



PAPIER

ACCÈS LIBRE

A REÇU
22 février 2021MODIFIÉ
17 janvier 2022ACCEPTÉ POUR PUBLICATION
8 février 2022PUBLIÉ
23 février 2022

Le contenu original de ce travail peut être utilisé selon les termes de Licence Creative Commons Attribution 4.0.

Toute distribution ultérieure de ce travail doit conserver l'attribution au(x) auteur(s) et le titre du travail, la citation de la revue et le DOI.



Mortalité et incidence du cancer 1952-2017 au Royaume-Uni participants aux essais d'armes nucléaires atmosphériques et aux programmes expérimentaux du Royaume-Uni

Michael Gillies et **Richard GE Haylock** UK HealthSecurity Agency, Chilton, Didcot, Oxon, OX11 0RQ, Royaume-Uni Auteur à [†] qui toute correspondance doit être adressée.Courriel : michael.gillies@phe.gov.uk

Mots-clés : rayonnement, mortalité, incidence du cancer, essais d'armes nucléaires

Résumé

Cette étude examine la mortalité et l'incidence du cancer chez les hommes qui ont participé aux essais d'armes nucléaires atmosphériques du Royaume-Uni entre 1952 et 1967. Une cohorte de 21 357 militaires et civils masculins du Royaume-Uni ayant participé aux tests et un groupe de 22 312 témoins ont été suivis entre 1952 et 2017. Des analyses de mortalité et d'incidence du cancer ont été menées. Le taux de mortalité global chez les participants au test était un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,02, IC à 90% 1,00-1,05, $p = 0,04$) que celui du groupe témoin. Cette différence était due à des risques accrus similaires pour tous les cancers combinés (RR 1,03, IC à 90% 1,00-1,07) et toutes les maladies non cancéreuses (RR = 1,02, IC à 90% 1,00-1,05). La leucémie excluant l'incidence lymphatique chronique a montré des signes d'augmentation par rapport aux témoins (RR = 1,38, IC à 90% 1,10-1,75, $p = 0,01$). Les risques de leucémie ont été entraînés par des risques accrus de leucémie myéloïde chronique (LMC)

(RR = 2,43, IC à 90 % 1,43–4,13, $p = 0,003$). Parmi les résultats non cancéreux, seules les maladies cérébrovasculaires ont montré des augmentations chez les participants par rapport aux témoins. Les participants britanniques aux essais d'armes nucléaires ont des taux de mortalité inférieurs à ceux de la population nationale, bien que les taux soient légèrement (2%) plus élevés que dans le groupe témoin de l'étude. La variation des caractéristiques de base, qui n'a pas pu être prise en compte dans l'analyse (par exemple, les habitudes tabagiques, l'alimentation), est une explication possible de cette différence. Pour la leucémie, les preuves d'un risque accru dans les premières années après le test ont généralement continué à diminuer avec le temps, bien que pour la LMC, les risques aient persisté. Il y avait des preuves que les participants avaient des taux de mortalité par maladies cérébrovasculaires plus élevés que ceux du groupe témoin. En supposant que les expositions aux rayonnements enregistrées (généralement très faibles) reflètent fidèlement les expositions réelles, il est peu probable qu'un effet sur la santé observé ait été causé par les rayonnements exposition.

1. Introduction

Le Royaume-Uni a mené une série de 21 essais d'armes nucléaires atmosphériques en Australie et sur des îles de l'océan Pacifique entre 1952 et 1958. D'autres expériences liées au programme d'armes nucléaires où des matières radioactives ont également été dispersées dans l'atmosphère ont été menées à Maralinga et Emu Field. en Australie du Sud entre 1953 et 1963 et les opérations d'enquête et de nettoyage se sont poursuivies jusqu'en 1967. En outre, le personnel britannique basé à Christmas Island a également participé à des essais d'armes nucléaires américaines entre 1962 et 1964.

