne E, Ebrahimian T, Engels H, Gillies M, Grellier J, Grison S, Gueguen Y, Hornhardt S, Ibanez C, Kabacik S, Kotik L, Kreuzer M, LeBacq AL, Marsh J, Nosske D, O'Hagan J, Pernot E, Puncher M, Rage E, Riddell T, Roy L, Samson E, Souidi M, Turner M, Zhivin S, Laurier D. Concerted

- Uranium Research in Europe (CURE): toward a collaborative project integrating dosimetry, epidemiology and radiobiology to study the effects of occupational uranium exposure. *J Radiol Prot* 2016; 36(2):319-45.
4. Samson E, Piot P, Richardson DB, Laroche P, Serond AP, Laurier D, Zhivin S, Laurent O. Mortality from cancer and non-cancer diseases in the French cohort of uranium processing workers (TRACY). *BMJ Open* 2016; 6(4): e010316.
 5. Zhivin S, Guseva Canu I, Samson E, Laurent O, Grellier J, Collomb P, Zablotska LB, Laurier D. Mortality (1968 - 2008) in a French cohort of uranium enrichment workers exposed to soluble uranium. *Occup Environ Med* 2016; 73(3): 167-74.
 6. Guseva Canu I, Zhivin S, Garsi JP, Caër-Lorho S, Samson E, Collomb P, Acker A, Laurier D. Effets de la contamination chronique à l'uranium sur la mortalité : bilan d'une étude-pilote chez les travailleurs de l'industrie nucléaire en France. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2014; 62(6): 339-50.
 7. Zhivin S, Laurier D, Guseva Canu I. Health effects of occupational exposure to uranium: does physicochemical characterization matter? *Int J Radiat Biol* 2014; 90(11): 1104-13.
 8. Garsi JP, Samson E, Chablais L, Zhivin S, Niogret C, Laurier D, Guseva Canu I. Half a century archives of French nuclear workers' medical data: dusty warehouse or gold mine for etiological research? *Arch Indus Hyg Toxicol* 2014; 65: 407-16.
 9. Zhivin S, Laurier D, Caër-Lorho S, Acker A, Guseva Canu I. Impact of Chemical Exposure on Cancer Mortality in a French Cohort of Uranium Processing Workers. *Am J Indus Med* 2013; 56(11):1262-71.
 10. Guseva Canu I, Faust S, Canioni P, Collomb P, Samson E, Laurier D. Attitude Towards Personal Protective Equipment in the French Nuclear Fuel Industry. *Arch Indust Hyg Toxicol* 2013; 64(2): 99-107.
 11. Guseva Canu I, Faust S, Knieczech E, Carles M, Samson E, Laurier D. Estimating historic exposures at the European Gaseous Diffusion plants. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216(4): 499-507.
 12. Guseva Canu I, Garsi JP, Caër-Lorho S, Jacob S, Collomb P, Acker B, Laurier D. Does uranium induce circulatory diseases? First results from a French cohort of uranium workers. *Occup Environ Med* 2012; 69(6): 404-9
 13. Guseva Canu I, Jacob S, Cardis E, Wild P, Caër-Lorho S, Garsi JP, Auriol B, Tirmarche M, Laurier D. Uranium carcinogenicity in humans might depend on the physical and chemical nature of uranium and its isotopic composition. *Cancer, Causes & Control* 2011; 22 (11): 1563-73.
 14. Guseva Canu I, Laurier D, Caër-Lorho S, Samson E, Tirmarche M, Auriol B, Bérard P, Collomb P, Quesne B, Blanchardon E. Characterisation of protracted low-level exposure to uranium in the workplace: A comparison of two approaches. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213(4): 270-7.
 15. Guseva Canu I, Cardis E, Metz-Flamant C, Caër-Lorho 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): 301-8.
 16. Guseva Canu I, Jacob S, Cardis E, Wild P, Caër-Lorho S, Auriol B, Laurier D, Tirmarche M. Reprocessed uranium and lung cancer. *Health Phys* 2010; 99(3): 308-13
 17. Guseva Canu I, Paquet F, Caër S, Goldberg M, Auriol B, Bérard P, Collomb P, David JC, Molina G, Perez P, Tirmarche M. Comparative assessing for radiological, chemical, and physical exposures at the French uranium conversion plant: Is uranium the only stressor? *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 398-413.
 18. Guseva Canu I, Molina G, Goldberg M, Collomb P, David JC, Perez P, Paquet F, Tirmarche M. Development of a job exposure matrix for the epidemiological follow-up of workers in the French nuclear industry. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(1): 21-9.
 19. Guseva Canu I, Dupree Ellis E, Tirmarche M. Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium. Emphasis on internal exposure. *Health Phys* 2008; 94(1): 1-17.

