

**Samedi 21 mai 2016**  
**JFMN Grenoble**

# Faibles doses de RI et médecine nucléaire

## Actualités épidémiologiques

**International Agency  
Research on Cancer**



**World Health  
Organization**

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

**Publications des Drs Isabelle Thierry-Chef et Auresle Kesminiène (CIRC)**  
**Klervi Levraud et Dominique Laurier (IRSN)**  
présentées par **Gérald BONARDEL (SFMN)**

## Préambule

Isabelle Thierry-Chef (01/12/2015):

«C'est avec plaisir que nous acceptons votre invitation à venir présenter nos travaux sur l'épidémiologie des faibles doses de rayonnements ionisants le 21 mai prochain. Nous travaillerons ensemble avec le Dr Kesminiène pour préparer cette présentation.»

Auresle Kesminiène (21/03/2016):

«Professeur,

Nous sommes au regret de vous faire part de notre incapacité à participer aux prochaines JFMN qui auront lieu du 19 au 22 mai prochain. En effet, de récentes restrictions liées au conseil de direction de notre institut nous oblige (sic) à être présentes toute la semaine du 16 au 21 mai prochain.

Nous vous demandons d'accepter toutes nos excuses pour le désagrément.

Sincèrement,

Ausra et Isabelle.»

# Préambule

Klervi Leuraud (11/05/2016)

« Monsieur,

La date va en effet me poser un problème, je ne serai malheureusement pas disponible le 21 mai, ayant déjà pris des engagements.

Bien cordialement, »

Dominique Laurier (11/05/2016)

« Je ne suis pas non plus dispo à cette date

Désolé

Cordialement »

# Publications scientifiques

Levraud K et al. Lancet Haematol 2015

## **Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study**

*Klervi Levraud, David B Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D Daniels, Michael Gillies, Jacqueline A O'Hagan, Ghassan B Hamra, Richard Haylock, Dominique Laurier, Monika Moissonnier, Mary K Schubauer-Berigan, Isabelle Thierry-Chef, Ausrele Kesminiene*

Richardson B et al. BMJ 2015

---

## **Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)**

David B Richardson,<sup>1</sup> Elisabeth Cardis,<sup>2,3,4</sup> Robert D Daniels,<sup>5</sup> Michael Gillies,<sup>6</sup> Jacqueline A O'Hagan,<sup>6</sup> Ghassan B Hamra,<sup>7</sup> Richard Haylock,<sup>6</sup> Dominique Laurier,<sup>8</sup> Klervi Levraud,<sup>8</sup> Monika Moissonnier,<sup>9</sup> Mary K Schubauer-Berigan,<sup>5</sup> Isabelle Thierry-Chef,<sup>9</sup> Ausrele Kesminiene<sup>9</sup>

## Contexte

- L'élaboration des normes de radioprotection pour le public et les travailleurs est aujourd'hui encore principalement basée sur les résultats du suivi épidémiologique des survivants des bombardement d'Hiroshima et de Nagasaki.
- Ces résultats ont montré un excès de leucémies et de cancers solides associés à l'exposition aux rayonnements ionisants (RI)
- Cependant, le type d'exposition dans la cohorte des survivants, *i.e. une exposition aiguë à fort débit de dose*, n'est pas représentative des expositions reçues par le public ou les travailleurs, *i.e. des expositions chroniques ou répétées à faible débit de dose*
- Il existe encore aujourd'hui un manque de précision dans l'estimation des risques sanitaires radio-induits pour des expositions chroniques à faibles doses et faibles débits de dose

