

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

*Faire avancer la sûreté nucléaire*

# Expositions chroniques aux rayonnements ionisants et leucémies chez l'adulte.

## Bilan des études épidémiologiques

Séminaire « Risques de leucémies et exposition aux rayonnements ionisants »  
Autorité de Sûreté Nucléaire, Montrouge.

**PRP-HOM/SRBE/LEPID**  
**09 Juin 2015**  
**LEURAUD Klervi**  
**© IRSN**

## ➤ Risque radio-induit de leucémie : base des connaissances

- Les études épidémiologique sur les survivants des bombardement d'Hiroshima et de Nagasaki ont montré que le risque de leucémie (non lymphoïde chronique) augmente avec la dose de rayonnements ionisants (RI)
  - Excès de risque significatif
  - Quantification du risque
  - Modélisation de la relation dose-réponse
- 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*

➤ Quelles études apportent des informations sur le risque de leucémie induit par des expositions chroniques à de faibles doses de RI délivrées à de faibles débits de dose ?

## Travailleurs de l'industrie nucléaire

- Exposition professionnelle
  - Exposition externe (photons)
  - Exposition externe et contamination interne (Pu) : Mayak
  - Radon, uranium et  $\gamma$  : mineurs d'uranium

## Population riveraine de la rivière Tetcha

- Exposition environnementale à une pollution industrielle

## Exposition environnementale naturelle

- Zones de radioactivité naturelle élevée (HBRA)

## ➤ Les travailleurs du nucléaire

- Personnes pouvant être exposées aux RI dans le cadre de leur activité professionnelle dans l'industrie nucléaire ou dans la recherche
  - production d'énergie nucléaire
  - applications militaires
  - enrichissement et conversion du combustible nucléaire
  - centres de recherche
- Populations bien définies, avec un suivi parfois depuis le milieu des années 40
- Surveillance dosimétrique **individuelle** systématique des travailleurs affectés à des travaux sous rayonnements dès les années 50
  - *Dosimétrie externe individuelle ( $X$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ , neutrons)*
    - Corps entier ou peau ou doigts...
    - Dosimétrie opérationnelle/dosimétrie passive
  - *Éventuellement dosimétrie interne ou d'ambiance*
    - Examens anthroporadiométriques
    - Analyses radiotoxicologiques



Boîtier PS1 avec une plage nue et 6 filtres

## ➤ Etude Internationale Travailleurs 15-pays

### Objectif

- Estimations directes du risque de cancer après une exposition chronique à de faibles doses de RI

### Approche

- Etude internationale conjointe coordonnée par le CIRC (Lyon)
  - Australie, Belgique, Canada, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Japon, Slovaquie, Suède, Suisse, Royaume-Uni, Etats-Unis, Lituanie, Corée du sud
- Cohorte rétrospective
- Suivi de mortalité
- Protocole commun
- Etude des erreurs de mesure autour de la dosimétrie

### Travailleurs inclus

- Employés au moins un an
- Surveillés de façon individuelle
- Exposition principale : exposition externe X et  $\gamma$