Thèses

1. Guseva Canu I. Etude épidémiologique des travailleurs à risque d'incorporation d'uranium. Université Paris VI - Pierre et Marie Curie, 2008.
2. Zhivin S. Étude épidémiologique des travailleurs du cycle du combustible nucléaire et analyse des effets sanitaires des composés uranifères en fonction de leur solubilité. Université Paris Sud, 2015.
3. Bouet S. Analyse des risques de pathologies cancéreuses et cardiovasculaires au sein des cohortes de travailleurs surveillés pour contamination interne à l'uranium. Université Paris Saclay, en cours.

3.5 La cohorte F-Millers

La cohorte française des travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium, les millers, est la dernière cohorte créée à l'IRSN. Elle a été mise en place en 2015 en collaboration avec AREVA. Cette cohorte permet de faire le lien entre la cohorte des mineurs d'uranium et la cohorte TRACY en intégrant une population de travailleurs impliquée dans les seules activités jusqu'alors non couvertes par les études épidémiologiques de l'IRSN.

La cohorte est constituée de 1 300 travailleurs (92 % d'hommes) ayant travaillé au moins 6 mois entre 1957 et 2001 en tant que statutaires dans au moins une des cinq principales usines, exploitées par la SIMO et la SMJ (cf. § 2.2). L'activité de ces usines conduit principalement à une contamination interne des travailleurs par inhalation d'uranium aux différentes étapes du procédé de concentration. Les travailleurs pouvaient aussi être exposés au radon et ses descendants à vie courte, mais à des niveaux très inférieurs à celui des mineurs, et également aux rayonnements gamma et à divers composés chimiques utilisés tout au long de la chaîne de traitement. Les expositions sont donc multiples.

Les données administratives (période d'emploi, poste occupé, lieu de travail) ainsi que le statut vital et, le cas échéant, les causes de décès ont été recueillis pour chaque travailleur jusque 2013. Concernant le recueil des expositions, les travailleurs des usines n'ont pas bénéficié d'une surveillance individuelle avant les années 1980. Il n'y avait pas non plus de mesures d'ambiance faites dans l'usine. Seule une analyse de la mortalité a pu être réalisée sur cette cohorte, s'appuyant sur une stratification par catégorie socio-professionnelle et par type d'activité afin de prendre en compte les différents niveaux d'exposition propre à ces groupes.

Au cours de la période de suivi (1968-2013), 33 % des travailleurs des usines sont décédés. La durée moyenne du suivi est de 32 ans. Un effet du travailleur sain est observé dans cette cohorte lorsque l'on considère la population française comme référence, avec une sous mortalité constatée de l'ordre de 20 %. On ne constate aucun excès significatif de décès sur l'ensemble de la cohorte. Par contre, lorsque l'on prend une référence régionale (mortalité dans les départements autour des usines), des excès significatifs sont observés dans le groupe des travailleurs du service de fabrication (service où était traité le minerai d'uranium, 552 travailleurs) : décès par toutes causes confondues, par cancer du larynx, par cancer du foie, par maladie cardiaque ischémique, par maladie digestive non cancéreuse et par accident. Dans les autres services (maintenance, administratifs ou autres) aucun excès n'est observé.

Le faible effectif de cette population et l'absence de données individuelles d'exposition constituent les limites principales de cette cohorte.

Au niveau international, peu d'études ont été publiées spécifiquement sur cette population.