# Contexte

- Dans les années 2000, l'étude internationale 15-pays a assemblé les données sur le suivi de plus de 400 000 « travailleurs du nucléaire » (*Cardis et al., BMJ, 2005*)
  - excès significatif de cancer associé à la dose de RI
  - mais peu de puissance car durée de suivi courte et travailleurs encore jeunes en fin de suivi
- Dès 2010, discussions pour la mise en place d'une nouvelle étude coordonnée par le CIRC avec un nombre restreint de partenaires : France, USA, UK
  - ces trois cohortes contribuaient pour 67 % au nombre de décès par cancer solide et leucémies dans l'étude 15-pays
  - cohortes élargies et suivis étendus récemment
- En France, constitution de la cohorte nationale des travailleurs CEA-AREVA-EDF
  - travail de plus de 20 ans en collaboration avec les 3 opérateurs
  - cohorte de plus de 59 000 travailleurs avec dosimétrie individuelle
  - première analyse conjointe publiée en 2013 (*Metz et al, OEM, 2013*)

# Projet INWORKS

**Objectif de INWORKS** : quantifier les risques radio-induits (cancer et non-cancer) associés à une exposition externe répétée à de faibles doses de rayonnants ionisants

- **Approche** : analyse conjointe de mortalité au sein de 3 cohortes de travailleurs
- **Consortium**
  - Coordination : CIRC
  - Production de données et analyse : IRSN, NIOSH, PHE
  - Expertise : Univ North Carolina, CREAL
- **Protocole établi en 2011**
- **Fonctionnement**
  - Base de données conjointe hébergée au CIRC
  - Contribution à l'analyse de tous les partenaires

# Partenaires INWORKS



Dominique Laurier  
Klervi Leuraud



Richard Haylock  
Jacqueline A O'Hagan  
Michael Gillies



Mary Schubauer-Berigan  
Robert D Daniels

## International Agency for Research on Cancer



Ausrele Kesminiene  
Monika Moissonnier  
Isabelle Thierry-Chef  
Ghassan B Hamra



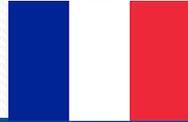
David B. Richardson



Elisabeth Cardis

# Population étudiée

**IRSN**  
INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE



**Cohorte nationale**  
**n=59 003**



Public Health  
England



**UK NRRW**  
**n=147 866**

National Institute for  
Occupational Safety and Health  
**NIOSH**



**US Combinée**  
**n=101 428**

Travailleurs embauchés au moins un an et surveillés pour une exposition externe  
aux rayonnements ionisants (dosimètres)

- CEA civil
- AREVA NC
- EDF

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

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

International Agency  
Research on Cancer



World Health  
Organization

**308 297 travailleurs**

# Méthodologie

## **Protocole standardisé (critères d'inclusion, SES...)**

- **Dosimétrie**

- Caractérisation des incertitudes (types de dosimètres, périodes...)
- Méthodologie de calcul des doses identique dans les 3 cohortes
- Doses équivalentes individuelles  $H_p(10)$
- Doses à l'organe individuelles : côlon, moelle osseuse, sein (femme)...
- Flag des travailleurs exposés aux neutrons
- Flag des travailleurs avec contamination interne

- **Analyses du risque radio-induit associé à la dose**

- Cancers solides, tumeurs hématopoiétiques (leucémies, myélome multiple...), pathologies non cancéreuses (pathologies circulatoires)
- Approche statistique élaborée (différents modèles de régression, analyses de sensibilité...)

## Description de la population d'étude

Caractéristiques	INWORKS
Nombre de travailleurs	308 297
Durée moyenne d'emploi (ans)	15
Age moyen en fin de suivie (ans)	58
Durée moyenne de suivi (ans)	27
Nombre total de personnes-années (million)	8,2
Nombre de décès	66 632
par cancer solide	17 957
par leucémie sauf LLC	531
par pathologie circulatoire	27 848

# Dosimétrie

Dosimétrie	
Dose Hp(10) individuelle (mSv)	
Cumulée moyenne	25,2
Cumulée médiane	3,4
Annuelle moyenne	1,7

