



HAL
open science

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

Lucie Fournier

► **To cite this version:**

Lucie Fournier. 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. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS251 . tel-01879284

HAL Id: tel-01879284

<https://theses.hal.science/tel-01879284>

Submitted on 23 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2017SACLS251

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 570
Santé publique

Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Par

Mme Lucie Fournier

Effets sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants : contribution à l'estimation des risques radioinduits de cancers dans une cohorte française de travailleurs du nucléaire

Thèse présentée et soutenue à Fontenay-aux-roses, le 22 septembre 2017 :

Composition du Jury :

Dr, Bouyer, Jean	Directeur de l'école doctorale de santé publique	Président
Dr, Richardson, David	Maître de conférence, Université de Caroline du Nord	Rapporteur
Dr, Fenske, Nora	Chercheur, Bundesamt für Strahlenschutz	Rapporteur
Dr, Marchand, Jean-Luc	Chercheur, Santé Publique France	Examineur
Dr, Luccioni, Catherine	Professeur des universités, CNAM	Examinatrice
Dr., Laurier, Dominique	Chef du laboratoire d'épidémiologie, IRSN	Directeur de thèse
Dr, Leuraud, Klervi	Chercheur, IRSN	Co-encadrante de thèse

Remerciements

Je me trouve en fin de rédaction de ce manuscrit à devoir rédiger la partie la plus lue et d'après certains la plus difficile à rédiger, les remerciements. Mais, face à cette tâche, je n'ai ni besoin d'hésiter, ni de procrastiner. En effet, j'ai eu la chance lors de ces trois années de thèse d'avoir été entourée de collègues et d'amis patients, attentifs, bienveillants, en un mot agréables. C'est donc un plaisir de pouvoir les remercier ici.

Je commence bien évidemment par Dominique Laurier, directeur de ce travail de thèse et pour quelques semaines encore alors que j'écris ces mots, chef du laboratoire d'épidémiologie, sans qui cette thèse n'aurait pas eu lieu. Merci de m'avoir accueillie dans ton laboratoire, merci pour tout le temps passé à plaider pour moi lors de la mise en place de ma thèse, merci pour tes lumières scientifiques, tes conseils et ton encadrement.

Je souhaite également remercier Klervi Leuraud qui m'a encadrée avec beaucoup de patience lors de ce travail de thèse. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé, pour tes conseils et ton soutien tout au long de ces trois années. Tu m'as énormément appris et je suis ravie d'avoir fait cette thèse avec toi.

Je souhaite remercier le Dr David Richardson et le Dr Nora Fenske d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse en tant que rapporteurs, le Pr Catherine Luccioni et le Dr Jean-Luc Marchand d'avoir accepté d'en être examinateurs. Je remercie enfin Jean Bouyer de me faire l'honneur d'en être le président.

J'aimerais remercier tous les membres du LEPID, je pense que je vais avoir du mal à trouver une équipe aussi souriante, sympathique et solidaire ailleurs. Je suis sûre de ne pas en trouver une aussi gourmande. En particulier, je souhaite remercier : Sophie Ancelet pour l'aide statistique qu'elle m'a apporté pendant les derniers mois de cette thèse mais aussi pour son rire contagieux ; Marion Belloni pour sa bonne humeur ;

Marie-Odile Bernier pour toutes les bonnes adresses du 13ème qu'elle m'a données ;
Ségolène Bouet pour toutes nos conversations de pause thé et pour tous ses conseils ;
Hélène Chartier pour nos conversations, ses cheesecakes et ses gâteaux à la carotte ;
Gulizar Elidemir pour son aide avec MS access (et ses loukoums auxquels parfois je
pense encore); Sabine Hoffmann pour nos parties de squash déstressantes ; Jennifer
Houot et Olivier Laurent d'avoir eu la patience de m'accompagner à la cantine jour après
jour ; Iris Jovanovic pour les pâtisseries du début de semaine ; Sylvaine Caër-Lorho,
Enora Cléro, Estelle Rage de Moissy et Eric Samson pour la pause-café du matin ;
Guillaume Wyart pour ses excellents conseils en matière de cadeaux.

Je remercie également Nadia Benadallah, je te suis reconnaissante d'avoir été à mes
côtés lors de ces trois années de thèse, ton soutien et ta camaraderie m'ont été précieux.

Je remercie Tiffany Beaumont et Manon Jacquemin pour nos pauses thés et vos conseils.

Je vous souhaite à toutes les deux bon courage pour finir votre thèse.

Je remercie Véronique Joffres pour son aide administrative et à Sandra Barth pour son
soutien.

Je remercie tous les doctorants du SRBE que j'ai pu côtoyer, en commençant par
Frédéric Soysouvanh qui m'a dédouané de l'obligation de le remercier, libre de t'omettre
de ces remerciements, je choisis de t'inclure pour ta bonne humeur et ta force de caractère.

Je remercie tout particulièrement Cyprien Jaillet dont l'humour et l'entrain m'ont
manqué lors de cette dernière année de thèse. Je remercie aussi Amélie Freneau pour
ses conseils pleins de sagesse ainsi que tous les doctorants de SRBE : Aurélie Vaurijoux,
Elodie Mintet, Marie Legrand, Stephania Musilli, Dalila Lesbir, Benoit Usunier, Annaïg
Bertho, Mariam Ben Kacem, Alexia Lapiere, Jeremy Lavigne, Alexandre Ribault, Alice
Bontemps et enfin les trois derniers doctorants du Lepid que ne n'ai croisé que trop
brièvement : Neige Journy, Sergey Zhivin et Damien Dubray.

Je souhaite remercier l'école doctorale de santé publique au sein de laquelle cette thèse s'est déroulée pour la qualité de suivi du doctorat et celle des enseignements. Je souhaite tous particulièrement remercier Jean Bouyer, Audrey Bourgeois et Fabienne Renoirt pour leur disponibilité, leur gestion diligente de l'école doctorale et pour leur volonté de toujours améliorer le déroulé des doctorats confiés à leurs soins.

Je souhaite remercier tous ceux associés de près ou de loin à l'organisation de la journée de l'école doctorale : Audrey Bourgeois (que je remercie donc une seconde fois, elle le mérite largement), Pauline Scherdel, Fanny Artaud, Emmanuel Wiernik, Manik Kadawathagedara, Soumaya Ben Khedher, Catherine Tcheandjieu, Adela Taranu, Jean Kaboré, Wen Lun Yuan, Imène Mansouri, Angélique Delbarre, Sandrine Colas, Marie-Joëlle Jabagi, Takyi Berrandou et Alexis Descatha.

Je souhaite également remercier tous les membres du bureau de l'association des doctorants de l'ED 420 ainsi que mes coreprésentants des doctorants au conseil de l'école doctorale.

Je souhaite remercier ma famille qui a fait preuve d'une patience remarquable, pas seulement lors de ces trois années de thèse mais lors de ces 27 dernières années. Merci pour vos encouragements et pour votre soutien.

Julien, merci pour toutes les relectures et les pâtisseries, merci de m'avoir tant écouté. Merci pour ta patience digne d'un saint et pour tes conseils dignes d'un sage. Merci pour ta présence à mes côtés.

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Publications

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):1183-1191. DOI: 10.1007/s00420-016-1152-4

Fournier L, Cléro E, Samson E, Caër-Lorho S, Laurier D, Leuraud K. Impact of considering non-occupational radiation exposure on the association between occupational dose and solid cancer among French nuclear workers. *Occup Environ Med* (en révision)

Leuraud K, Fournier L, Samson E, Caër-Lorho S, Laurier D. Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection*. 2017. DOI: 10.1051/radiopro/2017015

Présentations orales

Fournier L, Laurier D, Samson E, Caër-Lorho S, Leuraud K. Reconstruction of individual radiation doses in a cohort of French nuclear workers: Considering doses under the recording threshold. EPICOH, 2017 Edimbourg, 28-31 Aout 2017

Fournier L, Samson E, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Pic F, Laurier D, Leuraud K. Prise en compte des autres sources d'exposition aux rayonnements ionisants (radioactivité naturelle et surveillance médicale au travail) dans les analyses du risque de mortalité par cancer dans la cohorte française des travailleurs du nucléaire. Congrès de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail (ADEREST), Brest, novembre 2016.

Fournier L, Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Laurier D, Leuraud K. Internal contamination, external radiation exposure and solid cancer mortality in the French nuclear workers cohort. ISEE 2015. Sao Paolo, 30 aout-3 septembre 2015.

Fournier L, Olivier Laurent, Eric Samson, Sylvaine Caër-Lorho, Pierre Laroche, Bernard Le Guen, Dominique Laurier, Klervi Leuraud. Impact de la prise en compte de la contamination interne dans l'analyse de la mortalité associée à une exposition chronique externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte française des travailleurs du nucléaire. SFRP 2015. Reims, 16-18 Juin 2015.

Présentations affichées

Fournier L, Laurier D, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Pic F, Leuraud K. Cancer risk associated with occupational, environmental and medical exposure in a cohort of nuclear workers. ISEE, Rome, Sept 2016.

Fournier L, Laurier D, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Pic F, Leuraud K. Risk of cancer mortality in a French cohort of nuclear workers when accounting for occupational, environmental and medical radiation exposure. EPICOH, Barcelone Sept 2016.

Leuraud K, Fournier L, Samson E, Caër-Lorho S, Laroche P, Le Guen B, Laurier D. Health effects of low dose exposures to external ionizing radiation the French cohort of nuclear workers CEA-AREVA-EDF. GLOBAL 2015, SFEN, Paris, 20-24 Septembre 2015.

Table des matières

Remerciements.....	1
Productions scientifiques issues du travail de thèse	4
Publications.....	4
Présentations orales	4
Présentations affichées.....	4
Table des matières	5
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des abréviations	13
Chapitre I : Introduction.....	14
Chapitre II : Etat de l'art.....	17
II.1 La radioactivité	17
II.1.1 Types de rayonnements ionisants	19
II.1.2 De l'exposition à la dose.....	21
II.1.3 Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants.....	22
II.2 Les effets sur la santé d'une exposition aux rayonnements ionisants.....	23
II.2.1 Les effets déterministes.....	23
II.2.2 Les effets stochastiques.....	24
II.2.3 Caractérisation des effets sanitaires d'une exposition aux rayonnements ionisants	25
II.2.4 Etude des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki	26
II.3 Les études des travailleurs du nucléaire	29
Chapitre III : Matériels et méthodes.....	36

III.1	La cohorte CEA-AREVA-EDF.....	36
III.1.1	Critères d'inclusion.....	36
III.1.2	Données administratives.....	39
III.1.3	Dosimétrie.....	39
III.1.4	Données de mortalité.....	42
III.2	Méthodes statistiques	45
III.2.1	Rapport de mortalité standardisé (SMR).....	45
III.2.2	Analyses de la relation dose-réponse	47
Chapitre IV : Analyse de l'impact des contaminations internes.....		51
IV.1	Etat des connaissances.....	53
IV.1.1	Le plutonium.....	53
IV.1.2	Les effets sanitaires du plutonium : revue de la littérature.....	54
IV.1.3	L'uranium	58
IV.1.4	Les effets sanitaires de l'uranium : revue de la littérature	59
IV.2	Reconstitution des informations sur la contamination interne	62
IV.3	Construction de l'indicateur de contamination interne.....	63
IV.4	Méthodes d'analyse	64
IV.5	Résultats.....	66
IV.5.1	L'indicateur de contamination interne.....	66
IV.5.2	Analyse de la mortalité.....	70
IV.5.3	Analyse de la relation dose-risque	74
IV.6	Discussion.....	79
IV.6.1	Analyse de la mortalité.....	80
IV.6.2	Relation dose-réponse.....	82
IV.6.3	Limites et avantages des analyses	85
IV.7	Conclusion	86

IV.8	Perspectives	89
Chapitre V : Analyse de l'impact des expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants		
		90
V.1	Etat des connaissances.....	91
V.1.1	Expositions médicales dans le cadre de la médecine de travail	91
V.1.2	Exposition environnementales aux rayonnements ionisants	96
V.2	Estimation des doses environnementales et médicales des individus de la cohorte CEA-AREVA-EDF et méthodes d'analyses.....	103
V.2.1	Estimation des doses dues au suivi par la médecine du travail.....	103
V.2.2	Estimation des doses environnementales	103
V.2.3	Méthodes d'analyses	104
V.3	Résultats.....	105
V.4	Discussion.....	111
V.4.1	Comparaison des résultats et de la littérature	111
V.4.2	Limites	113
V.5	Conclusion	115
Chapitre VI : Doses sous le seuil d'enregistrement des dosimètres		
		117
VI.1	Etat des connaissances.....	118
VI.1.1	Les seuils d'enregistrements et de détection des dosimètres	118
VI.1.2	Les doses nulles dans la base CEA-AREVA-EDF.....	119
VI.2	Méthodes de reconstitution des pratiques dosimétriques et d'estimation des doses sous le seuil d'enregistrement	122
VI.2.1	Historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF	122
VI.2.2	Reconstruction des seuils d'enregistrement.....	123
VI.2.3	Prise en compte des doses sous le seuil d'enregistrement.....	123

VI.3	Résultats.....	129
VI.3.1	Historique des pratiques de dosimétrie dans la cohorte CEA-AREVA-EDF 129	
VI.3.2	Seuils d'enregistrement dans la cohorte CEA-AREVA-EDF.....	133
VI.3.3	Imputation sur un sous-ensemble de la cohorte	139
VI.3.4	Imputation au sein de la cohorte entière	141
VI.4	Discussion.....	143
VI.4.1	Bilan des pratiques dosimétriques.....	143
VI.4.2	Impact de l'imputation sur la dose.....	145
VI.4.3	Limites et avantages	150
VI.5	Conclusion	151
	Chapitre VII : Discussion générale.....	153
	Bibliographie.....	160
	Annexe A Articles réalisés dans le cadre de la thèse.....	170

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets déterministes en fonction de la dose reçue	24
Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte française des travailleurs du nucléaire, 1968-2004	44
Tableau 3 : Répartition des individus par catégorie de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi	67
Tableau 4 : Répartition des personnes-années par catégorie de l'indicateur de contamination interne.....	67
Tableau 5 : Ratios de mortalité standardisés en fonction de l'indicateur de contamination interne.....	73
Tableau 6 : Excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer exprimé en sievert (Sv), prenant en compte la contamination interne au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire (1968-2004).....	76
Tableau 7 : Excès de risque relatif (ERR) par sievert (Sv) prenant en compte la contamination interne au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF calculé en excluant les 7 369 individus associés au niveau « contamination sûre ou suspectée » de l'indicateur de contamination interne.....	79
Tableau 8 : Exposition aux rayonnements ionisants d'origine professionnelle, environnementale et médicale dans la cohorte CEA-AREVA-EDF	107
Tableau 9 : Excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer solide par sievert (Sv) prenant en compte les expositions non professionnelles aux rayonnements ionisants au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire	110

Tableau 10 : Bilan partiel du type de dosimètres utilisés au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF.....	130
Tableau 11 : Résultats des imputations réalisées sur un sous-ensemble de la cohorte (données dosimétriques des centres de Marcoule et de Pierrelatte 1984-1995)	140
Tableau 12 : Résultats de l'imputation réalisée sur l'ensemble de la cohorte CEA-AREVA-EDF (1950-2004)	142

Liste des figures

Figure 1 : Sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française (Bilan IRSN 2015).....	18
Figure 2 : Principaux modes d'exposition aux rayonnements ionisants.....	23
Figure 3 : Estimations de l'excès de risque relatif (ERR) de mortalité par cancers solides obtenus par différentes études	34
Figure 4 : Estimation de l'excès de risque relatif (ERR) de mortalité par leucémies non lymphoïdes chroniques obtenus par différentes études	35
Figure 5 : Les principales installations du cycle du combustible sur le territoire français (hors anciennes exploitations minières)	38
Figure 6 : Dosimètre utilisé pour la dosimétrie individuelle passive (IRSN).....	40
Figure 7 : Distribution des dose cumulées Hp(10) au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire, 1968-2004	42
Figure 8 : Le cycle du combustible nucléaire en France (les zones barrées ne font pas partie du périmètre de la cohorte).	52
Figure 9 : Répartition des individus selon la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi et selon l'entreprise de première embauche	69
Figure 10 : Répartition des individus en fonction de la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi et de la période d'embauche.....	70
Figure 11 : Moyenne par département des concentrations de radon dans l'air des habitations en becquerel par mètre cube en France (IRSN)	97

Figure 12 : Représentation cartographique des données de mesure du débit de dose par dosimétrie passive (nSv/h) (IRSN)	99
Figure 13 : Débit de dose lié aux rayonnements cosmiques estimé à partir des données d'altitude en France métropolitaine (IRSN)	100
Figure 14 : Distribution des doses cumulées d'origine professionnelle, médicale et environnementale dans la cohorte CEA-AREVA-EDF (1968-2004)	108
Figure 15 : Evolution du nombre de doses annuelles enregistrées et du nombre de doses annuelles nulles au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF	120
Figure 16 : Evolution du nombre de doses enregistrées et du nombre de doses nulles en fonction de l'année et de l'entreprise dans la cohorte CEA-AREVA-EDF (1950-2004)	121
Figure 17 : Représentation schématique de la disponibilité des données de dosimétrie dans la cohorte CEA-AREVA-EDF dans le temps, en fonction de l'entreprise ou du centre	131
Figure 18 : Représentation schématique de la fréquence de lecture des dosimètres dans la cohorte CEA-AREVA-EDF en fonction de l'entreprise	132
Figure 19 : Dose positive la plus faible par an dans les centres CEA de 1950 à 2004	134
Figure 20 : Fréquence des doses positives reçues en dessous de 1 mSv à Marcoule et Pierrelatte par des employés d'AREVA NC entre 1984 et 1995	136
Figure 21 : Représentation schématique des seuils d'enregistrement dans la cohorte CEA-AREVA-EDF dans le temps, en fonction de l'entreprise ou du centre	138

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AREVA NC : AREVA Nuclear Cycle

BEIR : Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low-Levels of Ionising Radiation

Bq : Becquerel

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives

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

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

COGEMA : Compagnie GÉNérale des Matières nucléaires

CSP : Catégorie socio-professionnelle

EDF : Electricité de France

ERR : Excès de Risque Relatif

Gy : Gray

IC : Intervalle de confiance

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

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

Invs : Institut national de veille sanitaire

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LSS : Life Span Study (Japon)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

RR : Risque Relatif

SMR : Standardised Mortality Ratio

SNIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie

Sv : Sievert

Chapitre I : Introduction

Les connaissances sur les effets sanitaires d'une exposition aux rayonnements ionisants proviennent en grande partie d'études épidémiologiques portant sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. En s'appuyant notamment sur ces études, les rayonnements ionisants ont été classés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme cancérigène certain pour l'Homme (IARC, 2000, 2001, 2012).

Les études épidémiologiques portant sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki ont permis d'estimer les effets d'une exposition unique reçue de façon aiguë aux rayonnements ionisants. Mais ce profil d'exposition est atypique. L'ensemble de la population est exposée de façon répétée à de faibles doses de rayonnements ionisants, tout au long de la vie. Pour mieux comprendre les effets sanitaires de ce type d'exposition, des études de cohorte portant sur les travailleurs du nucléaire ont été mises en place. En effet, les travailleurs du nucléaire sont exposés à de faibles doses de rayonnements ionisants de façon répétée. Ces cohortes présentent l'avantage d'avoir à leur disposition les enregistrements de dosimètres portés par les travailleurs potentiellement exposés de façon externe dans le cadre de leur activité professionnelle. Certaines de ces cohortes bénéficient également de la stabilité de leur population d'étude, qui en facilite le suivi.

Les études de cohortes de travailleurs du nucléaire ont permis de compléter les connaissances apportées par les études sur les survivants des bombardements

d'Hiroshima et de Nagasaki. Cependant, certaines incertitudes subsistent sur la relation dose-risque entre exposition aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer. **Ce travail de thèse vise à étudier deux facteurs confondants potentiels ainsi qu'une source d'erreur de mesure au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire, la cohorte CEA-AREVA-EDF.**

Le premier facteur confondant concerne la **contamination interne**. En effet, les travailleurs inclus dans cette cohorte sont potentiellement exposés aux rayonnements ionisants de façon externe mais, selon leur poste de travail, ils peuvent également recevoir des contaminations internes. Or, la contamination interne par des radionucléides émettant des rayonnements alpha ou bêta est classée cancérigène pour l'Homme par l'OMS (IARC, 2012). L'objectif de la première partie de ce travail de thèse sera donc **de prendre en compte la contamination interne dans les analyses portant sur la relation entre dose externe et mortalité par cancer**. Ceci permettra de quantifier l'impact de l'indicateur de contamination interne sur les estimations du risque associé à une exposition externe et notamment sur **l'excès de risque relatif (ERR)**. L'ERR est une mesure du changement du risque relatif de décès pour un groupe d'individus exposés à un niveau connu, par rapport aux individus non exposés. Il est généralement exprimé par unité de dose reçue.

La seconde partie de ce travail de thèse porte sur l'effet potentiellement confondant des **expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants**. Les travailleurs du nucléaire sont exposés aux rayonnements ionisants hors de leur activité professionnelle. Tout comme la population générale, ils sont exposés via des sources naturelles et médicales (examens

diagnostiques et thérapies). La seconde partie de ce travail de thèse a pour objectif de **prendre en compte les expositions environnementales et médicales provenant de la médecine du travail aux rayonnements ionisants dans les analyses sur la relation dose-risque entre exposition professionnelle aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer.**

La troisième partie de ce manuscrit porte sur les erreurs de mesure entraînées par les **doses sous le seuil d'enregistrement des dosimètres.** En dessous d'une certaine dose, les dosimètres portés par les travailleurs ne peuvent pas quantifier l'exposition avec suffisamment de précision. Les doses en dessous de ce seuil sont enregistrées comme égales à zéro. Cette pratique mène à une sous-estimation des doses reçues par les travailleurs. Le but de la troisième partie de ce travail de thèse sera de **quantifier l'impact des seuils d'enregistrement sur les doses cumulées par les travailleurs.**

Ce manuscrit présentera tout d'abord des éléments de contexte nécessaires à la compréhension de ce travail, il exposera ensuite les matériels et méthodes utilisés lors de la réalisation de cette thèse. Les trois parties de ce travail de thèse seront ensuite présentées, suivies d'une discussion générale.

Chapitre II : Etat de l'art

Ce chapitre a pour objectif d'apporter des éléments de contexte nécessaires à la compréhension de ce travail de thèse, notamment en ce qui concerne la radioactivité, ainsi que de dresser un état des connaissances portant sur les études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs du secteur nucléaire. Il commence donc par exposer des notions élémentaires sur la nature de la radioactivité, sur ses modalités d'exposition et sur les effets sanitaires qui découlent de ces expositions. Ce chapitre se poursuit en présentant les principales connaissances des effets sanitaires radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki ; il se termine par une présentation de plusieurs études épidémiologiques récentes portant sur les travailleurs du nucléaire.

II.1 La radioactivité

La radioactivité est un phénomène d'origine naturelle mais également artificielle, auquel est exposée l'ensemble de la population française. La figure 1 présente les différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française (IRSN, 2015). La dose moyenne annuelle reçue par la population en France est de 4,5 milliSievert (mSv).

L'exposition environnementale est la source d'exposition la plus importante, elle constitue 65 % de la dose reçue. Elle est principalement composée de radon (32 % de la dose totale), mais également de rayonnements telluriques (14 %), de rayonnements cosmiques (7 %) et de radionucléides présents dans l'eau et les aliments (12 %). L'exposition médicale due aux examens à visée diagnostique ou thérapeutique représente un peu plus d'un tiers de la dose moyenne annuelle reçue (36 %). Enfin, les sources industrielles constituent une partie mineure de l'exposition de la population française (IRSN, 2015).

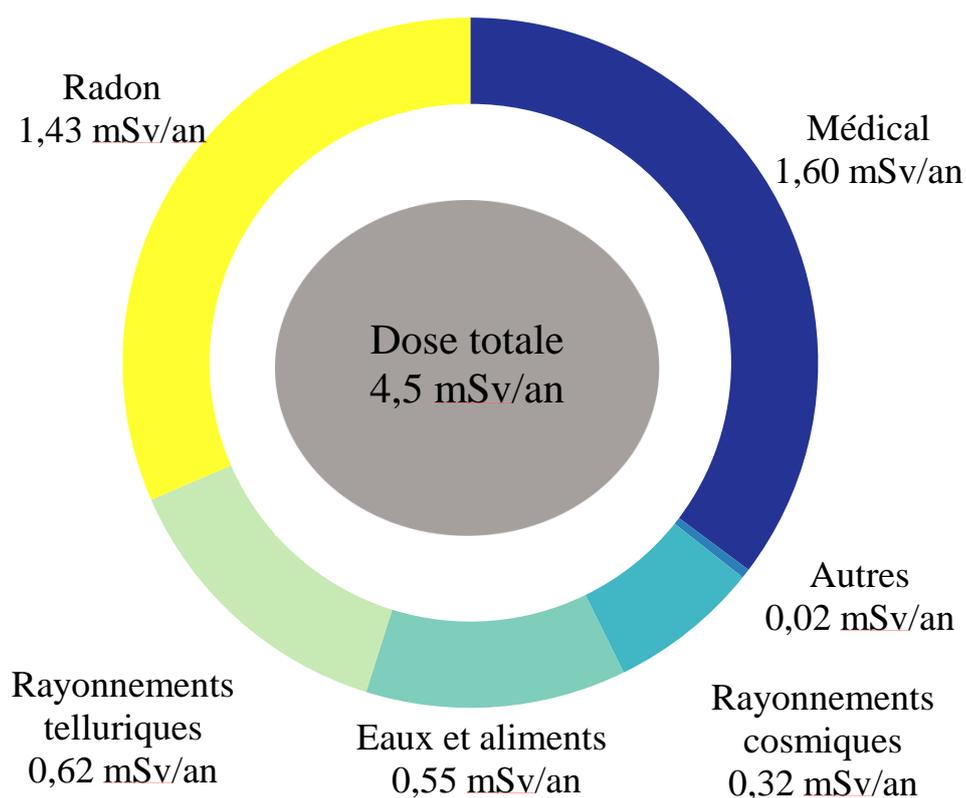


Figure 1 : Sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française (Bilan IRSN 2015)

II.1.1 Types de rayonnements ionisants

La radioactivité est un phénomène qui se produit au sein des noyaux des atomes constituant les molécules de la matière. Certains noyaux atomiques subissent des transformations spontanées ou provoquées qui produisent des rayonnements dits ionisants car ils interagissent avec la matière par ionisation : ils possèdent assez d'énergie cinétique pour libérer l'électron d'un atome ou d'une molécule. Il existe plusieurs types de rayonnements ionisants.

La radioactivité alpha : les particules alpha sont constituées d'un noyau d'hélium comprenant deux protons et deux neutrons. Elles sont produites par exemple lors de la désintégration de l'uranium 238 présent à l'état naturel dans la croûte terrestre, donnant du thorium 234. Les particules alpha ont une faible capacité de pénétration dans la matière biologique (quelques dizaines de microns). Une feuille de papier suffit à les arrêter. Comme ces particules se diffusent très peu dans la matière, toute leur énergie est déposée de façon localisée : elles sont donc hautement ionisantes.

La radioactivité bêta : les particules bêta proviennent de la transformation d'un neutron en proton par l'émission d'un électron et d'un antineutrino (radioactivité bêta-moins) ou d'un proton en neutron par l'émission d'un positon et d'un antineutrino (radioactivité bêta-plus). Par exemple, le césium 137 émet une particule bêta-moins quand il se désintègre en barium 137. Ces particules sont moins ionisantes que les particules alpha mais ont une capacité de pénétration dans la matière vivante plus grande (jusqu'à un centimètre). Elles déposent donc leur énergie sur une profondeur plus importante que les particules alpha.

Les rayonnements gamma : les rayonnements gamma sont des ondes électromagnétiques portées par des photons qui sont des particules électriquement neutres. Ils accompagnent généralement l'éjection d'une particule alpha ou d'une particule bêta d'un noyau atomique, comme par exemple lors de la désintégration du cobalt 60 qui émet un rayonnement bêta-moins et deux photons pour devenir du nickel 60. Les rayonnements gamma ont une très forte capacité de pénétration qui dépend de l'énergie du rayonnement. Une forte épaisseur de plomb est nécessaire pour les arrêter.

Les rayonnements X : Les rayonnements X sont également des ondes électromagnétiques ; ils sont essentiellement produits par des moyens artificiels. Les rayonnements X et gamma sont de même nature, mais ils se distinguent par leur origine : les rayonnements X sont émis par des électrons à l'extérieur du noyau alors que les rayonnements gamma sont émis par le noyau.

Les neutrons : Les neutrons n'ont pas de charge électrique. Ils ne réagissent donc pas directement avec les électrons périphériques des atomes. Cependant, du fait de leur forte masse, ils peuvent interagir avec les noyaux des atomes, les rendant instables et provoquant différentes réactions nucléaires (fission, capture radiative, diffusion inélastique...), elles-mêmes sources de rayonnements ionisants. Un neutron peut par exemple heurter un proton et lui transmettre toute son énergie, provoquant ainsi une forte ionisation. Un neutron peut parcourir jusqu'à 100 mètres dans l'air, mais peut-être est bloqué par un mètre d'eau.

II.1.2 De l'exposition à la dose

Pour quantifier l'exposition d'un organisme à la radioactivité, il existe plusieurs types de doses, exprimées avec différentes unités de mesure.

L'activité d'une source radioactive mesure le nombre de noyaux qui se désintègrent de façon spontanée par seconde. Elle est exprimée en becquerels (Bq). L'activité ne reflète pas l'énergie des rayonnements émis.

La dose absorbée mesure le dépôt d'énergie par un rayonnement ionisant en un point dans un tissu vivant. Elle s'exprime en gray (Gy) : 1 Gy correspond au dépôt d'un joule d'énergie par kilogramme de matière. La valeur de la dose absorbée varie en fonction de la nature et de l'énergie des rayonnements émis.

Pour une même dose absorbée, les effets biologiques peuvent varier selon le type de rayonnement. Par exemple, les rayonnements alpha sont rapidement ralentis lorsqu'ils traversent la matière ; ils déposent leur énergie localement et provoquent plus de dommages que les rayonnements gamma et X qui traversent plus facilement la matière en diffusant leur énergie sur une surface plus grande. Les effets biologiques dépendent également de la nature du tissu ou de l'organe irradié. Il existe deux types de doses biologiques prenant en compte ces caractéristiques.

La dose équivalente permet de prendre en compte la dangerosité relative des différents types de rayonnements pour la matière vivante. La dose équivalente, qui s'exprime en sievert (Sv), est égale à la dose absorbée moyenne pondérée par un facteur « W_R » propre à chaque type de rayonnement et défini par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) (ICRP, 2007). La dose équivalente est une grandeur de gestion de risque qui permet de quantifier

le dommage biologique au tissu ou à l'organe. Elle ne peut pas être mesurée. Par exemple, pour les photons (rayonnements X et gamma), le W_R est égal à 1, pour les rayonnements alpha, il est égal à 20 et pour les neutrons, le W_R est compris entre 5 et 20 selon l'énergie des neutrons considérés.

A doses équivalentes égales, le risque de survenue d'effets stochastiques varie en fonction du tissu irradié. La dose efficace, également exprimée en Sv, permet de prendre en compte les différences de radiosensibilité des tissus. Elle est obtenue en multipliant la dose équivalente à chaque organe ou tissu par un facteur de pondération tissulaire « W_T » spécifique à l'organe, puis en sommant ces produits sur l'ensemble des organes. Les W_T sont déterminés par la CIPR (ICRP, 2007). Par exemple, pour les poumons, $W_T=0,12$ et pour le cerveau $W_T= 0,01$. La dose efficace est définie pour les besoins de la radioprotection et fournit une dose pour l'ensemble de l'organisme.

II.1.3 Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants

Il existe deux modalités d'exposition aux rayonnements ionisants pour l'homme : une exposition peut être soit externe, soit interne - on parle alors de contamination. Ces deux modalités sont illustrées sur la figure 2.

Lors d'une exposition externe, la source se trouve à l'extérieur du corps. L'exposition peut être reçue sur le corps entier ou concerner seulement un tissu ou un organe. L'exposition cesse dès que l'organisme n'est plus dans le champ de la source de rayonnements ionisants.

Une contamination est interne lorsque la source ionisante se trouve à l'intérieur du corps, suite à l'inhalation, l'ingestion ou l'incorporation par voie percutanée (après une blessure par exemple) de radionucléides. Les radionucléides se

répartissent alors dans l'organisme. La contamination interne cesse lorsque les radionucléides incorporés sont éliminés de l'organisme.

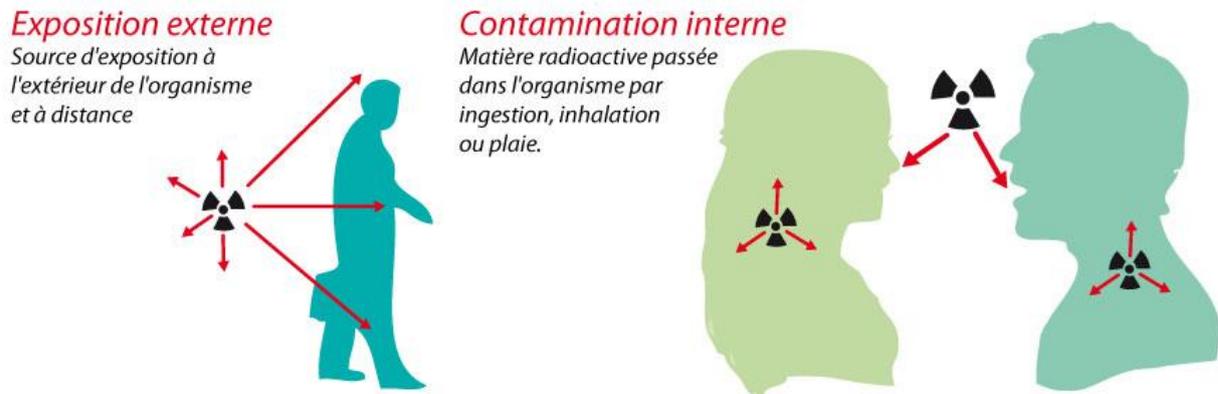


Figure 2 : Principaux modes d'exposition aux rayonnements ionisants

II.2 Les effets sur la santé d'une exposition aux rayonnements ionisants

Il existe deux types d'effets sur la santé chez l'homme suite à une exposition aux rayonnements ionisants : les effets déterministes et les effets stochastiques.

II.2.1 Les effets déterministes

Une exposition à de fortes doses de rayonnements ionisants supérieures à un certain seuil résulte en des effets sanitaires précoces qui apparaissent au bout de quelques jours ou quelques semaines après l'irradiation. Ces effets sont dits déterministes car ils sont reproductibles : pour une dose donnée, ils sont prévisibles. Leur gravité augmente avec la dose reçue et leur traitement relève de la médecine d'urgence. Parmi ces effets, on compte des effets précoces tels que l'inflammation des tissus et des effets plus tardifs tels que les brûlures radiologiques, la fibrose ou la nécrose des tissus. Certains des effets déterministes sont décrits dans le tableau 1. En termes de dose équivalente corps

entier, le seuil d'apparition de ces effets est estimé à 500 mSv, mais les effets d'une exposition à de fortes doses dépendent également de la répartition de la dose dans le corps. Une dose de plus de 5 Gy reçue sur le corps entier est mortelle une fois sur deux en l'absence de traitement, mais lors de radiothérapies, des doses à l'organe allant jusqu'à 60 Gy peuvent être utilisées pour cibler une tumeur.

Tableau 1 : Effets déterministes en fonction de la dose reçue

Dose reçue sur l'ensemble du corps de façon uniforme	Symptômes
En dessous de 0,25 Gy	Aucun symptôme
De 0,25 à 1 Gy	Nausées, légère chute du nombre de globules blancs
De 1 à 1,25 Gy	Vomissement, modification nette de la formule sanguine
5 Gy	Dose mortelle pour une personne sur deux

II.2.2 Les effets stochastiques

Une exposition à des doses faibles à moyennes de rayonnements ionisants entraîne des effets dont la fréquence d'apparition augmente avec la dose. L'apparition de ces effets étant aléatoire et non reproductibles, on parle d'effets stochastiques. Ces effets sont dus à des modifications biologiques des cellules exposées, et notamment de l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire, induites par l'exposition aux rayonnements ionisants. Ce sont des effets tardifs, qui apparaissent plusieurs années, voire plusieurs décennies après l'exposition. Cette catégorie inclut les cancers (UNSCEAR, 2010). L'épidémiologie permet de caractériser et de quantifier les effets stochastiques d'une exposition aux rayonnements ionisants au sein des populations.

II.2.3 Caractérisation des effets sanitaires d'une exposition aux rayonnements ionisants

Dès le début du XX^{ème} siècle, des études épidémiologiques ont été mises en place pour étudier les effets sanitaires des rayonnements ionisants. Ainsi, les études menées dès les années 1920 sur les « radium girls », ouvrières américaines chargées de peindre des cadrans de montres avec de la peinture au radium et qui souffraient de sarcomes, ont été parmi les premières à montrer les effets potentiellement létaux d'une exposition à de fortes doses de radium (Castle et al., 1925). A la même époque, des associations de radiologues britanniques et américaines ont recommandé des limites d'exposition visant à limiter les effets déterministes d'une exposition aux rayons X (Kaye et al., 1928; Mutscheller, 1925). Quelques années plus tard, des études épidémiologiques ont été mises en place sur des populations de radiologues qui présentaient des excès de leucémies (Henshaw et al., 1944; March, 1944; Ulrich, 1946).

Par la suite, des études portant sur les différentes populations exposées ont été mises en place, notamment sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (Pierce et al., 1996), les mineurs d'uranium (BEIR, 1999), les travailleurs du nucléaire (Cardis et al., 1995, 2007), les populations exposées aux rayonnements naturels (Darby et al., 2005; Krewski et al., 2005), les liquidateurs de Tchernobyl (Kesminiene et al., 2012; Zablotska et al., 2014), les riverains de la rivière Tcha (Davis et al., 2015; Ostroumova et al., 2006), les populations vivant dans des territoires contaminés suite aux accidents de Tchernobyl (Cardis et al., 2005; Noshchenko et al., 2010) et de Fukushima (Yasumura et al., 2012), les patients exposés pour raisons médicales (Pearce et

al., 2012)...Ces études couvrent différentes situations d'expositions : expositions externes, contaminations internes, faibles doses à fortes doses, doses aiguës, répétées ou chroniques, expositions uniques ou reçues sur la vie entière...

Ces études ont pour objectif de mieux comprendre et quantifier les effets sanitaires induits par les rayonnements ionisants. Le système de radioprotection, élaboré à partir des recommandations de la CIPR, s'appuie sur les résultats de ces études, et notamment celles qui portent sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, pour élaborer les règles visant à protéger la population générale et les travailleurs du nucléaire des effets nocifs des rayonnements ionisants. Les résultats principaux tirés du suivi des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki sont résumés ci-dessous.

II.2.4 Etude des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki

L'étude de référence dans le domaine de la radioprotection est l'étude des survivants japonais des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki en 1945. Dès 1947, l'Académie des Sciences des Etats-Unis a établi la *Atomic Bomb Casualty Commission* (ABCC), dont la mission était d'étudier les effets tardifs de l'exposition aux rayonnements ionisants chez les survivants des bombardements. En 1975, l'ABCC a été remplacée par la Radiation Effects Research Foundation (RERF), organisme de recherche nippo-américain. A partir de 1950, l'ABCC a mis en place plusieurs études, et notamment la Life Span Study (LSS), une cohorte d'environ 86 000 survivants des bombardements ayant vocation à étudier le risque de décès de cette population sur la vie entière. Un

suivi de la santé d'un sous-ensemble des survivants adultes, basé sur des examens médicaux tous les deux ans, a été mis en place à partir de 1958 ; ce programme de recherche s'appelle la Adult Health Study (AHS) et concerne 20 000 individus (Sakata et al., 2012). Une étude portant sur 77 000 enfants de parents exposés lors des bombardements a également été mise en place, il s'agit de la F1 study permettant d'étudier les effets héréditaires (Grant et al., 2015). Enfin, deux études portant sur la mortalité et l'incidence chez les enfants exposés *in utero* ont également été mises en place (Kato, 1971; Tatsukawa et al., 2008).

La LSS permet d'estimer les risques sanitaires d'une exposition externe aux rayonnements gamma et neutrons, au sein de toutes les tranches d'âge et pour les deux sexes. Elle bénéficie d'une longue durée de suivi, mais aussi d'une bonne reconstruction individuelle des doses reçues par les habitants de Hiroshima et de Nagasaki présents lors des bombardements. Cette reconstruction est basée sur le lieu où se trouvait chaque survivant lors de la détonation, ainsi que sur sa protection face à la détonation (toit, bâtiment...). La LSS a ainsi permis d'observer une relation dose-réponse significative pour l'ensemble des cancers solides (augmentation du risque de décès de 42 % par Gy de la dose absorbée au côlon pour un âge à l'exposition de 30 ans et un âge atteint de 70 ans) et pour certains sites spécifiques de cancer : cancers de l'œsophage, du côlon, de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire, du poumon, du sein, de l'ovaire, de la vessie, de la thyroïde (Grant et al., 2017; Ozasa et al., 2012). Une relation dose-risque significative est également constatée pour les leucémies (Hsu et al., 2013; Richardson et al., 2009), les maladies de l'appareil circulatoire (Shimizu et al., 2010), les pathologies respiratoires (Ozasa et al., 2012) et les pathologies

sanguines non cancéreuses (Ozasa et al., 2012). Les études sur les survivants des bombardements ont également montré une augmentation du risque associée à la dose pour les retards mentaux chez les individus exposés in utero et les cataractes (Cullings, 2014).

La LSS permet d'étudier en détail la forme de la relation dose-réponse, ainsi que les facteurs modifiant cette relation comme le sexe, l'âge à l'exposition et l'âge atteint. Pour la mortalité par cancers solides, l'augmentation du risque semble bien décrite par une fonction linéaire de la dose absorbée au côlon, mais en restreignant les analyses aux individus ayant reçu une dose inférieure à 2 Gy, le meilleur ajustement aux données est obtenu avec un modèle linéaire-quadratique dans lequel le risque augmente en fonction de la dose et du carré de la dose (Ozasa et al., 2012). Pour l'incidence des cancers solides, la relation dose-réponse semble cohérente avec une relation linéaire chez les femmes et linéaire-quadratique chez les hommes (Grant et al., 2017). Pour les leucémies, la relation dose-réponse semble bien décrite par un modèle linéaire-quadratique (Hsu et al., 2013; Richardson et al., 2009). L'âge à l'exposition est un facteur modifiant important de la relation dose-réponse pour le risque de cancers solides et le risque de leucémie qui diminuent lorsque l'âge à l'exposition augmente (Hsu et al., 2013; Ozasa et al., 2012; Richardson et al., 2009). L'âge atteint modifie également la relation dose-risque : à âge d'exposition constant le risque diminue quand l'âge atteint augmente (Hsu et al., 2013; Ozasa et al., 2012; Richardson et al., 2009). Enfin, si le sexe ne semble pas modifier la relation dose-réponse pour les leucémies (Hsu et al., 2013; Richardson et al., 2009), des ERR plus élevés sont

observés chez les femmes par rapport aux hommes pour les cancers solides (Grant et al., 2017; Ozasa et al., 2012).

Bien que la LSS soit très informative sur les effets sanitaires des rayonnements ionisants, le type d'exposition reçue par les survivants de Hiroshima et de Nagasaki n'est pas représentatif de l'exposition reçue par les travailleurs du nucléaire et la population générale pour qui sont élaborées les normes de radioprotection. En effet, dans la LSS, les individus ont été exposés de façon aiguë à une dose unique de rayonnements ionisants, alors que les populations concernées par les normes de radioprotection sont exposées à des doses répétées ou chroniques de rayonnements ionisants pendant plusieurs années, voire même sur la vie entière. Des études portant directement sur des populations exposées de façon répétée à de faibles doses délivrées à de faibles débits de dose sont donc nécessaires.

II.3 Les études des travailleurs du nucléaire

Le développement de l'industrie nucléaire a commencé dans les années 1940 aux Etats-Unis. La première pile nucléaire y a été construite en 1942 dans le cadre du *Manhattan Project* qui visait à développer une bombe nucléaire. En 1952, de l'électricité est pour la première fois générée par un réacteur nucléaire aux Etats-Unis. Dès la fin des années 1940, l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques (URSS), le Royaume-Uni, le Canada et la France mettent également en place des programmes visant à développer l'énergie nucléaire civile en parallèle à des applications militaires.

Les individus travaillant au sein des structures de production, de traitement et de recyclage du combustible, d'applications militaires, de centrales nucléaires, ou bien des laboratoires de recherche, peuvent être exposés aux rayonnements ionisants dans le cadre de leur activité professionnelle : ce sont des travailleurs du nucléaire.

Pour caractériser les effets sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants, les travailleurs du nucléaire représentent une population particulièrement pertinente. En effet, ils sont exposés de façon répétée à de faibles doses de rayonnements ionisants qui sont mesurées de façon systématique par des dosimètres individuels. La quantification de l'exposition aux rayonnements ionisants repose sur ces enregistrements dosimétriques.