Une étude de mortalité américaine (NIOSH), sans reconstitution des expositions, a mis en évidence un excès de décès par cancers hématopoïétiques autres que la leucémie (principalement les lymphomes). Les résultats montraient également un excès de décès par maladie pulmonaire non cancéreuse et par maladie chronique du rein. Une étude récente allemande (1) montre un excès de mortalité pour certaines localisations de cancer (larynx, poumon, vessie, cerveau et système nerveux central et myélome) et pour les décès par maladie cérébro-vasculaire, mais aucun n'est statistiquement significatif. L'analyse en tenant compte des expositions reconstituées à l'aide d'une matrice emplois-expositions montre une relation significative entre l'exposition cumulée au radon et la mortalité par cancer du poumon. Un excès de risque (non significatif) concernant les décès par cancer solide est également observé en lien avec l'exposition cumulée aux rayonnements gamma.

Comme pour la cohorte française, les principales limites de ces études sur les millers sont le faible effectif, limitant la puissance statistique, et la difficulté à quantifier les expositions. Dans le futur, une analyse combinée de différentes cohortes de millers (Allemagne, Canada, USA et France), permettrait d'affiner l'étude des risques potentiels associés à l'exposition à l'uranium de cette population de travailleurs.

Publications

1. Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Schnelzer M, Sogl M, Walsh L.. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88(4): 431-41.
2. Bouet S, Samson E, Jovanovic I, Laurier D, Laurent O. First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-Millers), period 1968-2013. *Int Arch Occup Environ Health* 2017; doi: 10.1007/s00420-017-1254-7.

4 DISCUSSION

L'épidémiologie est l'une des disciplines contribuant à l'amélioration des connaissances sur les effets des rayonnements ionisants sur la santé de l'homme et à la consolidation du système de radioprotection. De nombreuses études épidémiologiques sont en cours à travers le monde, afin de permettre une prise en compte de la diversité des situations d'exposition (exposition externe ou interne, doses uniques, répétées ou chroniques, fort ou faible débit de dose...) et des caractéristiques des populations exposées (travailleurs, patients, public, enfants, adultes...).

Les études conduites en milieu professionnel au sein de l'IRSN contribuent à cet effort de recherche international. Le positionnement scientifique des recherches de l'IRSN en épidémiologie est clairement focalisé sur les questions majeures ouvertes en radioprotection, telles que déterminées dans le rapport du High Level Expert Group (HLEG 2009) ou dans l'agenda de recherche stratégique de la plateforme européenne MELODI (2016). L'IRSN dispose aujourd'hui d'une expérience reconnue au niveau international, reposant sur 26 années d'existence, et sur ses compétences multiples en épidémiologie, santé publique, médecine, dosimétrie et statistique. La plupart des études conduites à l'IRSN s'intègrent dans le cadre de projets de recherche concertés au niveau international, contribuant également à garantir la qualité des recherches réalisées.

Les études de cohortes de travailleurs du cycle électronucléaire conduites à l'IRSN permettent d'analyser l'ensemble des pathologies survenant dans ces populations suivies, en particulier la survenue de chaque type de cancer mais aussi des pathologies non cancéreuses. Elles s'intéressent à des expositions radiologiques qui peuvent être externes ou internes, le plus souvent chroniques, à faible dose et à faible débit de dose. Le suivi moyen individuel des cohortes de l'IRSN est de l'ordre de 30 ans sur une période de suivi de près de 50 ans.

L'IRSN assure le suivi épidémiologique de larges populations de travailleurs de l'industrie électronucléaire française, avec notamment des informations sur l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants disponibles depuis le développement de l'industrie nucléaire dans les années 50. Les différentes cohortes mises en place par l'IRSN couvrent aujourd'hui la totalité du cycle électronucléaire, avec des durées moyennes de suivi des travailleurs de plus de 25 ans. Ainsi, l'étude des mineurs d'uranium, qui intègre plus de 5 000 mineurs dont l'exposition au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma a été reconstituée individuellement, a montré une augmentation du