	< 50 mSv	< 100 mSv	< 200 mSv	< 300 mSv
%	88	94%	98%	99%

Dose collective = 7 367 h.Sv

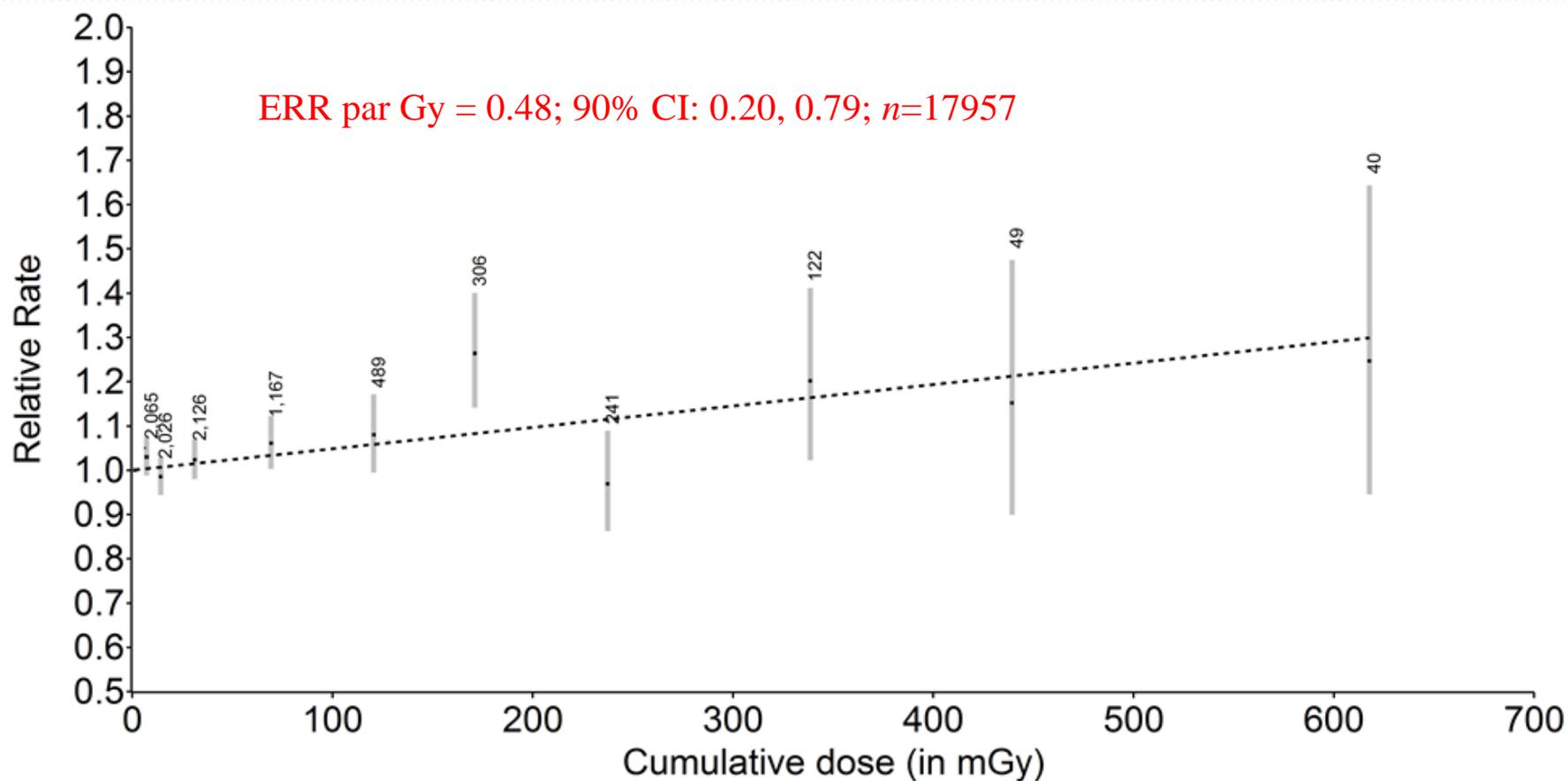
Référentiel: Dose au colon pour cancers solides et dose à la moelle pour leucémies