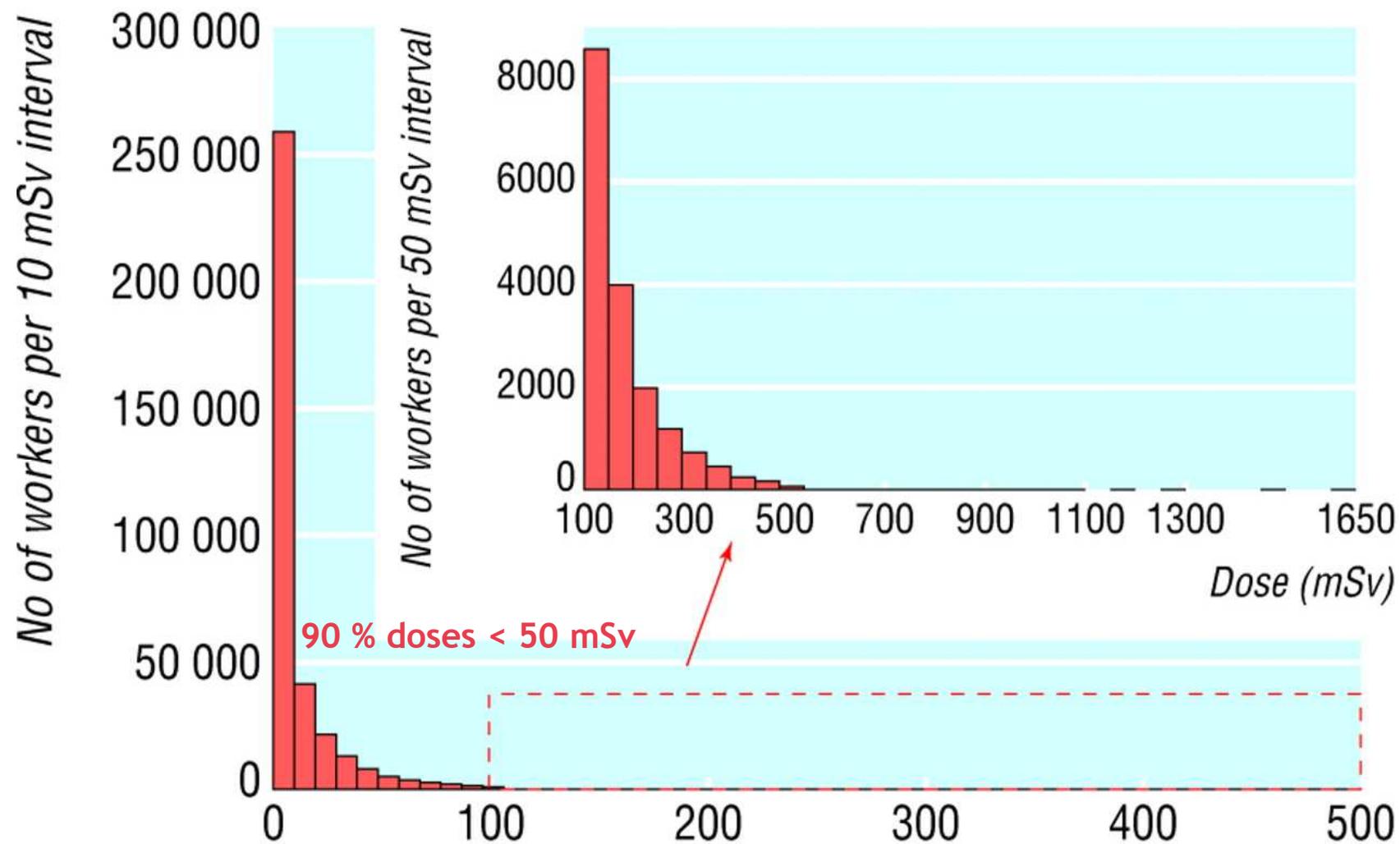
- Cardis et coll, Radiat Res, 167, 396-416, 2007
- Vrijheid et coll, Radiat Res, 170, 661-665, 2008

## ➔ Etude Travailleurs 15-pays : Caractéristiques

	Main study population	Person years	Number of deaths		Average individual cumulative dose (mSv)	Collective cumulative dose (Sv)
			All causes	All cancer		
Australia	877	12,110	56	20	6.1	5.4
Belgium	5,037	77,246	322	90	26.6	134.2
Canada	38,736	473,880	1,204	417	19.5	754.3
Finland	6,782	90,517	317	34	7.9	53.2
France CEA-COGEMA	14,796	224,370	645	229	3.8	55.6
France EDF	21,510	241,391	371	119	15.8	340.2
Hungary	3,322	40,557	104	40	5.1	17.0
Japan	83,740	385,521	1,091	432	18.2	1526.7
Korea (south)	7,892	36,227	58	21	15.5	122.3
Lithuania	4,429	38,458	102	25	40.7	180.2
Slovak Republic	1,590	15,997	35	10	18.8	29.9
Spain	3,633	46,358	68	25	25.5	92.7
Sweden	16,347	220,501	669	194	17.9	291.8
Switzerland	1,785	22,051	66	24	62.3	111.2
UK	87,322	1,370,101	7,983	2,273	20.7	1810.1
US Hanford	29,332	678,833	5,564	1,331	23.7	695.4
US NPP	49,346	576,682	983	340	27.1	1336.0
US INEEL	25,570	505,236	3,491	924	10.0	254.6
US ORNL	5,345	136,673	1,029	246	15.2	81.1
<b>TOTAL</b>	<b>407,391</b>	<b>5,192,710</b>	<b>24,158</b>	<b>6,794</b>	<b>19.4</b>	<b>7891.9</b>