De nombreuses cohortes de travailleurs du nucléaire ont été constituées afin de pouvoir estimer les effets d'une exposition externe à de faibles doses de rayonnements ionisants, principalement gamma et X, mais aussi de sorte à pouvoir assurer un suivi sanitaire des travailleurs. Plusieurs dizaines d'études sur les travailleurs du nucléaire ont été réalisées dans le monde (Allemagne, Australie, Canada, Corée, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Japon, Lituanie, Russie, Slovaquie, Suède, Suisse). Parmi les études récentes, on distingue l'étude « 15-pays », une analyse conjointe internationale incluant des cohortes de travailleurs de 15 pays différents (Australie, Belgique, Canada, Corée, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Hongrie, Japon, Lituanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède, Suisse) (Cardis et al. 2007). Au sein de cette étude, une augmentation significative de la mortalité par cancers solides associée à la dose de rayonnements ionisants a été observé ($ERR/Sv = 0,87$, intervalle de

confiance (IC) à 90 % [0,16–1,71]). Cependant, bien que basée sur une large population de près de 400 000 travailleurs, la capacité de cette étude à quantifier les risques radio-induits était limitée par l'âge jeune des travailleurs (46 ans en moyenne en fin de suivi) et le nombre relativement faible d'événements observés (5 233 décès par cancer). Depuis la publication de ces résultats, trois études incluses dans l'étude « 15-pays » ont bénéficié d'une extension de leur suivi et sont décrites ci-après.

La première de ces études était celle du registre national britannique des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants, le *National Registry for Radiation Workers* (NRRW). Cette étude de cohorte qui incluait 174 541 travailleurs du nucléaire a permis d'étudier l'incidence et la mortalité par cancer des travailleurs (Muirhead et al., 2009). La dose moyenne cumulée au sein de cette cohorte était de 25 mSv et le nombre de décès observés était de 26 731. Le suivi commençait en 1955 et se terminait en 2001. Les auteurs ont observé une association significative entre la dose externe et la mortalité par cancers sauf leucémies (ERR/Sv = 0,28 [IC à 90 % : 0,02–0,56]), l'incidence des cancers sauf leucémies (ERR/Sv = 0,27 [IC à 90 %: 0,04–0,51]), la mortalité par leucémies non lymphoïdes chroniques (ERR/Sv = 1,71 [IC à 90 % : 0,06–4,29]) et l'incidence des leucémies non lymphoïdes chroniques (ERR/Sv = 1,78 [IC à 90 % : 0,17–4,36]).

La seconde étude publiée est l'étude française de la cohorte CEA-AREVA-EDF (Leuraud et al., 2017). Elle incluait 59 004 travailleurs suivis de 1950 à 2004 et ayant cumulé une dose externe moyenne de 18 mSv. Le nombre de décès observés en fin de suivi était de 6 310. L'analyse de la mortalité au sein de cette cohorte a montré une association positive mais non significative entre la mortalité par

cancers solides et la dose externe cumulée chez les travailleurs (ERR/Sv = 0,36 [IC à 90 % : -0,42–1,25]) basée sur 2 356 décès, ainsi qu'une association significative entre mortalité par leucémies myéloïdes et dose externe cumulée (ERR/Sv = 14,95 [IC à 90 % : 1,21–43,61]) basée sur 36 décès.

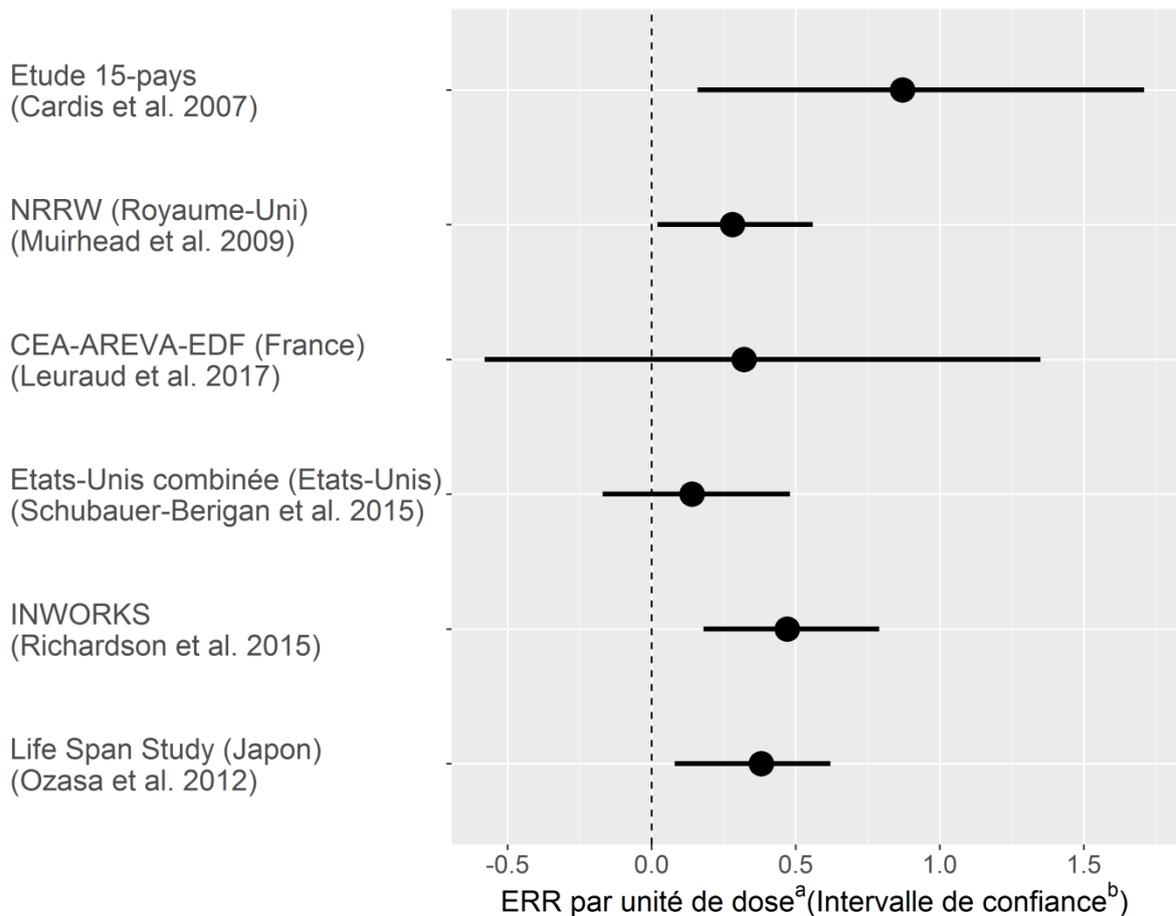
La troisième étude est l'étude conjointe américaine des travailleurs du nucléaire (Schubauer-Berigan et al., 2015). Cette cohorte incluait 119 195 travailleurs dont 41 508 sont décédés. Le suivi commençait dès 1944 et se terminait en 2005. La dose cumulée moyenne était de 20 mSv, il s'agit de la dose équivalente qui inclut non seulement les expositions externes aux rayonnements ionisants (gamma, X neutrons) mais également les assimilations de tritium. Les auteurs ont observé des estimations du risque positives mais non significatives pour les cancers sauf leucémies (ERR/Sv : 0,14 [IC à 95 % : -1,70–4,80]) et pour les leucémies non lymphoïdes chroniques : (ERR/Sv : 1,7 [IC à 95 % : -2,2–47]).

Une nouvelle étude conjointe internationale rassemblant la cohorte française, une partie de la cohorte américaine et une partie de la cohorte britannique a été réalisée (Hamra et al., 2016). Cette étude, dénommée « INWORKS », inclut 308 297 travailleurs suivis pendant une durée moyenne de 27 ans au cours de laquelle 66 632 décès ont été observés, dont 17 957 par cancers solides. La dose cumulée moyenne due aux rayonnements externes (principalement photons) au sein de la cohorte est de 25 mSv (Thierry-Chef et al., 2015). Pour les cancers solides, une relation dose-risque significative a été observée (ERR/Gy = 0,47 [IC à 90 % : 0,18– 0,79]). Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, une relation dose-risque significative a également été observée (ERR/Gy = 2,96 [IC à 90 % : 1,17–5,21]) principalement due à l'association entre la dose de rayonnements

ionisants et les leucémies myéloïdes chroniques (ERR/Gy = 10,45 [IC à 90 % : 4,48–19,65]).

La figure 3 et figure 4 comparent les différentes estimations de l'ERR obtenues par les études décrites ci-dessus pour les cancers solides (Figure 3) et les leucémies non lymphoïdes chroniques (Figure 4). La RERF¹ met à disposition les données du suivi de la mortalité de la LSS sur la période 1950-2003. Ces données ont permis de calculer l'ERR de décès par cancers solides et par leucémie pour les hommes âgés de 20 à 60 ans au moment des bombardements (Leuraud et al., 2017). Toutes ces estimations sont basées sur des modèles linéaires en ERR. Dans la LSS, le modèle inclut un effet modifiant de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition.

¹ <http://www.rerf.jp>

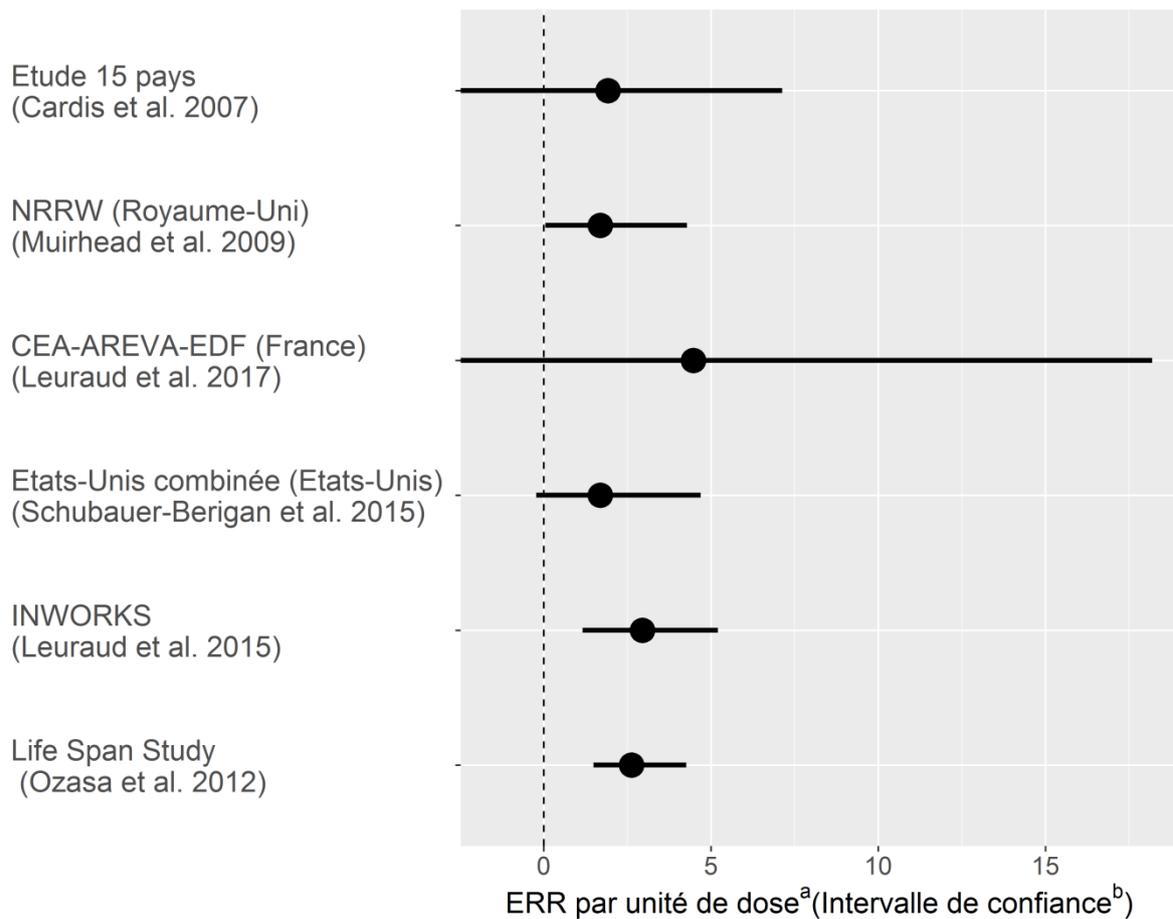


^aDose au côlon en Gy pour l'étude 15-pays, la LSS et INWORKS, dose équivalente corps entier pour l'étude du NRRW, l'étude CEA-AREVA-EDF et l'étude américaine combinée ^b Intervalle de confiance à 90 % pour l'étude 15-pays, l'étude du NRRW, l'étude CEA-AREVA-EDF, la LSS et INWORKS et à 95 % pour l'étude Etats-Unis combinée

Figure 3 : Estimations de l'excès de risque relatif (ERR) de mortalité par cancers solides obtenus par différentes études

La figure 3 et la figure 4 montrent que les pentes des relations dose-risque sont cohérentes entre les trois études nationales (NRRW, cohorte CEA-AREVA-EDF, cohorte conjointe américaine), même si les estimations des ERR sont associées à des intervalles de confiance plus ou moins larges. Cette cohérence justifie la réalisation de l'étude conjointe INWORKS qui estime des ERR compatibles avec ceux de l'étude 15-pays, mais avec une précision bien meilleure due à un suivi plus long et à une augmentation du nombre de décès observés. Enfin, les ERR estimés dans INWORKS, que ce soit pour les décès par cancers solides ou par

leucémies, sont cohérents avec les coefficients de la LSS, pour une population d'hommes adultes (comparable aux travailleurs de INWORKS).



^aDose au côlon en Gy pour l'étude 15-pays, la LSS, et INWORKS, dose équivalente corps entier pour l'étude du NRRW, l'étude CEA-AREVA-EDF et l'étude ^b Intervalle de confiance à 90 % pour l'étude 15-pays, l'étude du NRRW, l'étude CEA-AREVA-EDF, la LSS et INWORKS et à 95 % pour l'étude Etats-Unis combinée.

Figure 4 : Estimation de l'excès de risque relatif (ERR) de mortalité par leucémies non lymphoïdes chroniques obtenus par différentes études

Les résultats récents obtenus dans les études épidémiologiques sur les travailleurs du nucléaire montrent donc que les effets sur le risque de cancers solides et de leucémies d'une exposition répétée à de faibles doses de rayonnements ionisants externes délivrées à de faibles débit de doses sont compatibles avec une relation linéaire dont la pente est cohérente avec celle tirée du suivi de la LSS.

Chapitre III : Matériels et méthodes

Ce chapitre présente la cohorte CEA-AREVA-EDF à partir de laquelle les analyses de ce travail de thèse ont été réalisées, ainsi que les méthodes statistiques utilisées dans les analyses sur la prise en compte d'autres sources d'exposition aux rayonnements ionisants que les rayonnements externes (gamma et X) reçues dans le cadre professionnel.

III.1 La cohorte CEA-AREVA-EDF

III.1.1 Critères d'inclusion

La cohorte inclut des employés de trois entreprises françaises du cycle électro-nucléaire, le CEA, AREVA NC et EDF (Rogel et al., 2005; Telle-Lamberton et al., 2007; Laurent et al., 2010). Ces trois entreprises jouent des rôles différents dans l'industrie nucléaire française. Le CEA a principalement des activités de recherche. Les activités d'AREVA NC sont liées à la production et au traitement du combustible et celles d'EDF à la production d'énergie dans les centrales nucléaires. La figure 5 montre l'emplacement des principales installations du cycle nucléaire français.

La cohorte CEA-AREVA-EDF est le résultat du regroupement en 2011 de la cohorte CEA-AREVA NC (Metz-Flamant et al., 2012) et de la cohorte EDF (Laurent et al., 2010). Ces deux cohortes avaient été mises en place dans les années 1990, respectivement par l'Institut de protection et de sûreté nucléaire

(aujourd'hui IRSN) et par EDF dans le cadre de l'étude « 15 pays » (Vrijheid et al., 2007).

La cohorte CEA-AREVA NC inclut les travailleurs embauchés au moins un an par le CEA et/ou AREVA NC entre 1950 et 1994 et surveillés pour une exposition aux rayonnements ionisants entre 1957 et 1994 (Telle-Lamberton et al., 2007; Metz-Flamant et al., 2012). Les mineurs d'uranium et les individus participant au concassage du minerai (« millers ») sont exclus de la cohorte. Le personnel des activités militaires du CEA n'est pas actuellement inclus dans la cohorte. La cohorte EDF inclut les personnes salariées au moins un an entre 1961 et 1994 par EDF (Electricité de France) et ayant porté un dosimètre (Laurent et al., 2010; Rogel et al., 2005).

Après traitement des doublons entre les deux cohortes, la cohorte CEA-AREVA-EDF a été constituée. Elle inclut 59 004 travailleurs, dont 87 % sont des hommes. La période de suivi s'étend du 01/01/1968 au 31/12/2003 pour les agents d'EDF et au 31/12/2004 pour les salariés du CEA et d'AREVA NC. En fin de suivi, l'âge moyen est de 56 ans. Le tableau 2 décrit les caractéristiques principales de la cohorte CEA-AREVA-EDF.



- Conversion de l'uranium (Comurhex Malvésí et Pierrelatte)
- Enrichissement de l'uranium (Eurodif Tricastin)
- Fabrication des assemblages combustibles (FBFC Romans-sur-Isère)
- Centres nucléaires de production d'électricité (EDF, 22 sites dont 19 en exploitation)
- ▲ Traitement du combustible usé, déchargé des réacteurs et recyclage (Areva La Hague) et R&D dans ces domaines (CEA Marcoule)
- Stockage en surface des déchets radioactifs (Andra, centres de la Manche, de Soulaines et de Morvilliers)

Chromatiques/IRSN - Source IRSN

Figure 5 : Les principales installations du cycle du combustible sur le territoire français (hors anciennes exploitations minières)

III.1.2 Données administratives

Les données administratives de la cohorte proviennent des fichiers du personnel des trois entreprises (CEA, AREVA NC et EDF). Les informations sur les historiques de carrière (dates d'embauche, intitulés de poste, mutations, dates de départ, motifs de départ) ont permis de calculer la durée d'embauche. L'intitulé du poste à l'embauche a été utilisé pour construire la variable de catégorie socio-professionnelle définie par les niveaux suivants : (i) ingénieur et cadre, (ii) employé administratif, (iii) technicien, (iv) ouvrier et (v) inconnu. La catégorie socio-professionnelle la plus représentée est celle des techniciens (voir tableau 2). Une variable « entreprise », dépendante du temps, désigne pour chaque année l'entreprise au sein de laquelle le travailleur a été employé le plus longtemps à partir de la date d'embauche. Elle comprend quatre catégories : CEA, AREVA, EDF et « autres » dans le cas d'une filiale d'AREVA.

III.1.3 Dosimétrie

L'exposition aux photons due aux rayonnements ionisants gamma et X a été mesurée de façon individuelle pour l'ensemble des travailleurs en France depuis les années 40 dans un objectif de surveillance radiologique réglementaire. Cette surveillance a été réalisée par le port de dosimètres passifs portés par les travailleurs dans le cadre de la radioprotection. La figure 6 présente un modèle contemporain de dosimètre passif individuel. Selon les périodes et les centres, les dosimètres étaient lus de façon hebdomadaire, bimensuelle, mensuelle ou bien trimestrielle.

Les données dosimétriques utilisées dans les analyses de la cohorte CEA-AREVA-EDF proviennent des fichiers de dosimétrie des entreprises. Les doses annuelles externes reçues par les travailleurs ont été reconstituées depuis 1950 à partir de ces fichiers.



Figure 6 : Dosimètre utilisé pour la dosimétrie individuelle passive (IRSN)

Les grandeurs utilisées pour la surveillance individuelle des travailleurs sont des grandeurs opérationnelles (mesurables), appelées équivalents de dose individuels, qui sont des approximations raisonnables des grandeurs de radioprotection non mesurables (dose équivalente et dose efficace) définies par la CIPR (Paul, 2000). L'équivalent de dose individuel correspond à une dose absorbée dans le tissu humain pondérée par un facteur de qualité propre au rayonnement (Biau, 2011a). Pour les photons gamma et X, ce facteur est égal à 1. Les doses, initialement rapportées en différentes unités de mesure (le rem jusque la fin des années 1970 puis le Sv) ont été converties en Sv.

Des travaux portant sur les incertitudes de la réponse des dosimètres à l'énergie et la géométrie des champs de rayonnements dans les différentes installations du CEA, d'AREVA NC et d'EDF ont été réalisés dans le cadre de l'étude « 15 pays » et d'INWORKS (Thierry-Chef et al., 2002, 2007, 2015). Les doses enregistrées ont ainsi été corrigées pour tenir compte des erreurs de mesure et sont rapportées en termes d'équivalents de dose individuels $H_p(10)$, c'est à dire à une profondeur dans le corps de 10 mm, exprimées en Sv. La dose $H_p(10)$ est une approximation de la dose efficace. Ces doses corrigées sont utilisées pour la seconde partie de ce travail de thèse.

Les doses enregistrées et les doses corrigées $H_p(10)$ cumulées sont présentées dans le tableau 2. La dose corrigée $H_p(10)$ médiane reçue au sein de la cohorte est de 2,5 mSv. La dose cumulée maximale est de 668,6 mSv. La distribution des doses cumulées au sein de la cohorte est représentée dans la figure 7. Près d'un tiers de la cohorte n'a pas été exposé lors du suivi (aucune dose positive). La distribution des doses cumulées est très asymétrique.

Selon le poste de travail, certains travailleurs peuvent avoir été exposés aux neutrons. L'exposition aux neutrons a également été mesurée par le biais de dosimètres mais cette exposition est plus difficile à mesurer, dû à une grande gamme d'énergies possible pour les neutrons. Pour les années les plus anciennes du suivi, les estimations des doses dues aux neutrons sont ainsi très imprécises. C'est pourquoi la dose neutron n'est pas incluse dans le calcul de la dose externe.

Pour prendre en compte l'exposition aux neutrons, un indicateur a néanmoins été défini pour identifier les travailleurs susceptibles d'avoir reçu des doses conséquentes de neutrons. L'impact de l'exposition aux neutrons a déjà été étudié

(Metz-Flamant et al., 2013), montrant que l'ajustement sur cet indicateur n'avait que peu d'effet sur la relation entre la mortalité par cancers solides ou par leucémie et la dose cumulée de photons. Ce travail de thèse ne prend pas en compte l'information sur les neutrons.

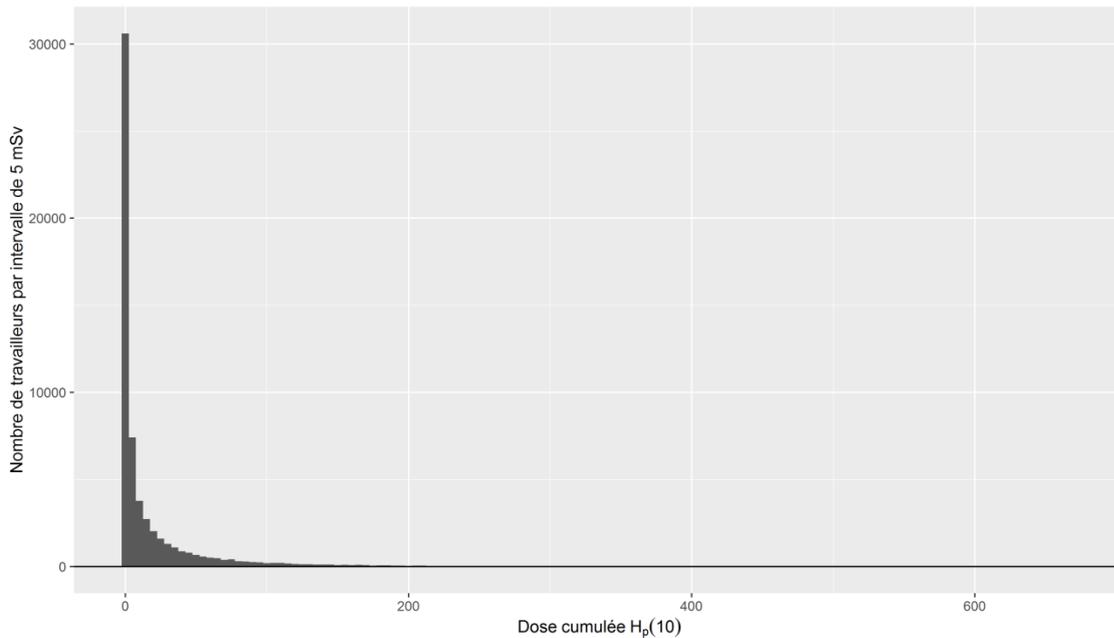


Figure 7 : Distribution des dose cumulées Hp(10) au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire, 1968-2004

III.1.4 Données de mortalité

Les statuts vitaux des travailleurs inclus dans la cohorte ont été recueillis auprès du Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Les causes médicales de décès proviennent du Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDc) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Le suivi de la cohorte commence en 1968 car les causes

individuelles de décès ne sont pas disponibles avant cette date en France. Les causes de décès sont codées en fonction de la Classification Internationale des Maladies (CIM) définie par l'OMS et en vigueur lors de l'année de décès. Les décès survenus entre 1968 et 1978 sont donc codés selon la 8ème version de la CIM (World Health Organization, 1967), les décès survenus entre 1979 et 1999 sont codés selon la 9ème version de la CIM (World Health Organization, 1977) et les décès survenus à partir de 2000 selon la 10ème version de la CIM (World Health Organization, 2004).

Un peu plus de 10 % des travailleurs sont décédés avant la date de point (6 310 décès). Seuls 127 individus sont perdus de vue, c'est-à-dire que ces individus n'ont pas été retrouvés par le RNIPP et leur statut vital en fin de suivi n'est donc pas connu.

Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte française des travailleurs du nucléaire, 1968-2004

Caractéristiques		
Nombre de travailleurs	59 004	
Nombre d'hommes (%)	51 568	87,4
Année de naissance moyenne (min-max)	1947	1894-1975
Age moyen en fin de suivi (écart-type)	55,9	12,6
Durée moyenne de suivi de mortalité (écart-type)	24,9	8,9
Statut vital à la date de point (31/12/2004), <i>n</i> (%)		
Décédés	6 310	10,7
Vivants	52 567	89,1
Perdus de vue	127	0,2
Catégorie socio-professionnelle, <i>n</i> (%)		
Cadres et ingénieurs	12 095	20,5
Personnels administratifs	4 591	7,8
Techniciens	33 356	56,5
Ouvriers	8 546	14,5
Inconnu	416	0,7
Durée moyenne du suivi dosimétrique (écart-type)	18,4	9,1
Durée moyenne d'emploi en année (écart-type)	21,0	9,8
Nombre de travailleurs avec au moins une dose positive (%)	42 206	71,5
Dose cumulée moyenne, en mSv (écart-type)		
Dose enregistrée		
Cohorte entière	16,1	35,6
Travailleurs avec au moins une dose positive	22,5	40,4
Dose H _p (10) corrigée ^a		
Cohorte entière	18,4	40,7
Travailleurs avec au moins une dose positive	25,7	46,2
Nombre de travailleurs par entreprise		
Nombre de travailleurs du CEA et d'AREVA NC (%)	36 732	62
Nombre de travailleurs d'EDF (%)	22 272	38

^a Grâce à la prise en compte des incertitudes de la réponse des dosimètres (Thierry-Chef et al., 2002)

III.2 Méthodes statistiques

Cette partie décrit les méthodes statistiques utilisées dans les deux premières parties de ce travail de thèse. Deux types d'analyses ont été réalisés : (i) une analyse de mortalité comparant la mortalité dans la cohorte CEA-AREVA-EDF à celle de la population générale française et (ii) l'analyse de la relation dose-risque entre la mortalité par cancer et l'exposition professionnelle aux rayonnements gamma et X prenant en compte d'autres sources d'exposition (contamination interne, exposition naturelle, exposition médicale). Les analyses descriptives ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.2 (SAS User's Guide, 2009) et les analyses de mortalité et dose-réponse ont été réalisées avec le logiciel Epicure (Preston et al., 1993).

III.2.1 Rapport de mortalité standardisé (SMR)

Le SMR permet de comparer la mortalité d'une population d'intérêt, ici la cohorte CEA-AREVA-EDF, à celle d'une population de référence. Le SMR est défini comme le rapport du nombre de décès observés au sein de la cohorte sur le nombre de décès attendus si les taux de mortalité dans la cohorte étaient les mêmes que ceux de la population de référence utilisée. Dans cette étude, la population de référence choisie est la population générale française. Le rapport est standardisé sur la période calendaire, le sexe et l'âge atteint. La combinaison des catégories de ces trois variables définit J strates.

Le SMR s'exprime alors de la façon suivante : $SMR = \frac{O}{E} = \frac{\sum_j o_j}{\sum_j n_j \lambda_j}$

où O est le nombre de décès observés, E est le nombre de décès attendus, o_j est le nombre de décès observés au sein de la strate j , n_j est le nombre de personnes-années à risque de décès dans la strate j , λ_j est le taux de décès de la population générale dans la strate j avec $1 \leq j \leq J$.

Le nombre de personnes-années à risque est calculé pour chaque strate de période calendaire (1968/1973/.../1998+), de sexe et d'âge atteint (intervalles de 5 ans à partir de 15 ans). Le nombre de décès attendus au sein de chaque strate est défini comme le produit du nombre de personnes-années à risque et du taux de décès spécifique à cette strate.

Les taux de mortalité pour les causes de décès étudiées ont été calculés à partir des données de mortalité nationales fournies par le CépiDc pour la période 1968–2004 et des données démographiques issues des recensements nationaux effectués par l'Insee.

L'intervalle de confiance à 95 % du SMR est calculé à l'aide de l'approximation de Byar (Breslow and Day, 1987, p69). Cette méthode a été choisie pour tenir compte des faibles nombres de décès observés pour certaines causes spécifiques de cancer. Les bornes de l'intervalle de confiance sont définies de la façon suivante :

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

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

où $z_{(\alpha/2)}$ est le $100*(1-\alpha/2)$ centile d'une loi normale centrée réduite.

Les SMR peuvent être calculés pour différentes catégories d'une variable catégorielle (par exemple, un indicateur de contamination interne). Un test

d'hétérogénéité peut être alors utilisé pour tester l'hypothèse que les SMR de différentes catégories sont égaux. Ce test est basé sur une statistique du χ^2 à $K-1$ degrés de liberté ; il est défini de la façon suivante (Breslow et al. 1987, p.96) :

$$\chi_{K-1}^2 = \sum_{k=1}^K \frac{(O_k - \tilde{E}_k^*)^2}{\tilde{E}_k^*},$$

avec $k=1, \dots, K$ indexant les K catégories de la variable étudiée, O_k et E_k^* respectivement le nombre de décès observés et attendus dans la $k^{\text{ième}}$ catégorie et $\tilde{E}_k^* = O(E_k^*/E)$ le nombre de décès attendus ajustés dans la $k^{\text{ième}}$ catégorie.

III.2.2 Analyses de la relation dose-réponse

L'analyse de la relation dose-risque est basée sur une comparaison interne à la cohorte, avec une population de référence composée des travailleurs non exposés (ou très peu exposés).

Le modèle utilisé pour les analyses portant sur la relation dose-risque entre la mortalité par cancer et l'exposition externe aux rayonnements est un modèle linéaire en ERR. Il s'agit d'un modèle classique en épidémiologie des rayonnements ionisants (NRC, 2006).

On pose :

$$RR(d) = 1 + \beta d, \tag{1}$$

où $RR(d)$ est le risque relatif associé à la dose cumulée d , le paramètre β représentant l'ERR par unité de dose.

Le risque relatif correspond au rapport du risque de décès pour une dose cumulée d sur le risque de base, c'est-à-dire le risque de décès sans exposition. L'ERR est l'augmentation du risque relatif lorsque la dose augmente d'une unité.

Afin d'estimer les paramètres de ce modèle, on utilise une régression de Poisson. L'utilisation d'un modèle de Poisson se base sur le postulat que le nombre de décès observés est la réalisation d'une loi de Poisson, c'est-à-dire que la probabilité que le nombre de décès soit égal à o est : $P(\text{nombre de décès} = o) = \frac{e^{-\mu*n}(\mu*n)^o}{o!}$, où n est le nombre de personnes-années et μ , le paramètre de la loi de Poisson, est le taux de décès. Sous cette hypothèse, μ est constant. Afin de ne pas s'éloigner de cette hypothèse, la cohorte est regroupée en strates homogènes telles que le risque de décès au sein de chaque strate soit le plus constant possible. La cohorte est donc stratifiée sur les variables potentiellement liées au risque spontané de décès (j strates, $1 \leq j \leq J$), ainsi que sur k catégories de dose cumulée ($1 \leq k \leq K$). La catégorie de dose $k = 1$ est la catégorie de dose de référence, c'est-à-dire nulle ou très faible. Pour une strate (j,k) donnée, le nombre de décès observés o_{jk} , le nombre de personnes-années n_{jk} et le taux de décès μ_{jk} s'écrivent : $o_{jk} = n_{jk} * \mu_{jk}$. Le risque relatif de décès correspondant à d_{jk} , la dose cumulée moyenne au sein de la strate (j,k) peut s'écrire : $RR(d_{jk}) = \frac{\mu_{jk}}{\mu_j}$.

Comme expliqué ci-dessus, les analyses ont été stratifiées afin de prendre en compte des facteurs qui peuvent avoir un effet sur le risque de base des travailleurs. Les variables utilisées pour la stratification sont celles qui avaient été sélectionnées lors de précédentes analyses sur cette cohorte (Metz-Flamant, 2011). Le choix de ces variables avait alors été fait *a priori* en s'appuyant sur la littérature ainsi que sur les résultats de l'analyse de variation de SMRs. Le but de ce travail étant d'étudier l'impact de certains facteurs sur les analyses classiques de la relation dose risque, nous avons choisi d'utiliser les variables

d'ajustement qui avaient été utilisés précédemment. Pour les cancers solides, les variables de stratification utilisées sont le sexe, l'âge atteint en classes de cinq ans à partir de l'âge de quinze ans (15/20/25/.../85+), la période calendaire (1968/1973/.../1993/1998+), la catégorie socio-professionnelle (ingénieur et cadre, administratif, technicien, ouvrier, inconnu), la durée d'emploi (≤ 20 ans et ≥ 20 ans), la catégorie de dose (<5 / 10 / 20 / 50 / 100 / 150 / 200 / 300 / 400 / 500+) et l'entreprise (CEA, AREVA NC, EDF, autre). Pour les leucémies, on utilise les mêmes variables de stratification, hormis la catégorie socio-professionnelle car des analyses précédentes ont montré que le risque de décès par leucémie n'était pas associé à la catégorie socio-professionnelle (Metz-Flamant et al., 2013).

Un délai de latence a été utilisé dans les analyses, reflétant le délai d'apparition des cancers après l'exposition aux rayonnements ionisants. Ce délai de latence est celui qui avait été utilisé lors des analyses précédentes réalisées sur cette cohorte (Metz-Flamant, 2011). Pour les cancers solides ce délai est de 10 ans, pour les leucémies, il est de 2 ans. Cela signifie que, pour les cancers solides, les doses reçues dans les 10 années précédant l'événement ne sont pas incluses dans le calcul de la dose cumulée. Pour les leucémies, seules les doses reçues dans les 2 années précédant l'événement ne sont pas prises en compte.

L'estimation des IC à 90 % pour β est basée sur la fonction de vraisemblance (Venzon and Moolgavkar, 1988). Le risque relatif ne pouvant être négatif, le modèle en ERR impose au paramètre β d'être supérieur à $-1/\text{dose maximale}$. Cette contrainte entraîne parfois que la borne inférieure de l'IC basée sur la vraisemblance ne peut être calculée.

III.2.2.1 Ajustement sur une variable d'intérêt

Afin d'examiner l'impact de la contamination interne ou celui des doses-non-professionnelles sur la relation dose-réponse entre exposition professionnelle externe des travailleurs aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer, on a comparé l'ERR/Sv estimé par un modèle ne les prenant pas en compte, c'est un dire un modèle prenant la forme de l'équation (1) à l'ERR/Sv estimé par un modèle ajusté sur l'indicateur de contamination interne ou sur les doses non-professionnelles s'écrivant :

$$RR(d) = e^{\alpha * z} (1 + \beta d) \quad (2)$$

où z représente la variable d'ajustement et α est le logarithme du risque relatif pour la variable d'ajustement.

Chapitre IV : Analyse de l'impact des contaminations internes

Ce chapitre a pour objectif de présenter le travail réalisé dans la première partie de cette thèse sur l'impact de la prise en compte de la contamination interne sur la relation dose-risque entre exposition externe aux rayonnements ionisants et mortalité par cancers solides. En effet, dans la cohorte française, certains travailleurs peuvent avoir été contaminés par l'incorporation de radionucléides en fonction de leur poste de travail. La figure 8 présente les différentes étapes du cycle électronucléaire dans lesquelles les travailleurs de la cohorte peuvent intervenir. Les travailleurs qui participent à la production du combustible nucléaire sont principalement concernés par l'exposition à des isotopes de l'uranium. Les travailleurs du recyclage du combustible sont quant à eux exposés à des isotopes de l'uranium, du plutonium, de l'américium ou du neptunium. Ceux des centrales nucléaires sont potentiellement exposés à du plutonium, de l'uranium et du cobalt. Enfin, les travailleurs ayant une activité de recherche peuvent être exposés à un large éventail de radionucléides : uranium, plutonium, radium, thorium, etc. Cependant, les expositions à l'uranium et au plutonium sont prépondérantes dans la cohorte par rapport aux autres radionucléides.

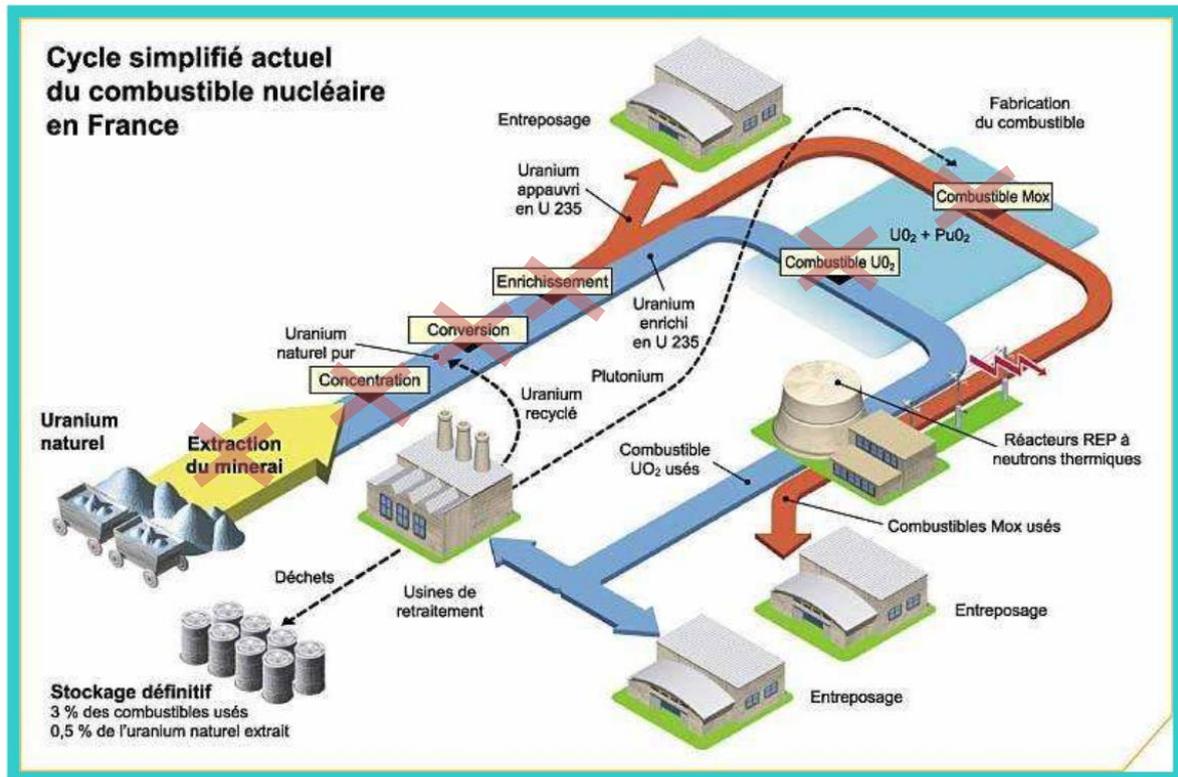


Figure 8 : Le cycle du combustible nucléaire en France (les zones barrées ne font pas partie du périmètre de la cohorte).

Or, la contamination interne par des radionucléides émettant des rayonnements alpha est classée cancérigène pour l'Homme par l'OMS (IARC, 2001). D'autre part, il est *a priori* possible que les expositions externes et les contaminations internes soient associées. En effet, dans l'étude « 15 pays » des travailleurs du nucléaire, lorsque les auteurs ont exclus les travailleurs potentiellement concernés par des incorporations de radionucléides, le nombre de décès dans la catégorie de dose externe la plus élevée a diminué de façon notable (Cardis et al., 2007). La non prise en compte de la contamination interne peut donc potentiellement biaiser l'étude du risque de décès associé à l'exposition externe.

Ce chapitre commence par présenter la revue de littérature réalisée dans le cadre de ce travail et portant sur l'état des connaissances sur le plutonium et l'uranium ainsi que sur leurs effets sanitaires. La reconstitution des informations portant sur la contamination interne au sein de la cohorte est décrite. Puis, le travail de prise en compte de la contamination interne dans les analyses dose-risque et les résultats obtenus sont ensuite exposés. Ce chapitre se conclut par une discussion de ces résultats.

Ces résultats sont présentés dans l'article intitulé « External radiation dose and cancer mortality among French nuclear workers: considering potential confounding by internal radiation exposure » publié dans le journal *International Archives of Occupational and Environmental Health* (Fournier et al., 2016) (cf : page 4). Dans ce chapitre, des éléments supplémentaires sont présentés, en particulier une description plus poussée de l'indicateur de contamination interne et des analyses complémentaires.

IV.1 Etat des connaissances

Cette partie se focalise sur le plutonium et l'uranium. En effet ces contaminations sont prépondérantes dans la cohorte. Ce sont également sur ces radionucléides qu'il existe le plus d'études, la littérature étant moins riche à propos des autres radionucléides.

IV.1.1 Le plutonium

Le plutonium (symbole chimique Pu) est un métal dur et argenté. Les différents isotopes du plutonium (de ^{228}Pu à ^{247}Pu) sont essentiellement produits à partir de

l'uranium par capture neutronique dans les réacteurs nucléaires. Dans l'industrie nucléaire, on produit surtout du plutonium 239. Il sert de matière fissile dans les réacteurs électronucléaires pour la production d'électricité. En France et en Europe, il est employé sous forme d'un mélange d'oxydes appelé « MOX » résultant des opérations de traitement du combustible d'uranium usagé. Le plutonium 239, lors de sa décroissance, émet des rayonnements alpha. Une fois inhalées, les particules de plutonium irradient le poumon, principal organe de rétention. Du poumon, ces particules peuvent passer dans le sang. Une fois dans le sang, le plutonium se lie à la protéine transferrine. Le squelette et le foie représentent alors les deux principaux organes de rétention (IARC, 1988, 2001).

IV.1.2 Les effets sanitaires du plutonium : revue de la littérature

Les connaissances des effets sanitaires d'une contamination au plutonium chez les travailleurs proviennent, en grande partie, des études réalisées sur les travailleurs de l'usine de Mayak. Le site de Mayak est le plus ancien et le plus important site de production de plutonium en Russie (Azizova et al., 2015; Sokolnikov et al., 2015). Etabli par l'URSS en 1948, Mayak comprend trois installations principales (un réacteur, un site de production radiochimique et un site de production de plutonium), ainsi que de nombreuses installations auxiliaires (traitement des eaux, réseaux électriques...). La cohorte des travailleurs de Mayak inclut 25 757 travailleurs suivis de 1948 à 2008. Les expositions radiologiques des travailleurs de Mayak sont bien plus importantes que les expositions des travailleurs français ; la dose externe cumulée moyenne chez les travailleurs de Mayak est presque 30 fois plus élevée que dans la cohorte française. Cependant, ce qui distingue la cohorte de Mayak, c'est l'ampleur de la

contamination interne au plutonium chez les travailleurs. Un peu plus de 30 % des travailleurs de Mayak sont surveillés pour une contamination interne potentielle par le plutonium. L'estimation de la dose interne reçue repose sur des examens radiotoxicologiques d'excréta. Les doses absorbées au foie dues aux rayonnements alpha produits par l'incorporation de plutonium sont très élevées : 0,21 Gy en moyenne chez les hommes et 0,40 Gy en moyenne chez les femmes (Sokolnikov et al., 2015). La cohorte comprend également des informations sur les examens médicaux radiologiques diagnostiques pour 85 % des travailleurs de la cohorte.