## Comparaison avec l'étude 15-pays

Caractéristiques	15-country study	INWORKS
Nombre de travailleurs (pour relation dose-risque)	± 295 000	308 297
Durée moyenne d'emploi (ans)	11	15
Age moyen en fin de suivie (ans)	46	58
Durée moyenne de suivi (ans)	13	27
Nombre total de personnes-années (million)	5,2	8,2
Dose cumulée moyenne corps entier (mSv)	19	25
Nombre de décès	24158	66632
par cancer solide	4770	17957
par leucémie sauf LLC	196	531
par pathologie circulatoire	8412	27848

**Données plus homogènes**  
**Meilleure puissance statistique**  
**Durée de suivi plus longue**

# Résultats INWORKS: Tous cancers autres que leucémie

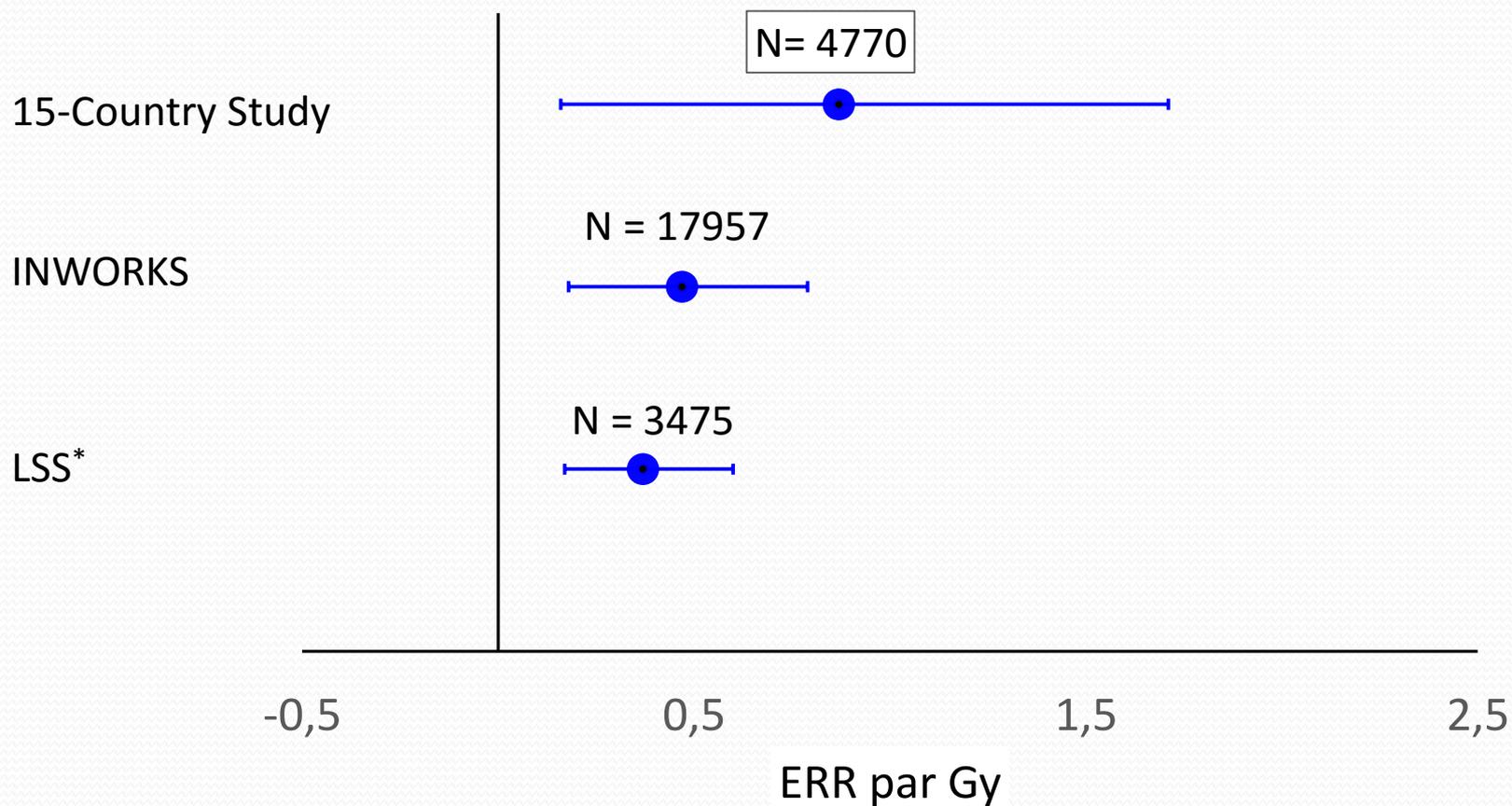