Cardis E et al. BMJ 2005; 331:77-83

## ➔ Etude Travailleurs 15-pays - Dose externe cumulée



Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al. BMJ 2005;331:77-83

## ➔ Etude Travailleurs 15-pays - Résultats

Excès de risque relatif par Sievert (ERR/Sv) pour la mortalité par leucémie

Cause de décès	N	ERR/Sv	90%-CI	RR à 100 mSv
Leucémie sauf lymphoïde chronique	196	1.93	<0 ; 7.14	1.19
Leucémie myéloïde chronique	45	10.1	-0.86 ; 40.2	2.01
Leucémie myéloïde aiguë	81	<0	-	0.59* (0.24 ; 1.17)
Leucémie lymphoïde aiguë	19	<0	-	0.19* (0.18 ; 1.99)
Leucémie lymphoïde chronique	47	<0	-	0.90* (0.50 ; 1.37)

Modèle linéaire en ERR sur la dose cumulée à la moelle osseuse avec un délai de latence de 2 ans

\* modèle loglinéaire

■ Malgré un nombre élevé de travailleurs, cette étude présente des limites

- Durée moyenne de suivi très courte (13 ans)
- Travailleurs encore très jeunes en fin de suivi (46 ans)

## ➔ 3ième analyse du NRRW, UK

- Cohorte de 174 541 travailleurs surveillés pour une exposition externe
  - *production d'énergie nucléaire, applications militaires, centres de recherche et des travailleurs du secteur médical*
- Étude de mortalité et d'incidence des cancers, 1946-2001
- Durée moyenne de suivi : 24 ans
- Age moyen en fin de suivi : 54 ans
- 3.9 million de personnes-années
- Dose moyenne annuelle : 24,9 mSv
  - *68 % des doses inférieures à 10 mSv*

▪ Muirhead et coll, BJC, 100, 206-212, 2009

## ➔ 3ième analyse du NRRW, UK

Excès de risque relatif par Sievert (ERR/Sv) pour la mortalité par leucémie

Cause de décès	Mortalité			Incidence		
	Décès	ERR/Sv	(90%IC)	Cas	ERR/Sv	(90%IC)
Leucémie non lymphoïde chronique	198	1.71	(0.06, 4.29)	234	1.78	(0.17, 4.36)
Leucémie myéloïde chronique	44	3.27	(0.44, 9.28)	59	4.08	(0.88, 11.24)
Leucémie myéloïde aiguë	102	1.22	(-1.23, 5.69)	109	0.62	(-1.45, 4.83)
Leucémie lymphoïde aiguë	15	7.79	(<-1.92, 89.52)	19	8.80	(<-1.92, 61.8)
Leucémie lymphoïde chronique	69	<-1.92	(<-1.92, 1.23)	128	-0.12	(-1.42, 2.71)

Modèle linéaire en ERR sur la dose cumulée à la moelle osseuse avec un délai de latence de 2 ans

## ➔ Travailleurs américains

- Cohorte de 119 195 travailleurs surveillés pour une exposition externe
  - *Hanford, Idaho National Laboratory, Oak Ridge National Laboratory, Portsmouth Naval Shipyard, Savannah river site*
- Étude de mortalité , 1943-2005
- Durée moyenne de suivi : 34 ans
- Age moyen en fin de suivi : 65 ans
- 4.0 million de personnes-années
- Dose moyenne annuelle : 20,2 mSv (médiane : 1.8 mSv)
  - *≈ 72 % des doses inférieures à 10 mSv*