Le plutonium, une fois inhalé, se déposant principalement dans les poumons, les os et le foie, la mortalité pour ces sites spécifiques de cancer a donc fait l'objet de plusieurs études au sein de la cohorte des travailleurs de Mayak (Gilbert et al., 2000, 2004, 2013, Jacob et al., 2007, 2005; Koshurnikova et al., 2000; Labutina et al., 2013; Sokolnikov et al., 2008). Sokolnikov *et al.* ont observé une association significative entre la dose absorbée de plutonium et la mortalité par cancer du poumon (ERR/Gy = 7,1 [IC à 90 % : 4,9–10] pour les hommes et ERR/Gy = 15 [IC à 90 % : 7,6–29] pour les femmes), par cancer du foie (ERR/Gy = 2,6 [IC à 90 % : 0,7–6,9] pour les hommes et ERR/Gy = 29 [IC à 90 % : 9,8–95] pour les femmes) et par cancer des os (ERR/Gy = 0,76 [IC à 90 % : <0–5,2] pour les hommes et ERR/Gy = 3,4 [IC à 90 % : 0,4–20] pour les femmes) (Sokolnikov et al., 2008).

Des études sur les travailleurs de Mayak ont également trouvé un ERR significatif pour la mortalité par cardiopathie ischémique associé avec la dose alpha interne due au plutonium incorporé (Moseeva et al., 2014). Moseeva *et al.* observent également un ERR/Gy positif mais non significatif pour la mortalité

par maladies cardio-vasculaires associé à la dose absorbée au foie due à la contamination interne. Afin de bénéficier de plus de puissance statistique, Azizova *et al* (Azizova et al., 2015) ont considéré l'ensemble des pathologies de l'appareil circulatoire, tout en tenant compte de facteurs de risque connus pour ces maladies tels que le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'hypertension et l'indice de masse corporelle. Les auteurs ont mis en évidence, chez 22 377 travailleurs, une association significative entre la dose externe (rayonnements gamma) et la mortalité par maladies de l'appareil circulatoire, ainsi qu'une association significative entre la dose interne reçue au foie et la mortalité par maladies de l'appareil circulatoire.

Au-delà de Mayak, des études sur d'autres populations de travailleurs se sont également intéressées aux effets sanitaires d'une exposition au plutonium. Une étude de mortalité portant sur les travailleurs de trois installations nucléaires britanniques a comparé la mortalité des travailleurs surveillés pour une contamination interne à la mortalité du reste de la cohorte (Carpenter et al., 1998). Parmi les 40 761 travailleurs, plus de 40 % ont été suivis au moins une fois au cours de leur carrière pour une contamination interne. Les travailleurs pouvaient avoir été suivis pour une contamination au tritium (10 %), au plutonium (31 %) ou à d'autres radionucléides (25 %). La mortalité par cancer des travailleurs surveillés pour une exposition au plutonium était comparable à la mortalité des travailleurs non suivis pour une contamination interne. Les travailleurs suivis pour une contamination à des radionucléides autres que le tritium et le plutonium avaient un taux de décès plus élevé pour le cancer du poumon que les travailleurs non suivis.

Une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte de travailleurs américains exposés au plutonium, à l'américium et à des isotopes de l'uranium a permis de reconstituer les doses équivalentes aux poumons, ainsi que les doses efficaces dues au plutonium à partir de données provenant d'échantillons urinaires et de modèles de dosimétrie interne chez 180 travailleurs décédés d'un cancer du poumon (les cas) et 720 témoins (Brown et al., 2004). Un risque de cancer du poumon plus élevé chez les travailleurs ayant eu des doses au poumon supérieures à 400 mSv a été observé par rapport aux travailleurs ayant reçu des doses plus faibles.

Wing *et al.* ont étudié la mortalité dans une cohorte de plus de 30 000 travailleurs exposés au plutonium au sein de l'usine de production de plutonium de Hanford aux Etats-Unis (Wing et al., 2004). En l'absence de résultats d'analyses radiotoxicologiques exhaustifs, les auteurs ont utilisé une matrice emplois-expositions pour déterminer le potentiel d'exposition au plutonium des travailleurs. Les travailleurs potentiellement exposés de façon régulière présentaient un déficit de mortalité par rapport aux travailleurs non exposés pour la plupart des causes de décès étudiées, à l'exception du cancer du cerveau et des lymphomes, pour lesquels leur mortalité était plus élevée que celle des travailleurs non-exposés. Ce déficit de mortalité pourrait en partie être expliqué par le fait que ce sous-groupe de la cohorte avait un statut socio-économique plus élevé que le reste de la cohorte, mais aussi par le fait que des examens médicaux supplémentaires étaient requis afin de pouvoir occuper les postes impliquant une exposition au plutonium. On peut supposer que les travailleurs jugés aptes à

occuper ces postes suite à des examens médicaux approfondis étaient en meilleure santé que le reste de la cohorte.

Des études animales sur les effets du plutonium ont également été réalisées. Des cancers du poumon, du foie et des os ont été observés chez des chiens exposés au plutonium 239 par inhalation (IARC, 2001). Chez les chiens, les souris et les hamsters exposés au plutonium 239 par injection (voie parentérale), des cancers du poumon et du foie ont été observés.

Conclusion : Parmi les études capables d'étudier les relations dose-risque entre l'exposition au plutonium et la survenue d'événements pathologiques, on retrouve une augmentation du risque de cancer du poumon, du foie et des os associée à la dose de plutonium.

Le plutonium est d'ailleurs classé comme cancérigène pour l'Homme pour le cancer du poumon, des os et du foie par l'OMS (IARC, 2001).

IV.1.3 L'uranium

L'uranium est un métal présent naturellement dans l'environnement. A l'état naturel, il existe trois isotopes de l'uranium (^{234}U , ^{235}U et ^{238}U) ; le plus abondant est l'uranium 238 qui représente 99 % de l'uranium d'origine naturelle. L'uranium est présent dans les roches granitiques et volcaniques. L'uranium 235 est le seul isotope naturel d'uranium facilement fissible ; il est utilisé pour la production d'énergie dans les centrales nucléaires. L'uranium 235 émet des rayonnements alpha, bêta et gamma. Après une contamination, le rein, le squelette, le foie et le poumon (en cas d'inhalation) sont les principaux organes de rétention de l'uranium. Dans le cycle électronucléaire, on trouve plusieurs composés de l'uranium qui ont des solubilités différentes. Les composés solubles

passent plus facilement des poumons au sang et sont donc plus toxiques pour les organes de rétention (Canu Guseva et al., 2011). L'uranium n'est pas toxique que du fait de sa radioactivité ; il présente également une toxicité chimique.

IV.1.4 Les effets sanitaires de l'uranium : revue de la littérature

Pinkerton *et al.* ont étudié la mortalité au sein d'une cohorte de 1 485 travailleurs du traitement de l'uranium américains (Pinkerton et al., 2004). Les travailleurs étaient principalement exposés aux poussières d'uranium et de silice. Ils ont constaté un déficit de mortalité toutes causes par rapport à la population générale américaine. La mortalité par cancer du poumon était élevée de façon non-significative et la mortalité par maladie respiratoire non-cancéreuse était significativement élevée par rapport à la population générale.

En France, les travailleurs du site de Pierrelatte d'AREVA ont fait l'objet de plusieurs études sur les effets d'une exposition chronique à de faibles doses d'uranium (Canu Guseva et al., 2010a, 2011). Le site de Pierrelatte est un site de traitement de l'uranium et réalise la conversion et l'enrichissement de l'uranium en amont du cycle du combustible. Les résultats des mesures de surveillance des travailleurs effectuées dans le cadre de la radioprotection n'étant pas numérisés, une matrice emplois-expositions a été créée afin de déterminer les expositions cumulées à l'uranium et à d'autres substances chimiques ou physiques potentiellement nuisibles à la santé. La matrice incluait des informations sur la pureté, l'isotopie et la solubilité de l'uranium. Une première étude s'est intéressée à la mortalité parmi ces travailleurs (Canu Guseva et al., 2010b) et a observé un fort effet du travailleur sain. Parmi les pathologies *a priori* liées à une exposition à l'uranium (cancer du poumon, cancers des voies respiratoires supérieures,

cancers lymphatiques et hématopoïétiques), seule la mortalité par cancer lymphatique était élevée chez les travailleurs potentiellement exposés à l'uranium par rapport à la population française (SMR = 1,49 [IC 95 % : 0,68–2,82], n=9). Une seconde étude visant à examiner le risque de décès par cancer du poumon en fonction de la solubilité du composé d'uranium à l'origine de la contamination a observé que le risque de cancer du poumon semblait dépendre de la solubilité de l'uranium, le risque le plus élevé étant observé chez les travailleurs exposés à de l'uranium peu soluble (Canu Guseva et al., 2010a).

Silver *et al.* ont analysé l'effet sur la mortalité de l'exposition externe aux rayonnements ionisants et de la contamination interne à l'uranium dans une cohorte de travailleurs du traitement de l'uranium américains (Silver et al., 2013). Chez les ouvriers, les auteurs ont constaté une mortalité significativement élevée pour les cancers du poumon par rapport à la population générale (SMR =1,25 [IC à 90 % : 1,09–1,42], n=223). Les analyses dose-réponse résultaient en une relation positive mais non significative entre la dose à l'organe due à l'uranium et la mortalité par cancer du poumon d'une part, et la dose externe et la mortalité par cancer du poumon d'autre part, ainsi qu'en une association significative entre la dose interne due à l'uranium et la mortalité par cancer de l'intestin (ERR/100 µGy = 1,5 [IC à 90 % : 0,12–4,1]).

Kreuzer *et al.* ont examiné la mortalité par cancer, par maladies cardiovasculaires et par maladies respiratoires non-cancéreuses associées aux rayonnements ionisants dans une cohorte de 4 054 travailleurs du traitement de l'uranium (millers) allemands (Kreuzer et al., 2015). Les millers sont exposés de façon externe aux rayonnements ionisants, mais ils sont également exposés au

radon et à des radionucléides à vie longue provenant de la poussière de minerai d'uranium. La mortalité toutes causes parmi les travailleurs était significativement inférieure à celle de la population générale. La mortalité par cancer pulmonaire n'était pas différente de celle de la population générale (SMR = 1,05 [IC à 95 % : 0,88–1,22]). Les auteurs ont observé un ERR significatif associé à l'exposition au radon pour les cancers (ERR/100 WLM = 1,17 [IC à 95 % : 0,26–3,17]) dû en grande partie au cancer du poumon (ERR/100 WLM² = 3,39 [IC à 95 % : -0,01–6,78]). Les ERR associés aux radionucléides à vie longue étaient élevés pour le cancer de l'estomac (ERR/100 kBqh.m⁻³ = 2,61 [IC 95 % : -1,60–6,81]) et du rein (ERR/100 kBqh.m⁻³ = 7,38 [IC à 95 % : -11,2–26,0]) mais associés à une large incertitude.

Conclusion : Peu d'études épidémiologiques ont la capacité de caractériser les effets sanitaires d'une exposition à l'uranium. Les émetteurs alpha sont classés par l'OMS comme cancérigène certain pour l'Homme (IARC, 2001). L'uranium, de par son appartenance à cette catégorie est donc cancérigène, mais au contraire du plutonium, il n'est pas nommé de façon spécifique par l'OMS comme cancérigène. Ceci reflète un état moins avancé des connaissances sur les effets sanitaires de l'uranium.

² Working Level Month : unité d'exposition au radon pour les mineurs d'uranium (correspond à 170 heures de travail dans une ambiance de 1 WL, c'est-à-dire à une concentration de descendants radioactifs à vie courte du radon, par litre, entraînant une énergie alpha potentielle de $1,3 \cdot 10^5$ MeV après désintégration complète)

IV.2 Reconstitution des informations sur la contamination interne

La dosimétrie individuelle de la contamination interne n'est pas disponible pour les travailleurs de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Cependant, il existe des informations sur la contamination interne dans la cohorte. Celles-ci proviennent de plusieurs sources.

Pour les travailleurs du CEA et certains travailleurs d'AREVA NC, une matrice installations-expositions associant un potentiel de risque d'incorporation de radionucléide à chaque installation, a été construite à la fin des années 1990 (Telle-Lamberton et al., 2005). Ce travail a été mené par un groupe d'experts composé de médecins du travail du CEA, de spécialistes en radioprotection et d'épidémiologistes. Dans un premier temps, les experts ont effectué un recensement des installations en se basant sur la liste des installations nucléaires de base (INB) et des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Au total, 329 installations ont ainsi été dénombrées. Une fois la liste des installations établie et complétée par les dates clés (construction, mise en activité, fermeture et démantèlement), le groupe d'experts a établi une échelle de risque d'incorporation de radionucléides pour un travailleur affecté à chaque installation pour chaque année. En amont du cycle, il s'agit principalement de différents isotopes de l'uranium. En aval, c'est-à-dire lors du retraitement du combustible, on trouve de l'uranium, du plutonium, de l'américium ou bien du neptunium. Dans les laboratoires de recherche, une multitude d'expositions est possible, celles-ci dépendant principalement des

activités du laboratoire : uranium, plutonium, mais aussi américium, curium, thorium, tritium, neptunium, césium, cobalt, californium, radium.

L'échelle de risque présente quatre niveaux : « pas de contamination », « contamination possible », « contamination sûre ou suspectée » et « inconnu ».

Pour les travailleurs d'AREVA NC, des informations supplémentaires (résultats d'analyses anthroradiométriques et d'examens radiotoxicologiques) sont également disponibles et ont été prises en compte.

Pour les travailleurs d'EDF, on dispose d'une liste des contaminations internes avérées fournie par la médecine du travail.

IV.3 Construction de l'indicateur de contamination interne

A partir de cette matrice installations-expositions, un risque d'incorporation de radionucléides a pu être attribué chaque année à chaque travailleur en croisant la matrice et l'historique de carrière de chaque travailleur.

A partir de ces données annuelles, un indicateur de contamination interne dépendant du temps a été constitué. Cet indicateur prend chaque année, pour chaque travailleur, la valeur de risque maximale observée à partir du début du suivi en considérant que le potentiel de risque associé à la catégorie « pas de contamination interne » est inférieur à celui associé à la catégorie « contamination interne possible », qui est inférieur à celui de la catégorie « contamination interne sûre ou suspectée ». Le potentiel de risque associé à la catégorie « inconnu » est inférieur à toutes les autres. Par exemple, un travailleur embauché en 1975 au sein d'une installation sans risque de contamination

interne et affecté en 1985 à une installation classée « contamination interne possible », sera classé dans la catégorie « pas de contamination interne » de 1975 à 1984 et dans la catégorie « contamination interne possible » par la suite jusqu'à la fin de son suivi.

Cet indicateur possède donc quatre catégories : « pas de contamination », « contamination possible », « contamination sûre ou suspectée » et « inconnu ». Pour les travailleurs d'EDF, du fait de la nature binaire des informations fournies, l'indicateur n'a que deux niveaux : « pas de contamination interne » et « contamination sûre ou suspectée ».

IV.4 Méthodes d'analyse

Notre but était d'étudier le biais potentiel engendré par l'absence de prise en compte de la contamination interne dans les analyses portant sur la mortalité par cancer suite à une exposition externe dans la cohorte française CEA-ARVA-EDF. La littérature suggère que les sites principaux de dépôt du plutonium sont les poumons, le foie et les os et que le principal site de dépôt de l'uranium est le poumon. C'est pourquoi nos analyses ont porté sur les cancers du poumon (CIM 10 : C33, C34) et du foie (CIM 10 : C22). Les décès par cancers des tissus osseux (n = 13) étaient trop peu nombreux pour étudier la relation dose-risque pour ce site spécifique. Nous avons également étudié l'ensemble des cancers solides (CIM 10 : de C00 à C80 excepté C46.3, C97) et les leucémies non lymphoïdes chroniques (CIM 10 : C91.0, C91.2, C91.3, C91.5, C91.7, de C92 à C95) qui sont généralement des groupes d'intérêt dans l'étude des cancers radio-induits.

Les analyses réalisées sont décrites dans la partie matériels et méthodes (paragraphe III.2.2 et III.2.2.1).

Afin de déterminer l'association entre la dose externe cumulée et l'indicateur de contamination interne, le tau de Kendall a été calculé.

L'impact de la prise en compte de la contamination interne sur la relation dose-risque entre mortalité par cancer et exposition externe aux rayonnements ionisants a été examiné en ajustant un modèle linéaire en ERR entre le risque de décès par cancer et la dose externe cumulée sur l'indicateur de contamination interne (paragraphe III.2.2.1). L'impact sur l'ERR estimé résultant de l'ajustement sur la contamination interne a ensuite été évalué en fonction du pourcentage de changement par rapport à l'ERR estimé sans prise en compte de la contamination interne.

Des analyses de sensibilité ont également été réalisées. Une première approche a consisté à regrouper différents niveaux de l'indicateur : les niveaux « pas de contamination » et « contamination possible » ont d'abord été regroupés, puis la catégorie « contamination possible » a été regroupée avec « contamination sûre ou suspectée ». Une seconde approche a consisté en l'exclusion des individus ayant occupé au moins un poste associé au niveau « contamination probable ou sûre » des analyses.

IV.5 Résultats

IV.5.1 L'indicateur de contamination interne

Le nombre d'individus par catégorie de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi est présenté dans le tableau 3. En fin de suivi, la majorité des individus (62 %) se trouvent dans la catégorie « pas de contamination interne » de l'indicateur. Environ 19 % des individus se trouvent dans la catégorie « contamination possible » et seuls 12,5 % des individus se trouvent dans la catégorie « contamination sûre ou suspectée ».

Le tableau 3 présente également la dose externe cumulée moyenne en fin de suivi pour les individus au sein des différentes catégories de l'indicateur de contamination interne. La dose cumulée reçue par les individus présents au sein de la catégorie « pas de contamination » en fin de suivi est de 15,2 mSv. Pour les individus de la catégorie « contamination possible », elle est de 10,2 mSv et pour ceux de la catégorie « contamination sûre ou suspectée » la dose cumulée moyenne est de 31,4 mSv. Les individus se situant dans la catégorie la plus élevée de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi ont une dose externe cumulée moyenne deux à trois fois plus élevée que les autres. Le tau de Kendall entre la dose cumulée en fin de suivi et la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi est de 0,004. Cette association est très faible.

Tableau 3 : Répartition des individus par catégorie de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi

Catégorie de l'indicateur de contamination interne	Individus (%)	Dose externe moyenne (mSv)
Pas de contamination	36 576 (62,0)	15,2
Contamination possible	10 964 (18,6)	10,2
Contamination sûre ou suspectée	7 369 (12,5)	31,4
Inconnu	4 095 (6,9)	11,9

Le nombre de personnes-années cumulées pour chaque catégorie de l'indicateur de contamination interne est présenté dans le tableau 4. Près de 65 % des personnes-années ont été cumulées dans la catégorie « pas de contamination », 30 % ont été cumulées dans la catégorie « contamination possible » et seulement 3 % ont été cumulée dans la catégorie « contamination sûre ou suspectée ».

Le tableau 4 présente également la dose externe cumulée moyenne pondérée par les personnes-années cumulées dans chaque catégorie de l'indicateur. La dose cumulée moyenne reçue au sein de la catégorie « pas de contamination » est inférieure à celle reçue dans de la catégorie « contamination possible », celle-ci est à son tour inférieure à la dose cumulée moyenne reçue au sein de la catégorie «contamination sûre ou suspectée ».

Tableau 4 : Répartition des personnes-années par catégorie de l'indicateur de contamination interne

Catégorie de l'indicateur de contamination interne	Personnes-années en milliers (%)	Dose externe moyenne ^a (mSv)
Pas de contamination	946 (64,4)	5,8
Contamination possible	444 (30,3)	12,3

Contamination sûre ou suspectée	44 (3,0)	18,9
Inconnu	34 (2,3)	5,2

^aPondérée sur les personnes-années

La répartition des individus par catégories de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi est différente au sein des trois entreprises de la cohorte. Comme on peut le constater sur la figure 9, une plus grande proportion des travailleurs du CEA se trouve dans les catégories « contamination possible » (35 %) et « contamination sûre ou suspectée » (18 %). À l'inverse, les travailleurs d'EDF sont presque tous dans la catégorie « pas de contamination interne » (99 %). Cela est dû à la construction de l'indicateur, qui, pour EDF, ne provient pas d'une matrice installations-expositions mais d'une liste de cas de contamination interne avérée.

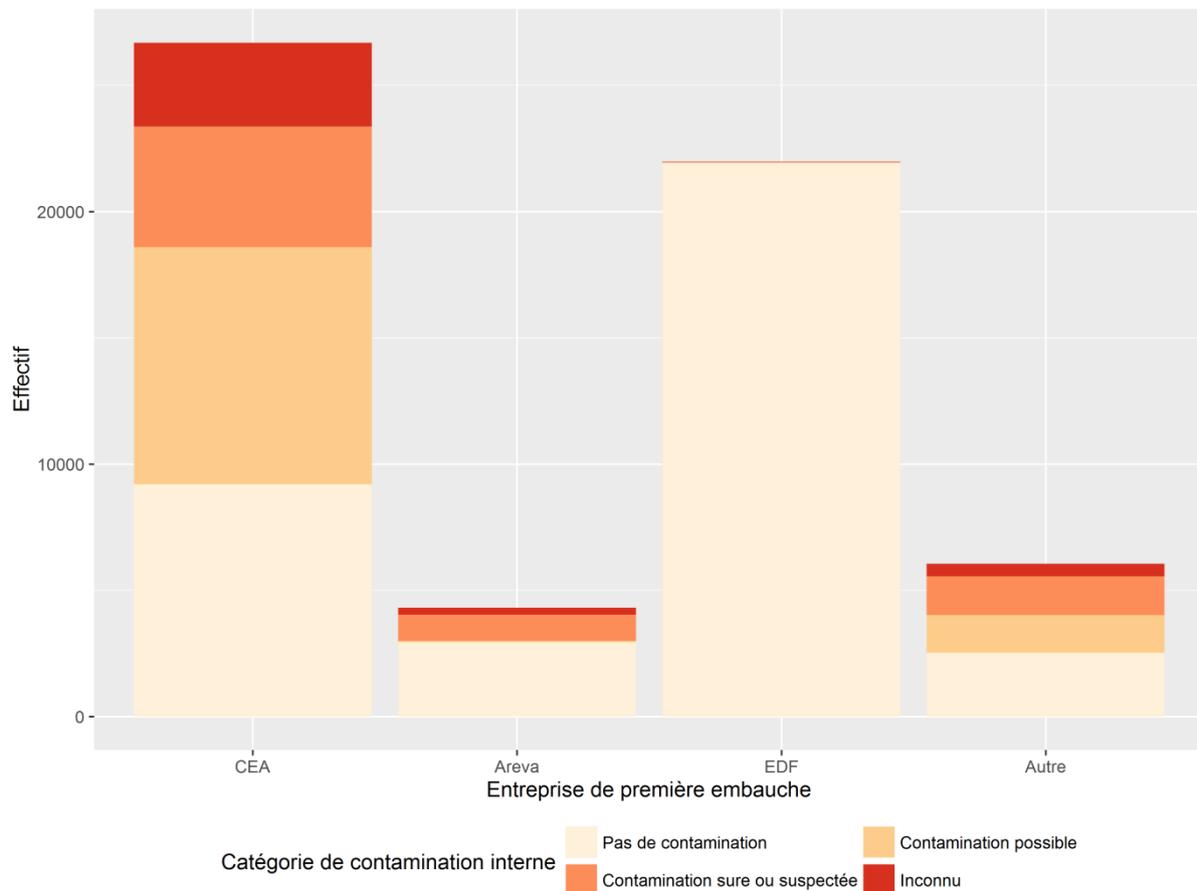


Figure 9 : Répartition des individus selon la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi et selon l'entreprise de première embauche

La figure 10 montre la répartition des individus selon la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi en fonction de la décennie d'embauche. Les travailleurs embauchés dans les années 1950 et 1960 ont un potentiel plus élevé d'incorporation de radionucléides que les travailleurs embauchés plus tardivement. Cela peut être dû au fait que les travailleurs embauchés dans les années les plus anciennes ont eu des carrières plus longues et ont donc eu plus d'occasions d'être exposés à des radionucléides. La proportion importante de travailleurs dans la catégorie « pas de contamination » embauchés dans les

années 1980 vient du fait que lors de cette décennie, un pic d'embauches a été observé à EDF.

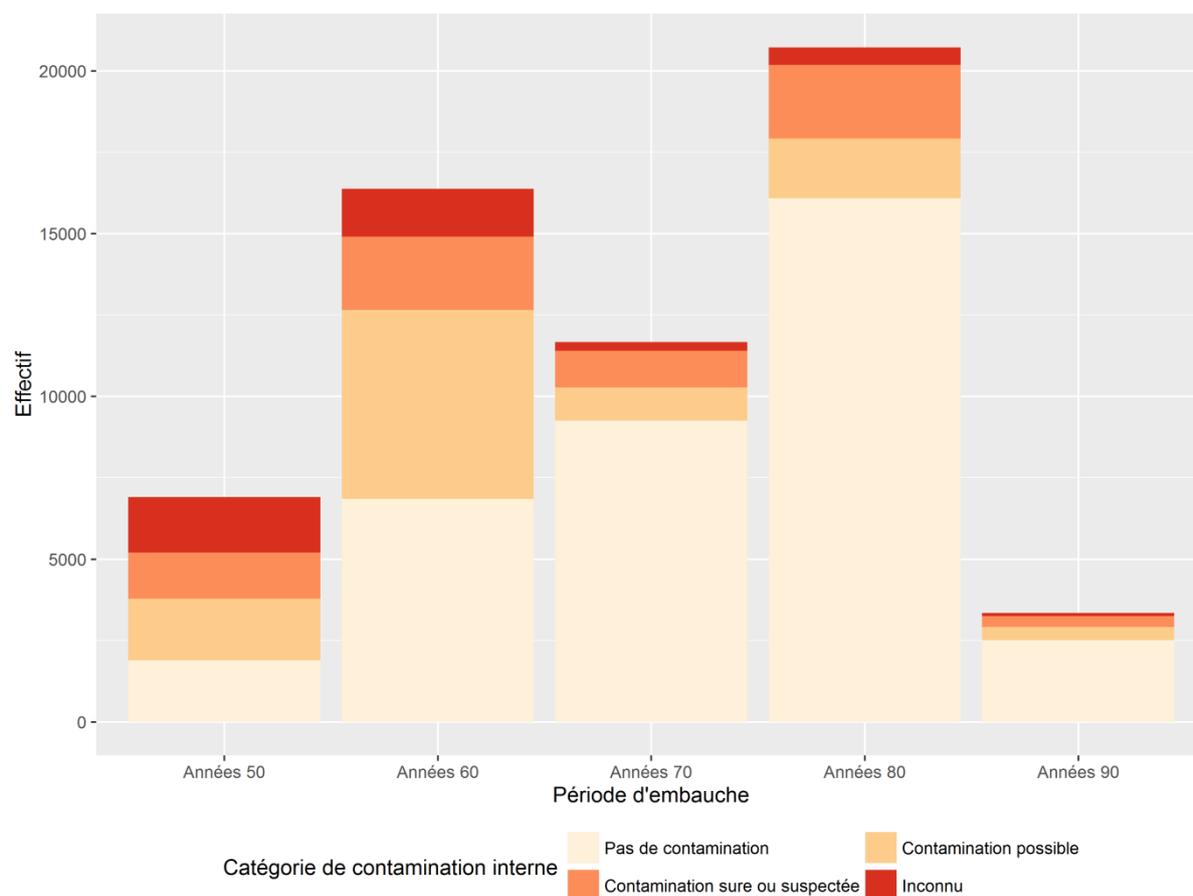


Figure 10 : Répartition des individus en fonction de la valeur de l'indicateur de contamination interne en fin de suivi et de la période d'embauche

IV.5.2 Analyse de la mortalité

Le tableau 5 présente, pour chaque cause de décès, le nombre de décès observés et attendus, le SMR global, puis les SMR par catégorie de l'indicateur de contamination interne. Pour les cancers solides, on observe 2 355 décès alors que le nombre de décès attendu est de 3 475, soit un déficit de mortalité de 32 % par comparaison à la population française. Pour les cancers du poumon, ce déficit est

de 35 % (909 décès attendus et 595 décès observés). Pour le cancer du foie, le déficit de mortalité est de 41 %. Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, on observe 57 décès pour 82 attendus, soit un déficit de mortalité de 33 % par rapport à la population générale.

Le tableau 5 présente ensuite les SMR pour chaque catégorie de l'indicateur de contamination interne. Pour l'ensemble des cancers solides, on observe un déficit de mortalité moins élevé pour les catégories « contamination possible » (n=1 168) et « contamination sûre ou suspectée » (n=71) que pour la catégorie « pas de contamination » (n=1 032). Le test d'hétérogénéité est statistiquement significatif.

Pour le cancer du poumon, le SMR pour la catégorie « contamination possible » (n=294) semble plus élevé pour la catégorie « pas de contamination » (n=258) et la catégorie « contamination sûre ou suspectée » (n=28) mais le test d'hétérogénéité n'est pas significatif.

Pour le cancer du foie, les SMRs correspondant aux catégories « pas de contamination » (n=46) et « contamination sûre ou suspectée » (n=3) semblent plus élevés que celui de la catégorie « contamination possible » (n=41), mais le test d'hétérogénéité n'est pas statistiquement significatif.

Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, le SMR de la catégorie « pas de contamination » est plus élevé que ceux correspondant aux catégories « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée ». On note des SMR particulièrement bas pour les catégories « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » mais ceux-ci sont associés à des intervalles de confiance très larges en raison du faible nombre de décès par leucémie dans

ces catégories : 16 cas pour « contamination possible » et seulement 1 cas pour « contamination sûre ou suspectée ».

Tableau 5 : Ratios de mortalité standardisés en fonction de l'indicateur de contamination interne

Cause de décès	Nombre de décès observés	Nombre de décès attendus	SMR ^a (95 % IC ^b)				<i>p</i> ^c	
			Global	Pas de contamination	Contamination possible	Contamination sûre ou suspectée		Inconnu
Cancers solides	2 355	3 475	0,68 (0,65;0,71)	0,62 (0,59;0,66)	0,74 (0,69;0,78)	0,73 (0,57;0,92)	0,63 (0,50;0,78)	0,001
Cancer du poumon	595	909	0,65 (0,60;0,71)	0,59 (0,52;0,66)	0,71 (0,63;0,80)	0,59 (0,33;0,97)	0,87 (0,58;1,26)	0,06
Cancer du foie	91	153	0,59 (0,48;0,73)	0,65 (0,48;0,87)	0,57 (0,41;0,77)	0,68 (0,14;1,99)	0,17 (0,00;0,97)	0,52
Leucémie ^d	57	82	0,67 (0,51;0,87)	0,83 (0,58;1,16)	0,46 (0,26;0,74)	0,45 (0,01;2,52)	1,65 (0,53;3,86)	0,04

^a Standardisé sur le sexe, l'âge et la période calendaire ; ^b Intervalle de confiance ; ^c p-valeur du test d'hétérogénéité ; ^d leucémie non lymphoïdes chroniques

IV.5.3 Analyse de la relation dose-risque

Les résultats de l'analyse portant sur la relation dose-risque sont présentés dans le tableau 6.

En ajustant un modèle en ERR sur l'exposition externe aux rayonnements ionisants sans prendre en compte l'indicateur de contamination interne, on observe tout d'abord une augmentation non significative du risque associé à la dose externe pour les différentes causes de décès étudiées.

Lorsque l'on ajuste le même modèle sur l'indicateur de contamination interne, on observe toujours une augmentation du risque de mortalité pour les causes étudiées associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants.

Pour les cancers solides, l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne résulte en une diminution de l'estimation de l'ERR/Sv (ERR/Sv = 0,32 [IC à 90 % : -0,58–1,35] sans ajustement et ERR/Sv = 0,21 [IC à 90 % : -0,68–1,23] avec ajustement). Cependant ces deux estimations sont associées à des intervalles de confiance assez larges qui sont compatibles.

Pour le cancer du poumon, l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne ne modifie pas l'estimation de l'ERR. L'ERR/Sv obtenu sans ajustement sur la contamination interne (ERR/Sv = 1,19 [IC à 90 % : -0,66–3,56]) est très proche de celui obtenu avec ajustement sur la contamination interne (ERR/Sv = 1,21 [IC 90 % : -0,66–3,62]) et les intervalles de confiance sont presque identiques.

Pour le cancer du foie, l'ERR/Sv augmente légèrement lorsque l'on ajuste le modèle d'estimation du risque sur la contamination interne ; cependant, les intervalles de confiance restent très proches.

Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, l'ajustement sur la contamination interne se traduit par une augmentation de l'estimation de l'ERR/Sv (ERR/SV = 4,50 [IC à 90 % : <0–18,06] sans ajustement et ERR/Sv = 6,16 [IC à 90 % : <0–22,07]) avec l'ajustement sur la contamination interne. Cependant, les intervalles de confiance sont très larges pour ces deux valeurs du fait du faible nombre de décès par leucémie.

Tableau 6 : Excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer exprimé en sievert (Sv), prenant en compte la contamination interne au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire (1968-2004)

Cause de décès	Nombre de décès	Avec ajustement sur la contamination interne							
		Sans ajustement sur la contamination interne		A quatre niveaux : -Pas de contamination -Contamination possible -Contamination sûre ou suspectée -Inconnu		A trois niveaux : - Pas de contamination & contamination possible -Contamination sûre ou suspectée -Inconnu		A trois niveaux : -Pas de contamination - Contamination possible & contamination sûre ou suspectée -Inconnu	
		ERR/Sv	IC ^b à 90 %	ERR/Sv	IC à 90 %	ERR/Sv	IC à 90 %	ERR/Sv	IC à 90 %
Cancers solides	2 355	0,32	-0,58–1,35	0,21	-0,68–1,23	0,28	-0,61–1,31	0,24	-0,65–1,27
Cancer du poumon	595	1,19	-0,66–3,56	1,21	-0,66–3,62	1,26	-0,62–3,65	1,20	-0,66–3,59
Cancer du foie	91	2,25	<0–9,04	3,00	<0–10,64	2,25	<0–9,05	3,11	-1,23–10,81
Leucémie ^a	57	4,50	<0–18,06	6,16	<0–22,07	4,81	<0–19,16	6,05	<0–21,81

ERR/Sv estimé à parti d'un modèle linéaire ajusté sur le sexe, l'âge, la période calendaire, l'entreprise, la durée d'emploi et la catégorie socio-professionnelle, sauf pour les analyses portant sur la leucémie qui ne sont pas ajustées sur la catégorie socio-professionnelle. ^a leucémie non lymphoïdes chroniques ; ^b Intervalle de confiance

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés dans le tableau 6 et dans le tableau 7.

Le tableau 6 présente les résultats obtenus lorsque les niveaux de l'indicateur de contamination interne sont regroupés de différentes façons.

Pour les cancers solides, l'estimation de l'ERR/Sv avec ajustement sur la contamination interne, lorsque les niveaux « pas de contamination » et « contamination possible » de l'indicateur de contamination interne sont regroupés (ERR/Sv = 0,28 [IC à 90 % : -0,61–1,31]), est très proche de celle obtenue sans prise en compte de la contamination interne. Lorsque le modèle est ajusté sur l'indicateur de contamination interne dont les niveaux « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » ont été regroupés, l'ERR/Sv obtenu (ERR/Sv = 0,24 [IC à 90 % : -0,65–1,27]) est plus faible que celui qui résulte d'un modèle sans ajustement.

Pour le cancer du poumon, l'ajustement sur la contamination interne dont les niveaux « pas de contamination » et « contamination possible » ont été regroupés résulte en une légère augmentation de l'estimation de l'ERR (ERR/Sv = 1,26 [IC à 90 % : -0,62–3,65]). Lorsque les niveaux « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » sont regroupés, les ERR/Sv obtenus pour le cancer du poumon sont presque égaux que l'on ajuste ou pas sur l'indicateur de contamination interne.

Pour le cancer du foie, l'ajustement sur la contamination interne lorsque les niveaux « pas de contamination » et « contamination possible » sont fusionnés ne semble pas avoir d'effet sur la relation dose-risque. Par contre, lorsque les niveaux « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » sont

regroupés, l'ajustement entraîne une augmentation de l'estimation de l'ERR/Sv lorsque l'on ajuste sur la contamination interne par rapport à l'ERR/Sv obtenu sans ajustement (ERR/Sv = 3,11 [IC à 90 % : -1,23–10,81]).

Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, l'ajustement sur la contamination interne avec les niveaux « pas de contamination » et « contamination possible » regroupés, se traduit par une légère augmentation de l'estimation de l'ERR/Sv (ERR/Sv = 4,81 [IC à 90 % : <0–19,16]). L'ERR/Sv obtenu pour les leucémies non lymphoïdes chroniques en ajustant sur l'indicateur de contamination interne dont les niveaux « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » ont été fusionnés est plus élevé (ERR/Sv = 6,05 [IC à 90 % : <0–21,81]) que celui estimé sans ajustement.

Le tableau 7 décrit les ERR/Sv obtenus lorsque les 7 369 individus associés au niveau « contamination sûre ou suspectée » sont exclus des analyses.

Globalement, on observe une diminution des ERR/Sv pour les différentes causes de décès étudiées lorsqu'on exclut ces individus. Pour le cancer du poumon alors que le nombre de décès a diminué de seulement 2,5 %, la pente de la relation dose-risque est divisée par 2.

Tableau 7 : Excès de risque relatif (ERR) par sievert (Sv) prenant en compte la contamination interne au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF calculé en excluant les 7 369 individus associés au niveau « contamination sûre ou suspectée » de l'indicateur de contamination interne

Cause de décès	Nombre de décès	Sans ajustement sur la contamination interne		Avec ajustement sur la contamination interne	
		ERR/Sv	(90 % IC ^b)	ERR/Sv	(90 % IC)
Cancers solides	2284	0,23	-0,68–1,29	0,16	-0,75–1,20
Cancer du poumon	580	0,57	-1,19–2,88	0,58	-1,20–2,92
Cancer du foie	88	2,76	<0–10,6	3,59	-1,03–11,78
Leucémie non LLC ^a	56	5,75	<0–20,83	7,20	<0–24,31

ERR/Sv estimé à parti d'un modèle linéaire ajusté sur le sexe, l'âge, la période calendaire, l'entreprise, la durée d'emploi et la catégorie socio-professionnelle, sauf pour les analyses portant sur la leucémie qui ne sont pas ajustées sur la catégorie socio-professionnelle. ^a leucémies lymphoïdes chroniques ; ^b Intervalle de confiance

IV.6 Discussion

L'absence de prise en compte de la contamination interne est souvent évoquée comme une des limites des études portant sur la caractérisation des effets sanitaires de l'exposition aux rayonnements ionisants chez les travailleurs du nucléaire. Ce travail est le premier à permettre de prendre en compte la contamination interne au sein de la cohorte conjointe CEA-AREVA-EDF, afin de mieux comprendre l'impact de ce facteur dans nos analyses. Un déficit de mortalité moins important au sein des catégories « contamination possible » et « contamination sûre ou suspectée » qu'au sein de la catégorie « pas de

contamination » a été observé pour les cancers solides. Cependant, l'ajustement sur la contamination interne ne résulte pas en une modification conséquente de l'estimation de la relation dose-réponse entre la dose externe et le risque de décès pour les causes de mortalités étudiées.

IV.6.1 Analyse de la mortalité

Les travailleurs présentent un déficit de mortalité significatif par rapport à la population française pour toutes les causes étudiées. Ce résultat est attendu dans les études portant sur les cohortes de travailleurs, il est engendré par l'effet du travailleur sain (Li and Sung, 1999). Cet effet est dû à un effet de sélection à l'embauche et au biais du survivant sain ensuite. En effet, les populations de travailleurs sont en général en meilleure santé que l'ensemble de la population. Les travailleurs de la cohorte CEA-AREVA-EDF ont un déficit de mortalité par rapport à la population générale française de 40 %. Ce déficit de mortalité peut s'expliquer par un biais de sélection. L'appartenance à la population active présuppose un état de santé suffisamment bon pour travailler. Une sélection sur l'état de santé à l'embauche peut avoir un impact sur la mortalité des travailleurs.

L'indicateur de contamination interne concernant les travailleurs du CEA et d'AREVA NC a déjà été l'objet d'une étude comparant la mortalité au sein de deux populations par rapport à celle de la population française : les travailleurs exposés seulement de façon externe et ceux ayant reçu une exposition externe mais ayant également été potentiellement exposés à une contamination interne ou à une exposition due aux neutrons (Samson et al., 2011). Les SMR pour tous

cancers, cancer du poumon et cancer du foie étaient plus élevés chez les travailleurs ayant potentiellement reçu une contamination interne ou une exposition aux neutrons que pour les travailleurs avec une exposition uniquement externe. Ceci correspond à ce qui est observé dans ce travail, c'est-à-dire un déficit de mortalité moins élevé chez les travailleurs potentiellement exposés de façon interne à des radionucléides. Pour les leucémies, les SMR des travailleurs potentiellement exposés à une contamination interne étaient moins élevés que les SMR des travailleurs n'ayant pas reçu de contamination interne. Ces résultats sont cohérents avec les résultats obtenus lors de ce travail.

En 2004, Wing *et al.* ont étudié la mortalité chez des travailleurs américains exposés au plutonium (Wing et al., 2004). Les taux de mortalité par cancers et par cancer du poumon chez les travailleurs potentiellement exposés de façon régulière au plutonium étaient plus bas que ceux des travailleurs non-exposés au plutonium. Les auteurs expliquent la mortalité plus basse chez les travailleurs exposés au plutonium par deux facteurs : des examens étant nécessaires pour être affecté aux postes donnant lieu à une exposition au plutonium, un biais de sélection est possible et le suivi médical des travailleurs exposés est également plus poussé. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus lors de ce travail.

En 2014, Gillies et Haylock ont estimé la mortalité et l'incidence de cancer associées à une exposition externe aux rayonnements ionisants parmi 64 956 travailleurs du nucléaire britanniques et l'effet de la contamination interne sur ces risques (Gillies and Haylock, 2014). Les travailleurs ayant fait l'objet d'au moins une mesure radiotoxicologique dans des cas suspectés de contamination interne à l'uranium, au plutonium ou au tritium représentaient plus d'un tiers de

la cohorte et plus de la moitié des travailleurs exposés de façon externe. La mortalité toutes causes des travailleurs non suivis pour une contamination interne n'était pas différente de celle des travailleurs suivis pour une contamination interne. Les travailleurs suivis pour une contamination au plutonium avaient un risque relatif significativement élevé par rapport aux travailleurs non suivis de décès par cancer du poumon, cancer du foie et de la vésicule biliaire, cancer du larynx et cancer du sein féminin. Ces résultats semblent concordants avec les SMR pour le cancer du poumon obtenus lors de ce travail qui sont également plus élevés chez les travailleurs potentiellement exposés de façon interne à des radionucléides.

IV.6.2 Relation dose-réponse

La prise en compte de la contamination interne résulte en des estimations du risque positives mais plus faibles que celle estimée sans prise en compte de la contamination interne.

Dans la littérature, d'autres études ont examiné le risque de cancer suite à une exposition externe et interne aux rayonnements ionisants. La cohorte des travailleurs de Mayak est particulièrement informative à cet égard étant donné que les travailleurs de l'usine de Mayak pouvaient être exposés à la fois de façon externe et de façon interne suite à l'inhalation de plutonium. Shilnikova *et al.* (Shilnikova et al., 2003) ont étudié le risque de décès par cancer associé à une exposition prolongée à des rayonnements gamma par voie externe parmi 21 557 travailleurs de Mayak, suivis de 1948 à 1997. Lors des analyses, les auteurs ont ajusté sur l'exposition au plutonium. Pour les travailleurs suivis pour une exposition au plutonium, la dose due au plutonium a été utilisée. Pour les autres,

un index de substitution de l'exposition au plutonium créé à partir de l'historique de carrière et de la distribution des doses chez les travailleurs suivis pour une exposition au plutonium a été employé. Les auteurs ont trouvé un ERR/Gy pour la mortalité par cancer solide ajusté sur la contamination interne égal à 0,15 [IC à 90 % : -0,68–1,23]. Ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus lors de ce travail. Ils rapportent également que pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, l'ajustement sur l'indicateur de contamination au plutonium ne modifiait pas l'ERR associé à l'exposition externe obtenu.

Une autre étude, portant sur 14 621 travailleurs de Mayak suivis de 1953 à 2008 (Gilbert et al., 2013), a permis d'estimer le risque de décès par cancer du poumon associé à la dose absorbée au poumon due aux rayonnements gamma externes et à la dose reçue au poumon provenant de l'exposition interne au plutonium. Cette étude présente l'avantage de disposer à la fois de doses internes à l'organe et à des informations individuelles sur le statut tabagique. L'ERR pour la dose due au plutonium (ERR/Gy = 7,4 [95 % IC: 5,0–11] pour les hommes et ERR/Gy = 24, [95 % IC: 11–56] pour les femmes) était bien plus élevé que celui correspondant à la dose externe (ERR/Gy = 0,13, [IC à 95 % : -0,04–0,38]). Dans notre étude, l'ajustement sur la contamination interne n'a pas modifié l'ERR estimé pour le cancer du poumon. Cependant, l'exclusion des individus dans la catégorie « contamination sûre ou suspectée » a entraîné une diminution de l'estimation de l'ERR pour les cancers de poumon de moitié.