# Résultats INWORKS:

## Tous cancers autres que leucémie

Dose (mGy)	ERR par Gy	90% CI
Dose cumulée	0.48	0.20, 0.79
< 200	1.04	0.55, 1.56
< 150	0.69	0.10, 1.30
< 100	0.81	0.01, 1.64

# Résultats INWORKS: Tous cancers autres que leucémie Comparaison avec autres études



\*Men exposed at ages between 20-60 years

# Résultats INWORKS: Tous cancers autres que leucémie Conclusion

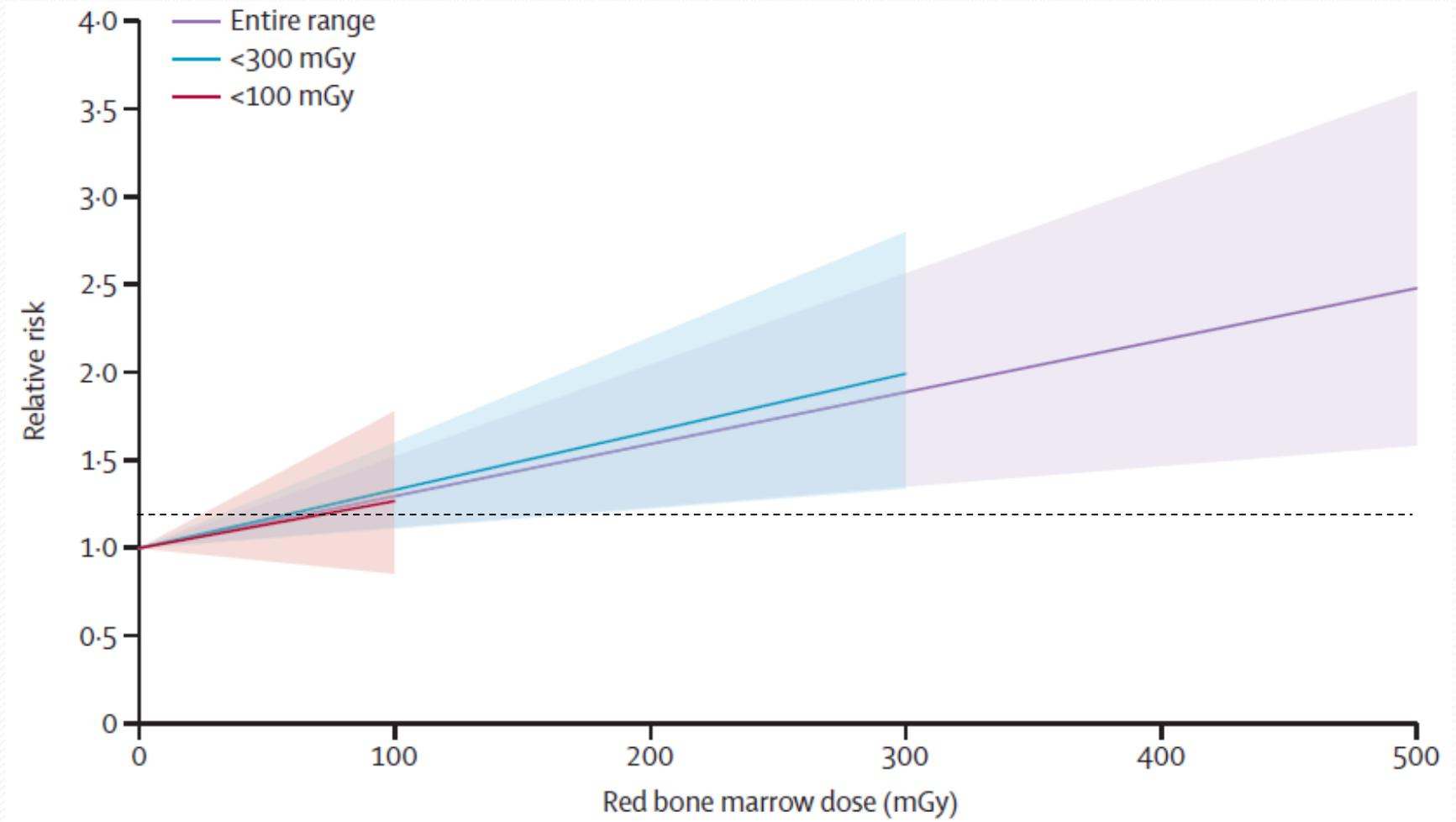
- Relation linéaire entre cancers solides et dose cumulée au colon
- Relation stable (petites variations dans les analyses de sensibilité)
- Relation dose-risque comparable à la LSS
- Résultats ne vont pas dans le sens d'une diminution ou l'absence d'effet aux faibles et très faibles doses