risque de décès par cancer pulmonaire associée à l'exposition cumulée au radon. Cette association persiste après prise en compte de l'information sur le statut tabagique des mineurs. Ce résultat, assorti d'une très bonne précision statistique, est cohérent avec les résultats des autres cohortes de mineurs d'uranium suivies dans le monde. La cohorte CEA-AREVA NC-EDF, qui inclut près de 60 000 travailleurs surveillés pour une exposition externe, a quant à elle mis en évidence un effet du travailleur sain, c'est-à-dire une mortalité globalement moins élevée dans la cohorte que dans la population générale française. Par contre, l'analyse du risque de décès au sein de la cohorte a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de décès par cancers solides chez les travailleurs de l'ordre de 4 % pour une dose cumulée de 100 mSv. La pente de la relation dose-réponse est tout à fait cohérente avec les coefficients de risque issus des études analogues américaines et britanniques qui bénéficient d'une meilleure puissance statistique. Une augmentation significative du risque de décès par leucémie myéloïde a également été observée en association avec la dose. La cohorte TRACY est à ce jour toujours en cours de reconstitution de données d'exposition détaillées, que ce soit pour les rayonnements ionisants, mais également pour un ensemble de facteurs de risque sanitaire individuels (comme le tabac) ou professionnels autres que les rayonnements. Les premiers résultats issus de cette étude confirment un effet du travailleur sain chez les travailleurs du cycle du combustible nucléaire. L'analyse d'une possible relation entre l'exposition à l'uranium et le risque de cancer du poumon et le risque de maladies cardiovasculaires dans l'étude TRACY nécessite de continuer la reconstitution rétrospective des doses reçues par les travailleurs. La première analyse de la cohorte F-millers n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité significatif chez les travailleurs des usines de traitement du minerai d'uranium.

Sauf cas particulier (par exemple le risque de cancer du poumon chez les mineurs d'uranium), les études réalisées au niveau national ne présentent pas une taille suffisante pour obtenir des résultats significatifs et pour quantifier, le cas échéant, la relation dose-réponse séparément pour chaque type de cancer. Mais la réalisation d'analyses conjointes de grande ampleur au niveau international peut fournir la taille nécessaire à ce type d'analyse. C'est le cas par exemple du projet INWORKS réalisé chez les travailleurs de l'industrie nucléaire. Cette étude a permis de mettre en évidence un risque radio-induit pour l'ensemble des cancers solides considérés comme un seul groupe, mais également de quantifier la relation dose-risque spécifiquement pour la leucémie, le cancer du poumon, du côlon ou de l'estomac, et de montrer que ces cancers figuraient également parmi les contributeurs majeurs à l'excès de mortalité par cancer observé chez les travailleurs du nucléaire.

Il est aujourd'hui considéré que le cancer du poumon est le seul effet induit par l'exposition au radon et à ses descendants. Néanmoins, bien que beaucoup plus faible, une part de la dose due au radon peut être délivrée à d'autres organes que les poumons, tels que les reins ou la moelle osseuse, voire la peau comme l'indiquent quelques publications. Les études conduites au sein de l'IRSN contribuent à la quantification des risques potentiellement liés au radon, en particulier à travers la conduite de la cohorte française des mineurs d'uranium et le projet PUMA. L'un des objectifs à venir sur cette population sera d'évaluer la sensibilité des autres tissus que le poumon à l'exposition au radon et à ses descendants.

Les contaminations internes, par ingestion, blessure ou inhalation, entraînent une exposition hétérogène des organes et, du fait de la rétention des radionucléides, une irradiation persistante après la fin de l'exposition. Si l'on dispose aujourd'hui de connaissances solidement établies sur les effets des expositions externes aux rayonnements ionisants, les effets de contaminations internes sont beaucoup moins bien caractérisés, principalement du fait de la difficulté à reconstruire et quantifier de manière précise ce type d'exposition. Or, les expositions par contaminations internes sont dans certaines populations de travailleurs la voie d'exposition prépondérante. L'exposition interne contribue aussi pour une part significative à la dose efficace reçue par la population générale du fait de la radioactivité naturelle ou en cas d'accident nucléaire.

