

NOTE D'INFORMATION

30/08/2024

Publication de nouveaux résultats de l'étude épidémiologique INWORKS sur le risque de leucémie, lymphome et myélome multiple chez les travailleurs de l'industrie nucléaire

Qu'est-ce que l'étude INWORKS ?

INWORKS est une étude épidémiologique de grande envergure visant à quantifier les risques sanitaires potentiellement associés à une exposition répétée à de faibles doses de rayonnements ionisants. Sa création a été initiée à la fin des années 2000 et les premiers résultats ont été publiés en 2015.

INWORKS s'intéresse aux effets des expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants sur la santé des travailleurs de l'industrie nucléaire. Cette étude épidémiologique regroupe des cohortes de travailleurs français, américains et britanniques employés dans l'industrie nucléaire (préparation du combustible, recherche, production d'électricité, retraitement des combustibles irradiés) et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants par le port de dosimètres individuels. La population étudiée dans INWORKS inclut près de 310 000 travailleurs, hommes et femmes employés à partir du milieu des années 1940.

La force de INWORKS résulte du protocole d'étude mis en place ; ce dernier repose sur la standardisation des critères d'inclusion pour les trois cohortes, la durée du suivi (près de 35 ans en moyenne), la vérification de l'homogénéité et de la qualité des données et la vérification de la stabilité des résultats par la réalisation d'analyses de sensibilité (Hamra et al., *Int J Epidemiol* 2015). La méthode de reconstitution de l'historique dosimétrique individuel a fait l'objet d'une publication spécifique (Thierry-Chef et al., *Radiat Res* 2015).

Qui a réalisé l'étude INWORKS ?

L'étude INWORKS est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, www.iarc.fr) et le Pr David B. Richardson de l'Université de Californie-Irvine (UCI, <https://uci.edu/>). Les cohortes française, américaine et britannique ont été constituées respectivement par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN, www.irsn.fr), le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, www.cdc.gov/niosh/) et la UK Health Security Agency (UKHSA, <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-health-security-agency>). Le Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal, <https://www.isglobal.org/en/>) participe également au consortium. Les analyses ont été réalisées par l'ensemble des partenaires.

Quel est l'objectif de l'étude INWORKS ?

INWORKS a pour objectif de vérifier la validité des hypothèses sous-jacentes au système actuel de radioprotection des travailleurs qui repose notamment sur une extrapolation des connaissances des risques radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. En effet, des questions persistent sur la validité d'utiliser l'information tirée d'études de populations exposées à des doses aiguës de rayonnements ionisants (délivrées en une seule fois avec un fort débit dose), comme l'ont été les survivants des bombardements, pour assurer la protection de populations exposées de façon répétée à de faibles doses et faibles débits de dose d'exposition externe comme le sont certains travailleurs du nucléaire.

Quelle est la contribution de l'IRSN à l'étude INWORKS ?

L'IRSN contribue activement à l'étude INWORKS depuis sa création. L'IRSN participe aux analyses de INWORKS et coordonne la cohorte française qui est incluse dans INWORKS.

La cohorte française incluse dans l'étude INWORKS regroupe plus de 59 000 travailleurs du CEA, d'EDF et d'Orano. Les résultats des dernières analyses sur la cohorte française ont été publiés en 2022 (Laurent et al., *Cancers* 2023). L'obtention de ces résultats n'aurait pas été possible sans un travail de constitution des cohortes réalisé depuis plus de 35 ans et la collaboration des exploitants nucléaires. Plus de détails peuvent être trouvés sur www.irsn.fr/seltine.

Que montrent les nouveaux résultats de l'étude INWORKS ?

Les résultats de l'étude INWORKS publiés le 30 août 2024 sur le site web de la revue *The Lancet Haematology* présentent une mise à jour de l'analyse des associations entre la dose de rayonnements et la mortalité due aux hémopathies malignes dans INWORKS, avec un suivi des travailleurs prolongé de 10 années (Leuraud et al., *Lancet Haematol* 2023). La mise à jour de l'analyse du risque de décès par cancer solide a fait l'objet d'une publication en 2023 (Richardson et al., *British Med J* 2023). Par rapport aux analyses antérieures, cette prolongation de la durée de suivi a permis de renforcer la capacité de l'étude à détecter des risques à des niveaux de doses faibles.

Les 309 932 travailleurs inclus dans l'étude INWORKS ont fait l'objet d'un suivi épidémiologique en moyenne pendant 35 ans sur la période 1944-2016. A la fin du suivi, ils sont âgés de 66 ans en moyenne. La dose moyenne reçue par les travailleurs est de 16 milligray (mGy)¹ cumulés sur la durée de l'activité professionnelle. Au total, 103 553 décès ont été enregistrés dans la cohorte, dont 771 par leucémie non lymphoïde chronique, 1146 par lymphome non Hodgkinien, 122 par lymphome de Hodgkin et 527 par myélome multiple.

Les résultats montrent que le risque de leucémie non lymphoïde chronique augmente proportionnellement à la dose reçue, d'environ 26,8 % (intervalle de confiance à 90 % : 11,3 à 45,5 %) pour une augmentation de la dose cumulée absorbée à la moelle osseuse de 100 mGy. Ces résultats confortent ceux déjà obtenus en 2015 (29,6 % ; intervalle de confiance à 90 % : 11,7 à 52,1 %) (Leuraud et al., *Lancet Haematol* 2015), avec un gain de précision dans l'estimation du risque, comme en témoigne l'amplitude réduite de l'intervalle de confiance.

Cette augmentation du risque de leucémie non lymphoïde chronique proportionnellement à la dose reçue reste significative lorsque l'on restreint l'analyse à des doses cumulées inférieures à 300 mGy, mais ne l'est plus lorsque l'analyse est restreinte à des doses entre 0 et 200 mGy.