## Résultats INWORKS: Leucémies hors LLC

Cause de décès	Nbre de décès	ERR par Gy	90% CI
Leucémies hors LLC	531	2.96	1.17, 5.21
LMC	100	10.45	4.48, 19.65
LMA	254	1.29	-0.82, 4.28
LLA	30	5.80	NE, 31.57
LLC	138	-1.06	NE, 1.81
Myélome multiple	293	0.84	-0.96, 3.33
Lymphome non Hodgkinien	710	0.47	-0.76, 2.03
Lymphome Hodgkin	104	2.94	NE, 11.49

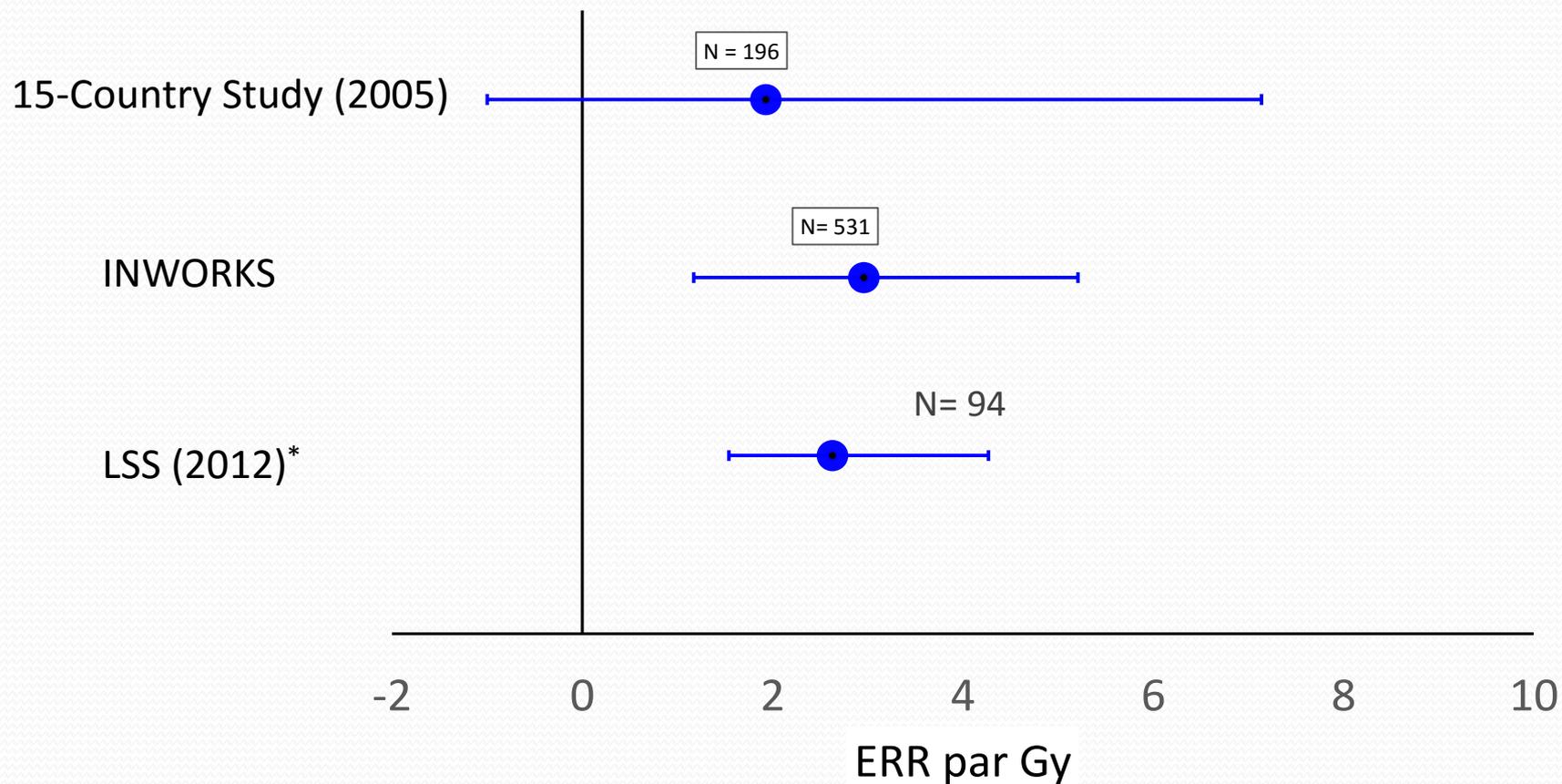
Cumulative dose to RBM, lagged 2 years for leukaemia and 10 years for lymphoma and multiple myeloma.