À ce jour, le système de radioprotection fait l'hypothèse que, pour une dose donnée délivrée à un organe, le risque est le même, que l'exposition résulte d'une irradiation externe ou d'une contamination interne. Des incertitudes importantes entourent les hypothèses d'analogies retenues dans ce cadre. Afin d'évaluer leur validité, il est nécessaire pour l'IRSN de poursuivre des études épidémiologiques au sein de populations exposées à des émetteurs internes, comme la cohorte des mineurs d'uranium et la cohorte TRACY.

Il est également important de s'interroger sur les limites relatives aux différentes études épidémiologiques conduites à l'IRSN afin de pouvoir les prendre compte et ainsi améliorer les estimations des risques. Ces limites sont principalement de trois ordres.

La première limite concerne la qualité des indicateurs d'exposition et de dose. La prise en compte des incertitudes dans les analyses épidémiologiques aux faibles doses a été identifiée comme une question majeure et récurrente pour la recherche et les pratiques en radioprotection. Les erreurs de mesure sur les expositions aux rayonnements ionisants ainsi que l'incertitude sur les estimations de dose (interne et externe), entrant en jeu dans

les modèles dose-réponse, sont souvent non ou mal prises en compte dans les estimations de risques radio-induits. Cela peut mener à des estimations biaisées des risques, à une déformation des relations dose-réponse et à une sur/sous-estimation de l'incertitude associée aux estimations de risque. Par ailleurs, le choix d'une forme fonctionnelle spécifique pour décrire la relation entre une exposition à faibles doses de rayonnements ionisants, typiquement en dessous de 100 mSv, et une réponse sanitaire spécifique, reste lui-même souvent très incertain et peu flexible pour décrire des sources d'incertitudes multiples et complexes, alors que ce choix peut lui-même avoir une influence non-négligeable sur les estimations de risque. Dans ce contexte, l'objectif des travaux menés à l'IRSN est d'intégrer les incertitudes les plus pertinentes dans l'estimation des modèles dose-réponse afin d'évaluer leur impact sur l'estimation des risques de survenue de pathologies radio-induites et d'affiner les estimations actuelles de risque qui constituent la base du système de radioprotection. Ces travaux nécessitent des compétences en modélisation et en statistique ainsi qu'une collaboration étroite entre dosimétristes, épidémiologistes et statisticiens.

La seconde limite concerne le choix des critères d'inclusion des études, qui peuvent entraîner une sélection des travailleurs. En effet, afin de garantir une meilleure qualité de données et une meilleure traçabilité, des critères d'inclusion sont fixés *a priori* lors de la constitution de chaque étude. Ils portent généralement sur le statut, le fait d'être surveillé pour l'exposition aux rayonnements ionisants ou une durée minimum d'emploi. Ainsi, dans les études actuellement conduites au sein de l'IRSN, seuls les travailleurs statutaires sont inclus. De ce fait, les travailleurs non statutaires, c'est-à-dire ne figurant pas dans les registres des employés des entreprises participantes mais intervenant aux différentes phases du cycle du combustible ne sont pas inclus. C'est le cas, en particulier des travailleurs intervenant dans des activités de maintenance sur les installations du cycle du combustible ou dans les centrales, lors des arrêts de tranche, et dont les expositions peuvent être importantes. Jusqu'à aujourd'hui, une seule étude française a essayé de considérer ces travailleurs des entreprises contractantes du nucléaire. Il s'agit d'une étude conduite par l'INSERM à la fin des années 1990 et publiée en 2009 (Guérin et. Al, 2009). Cette étude portait sur 12 000 travailleurs issus de 11 entreprises prestataires d'EDF. Néanmoins, du fait de la difficulté à identifier correctement les travailleurs et surtout à reconstituer leurs expositions, l'analyse de mortalité ne portait que sur 78 % de la population incluse et l'analyse de la relation dose-risque ne portait que sur 55 % de l'effectif cible. Cette étude avait toutefois confirmé le niveau plus élevé des doses reçues par ces travailleurs prestataires que par les travailleurs statutaires. Aujourd'hui, on estime à environ 30 000 les travailleurs de l'industrie nucléaire exposés chaque année aux