Dans la troisième analyse du NRRW (Muirhead et al., 2009), deux approches ont été utilisées pour quantifier l'influence de la contamination interne potentielle sur l'association entre dose externe et incidence et mortalité par cancer. La

première a consisté à exclure les travailleurs qui avaient été suivis pour une contamination interne. Cette approche amène à observer une augmentation des ERR/Sv pour les cancers autres que la leucémie de 0,28 [90 % IC: 0,02–0,56] pour la cohorte entière à 0,76 [90 % IC: 0,22–1,38] une fois les travailleurs suivis pour une contamination interne exclus. Ce résultat diffère de ceux obtenus lors de ce travail ; l'exclusion des individus de la catégorie « contamination sûre ou suspectée » de l'indicateur de contamination interne mène à une diminution de l'estimation de l'ERR/Sv de cancers solides associé à l'exposition externe. La seconde approche utilisée dans l'analyse du NRRW (Muirhead et al., 2009) a été de stratifier selon qu'un travailleur a été suivi ou non pour la contamination interne. Cette approche a peu d'impact sur les estimations des ERR/Sv pour les cancers autres que les leucémies. Par contre, pour les leucémies non leucémies lymphoïdes chroniques, la stratification sur le suivi pour contamination interne a mené à une augmentation de l'ERR de 1,71 [IC à 90 % : 0,06–4,29] à ERR/Sv = 2,47 [IC à 90 %: 0,37–5,81]. Nos analyses ont également constaté une augmentation de l'ERR pour les leucémies non leucémies lymphoïdes chroniques après ajustement sur la contamination interne.

En 2014, Gillies et Haylock ont également estimé l'effet de la contamination interne sur l'association entre la mortalité et incidence de cancer et exposition externe aux rayonnements ionisants au sein d'une cohorte de plus de 60 000 travailleurs du nucléaire britanniques (Gillies and Haylock, 2014). Les ERR de décès par cancer associés à la dose externe ont été calculés pour deux groupes de travailleurs (suivis ou non pour une contamination interne). L'ERR/Sv de décès par cancer chez les travailleurs non suivis (ERR/Sv = 1,14 [IC à 90 % : 0,49–1,89])

était bien plus élevé que pour les travailleurs suivis pour une contamination interne (ERR/Sv = 0,09 [IC à 90 % : -0,17–0,39]). Pour les cancers solides on observe également une différence importante entre travailleurs non suivis et travailleurs suivis (ERR/Sv = 1,03 [IC à 90 % : 0,37–1,81] et ERR/Sv=0,06 [IC à 90 % : -0,20–0,37] respectivement). Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, l'ERR était plus élevé chez les travailleurs non suivis pour une contamination interne (ERR/Sv = 6,15 [IC à 90 % : 0,54–19,75]) que chez les travailleurs suivis (ERR/Sv = 2,80 [IC à 90 % : 0,03–9,24]). Pour le cancer du poumon aucune hétérogénéité n'a été constatée entre les deux groupes.

IV.6.3 Limites et avantages des analyses

Ce travail présente plusieurs limites liées, principalement, à la reconstitution de la contamination interne au sein de la cohorte. Au contraire des données d'exposition externe, les informations portant sur la contamination interne ne sont ni centralisées, ni informatisées de façon systématique pour la période de suivi. La collecte systématisée de données de contamination interne a été mise en place en 2011 dans le cadre du Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants (SISERI) géré par l'IRSN. La collecte de données individuelles sur la contamination interne au sein des fichiers médicaux pour tous les 59 004 travailleurs de la cohorte et depuis les années cinquante n'étant pas réalisable, il a donc été nécessaire d'utiliser une matrice installations-expositions comme mesure de substitution. Cette matrice ne peut donner qu'une estimation approximative et non-individuelle du risque d'avoir été contaminé. Cette approche ne fournit pas d'information sur le type de radionucléides à l'origine de la contamination. Or cette information est cruciale

lorsque l'on s'intéresse aux effets sanitaires de la contamination interne. En effet, les effets sur la santé suite à une contamination interne dépendent principalement de la nature et des propriétés physicochimiques des radionucléides incorporés qui déterminent le comportement des radionucléides dans le corps. Cette approche n'apporte pas non plus d'informations sur le nombre de contaminations internes ou sur les doses résultant de contaminations internes. Cependant, les informations fournies par la matrice sont probablement suffisantes pour aborder la contamination interne au sein d'une cohorte mise en place pour quantifier les effets d'une exposition externe sur la mortalité et où seule une très petite part de la population a eu une contamination avérée.

IV.7 Conclusion

L'objectif de cette première partie de ce travail de thèse était d'étudier l'impact de la prise en compte de la contamination interne dans les analyses portant sur la relation entre dose externe et mortalité par cancer. En effet, les études sur les travailleurs du nucléaire portent souvent sur l'estimation du risque associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants. Pourtant, les travailleurs peuvent être exposés à d'autres sources de rayonnements ionisants susceptibles d'augmenter leur risque de décès par cancer. Les travailleurs peuvent notamment recevoir des contaminations internes dans le cadre de leur activité professionnelle. La contamination interne par des radionucléides émettant des rayonnements alpha est classée cancérigène certain pour l'Homme par l'OMS (IARC, 2012).

L'absence de prise en compte de la contamination interne constitue une faiblesse des études sur les travailleurs du nucléaire, notamment parce qu'ignorer l'exposition à une autre source de rayonnements ionisants peut potentiellement biaiser l'estimation des risques associés à une exposition externe professionnelle. Afin de pouvoir quantifier l'impact de la contamination interne sur la relation dose-risque entre exposition externe et mortalité par cancer, ce travail a pris en compte les informations disponibles sur la contamination interne dans les analyses portant sur la dose externe. La prise en compte de la contamination interne repose sur un indicateur de contamination interne, dépendant du temps, construit à partir d'une matrice installations-expositions et de résultats d'analyses toxicologiques non exhaustifs. La majorité des personnes-années (65 %) du suivi de la cohorte sont cumulées dans la catégorie « pas de contamination » de l'indicateur et seulement 3 % sont passées dans la catégorie « contamination sûre ou suspectée ». La dose cumulée moyenne reçue au sein de la catégorie « contamination sûre ou suspectée » est plus élevée que celle reçue dans de la catégorie « contamination possible », qui à son tour est plus élevée la dose cumulée moyenne reçue au sein de la catégorie « pas de contamination ». Cependant, le tau de Kendall est très faible indiquant que la dose externe cumulée n'est pas associée à l'indicateur de contamination interne. Les SMR ont été calculés en fonction de l'indicateur de contamination interne. Pour les cancers solides, le déficit de mortalité par rapport à la population générale française est moins important pour les catégories « contamination sûre ou suspectée » et « contamination possible » que pour la catégorie « pas de contamination ». Pour les leucémies non lymphoïdes chroniques, le déficit de mortalité par rapport à la

population française est plus élevée pour les catégories « contamination sûre ou suspectée » et « contamination possible » que pour la catégorie « pas de contamination ». Lors des analyses portant sur la relation dose-risque, les estimations du risque lié à l'exposition externe provenant de deux modèles, le premier ne prenant pas en compte la contamination interne et le second ajustant sur l'indicateur de contamination interne, ont été comparées. Pour les cancers solides, l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne résulte en une baisse de l'estimation de l'ERR/Sv. Pour le cancer du poumon, l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne ne modifie pas l'estimation de l'ERR. Pour les leucémies, l'ajustement sur la contamination interne se traduit par une augmentation de l'estimation de l'ERR/Sv associé à l'exposition externe.

Ce travail a tout d'abord permis d'obtenir une première estimation de la part de travailleurs potentiellement exposés de façon interne à des radionucléides. L'étude de l'indicateur de contamination interne amène à conclure que peu d'individus sont concernés par la contamination interne au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Ce travail a également montré que l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne n'a pas d'impact majeur sur l'estimation de la relation dose-réponse entre exposition externe aux rayonnements ionisants et mortalité par cancers solides et leucémies. Dans la cohorte CEA-AREVA-EDF, l'omission de l'indicateur de contamination interne des analyses portant sur les effets sanitaires d'une exposition externe n'est donc pas une source majeure de biais pour les estimations du risque de décès par cancers solides et leucémies suite à une exposition externe.

IV.8 Perspectives

Depuis 2011, SISERI recueille les données de surveillance de la contamination interne de l'ensemble des organismes agréés en France. A l'avenir, cette base permettra donc de bénéficier des données de contamination interne de façon centralisée. Ces données pourront être intégrées au suivi épidémiologique des travailleurs du nucléaire et permettront d'enrichir les études sur les risques sanitaires liés aux rayonnements ionisants.

Par ailleurs, pour estimer les risques propres à la contamination interne, d'autres populations d'étude sont plus à même d'apporter des éléments de réponse. En France, la cohorte TRACY (travailleurs du cycle) et la cohorte des milliers d'uranium portent sur des populations de travailleurs exposés de façon interne. Du fait de leur taille moins importante, la reconstitution des contaminations internes au sein de ces cohortes est plus facile. Ces cohortes peuvent donc permettre une meilleure estimation des risques sanitaires liés à une contamination interne.

Chapitre V : Analyse de l'impact des expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants

Les travailleurs du nucléaire sont exposés aux rayonnements ionisants en dehors de leur activité professionnelle. En effet, ils sont exposés aux rayonnements d'origine environnementale (radon, exposition naturelle tellurique et cosmique, retombées des essais atomiques...) et aux rayonnements de source médicale (examens diagnostiques et radiothérapies). Il n'existe pas de raison de penser que l'exposition environnementale des travailleurs soit différente de celle de la population générale. Par contre, leur exposition médicale diffère de celle de l'ensemble de la population car, aux examens de ville, viennent s'ajouter les examens réguliers effectués par la médecine du travail. Des années 1950 au début des années 2000, les travailleurs bénéficiaient d'examens radiologiques des poumons, effectués d'abord dans le but de dépister la tuberculose, puis à des fins de surveillance et de protection. La plupart des études portant sur les travailleurs du nucléaire ne portent que sur leur exposition professionnelle et ignorent les expositions environnementales et médicales. Or il est possible que les travailleurs avec une carrière plus longue puissent à la fois avoir été plus exposés au cours de leur carrière que d'autres et qu'ils aient été soumis à plus

d'examens médicaux dans le cadre du suivi de la médecine du travail. De plus, les expositions non-professionnelles peuvent être de même magnitude que les expositions professionnelles. La dose moyenne par an reçue par les travailleurs dans le cadre de leur activité professionnelle est de moins de 1 mSv depuis 1992 (elle est supérieure à 1 mSv si on considère seulement les travailleurs exposés, c'est-à-dire ayant eu une dose positive). La dose naturelle moyenne reçue par les français par an est de 2,4 mSv (due à 60 % au radon). La cohorte CEA-AREVA-EDF n'inclut pas de données individuelles concernant les expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants. Ce chapitre vise donc à évaluer l'impact de la prise en compte de l'exposition due aux examens radiologiques effectués dans le cadre de la médecine du travail et des expositions aux rayonnements ionisants d'origine naturelle (radon, rayonnements cosmiques et telluriques) sur l'association estimée entre exposition professionnelle et décès par cancer, sur la base de scénarios d'exposition réalistes. Dans un premier temps, les différentes sources d'exposition non professionnelles aux rayonnements ionisants sont décrites puis les scénarios élaborés pour estimer ces expositions sont présentés. Les résultats obtenus sont exposés puis discutés.

V.1 Etat des connaissances

V.1.1 Expositions médicales dans le cadre de la médecine de travail

Les travailleurs du nucléaire, du fait de leur activité professionnelle, bénéficient d'un suivi approfondi par la médecine du travail. A partir des années 1950 jusqu'au début des années 2000, ce suivi incluait des examens radiologiques des

poumons réguliers. Ces examens constituent une source d'exposition aux rayonnements ionisants qui est rarement prise en compte dans les études portant sur les travailleurs du nucléaire. En effet, beaucoup d'études ne prennent en compte que la dose reçue dans le cadre de l'activité professionnelle et enregistrée par les dosimètres portés par les travailleurs. Néanmoins, il existe quelques études qui ont pris en compte les expositions médicales des travailleurs du nucléaire.

En 2002, une étude cas-témoin a été réalisée pour déterminer l'impact des examens radiologiques de la médecine du travail sur la dose globale de rayonnements ionisants reçue par des travailleurs du nucléaire américains (Cardarelli et al., 2002). Le type et le nombre d'examens radiologiques effectués ont servi à reconstituer la dose à la moelle osseuse pour les 52 cas de leucémie et les 245 témoins. La dose à la moelle moyenne cumulée due aux examens radiologiques était de 23,9 mGy. Les auteurs constataient que les doses provenant des examens radiologiques étaient cinquante fois plus grandes que les doses liées à l'exposition professionnelle. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que les examens réalisés étaient des photofluoroscopies et non pas des radiographies conventionnelles. Or, les photofluoroscopies résultent en des doses beaucoup plus élevées que les radiographies conventionnelles.

En 2005, une étude visant à reconstruire les expositions aux rayonnements ionisants dues aux examens médicaux radiologiques au sein d'une population de 570 travailleurs du nucléaire américains a été réalisée (Daniels et al., 2005). Cette étude incluait tous les examens radiologiques médicaux, c'est-à-dire les examens réalisés dans le cadre de la médecine du travail et les examens réalisés

à des fins diagnostiques en dehors du contexte de la médecine du travail. La dose cumulée moyenne à la moelle osseuse due aux examens de la médecine du travail était de 4,5 mGy. La dose cumulée moyenne à la moelle osseuse était plus élevée chez les travailleurs surveillés (ceux portant un dosimètre) (6,2 mGy) que chez les travailleurs non surveillés (ne portant pas de dosimètre) (4,5 mGy).

En 2006, une étude cas-témoin portant sur les leucémies chez des travailleurs américains du nucléaire a cherché à estimer les doses reçues à la moelle lors de photofluorographies effectuées de 1943 à 1966 dans le cadre de la médecine du travail (Anderson and Daniels, 2006). Le nombre d'examens réalisés provenait d'informations sur les pratiques des sites participant à l'étude. La dose attribuée à un examen était déterminée selon le site et à partir de données présentes dans la littérature. Pour certains sites, l'historique des examens reçus par chaque travailleur était disponible et les paramètres techniques des dispositifs d'imagerie étaient connus, permettant ainsi une bonne estimation de la dose reçue. Les doses estimées lors des photofluorographies variaient selon les sites ; la dose cumulée moyenne reçue à la moelle allait de 2,0 mGy pour le site où les travailleurs étaient le moins exposés à 14 mGy pour le site où les travailleurs étaient le plus exposés.

En 2010, une étude cas-témoin portant sur des mineurs d'uranium allemands a visé à prendre en compte les examens radiologiques effectués par la médecine du travail dans les analyses portant sur l'association entre exposition au radon et mortalité par leucémie (Möhner et al., 2010). La dose cumulée moyenne à la moelle due aux examens de la médecine de travail était de 23,5 mGy. Une association positive mais non-significative a été observée entre la dose due aux

examens radiologiques effectué par la médecine du travail et le risque de leucémie pour les catégories de doses les plus élevées.

En 2014, une étude portant sur la cohorte française des mineurs d'uranium a été réalisée afin tout d'abord d'estimer l'exposition provenant de radiographies pulmonaires réalisées dans le cadre de la médecine du travail, puis de déterminer l'impact de ces expositions sur la relation dose-risque entre exposition au radon et décès par cancer du poumon (Laborde-Castérot et al., 2014). Les examens radiologiques des poumons étaient obligatoires pour les mineurs dans le cadre de la surveillance médicale effectuée par la médecine du travail. En se basant sur des données récoltées dans des dossiers médicaux de mineurs, des scénarios d'exposition aux rayons X ont été établis. Ces scénarios différaient par la fréquence supposée des examens et la dose reçue imputée par examen. Le scénario le plus exposant résultait en une dose absorbée moyenne cumulée reçue au poumon de 34,2 mGy, le moins exposant attribuait une dose absorbée moyenne cumulée au poumon de 4,6 mGy. Aucune association entre la dose due aux examens effectués dans le cadre de la médecine du travail et la mortalité par cancer du poumon n'a été observée. Les auteurs concluaient que la dose médicale n'a pas d'effet confondant sur l'association entre exposition au radon et mortalité par cancer du poumon.

V.1.1.1 Informations disponibles pour estimer l'exposition des travailleurs

La cohorte française des travailleurs du nucléaire n'inclut pas d'informations individuelles sur les examens médicaux réalisés dans le cadre de la médecine du travail. Cependant, plusieurs autres sources d'informations étaient à notre

disposition. Environ 10 % (5 677 individus) de la cohorte CEA-AREVA-EDF est aussi incluse dans la cohorte TRACY (Samson et al., 2016), une cohorte de travailleurs du cycle de l'uranium. TRACY inclut des données sur les examens médicaux des travailleurs notamment les dates des examens radiologiques réalisés par la médecine du travail. Ces données ont permis d'évaluer la fréquence des radiographies effectuées par la médecine du travail au sein du sous-ensemble de la cohorte inclus dans TRACY. Les pratiques de surveillance par la médecine du travail étant homogènes entre les sites du CEA, les informations présentes dans TRACY sont particulièrement pertinentes pour les travailleurs du CEA. Le travail portant sur les examens radiologiques effectués par la médecine du travail chez la cohorte des mineurs d'uranium constitue une source d'information complémentaire sur le type d'examens effectués (Laborde-Castérot et al., 2014).

Les données provenant des dossiers médicaux disponibles pour 10 % des travailleurs semblent indiquer que la fréquence des examens radiologiques ne dépendait pas de la catégorie des travailleurs. En effet, les dossiers médicaux indiquent qu'un examen était effectué à l'embauche puis tous les ans pendant la durée d'emploi pendant la période de suivi.

Pour le type d'examens effectués, les réponses des médecins du travail et les travaux effectués sur la cohorte des mineurs d'uranium nous ont amené à faire l'hypothèse que les examens effectués avant 1955 étaient des fluoroscopies et ceux réalisés après étaient des radiographies conventionnelles.

V.1.2 Exposition environnementales aux rayonnements ionisants

Les expositions environnementales décrites dans la partie état de l'art de ce travail (page 17) concernent aussi les travailleurs du nucléaire (IRSN, 2015). Les expositions prises en compte dans ce travail sont le radon, les rayonnements telluriques et les rayonnements cosmiques.

V.1.2.1 Le radon

Le radon est un gaz radioactif inodore et incolore qui provient de la désintégration de l'uranium présent dans les roches granitiques ou volcaniques du sous-sol. Le radon émis par la roche remonte alors à la surface et se concentre dans les espaces clos, notamment les habitations. En se désintégrant le radon et certains de ses descendants radioactifs émettent des particules alpha. Lorsque le radon et ses descendants sont inhalés, ces particules alpha peuvent irradier les voies respiratoires et les poumons.

Parce que le radon émane du sol, les concentrations de radon dans l'habitat dépendent en grande partie de la composition géologique des sols. Une composition géologique à prépondérance granitique ou volcanique mène à des concentrations de radon importantes alors que des sols sédimentaires vont émettre peu de radon. En France, la Bretagne et le Massif Central sont les régions dont le potentiel radon est le plus élevé. La figure 11 présente les concentrations moyennes de radon par départements dans l'air des habitations.

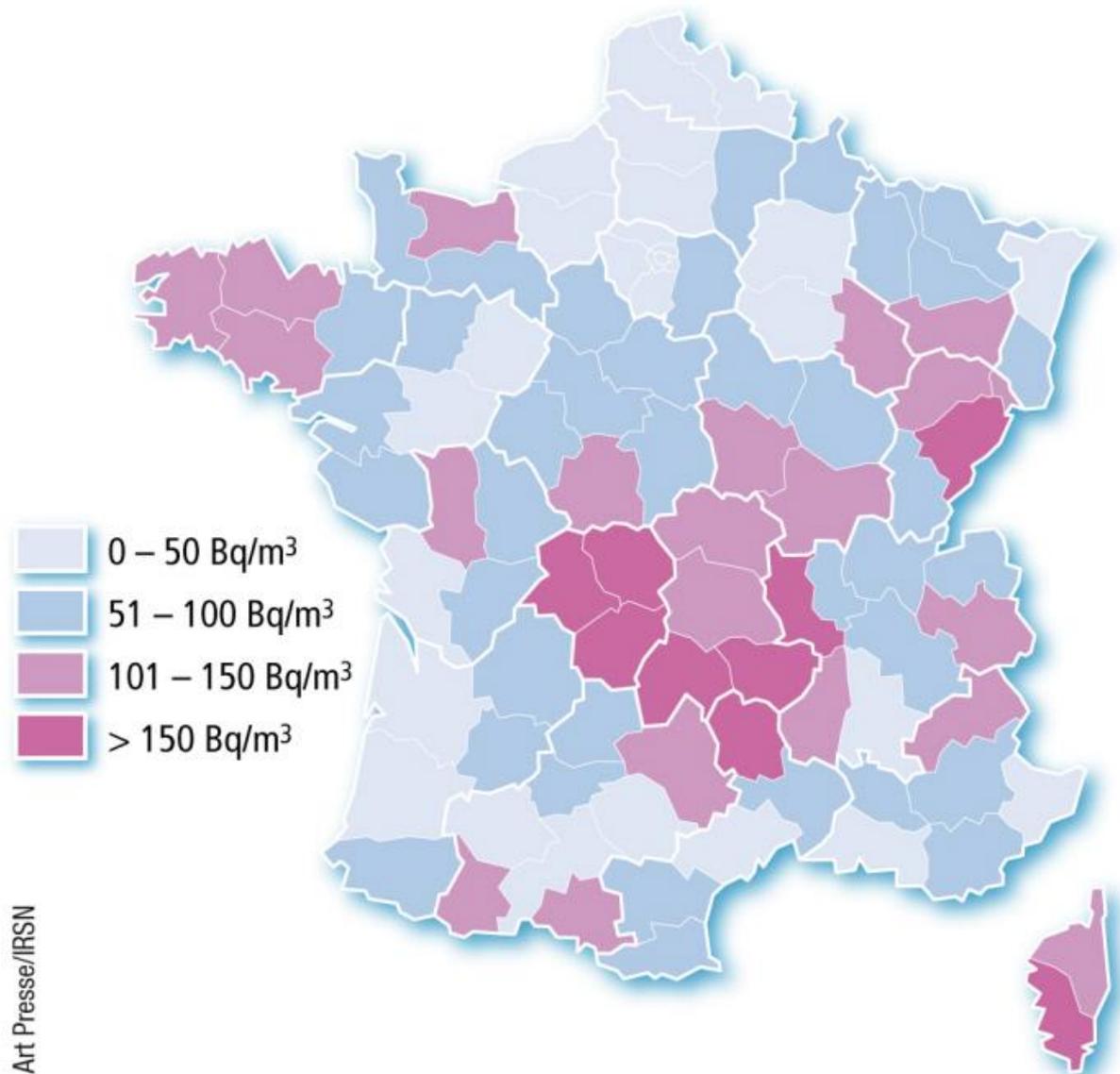


Figure 11 : Moyenne par département des concentrations de radon dans l'air des habitations en becquerel par mètre cube en France (IRSN)

Le radon a été classé comme cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par l'OMS en 1988 (IARC, 1988, 2001). Cette classification s'est appuyée sur des études animales ainsi que sur des études épidémiologiques portant sur des cohortes de mineurs d'uranium. Ces études trouvent un ERR de cancer du poumon lié à une exposition professionnelle au radon (BEIR, 1999). Des études cas-témoin portant sur le risque de cancer pulmonaire d'une exposition

domestique au radon ont également mis en évidence des concentrations de radon plus élevées dans l'habitat des cas que des témoins (Darby et al., 2005).

V.1.2.2 Les rayonnements telluriques

Les rayonnements telluriques sont des rayonnements gamma qui ont pour source des radionucléides présents dans le sol (potassium 40, uranium 238 et thorium 232). Le débit de dose des rayonnements telluriques dépend donc de la composition géologique des sols ; elle est 5 à 10 fois plus élevée dans les massifs granitiques que sur les zones sédimentaires (IRSN, 2011). En France, c'est en Bretagne et dans le Massif central que cette exposition est la plus élevée (Figure 12).

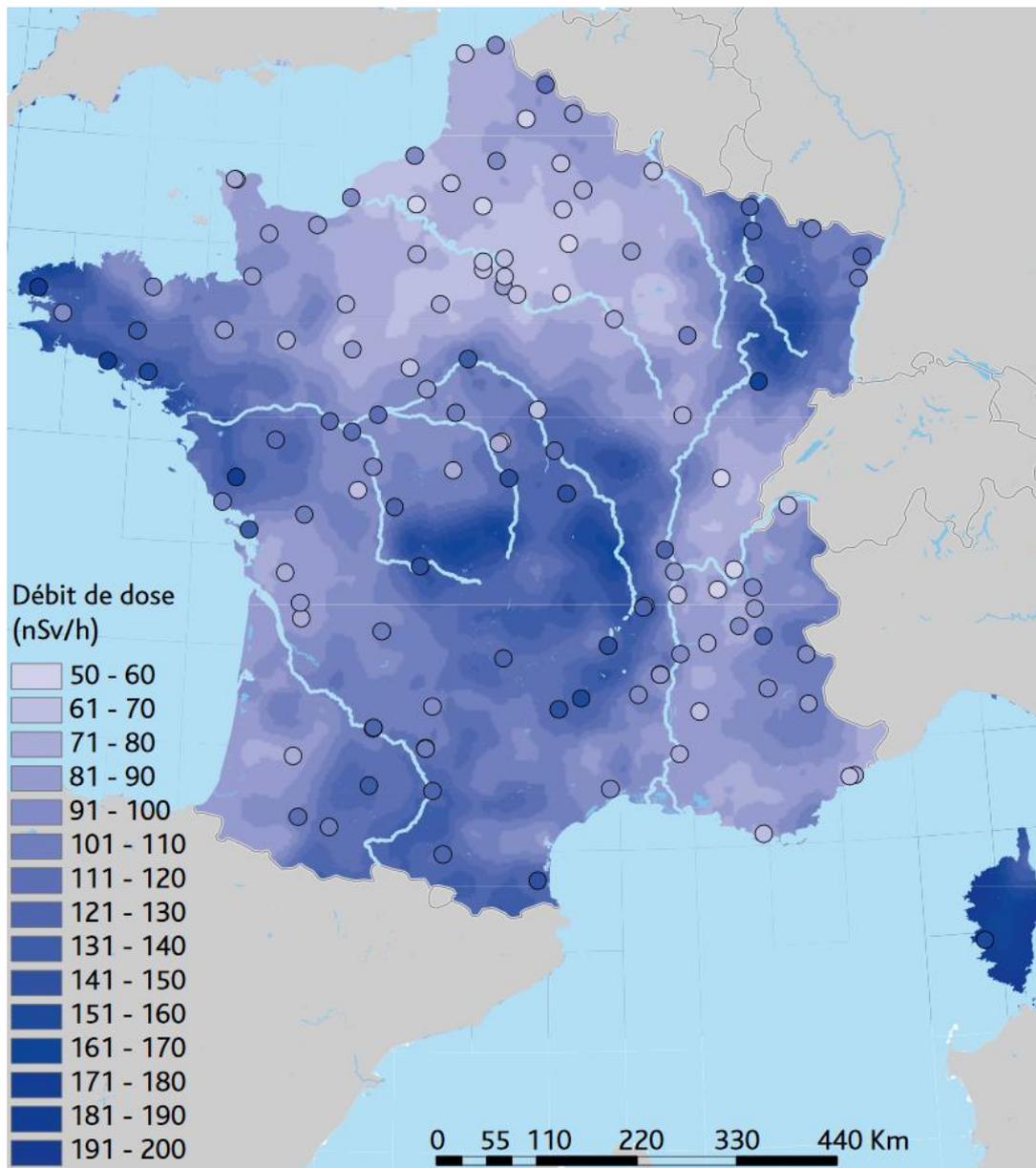


Figure 12 : Représentation cartographique des données de mesure du débit de dose par dosimétrie passive (nSv/h) (IRSN)

V.1.2.3 Les rayonnements cosmiques

Les rayonnements cosmiques rassemblent deux composantes : une composante constituée de protons et d'ions de très haute énergie provenant de notre galaxie et une seconde composante constituée principalement de protons d'énergie moyenne, provenant du soleil. Lorsqu'ils pénètrent dans l'atmosphère les rayonnements cosmiques interagissent avec la matière et produisent ainsi des rayonnements cosmiques « secondaires » composés d'électrons, de neutrons, de

protons, de photons. Le débit de dose lié aux rayonnements cosmiques varie en fonction de l'altitude et de la latitude. L'exposition augmente avec l'altitude et elle est plus élevée au niveau des pôles. Le débit de dose lié aux rayonnements cosmiques en France est représenté sur la figure 13.

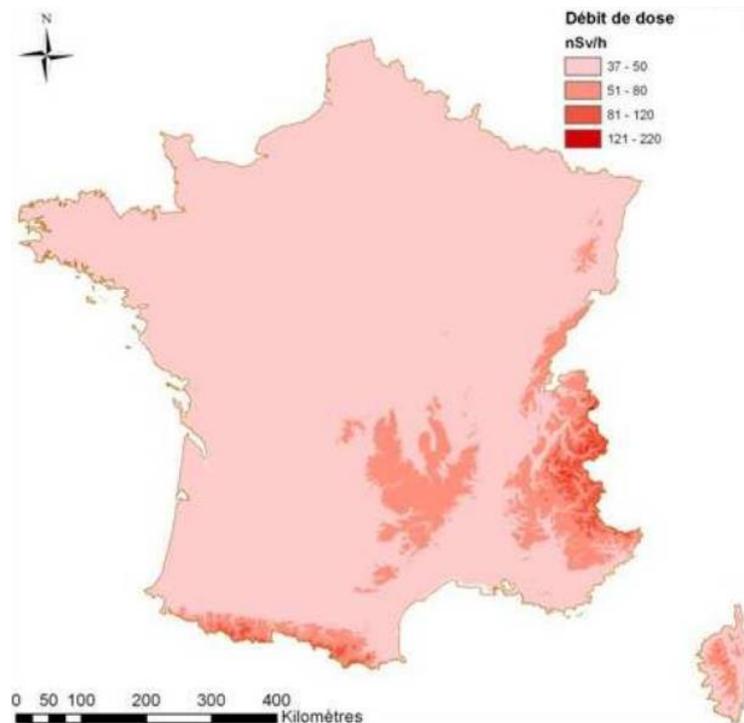


Figure 13 : Débit de dose lié aux rayonnements cosmiques estimé à partir des données d'altitude en France métropolitaine (IRSN)

V.1.2.4 Informations disponibles pour l'estimation de l'exposition de la population française

L'IRSN a réalisé en 2015 une estimation de l'exposition de la population générale française aux rayonnements ionisants (IRSN, 2015). Ce travail a estimé la dose reçue par la population générale selon les différents types de sources (environnementale, médicale et industrielle). L'exposition naturelle est estimée en prenant en compte ses différentes composantes : radon, rayonnement

cosmiques, rayonnements telluriques et contamination provenant de l'alimentation.

L'estimation de la dose efficace annuelle moyenne due au radon provient de plusieurs sources d'information. La première est une enquête sur les concentrations de radon dans l'habitat menée entre 1982 et 2004 (Gambard, 2000). Cette enquête a inclut 12 641 mesures de concentration de radon effectuées dans 10 013 communes, mais aussi des données sur le type d'habitat dans lequel la mesure est effectuée, ainsi que sur le style de vie des habitants (ouverture de fenêtre,...). Une seconde source d'information sur l'exposition au radon de la population française est une étude sur le potentiel géogénique de radon qui se base sur des données géologiques afin d'établir une carte du potentiel géogénique de radon sur le territoire français (Ielsch et al., 2010). Des données sur le type d'habitations présent dans chaque commune fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) ont complémenté ces sources d'informations. Un modèle de co-krigging a été utilisé afin d'établir une carte de l'activité volumique de radon en utilisant les données géolocalisées de concentration de radon et la carte de potentiel géogénique de radon. L'activité volumique moyenne pour chaque commune a ensuite été calculée. Ces estimations sont ensuite redressés afin d'être représentatives du type d'habitat présent dans la commune. La dose efficace moyenne annuelle due au radon est ensuite calculée au niveau départemental et national en pondérant la dose moyenne de chaque commune par la densité d'habitants.

Le principal facteur prédictif de la dose due à des rayonnements cosmiques est l'altitude. La latitude ne joue pas un rôle important au sein de la France

métropolitaine. Plus on se situe à une altitude élevée plus la dose cosmique est élevée. Ainsi, pour le calcul de la dose efficace due aux rayonnements cosmiques, l'altitude de la mairie de chacune des communes française a été utilisée. Afin d'obtenir une dose efficace, il faut également prendre en compte l'atténuation de l'exposition aux rayonnements cosmiques lorsqu'un individu est protégé des rayonnements cosmiques par un toit. Un facteur de protection de l'habitat de 0,8 (valeur recommandée par l'UNSCEAR (UNSCEAR, 2008)) ainsi qu'une estimation de la part de temps passée à l'intérieur (92 %, basée sur les recommandations de la CIPR 66 (ICRP, 1994)) permettent de calculer une dose efficace pour chaque commune. Une dose moyenne au niveau départemental et national est obtenue en pondérant la dose efficace moyenne des communes par la densité de population.

L'estimation de la dose efficace moyenne due aux rayonnements telluriques a été effectuée à partir d'un modèle de « co-krigging » se basant sur 97 595 mesures réalisées en 17 404 points et sur des informations géologique sur le potentiel d'uranium des sols (Warnery et al., 2015).

L'exposition au radon est la plus importante des expositions environnementales. Le radon représente 32 % de la dose annuelle moyenne due à l'exposition aux rayonnements ionisants de la population générale (IRSN, 2015).

Les rayonnements telluriques sont à l'origine de 14 % de la dose moyenne annuelle de rayonnements ionisants reçue par la population française.

Les rayonnements cosmiques représentent environ 7 % de l'exposition annuelle moyenne aux rayonnements ionisants de la population française.

V.2 Estimation des doses environnementales et médicales des individus de la cohorte CEA-AREVA-EDF et méthodes d'analyses

En l'absence de données individuelles d'exposition aux rayonnements d'origine environnementale et médicale, la reconstitution des doses s'est basée sur des scénarios établis à partir des sources d'informations disponibles.

V.2.1 Estimation des doses dues au suivi par la médecine du travail

A partir des informations récoltées, deux scénarios ont été élaborés pour l'exposition médicale dans le cadre de la médecine du travail, un scénario « élevé » et un scénario « bas ».

Les deux scénarios construits sont identiques en ce qui concerne la fréquence des examens et le type d'examens. Ils font tous les deux l'hypothèse d'un examen à l'embauche suivi d'examen tous les ans. Ils se distinguent par la dose qu'ils attribuent aux examens. Le scénario élevé suppose une dose de 4,0 mSv pour une fluoroscopie et de 0,3 mSv pour une radiographie. Le scénario bas utilise une dose de 1,5 mSv pour une fluoroscopie et de 0,1 mSv pour une radiographie.

V.2.2 Estimation des doses environnementales

A partir des données d'exposition environnementale aux rayonnements ionisants collectées par l'IRSN (IRSN, 2015), deux scénarios ont été établis, un scénario « national » et un scénario « départemental ». Le scénario national attribue à chaque travailleur, pour chaque année dès la naissance, la dose efficace annuelle moyenne due au radon et aux rayonnements cosmiques et telluriques reçue par la population française. Le scénario départemental attribue à chaque travailleur,

la dose efficace annuelle moyenne du département de naissance pour chaque année de la naissance jusqu'à l'embauche, puis attribue la dose du département dans lequel travaille l'individu de l'embauche à la fin du suivi. Lorsque la date de fin d'emploi précède la date de fin de suivi, la dose attribuée après la date de fin d'emploi est la dose efficace annuelle nationale moyenne.

V.2.3 Méthodes d'analyses

Le but de ce travail était d'évaluer l'impact des expositions non-professionnelles aux rayonnements sur la relation dose-risque entre la mortalité par cancer et l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants. Etant donné que deux des expositions étudiées concernaient particulièrement le poumon (radon et examens diagnostiques effectués par la médecine du travail), les analyses ont été réalisées sur le groupe cancers solides (CIM 10 : de C00 à C80 sauf C46.3, C97) et sur les cancers du poumon (CIM 10 : C33 et C34).

Afin d'étudier l'impact des expositions non-professionnelles, les ERR/Sv de mortalité par cancers solides et par cancer du poumon associés à la dose professionnelle cumulée ont été estimés grâce à deux modèles. Le premier modèle, sans prise en compte des expositions non professionnelles, est décrit par l'équation (1), située page 47. Le second modèle, décrit par l'équation (2), située page 50, ajuste la relation dose-réponse sur l'exposition non-professionnelle estimée par les scénarios.

Les doses professionnelles et non-professionnelles n'ont pas été regroupées lors de ces analyses car elles n'étaient pas de même qualité.

V.3 Résultats

Les distributions des doses cumulées professionnelles, médicales et environnementales sont décrites dans le tableau 8 et la figure 14.

La durée d'exposition aux rayonnements ionisants d'origine professionnelle est la même que la durée d'exposition aux examens radiologiques effectuées dans le cadre de la médecine du travail ; elle correspond à la durée d'emploi. La durée d'emploi moyenne est de 21 ans. La durée d'exposition aux rayonnements ionisants d'origine naturelle est plus élevée, elle correspond à l'âge atteint en fin de suivi. Elle est en moyenne de 56 ans.

Comme on peut le constater sur la figure 14, la distribution de la dose professionnelle est très asymétrique. La dose cumulée professionnelle la plus élevée est de 668,6 mSv mais seulement 11 % de la cohorte a une dose cumulée supérieure à 50 mSv. Plus d'un quart des travailleurs (28,5 %) n'ont pas reçu de dose positive au cours de leur suivi.

Pour la dose cumulée liée aux examens médicaux dans le cadre de la médecine du travail, les doses correspondantes sont relativement faibles et l'intervalle des valeurs est restreint. En effet, la dose cumulée moyenne était plus basse pour les deux scénarios médicaux que pour l'exposition professionnelle. Tous les travailleurs ont reçu au moins un examen radiologique à l'embauche, les doses ne sont donc jamais nulles, contrairement à l'exposition professionnelle.

La distribution des doses obtenues grâce aux scénarios environnementaux est beaucoup plus étalée, les doses cumulées moyennes sont beaucoup plus élevées.

Cela est dû au fait que l'exposition environnementale a lieu tout au cours de la vie des individus et pas seulement pendant leur durée d'emploi.

Tableau 8 : Exposition aux rayonnements ionisants d'origine professionnelle, environnementale et médicale dans la cohorte CEA-AREVA-EDF

Caractéristiques	Nombre d'années D'exposition		Dose cumulée en mSv			
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min-max
Exposition professionnelle (mesurée)	21,0	9,8	18,4	40,7	2,1	0–668,6
Exposition médicale* (provenant de scénarios)						
Scénario élevé	21,0	9,8	9,2	4,3	8,1	6,6–12,0
Scénario bas	21,0	9,8	3,1	1,5	2,7	2,2–4,0
Exposition environnementale (provenant de scénarios)						
Scénario national	55,9	12,6	131,1	29,8	125,5	48,5–241,6
Scénario départemental	55,9	12,6	131,8	29,8	127,1	50,9–299,3

*Examens radiologiques effectués dans le cadre de la médecine du travail

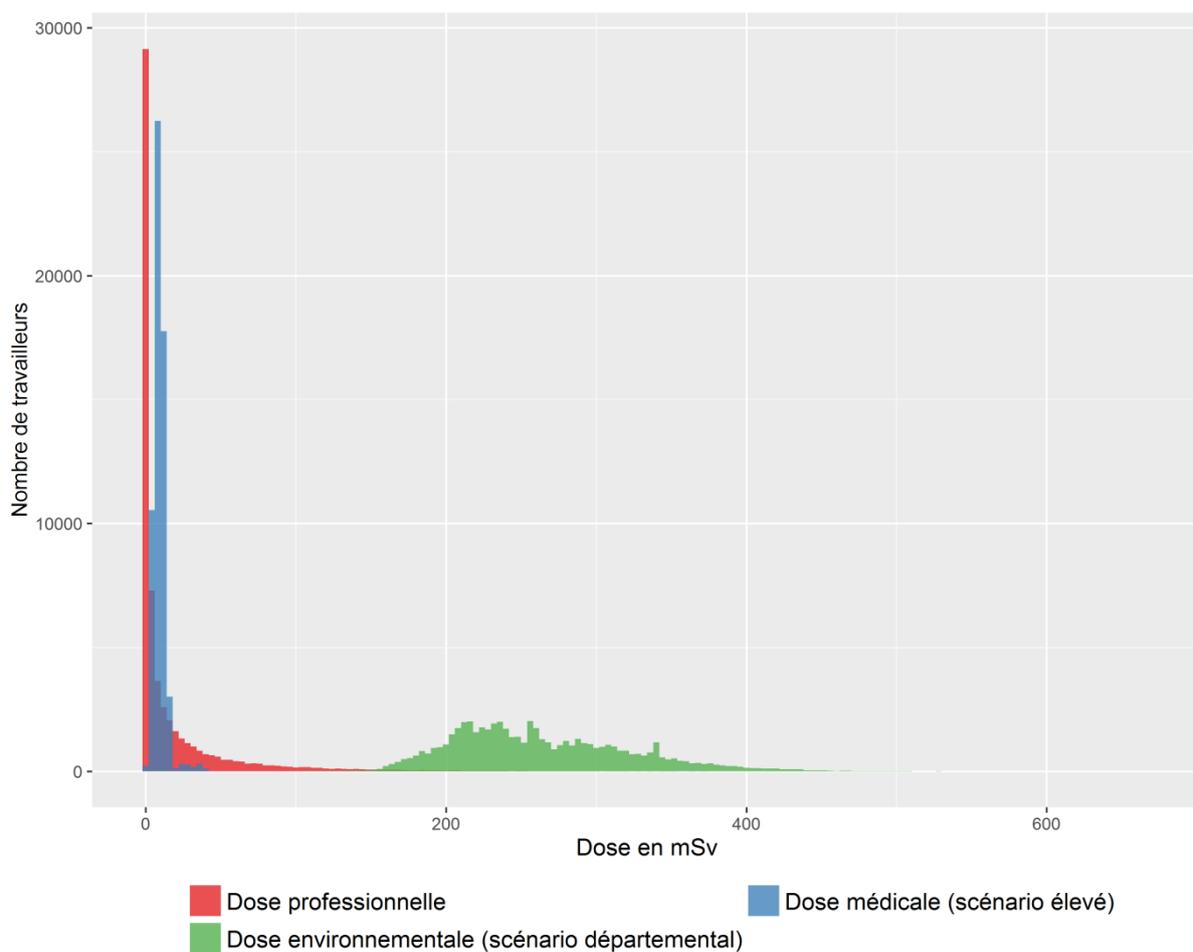


Figure 14 : Distribution des doses cumulées d’origine professionnelle, médicale et environnementale dans la cohorte CEA-AREVA-EDF (1968-2004)

Les doses obtenues grâce aux scénarios présentés nous ont permis d’étudier l’impact des expositions non-professionnelles sur l’estimation du risque de mortalité par cancer associé à une exposition professionnelle aux rayonnements ionisants. Les résultats des analyses décrites dans le paragraphe V.2.3, c’est-à-dire les ERR/Sv obtenus sans et avec ajustement sur les expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants, sont présentés dans le tableau 9. Pour les cancers solides, une association positive, bien que non significative, subsiste après ajustement sur les expositions non-professionnelles. L’ajustement

sur les expositions radiologiques dans le cadre d'examens de la médecine du travail entraîne une diminution des ERR/Sv estimés de 41 % à 47 % selon le scénario utilisé ; les intervalles de confiance associés sont de largeur semblable mais sont légèrement décalés vers la gauche. L'ajustement sur l'exposition environnementale ne semble pas modifier les ERR/Sv estimés ; une légère baisse de l'ERR/Sv est observée après ajustement sur l'exposition environnementale avec le scénario national. Lorsque l'on ajuste sur les deux types d'expositions, on obtient une diminution allant jusqu'à 56 % de l'ERR/Sv estimé.

Pour les cancers du poumon, l'association positive observée persiste après ajustement sur les expositions professionnelles. L'ajustement sur les expositions provenant d'examens médicaux dans le cadre de la médecine du travail résulte en une diminution allant de 7 % à 27 % de l'ERR/Sv selon le scénario utilisé. L'ajustement sur l'exposition environnementale entraîne une diminution de l'ERR/SV estimé allant de 26 % à 31 % selon le scénario utilisé. L'ajustement sur les deux types d'exposition résulte en une diminution encore plus importante de l'estimation du risque. En effet, les ERR/Sv estimés diminuent de 56 % à 60 % selon les scénarios.