# Résultats INWORKS: Leucémies hors LLC



# Résultats INWORKS: Leucémies hors LLC

## Comparaison avec autres études



\*Men exposed at ages between 20-60 years

# Résultats INWORKS: Leucémies hors LLC Conclusion

- Leucémies hors LLC:
  - Relation linéaire entre leucémies et dose cumulée à la moelle
  - Relation stable (petites variations dans les analyses de sensibilité)
  - Relation dose-risque comparable à la LSS
  - Prise en compte des sous-types
    - Effets majorés pour les LMC
    - Pas de relation pour les LLC
- Lymphomes et myélomes:
  - Relation positive mais statistiquement non significative pour les lymphomes (Hodgkin et LNH) et myélomes multiples.

# Limites et forces de INWORKS

- **Limites**
  - Mortalité
  - Pas d'information sur les autres sources d'exposition aux RI
  - Pas d'information sur les autres facteurs de risque
- **Etude présentant la meilleure capacité à quantifier la forme de la relation dose-risque aux faibles doses chroniques jamais réalisée**
  - Qualité des données
  - Puissance statistique
  - Protocole standardisé homogène sur les 3 pays
  - Publication dans le plus grandes revues
- **Quantification des risques**
  - Analyses statistiques réalisées par plusieurs partenaires
  - Différentes approches de modélisation
  - Analyses de sensibilité multiples
  - Prise en compte des facteurs modifiant la relation dose-risque
- **N'aurait pas été possible sans un travail de constitution des cohortes depuis plus de 25 ans, et la collaboration des exploitants nucléaires**

# CONCLUSION

Richardson B et al. BMJ 2015

## **Discussion**

### Principal findings

INWORKS thus provides supportive evidence for a positive association between radiation dose and all cancer other than leukaemia, even if less precise when analyses are restricted to data for the 0-100 mGy dose range.

Levraud K et al. Lancet Haematol 2015

**Interpretation** This study provides strong evidence of positive associations between protracted low-dose radiation exposure and leukaemia.