radiations et n'appartenant ni au CEA, ni à AREVA, ni à EDF. En s'appuyant sur l'outil SISERI développé à l'IRSN, qui oblige réglementairement depuis le début des années 2000 chaque employeur à entrer les doses externes de ses travailleurs (depuis 2009 pour les données relatives à la contamination interne), il est désormais possible de suivre les travailleurs des entreprises contractantes, avec une qualité équivalente à celle des travailleurs statutaires des grandes entreprises. L'inclusion de ces travailleurs prestataires dans les études épidémiologiques de l'IRSN est donc envisagée. Toutefois, en l'absence de données rétrospectives sur le long terme, il faudra attendre quelques années pour avoir un recul plus important et pour que ces données puissent devenir informatives pour estimer le risque des travailleurs prestataires.

La troisième limite concerne le fait de ne considérer que la mortalité comme indicateur de santé. L'incidence, c'est-à-dire le diagnostic de nouveaux cas, serait un bien meilleur indicateur. En effet, les cancers n'ayant pas tous la même létalité, beaucoup de cas diagnostiqués ne sont pas pris en compte avec des données de mortalité. Si en France il existe un enregistrement individuel des causes de décès exhaustif au niveau national depuis 1968, ce n'est pas le cas pour les cancers incidents. Seuls 13 registres de cancers départementaux existent, couvrant environ 20 % de la population française. Si cela est suffisant pour estimer le nombre de cas de cancer survenant chaque année en France, cela ne permet pas d'enregistrer exhaustivement les cas de cancer à un niveau individuel. L'IRSN, en collaboration avec AREVA, a testé la faisabilité d'études épidémiologiques d'incidence basées sur l'enregistrement des cas par la médecine du travail d'AREVA sur chacun de ses sites. Néanmoins, ce système ne permettait que de tenir compte des cas incidents survenus pendant la période d'activité des travailleurs, et tout cas survenant après le départ de l'entreprise (démission, retraite...) n'était pas compté. De plus, une étude réalisée sur le site de La Hague par croisement avec le registre des cancers de la Manche a mis en évidence que seuls 50 % des cas survenus pendant la période d'emplois des travailleurs étaient effectivement enregistrés par la médecine du travail. Ces études n'ont donc pas été concluantes et n'ont pas pu être poursuivies. Toutefois, il existe aujourd'hui au niveau national des nouvelles bases de données qui pourraient permettre de réaliser des études d'incidence avec une bonne qualité. En particulier, la base du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) créée en 1999 et gérée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) présente un grand intérêt. L'IRSN a obtenu un décret du Conseil d'Etat pour certaines de ses études épidémiologiques réalisées dans le domaine médical, permettant d'accéder aux données de la base du SNIIRAM et ainsi obtenir des informations de santé complémentaires afin de pouvoir travailler avec des données d'incidence. Si ces premiers croisements sont

informatifs, des demandes d'autorisation seront faites afin d'étendre l'utilisation du SNIIRAM aux études épidémiologiques des travailleurs du cycle électronucléaire.

5 CONCLUSION

Les études épidémiologiques conduites par l'IRSN sur les travailleurs du cycle électronucléaire couvrent l'ensemble des activités et portent sur une large population de plus de 90 000 travailleurs inclus ou en cours d'inclusion, permettant de s'intéresser à plusieurs questions majeures en radioprotection. La qualité du suivi est excellente avec un taux de perdus de vue de l'ordre de seulement 1 % et une connaissance des causes de décès pour plus de 98 % des travailleurs décédés. La qualité et la richesse des cohortes de travailleurs de l'IRSN sont reconnues au niveau international, elles sont le fruit d'étroites collaborations avec les exploitants, en particulier avec la médecine du travail.