Tableau 9 : Excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer solide par sievert (Sv) prenant en compte les expositions non professionnelles aux rayonnements ionisants au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire

	Cancers solides (n = 2 356)		Cancer du poumon (n = 595)	
	ERR/Sv	IC ^a à 90 %	ERR/Sv	IC ^a à 90 %
Non-ajusté sur les expositions non-professionnelles	0,34	-0,44;1,24	0,86	-0,69;2,81
Ajusté sur les expositions non-professionnelles				
Examens médicaux ^b				
Scénario élevé	0,20	-0,56;1,07	0,63	-0,84;2,54
Scénario bas	0,18	-0,59;1,06	0,80	-0,67;2,71
Exposition environnementale ^c				
Scénario départemental	0,34	-0,44;1,23	0,64	-0,84;2,57
Scénario national	0,28	-0,50;1,18	0,59	-0,90;2,52
Exposition médicale ^b et environnementale ^c				
Scénario élevé et scénario national	0,23	-0,55;1,13	0,38	-1,07;2,26
Scénario bas et scénario national	0,15	-0,61;1,04	0,34	-1,07;2,17

ERR/Sv estimé comme fonction linéaire de la dose professionnelle cumulée. Les modèles de dose-réponse ont été ajustés sur le sexe, l'âge, la période calendaire, l'entreprise, la durée d'emploi et la catégorie socio-professionnelle, ^a Intervalle de confiance ^b réalisés dans le cadre de la médecine du travail. ^c d'origine naturelle

V.4 Discussion

V.4.1 Comparaison des résultats et de la littérature

Une critique fréquente des études épidémiologiques portant sur les travailleurs du nucléaire est l'absence de prise en compte des sources non-professionnelles de rayonnements ionisants (Doss, 2015; Nagataki and Kasagi, 2015). Cette étude est la première à prendre en compte non seulement l'exposition médicale mais aussi l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants et à en quantifier l'impact sur les estimations du risque de décès par cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants dans le cadre de l'activité professionnelle. Il s'agit également du premier travail portant sur les examens radiologiques effectués dans le cadre de la médecine du travail au sein de la cohorte française des travailleurs du nucléaire. La dose professionnelle cumulée moyenne était, selon les scénarios utilisés, de 2 à 6 fois plus grande que la dose liée aux examens radiologiques dans le cadre de la médecine du travail. La dose environnementale cumulée était en moyenne bien plus élevée que la dose professionnelle cumulée et distribuée de façon différente. Une association positive mais non-significative entre l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans le cadre de l'activité professionnelle des travailleurs de la cohorte et la mortalité par cancer solide subsiste après ajustement sur les expositions non-professionnelles. Après ajustement sur les examens radiologiques dans le cadre de la médecine du travail, la pente de la relation dose-risque est atténuée mais les estimations de

risque restent positives. L'ajustement sur les expositions environnementales ne modifie pas de façon importante les ERR estimés.

Pour le cancer du poumon, l'ajustement sur les expositions non-professionnelles, qu'elles soient d'origine médicale ou environnementale, entraîne une atténuation du risque estimé.

Plusieurs études ont déjà cherché à quantifier la dose de rayonnements ionisants reçue par des travailleurs du nucléaire du fait d'examens réalisés dans le cadre de la médecine du travail (Anderson and Daniels, 2006; Cardarelli et al., 2002; Daniels et al., 2005; Laborde-Castérot et al., 2014; Möhner et al., 2010).

Möhner *et al.* ont pris en compte les effets des examens radiologiques effectués dans le cadre de la médecine du travail et les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants sur le risque de leucémie chez des mineurs d'uranium allemand (Möhner et al., 2010). La dose absorbée moyenne due aux examens radiologiques était de 23,5 mGy. Aucune relation n'a été constatée entre radiographie des poumons et risque de leucémie. Les analyses groupant les expositions médicales et professionnelles donnaient des résultats similaires à celle n'utilisant que l'exposition professionnelle.

Laborde-Castérot *et al.* ont estimé l'exposition due aux examens radiologiques pulmonaires au sein d'une cohorte française de mineurs et les effets de cette exposition sur l'association entre exposition professionnelle au radon et risque de décès de cancer du poumon (Laborde-Castérot et al., 2014). Cette analyse concluait que l'exposition provenant des examens radiologiques réalisés dans le cadre de la médecine du travail n'avait pas d'effet confondant sur l'association entre exposition au radon et mortalité par cancer du poumon. Dans la cohorte

française des travailleurs du nucléaire, nous avons observé que les examens médicaux radiologiques atténuaient l'ERR estimé. La différence entre ces deux études peut provenir de la différence de magnitude de la dose médicale comparée à la dose professionnelle. En effet, dans l'étude portant sur les mineurs d'uranium la dose médicale représentait une part plus faible de la dose totale reçue (de 2 % à 20 % selon le scénario) comparée à la part qu'elle représentait dans notre travail sur la cohorte CEA-AREVA-EDF (de 17 % à 50 %).

V.4.2 Limites

Pour estimer les doses provenant d'examens diagnostiques ou thérapies radiologiques reçues par les travailleurs, ce travail n'utilise pas de données médicales individuelles car ces données ne sont pas disponibles. L'IRSN en collaboration avec Santé Publique France a estimé la dose effective moyenne due aux rayonnements ionisants d'origine médicale en France en se basant sur des données récentes (IRSN and INVS, 2006) comme étant égale à 1,6 mSv par an en moyenne. Cette estimation n'a pas été utilisée dans ce travail pour deux raisons. Tout d'abord la dose liée aux examens médicaux a énormément changé au cours de la période de suivi de la cohorte (Etard et al., 2012). Cela est dû à une multitude de facteurs parmi lesquels figurent l'évolution des techniques utilisées (chute des fluoroscopies, essor des scanners), l'évolution de la fréquence de prescription de ces examens et les changements techniques concernant les appareils utilisés. Deuxièmement, cette estimation concerne la population générale et n'est probablement pas représentative de l'exposition des travailleurs en vue du fort effet du travailleur sain présent dans cette cohorte. Troisièmement, il existe une grande variabilité inter-individus selon le nombre et

le type d'examens passés. C'est pourquoi ce travail se concentre sur l'exposition médicale dans le cadre de médecine du travail que l'on a estimé en s'appuyant sur des médecins du travail, des informations disponibles pour un sous-ensemble de la cohorte et sur des travaux précédemment menés dans une cohorte de mineurs d'uranium français. Ces sources d'information étaient cohérentes entre elles.

Les scénarios portant sur la dose environnementale s'appuient sur les estimations départementales et nationales de la dose efficace moyenne annuelle de l'IRSN. Mais l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants dépend également du style de vie. L'utilisation d'une valeur moyenne pour estimer l'exposition des individus ne permet pas de prendre en compte cette variabilité. De plus, la construction des scénarios fait l'hypothèse que le lieu de résidence reste stable entre la naissance et la date d'embauche. Cette hypothèse ne prend donc pas en compte la mobilité des travailleurs avant leur activité professionnelle.

Plusieurs études portant sur les expositions radiologiques médicales des travailleurs du nucléaire ont fait le choix de sommer les doses provenant des différentes sources d'exposition afin d'estimer le risque total lié aux rayonnements ionisants. Ce travail n'a pas retenu cette approche pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le but de ce travail est d'évaluer l'impact des sources non-professionnelles de rayonnements ionisants sur la relation dose-risque entre exposition professionnelle et mortalité par cancer et ne vise pas à estimer les effets sanitaires des expositions non-professionnelles. Deuxièmement, la qualité de la reconstitution des expositions non-professionnelles provenant de scénarios

est inférieure à celle des expositions professionnelles issues de doses mesurées individuellement ; de sommer ces doses reviendrait à leur donner le même poids. La cohorte française des travailleurs du nucléaire ne comporte pas d'information sur d'autres facteurs de risque de cancer tels que la consommation de tabac et la contamination interne par des radionucléides. Richardson *et al.* ont analysé l'efficacité d'ajuster de façon indirecte afin de contrer l'effet confondant de la cigarette dans les études de cohorte (Richardson, 2010). Cette étude concluait que l'ajustement sur l'âge, la période de naissance, et la catégorie socio-professionnelle permet de limiter l'effet confondant du statut tabagique, ce qui est fait dans cette étude.

V.5 Conclusion

Ce travail est le premier à prendre en compte les expositions aux rayonnements ionisants environnementales et médicales dans les analyses portant sur le risque de mortalité par cancer suite à une exposition à de faibles doses et à de faibles débits de dose de rayonnements ionisants d'origine professionnelle. En l'absence de données individuelles exhaustives sur les expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants, les doses provenant de sources environnementales et médicales ont été estimées à l'aide de scénarios construits à partir des connaissances disponibles. Pour les expositions médicales, seuls les examens effectués dans le cadre de la médecine du travail ont été pris en compte. Les doses médicales cumulées moyennes sont de 2 à 6 fois plus faibles que les doses professionnelles cumulées moyennes. Pour les doses environnementales, seule la

dose due à la radioactivité naturelle a été considérée. Les doses environnementales cumulées moyennes sont plus élevées que les doses professionnelles cumulées moyennes en particulier parce que l'exposition commence dès la naissance. L'ajustement par les doses dues au suivi médical par la médecine du travail résulte en un ERR/Sv estimé pour la mortalité par cancers solides plus faible que le modèle sans ajustement. Par contre, l'ajustement sur les doses environnementales a peu d'effet sur l'estimation de la relation entre dose professionnelle et risque de décès par cancer.

Une reconstitution des expositions médicales due au suivi par la médecine du travail serait réalisable dans un sous-ensemble de la cohorte en consultant les dossiers médicaux des travailleurs. Une telle reconstitution pourrait permettre de disposer de données individuelles portant sur les expositions médicales dans le cadre de la médecine du travail et de mieux estimer l'impact que peuvent avoir ces expositions.

De même, des données plus détaillées sur les lieux d'habitation des travailleurs au cours de leur vie ainsi que des informations supplémentaires sur leur habitat permettraient une estimation plus précise de leur exposition environnementale aux rayonnements ionisants.

Chapitre VI : Doses sous le seuil d'enregistrement des dosimètres

Les doses de rayonnements ionisants externes utilisées par les études épidémiologiques portant sur les travailleurs du nucléaire proviennent, pour la plupart, de dosimètres passifs portés à la poitrine. Mais comme tout appareil de mesure, les dosimètres ne sont capables de fournir qu'une estimation de la valeur mesurée. Une de leurs limites réside en la présence d'un seuil en-deçà duquel l'estimation de la dose par le dosimètre est jugée trop imprécise. Ce seuil est appelé seuil d'enregistrement. Dans la cohorte CEA-AREVA-EDF, les valeurs enregistrées en dessous de ce seuil sont enregistrées comme égales à zéro. Cette pratique mène à une sous-estimation de la dose cumulée reçue par les travailleurs.

Ce chapitre vise à examiner l'impact des seuils d'enregistrement des dosimètres sur la dose cumulée par les travailleurs dans la cohorte CEA-AREVA-EDF. Dans un premier temps, l'historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte est présenté. Ensuite, le travail réalisé pour la reconstitution des seuils au sein de la cohorte est exposé. Enfin, le travail d'estimation de l'impact de ces seuils sur la dose est présenté. Ce chapitre se termine par une discussion des résultats présentés.

VI.1 Etat des connaissances

VI.1.1 Les seuils d'enregistrements et de détection des dosimètres

Dans la littérature, les termes limite de détection et seuil d'enregistrement sont parfois utilisés de façon interchangeable. Afin d'éviter des ambiguïtés sur leur sens, ces termes sont définis ici tels qu'ils ont été utilisés dans ce travail.

En dessous d'une certaine dose, appelée limite de détection, un dosimètre n'est pas en mesure de détecter la dose. La valeur de la limite de détection dépend du dosimètre, mais également des conditions de port du dosimètre, de l'angle de provenance de la source de rayonnement, de son énergie et des méthodes de lecture du dosimètre. La limite de détection est dans certains cas définie de façon probabiliste comme la valeur telle que la probabilité que la mesure soit supérieure au seuil de détection, sachant que la vraie dose est nulle, est égale à α , c'est-à-dire : $P(\hat{d} > \text{seuil de détection} \mid d = 0) = \alpha$, avec α choisi au préalable, en général égal à 2,5 % ou 5 % (Vivier et al., 2010).

Le seuil d'enregistrement est défini comme la valeur à partir de laquelle la dose fournie par le dosimètre est suffisamment précise. Ce seuil peut avoir une définition probabiliste, il est alors défini comme la valeur telle que la probabilité que la mesure soit en dessous de la limite de détection si la dose est égale au seuil d'enregistrement est égale à β c'est-à-dire : $P(\hat{d} < \text{seuil de détection} \mid d = \text{limite de détection}) = \beta$, avec β choisi auparavant et en général égal à 2,5 % ou 5 % (Vivier et al., 2010). Cependant dans la pratique ce seuil est défini de façon moins rigoureuse et est fixé en fonction des capacités du dosimètre et de son mode de lecture.

Parfois, le seuil d'enregistrement peut parfois correspondre à une valeur réglementaire fixée par la loi.

Dans la cohorte CEA-AREVA-EDF, les doses sous le seuil d'enregistrement sont enregistrées comme nulles. On ne peut pas distinguer une dose véritablement nulle d'une dose sous le seuil.

VI.1.2 Les doses nulles dans la base CEA-AREVA-EDF

Au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF, 63 % des doses annuelles enregistrées sont nulles. Cette proportion n'est pas constante au cours du suivi. La figure 15 illustre son évolution ainsi que l'évolution du nombre de doses annuelles enregistrées au cours du suivi.

Pour les années 1950-1957, du fait des modalités du suivi dosimétrique, seules les doses positives ont été enregistrées. Une augmentation rapide du pourcentage de doses annuelles nulles est survenue lors des années 1960. A partir de 1965, plus de la moitié des doses enregistrées chaque année sont égales à zéro. Pendant les années 1970, près de 75 % des doses reçues sont égales à zéro. Cette proportion diminue au cours des années 1980, puis augmente à nouveau lors des années 1990.

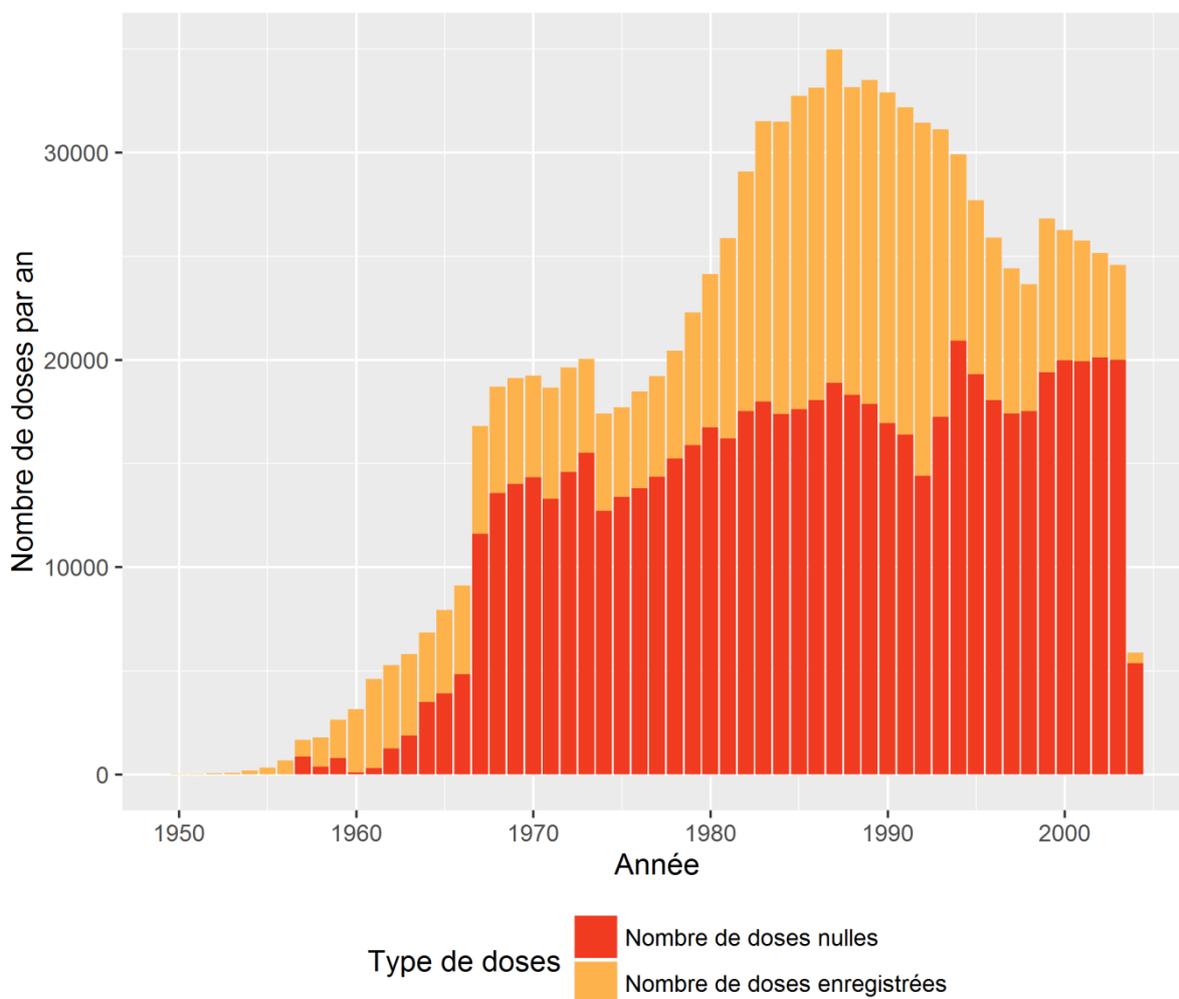


Figure 15 : Evolution du nombre de doses annuelles enregistrées et du nombre de doses annuelles nulles au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF

La proportion de doses nulles varie en fonction de de l'entreprise. La figure 16 présente le nombre de doses enregistrées et de doses nulles en fonction de l'année et de l'entreprise au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF.

Pour le CEA, le nombre de doses enregistrées et de doses nulles augmentent fortement vers la fin des années 1960 puis diminuent à partir de la fin des années 1980. Le pourcentage de doses nulles passe de 56 % en 1966 à 72 % en 1967.

Pour AREVA, le nombre de doses nulles et de doses enregistrées reste relativement stable au cours du suivi.

Pour EDF, le nombre de doses enregistrées croît progressivement dès le début des années 1960. L'augmentation du nombre de doses enregistrées s'accélère vers le milieu des années 1970. La proportion de doses nulles est relativement faible par rapport aux autres entreprises jusqu'au début des années 1990 où l'on observe une forte augmentation de la part de doses nulles parmi les doses enregistrées. Le pourcentage de doses nulles passe de 24 % en 1993 à 38 % en 1994.

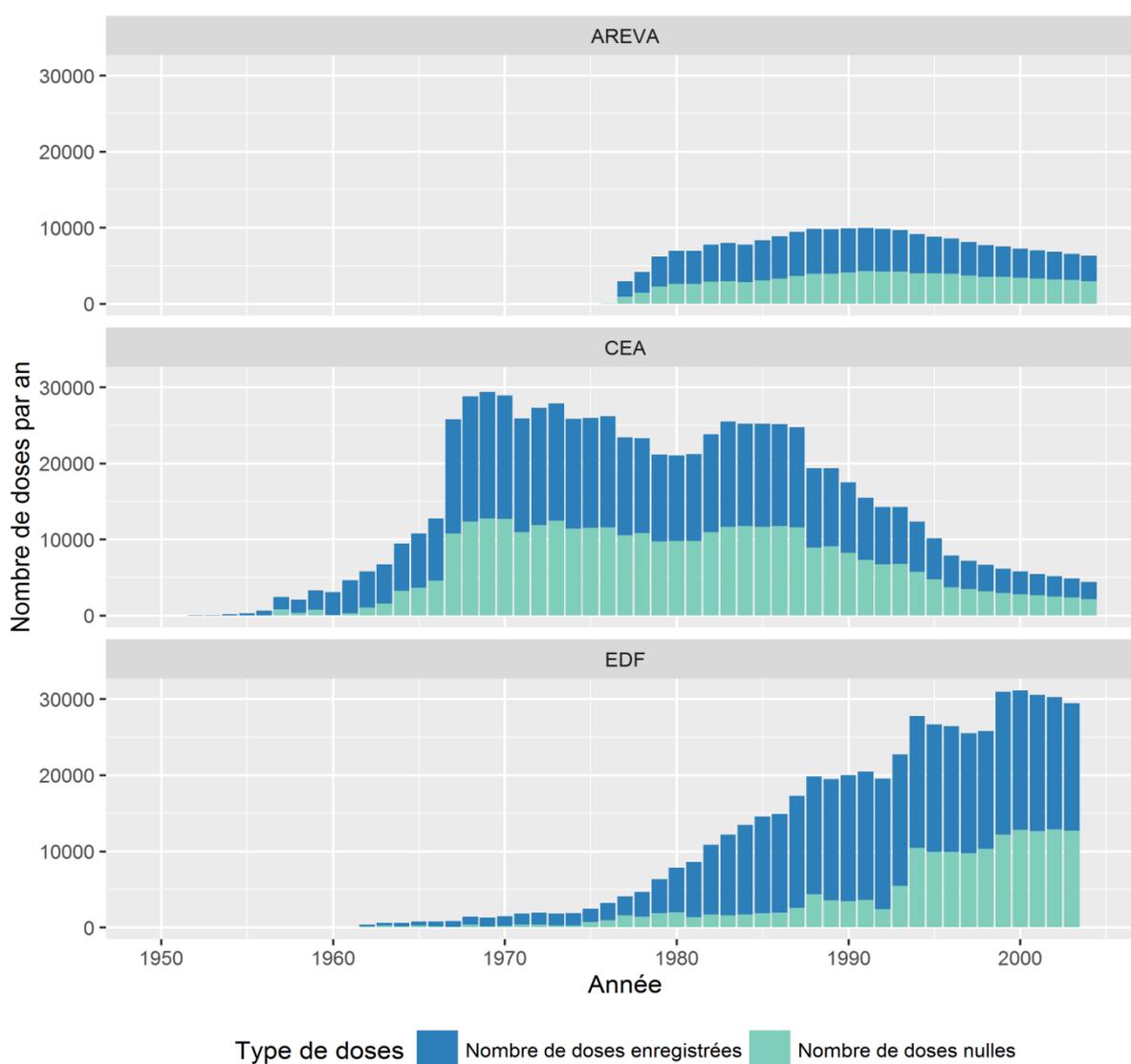


Figure 16 : Evolution du nombre de doses enregistrées et du nombre de doses nulles en fonction de l'année et de l'entreprise dans la cohorte CEA-AREVA-EDF (1950-2004)

Une partie des doses nulle est due aux pratiques d'attribution des dosimètres, à certaines époques, à des travailleurs non-exposés. Par exemple, des travailleurs occupant des postes administratifs (par exemple des sténodactylographes) se sont vu attribuer un dosimètre. Cependant, il est difficile d'évaluer précisément l'ampleur de cette pratique.

Afin de mieux caractériser l'impact des seuils d'enregistrement sur la dose cumulée dans la cohorte, un historique des pratiques dosimétriques par année et par centre a été réalisé suivi d'une reconstruction des seuils d'enregistrement utilisés au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF. En effet, il est nécessaire de connaître les seuils d'enregistrement afin de pouvoir étudier leur effet sur la dose cumulée. Par la suite un travail visant à estimer l'impact des doses sous le seuil d'enregistrement sur la dose cumulée a été réalisé.

VI.2 Méthodes de reconstitution des pratiques dosimétriques et d'estimation des doses sous le seuil d'enregistrement

VI.2.1 Historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF

Un historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF a été réalisé. Les pratiques dosimétriques évoluent d'année en année mais sont également différentes de centre en centre. Le terme centre désigne une installation ou un site, la figure 5 présente les différents sites de la cohorte. Les informations sur le type de dosimètre porté et sur la fréquence de lecture des dosimètres ont été récoltées. L'objectif de cet historique était de déterminer pour

chaque centre et pour chaque année de suivi, le seuil d'enregistrement. Dans le cadre de ce travail et afin d'avoir des informations aussi précises que possibles sur la dosimétrie, un premier travail visant à réunir les données brutes de dosimétrie, c'est-à-dire les données qui n'ont pas été sommées annuellement et qui sont donc hebdomadaires, bihebdomadaires, mensuelles ou trimestrielles, a été réalisé. Ces données ne sont pas disponibles sur l'ensemble des centres ni sur l'ensemble de la durée de suivi.

VI.2.2 Reconstruction des seuils d'enregistrement

Un bilan sur les seuils d'enregistrements des dosimètres au sein de la cohorte avait déjà été établi dans le cadre de l'étude 15-pays (Thierry-Chef et al., 2007). Cependant ce bilan n'était pas complet et pour certaines années et certains centres, les données de dosimétrie de la cohorte ne semblaient pas toujours en accordance avec ce bilan. En particulier, une part importante des doses enregistrées se trouvaient sous le seuil d'enregistrement théorique. Un travail de reconstruction des seuils d'enregistrement a donc été effectué (Richardson et al., 2000, 2007). Dans un premier temps ce travail a porté sur les doses les plus faibles enregistrées. Mais cette approche étant limitée, la reconstitution des seuils d'enregistrement a par la suite été effectuée en étudiant la distribution des doses par année par entreprise et par centre.

VI.2.3 Prise en compte des doses sous le seuil d'enregistrement

Afin d'étudier l'impact des seuils d'enregistrement sur la dose cumulée des méthodes d'imputation des doses ont été implémentées.

VI.2.3.1 Prise en compte des doses sous le seuil d'enregistrement dans un sous-ensemble de la cohorte

Un premier travail a été réalisé dans un sous-ensemble de la cohorte pour lequel des données mensuelles de dosimétrie étaient disponibles : les données dosimétriques des centres de Marcoule et de Pierrelatte d'AREVA NC de 1984 à 1995. Ce sous-ensemble est constitué de 20 903 lignes de dosimétrie, contenant chacune 12 doses mensuelles. Les doses mensuelles pouvaient être égales à zéro (69 %) ou positives (8 %), ou bien vides si aucun enregistrement n'avait été réalisé pour ce mois (23 %). La majorité des lignes n'avaient pas de doses vides (69 %) et 20 % des lignes avaient 8 doses vides sur 12 indiquant un relevé trimestriel du dosimètre.

Etant donné le nombre de doses nulles présentes dans les données, on considère qu'une part importante des doses égales à zéro correspond à des doses véritablement égales à zéro. On pose également l'hypothèse que la probabilité qu'un travailleur soit exposé lors d'un mois donné dépend du nombre de fois où il a été exposé dans l'année.

Trois méthodes différentes ont été utilisées.

Méthode 1 : La première méthode d'imputation a consisté en plusieurs étapes exécutées pour chaque dose mensuelle d_m égale à zéro :

1. Dans un premier temps, on génère de façon aléatoire un indicateur i d'une loi de Bernoulli de paramètre p

$$p = \frac{\text{nombre de zéro dans la ligne}}{\text{nombre de valeurs non-vides dans la ligne}}$$

2. Si i est égal à 1 on considère que la dose nulle est véritablement nulle et l'imputation s'arrête.

3. Si i est égal à 0, on effectue le tirage aléatoire de $d_m = d_{passée} * \text{lognormale}(\mu, \sigma^2)$ où $d_{passée}$ est la dernière dose non vide de la ligne. Les paramètres de la loi lognormale, μ et σ^2 , proviennent de la médiane et de la variance de tous les rapports entre deux doses positives consécutives. Si d_m est supérieur au seuil d'enregistrement, le tirage est effectué une nouvelle fois. Si la dernière dose non vide de la ligne est égale à zéro, d_m est égal à zéro.

Méthode 2 : La seconde méthode d'imputation utilisée a consisté à passer l'étape 1 précédemment décrite dans la méthode 1, et à effectuer un tirage aléatoire de $d_m = d_{passé} * \text{lognormale}(\mu, \sigma^2)$ pour toutes les doses d_m égales à zéro.

Méthode 3 : La troisième méthode d'imputation se définit de la façon suivante :

1. Dans un premier temps, on génère de façon aléatoire un indicateur i d'une loi de Bernoulli de paramètre p

$$p = \frac{\text{nombre de zéro dans la ligne}}{\text{nombre de valeurs non-vides dans la ligne}}$$

2. Si i égal à 1 on considère la dose nulle est véritablement nulle et l'imputation s'arrête.

3. Si i est égal à 0, on pose $d_m = \frac{\text{seuil d'enregistrement}}{\sqrt{2}}$.

Ces trois méthodes ont été répétées 100 fois chacune, créant 100 jeux de données. Afin de comparer les jeux de données obtenus grâce aux trois méthodes d'imputation, le nombre de doses annuelles nulles ainsi que la moyenne des doses annuelles ont été calculées pour chacun des jeux de données. Puis la moyenne du nombre de doses mensuelles nulles, la moyenne des doses annuelles moyennes et

la médiane des doses annuelles moyennes ont été calculé pour chacune des méthodes.

VI.2.3.2 Prise en compte des doses sous le seuil d'enregistrement pour l'ensemble de la cohorte

Un second travail d'imputation, portant cette fois sur l'ensemble de la cohorte a également été entrepris. Seules les doses annuelles, c'est-à-dire la somme de doses enregistrées par les dosimètres au cours d'une année, sont disponibles pour l'ensemble de la cohorte. Au total, la cohorte comporte 1 000 947 de doses annuelles. Par ailleurs, on ne dispose pas de la fréquence de lecture des dosimètres pour l'ensemble de la cohorte, on ne connaît donc pas le nombre de doses qui ont été sommées afin d'obtenir une dose annuelle donnée. Lorsqu'une dose annuelle est nulle, toutes les doses sommées pour l'obtenir étaient elles aussi égales à zéro. Mais lorsqu'une dose annuelle est supérieure à zéro, il est tout à fait possible que parmi les doses sommées pour l'obtenir certaines soient nulles. En résumé, on ne connaît pas le nombre de doses, ni le nombre de doses nulles.

Afin de pallier ces limites, on utilise des données brutes à notre disposition, en l'occurrence les données brutes des travailleurs d'AREVA des centres de Pierrelatte et de Marcoule de 1984 à 1995, pour estimer le nombre de doses et le nombre de doses nulles.

Deux méthodes d'imputation ont été utilisées.

Méthode A : La première méthode d'imputation utilisée pour ce travail est composée des étapes suivantes, appliquées à chaque année au cours de laquelle un dosimètre a été porté :

1. Lorsqu'un travailleur n'a reçu que des doses nulles au cours de sa carrière, on considère qu'il n'a pas été exposé et aucune imputation n'est réalisée.
2. Sinon, pour chaque année, on tire un indicateur i d'une loi de Bernoulli de paramètre p

$$p = \frac{\text{nombre de doses annuelles égales à zéro pour le travailleur}}{\text{nombre de doses annuelles reçues par le travailleur}}$$

3. Si i est égal à 1, l'imputation s'arrête.
4. Si i est égal à 0, l'imputation se poursuit avec les étapes suivantes
5. Pour chaque année, on tire de façon aléatoire $k \in (1, \dots, 12)$, le nombre de doses enregistrées au cours de cette année. Le vecteur de probabilité utilisé pour le tirage provient de données détaillées, ainsi la probabilité que $k=12$ est égale au ratio du nombre de lignes où doses ont été enregistrées divisé par le nombre total de lignes au sein des données de dosimétrie brutes des travailleurs d'AREVA des centres de Pierrelatte et de Marcoule de 1984 à 1995.
6. Si la dose annuelle est non nulle, on effectue un tirage aléatoire de $h \in (1, \dots, k-1)$, le nombre de doses nulles en se basant sur les données détaillées. Si la dose annuelle est nulle, $h=k$.
7. Pour les h doses nulles, on tire de façon aléatoire une valeur imputée dans une loi uniforme allant de 0 au seuil d'enregistrement correspondant à l'année et au centre de la dose imputée.
8. On somme ensuite les h valeurs imputées afin d'obtenir une dose annuelle.

Ce processus a été répété 100 fois, générant 100 jeux de données.

Méthode B : La seconde méthode d'imputation utilisée repose sur l'hypothèse que les travailleurs ayant une faible proportion de doses annuelles égales à zéro sont

ceux dont les doses nulles sont le plus probablement des doses positive mais inférieures au seuil d'enregistrement. En effet, les travailleurs dont la plupart des doses annuelles enregistrées sont positives sont sans doute ceux qui occupent des postes où ils sont régulièrement exposés. La seconde méthode d'imputation des doses au sein de la cohorte entière consiste donc à imputer des doses sous le seuil pour les doses égales à zéro des travailleurs ayant eu moins de 20 % de leurs doses annuelles enregistrées égales à zéro. L'imputation suit les étapes suivantes :

1. Pour chaque année, si la dose annuelle enregistrée est égale à zéro, on tire de façon aléatoire $k \in (1, \dots, 12)$, le nombre de doses enregistrées, le vecteur de probabilité utilisé pour le tirage provient de données détaillées.
2. Pour les k doses, on tire de façon aléatoire une valeur imputée dans une loi uniforme allant de 0 au seuil correspondant à l'année et au centre de la dose imputée.
3. On somme ensuite les k valeurs imputées afin d'obtenir une dose annuelle.

Ce processus a été répété 100 fois, générant 100 jeux de données.

Les deux méthodes d'imputation résultant chacune en 100 jeux de données, afin de pouvoir comparer les résultats des deux méthodes d'imputation, le nombre de doses annuelles nulles ainsi que la moyenne des doses cumulées ont été calculées pour chacun des jeux de données. Puis la moyenne du nombre de doses annuelles nulles, la moyenne des doses cumulées moyennes et la médiane des doses cumulées moyennes ont été calculé pour les jeux de données obtenu grâce à la méthode A et pour les jeux de données obtenus grâce à la méthode B.

VI.3 Résultats

VI.3.1 Historique des pratiques de dosimétrie dans la cohorte CEA-AREVA-EDF

Le type de dosimètre utilisé a évolué au cours du suivi et dépend du laboratoire de dosimétrie qui émet et qui lit les dosimètres portés par les travailleurs. En France, on dénombre une demi-douzaine de laboratoires de dosimétrie, certains situés au sein même d'un centre (par exemple sur le centre de la Hague) et d'autres fournissant plusieurs centres (Biau, 2011b).

Le tableau 10 présente les dosimètres utilisés au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Les dosimètres les plus anciens utilisent des films photographiques sans filtre. Les dosimètres sont ensuite munis d'un seul filtre pour les photons. Plus tard, plusieurs filtres sont utilisés afin de mieux déterminer l'énergie des rayonnements. A partir de la fin des années 1980, les dosimètres d'AREVA NC combinent l'utilisation de film à celle de détecteurs thermoluminescents et les dosimètres du CEA deviennent des dosimètres thermoluminescents.

Tableau 10 : Bilan partiel du type de dosimètres utilisés au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF

Entreprise	Période	Type de dosimètre	Filtres
AREVA NC La Hague	1965-1968	Dosimètre photographique avec un seul filtre pour les doses photon (Dupont DeNemours)	Cadmium; Etain
AREVA NC La Hague	1968-1970	Dosimètre avec plusieurs filtres (Dupont DeNemours DM6)	Cadmium; polypropylène; étain; étain et Plomb; Aluminium
AREVA NC La Hague	1971-1986	Dosimètre avec plusieurs filtres (Kodak type 3 DM6)	Cadmium; polypropylène; étain; étain et Plomb; Aluminium
AREVA NC La Hague	1987-2003	Dosimètre avec plusieurs filtres intégrant un film classique et des détecteurs thermoluminescents (Cogebadge-Kodak type3)	polypropylène ; deux filtres en cuivres; étain et plomb; Aluminium
AREVA NC Marcoule Pierrelatte	1955-1964	Dosimètre photographique avec un écran pour les doses photon (Kodak type 1)	Cadmium; Etain
AREVA NC Marcoule Pierrelatte	1965-1987	Dosimètre avec plusieurs filtres (Kodak type 2 DM6)	Cadmium; polypropylène; étain; étain et Plomb; Aluminium
AREVA NC Marcoule Pierrelatte	1988-2003	Dosimètre avec plusieurs filtres intégrant un film classique et des détecteurs thermoluminescents (Cogebadge)	polypropylène ; deux filtres en cuivres; étain et plomb; Aluminium
CEA	1950-1956	Dosimètre photographique sans fenêtre	Sans filtres
CEA	1957-1966	Dosimètre photographique avec un écran pour les doses photon (Kodak type 1)	Cadmium; Etain
CEA	1967-1994	Dosimètre avec plusieurs filtres (Kodak type 1)	Plastique; Aluminium; Cuivre et Aluminium; Cuivre; cadmium, étain et plomb; étain et Plomb
CEA	1985-1994	Dosimètre thermoluminescent	Plastique
CEA	1994-2004	Dosimètre thermoluminescent (Harshaw)	Plastique
EDF	1968-1982	Dosimètre avec un seul filtre pour les doses photon (Kodak type 2)	Etain; PVC
EDF	1982-1997	Dosimètre avec un seul filtre pour les doses photon (Kodak type 2)	PVC; Plomb
EDF	1997-2003	Dosimètre avec plusieurs filtres (Kodak type 2)	Cuivre et plomb ; aluminium

La figure 17 indique par centre et par année le type de données de dosimétrie disponibles. Les doses cumulées sont des doses sommées sur une certaine période de temps, le plus souvent sur une année. Les données semi-brutes sont des données pour lesquelles des informations sur le nombre de dosimètres portés ou sur la durée de port des dosimètres sont disponibles mais où les doses en elles même sont sommées sur une certaine durée. Les doses brutes sont des doses qui n'ont pas été sommées. Les doses brutes sont souvent disponibles pour les périodes les plus récentes mais ne le sont pas pour toute la durée du suivi.

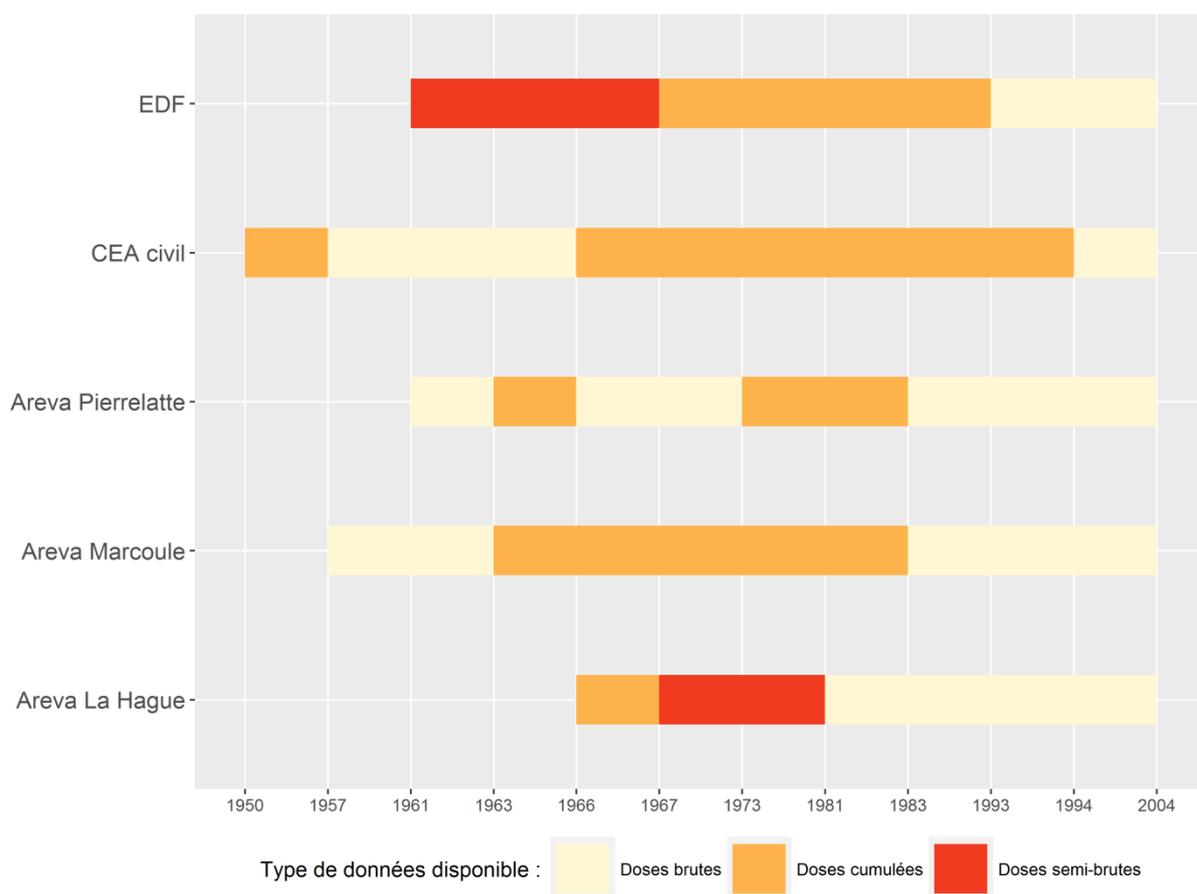


Figure 17 : Représentation schématique de la disponibilité des données de dosimétrie dans la cohorte CEA-AREVA-EDF dans le temps, en fonction de l'entreprise ou du centre

La fréquence de lecture des dosimètres peut avoir un impact important sur les doses enregistrées. En effet, plus les dosimètres sont lus fréquemment, moins les expositions ont le temps de s'accumuler et moins les doses lues sont élevées.

La figure 18 présente la fréquence de lecture de dosimètres en fonction de l'entreprise et de l'année. Pour le CEA, les dosimètres sont lus toutes les semaines pendant les deux premières années de suivi, puis les relevés de dosimètres ont lieu toutes les deux semaines jusqu'en 1960. A partir de 1960, les dosimètres sont lus tous les mois ou tous les trois mois selon le poste.

Pour AREVA NC, les dosimètres sont d'abord lus toutes les deux semaines, puis à partir de 1960, de façon mensuelle ou trimestrielle.

Pour EDF, les dosimètres sont lus tous les mois pendant la durée du suivi.

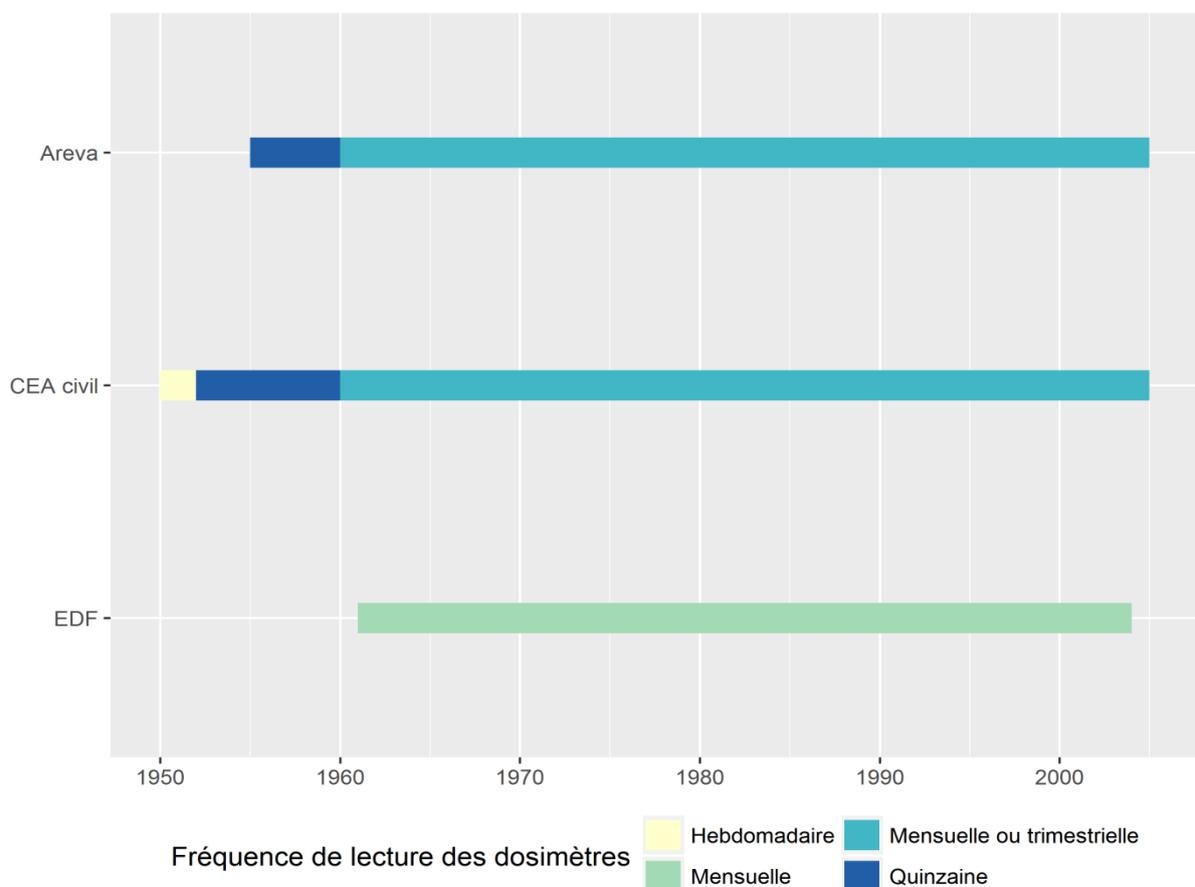


Figure 18 : Représentation schématique de la fréquence de lecture des dosimètres dans la cohorte CEA-AREVA-EDF en fonction de l'entreprise.