▪ Schubauer-Berigan et coll, Radiat Res, 183, 2015

## ➔ Travailleurs américains

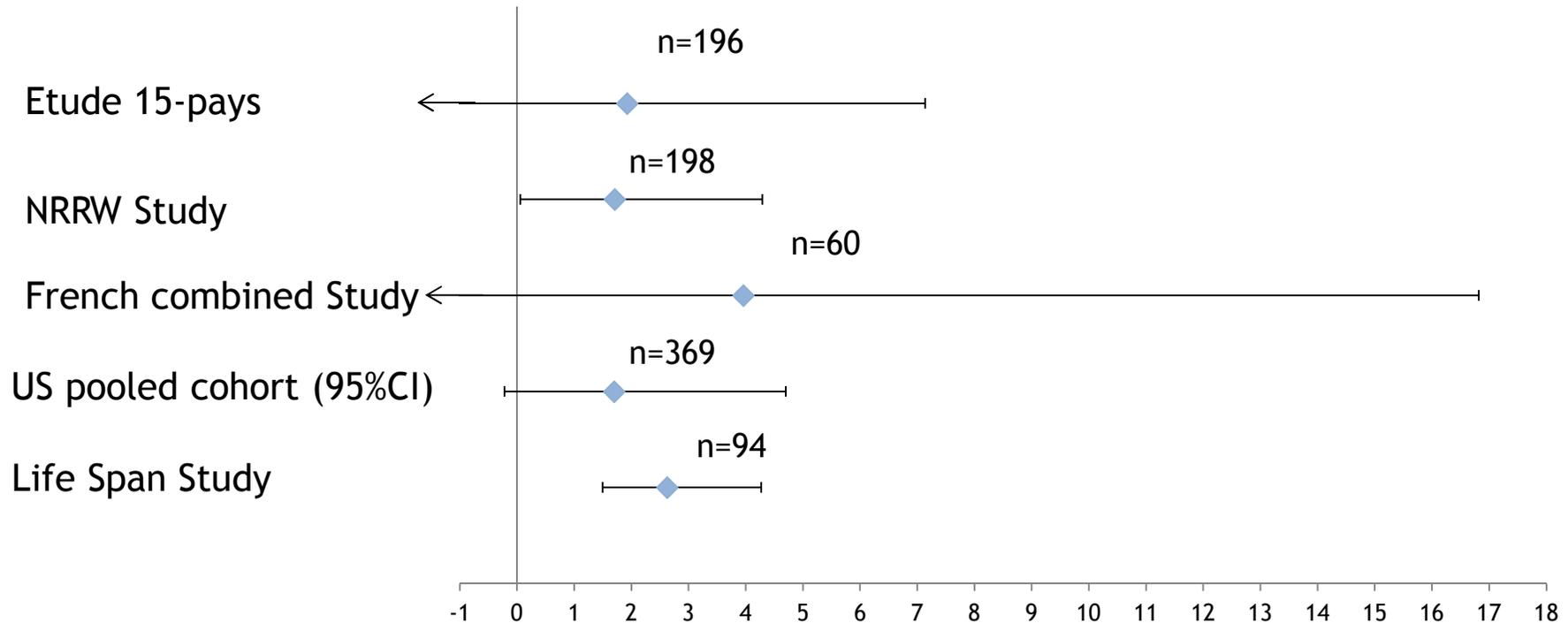
Excès de risque relatif par Sievert (ERR/Sv) pour la mortalité par leucémie

Cause de décès	Mortalité		
	Décès	ERR % per 10 mSv	(95%IC)
Leucémie sauf lymphoïde chronique	369	1.7	(-0.22, 4.7)
Leucémie lymphoïde chronique	128	-0.30	(-2.0, 3.6)

Modèle linéaire en ERR sur la dose cumulée totale avec un délai de latence de 7 ans  
Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques et de 20 ans pour les leucémies lymphoïdes chroniques

## ➔ Comparaison des résultats des différentes études

### Leucémie non lymphoïde chronique



Reported results were calculated at IRSN using the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors data restricted to men exposed between 20 and 60 years of age using an ERR stratified for attained age, calendar period and city. Simple linear models were used to derive ERRs per Sv for leukaemia.