En plus d'un objectif scientifique d'amélioration des connaissances pour des expositions chroniques à des doses faibles de rayonnements ionisants, les études épidémiologiques conduites par l'IRSN sur les travailleurs du nucléaire fournissent des éléments en support à l'expertise en radioprotection, en santé au travail et en santé publique, et contribuent à apporter des éléments objectifs au public. Les recherches conduites au sein de l'IRSN fournissent ainsi des résultats directement pertinents à la consolidation des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection, comme par exemple la révision de l'évaluation des risques associés au radon, la quantification des risques associés aux expositions chroniques à faibles doses, l'estimation des effets sanitaires des contaminations internes ou l'évaluation des effets cardio-vasculaires liés à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Les perspectives de recherche en épidémiologie des travailleurs du cycle électronucléaire à l'IRSN comprennent tout d'abord la continuation et l'extension des études en cours. En effet, le taux de décès par cohorte varie de 11 % pour la cohorte CEA-AREVA-EDF du fait d'un âge moyen encore jeune pour les travailleurs de EDF, à 38 % pour les mineurs d'uranium. Ces cohortes sont donc encore jeunes et l'extension de leur suivi permettra d'améliorer la quantification des risques dans les années à venir, et en particulier de mieux caractériser l'impact de l'âge et du délai entre l'exposition et la survenue des pathologies. L'inclusion prochaine des travailleurs de la Direction des Applications Militaires du CEA, pour lesquels les ultimes étapes de validation des données sont en cours en collaboration avec le CEA, permettra de compléter le périmètre des études épidémiologiques de l'IRSN. Le recueil d'informations complémentaires, en particulier une meilleure connaissance des expositions des travailleurs, radiologiques mais aussi chimiques et physiques, ou liées au rythme de travail, permettra de mieux appréhender le contexte de multi-expositions propre à ces populations. De même, le recueil d'informations

concernant les facteurs de risque des pathologies étudiées sur une plus grande échelle comme cela se fait pour l'étude TRACY, permettra également d'affiner les évaluations de risque.

D'autres pistes d'améliorations importantes ont également été identifiées afin d'améliorer les études conduites par l'IRSN. Tout d'abord l'utilisation du système SISERI, grâce à un accès direct à la dosimétrie des travailleurs (externe et interne), permettra l'extension des études à des populations jusque-là peu étudiées comme celle des entreprises contractantes. Les autorisations d'accès aux nouvelles bases nationales rassemblant des données de santé autres que des données de mortalité à un niveau individuel, comme le SNIIRAM, permettra la réalisation d'études d'incidence et donc de s'intéresser au risque de morbidité. Enfin, les travaux méthodologiques mis en place ces dernières années, principalement sur la cohorte des mineurs d'uranium pour prendre en compte les incertitudes et diminuer l'impact des erreurs de mesure, se révèlent très prometteurs, en particulier grâce à l'utilisation de l'approche bayésienne et pourront être étendus aux autres cohortes de travailleurs.

L'intégration des études dans des consortiums de recherche internationaux, grâce aux différentes collaborations nouées ces dernières années, permettra également de mieux appréhender et quantifier les risques liés aux faibles doses de rayonnements ionisants, en assurant un accroissement de la puissance statistique. Cela permettra également d'assurer la comparabilité des résultats obtenus entre les différents pays grâce à l'utilisation de protocoles communs. En effet, la confirmation des résultats par différentes études est une preuve de cohérence et une condition nécessaire à l'acceptation de ces résultats par la communauté scientifique et leur prise en compte afin de renforcer le système de radioprotection international.

Enfin, la réflexion sur l'intégration multidisciplinaire au sein de l'IRSN et au sein des plateformes de recherche européennes, en particulier à travers un renforcement des interactions entre épidémiologie, dosimétrie et radiobiologie/radiotoxicologie représente un grand défi. La faisabilité et pertinence du développement d'études pilotes d'épidémiologie moléculaire ou systémique, nichées au sein de cohortes prospectives reste une des pistes d'attention particulière pour les années à venir.

Pour tout renseignement :

IRSN
Pôle santé- environnement

31, avenue de la Division Leclerc
92262 Fontenay-aux-Roses cedex

Téléphone : +33 (0)1 58 35 88 88

Mail : contact@irsn.fr

N° du rapport : PSE-SANTE/SESANE/2017-001

Tous droits réservés IRSN

Octobre 2017



Siège social

31, avenue de la Division Leclerc

92260 Fontenay-aux-Roses

RCS Nanterre B440 546 018

Téléphone : +33 (0)1 58 35 88 88

Courrier : BP 17 – 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Site internet : www.irsn.fr