VI.3.2 Seuils d'enregistrement dans la cohorte CEA-AREVA-EDF

Un bilan des pratiques dosimétriques, incluant des informations sur les seuils d'enregistrement, avait déjà été réalisé dans le cadre de l'étude « 15-pays » (Thierry-Chef et al., 2007). Cependant, pour certains centres et pour certaines années, une part non-négligeable des doses enregistrées était inférieure au seuil d'enregistrement théorique. Ce travail a donc visé à reconstituer les seuils d'enregistrement des centres de la cohorte CEA-AREVA-EDF pour la durée du suivi dosimétrique.

Une première approche a consisté à étudier les doses les plus faibles par centre et par année pour chaque entreprise.

La figure 19 illustre cette approche, elle présente la plus petite dose positive pour chaque année de suivi et pour chaque centre du CEA. Les doses positives les plus faibles sont peu stables entre les différents centres et d'années en années. Cette figure montre clairement la faiblesse d'une approche basée sur la plus petite dose positive. En effet, une seule valeur erronée suffit à changer la valeur présumée du seuil.

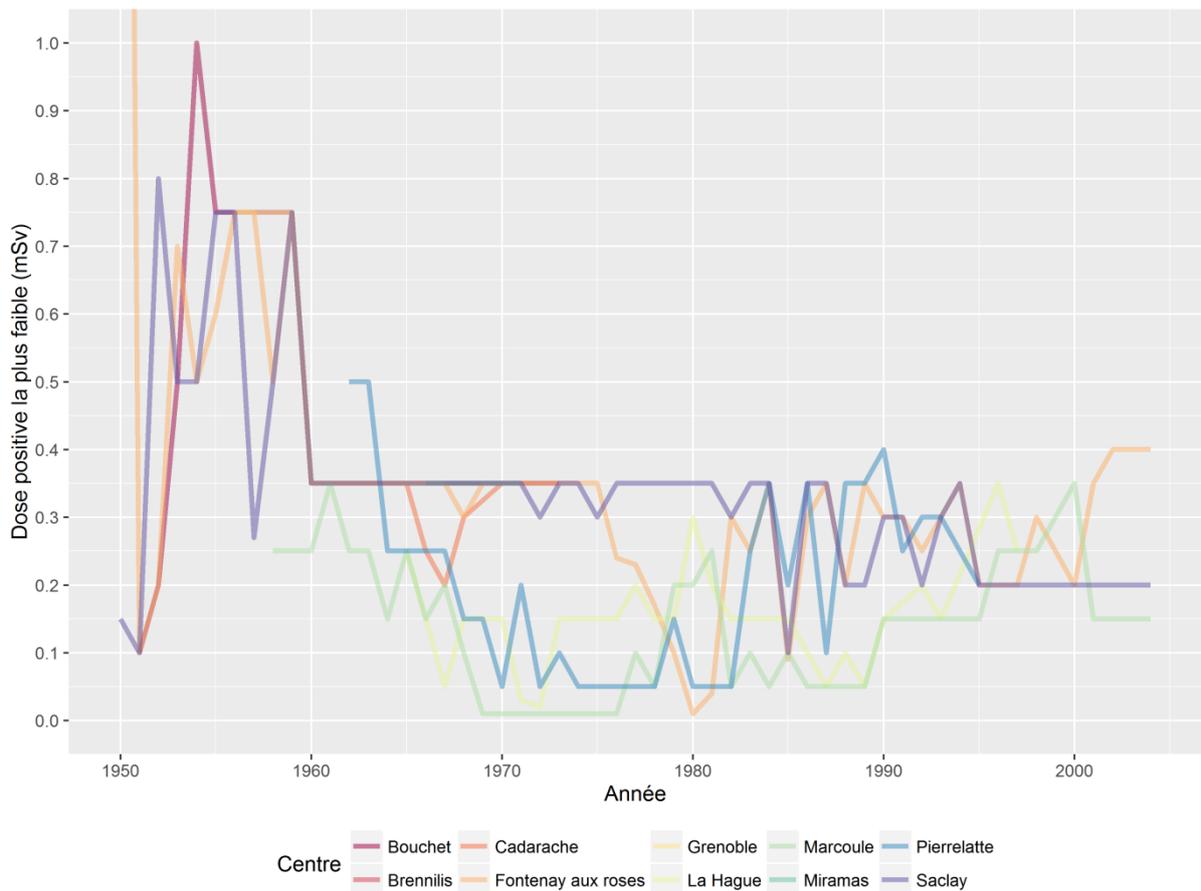


Figure 19 : Dose positive la plus faible par an dans les centres CEA de 1950 à 2004

Une seconde approche visant à déterminer le seuil d'enregistrement des dosimètres en se basant sur la distribution des doses a donc été réalisée. Cette approche a été menée sur les données brutes lorsque cela été possible. Afin d'illustrer cette approche, l'exemple des doses reçues à Marcoule et à Pierrelatte entre 1984 et 1995 par les employés d'AREVA est utilisé. La figure 20 montre le nombre d'occurrences de chaque valeur de dose positive inférieure à 1 mSv reçues dans ce cadre.

On constate que la valeur la plus fréquente est 0,25 mSv et qu'une part non-négligeable des doses positives (14,5 %) se trouve en dessous de cette valeur. Au

vu de la distribution des doses et des capacités des dosimètres de l'époque, un seuil d'enregistrement à 0,05 mSv semble peu probable.

Des échanges avec des dosimétristes familiers avec les méthodes de dosimétrie utilisées dans la cohorte, nous ont permis d'élaborer l'hypothèse que historiquement certaines doses en dessous du seuil d'enregistrement mais au-dessus du seuil de détection étaient enregistrées mais que cette pratique n'avait rien de systématique. Cette hypothèse permettrait d'expliquer la distribution particulière de la fréquence des doses sur certains centres.

Au vu de cette hypothèse, on conclut que le seuil d'enregistrement en vigueur pour les dosimètres portés par les employés d'AREVA NC à Marcoule et à Pierrelatte entre 1984 et 1995 est de 0,25 mSv.

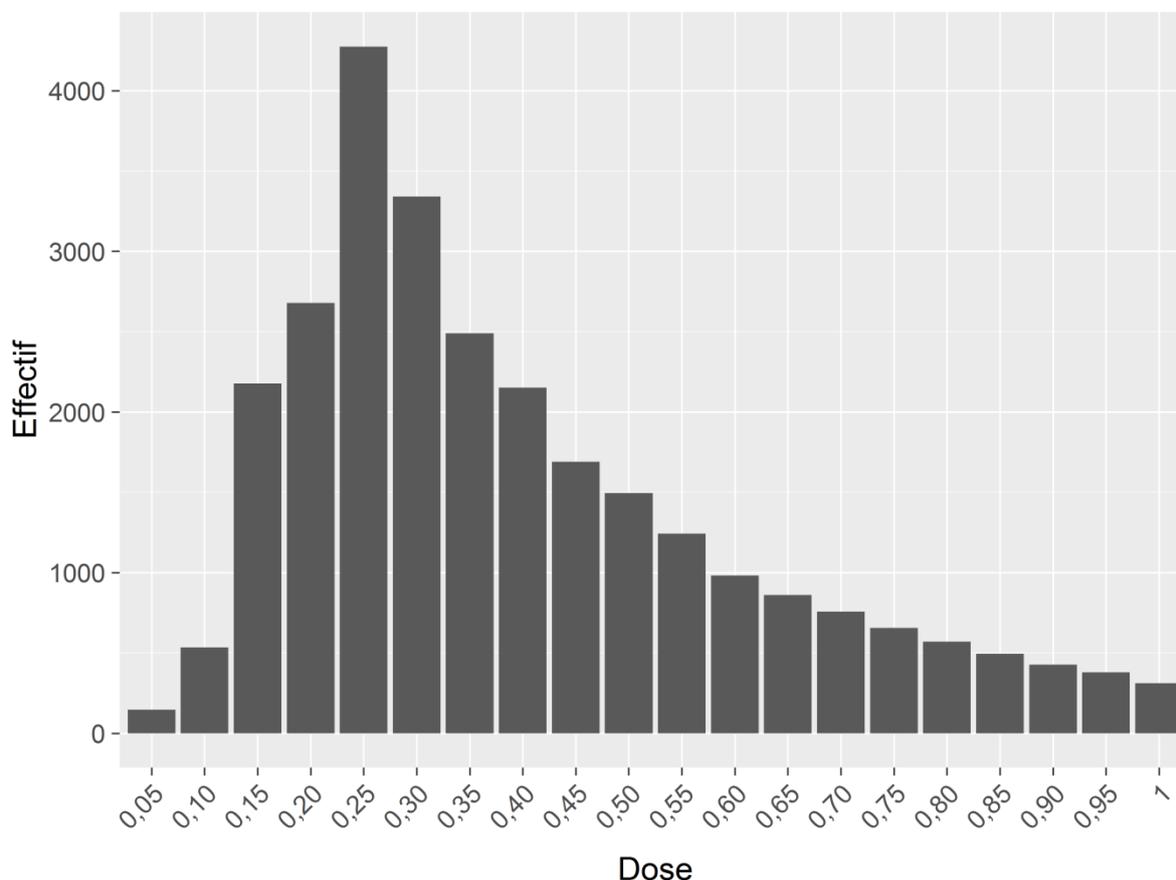


Figure 20 : Fréquence des doses positives reçues en dessous de 1 mSv à Marcoule et Pierrelatte par des employés d'AREVA NC entre 1984 et 1995

En étudiant la distribution des doses positives, une liste des seuils d'enregistrement pour chaque année et pour chaque centre a été établie. La figure 21 propose une représentation graphique de ces seuils.

Les seuils d'enregistrement varient selon la période, l'entreprise et le centre. Globalement, les seuils d'enregistrement sont plus bas dans les années les plus récentes, à l'exception des seuils d'enregistrement des dosimètres du CEA dans la première partie des années 50. Ces dosimètres étaient lus de façon hebdomadaire et avaient des seuils d'enregistrement bas.

On constate que certains centres avaient des pratiques dosimétriques similaires. Ceci s'explique par le fait que les dosimètres de centre différents pouvaient être fournis et lus par le même laboratoire de dosimétrie.

Les centres CEA de Saclay et de Fontenay-aux-roses dépendent du même laboratoire, le laboratoire du CEA situé à Fontenay-aux-roses. On retrouve donc au sein de ces centres la même évolution des seuils d'enregistrement.

De la même façon, les centres AREVA NC de Marcoule et de Pierrelatte ont des pratiques dosimétriques similaires à partir de 1964.

Pour EDF, les seuils d'enregistrement ne varient pas en fonction du centre. Cela est dû au fait que la surveillance dosimétrique des travailleurs d'EDF était assurée par un laboratoire central situé à Saint-Denis de 1964 à 1998.

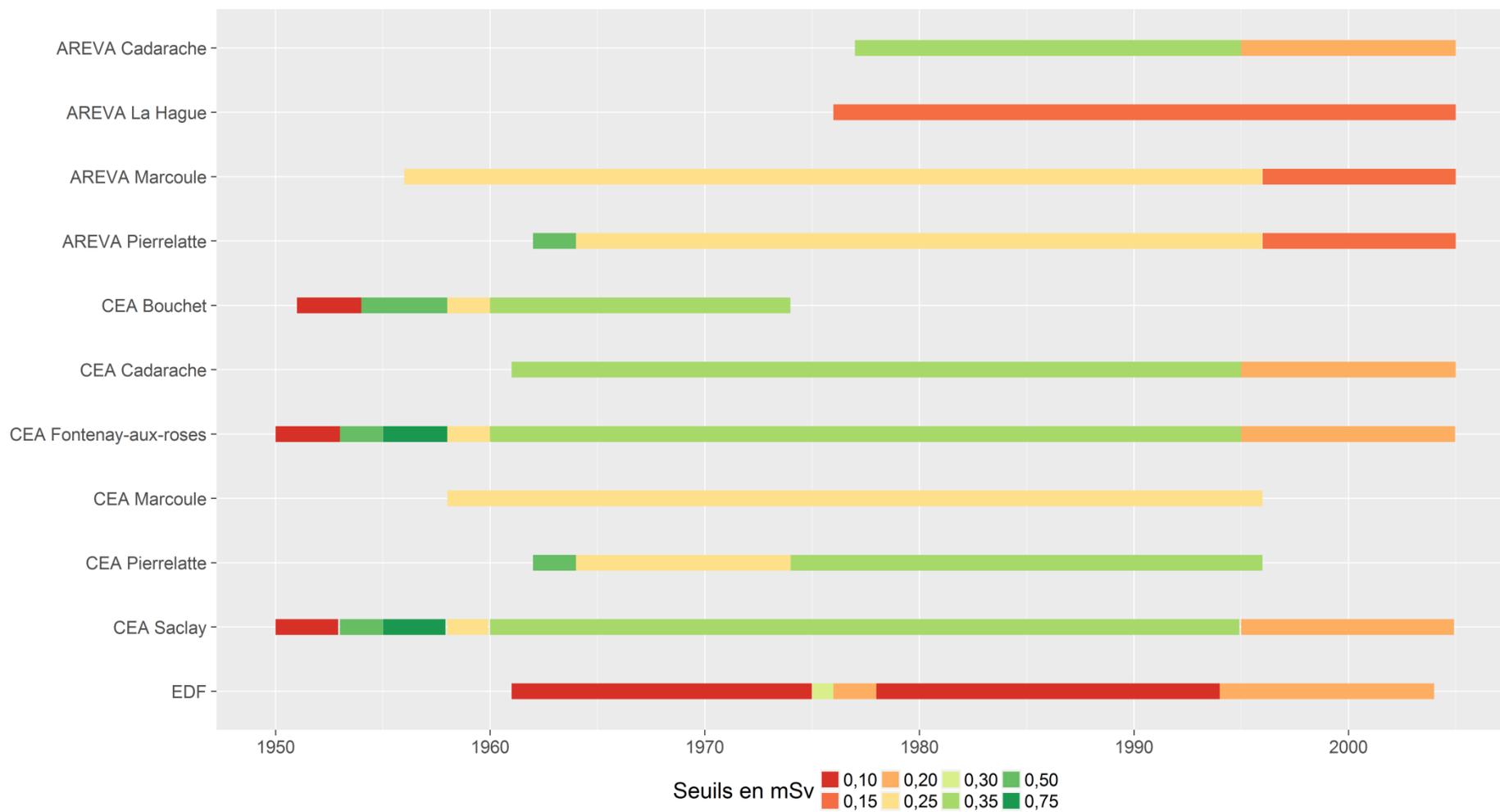


Figure 21 : Représentation schématique des seuils d'enregistrement dans la cohorte CEA-AREVA-EDF dans le temps, en fonction de l'entreprise ou du centre

VI.3.3 Imputation sur un sous-ensemble de la cohorte

Les résultats principaux des analyses décrites dans le paragraphe VI.2.3.1 sont présentés dans le tableau 11.

Les données détaillées de dosimétrie des centres de Marcoule et de Pierrelatte de 1984 à 1995 ont constitué le jeu original de donnée. La dose annuelle moyenne, c'est à dire la somme des doses mensuelles est de 0,71 mSv, la dose médiane annuelle est nulle. La majeure partie des doses enregistrées est égale à zéro (85,2 %). La dose annuelle la plus élevée est de 19,5 mSv.

La première méthode d'imputation résulte en une augmentation moyenne de la dose annuelle moyenne de 4,8 %, allant de 3,6 % à 14,8 % selon le jeu de donné. Le pourcentage moyen des doses égales à zéro passe de 85,2 % à 82,5 %, en moyenne seules 3 % des doses nulles ont été remplacées par une valeur non-nulle.

La seconde méthode d'imputation résulte en une augmentation moyenne de la dose annuelle moyenne de 20 %. On observe également une baisse de 27,1 % du nombre de doses égales à zéro.

La troisième méthode d'imputation résulte en une dose annuelle moyenne de 0,81 mSv, soit une augmentation moyenne de la dose moyenne de 14 % et en une diminution moyenne du nombre de doses égales à zéros de 6,8 %.

Pour les trois méthodes d'imputation utilisées, la dose médiane annuelle obtenue reste nulle. Ceci est dû au pourcentage de doses égales à zéro qui reste élevé pour les trois méthodes d'imputation.

Tableau 11 : Résultats des imputations réalisées sur un sous-ensemble de la cohorte (données dosimétriques des centres de Marcoule et de Pierrelatte 1984-1995)

	Sans imputation	Méthode d'imputation 1	Méthode d'imputation 2	Méthode d'imputation 3
Doses annuelles				
Moyenne ^a (mSv)	0,71	0,74	0,85	0,81
Médiane ^b (mSv)	0	0	0	0
Minimum-maximum	0—19,5	0—19,7	0—19,9	0—19,8
Nombre de doses nulles ^c	173 293	167 874	126 350	161 534
Pourcentage de doses nulles ^{c,d}	85,2 %	82,5 %	62,1 %	79,4 %

^a Pour les résultats des méthodes d'imputation, il s'agit de la moyenne des doses moyennes annuelles des 100 jeux de données créés. ^b Pour les résultats des méthodes d'imputation, il s'agit de la moyenne des doses médianes annuelles des 100 jeux de données générés. ^c Pour les résultats des méthodes d'imputation, il s'agit de la moyenne du nombre de doses nulles pour les 100 jeux de données générés ^d Parmi les doses non-vides

VI.3.4 Imputation au sein de la cohorte entière

Les résultats obtenus par les deux méthodes d'imputation réalisées sur la cohorte entière décrites dans le paragraphe VI.2.3.2 sont présentés dans le tableau 12. Ces résultats porte sur le nombre de doses annuelles nulles et sur les doses cumulées, c'est-à-dire sur sommées sur l'ensemble du suivi d'un travailleur.

Pour la méthode A, on observe une diminution moyenne du nombre de doses annuelles égales à zéro de 26 %.

La dose cumulée moyenne augmente en moyenne de 32 % suite à l'imputation. La dose cumulée moyenne sans imputation est égale à 16,1 mSv, la moyenne des doses cumulées moyennes imputées est de 21,3 mSv.

Les doses médianes obtenues après l'imputation sont plus élevées que la dose médiane cumulée sans imputation (dose médiane de 1,8 mSv avant imputation et dose médiane moyenne de 6,4 mSv après).

En moyenne, 40 % des doses annuelles ont été modifié par l'imputation.

La dose cumulée maximale imputée reste proche de la dose cumulée maximale non imputée, on observe une augmentation de 1,4 % de la dose maximale imputée par rapport à la dose maximale enregistrée.

Pour la méthode B, le nombre de doses annuelles nulles diminue de 1,5 %.

Au total, moins 1 % des doses annuelles sont modifiées suite à l'implémentation de la seconde méthode d'imputation.

La dose cumulée moyenne augmente en moyenne de 1 % suite à l'imputation.

Les doses cumulées médianes obtenues ne changent pas après l'imputation par la seconde méthode.

Tableau 12 : Résultats de l'imputation réalisée sur l'ensemble de la cohorte CEA-AREVA-EDF (1950-2004)

	Doses sans imputation	Méthode d'imputation A	Méthode d'imputation B
Dose cumulée			
Moyenne ^a (mSv)	16,1	21,3	16,2
Médiane ^a (mSv)	1,8	6,4	1,8
Minimum et maximum (mSv)	0— 605,6	0—614,7	0—606,5
Nombre de doses annuelles nulles ^b	639 359	470 778	629 557

^a L'imputation résultant en 100 jeux de donnée, la moyenne des doses cumulées moyennes des 100 jeux de donnée obtenus et la moyenne des médianes des doses cumulées des 100 jeux de données obtenus sont présentées.^b Pour les méthodes d'imputation, il s'agit de la moyenne du nombre de doses annuelles nulles

VI.4 Discussion

Ce travail a permis d'établir l'historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Les seuils d'enregistrement varient en fonction du centre et de l'année. Des simulations ont permis de quantifier l'ampleur de la dose sous le seuil d'enregistrement. Selon les hypothèses sous-jacentes, l'imputation de doses en dessous du seuil sur des données détaillées augmente la dose annuelle de 5 % à 20 %. Sur l'ensemble de la cohorte, c'est-à-dire sur des données sommées par année, la dose cumulée augmente en moyenne de 1 % à 32 % selon la méthode d'imputation utilisée.

VI.4.1 Bilan des pratiques dosimétriques

Un bilan des pratiques dosimétriques de la cohorte CEA-AREVA-EDF a été réalisé à partir d'informations assemblées dans le cadre de l'étude 15-pays (Thierry-Chef et al., 2007) et de recherches entreprises dans le cadre de ce travail.

Ce bilan a permis de montrer que certaines disparités existent entre les données dosimétriques brutes à notre disposition et les seuils d'enregistrement théoriques. Ces différences ont mené à un travail de reconstitution des seuils d'enregistrements utilisés au sein de la cohorte.

Lors de ce travail, des doses enregistrées en dessous du seuil d'enregistrement présumé ont été observées. Il semblerait que dans certains centres et pour certaines années, une partie des doses lues sous le seuil d'enregistrement aient été enregistrées telles quelles au lieu d'être mises à zéro. Cette hypothèse a été

considérée comme valide par des dosimétristes, mais est difficilement vérifiable. Cependant, il s'agit de l'explication la plus cohérente avec les données à notre disposition.

Plusieurs travaux visant à établir les pratiques dosimétriques d'un centre nucléaire existent dans la littérature.

Richardson *et al.* ont étudié les pratiques dosimétrique du site nucléaire de Hanford aux Etats-Unis (Richardson et al., 2000). Le site nucléaire de Hanford est un site de production de plutonium à visée militaire. Au sein du site de Hanford, les dosimètres ne devaient pas quitter leur installation, ainsi un travailleur affecté à plusieurs installations portait plusieurs dosimètres dans une même période. De ce fait, certains travailleurs de Hanford pouvaient se voir affecter plusieurs centaines de dosimètres par an. Dans de telles conditions, le seuil d'enregistrement de ces dosimètres joue un rôle important sur la dose enregistrée. Les auteurs ont étudié la distribution des doses annuelles afin de déterminer la façon de traiter les doses proches du seuil d'enregistrement. Si les doses en dessous du seuil d'enregistrement n'avaient pas été enregistrées, cette pratique aurait été visible en analysant la part des doses en dessous du seuil parmi toutes les doses enregistrées. Richardson *et al.* ont constaté un déficit de doses entre 0 et 0,3 mSv pour la période 1953-1956 et entre 0 et 0,2 mSv pour la période 1964-1971. Ces observations suggèrent que pour certaines années, il est possible que des valeurs en dessous du seuil d'enregistrement aient été enregistrées comme égales à zéro. Dans ce travail, l'absence de doses en dessous d'une certaine valeur a également servi à déterminer le seuil d'enregistrement.

Notre travail s'est également appuyé sur la distribution des doses afin de déterminer le seuil d'enregistrement.

Richardson *et al.* ont évalué les pratiques dosimétriques du site de Savannah River aux Etats-Unis (Richardson et al., 2006). Les auteurs ont notamment reconstitué les seuils d'enregistrements utilisés au sein de ce site entre 1951 et 1989 pour la dosimétrie des doses à la peau. Ainsi, ils ont étudié la distribution des doses annuelles et plus particulièrement celle des doses en dessous de 0,30 mSv. Le recours aux doses annuelles pour estimer le seuil d'enregistrement de dosimètres lus de façon pluriannuelle (hebdomadaire, bihebdomadaire, mensuelle) s'explique par le manque de disponibilité de ces dernières sous forme informatisée. Dans notre travail nous avons également dû utiliser des doses annuelles lorsque les doses brutes détaillées n'étaient pas disponibles. Les auteurs après avoir examiné la fréquence des doses en dessous de 0,30 mSv concluent que la valeur la plus faible enregistrée, après avoir écarté des valeurs plus faibles exceptionnelles, est le seuil d'enregistrement. De 1951 à 1972, le seuil d'enregistrement est de 0,10 mSv et de 1973 à 1989 il est de 0,05 mSv. Ces valeurs sont comparables à celles utilisées dans la cohorte CEA-AREVA-EDF à ces mêmes périodes. Les auteurs notent la stabilité des pratiques dosimétriques et notamment des seuils d'enregistrement. En effet sur les 39 années étudiées, le seuil d'enregistrement ne prend que deux valeurs (Richardson et al., 2006).

VI.4.2 Impact de l'imputation sur la dose

Dans ce travail, divers scénarios d'imputation des doses sous le seuil d'enregistrement ont été utilisés. Une première partie de ce travail a permis d'imputer des doses sous le seuil dans un sous-ensemble de la cohorte où les

données détaillées étaient disponibles. Par la suite, des scénarios d'imputation portant sur l'ensemble de la cohorte ont été utilisés.

Les méthodes utilisées sur le sous-ensemble de la cohorte visaient à prendre en compte le fait que les doses d'un individu sont corrélées entre elles. En effet, la dose dépend du type de l'activité du travailleur et de la période. L'historique des doses reçues par un travailleur apporte des informations sur la dose qu'il va recevoir par la suite. On a donc supposé qu'une dose nulle enregistrée pour un individu ayant reçu une part importante de doses nulles a une probabilité plus grande d'être une dose véritablement nulle et non pas une dose positive mais en dessous du seuil d'enregistrement. De même, l'hypothèse a été faite qu'une dose nulle précédée d'une dose nulle était probablement véritablement égale à zéro.

La première des méthodes d'imputation réalisées sur un sous-ensemble de la cohorte visait à refléter la part importante de doses nulles dans les données. Cette part importante de doses égales à zéro est sans doute due en grande partie au fait des travailleurs non-exposés aux rayonnements ionisants se sont vu attribuer des dosimètres. En effet lors de certaines périodes du suivi, l'attribution de dosimètres reflétait davantage des politiques institutionnelles de gestion de la surveillance des travailleurs qu'un risque réel d'exposition. Ce travail ne permet pas de faire la part entre les doses nulles dues à la censure par le seuil de détection et celles dues à la non-exposition des travailleurs portant les dosimètres.

Dans la littérature, Xue *et al.* ont publié deux études visant à estimer les doses sous le seuil d'enregistrement dans une population de travailleurs du nucléaire, les travailleurs du Oak Ridge national Laboratory (Xue and Shore, 2003; Xue et

al., 2004). Pour la première de ces études, les auteurs ont exclu plusieurs milliers de doses comme étant des doses véritablement nulles selon des critères non spécifiés et ont fait l'hypothèse que les doses nulles restantes étaient toutes positives mais en dessous du seuil d'enregistrement (Xue and Shore, 2003). Dans notre travail, il n'est pas possible de distinguer entre doses véritablement nulles et doses positive mais en dessous du seuil d'enregistrement. De plus, Xue *et al.* ont fait l'hypothèse que la distribution des doses était la même pour tous les travailleurs, ce qui n'est pas le cas dans la cohorte CEA-AREVA-EDF où la distribution de la dose reçue n'est pas la même pour tous les travailleurs et diffère en fonction du poste. La méthode utilisée par les auteurs est basée sur l'hypothèse que les doses reçues par un travailleur sont indépendantes entre elles. Cette hypothèse ne correspond pas aux données de la cohorte CEA-AREVA-EDF. En effet, au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF, la dose dépend du type de poste occupé et de centre. Les doses reçues par un travailleur jusqu'à une année donnée apportent donc des informations sur la valeur de la dose de cette année. Les doses reçues par les travailleurs de la cohorte CEA-AREVA-EDF ne sont donc pas indépendantes entre elles. La seconde étude de Xue *et al.* a visé à quantifier l'impact des doses sous seuil sur la relation dose-risque (Xue et al., 2004). Les auteurs ont classé leur population en deux catégories, exposés et non-exposés. Les travailleurs non-exposés sont ceux n'ayant jamais reçu de doses positives, ceux qui ont eu trois ans sans doses positives et ceux qui appartenaient à une unité de travail où plus de 75 % des travailleurs avaient des doses nulles. Pour les travailleurs classés comme non-exposés, les auteurs ont fait l'hypothèse que toutes les doses égales à zéro étaient des doses véritablement nulles.

L'imputation des doses n'a été appliquée qu'aux travailleurs classés comme exposés. Pour ces travailleurs, les auteurs considèrent que toutes les doses égales à zéro sont censurées, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas de doses véritablement nulles. Dans notre travail, les travailleurs n'ayant jamais reçu de doses positives ont été considérés comme véritablement non-exposés. L'exclusion de travailleurs selon des critères plus fins (trois ans sans doses positives, unité de travail avec peu d'exposés) n'a pas été effectuée dans notre travail, car les hypothèses nécessaires semblaient trop fortes. Après avoir imputé les doses sous le seuil d'enregistrement, les auteurs ont ensuite calculé le risque relatif de décès toutes causes associé à la dose. Les estimations du risque relatif obtenu avec les doses enregistrées et avec les doses imputées sont très proches ($RR/10 \text{ mSv} = 1,018$ et $RR/10 \text{ mSv} = 1,017$ pour les doses observées et imputées respectivement).

Ce travail a visé à estimer l'impact des seuils d'enregistrement sur la dose de l'ensemble de la cohorte. La méthode d'estimation utilisée a évité de poser trop d'hypothèses sur la distribution des doses car il existe beaucoup d'inconnues lorsque l'on considère des données annuelles. En effet, le nombre de doses enregistrées ainsi que le nombre de doses égales à zéro enregistrées ne sont pas connus. Une approche utilisée dans la littérature est d'estimer les paramètres d'une loi de probabilité de la distribution des doses reçues. Si cela est fait sur l'ensemble de la cohorte, on risque de gommer les différences de doses en fonction du temps, de l'entreprise voire même du centre. Mais si cette méthode est appliquée de façon plus fine, pour chaque centre et pour chaque année, le risque est de perdre beaucoup de puissance. Cette approche n'a donc pas été utilisée.

Daniels *et al.* ont comparé deux méthodes statistiques pour estimer les doses en dessous du seuil d'enregistrement chez les travailleurs du chantier naval de Portsmouth aux Etats-Unis (Daniels and Yiin, 2006). Les travailleurs portaient des dosimètres avec un seuil d'enregistrement d'environ 0,20 mSv lus de façon bihebdomadaire jusqu'en 1959 et de façon mensuelle par la suite. Les auteurs ont tout d'abord cherché à estimer les paramètres d'une loi lognormale hybride décrivant la distribution des doses. A partir de la distribution des doses, les auteurs ont utilisé deux méthodes d'échantillonnage afin d'imputer les doses sous le seuil d'enregistrement. Un peu plus de la moitié de doses observées étaient égales à zéro et les auteurs ont fait l'hypothèse que toutes les doses nulles étaient des doses positives mais en dessous du seuil d'enregistrement, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de travailleurs véritablement non-exposé. Cette hypothèse ne peut pas être faite au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF où certains travailleurs sont véritablement non-exposés. Les deux méthodes utilisées par les auteurs ont mené à des résultats proches ; les doses sous le seuil d'enregistrement représentaient seulement 1 % de la dose totale reçue. Dans notre travail, une des méthodes d'imputation parvenait à un résultat similaire, mais il s'agissait d'une méthode ne portant que sur une partie des travailleurs. La méthode d'imputation portant sur l'ensemble des travailleurs exposé résultait en une dose sous le seuil d'enregistrement imputée représentant une part bien plus élevée de la dose totale. Cette différence peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, le taux de doses nulles au sein de l'étude de Daniels *et al.* était de 52 %, ce qui est plus bas que le taux de doses nulles au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF qui est de 63 % (Daniels and Yiin, 2006). De plus la dose annuelle moyenne reçue par

les travailleurs américains était 3 fois plus élevée que la dose annuelle moyenne reçue par ceux de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Les travailleurs du chantier naval de Portsmouth ont donc moins de doses censurées et leur doses annuelles sont plus élevées, il est donc peu surprenant que les doses sous le seuil d'enregistrement imputées par les auteurs aient représenté une part si faible de la dose cumulée.

VI.4.3 Limites et avantages

Ce travail a permis de reconstituer l'ensemble des seuils d'enregistrement de 1950 à 2004 et pour tous les centres inclus dans la cohorte CEA-AREVA-EDF. Cependant, ce travail présente plusieurs limites. Tout d'abord l'estimation des seuils d'enregistrements se basant sur la distribution des doses annuelles lorsque des doses détaillées n'étaient pas disponibles présente une limite car on ne dispose pas d'éléments de réponse directs (fréquence de lecture, doses brutes). Cependant, cette méthode a été utilisée dans la littérature (Richardson et al., 2000, 2006).

Dans ce travail, la détermination du seuil d'enregistrement par centre et par année a été réalisée en partie grâce à l'indication du centre auquel était rattaché chaque travailleur pour chaque année de suivi. Mais un travailleur peut être amené à travailler dans un centre différent que celui de son affectation, par exemple en cas de changement de centre en cours d'année. Il est donc possible que la distribution des doses d'un centre lors d'une année donnée inclut quelques travailleurs ayant reçu des doses hors de ce centre.

Dans le travail d'imputation des doses sous seuil réalisé sur l'ensemble de la cohorte, le nombre de doses reçues par an, ainsi que le nombre de doses égales à

zéro enregistrées a été imputé à l'aide de données détaillées. Cette approche a permis d'utiliser des valeurs réalistes mais ces valeurs ne proviennent que d'un sous-ensemble de la cohorte et ne sont sans doute pas représentatives de l'intégralité de la cohorte. Il pourrait être souhaitable d'utiliser plusieurs jeux de données de dosimétrie détaillés provenant de plusieurs périodes et de plusieurs centres afin d'utiliser des données *a priori* plus représentatives de l'ensemble de la cohorte.

Les méthodes exposées dans ce travail présentent une base de réflexion et des méthodes plus poussées permettraient d'apporter des réponses encore plus complètes sur l'impact des seuils d'enregistrement des dosimètres.

VI.5 Conclusion

En dessous d'un certain seuil, appelé seuil d'enregistrement, les doses mesurées par les dosimètres portés par les travailleurs du nucléaire sont jugées trop peu fiables pour être enregistrées. Une valeur nulle est alors enregistrée à leur place. Cette pratique mène à une sous-estimation de la dose reçue par les travailleurs. Afin de mieux comprendre l'impact des seuils d'enregistrement sur la dosimétrie des travailleurs au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF, ce travail a, dans un premier temps, effectué un bilan des seuils d'enregistrements utilisés dans la cohorte et dans un second temps, imputé des doses sous le seuil d'enregistrement, dans un sous-ensemble de la cohorte et dans la cohorte entière. L'imputation des doses sous le seuil d'enregistrement au sein d'un jeu de données détaillées s'est traduite par une augmentation de la dose allant de 5 % à 20 % selon la méthode

utilisée. L'imputation sur la cohorte entière a résulté en une augmentation moyenne de la dose cumulée allant de 1% à 32 %. Ce travail apporte donc un premier élément de réponse sur les doses sous le seuil d'enregistrement au sein de la cohorte CEA-AREVA-EDF. Cependant, des méthodes statistiques plus poussées pourraient permettre d'apporter des réponses plus fines et plus complètes à ce problème. Par exemple, la variable indiquant si une dose est véritablement égale à zéro ou bien si elle est censurée pourrait être intégrée directement au modèle d'imputation. Les changements de distribution des doses suite à une diminution du seuil d'enregistrement pourraient également être utilisés pour recueillir des informations sur la distribution des doses sous le seuil. Des modèles plus flexibles d'estimation des distributions des doses pourraient également être mis en place.

Chapitre VII : Discussion générale

Cette thèse contribue aux connaissances sur les effets sanitaires d'une exposition à de faibles doses et à de faibles débits de dose de rayonnements ionisants.

Le travail dans ce manuscrit a été réalisé sur la cohorte CEA-AREVA-EDF. Ces analyses sont rendues possibles grâce au travail de recueil de données de suivi dosimétrique effectué sur plusieurs décennies, mais également grâce à la collaboration étroite avec les exploitants et la médecine du travail du CEA, d'AREVA et d'EDF.

La cohorte CEA-AREVA-EDF figure parmi les meilleures cohortes de travailleurs du nucléaire au monde et a permis d'obtenir des résultats de grande qualité.

Les analyses présentées ici sont à considérer comme des analyses de sensibilité pour répondre à des questions soulevées lors des discussions qui ont fait suite aux résultats des dernières publications.

Ce travail de thèse s'est focalisé sur trois objectifs principaux correspondants à trois sources de biais potentielles dans l'analyse du risque de mortalité par cancer associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants.

Le premier objectif de ce travail de thèse était d'examiner l'impact de la contamination interne sur l'estimation du risque de décès par cancer lié à l'exposition externe. Ce travail permet de conclure que, dans la cohorte CEA-AREVA-EDF, l'ajustement sur l'indicateur de contamination interne n'a pas d'impact majeur sur l'estimation de la relation dose-réponse entre exposition

externe aux rayonnements ionisants et mortalité par cancers solides et leucémies. L'omission de l'indicateur de contamination interne dans les analyses portant sur les effets sanitaires d'une exposition externe n'est donc pas une source majeure de biais pour les estimations du risque de décès par cancers solides et leucémies suite à une exposition externe.

Le second objectif était de reconstituer les expositions aux rayonnements ionisants reçues hors du contexte professionnel afin de pouvoir estimer leur impact sur l'estimation de risque de décès par cancer associé à l'exposition professionnelle. Mon travail s'est focalisé sur les expositions environnementales (essentiellement de source naturelle) et sur les expositions médicales diagnostiques associées au suivi des travailleurs par les services de médecine du travail. Les résultats montrent que, si l'exposition environnementale a peu d'impact, l'ajustement sur l'exposition liée au suivi médical au travail entraîne une diminution de la force de l'association entre la dose professionnelle cumulée et le risque de cancer. Ce travail a permis de souligner l'importance de reconstituer les expositions non-professionnelles aux rayonnements ionisants notamment celles ayant lieu dans le cadre de la médecine du travail.

Le dernier objectif de cette thèse était de quantifier l'impact des seuils de détection et d'enregistrement des dosimètres sur la dose cumulée des travailleurs. Un historique des pratiques dosimétriques au sein de la cohorte a été réalisé et l'impact des seuils sur la dose cumulée a pu être estimé. L'imputation de doses sous le seuil d'enregistrement sur l'ensemble de la cohorte CEA-AREVA-EDF a résulté en une augmentation moyenne de la dose cumulée allant de 1% à 32 % selon la méthode utilisée.

Ce travail a donc porté sur trois sources d'incertitudes communes à beaucoup d'études portant sur les travailleurs du nucléaire. Les approches utilisées ont permis d'apporter des éléments de réponses face à ces incertitudes. Cependant, ces questions mériteraient d'être traitées de façon encore plus approfondie et il sera nécessaire de construire, sur la base de ce travail, de nouvelles études permettant d'apporter des réponses encore plus complètes.

Les résultats des examens pratiqués suite à une contamination interne suspectée font maintenant l'objet d'un recueil systématique et centralisé par l'IRSN grâce au système SISERI. L'exploitation de ces données dans les années qui viennent pourrait permettre une vision plus complète des expositions radiologiques des travailleurs et à terme, amener à une meilleure estimation des risques associées à des expositions internes et externes à de faibles doses et à de faible débit de dose de rayonnements ionisants.

Par ailleurs, des études visant à estimer les effets sanitaires de l'incorporation de radionucléides spécifiques et portant sur des populations particulièrement exposées à ces radionucléides, telle que la cohorte des travailleurs du cycle de l'uranium (TRACY), seront plus à même de fournir des estimations précises des risques liés à ces contaminations internes.

Les expositions médicales aux rayonnements ionisants effectuées dans le cadre de la médecine du travail pourraient être estimées de façon plus précise pour un sous-ensemble de la cohorte, en consultant les dossiers médicaux des travailleurs. Une meilleure estimation de ces expositions permettrait de mieux caractériser l'impact des expositions médicales aux rayonnements ionisants effectuées dans le cadre de la médecine du travail. Les examens radiologiques ne sont plus effectués

de façon systématique par la médecine du travail depuis le début des années 2000. La réduction de cette source d'exposition aux rayonnements ionisants a donc été anticipée par la médecine du travail.

Notre travail n'a pas cherché à reconstituer l'exposition médicale des travailleurs (hors suivi de la médecine du travail). Une telle reconstitution n'est pas envisageable rétrospectivement. Néanmoins, il est maintenant possible d'avoir accès aux actes médicaux remboursés grâce au SNIIRAM (Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie) et donc aux procédures radiologiques diagnostiques et thérapeutiques des travailleurs de la cohorte. On pourrait envisager la récolte de ces données pour les travailleurs de la cohorte à des fins prospectives.

L'exposition environnementale avait peu d'impact sur le risque estimé associé aux expositions professionnelles. Cependant, l'estimation des expositions environnementales permet de fournir des éléments de contexte pour l'interprétation des doses professionnelles des travailleurs. L'estimation des données d'exposition environnementale d'origine naturelle pourrait être améliorée en utilisant des données plus détaillées sur le lieu d'habitation des individus de la cohorte CEA-AREVA-EDF.

L'estimation de l'impact des doses sous le seuil d'enregistrement pourrait être améliorée en utilisant des méthodes statistiques plus élaborées. Par exemple, des méthodes plus fines pour déterminer si un individu a véritablement été exposé pourraient être mises en places en se basant sur d'autres informations présentes dans la cohorte et la distribution des doses pourrait être estimée à l'aide de

l'algorithme EM (Dempster et al., 1977) ou bien de l'algorithme Metropolis-Hastings (Metropolis et al., 1953).

La sous-estimation des doses cumulées due aux seuils d'enregistrement peut également avoir un impact sur l'estimation du risque lié à l'exposition aux rayonnements ionisants. De futurs travaux pourraient étudier l'impact de la prise en compte des doses sous le seuil d'enregistrement sur la relation dose risque.

Ce travail a visé à étudier trois sources de biais dans l'analyse de l'association entre exposition à de faibles doses et à de faible débit de dose de rayonnements ionisants et mortalité par cancer au sein d'une cohorte de travailleur du nucléaire. Cependant, il existe d'autres limites à la caractérisation du risque sanitaire lié à une exposition aux rayonnements ionisants dans une cohorte de travailleurs du nucléaire.

La première de ces limites est le biais de confusion. En effet, il est possible qu'une partie de l'association observée entre exposition aux rayonnements ionisants et mortalité par cancer soit attribuable à un phénomène de confusion dû par exemple à la consommation de tabac. Nous ne disposons pas de données sur la consommation de tabac au sein de la cohorte mais il est *a priori* possible qu'il existe une association entre consommation de tabac et exposition aux rayonnements ionisants. En effet, les travailleurs appartenant aux catégories socio-professionnelles les moins aisées sont à la fois les plus exposés aux rayonnements ionisants et sont ceux dont la consommation de tabac est la plus élevée. Comme la consommation de tabac est cancérigène pour l'Homme, il est possible que l'absence de prise en compte de la consommation de tabac biaise les

estimations du risque de mortalité par cancer lié à l'exposition aux rayonnements ionisants. Le tabac n'est pas le seul facteur de confusion potentiel, les travailleurs peuvent également avoir été exposés à des agents tels que des solvants ou de l'amiante qui sont peut-être influencer la relation dose-risque entre cancer et exposition au rayonnement ionisants.

La seconde de ces limites est le biais du travailleur sain (voir page 80). Ce biais est dû à une sélection sur l'état de santé à l'embauche mais aussi à *l'effet du travailleur sain survivant*. En effet, une fois embauchés, les travailleurs en mauvaise santé vont avoir tendance à être muté à des postes moins exposants ou à quitter l'entreprise plus rapidement que les travailleurs en bonne santé. Les travailleurs en bonne santé vont donc occuper des postes où ils sont exposés pendant plus longtemps et ainsi accumuler des doses plus fortes. Ce biais est difficile à prendre en compte mais des approches structurelles peuvent être mises en place pour s'y soustraire (Neophytou et al., 2014).

La cohorte CEA-AREVA-EDF n'inclut pas les travailleurs du nucléaire salariés d'entreprises prestataires. Ces travailleurs peuvent avoir des profils d'exposition ou de mortalité différents et il serait intéressant de les inclure dans une nouvelle mise à jour de la cohorte. Le suivi dosimétrique et le suivi de mortalité pourraient être réalisés en s'appuyant sur des registres nationaux (SISERI pour la dosimétrie et CepiDc et RNIPP pour la mortalité) mais les données administratives telles que les dates de début et de fin d'emploi ou la catégorie socio-professionnelle seraient difficiles à recueillir, surtout de façon rétrospective. Malgré ces limites, la cohorte CEA-AREVA-EDF apporte des éléments de réponse sur les effets d'une exposition à de faibles doses et à de faibles débits de dose aux

rayonnements ionisants. Ce travail a permis de mieux décrire l'impact de trois sources de biais sur la relation dose-réponse et contribue ainsi à l'amélioration des connaissances portant sur les effets sanitaires d'une exposition aux rayonnements ionisants.

Bibliographie

Anderson, J.L., and Daniels, R.D. (2006). Bone marrow dose estimates from work-related medical x-ray examinations given between 1943 and 1966 for personnel from five US nuclear facilities. *Health Phys.* *90*, 544–553.

Azizova, T.V., Grigorieva, E.S., Hunter, N., Pikulina, M.V., and Moseeva, M.B. (2015). Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure. *J. Radiol. Prot.* *35*, 517.

BEIR, V. (1999). Health effects of exposure to radon. Comm. Health Risks Expo. Radon Board Radiat. Eff. Res. Comm. Life Sci. Natl. Res. Counc.