## ➤ Etude INWORKS



**Cohorte nationale**

n = 59 003



**UK NRRW**

n = 147 866



**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 Shiyard
- Savannah River Site



International Agency for Research on Cancer  
Centre International de Recherche sur le Cancer

**308 297 travailleurs**

## ➔ Les travailleurs de l'usine d'armement de Mayak, Russie

### ■ Cohorte de 21 557 travailleurs, suivi de 1948 à 1997

- Exposition externe : dose cumulée moyenne 0.81 Gy
- Contamination interne par du plutonium (émetteur  $\alpha$ ) : mesures partielles à partir des années 70

### ■ ERR significatif pour les leucémies non lymphoïdes chroniques (n=66)

- ERR/Gy=0.99 (90%IC: 0.45, 2.12)
- Modèle linéaire
- Diminution du risque avec le délai depuis l'exposition
- Pas d'effet de la contamination par le Pu sur la mortalité par leucémie

### ■ Limite de la reconstitution de la dose due au Pu

## ➔ Les mineurs d'uranium

- Expositions reçues par les mineurs
  - Radon (gaz) et ses descendants à vie courte
  - Poussières d'uranium et descendants à vie longue
  - Rayonnements externes  $\gamma$
- Une étude d'incidence cas-cohorte rétrospective chez des mineurs d'uranium Tchèques
  - 23 043 mineurs
  - risque de leucémies et risque de leucémie lymphoïde chronique associés à l'exposition cumulée au radon (84 cas de leucémies, 53 LLC)
  - Řeřicha et coll, Environ Health Perspect 2006
- Une étude de cohorte (mortalité) chez les mineurs d'uranium Tchèques
  - 9 973 mineurs, 30 décès par leucémies, SMR=1.5 (95%IC: 1.2-2.0))
  - le risque de leucémies n'est pas associé à l'exposition cumulée au radon
  - mais il est associé à la dose équivalente à la moelle osseuse majoritairement attribuable aux descendants à vie longues de l'uranium (ERR/Sv=2.5 ; 95%IC: 0.3-9.3)
  - [Tomasek, Medical radiology and radiation safety, 2006]

## ➔ Les mineurs d'uranium

- Une étude cas-témoins sur des données d'incidence parmi les mineurs d'uranium Allemands
  - 377 cas de leucémies et 980 témoins
  - Pas d'association avec la dose équivalente à la moelle (Rn et descendants, LLR,  $\gamma$ )
  - Risque de leucémies plus élevé chez les employés avec une durée d'emploi très élevée
  - Pas d'association avec les descendants à vie courte du radon
  - Möhner, Am J Ind Med, 2006
- Une étude de cohorte de mineurs, de concasseurs et de travailleurs de transformation de l'uranium au Canada
  - Mortalité (17 660 individus) et incidence (16 770 individus)
  - 34 décès par leucémies, 53 cas incidents
  - Pas d'association significative entre risque de leucémie et radon
  - Augmentation non significative du risque pour les leucémies lymphoïdes chroniques avec exposition aux rayonnements  $\gamma$
  - Zablotska et coll, Environ Res, 2014