Comme lors de la précédente étude publiée en 2015 (Leuraud et al., *Lancet Haematol* 2015), les analyses ne mettent pas en évidence d'associations significatives pour les lymphomes non Hodgkiniens

¹ Le milliGray (mGy) est l'unité de la dose absorbée qui représente l'énergie déposée par les rayonnements ionisants par unité de masse, ici à la moelle osseuse.

ou Hodgkiniens. En revanche, une relation dose-réponse est observée pour les myélomes multiples avec une augmentation de 16,2 % (intervalle de confiance à 90 % : 0,6 à 36,4 %) pour une augmentation de la dose cumulée à la moelle osseuse de 100 mGy.

Quels sont les enseignements d'INWORKS ?

Intérêt des collaborations de recherche internationales

L'étude INWORKS est fondée sur la fusion de trois cohortes préexistantes. Cette collaboration internationale a permis de vérifier et consolider les résultats suggérés antérieurement par chacune de ces trois études. La combinaison des données de ces trois cohortes dans une même étude permet d'obtenir la puissance d'analyse nécessaire pour détecter des risques à des niveaux de doses faibles (pour détecter une augmentation faible de la fréquence des cancers, une taille de population très importante est indispensable). Cette base de données conjointe permet également d'analyser les hétérogénéités entre cohortes.

Effets des rayonnements aux faibles débits de dose

Le système actuel de radioprotection repose notamment sur une extrapolation des connaissances des risques radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont été exposées à des doses aiguës de rayonnements ionisants (délivrées en une seule fois avec un fort débit dose).

L'étude INWORKS fournit une estimation de la relation dose-risque de leucémie pour des expositions cumulées dans le temps, avec des résultats cohérents avec ceux dérivés des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki. Ces résultats procurent donc un complément très important pour la consolidation des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection. En particulier, ils soutiennent la justification d'une protection radiologique des populations exposées aux faibles doses de rayonnements ionisants (travailleurs de l'industrie nucléaire, personnels médicaux, exposition médicale diagnostique...).

Quantification de l'impact des rayonnements aux faibles doses et débits de dose

A partir de la relation dose-risque estimée dans INWORKS, on peut estimer par calcul la part du risque de décès par leucémies (non lymphoïdes chroniques) attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants.

D'après ce calcul, parmi 10 000 travailleurs ayant les caractéristiques moyennes des travailleurs de INWORKS (en termes de période d'activité, de dose cumulée, de sexe, d'âge et de durée de suivi), 3341 décès sont attendus dont 25 par leucémie non lymphoïde chronique, et parmi ces 25 décès, 1,3 serait attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Référence de la publication

Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK, Richardson DB. Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS): updated findings from an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2024 (<https://www.thelancet.com/journals/lanhae/home>)

Pour plus d'information

Sites webs

IRSN. INWORKS. <https://www.irsn.fr/recherche/letude-inworks>

IARC. INWORKS. <https://www.iarc.who.int/>

IRSN. La radioprotection des travailleurs. Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France : bilan 2022. Pôle Santé Environnement. Rapport IRSN n°2023-00387. Fontenay-aux-Roses, 2023. [Bilan 2022 des expositions professionnelles aux rayonnements ionisants en France : une exposition qui augmente mais reste inférieure à la période pré-Covid | IRSN](#)

[Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants \(LEPID\)](#)

Cohorte française des travailleurs du nucléaire SELTINE

Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated Mortality Analysis of SELTINE, the French Cohort of Nuclear Workers, 1968–2014. **Cancers** 2023; 15:79.

<https://doi.org/10.3390/cancers15010079>

Autres publications issues de INWORKS

Hamra GB, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan J, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. The International Nuclear Workers Study (INWORKS). **Int J Epidemiol.** 2015 Jul 6. pii: dyv122. doi: 10.1093/ije/dyv122.

<http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2015/07/06/ije.dyv122>

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; 140:1260-1269.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30544>

Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). **Radiat Res.** 2017; 188(3):276-90.

<https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-188/issue-3/RR14608.1/Mortality-from-Circulatory-Diseases-and-other-Non-Cancer-Outcomes-among/10.1667/RR14608.1.short>

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GA, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. **Lancet Haematol.** 2015 July; 2: e276-e281. [Lancet \(thelancet.com\)](#)

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Laurier D. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. **Radiat Environ Biophys.** 2021; 60:23-39.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00411-020-00890-7>

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Risk of cancer from exposure to ionizing radiation: a retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). **British Med J** 2015. <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h5359>

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.** 2018; 29(1):31-40. https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2018/01000/Site_specific_Solid_Cancer_Mortality_After.5.aspx

Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Low dose exposure to ionizing radiation and cancer: Updated findings from the International Nuclear Workers Study (INWORKS). **British Med J.** 2023; 382:e074520. <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-074520> Richardson DB, Laurier D, Leuraud K, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Site-specific cancer mortality after low level exposure to ionizing radiation: Findings from an update of the International Nuclear Workers Study (INWORKS). **Am J Epidemiol.** 2024. doi:10.1093/aje/kwae256.

Thierry-Chef I, Richardson DB, Daniels RD, M. Gillies M, Hamra GA, Haylock R, Kesminiene A, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, O'Hagan JA, Schubauer-Berigan MK, E. Cardis, on Behalf of the INWORKS Consortium. Dose estimation for a study of nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States of America: methods for the International Nuclear Workers Study (INWORKS). **Radiat Res.** 2015; 183(6):632-42. <http://www.rrjournal.org/doi/abs/10.1667/RR14006.1>