Biau, A. (2011a). Dosimétrie individuelle, grandeurs et unités. *Radioprotection* *46*, S15–S21.

Biau, A. (2011b). Les laboratoires de dosimétrie passive. *Radioprotection* *46*, S67–S70.

Breslow, N.E., and Day, N.E. (1987). *Statistical methods in cancer research* (International Agency for Research on Cancer, Lyon).

Brown, S.C., Schonbeck, M.F., McClure, D., Barón, A.E., Navidi, W.C., Byers, T., and Rutenber, A.J. (2004). Lung Cancer and Internal Lung Doses among Plutonium Workers at the Rocky Flats Plant: A Case-Control Study. *Am. J. Epidemiol.* *160*, 163–172.

Canu Guseva, I., Jacob, S., Cardis, E., Wild, P., Caër-Lorho, S., Auriol, B., Laurier, D., and Tirmarche, M. (2010a). Reprocessed uranium exposure and lung cancer risk. *Health Phys.* *99*, 308–313.

Canu Guseva, I., Cardis, E., Metz-Flamant, C., Caër-Lorho, S., Auriol, B., Wild, P., Laurier, D., and Tirmarche, M. (2010b). French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* *83*, 301–308.

Canu Guseva, I., Jacob, S., Cardis, E., Wild, P., Caër, S., Auriol, B., Garsi, J.P., Tirmarche, M., and Laurier, D. (2011). Uranium carcinogenicity in humans might depend on the physical and chemical nature of uranium and its isotopic composition: results from pilot epidemiological study of French nuclear workers. *Cancer Causes Control* *22*, 1563–1573.

Cardarelli, J., Spitz, H., Rice, C., Buncher, R., Elson, H., and Succop, P. (2002). Significance of radiation exposure from work-related chest X-rays for epidemiological studies of radiation workers. *Am. J. Ind. Med.* *42*, 490–501.

Cardis, E., Gilbert, E.S., Carpenter, L., Howe, G., Kato, I., Armstrong, B.K., Beral, V., Cowper, G., Douglas, A., Fix, J., et al. (1995). Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* *142*, 117–132.

Cardis, E., Kesminiene, A., Ivanov, V., Malakhova, I., Shibata, Y., Khrouch, V., Drozdovitch, V., Maceika, E., Zvonova, I., Vlassov, O., et al. (2005). Risk of Thyroid Cancer After Exposure to ¹³¹I in Childhood. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* *97*, 724–732.

Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., Gilbert, E., Hakama, M., Hill, C., Howe, G., Kaldor, J., Muirhead, C., Schubauer-Berigan, M., et al. (2007). The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* *167*, 396–416.

Carpenter, L.M., Higgins, C.D., Douglas, A.J., Maconochie, N.E., Omar, R.Z., Fraser, P., Beral, V., and Smith, P.G. (1998). Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces. *Br. J. Cancer* *78*, 1224–1232.

Castle, W.B., Drinker, K.R., Drinker, C.K., and others (1925). Necrosis of the Jaw in Workers employed in applying a Luminous Paint containing Radium. *J. Ind. Hyg.* *7*, 371–82.

Cullings, H.M. (2014). Impact on the Japanese Atomic Bomb Survivors of Radiation Received From the Bombs: *Health Phys.* *106*, 281–293.

Daniels, R.D., and Yiin, J.H. (2006). A comparison of statistical methods for estimation of less than detectable ionising radiation exposures. *Radiat. Prot. Dosimetry* *121*, 240–251.

Daniels, R.D., Kubale, T.L., and Spitz, H.B. (2005). Radiation exposure from work-related medical X-rays at the Portsmouth Naval Shipyard. *Am. J. Ind. Med.* *47*, 206–216.

Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J.M., Baysson, H., Bochicchio, F., Deo, H., Falk, R., Forastiere, F., Hakama, M., et al. (2005). Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* *330*, 223.

Davis, F.G., Krestinina, L.Y., Preston, D., Epifanova, S., Degteva, M., and Akleyev, A.V. (2015). Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007. *Radiat. Res.* *184*, 56–65.

Dempster, A.P., Laird, N.M., and Rubin, D.B. (1977). Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* *39*, 1–38.

Doss, M. (2015). INWORKS study: risk of leukaemia from protracted radiation exposure. *Lancet Haematol.* *2*, e404–e405.

Etard, C., Sinno-Tellier, S., Empereur-Bissonnet, P., and Aubert, B. (2012). French Population Exposure to Ionizing Radiation from Diagnostic Medical Procedures in 2007: *Health Phys.* *102*, 670–679.

Fournier, L., Laurent, O., Samson, E., Caër-Lorho, S., Laroche, P., Guen, B.L., Laurier, D., and Leuraud, K. (2016). External radiation dose and cancer mortality among French nuclear workers: considering potential confounding by internal radiation exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* *89*, 1183–1191.

Gambard, J.P. (2000). Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 1er janvier 2000 (Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire).

Gilbert, Koshurnikova, N., Sokolnikov, M., Khokhryakov, V., Miller, S., Preston, D., Romanov, S., Shilnikova, N., Suslova, K., and Vostrotin, V. (2000). Liver cancers in Mayak workers. *Radiat. Res.* *154*, 246–252.

Gilbert, Koshurnikova, N.A., Sokolnikov, M.E., Shilnikova, N.S., Preston, D.L., Ron, E., Okatenko, P.V., Khokhryakov, V.F., Vasilenko, E.K., Miller, S., et al. (2004). Lung Cancer in Mayak Workers. *Radiat. Res.* *162*, 505–516.

Gilbert, Sokolnikov, M., Preston, D., Schonfeld, S., Schadilov, A., Vasilenko, E., and Koshurnikova, N. (2013). Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiat. Res.* *179*, 332–342.

Gillies, M., and Haylock, R. (2014). The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *J. Radiol. Prot.* *34*, 595.

Grant, E.J., Furukawa, K., Sakata, R., Sugiyama, H., Sadakane, A., Takahashi, I., Utada, M., Shimizu, Y., and Ozasa, K. (2015). Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study. *Lancet Oncol.* *16*, 1316–1323.

Grant, E.J., Brenner, A., Sugiyama, H., Sakata, R., Sadakane, A., Utada, M., Cahoon, E.K., Milder, C.M., Soda, M., Cullings, H.M., et al. (2017). Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiat. Res.* *187*, 513–537.

Hamra, G.B., Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., O'Hagan, J.A., Haylock, R., Laurier, D., Leuraud, K., Moissonnier, M., et al. (2016). Cohort Profile: The International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Int. J. Epidemiol.* *45*, 693–699.

Henshaw, P.S., Hawkins, J.W., Meyer, H.L., Woodruff, J., and Marshall, J.F. (1944). Incidence of leukemia in physicians.

Hsu, W.L., Preston, D.L., Soda, M., Sugiyama, H., Funamoto, S., Kodama, K., Kimura, A., Kamada, N., Dohy, H., Tomonaga, M., et al. (2013). The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001. *Radiat. Res.* *179*, 361–382.

IARC (1988). Man made mineral fibres and radon (Lyon: International Agency for Research on Cancer).

IARC (2000). Ionizing Radiation, Part 1: X-and Gamma (γ)-radiation, and Neutrons (Lyon: International Agency for Research on Cancer).

IARC (2001). Ionizing radiation, Part 2, Some internally deposited radionuclides (Lyon: International Agency for Research on Cancer).

IARC (2012). Radiation (Lyon: International Agency for Research on Cancer).

ICRP (1994). ICRP Publication 66: Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection (Elsevier Health Sciences).

ICRP (2007). The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection (Amsterdam: Elsevier).

Ielsch, G., Cushing, M.E., Combes, P., and Cuney, M. (2010). Mapping of the geogenic radon potential in France to improve radon risk management: methodology and first application to region Bourgogne. *J. Environ. Radioact.* *101*, 813–820.

IRSN (2011). Bilan de l'état radiologique de l'environnement français en 2010-11.

IRSN (2015). Exposition de la Population aux Rayonnements Ionisants.

IRSN, and INVS (2006). Exposition médicale de la population française aux rayonnements ionisants.

Jacob, P., Meckbach, R., Sokolnikov, M., Khokhryakov, V., and Vasilenko, E. (2007). Lung cancer risk of Mayak workers: modelling of carcinogenesis and bystander effect. *Radiat. Environ. Biophys.* *46*, 383–394.

Jacob, V., Jacob, P., Meckbach, R., Romanov, S., and Vasilenko, E. (2005). Lung cancer in Mayak workers: interaction of smoking and plutonium exposure. *Radiat. Environ. Biophys.* *44*, 119–129.

Kato (1971). Mortality in children exposed to the A-bombs while in utero, 1945-1969. *Am. J. Epidemiol.* *93*, 435–442.

Kaye, G.W.C., Taylor, L., and Representative, U. (1928). International Recommendations for X-rays and Radium Protection. *Br. J. Radiol.* 358–365.

- Kesminiene, A., Evrard, A.-S., Ivanov, V.K., Malakhova, I.V., Kurtinaitise, J., Stengrevics, A., Tekkel, M., Chekin, S., Drozdovitch, V., Gavrilin, Y., et al. (2012). Risk of Thyroid Cancer among Chernobyl Liquidators. *Radiat. Res.* *178*, 425–436.
- Koshurnikova, N., Gilbert, E., Sokolnikov, M., Khokhryakov, V., Miller, S., Preston, D., Romanov, S., Shilnikova, N., Suslova, K., and Vostrotin, V. (2000). Bone cancers in Mayak workers. *Radiat. Res.* *154*, 237–245.
- Kreuzer, M., Dufey, F., Laurier, D., Nowak, D., Marsh, J.W., Schnelzer, M., Sogl, M., and Walsh, L. (2015). Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946–2008. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* *88*, 431–441.
- Krewski, D., Lubin, J.H., Zielinski, J.M., Alavanja, M., Catalan, V.S., Field, R.W., Klotz, J.B., Létourneau, E.G., Lynch, C.F., Lyon, J.I., et al. (2005). Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* *16*, 137–145.
- Laborde-Castérot, H., Laurier, D., Caër-Lorho, S., Etard, C., Acker, A., and Rage, E. (2014). Chest X-ray screening examinations among French uranium miners: exposure estimation and impact on radon-associated lung cancer risk. *Occup. Environ. Med.* *71*, 611–618.
- Labutina, E., Kuznetsova, I., Hunter, N., Harrison, J., and Koshurnikova, N. (2013). Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. *Health Phys.* *105*, 165–176.
- Laurent, O., Metz-Flamant, C., Rogel, A., Hubert, D., Riedel, A., Garcier, Y., and Laurier, D. (2010). Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* *83*, 935–944.
- Leuraud, Fournier, Samson, Caër-Lorho, and Laurier (2017). Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection*.
- Li, C.-Y., and Sung, F.-C. (1999). A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup. Med.* *49*, 225–229.
- March, H.C. (1944). Leukemia in radiologists. *Radiology* *43*, 275–278.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., Rosenbluth, M.N., Teller, A.H., and Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *J. Chem. Phys.* *21*, 1087–1092.
- Metz-Flamant (2011). Effets sanitaires des faibles doses a faibles debits de dose : modélisation de la relation dose-réponse dans une cohorte de travailleurs du nucléaire. phdthesis. Université Paris Sud - Paris XI.

Metz-Flamant, Samson, E., Caër-Lorho, S., Acker, A., and Laurier, D. (2012). Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers. *Radiat. Res.* *178*, 489–498.

Metz-Flamant, Laurent, O., Samson, E., Caër-Lorho, S., Acker, A., Hubert, D., Richardson, D., and Laurier, D. (2013). Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* *70*, 630–638.

Möhner, M., Gellissen, J., Marsh, J.W., and Gregoratto, D. (2010). Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys.* *99*, 314–321.

Moseeva, M.B., Azizova, T.V., Grigoryeva, E.S., and Haylock, R. (2014). Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiat. Environ. Biophys.* *53*, 469–477.

Muirhead, C., O'Hagan, J., Haylock, R., Phillipson, M., Willcock, T., Berridge, G., and Zhang, W. (2009). Third Analysis of the National Registry for Radiation Workers: Occupational Exposure to Ionising Radiation in Relation to Mortality and Cancer Incidence (Health Protection Agency, Radiation Protection Division).

Mutscheller, A. (1925). Physical standards of protection against roentgen ray dangers. *Am J Roentgenol* *13*.

Nagataki, S., and Kasagi, F. (2015). INWORKS study: risk of leukaemia from protracted radiation exposure. *Lancet Haematol.* *2*, e404.

Neophytou, A.M., Picciotto, S., Hart, J.E., Garshick, E., Eisen, E.A., and Laden, F. (2014). A structural approach to address the healthy-worker survivor effect in occupational cohorts: an application in the trucking industry cohort. *Occup. Environ. Med.* oemed–2013.

Noshchenko, A.G., Bondar, O.Y., and Drozdova, V.D. (2010). Radiation-induced leukemia among children aged 0–5 years at the time of the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer* *127*, 412–426.

NRC (2006). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2 (Washington D.C.: National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations).

Ostroumova, E., Gagnière, B., Laurier, D., Gudkova, N., Krestinina, L., Verger, P., Hubert, P., Bard, D., Akleyev, A., M Tirmarche, et al. (2006). Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J. Radiol. Prot.* *26*, 17.

Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E.J., Sakata, R., Sugiyama, H., and Kodama, K. (2012). Studies of the Mortality of Atomic Bomb

Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* *177*, 229–243.

Paul, D. (2000). Grandeurs de protection en dosimétrie externe. *Radioprotection* *35*, 457–471.

Pearce, M.S., Salotti, J.A., Little, M.P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K.P., Howe, N.L., Ronckers, C.M., Rajaraman, P., Craft, A.W., et al. (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* *380*, 499–505.

Pierce, D.A., Shimizu, Y., Preston, D.L., Vaeth, M., and Mabuchi, K. (1996). Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat. Res.* *146*, 1–27.

Pinkerton, L.E., Bloom, T.F., Hein, M.J., and Ward, E.M. (2004). Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. *Occup. Environ. Med.* *61*, 57–64.

Preston, D., Lubin, J., Pierce, D., and McConney, M. (1993). *Epicure user's guide* (Seattle: HiroSoft International Corporation).

Richardson, D.B. (2010). Occupational Exposures and Lung Cancer: Adjustment for Unmeasured Confounding by Smoking. *Epidemiology* *21*, 181–186.

Richardson, D., Wing, S., Watson, J., and Wolf, S. (2000). Evaluation of annual external radiation doses at values near minimum detection levels of dosimeters at the Hanford nuclear facility. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* *10*, 27–35.

Richardson, D., Sugiyama, H., Nishi, N., Sakata, R., Shimizu, Y., Grant, E.J., Soda, M., Hsu, W.-L., Suyama, A., Kodama, K., et al. (2009). Ionizing Radiation and Leukemia Mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000. *Radiat. Res.* *172*, 368–382.

Richardson, D.B., Wing, S., and Daniels, R.D. (2006). Evaluation of external radiation dosimetry records at the Savannah River Site, 1951–1989. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* *17*, 13–24.

Richardson, D.B., Wing, S., and Daniels, R.D. (2007). Evaluation of external radiation dosimetry records at the Savannah River Site, 1951–1989. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* *17*, 13–24.

Rogel, A., Carr♦, N., Amoros, E., Bonnet-Belfais, M., Goldberg, M., Imbernon, E., Calvez, T., and Hill, C. (2005). Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am. J. Ind. Med.* *47*, 72–82.

Sakata, R., Grant, E.J., and Ozasa, K. (2012). Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitas* *72*, 99–103.

Samson, E., Telle-Lamberton, M., Caër-Lorho, S., Bard, D., Giraud, J.-M., Metz-Flamant, C., Neron, M.-O., Quesne, B., Acker, A., Tirmarche, M., et al. (2011). Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* *84*, 627–634.

Samson, E., Piot, I., Richardson, D., Laroche, P., Serond, A.P., Laurier, D., and Laurent, O. (2016). Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: The TRACY cohort. *Bmj Open*.

SAS User's Guide (2009). Version 9. SAS Inst. Inc Cary NC.

Schubauer-Berigan, M.K., Daniels, R.D., Bertke, S.J., Tseng, C.-Y., and Richardson, D.B. (2015). Cancer Mortality through 2005 among a Pooled Cohort of U.S. Nuclear Workers Exposed to External Ionizing Radiation. *Radiat. Res.* *183*, 620–631.

Shilnikova, N.S., Preston, D.L., Ron, E., Gilbert, E.S., Vassilenko, E.K., Romanov, S.A., Kuznetsova, I.S., Sokolnikov, M.E., Okatenko, P.V., Kreslov, V.V., et al. (2003). Cancer Mortality Risk among Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res.* *159*, 787–798.

Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., Kasagi, F., Suyama, A., Soda, M., Grant, E.J., Sugiyama, H., Sakata, R., Moriwaki, H., et al. (2010). Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* *340*, b5349.

Silver, S.R., Bertke, S.J., Hein, M.J., Daniels, R.D., Fleming, D.A., Anderson, J.L., Pinney, S.M., Hornung, R.W., and Tseng, C.-Y. (2013). Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). *Occup. Environ. Med.* 1–11.

Sokolnikov, Preston, D., Gilbert, E., Schonfeld, S., and Koshurnikova, N. (2015). Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008. *PLoS ONE* *10*.

Sokolnikov, M.E., Gilbert, E.S., Preston, D.L., Ron, E., Shilnikova, N.S., Khokhryakov, V.V., Vasilenko, E.K., and Koshurnikova, N.A. (2008). Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer* *123*, 905–911.

Tatsukawa, Y., Nakashima, E., Yamada, M., Funamoto, S., Hida, A., Akahoshi, M., Sakata, R., Ross, N.P., Kasagi, F., Fujiwara, S., et al. (2008). Cardiovascular Disease Risk among Atomic Bomb Survivors Exposed In Utero, 1978–2003. *Radiat. Res.* *170*, 269–274.

Telle-Lamberton, M., Bouville, P., Bergot, D., Gagneau, M., Marot, S., Giraud, J., and Gelas, J. (2005). CEA-EXPO: A facility exposure matrix to assess passed exposure to chemical carcinogens and radionuclides of nuclear workers. *Radioprotection* *40*, 173–189.

- Telle-Lamberton, M., Samson, E., Caër, S., Bergot, D., Bard, D., Bermann, F., MGélas, J., Giraud, J.-M., Hubert, P., Metz-Flamant, C., et al. (2007). External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* *64*, 694–700.
- Thierry-Chef, I., Pernicka, F., Marshall, M., Cardis, E., and Andreo, P. (2002). Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to Hp (10) with photon energy and geometry of exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry* *102*, 101–113.
- Thierry-Chef, I., Marshall, M., Fix, J.J., Bermann, F., Gilbert, E.S., Hacker, C., Heinmiller, B., Murray, W., Pearce, M.S., Utterback, D., et al. (2007). The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Study of Errors in Dosimetry. *Radiat. Res.* *167*, 380–395.
- Thierry-Chef, I., Richardson, D.B., Daniels, R.D., Gillies, M., Hamra, G.B., Haylock, R., Kesminiene, A., Laurier, D., Leuraud, K., Moissonnier, M., et al. (2015). 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.*
- Ulrich, H. (1946). The incidence of leukemia in radiologists. *N. Engl. J. Med.* *234*, 45–46.
- UNSCEAR (2008). Effects of ionizing radiation: report to the General Assembly, with scientific annexes (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation).
- UNSCEAR (2010). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 report to the General Assembly with scientific annexes Volume 1 Volume 1 (New York: United Nations Committee on the Effects of Atomic Radiation).
- Venzon, D., and Moolgavkar, S. (1988). A method for computing profile-likelihood-based confidence intervals. *Appl. Stat.* 87–94.
- Vivier, A., Fottorino, R., and Rousse, B. (2010). Seuil de décision et limite de détection : estimation, interprétation et optimisation. 1ère partie : les principes de base. *Radioprotection* *45*, 321–343.
- Vrijheid, M., Cardis, E., Blettner, M., Gilbert, E., Hakama, M., Hill, C., Howe, G., Kaldor, J., Muirhead, C.R., Schubauer-Berigan, M., et al. (2007). The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Design, Epidemiological Methods and Descriptive Results. *Radiat. Res.* *167*, 361–379.
- Warnery, E., Ielsch, G., Lajaunie, C., Cale, E., Wackernagel, H., Debayle, C., and Guillevic, J. (2015). Indoor terrestrial gamma dose rate mapping in France: a case study using two different geostatistical models. *J. Environ. Radioact.* *139*, 140–148.

Wing, S., Richardson, D., Wolf, S., and Mihlan, G. (2004). Plutonium-related work and cause-specific mortality at the United States Department of Energy Hanford Site. *Am. J. Ind. Med.* *45*, 153–164.

World Health Organization (1967). *International Classification of Disease: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death*. (Geneva, Switzerland: World Health Organization).

World Health Organization (1977). *International Classification of Diseases, Injuries and Causes of death* (Geneva, Switzerland).

World Health Organization (2004). *International statistical classification of diseases and health related problems (The) ICD-10* (World Health Organization).

Xue, X., and Shore, R.E. (2003). A method for estimating occupational radiation doses subject to minimum detection levels. *Health Phys.* *84*, 61–71.

Xue, X., Shore, R.E., Ye, X., and Kim, M.Y. (2004). Estimating the dose response relationship for occupational radiation exposure measured with minimum detection level: *Health Phys.* *87*, 397–404.

Yasumura, S., Hosoya, M., Yamashita, S., Kamiya, K., Abe, M., Akashi, M., Kodama, K., and Ozasa, K. (2012). Study Protocol for the Fukushima Health Management Survey. *J. Epidemiol.* *22*, 375–383.

Zablotska, L.B., Lane, R.S.D., Frost, S.E., and Thompson, P.A. (2014). Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950–1999) and incidence (1969–1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ. Res.* *130*, 43–50.

Annexe : Articles réalisés dans le cadre de la thèse

External radiation dose and cancer mortality among French nuclear workers: considering potential confounding by internal radiation exposure

L. Fournier¹  · O. Laurent¹ · E. Samson¹ · S. Caër-Lorho¹ · P. Laroche² · B. Le Guen³ · D. Laurier¹ · K. Leuraud¹

Received: 23 September 2015 / Accepted: 24 June 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Objectives French nuclear workers have detailed records of their occupational exposure to external radiation that have been used to examine associations with subsequent cancer mortality. However, some workers were also exposed to internal contamination by radionuclides. This study aims to assess the potential for bias due to confounding by internal contamination of estimates of associations between external radiation exposure and cancer mortality.

Methods A cohort of 59,004 workers employed for at least 1 year between 1950 and 1994 by CEA (Commissariat à l’Energie Atomique), AREVA NC, or EDF (Electricité de France) and badge-monitored for external radiation exposure were followed through 2004 to assess vital status and cause of death. A flag based on a workstation–exposure matrix defined four levels of potential for internal contamination. Standardized mortality ratios were assessed for each level of the internal contamination indicator. Poisson regression was used to quantify associations between external radiation exposure and cancer mortality, adjusting for potential internal contamination.

Results For solid cancer, the mortality deficit tended to decrease as the levels of potential for internal contamination increased. For solid cancer and leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia, adjusting the dose–response

analysis on the internal contamination indicator did not markedly change the excess relative risk per Sievert of external radiation dose.

Conclusions This study suggests that in this cohort, neglecting information on internal dosimetry while studying the association between external dose and cancer mortality does not generate a substantial bias. To investigate more specifically the health effects of internal contamination, an effort is underway to estimate organ doses due to internal contamination.

Keywords Nuclear workers · Internal contamination · Confounding · Occupational epidemiology

Introduction

Knowledge on cancer risks of exposure to external ionizing radiation in humans historically relies on results from epidemiological studies on the survivors of atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki (Douple et al. 2011; Hsu et al. 2013; Ozasa et al. 2012) that caused acute exposure to medium to high doses of radiation. Currently, radiological protection standards are mostly based on the risk coefficients estimated in these studies (ICRP 2007; Preston et al. 2007, 1994). However, uncertainties persist regarding quantification of risks of adverse events associated with protracted exposure to low doses at low dose rates of radiation, which are typically encountered in environmental and occupational settings.

To better understand the health impacts of protracted exposure to low doses of radiation, epidemiological studies have been conducted in populations of nuclear workers (Cardis et al. 2007; Muirhead et al. 2009a, b). These studies are relevant since nuclear workers are exposed at low dose rates during their employment, and their occupational

✉ L. Fournier
lucie.fournier@irsn.fr

¹ Ionizing Radiation Epidemiology Laboratory, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, 31 Avenue de la Division Leclerc, BP 17, 92262 Fontenay aux Roses Cedex, France

² AREVA, Paris, France

³ EDF, Saint Denis, France

external exposure to radiation has been monitored regularly since the beginning of the industry, allowing for individual quantification of exposure. In 2005, the 15-country study coordinated by the International Agency for Research on Cancer (IARC) found a significant excess relative risk of solid cancer associated with external exposure (X and γ) to radiation (Cardis et al. 2007, 2005) in a population of 407,391 nuclear workers monitored individually.

However, nuclear workers may also be affected by internal contamination by radionuclides, depending on their occupational activities. Workers involved in fuel production may be contaminated by isotopes of uranium; those working in fuel reprocessing may be contaminated by isotopes of uranium, plutonium, americium, or neptunium, those working in nuclear reactors may be contaminated by uranium, cobalt, and plutonium isotope, and individuals working in research laboratories can be exposed to a wide range of radionuclides. Quantification of the dose resulting from an internal contamination is a complex procedure requiring a wealth of data such as anthroporadiometric measurements and bioassay results (Blanchardon et al. 2007), which have not been centralized systematically in France until recently.

In the 15-country study, the workers who potentially received substantial doses from intake of radionuclides were excluded from the main analyses (Thierry-Chef et al. 2007) since it was not possible to accurately reconstruct the dose from internal contamination in the time frame of the study. However, internal contamination has been shown to have health impacts on workers. Studies of the Mayak plant workers have shown that workers exposed to plutonium had increased risk of dying of lung, liver, bone, and pancreatic cancer. A study of Mound, Ohio, workers exposed to polonium-210 reported a significant positive dose–response trend for esophageal cancer (Boice et al. 2014). Studies have found lung cancer mortality excesses in nuclear fuel cycle workers (Silver et al. 2013; Zhivin et al. 2014).

In France, two nuclear workers cohorts participated in the 15-country study (Vrijheid et al. 2007). The CEA-AREVA NC cohort has included workers employed at the Commissariat à l’Energie Atomique (CEA) or at AREVA NC, whose activities cover the nuclear fuel cycle and research in France (Metz-Flamant et al. 2011). The EDF cohort has included workers from Electricité de France (EDF), the French electricity company (Laurent et al. 2010). These two cohorts were recently combined to create the national cohort of nuclear workers (Metz-Flamant et al. 2013). Analyses of this French combined cohort found a nonsignificant excess risk of solid cancer and a significant excess risk of myeloid leukemia associated with external exposure to IR. However, those analyses did not take any information on internal contamination into account. This is because, for the reasons explained above, the substantial efforts needed to reconstruct individual doses resulting

from internal contaminations in these workers are still underway. To mitigate this temporary lack of information, an annual qualitative indicator of potential internal contamination has been developed based on a workstation–exposure matrix. This study aims to investigate the impact of adjusting the dose–response relationship between cancer mortality and external exposure to radiation for potential internal contamination.

Materials and methods

Study population

Briefly, the French nuclear worker cohort (Metz-Flamant et al. 2013) includes all workers employed at least 1 year by civil CEA or AREVA NC between 1950 and 1994 or EDF between 1961 and 1994 and badge-monitored for radiation exposure. Since the previous analysis of the cohort (Metz-Flamant et al. 2013), revision of occupational data led to the exclusion of 17 workers. The cohort now includes 59,004 individuals.

Mortality follow-up

Workers entered the cohort at the latest of the following dates: 1 year after the hiring date, the date of the first dosimetric recording, and January 1, 1968, as individual causes of death are available only as from 1968 in French national registries. The mortality follow-up ended at the earliest of the following dates: date of death, date of lost to follow up or 12/31/2003 for EDF workers and 12/31/2004 for CEA and AREVA NC workers.

Vital status and causes of death for members of the cohort were obtained from the French national registries. The causes of death were coded according to the International Classification of Diseases (ICD). Revision 8 of ICD (ICD 8) was used for deaths that occurred between 1968 and 1978 (World Health Organization 1967), ICD9 was used from 1979 to 1999 (World Health Organization 1977), and ICD10 after 1999 (World Health Organization 2004).

Our focus is on potential for confounding of external radiation dose–mortality associations by incorporation of radionuclides, primarily uranium and plutonium. The existing literature suggests that the sites of primary plutonium deposition are lung, liver, and bone, while the sites of primary uranium deposition are lung and kidney. Therefore, our primary focus in terms of confounding is for analyses of all solid cancer (ICD10: C00 to C80 except C46.3, C97), lung (ICD10: C33, C34) and liver (ICD10: C22) cancer. Bone cancer (ICD 10: C40–41) was not included as the number of cases in the cohort (13) was too low to allow analyses to be carried out. Leukemias excluding chronic

lymphocytic leukemia (ICD10: C91.0, C91.2, C91.3, C91.5, C91.7, C92 to C95) was also considered for analyses, as this generally represents a grouping of interest when studying cancer risk associated with radiation exposure.

Radiation exposure

Exposure to external ionizing radiation

The procedures used to assess the exposure to external ionizing radiation of the workers have already been described (Laurent et al. 2010; Metz-Flamant et al. 2011; Telle-Lamberton et al. 2007). Briefly, workers likely to be exposed to external ionizing radiation wore individual filter film badges, or starting in the late 1980s, thermoluminescence dosimeters (Thierry-Chef et al. 2002) for radiological protection surveillance purposes. These data were gathered by the employers and were used to compute annual whole-body doses of external penetrating radiation expressed in Sievert (Sv). It is those recorded doses that are used in our analyses. Exposure to external penetrating radiation received by the French nuclear workers is mostly due to high-energy photons (X and γ rays) (Laurent et al. 2010; Metz-Flamant et al. 2011). Some workers were also exposed to neutrons, but neutron doses were not included in the calculations of external doses, as information was too sparse and prone to large uncertainties.

Internal contamination

A yearly retrospective qualitative indicator attributing a level of potential for internal contamination was created. For the CEA and AREVA NC workers, the indicator was created by a working group composed of retired workers, radiological protection experts, and occupational physicians. It was based on a workstation–exposure matrix associating workstations to a level of potential for internal contamination. All facilities involved in biology, chemistry, fuel fabrication, reprocessing, or waste treatment, and technical support units were considered as implying potential exposure to internal radiation (Samson et al. 2011). Each worker was then linked to a workstation each year on the basis of his annual work history. For AREVA NC workers, the internal contamination indicator also included data of ascertained cases of internal contamination based on positive bioassay results obtained from the occupational health services. For EDF, workers were mainly assigned to nuclear power plants and were considered not at significant risk of internal deposition, except for some workers for whom bioassay results were available.

From this yearly indicator, a time-dependent flag for potential internal contamination was created. Each year, it took the highest value observed so far for each worker. For

example, a worker who begins his career in 1975 at a workstation with no risk of internal contamination and is transferred to a workstation where internal contamination is possible in 1985 where he stays until the end of his career will be in the “no internal contamination” category from 1975 to 1984 and in the “possible contamination” category from 1985 until the end of follow-up. The flag comprised four levels: “unknown,” “no internal contamination,” “possible contamination,” “known or suspected contamination.” The “unknown” category was created to reflect years when information on work unit is missing in the occupational history of workers.

Statistical analysis

Our aim is to evaluate confounding of the external radiation dose–mortality association by internal exposure. We first assessed whether internal deposition potential was associated with external dose. Next, we assessed whether internal deposition status was associated with mortality due to any of the outcomes of interest. Standardized mortality ratios (SMR) were used to compare the mortality of the cohort to that of the general French population. Associated 95 % confidence intervals (CI) were computed using Byar’s approximation (Breslow and Day 1987). SMRs were standardized on sex, age in five-year intervals and calendar period in seven categories (1968/1973/1978/1983/1988/1993/1998+). SMRs were assessed for each level of the internal contamination flag. A test for heterogeneity based on the χ^2 statistic (Breslow and Day 1987) was used to test the hypothesis of equal mortality ratios for workers with different levels of potential internal contamination (Breslow and Day 1987).

Poisson regression methods were used to quantify estimates of radiation–mortality associations based upon internal comparisons of workers classified with respect to external and internal exposures. Dose-related analyses were conducted using the same methodology than in (17). The relative rate of cancer death was described by a linear function of cumulative dose of external ionizing radiation, as usually considered in epidemiological studies of radiation risks (National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations 2006) and that can be written as:

$$\text{relative rate } (x) = 1 + \beta x, \quad (1)$$

where x is the cumulative dose and β is the estimate of the excess relative rate (ERR) per unit dose. To assess the impact of considering potential internal contamination on the estimate of the association between cancer risk and external exposure to ionizing radiation, the dose–response model was further adjusted on the internal contamination flag noted z :

$$\text{relative rate } (x) = e^{\mu \times z} (1 + \beta x) \quad (2)$$

where μ is the logarithm of the relative rate for internal contamination. Models (1) and (2) were stratified on the following variables: sex, attained age (in 5-year intervals), calendar period (defined above), company for which the workers had worked the longest (CEA, AREVA NC, EDF) taken as a time-dependent variable that was updated yearly (Metz-Flamant et al. 2013), and duration of employment (<20, \geq 20 years). The socioeconomic status (SES) based on position at hiring (managers and engineers, administrative employees, skilled and unskilled workers) was included as a stratification variable for the solid cancer analyses, but not for the leukemia analyses as SES was found not to be associated with leukemia mortality in previous analyses (Metz-Flamant et al. 2013). Likelihood-based 90 % confidence intervals (CI) for the ERR were calculated. Reporting of 90 % confidence intervals is common in radiation epidemiology, where the focus is on whether there is an increased cancer risk associated with radiation exposure. As a result, one-sided p values and corresponding 90 % CIs are usually reported; following this convention, and to facilitate comparison of our results with major reports in this literature, we present 90 % confidence intervals for the estimated excess relative rate per Sievert. The lower bound of such an interval may thus be interpreted with respect to a one-sided test of the null at the 5 % level of statistical significance (Cardis et al. 2007). Since the relative rate cannot be less than zero, β must be greater than $-1/\text{maximal dose}$ (Cardis et al. 2007). This constraint sometimes prevents the lower bound of the CI from being estimated. In those cases, the lower bound will be shown as “<0.” To take account of a latency period between the time of exposure and the time of death, cumulative doses were lagged by 10 years for analyses of solid cancers and by 2 years for leukemia analyses (Cardis et al. 2007). The Akaike information criterion (AIC) (Akaike 1974) was used to compare the fit of the two models (adjusted on internal contamination and unadjusted) to the data. The model with the lower AIC fits the data better. Further analyses were carried out to test the robustness of the obtained results. Levels of the indicator were grouped together. In one analysis, the “no contamination” level was grouped with the “possible contamination” level. In another analysis, the “possible contamination” level was brought together with the “known or suspected contamination” level.

Statistical analyses were carried out with EPICURE software (Preston et al. 1993), using packages DATAB for creation of tables of person-years and AMFIT for regression analyses.

Results

The French nuclear workers cohort includes 59,004 workers who cumulated 1.4 million person-years of follow-up (Table 1). At the end of follow-up, workers were 55.9 years old on average. There were a total of 2551 cancer deaths. Among them, 2355 were due to solid cancer and 196 to malignant tumors of lymphatic and hematopoietic tissues. Most workers (42,206) received at least one dose above the limit of detection (the lowest dose that can be detected by the dosimeters). In total, 61.2 % of the workers received cumulative doses lower than 5 mSv and only 3.6 % had a cumulative dose larger than 100 mSv at the end of follow-up, the maximum cumulative dose received was 668.6 mSv.

As displayed in Table 2, most person-years were accrued in the “no contamination” category. The mean cumulative external dose weighted by person-years was associated with the internal contamination indicator. As the potential for internal contamination increased, the mean cumulative external dose weighted by person-years increased.

Mortality analysis

For solid cancer, the SMRs across categories of the internal contamination flag were significantly heterogeneous and the point estimates of the SMRs increased as the potential for contamination increased, with a 38 % deficit of mortality in the “no contamination” category and a 26 % deficit of mortality in the “possible contamination” category, with no overlap of the associated 95 % CIs (see Table 3). For the “known or suspected contamination” level, the estimated

Table 1 Characteristics of the French nuclear workers cohort, 1968–2004

Characteristics	
Number of workers	59,004
Person-years	1,456,070
Number of men (%)	51,570 (87.4 %)
Vital status on December 31, 2004	
Deceased (%)	6310 (10.7 %)
Alive (%)	52,694 (89.1 %)
Lost to follow up (%)	127 (0.2 %)
Mean duration of follow-up, in years (SD)	24.9 (8.9)
Mean attained age, in years (SD)	55.9 (12.6)
Cumulative X and γ dose (mSv)	
Mean (SD)	16.1 (35.6)
Median (IQR)	1.8 (0.0;14.8)

SD standard deviation, *IQR* interquartile range

Table 2 Characteristics of the internal contamination indicator

Categories of internal contamination potential	Person-years in thousands (%)	Mean ^a cumulative external radiation dose (mSv)
No contamination	946 (64.4)	5.8
Possible contamination	444 (30.3)	12.3
Known or suspected contamination	44 (3.0)	18.9
Unknown	34 (2.3)	5.2

^a Weighted by person-years

SMR was also higher than the SMR in the “no contamination” category but associated with a wider CI. For lung cancer, the SMR in the “no contamination” category was lower than in the “possible contamination” category and equal to the SMR for the “known or suspected contamination” category that was associated with a wider CI. For liver cancers, no significant differences of the SMRs across the flag categories were observed. For leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia, the SMRs across categories of the internal contamination flag were significantly heterogeneous. The point estimates of the SMRs for the “possible and known or suspected contamination” categories were lower than the estimates for the “no contamination” and “unknown” categories.

Evaluation of confounding by using a change-in-estimate approach

The results of the dose–response relationship analyses between external dose and cancer mortality are presented in Table 4. For solid cancer, adjusting the dose–response analysis on the internal contamination flag resulted in a moderate decrease in the central estimate of the ERR/Sv,

with an unadjusted ERR/Sv = 0.32 (90 % CI: –0.58;1.35) and an adjusted ERR/Sv = 0.21 (90 % CI: –0.68;1.23), but with large overlap of the associated CIs. For lung cancer, the estimated ERR/Sv was virtually unchanged after adjustment on the internal contamination flag. For liver cancer, the adjusted ERR/Sv was slightly higher than the unadjusted one but with wider CI.

For leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia, adjusting the dose–response model resulted in an increase in the estimated ERR/Sv but also in the width of the CI (Table 4).

Impact of different analytical strategies

Merging two levels of the contamination variable did not markedly change the estimated ERR/Sv. For solid cancer, grouping the “no contamination” level with the “possible contamination” level resulted in a slightly higher adjusted ERR/Sv (0.28 90 % CI: –0.61;1.31) than the one obtained with the original indicator (0.21 90 % CI: –0.68;1.23). Combining the “possible contamination” level with the “known or suspected contamination” level led to an adjusted ERR/Sv of 0.24 (90 % CI: –0.65;1.27).

Discussion

Summary of results

Our study is the first to consider potential internal contamination as a potential confounder in the dose–response analysis between cancer risk and exposure to external radiation in a cohort of 59,000 French nuclear workers. We observed a global deficit of cancer mortality in the cohort compared to that of the French general population; however, this was

Table 3 Standardized mortality ratio (SMR) across potential internal contamination levels in the French nuclear workers cohort, 1968–2004

Cause of death	Number of observed deaths	Expected number of deaths	SMR ^a (95 % CI ^b)					<i>p</i> ^c
			Global	No contamination	Possible contamination	Known or suspected contamination	Unknown	
Solid cancer	2355	3475	0.68 (0.65;0.71)	0.62 (0.59;0.66)	0.74 (0.69;0.78)	0.73 (0.57;0.92)	0.63 (0.50;0.78)	0.001
Lung	595	909	0.65 (0.60;0.71)	0.59 (0.52;0.66)	0.71 (0.63;0.80)	0.59 (0.33;0.97)	0.87 (0.58;1.26)	0.06
Liver	91	153	0.59 (0.48;0.73)	0.65 (0.48;0.87)	0.57 (0.41;0.77)	0.68 (0.14;1.99)	0.17 (0.00;0.97)	0.52
Leukemia ^d	57	82	0.67 (0.51;0.87)	0.83 (0.58;1.16)	0.46 (0.26;0.74)	0.45 (0.01;2.52)	1.65 (0.53;3.86)	0.04

^a Standardized on sex, age, and calendar period, ^b confidence interval, ^c *p* value of a heterogeneity test for SMRs across categories of internal contamination flag, ^d excluding chronic lymphocytic leukemia

Table 4 Excess relative rate of cancer per Sievert (ERR/Sv) estimated as a linear function of cumulative external exposure, with or without adjustment for internal contamination

Cause of death	Number of deaths	No adjustment for potential internal contamination (1)		With adjustment for potential internal contamination ^a (2)		AIC of (2)-AIC of (1) ^c
		ERR/Sv	(90 % CI ^b)	ERR/Sv	(90 % CI)	
Solid cancer	2355	0.32	(−0.58;1.35)	0.21	(−0.68;1.23)	1
Lung	595	1.19	(−0.66;3.56)	1.21	(−0.66;3.62)	3
Liver	91	2.25	(<0;9.04)	3.00	(<0;10.64)	0
Leukemia ^d	57	4.50	(<0;18.06)	6.16	(<0;22.07)	2

French nuclear workers cohort, 1968–2004

The dose–response models were adjusted for sex, age, calendar period, company, duration of employment, and socioeconomic status (SES), except for leukemia not adjusted for SES

10-year lagged for solid cancer and 2-year lagged for leukemia analyses

^a In four categories (no contamination, possible contamination, known or suspected contamination, unknown), ^b likelihood-based confidence interval, ^c value of the Akaike information criterion, ^d excluding chronic lymphocytic leukemia; “<0” means that the lower bound of the CI could not be estimated; *NC* convergence not achieved

less pronounced in the “possible” or “known or suspected contamination” categories compared to the “no contamination” category for solid cancer. An opposite pattern was observed for leukemia. No substantial change in the estimate of the dose–response association for solid cancer and for leukemia was observed upon adjustment for potential internal contamination.

Comparison with other studies

Previous studies have investigated the risk of cancer among the French nuclear workers (Laurent et al. 2010; Metz-Flamant et al. 2011, 2012, 2013; Rogel et al. 2005; Samson et al. 2011; Telle-Lamberton et al. 2007). A healthy worker effect had already been observed for cancer in subsets of the presents cohort, and the mortality deficit found in this cohort is consistently with previous estimates (Metz-Flamant et al. 2011 [standardized mortality ratio for solid cancer: 0.70 (95 % CI: 0.67;0.74)]; Rogel et al. 2009 [standardized mortality ratio for cancer: 0.55 (95 % CI: 0.50;0.60)]). The standardized mortality ratio found for solid cancer [0.68 (95 % CI: 0.65;0.71)] is also consistent with other European cohorts of nuclear workers including nuclear workers in Germany (Hammer et al. 2007; Merzenich et al. 2014) and in the UK (Muirhead et al. 2009a, 2009b (Standardized mortality ratio for all malignant neoplasm excluding leukemia: 0.84 [95 % CI: 0.82;0.86])).

A standardized mortality ratio of 0.68 is also consistent with the broader literature (Arrighi and Hertz-Picciotto 1994; McMichael 1976; Monson 1986) on mortality deficits for cancer and other causes of death observed among workers employed in core sectors of the economy (Wilcosky and Wing 1987). The healthy worker effect can be ascribed to various employment-related factors. Among

them, there is a selection process of excluding unhealthy individuals from the workforce, and this selection process leads to a difference in health status between workers and the general population (Li and Sung 1999). Moreover, healthier workers are more likely to stay in the workforce than those who are sick, which may also give rise to a healthier occupational effect. The healthy worker effect has been observed in many occupational cohorts (talc workers, workers exposed to benzene, rubber workers, workers exposed to vinyl chloride, chromate workers (Goldsmith 1975)). The magnitude of the mortality deficit for solid cancer (32 %) is not especially surprising. The entry on the healthy worker effect in the encyclopedia of biostatistics notes that the observed number of death for cancer is sometimes found to be as low as 50–60 % of the expected (Eisen and Robins 2005).

A previous study including 29,204 CEA and AREVA NC workers followed up until 1994 compared the cancer mortality risks associated with exposure to photon radiation between workers exposed only to external photon radiation and workers also potentially exposed to internal contamination or to neutrons (Samson et al. 2011). The SMR for all cancers was higher for workers exposed to any type of radiation than for workers having been exposed only to photon radiation. For leukemia, an opposite trend was observed. The results of the present study based on a larger population and an extended follow-up are broadly consistent with these previous findings.

Others studies of nuclear workers have investigated the risk of cancer following exposure to external radiation and internal contamination by radionuclides. The Mayak workers cohort is particularly informative in this respect as workers at the Mayak plant could be exposed to both external radiation and inhaled plutonium. Shilnikova et al.