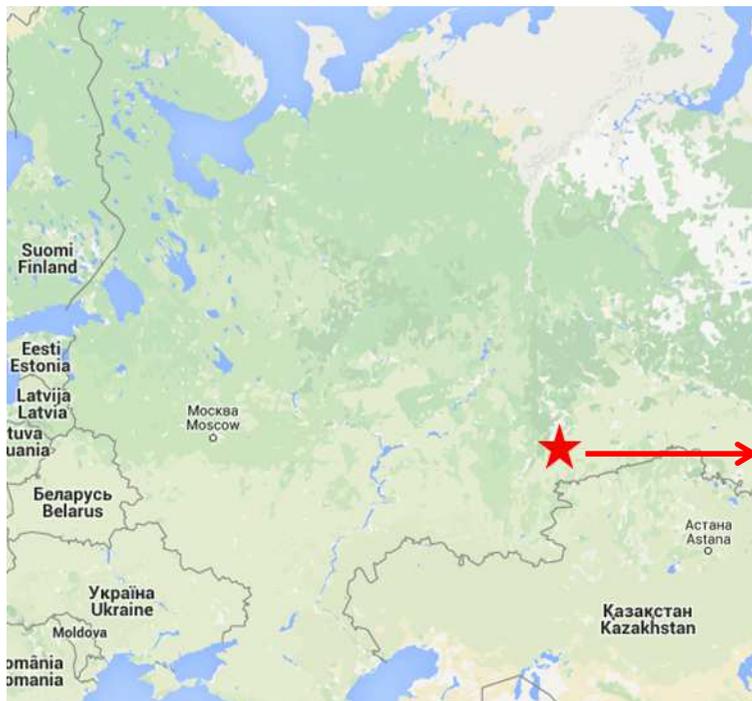
## ➤ Les mineurs d'uranium

- Des résultats divergents selon les études
- Néanmoins, chez les mineurs d'uranium
  - Un risque élevé de leucémies a été observé chez les mineurs ayant une durée d'emploi élevée
  - L'association avec l'exposition cumulée au radon n'est pas confirmée
  - Il est important de distinguer les différents composants de l'exposition : radon,  $\gamma$ , LLR
  - Il est également important de prendre en compte les incertitudes attachées aux estimations de l'exposition et/ou de la dose

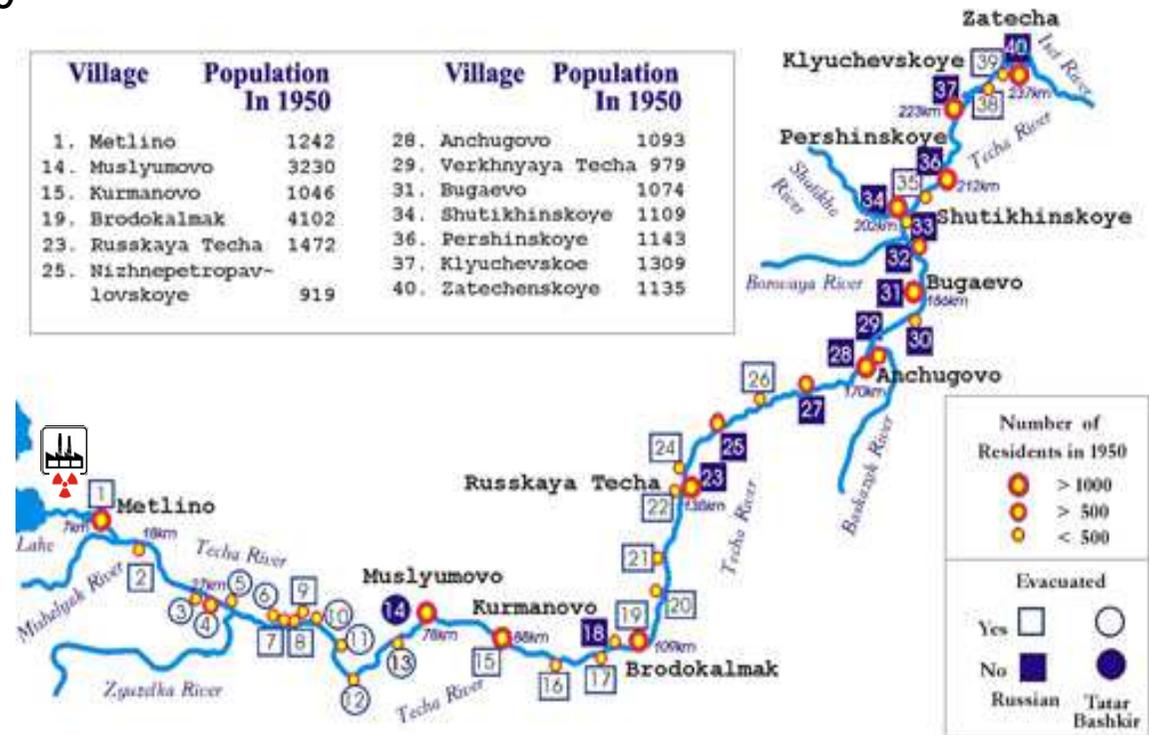
## ➤ Cohorte de la Rivière Techa

■ Rivière du sud de l'Oural contaminée entre 1949-1956 par les déchets radioactifs de l'usine de Mayak (fabrication de Pu à usage militaire)

- 76 million de m<sup>3</sup> de liquides déversés (95 % en 1950-1951), activité 10<sup>17</sup> Bq
- 240 km, 41 villages, 28 000 résidents en 1950
- Césium 137, Strontium 90



Village	Population In 1950	Village	Population In 1950
1. Metlino	1242	28. Anchugovo	1093
14. Muslyumovo	3230	29. Verkhnyaya Techa	979
15. Kurmanovo	1046	31. Bugaev	1074
19. Brodokalmak	4102	34. Shutikhinskoye	1109
23. Russkaya Techa	1472	36. Pershinskoye	1143
25. Nizhnepetropavlovskoye	919	37. Klyuchevskoe	1309
		40. Zatechenskoye	1135



## ➔ Cohorte de la Rivière Techa

- Mise en place d'une cohorte dans les années 60 (mortalité + incidence)
  - ≈30 000 personnes nées avant le 01/01/1950 et ayant résidé dans l'un des villages entre 1950 et 1960 (26 500 présentes en 1950-1952)
  - 42 % hommes, tous âges
    - 40 % moins de 20 ans à l'entrée de l'étude
- Reconstitution de la dosimétrie : Techa River Dosimetry System 2000, 2009
  - Mesures environnementales le long de la rivière à partir de 1951
    - Eau de la rivière, sédiments, sols des plaines inondables, végétation, poisson, lait et autres aliments
  - Mesures *in vivo* de  $^{90}\text{Sr}$  (1/3 de la cohorte)
  - Lieux de résidence et période de résidence
    - Dosimétrie « individuelle » (âge, sexe)
  - Exposition externe  $\gamma$  et contamination par ingestion ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ , autres radionucléides)
  - Doses non uniformes : doses à la moelle osseuse et à la surface des os élevées à cause des dépôts de  $^{90}\text{Sr}$

## ➔ Cohorte de la Rivière Techa

### ■ Mortalité par leucémie, 1950-1999, TRDS 2000

- Dose moyenne (médiane) cumulée à la moelle : 0.30 (0.21) Gy
- Leucémie non LLC (n=49) : ERR/Gy=6.5 (95%IC: 1.8-24), modèle linéaire, lag 2 ans
- Pas de relation pour les LLC (n=12)
- Limites :
  - 14 % perdus de vue, 11 % statuts vitaux inconnus, 13 % causes de décès inconnues
  - dosimétrie

### ■ Etude d'incidence, 1950-2005, TRDS 2000

- Leucémie non LLC (n=70) : ERR/Gy=4.9 (95%IC: 1.6-14), modèle linéaire, lag 2 ans
- Pas de relation pour les LLC (n=23)

### ■ Etude d'incidence, 1950-2005, TRDS 2009

- Dose moyenne cumulée à la moelle : 0.42 Gy (66 mGy/an en moyenne)
- Leucémie non LLC (n=72) : ERR/Gy=2.2 (95%IC: 0.8-5.4), modèle linéaire, lag 2 ans
- Pas de relation pour les LLC (n=27)

## ➔ Zones de radioactivité Naturelle Elevée (HBRA)

### Karunagappally (Kerala, Inde)

125 km<sup>2</sup>, 400 000 habitants

Exposition liée à la monazite (ext+int)

Dose moyenne de 6 mSv par an (mais grande variabilité géo)

Depuis 1990, cohorte de 70 000 adultes - incidence - suivi moyen 10 ans

ERR/Gy leucémie = 5.84, non signif (Nair HP 2009)



### Yangjiang (Guangdong, Chine)

540 km<sup>2</sup>, 80 000 habitants

Exposition liée à la monazite (ext+int) - Dose moyenne de 6 mSv par an

Comparaison régions "contrôles" (dose 2,4 mSv /an)

Depuis 1979, cohorte de 31 000 adultes - mortalité - suivi moyen 23 ans

ERR/Gy leucémie = 10,7, non signif (Tao HP 2012)



Imprécision des estimations de doses individuelles  
Faible capacité à détecter un excès de risque faible

## ➔ Conclusion

- Les études sur les travailleurs surveillés pour une exposition externe donnent des résultats concordants sur l'existence d'une relation dose-risque pour les leucémies non lymphoïdes chroniques
  - Doses faibles à faibles débits de dose, répétées
  - Puissance encore limitée pour étudier l'effet des facteurs modifiant la relation (délai depuis l'exposition)
  - Peu d'éléments en faveur d'une non linéarité de la relation dose-réponse
- Autres expositions : plutonium, uranium, radon
  - Difficulté pour le calcul des doses
  - De nouveaux résultats émergent mais pas toujours cohérents
- Leucémies lymphoïdes chroniques
  - Des résultats non concordants
  - Etudes de mortalité peu adaptées pour cette pathologie