(2003) considered the cancer mortality risk associated with protracted exposure to external γ -radiation among 21,557 Mayak workers followed up from 1948 to 1997. The authors adjusted their analyses on plutonium exposures. For workers monitored for plutonium exposure, plutonium doses were used, and for unmonitored workers, a categorical surrogate index of plutonium exposure defined from occupational history data and the distribution of the measured body burden values of monitored workers was used. The authors (Shilnikova et al. 2003) found an adjusted $ERR/Gy = 0.15$ (90 % CI: 0.09;0.20) for solid cancer, close to the adjusted ERR estimated in our study ($ERR/Sv = 0.21$ 90 % CI: $-0.68;1.23$). They also found that, for leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia, adjusting on the surrogate for plutonium contamination did not affect the ERR associated with external exposure. Another study on 14,621 workers of the Mayak plant followed from 1953 to 2008 (Gilbert et al. 2013) has enabled the estimation of the risk of lung cancer mortality associated with the external and plutonium doses to the lung. The strength of this study relies not only on availability of internal doses to the lung, but also on individual information on smoking. The ERR for plutonium dose ($ERR/Gy = 7.4$, 95 % CI: 5.0;11 for males and $ERR/Gy = 24$, 95 % CI: 11;56 for females) was much higher than those for external dose ($ERR/Gy = 0.13$, 95 % CI: $-0.04;0.38$). In our study, it was not possible to calculate an ERR for internal contamination as internal doses are unavailable. Adjusting on the potential internal contamination flag only resulted in a moderate change in the estimated ERR/Sv associated with lung cancer. In the Third Analysis of the National Registry for Radiation Workers (Muirhead et al. 2009a, b), two approaches were used to quantify the influence of potential internal contamination on the association between external dose and cancer mortality and incidence. The first consisted of excluding workers who had been monitored for internal contamination. This approach resulted in an increase from an estimated ERR/Sv for malignant neoplasm other than leukemia mortality of 0.28 (90 % CI: 0.02;0.56) for the whole cohort to an estimated ERR/Sv of 0.76 (90 % CI: 0.22;1.38) once the workers who had been monitored for internal contamination were excluded. However, the estimated ERR/Sv was associated with a wider confidence interval, which widely overlapped with the corresponding confidence interval based on the full data. The second approach involved stratifying on whether or not a worker was ever monitored for internal contamination. This had only little impact on the estimates of the ERR/Sv for all malignant neoplasms other than leukemia. For leukemia other than chronic lymphocytic leukemia, stratification on monitoring status for internal contamination led to an increase in the central estimate from $ERR/Sv = 1.71$ (90 % CI: 0.06;4.29) to $ERR/Sv = 2.47$ (90 % CI: 0.37;5.81). We also observed a slight increase in the estimated ERR for

leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia when adjusting on the internal contamination flag but the adjusted model did not fit the data better than the unadjusted model.

Study limitations

Our study has several limitations mainly related to the reconstruction of the internal contamination exposure. Unlike the data on external radiation exposure, the data on internal contamination are neither systematically centralized nor necessarily available as computerized archives until recently. As it was not possible to retrieve individual information from occupational medical files for the whole cohort since the 1950's in the short term, internal contamination had to be approached using a surrogate indicator based on works units. This approach suggested a level of potential for internal contamination to a job unit, but it did not ensure that the potential at the individual level was the same as that at the job unit level. This approach provides no information on the type of incorporated radionuclides, while potential health effects may depend on the nature of the radionuclide and of the physicochemical properties of the incorporated material (National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations 2006), which determines the behavior of radionuclides in the human body. It therefore does not allow the estimation of doses resulting from internal contaminations. This approach provides no information on the number radionuclide incorporations nor on the incorporated doses. However, it is probably sufficient to approach the potential impact of internal contamination in a cohort mostly designed to quantify the effects of external exposure on mortality, and in which the proportion of workers with ascertained internal contaminations is low (3 %).

Another limitation is that our study focuses on mortality and not on incidence outcomes. This could be a limitation, especially for cancer types associated with low lethality and good survival, and given that death certificate diagnoses are liable to be erroneous. However, analyses of radiation induced risks on British nuclear workers (Muirhead et al. 2009a, b) did not find substantially different risk estimates with mortality and incidence outcomes.

Our study is also limited by the lack of information on other risk factors for cancer such as cigarette smoking. A study by Richardson (2010) on confounding by smoking in cohort studies assessed the effectiveness of indirect adjustment to counter confounding by smoking (i.e., adjusting on available variables that are known to be correlated with smoking to mitigate the confounding effect of smoking) in cohort studies. It found that in the French nuclear worker cohort adjusting for age, birth cohort and socioeconomic status were an effective method for limiting confounding by smoking (Richardson 2010).

Perspectives

A new cohort composed of French workers employed in the nuclear fuel production cycle and possibly exposed to uranium incorporation is being constituted specifically for the purpose of quantifying the association between internal exposure and mortality (Samson et al. 2016). This new cohort, named TRACY, will include information on uranium incorporation obtained by combining the results of individual bioassay results with specific job–exposure matrices. However, the detailed reconstruction of bioassay record histories and calculation of internal doses is a long-term task, which is still underway. This cohort will help to better understand the health effects of internal contamination among nuclear workers. Meanwhile, the present work provides useful indication about the potential impact of internal contaminations while studying the association between chronic external exposure and mortality.

Acknowledgments The authors would like to thank Dr DB Richardson from the University of North Carolina for his helpful and constructive comments that contributed to improving the final version of the manuscript and Irwin Plot for his work updating the internal contamination indicator.

Funding The construction of the French cohort was realized by the Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, with partial funding from AREVA and Electricité de France. The Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire thanks all persons from the Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, AREVA, and Electricité de France who cooperated in the elaboration of the French cohort.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest. P. Laroche and B. Le Guen are employed by AREVA and EDF, respectively. They have provided access to data sources needed for the construction of the cohort. They had no role in the study design analysis or interpretation of results or the writing of the paper.

Ethics approval The Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) approved this study.

References

- Akaike H (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 19:716–723
- Arrighi HM, Hertz-Picciotto I (1994) The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology* 5:189–196
- Blanchardon E, Flüry-Herard A, Paquet F (2007) Les méthodes et les limites de la dosimétrie après contamination interne. *Radioprotection* 42:501–517
- Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Ellis ED, Cragle DL, Eckerman KF, Wallace PW, Chadda B, Sonderman JS, Wiggs LD, Richter BS, Leggett RW (2014) Mortality among mound workers exposed to Polonium-210 and other sources of radiation, 1944–1979. *Radiat Res* 181:208–228. doi:10.1667/RR13395.1
- Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical methods in cancer research*. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- 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, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Sacristan AD, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malke 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 (2005) Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J* 331:77. doi:10.1136/bmj.38499.599861.E0
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead C, Schubauer-Berigan M et al (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167:396–416
- Douple EB, Mabuchi K, Cullings HM, Preston DL, Kodama K, Shimizu Y, Fujiwara S, Shore RE (2011) Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Disaster Med Public Health Prep* 5:S122–S133. doi:10.1001/dmp.2011.21
- Eisen EA, Robins JM (2005) Healthy worker effect. In: Armitage P, Colton T (ed) *Encyclopedia of biostatistics*. Wiley, USA
- Gilbert E, Sokolnikov M, Preston D, Schonfeld S, Schadilov A, Vasilenko E, Koshurnikova N (2013) Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiat Res* 179:332–342
- Goldsmith JR (1975) What do we expect from an occupational cohort. *J Occup Environ Med* 17:126–128
- Hammer GP, Fehring F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I, Blettner M (2007) Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys* 47:95–99. doi:10.1007/s00411-007-0134-z
- Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 179:361–382. doi:10.1667/RR2892.1
- ICRP (2007) *The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection*. Annals of the ICRP, Elsevier, Amsterdam
- Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D (2010) Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int Arch Occup Environ Health* 83:935–944
- Li C-Y, Sung F-C (1999) A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med* 49:225–229. doi:10.1093/occmed/49.4.225
- McMichael AJ (1976) Standardized mortality ratios and the 'Healthy Worker Effect': scratching beneath the surface. *J Occup Environ Med* 18:165–168
- Merzenich H, Hammer GP, Tröltzsch K, Ruecker K, Buncke J, Fehring F, Blettner M (2014) Mortality risk in a historical cohort of nuclear power plant workers in Germany: results from a second follow-up. *Radiat Environ Biophys* 53:405–416
- Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D (2011) Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. *Radiat Res* 176:115–127

- Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D (2012) Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers. *Radiat Res* 178:489–498
- Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Hubert D, Richardson D, Laurier D (2013) Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 70:630–638
- Monson RR (1986) Observations on the healthy worker effect. *J Occup Environ Med* 28:425–433
- Muirhead C, O'Hagan J, Haylock R, Phillipson M, Willcock T, Berridge G, Zhang W (2009a) Third analysis of the national registry for radiation workers: occupational exposure to ionising radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency, Radiation Protection Division, London
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, Zhang W (2009b) Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100:206–212. doi:10.1038/sj.bjc.6604825
- National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. The national academies press, Washington
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 177:229–243. doi:10.1667/RR2629.1
- Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME (1993) *Epicure user's guide*. Hirosoft International, Seattle
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsui T, Nonaka H et al (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* 137:S68–S97
- Preston D, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168:1–64
- Richardson DB (2010) Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. *Epidemiology* 21:181–186. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c6f7d9
- Rogel A, Carré N, Amoros E, Bonnet-Belfais M, Goldberg M, Imbernon E, Calvez T, Hill C (2005) Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company. *Am J Ind Med* 47:72–82
- Rogel A, Joly K, Metz-Flamant C, Laurent O, Tirmarche M, Hubert D, Garcier Y, Laurier D (2009) Cohorte des travailleurs du nucléaire à Électricité de France: mortalité des agents statutaires sur la période 1968–2003. *Rev Epidemiol Sante Publique* 57:257–265
- Samson E, Telle-Lamberton M, Caër-Lorho S, Bard D, Giraud J-M, Metz-Flamant C, Neron M-O, Quesne B, Acker A, Tirmarche M et al (2011) Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. *Int Arch Occup Environ Health* 84:627–634
- Samson E, Piot I, Zhivin S, Richardson DB, Laroche P, Serond A-P, Laurier D, Laurent O (2016) Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: the TRACY cohort. *BMJ Open* 6:e010316. doi:10.1136/bmjopen-2015-010316
- Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV, Koshurnikova NA (2003) Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 159(6):787–798
- Silver SR, Bertke SJ, Hein MJ, Daniels RD, Fleming DA, Anderson JL, Pinney SM, Hornung RW, Tseng C-Y (2013) Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). *Occup Environ Med*. doi:10.1136/oemed-2012-100768
- Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, MGélas J, Giraud J-M, Hubert P, Metz-Flamant C et al (2007) External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* 64:694–700
- Thierry-Chef I, Pernicka F, Marshall M, Cardis E, Andreo P (2002) Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to Hp (10) with photon energy and geometry of exposure. *Radiat Prot Dosim* 102:101–113
- Thierry-Chef I, Marshall M, Fix JJ, Bermann F, Gilbert ES, Hacker C, Heinmiller B, Murray W, Pearce MS, Utterback D, Bernar K, Deboodt P, Eklof M, Grieciene B, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Lee M-C, Moser M, Pernicka F, Cardis E (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: study of errors in dosimetry. *Radiat Res* 167:380–395. doi:10.1667/RR0552.1
- 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 (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 167:361–379. doi:10.1667/RR0554.1
- Wilcosky T, Wing S (1987) The healthy worker effect: selection of workers and work forces. *Scand J Work Environ Health* 13:70–72
- World Health Organization (1967) *International classification of disease: manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death*. World Health Organization, Geneva
- World Health Organization (1977) *International classification of diseases, injuries and causes of death*. World Health Organization, Geneva
- World Health Organization (2004) *International statistical classification of diseases and health related problems (The) ICD-10*. World Health Organization, Geneva
- Zhivin S, Laurier D, Guseva Canu I (2014) Health effects of occupational exposure to uranium: do physicochemical properties matter? *Int J Radiat Biol* 90:1104–1113. doi:10.3109/09553002.2014.943849

Impact of considering non-occupational radiation exposure on the association between occupational dose and solid cancer among French nuclear workers

Lucie Fournier^a, MS, Enora Cléro^a, PhD, Eric Samson^a, M.S, Sylvaine Caër-Lorho^a, MS, Dominique Laurier^a, PhD, Klervi Leuraud^{a*}, PhD

a) Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay aux roses, France

Address for correspondence:

Klervi Leuraud, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, PSE-SANTE/SESANE/LEPID, 31 Avenue de la Division Leclerc, BP 17, 92262 Fontenay aux Roses Cedex, France

e-mail: klervi.leuraud@irsn.fr

1. What is already known about this subject?

Occupational exposure to ionizing radiation has been associated with increased risk of cancer among nuclear workers.

Nuclear workers are exposed to environmental or medical sources of radiation that could be assumed to modify the occupational dose-risk relationship

2. What are the new findings?

This study rules out the hypothesis that environmental radiation exposure could modify the magnitude of the occupational dose-risk relationship among nuclear workers

Based on these results, it cannot be excluded that omitting doses due to work-related medical X-rays could increase the risk coefficient related to occupational exposure

3. How might this impact on policy or clinical practice in the foreseeable future?

The results will contribute to the improvement of the radiological protection system for workers, patients and the public.

Objectives The French nuclear worker cohort allows for the assessment of cancer risk associated with occupational radiation exposure. But workers are also exposed to medical and environmental radiation which can be of the same order of magnitude. This study intends to examine the impact of non-occupational radiation exposures in the dose-risk analysis between occupational radiation exposure and cancer mortality.

Methods The cohort includes workers employed before 1995 for at least one year by CEA, AREVA NC or EDF and badge-monitored for external radiation exposure. Monitoring results were used to calculate occupational individual doses. Scenarios of work-related X-ray and environmental exposures were simulated. Poisson regression was used to quantify associations between occupational exposure and cancer mortality adjusting on non-occupational radiation exposure.

Results The mean cumulative dose of external occupational radiation was 18.4 mSv among 59,004 workers. Depending on the hypotheses made, the mean cumulative work-related X-ray dose varied between 3.1 and 9.2 mSv and the mean cumulative environmental dose was around 130 mSv. The unadjusted excess relative rate of cancer per Sievert (ERR/Sv) was 0.34 [90% CI: -0.44–1.24]. Adjusting on environmental radiation exposure did not modify substantially this risk coefficient, but it was attenuated by medical exposure (ERR/Sv point estimate between 0.15 and 0.23).

Conclusions Occupational radiation risk estimates were lower when adjusted on work-related X-ray exposures. Environmental exposures had a very slight impact on the occupational exposure risk estimates. In any scenario of non-occupational exposure considered, a positive but not significant excess cancer risk associated to occupational exposure was observed.

INTRODUCTION

Epidemiological studies on nuclear workers allow direct estimation of cancer risks associated with protracted exposure to low doses of radiation delivered at low dose rates [1–4]. The knowledge gained by those studies is particularly valuable to the radiological protection framework as they provide direct evidence on that type of exposure instead of extrapolating from risk estimates supplied by studies on acute high dose rate exposures [5,6].

The radiation exposure considered in studies of nuclear workers is usually occupational exposure, either external penetrating in the form of high-energy photons [7] or internal to plutonium [8] or to uranium [9]. But, workers are also exposed to other sources of radiation such as medical or environmental radiation. Because they are not recorded, these sources of radiation are seldom considered in epidemiological studies on nuclear workers.

However, some studies have examined work-related medical X-ray exposure in nuclear workers. A study of German uranium miners [10] found that the leukemia risk was correlated to the number of fluoroscopy chest examinations. Studies on the risk of leukemia in U.S. nuclear workers included the work-related X-ray exposure in their analyses [12–14]. A study of French uranium miners found that work-related X-ray exposure did not confound the dose-risk relationship between radon and lung cancer [14].

To the best of our knowledge, no studies have considered environmental exposure when analyzing cohorts of nuclear workers. Nuclear workers, like the rest of the population, are exposed to radon, terrestrial and cosmic gamma rays. Residential radon is a known carcinogenic [15,16] as is gamma radiation [17]. Given the magnitude of annual occupational doses received by workers [7] and the level of environmental individual doses in France [18], those lifelong environmental exposures to ionizing radiation can be expected to result in doses equivalent or larger than the doses occurring in an occupational context.

The absence of non-occupational radiation exposure from the analyses in large pooled studies of nuclear worker has been cited as a weakness of those studies [19,20]. Given the scale of those studies, the collection of data of medical and environmental exposure to radiation is not achievable.

The aim of this work was to evaluate the potential impact of non-occupational exposures on the estimation of the risk associated with exposure to occupational ionizing radiation in a smaller cohort.

To gain insight on the impact of non-occupational exposure, we carried out analyses on a cohort of French nuclear workers [21,22]. Because we lack individual recordings of non-occupational exposures, we rely on scenarios to estimate the dose due to those exposures. For medical exposure, we investigated doses due to work-related chest X-ray examinations in the absence of reliable information on medical exams outside of work. For the environmental exposure, we considered radon and terrestrial and cosmic rays. We aim to study the impact of adjusting the dose-risk relationship between cancer mortality and occupational exposure to radiation for non-occupational exposure to ionizing radiation.

MATERIAL AND METHODS

Study population

The cohort population has been described elsewhere [22]. It is composed of all French workers who were employed for at least one year by CEA civil or AREVA NC between 1950 and 1994 or by EDF between 1961 and 1994 and who were monitored for external radiation exposure. Activities of workers from CEA or AREVA NC encompass research and nuclear fuel production operations (excluding uranium mining and milling). Workers from EDF were employed in the 19 French nuclear power plants. Work history was reconstructed using data provided by CEA, AREVA NC and EDF. As required by the French data protection authority, workers were given the opportunity not to participate in this study, but none did.

The date of entry in the cohort was the latest of the following dates: one year after the hire date, the date of the first dosimetric recording and 01/01/1968 (because French national registries only provide individual causes of death from 1968 onwards). The follow-up ended at the earliest of the following dates: date of death, date of lost to follow-up or 12/31/2003 for EDF workers and 12/31/2004 for CEA and AREVA NC workers. The vital statuses and causes of death for the workers were acquired from the French National registries. Causes of death were coded according to the International Classification of Diseases (ICD) in effect at the time of death [23–25]. Our analyses

focused on solid cancers (ICD10: C00 to C80 except C46.3, C97) and on lung cancer (ICD10: C33 and C34).

Radiation exposure assessment

Occupational radiation exposure, which was mostly due to external gamma rays [26,27], was available for each worker thanks to individual dosimetric recording in the frame of radiological protection surveillance. As part of the 15-country study [2] and later of the INWORKS study [3,4], data was collected on the type of dosimeter used, on exposure conditions, and on dosimeter response according to the energy and geometry of the exposure. This data was used to convert individual annual recorded doses to personal dose equivalents in soft tissue at a depth of 10 mm ($H_p(10)$) [7] that are expressed in Sievert (Sv) and used in this study. The doses used in this study are therefore different than those used in previous studies on this cohort [21,22]. For each year, the cumulative dose was the sum of the doses received since the first year of monitoring.

Workers in the cohort can also be exposed to internal contamination. There is no centralised and computerised individual data on internal contamination in the cohort but the potential for internal exposures to confound the external radiation risk has been studied in this cohort using an internal contamination indicator [22]. That study concluded that in this cohort, neglecting information on internal contamination while studying the association between external dose and cancer mortality doesn't generate a substantial bias. As a result, internal contamination is not taken into account in this study.

Non-occupational radiation exposure was not measured for members of the cohort. Instead, annual doses of non-occupational exposures, based on the estimates yielded by different scenarios, were attributed to each worker.

In the absence of information on individual doses due to diagnostic exams, the scenarios relied on work-related chest X-ray examinations. To define scenarios of exposure two sources of information were used. First, information on the type and frequency of work-related X-rays examinations was provided by occupational physicians from CEA, AREVA NC and EDF. Secondly, individual information from medical files was available for approximately 10 percent of the cohort, thanks to an overlap with a French uranium cycle worker cohort [28] in which medical files are available for every

worker. Based on those two sources of information, we estimated that workers had a work-related X-ray at hiring and subsequently received one every year they were employed until 2003. Since this data showed very little variation in the exam frequency, we elected to use two scenarios that only differed in the doses delivered and not in the frequency of work-related X-rays.

An important factor in determining the doses received from medical exams is the type of exam performed. Based on experts' advice and previously collected data [14], we concluded that X-ray examinations performed prior to 1955 were fluoroscopies and after 1955 only conventional radiographies were used. As a result, we defined two scenarios based on a work-related X-ray received every year from hiring until 2003 at latest. The low-dose scenario posited a whole-body dose of 1.5 mSv per fluoroscopy (≤ 1955) and 0.1 mSv per radiography (>1955). The high dose scenario assumed a dose of 4.0 mSv per fluoroscopy and 0.3 mSv per radiography. Those doses came from a previous study on X-ray exams in a cohort of French uranium miners [14]. For each year, the cumulative dose was the sum of the doses received since the first year of employment.

The mean annual effective dose due to environmental sources of radiation in metropolitan France was computed by the Institute for Radioprotection and Nuclear Safety (IRSN) [18]. At first, doses due to radon, cosmic and terrestrial exposures were ascertained for each of the 36,000 French municipalities. For radon, results from a national campaign of indoor concentration measurements, geological data and type of housing were used to estimate the dose [29,30]. For cosmic radiation, the altitude of the municipalities was used [6]. The estimation of terrestrial radiation was based on the results of a study of indoor terrestrial gamma dose rate mapping in France [31]. For each of the three components, the dose for each municipality was then weighted by the number of inhabitants of each municipality to obtain a national average. An average was also computed for each department (French administrative district).

Relying on this data, we considered two scenarios. The first environmental scenario attributed to each worker the national mean annual effective dose for every year of his life. In the second scenario, a worker was assigned the dose of the department in which he worked during the duration of his employment, and the dose of his birth district prior to hiring. For each year, after leaving employment and before the end of follow up, workers were assigned the mean annual effective dose.

When the workers location was unknown the national mean dose was assigned. For each year of life, the cumulated dose was calculated as the sum of the doses received since birth.

Statistical methods

The aim of this study is to evaluate the impact of non-occupational exposure on the risk estimates associated with occupational exposure to radiation. Therefore we did not combine occupational and non-occupational doses as this would not have yielded risk estimates pertaining solely to occupational exposure. Moreover, because of the wide difference in the quality between occupational doses obtained from dosimeter records and non-occupational doses estimated using scenarios and because of the larger uncertainty associated with those latter doses, it was felt that combining occupational and non-occupational doses in a single effective dose to estimate the radiation-induced risk of cancer mortality would be of little interest.

We used Poisson regression methods to estimate the excess relative rate (ERR) of cancer mortality associated with the cumulative occupational dose. As is common in epidemiological studies of radiation risks [5] and to be consistent with previous analyses of the cohort [21,32], we used a linear function of cumulative dose to describe the relative rate $r(x)$ of solid cancer mortality. The model is written as $r(x) = 1 + \beta x$ where x is the cumulative occupational dose and β is the estimate of the ERR per unit dose. Our first approach was to adjust this model by fitting an additive excess model written as $r(x) = 1 + \beta x + \mu_1 z_1 + \mu_2 z_2$, where z_1 (resp., z_2) is the cumulative medical (resp., environmental) dose, and μ_1 and μ_2 are the corresponding coefficients. However, using this approach the model did not converge. Instead we adjusted the occupational dose-risk analysis using a classical loglinear function of the non-occupational doses.: $r(x) = e^{\mu_1 z_1 + \mu_2 z_2} (1 + \beta x)$. Estimates of ERR per Sievert were adjusted through stratification for the effect of: sex, attained age (in five-year intervals), calendar period in seven categories (1968 / 1973 / 1978 / 1983 / 1988 / 1993 / 1998+), company for which the workers had worked the longest (CEA, AREVA NC, EDF) taken as a time-dependent variable that was updated yearly, socio-economic status, based on the first position in the company (managers and engineers, administrative employees, skilled and unskilled workers) and duration of employment (<20, ≥ 20 years). Likelihood-based 90% confidence intervals (CI) for the ERR were calculated. To take into

account a latency period between the time of exposure and the time of death, cumulative doses of both occupational and non-occupational exposure were lagged by 10 years [4]. Statistical analyses were carried out with EPICURE software [33], using packages DATAB for creation of tables of person-years (PY) and AMFIT for regression analyses.

RESULTS

The French nuclear worker cohort includes 59,004 workers who were followed up for an average duration of 25 years resulting in 1.5 million of PYs (table1). At the end of follow-up the average age was 56 years. Over the study period, a total of 6,310 deaths were recorded among which 2,356 were due to solid cancer (37.3%).

Table 1. Characteristics of the French nuclear worker cohort, 1968-2004.

Characteristics	Number
Number of workers	59,004
Number of male workers (%)	51,568 (87.4)
Person-years	1, 469,949
Mean duration of follow-up, in years (SD ^a)	24.9 (8.9)
Mean attained age, in years (SD)	55.9 (12.6)
Mean duration of employment (SD)	21.0 (9.8)
Vital status on 31 December 2004, <i>n</i> (%)	
Alive	52,567 (89.1)
Deceased	6,310 (10.7)
Of which due to solid cancer ^b	2,356 (4.0)
Of which due to lung cancer	595 (1.0)
Lost to follow-up	127 (0.2)

^aStandard deviation. ^b Defined as ICD10: C00 to C80 except C46.3 and C97.

The distributions of cumulative occupational, medical and environmental doses are described in table 2 and displayed in figure 1. The distribution of occupational doses was highly skewed (figure 1). The maximal value reached was 668.6 mSv but only 11% of the cohort cumulated more than 50 mSv.

About a third (28.5 %) of the workers was not exposed (only null doses recorded). Under the two scenarios for the medical radiation exposure, the mean and maximal values of the cumulative exposure were lower than those for the occupational exposure. All workers underwent at least one X-rays exam resulting in positive doses for all of them. The distribution of cumulative environmental doses was markedly different with higher mean and median values than for the cumulative occupational doses. This is in part because environmental exposure occurs throughout an individual's life where occupational exposure can only occur while the individual is working.

For occupational and work related X-ray exposures, the rate at which the dose was received evolved over time. For occupational exposure the mean annual doses were highest at the beginning of followup and decreased over the follow up period. For work-related X-ray exposure the annual doses were higher before 1955 when the scenarios consider the type of exam to be a fluoroscopy and lower afterwards when the exams are radiographies. For environmental exposure the rate at which the dose was received did not change over time.

Table 2. Description of the individual cumulative^a occupational dose recorded by dosimeters and of the cumulative environmental and medical doses obtained using scenarios, in the French nuclear worker cohort

Characteristics	
Measured	
Mean duration of exposure for occupational doses in years (SD ^b)	21.0 (9.8)
Cumulative occupational dose (mSv)	
Mean (SD)	18.4 (40.7)
Median (IQR ^c)	2.1 (0.0–17.0)
Derived from scenarios	
Mean duration of exposure for Medical work-related X-ray doses in years (SD)	21.0 (9.8)
Medical work-related X-ray dose, in mSv	
High scenario	
Mean (SD)	9.2 (4.3)
Median (min-max)	8.1 (6.6-12.0)
Low scenario	
Mean (SD)	3.1 (1.5)

Median (min-max)	2.7 (2.2-4.0)
Mean duration of exposure for environmental doses in years (SD)	
Environmental dose, in mSv	
National scenario	
Mean (SD)	131.1 (29.8)
Median (min-max)	125.5 (106.7-154.0)
Local scenario	
Mean (SD)	131.8 (29.8)
Median (min-max)	127.1 (109.3-151.2)

^a At the end of follow-up. ^b Standard deviation. ^c Interquartile range.

The estimated ERR/Sv for solid cancer and lung cancer obtained without adjusting on non-occupational radiation exposure and when adjusting on non-occupational exposure are shown in table 3. A positive but not significant association between cumulative occupational dose and cancer mortality remained when adjusting on non-occupational exposure. For solid cancer, adjusting on work-related X-ray exposure seemed to result in lower ERR/Sv estimates with 90% CI of comparable width but shifted to the left as compared to the ERR/Sv obtained without adjusting. For solid cancer, adjusting on environmental exposure seems to have very little effect on the cancer mortality risk estimates. Adjusting on the local environmental scenario yielded no change in the estimated ERR/Sv. When adjusting on the national environmental scenario the estimated ERR/Sv was slightly lowered. Adjusting on both environmental and work-related X-ray exposure yielded lowered ERR/Sv.

For lung cancer, adjusting on work related X-ray exposure and on environmental exposure resulted in lower ERR/Sv estimates.

Table 3 Excess Relative Rate of solid cancer per Sievert (ERR/Sv) estimated as a linear function of 10-year lagged cumulative occupational exposure, considering non-occupational radiation exposure, in the French nuclear worker cohort

	ERR/Sv ^a for the occupational dose (90% CI ^b)	
	Solid cancer (n = 2,356)	Lung cancer (n = 595)
Unadjusted on non-occupational dose	0.34 (-0.44–1.24)	0.86 (-0.69–2,81)

Adjusted on non-occupational exposure

Medical work-related X-ray exposure

high scenario	0.20 (-0.56–1.07)	0.63 (-0.84–2.54)
low scenario	0.18 (-0.59–1.06)	0.80 (-0.67–2.71)

Environmental exposure

local scenario	0.34 (-0.44–1.23)	0.64 (-0.84–2.57)
national scenario	0.28 (-0.50–1.18)	0.59 (-0.90–2.52)

Environmental and work-related X-ray exposures

national scenario and high scenario	0.23 (-0.55–1.13)	0.38 (-1.07–2.26)
national scenario and low scenario	0.15 (-0.61–1.04)	0.34 (1.07–2.17)

^a Stratified on sex, attained age, calendar period, company, socio-economic status, and duration of

employment (<20, ≥20 years). ^b Confidence interval

DISCUSSION

A common criticism of nuclear worker epidemiological studies is that they usually do not include other sources of radiation besides occupational radiation. This study is the first to consider the potential impact of non-occupational doses in the French nuclear worker cohort. This is also the first effort to quantify the frequency of work-related medical X-rays in French nuclear workers. The average cumulative occupational dose was higher than the cumulative work-related medical X-ray dose by a factor of 2 to 6 depending on the scenario and as expected the cumulative environmental dose was much higher than the occupational one and differently distributed. Overall positive but non-significant ERR associated with occupational exposure were observed. Adjusting on work-related X-rays yielded lower point estimates for the solid cancer mortality risk associated with occupational exposure but the risk estimates remained positive. For both solid cancer adjusting on environmental exposure had very little impact on the estimated risk. For lung cancer, adjusting on work related X-rays and on environmental exposure led to lower ERR/Sv estimates.

This study did not use individual medical information on doses due to diagnostic or therapeutic exams undergone by the workers because this data is not recorded. The IRSN has

estimated the mean annual effective dose due to medical radiation in France based on data from 2012 [18]. Those estimates were not used in our analyses for two main reasons. Firstly, the dose due to medical examinations has tremendously changed over the study period; this is due the changes in the techniques used, in the frequency of exams given and in the equipment used. Secondly, this dose pertained to the general population and not to nuclear workers and is probably not representative of the workers' medical exposure, considering the strong healthy worker effect in this cohort [22]. Instead, we estimated work-related X-ray exposure relying on experts and on a sub-sample of the workers medical files. Both sources of information were consistent with one another.

Previous studies have sought to quantify the radiation dose received by nuclear workers due to work-related X-rays [10,14,34,35]. Cardarelli *et al.* [35] evaluated the bone marrow dose due to work-related chest X-rays of 297 U.S. workers at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. For the 45 workers with both occupational and work-related X-ray dose, no correlation was found between the occupational and the work-related X-ray doses, which was also the case in our study (data not shown). But, contrary to our estimations, the work-related X-ray doses were found to exceed the occupational doses by nearly a factor of 50, certainly because in Cardelli *et al.* [35] most of the work-related X-rays exams were photofluorographic procedures, delivering higher doses than conventional radiographies that represented the vast majority of procedures in our study. Daniels *et al.* [34] assessed the work-related medical X-ray dose to the red bone marrow for 570 U.S. workers at the Portsmouth Naval Shipyard. The collective red bone marrow dose for work-related X-rays consisted of 2.53 person-Gray, photofluorographic procedures accounting for 2.47 person-Gray and radiography for 0.06 person-Gray. Work-related X-rays were found to contribute a large fraction of the dose received by the workers. This is unlike our study, in part because most work-related X-ray examinations were photofluorographies.

Some studies have investigated the potential impact of work-related X-ray on cancer risk among workers. Möhner *et al.* considered the effect of work-related X-rays and occupational radiation exposure on leukemia risk among German uranium miners [10]. The mean absorbed dose to the red bone marrow due to diagnostic X-rays was 23.5 mGray. No relationship was found between chest X-

rays and leukemia risk. Analyzing the total exposure from occupational and diagnostic exposure resulted in risk estimates similar to those from occupational exposure alone. Laborde-Castérot *et al.* [14] estimated the exposure delivered by chest X-ray screening examinations among the French uranium miners and its effect on radon associated lung cancer risk. The analysis found that the X-ray exposure did not confound the radon-lung cancer risk association. In the nuclear worker cohort, we observed that accounting for the work-related X-ray dose attenuated the estimated ERR. The difference in results between those two studies with similar methods can potentially be explained at least in part by the magnitude of the work-related X-ray dose compared with the occupational dose. Indeed, in the study on uranium miners the medical dose was proportionally smaller when compared to the occupational dose than in our study.

Several studies have aimed to quantify the cancer risk associated with environmental radiation. Darby *et al.* conducted a large European case-control study which found a significant association between lung cancer risk and residential radon exposure [16]. More recently two case-control studies [36,37] and a cohort study [38] investigated the risk of childhood leukemia due to natural background radiation. But our study, to the best of our knowledge, is the first to investigate the effects of environmental sources of radiation on the risk associated with occupational exposure to radiation. We found no effect modification by environmental exposure. This could be due to the fact that in our scenarios environmental exposure is highly correlated with age and that our models are stratified by age.

To assess environmental exposure we used estimates of the mean annual effective dose due to environmental sources of radiation in France produced by the IRSN [18]. The estimation of the environmental doses relied on national and district averages. But environmental exposure also depends on lifestyle factors. Using an average value to approximate the exposure of individuals living in the same country or in the same district does not capture the variability of the exposure and only serves as a crude estimator of environmental exposure.

Individual data on non-occupational exposure was not available. Therefore, this study relied on the use of scenarios to estimate non-occupational exposure to radiation. This constitutes a weakness as scenarios are less accurate than individual estimates would be.

This cohort lacks information on other risk factors for cancer such as cigarette smoking and internal contamination. Richardson *et al.* [39] analyzed the effectiveness of indirect adjustment to counter confounding by smoking in cohort studies. They found that in this cohort adjusting for age, birth cohort and socioeconomic status was an effective method for limiting confounding by smoking [40]. Recently, a study conducted in the French nuclear worker cohort found that adjusting internal contamination had little impact on the risk estimate associated with external occupational exposure [22].

This study is the first to consider non-occupational radiation exposure in the French cohort of nuclear workers. It finds that adjusting on work-related X-ray exposures results in lower occupational radiation induced risk estimates than those obtained without adjustment. It also finds that, while the environmental exposures can be higher than the occupational exposure, they seem to have only a very slight impact on the risk estimates associated with occupational exposure. Further studies are needed to investigate the impact of work-related X-ray and environmental exposures to radiation on the mortality risk of cancer associated with occupational exposure to ionizing radiation.

Authors' contributions to this study

LF conducted the analyses and was lead author of the manuscript. LF, DL and KL conceived and designed the study. EC participated in the estimation of the environmental exposure of the French population. SCL and ES managed the data. The manuscript has been read and approved by all authors.

Acknowledgments

The authors would like to thank AREVA, CEA and EDF for providing access to the administrative and dosimetric data needed for this study.

Conflicts of interest

The construction of the French nuclear worker cohort was done by the Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), with partial funding from AREVA and Electricité de France (EDF).

REFERENCES

- 1 Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, *et al.* Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995;**142**:117–32. doi:10.2307/3579020
- 2 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, *et al.* The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007;**167**:396–416.
- 3 Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, *et al.* Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e276–81. doi:10.1016/S2352-3026(15)00094-0
- 4 Richardson, Cardis E, Daniels RD, *et al.* Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 2015;**351**:h5359. doi:10.1136/bmj.h5359
- 5 NRC. *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2.* Washington D.C.: : National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations 2006.
- 6 UNSCEAR. *Effects of ionizing radiation.* United Nations. New York: : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic 2008.
7. Thierry-Chef I, Richardson DB, Daniels RD, Gillies M, Hamra GB, Haylock R, *et al.* 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
8. Sokolnikov M, Preston D, Stram DO. Mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone in relation to external dose among plutonium and non-plutonium workers in the Mayak Worker Cohort. *Radiat Environ Biophys.* 2016; In press.
- 9 Zhivin S, Guseva Canu I, Samson E, *et al.* Mortality (1968–2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds. *Occup Environ Med* 2016;**73**:167–74. doi:10.1136/oemed-2015-103142
- 10 Möhner M, Gellissen J, Marsh JW, *et al.* Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys* 2010;**99**:314–21. doi:10.1097/HP.0b013e3181cd6536
- 11 Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, *et al.* Risk of Chronic Myeloid and Acute Leukemia Mortality after Exposure to Ionizing Radiation among Workers at Four U.S. Nuclear Weapons Facilities and a Nuclear Naval Shipyard. *Radiat Res* 2007;**167**:222–32. doi:10.1667/RR0724.1
- 12 Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol* 2007;**139**:799–808. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06843.x

- 13 Daniels RD, Bertke S, Waters KM, *et al.* Risk of leukaemia mortality from exposure to ionising radiation in US nuclear workers: a pooled case-control study. *Occup Environ Med* 2013;**70**:41–8. doi:10.1136/oemed-2012-100906
- 14 Laborde-Castérot H, Laurier D, Caër-Lorho S, *et al.* Chest X-ray screening examinations among French uranium miners: exposure estimation and impact on radon-associated lung cancer risk. *Occup Environ Med* 2014;**71**:611–8. doi:10.1136/oemed-2013-101937
- 15 IARC. *Man made mineral fibres and radon*. Lyon: : International Agency for Research on Cancer 1988.
- 16 Darby S, Hill D, Deo H, *et al.* Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006;**32**:1–84.
- 17 IARC. *Radiation*. Lyon: : International Agency for Research on Cancer 2012.
- 18 IRSN. Exposition de la Population aux Rayonnements Ionisants. 2015. http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Exposition-Population-Rayonnements-Ionisants_2015-00001.pdf (accessed 4 May 2016).
- 19 Doss M. INWORKS study: risk of leukaemia from protracted radiation exposure. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e404–e405.
- 20 Nagataki S, Kasagi F. INWORKS study: risk of leukaemia from protracted radiation exposure. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e404. doi:10.1016/S2352-3026(15)00131-3
- 21 Metz-Flamant, Laurent O, Samson E, *et al.* Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 2013;**70**:630–638.
- 22 Fournier L, Laurent O, Samson E, *et al.* External radiation dose and cancer mortality among French nuclear workers: considering potential confounding by internal radiation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;**89**:1183–91. doi:10.1007/s00420-016-1152-4
- 23 World Health Organization. *International Classification of Disease: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death*. Geneva, Switzerland: : World Health Organization 1967.
- 24 World Health Organization. *International Classification of Diseases, Injuries and Causes of death*. Geneva, Switzerland: 1977.
- 25 World Health Organization. *International statistical classification of diseases and health related problems (The) ICD-10*. World Health Organization 2004.
- 26 Metz-Flamant, Samson E, Caër-Lorho S, *et al.* Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. *Radiat Res* 2011;**176**:115–127.

- 27 Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, *et al.* Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;**83**:935–944.
- 28 Samson E, Piot I, Zhivin S, *et al.* Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: the TRACY cohort. *BMJ Open* 2016;**6**:e010316. doi:10.1136/bmjopen-2015-010316
- 29 Gambard JP. Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 1er janvier 2000. Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire 2000.
- 30 Ielsch G, Cushing ME, Combes P, *et al.* Mapping of the geogenic radon potential in France to improve radon risk management: methodology and first application to region Bourgogne. *J Environ Radioact* 2010;**101**:813–20. doi:10.1016/j.jenvrad.2010.04.006
- 31 Warnery E, Ielsch G, Lajaunie C, *et al.* Indoor terrestrial gamma dose rate mapping in France: a case study using two different geostatistical models. *J Environ Radioact* 2015;**139**:140–8. doi:10.1016/j.jenvrad.2014.10.002
- 32 Leuraud, Fournier, Samson, *et al.* Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection* 2017.
- 33 Preston D, Lubin J, Pierce D, *et al.* *Epicure user's guide*. Seattle: : HiroSoft International Corporation 1993.
- 34 Daniels RD, Kubale TL, Spitz HB. Radiation exposure from work-related medical X-rays at the Portsmouth Naval Shipyard. *Am J Ind Med* 2005;**47**:206–16. doi:10.1002/ajim.20141
- 35 Cardarelli J, Spitz H, Rice C, *et al.* Significance of radiation exposure from work-related chest X-rays for epidemiological studies of radiation workers. *Am J Ind Med* 2002;**42**:490–501. doi:10.1002/ajim.10137
- 36 Kendall GM, Little MP, Wakeford R, *et al.* A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980-2006. *Leukemia* 2013;**27**:3–9. doi:10.1038/leu.2012.151
- 37 Demoury C, Marquant F, Ielsch G, *et al.* Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990–2009. *Environ Health Perspect* 2017;**125**:714–20. doi:10.1289/EHP296
- 38 Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, *et al.* Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2015;**123**:622–8. doi:10.1289/ehp.1408548
- 39 Richardson DB, Laurier D, Schubauer-Berigan MK, *et al.* Assessment and Indirect Adjustment for Confounding by Smoking in Cohort Studies Using Relative Hazards Models. *Am J Epidemiol* 2014;**180**:933–40. doi:10.1093/aje/kwu211

40 Richardson DB. Occupational Exposures and Lung Cancer: Adjustment for Unmeasured Confounding by Smoking. *Epidemiology* 2010;**21**:181–6.
doi:10.1097/EDE.0b013e3181c6f7d9

Titre : Effets sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants : contribution à l'estimation des risques radioinduits de cancers dans une cohorte française de travailleurs du nucléaire

Mots clés : Epidémiologie professionnelle, rayonnements ionisants, relation dose-risque, contamination interne, exposition non-professionnelle, seuils d'enregistrement

Résumé : L'objectif de la thèse est de considérer différentes sources de biais dans l'analyse du risque de cancer associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte CEA-AREVA-EDF de travailleurs du nucléaire. Cette cohorte inclut 59004 salariés de ces entreprises surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants. La dose externe cumulée des travailleurs a été reconstituée sur la base des résultats de leurs dosimètres individuels. Le premier axe a étudié la possible exposition des travailleurs à l'incorporation de radionucléides. En l'absence de données individuelles, un indicateur basé sur les unités de travail a été défini pour attribuer un niveau de risque de contamination interne à chaque travailleur et a été intégré aux analyses du risque de mortalité par cancer lié aux expositions externes.

Le second axe a porté sur les expositions non professionnelles des travailleurs aux rayonnements ionisants, notamment l'exposition environnementale d'origine naturelle et l'exposition médicale due aux examens radiologiques réalisés dans le cadre de la médecine du travail. Des scénarios de doses dues à ces expositions ont été établis, et l'impact de la prise en compte de ces expositions sur le risque de mortalité par cancer a été étudié. Le troisième axe a porté sur les seuils d'enregistrement des dosimètres. Sous ces seuils, les doses sont mal quantifiées. Par le passé, les doses sous le seuil étaient enregistrées comme nulles, entraînant une sous-estimation de la dose reçue. Un historique complet des pratiques dosimétriques dans la cohorte a été réalisé et a permis la création de scénarios d'imputation des doses sous seuil.

Title : Health effects of protracted low-dose exposure to ionizing radiations: Contribution to the assessment of the risk of radiation induced cancers in a French cohort of nuclear workers

Keywords: Occupational epidemiology, ionizing radiation, dose-risk relationship, internal contamination, non-occupational exposure, recording threshold

Abstract: The aim of the thesis is to study three potential sources of bias in the analyses on the cancer risk associated with chronic external exposure to low doses of ionizing radiation in the CEA-AREVA-EDF cohort. This cohort includes 59 004 nuclear workers from those companies who were badge-monitored for external exposure to radiation. The first part of this thesis addresses potential internal exposure to radionuclides among the workers. Given the lack of available individual data on internal contaminations, a flag attributing for each worker and for each year a potential contamination risk based on workstations was defined and added to the analyses on cancer mortality risk associated with external radiation exposure. The second part of this work focuses on non-occupational exposures to radiation.

Nuclear workers are exposed to radiation from environmental and medical sources, in particular from radiological examinations carried out in an occupational health framework. Scenarios characterising non-occupational exposures to radiation were constructed and their impact on the cancer mortality risk associated with occupational exposure was examined. The third part of this thesis addresses dosimeters recording thresholds. Below those thresholds, dose quantification is deemed too imprecise. Historically, below the threshold doses were recorded as null, resulting in systemic dose underestimation. A comprehensive review of the dosimetry practices in the cohort was accomplished and led to the conception of scenarios aiming to impute below the threshold.