Au cours des 40 dernières années, les reportages médiatiques soulignant l'inquiétude des organisations d'anciens combattants selon lesquelles les participants aux essais d'armes nucléaires britanniques pourraient avoir souffert de problèmes de santé en raison de leur implication ont persisté. Le premier de ces rapports est apparu au début des années 1980 lorsque le nombre de décès par cancer dans un groupe de participants auto-identifiés au programme d'essais nucléaires a été rapporté [1, 2]. Cependant, à cette époque, on ne savait pas combien de décès auraient été attendus chez ces hommes. En réponse à ces préoccupations, en 1983, le ministère de la Défense (MOD) a chargé le National Radiological Protection Board (NRPB) d'étudier

la santé des participants. À partir des archives du MOD, une population d'étude de plus de 20 000 hommes a été identifiée comme ayant participé au programme de test et un groupe témoin de taille similaire a été sélectionné à partir des mêmes archives. L'étude sur les participants aux essais d'armes nucléaires (NWTPS) est désormais gérée par l'Agence britannique de sécurité sanitaire. La cohorte a été décrite en détail précédemment [3].

Trois analyses de la mortalité et de l'incidence du cancer ont été réalisées à ce jour : la première basée sur le suivi jusqu'à fin 1983 [4, 5], la seconde basée sur le suivi jusqu'à fin 1990 [6, 7] et la troisième basée sur le suivi jusqu'à la fin de 1998 [3, 8–10]. Aucune de ces analyses n'a fourni la preuve que la participation aux tests avait eu un effet détectable sur l'espérance de vie globale ou sur le risque total d'incidence du cancer.

La première analyse a cependant révélé que pour la leucémie et le myélome multiple, le taux de mortalité et le taux de cancers incidents étaient plus élevés chez les participants au test que chez les témoins [4, 5], mais la découverte d'un risque accru de myélome multiple n'était pas étayée par les résultats de la deuxième [6, 7] ou de la troisième analyse [8, 9]. Ce schéma suggère que l'excès antérieur de cette maladie était une découverte fortuite. Les deuxième et troisième analyses ont continué à montrer des preuves d'un risque accru de leucémie autre que la leucémie lymphatique chronique (LLC) chez les participants au test, par rapport à celui observé chez les témoins, en particulier dans les années suivant directement les tests, mais un petit risque peut avoir persisté plus récemment. Bien que ces résultats antérieurs puissent être des découvertes fortuites, la troisième analyse a conclu que la possibilité que la participation au test ait pu entraîner une légère augmentation du risque de leucémie ne pouvait pas être complètement exclue.

Depuis la troisième analyse de la cohorte NWTPS, les problèmes de santé chez certains participants ont persisté. Au cours de cette période, 19 années supplémentaires d'informations de suivi ont été accumulées, permettant d'étudier, plus en détail et avec une plus grande certitude statistique, l'impact potentiel sur la santé tout au long de la vie de la participation aux tests. Cet article rend compte des résultats d'une quatrième analyse de cette cohorte.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population étudiée

La population est essentiellement la même que celle de la troisième analyse [8, 9]. Les dossiers contemporains détenus par le MOD ont été fouillés pour identifier les participants aux tests parmi les militaires et les employés civils de l'Atomic Weapons Establishment (AWE) et de l'Atomic Energy Research Establishment. Ces hommes avaient visité au moins l'un des sites de test (îles Monte Bello, Emu Field et Maralinga Range en Australie ; îles Malden et Christmas dans l'océan Pacifique) aux moments pertinents ou avaient échantillonné des panaches radioactifs provenant des explosions. L'analyse est basée sur 21 357 participants au test, dont 6305 (29%) étaient dans la Royal Navy, 5794 (27%) étaient dans l'armée, 8443 (40%) étaient dans la Royal Air Force et 815 (4%) étaient des civils [9]. La cohorte a été constituée à partir de recherches approfondies dans les archives du MOD (décrites dans le premier rapport d'analyse [5]), mais aucune liste complète des participants au test n'était disponible. Comme on ne pouvait pas supposer que tous les participants avaient été identifiés, la cohorte a été vérifiée pour s'assurer qu'elle était complète. Des informations ont été recherchées auprès d'autres sources, telles que des organisations d'anciens combattants, et le chevauchement entre les hommes identifiés à partir des sources MOD et non-MOD a été évalué. Sur la base de ces informations, la principale cohorte de participants étudiée dans cette analyse a été estimée à 85% complète, ce qui est inchangé par rapport à la dernière analyse (de plus amples détails sont fournis dans le matériel supplémentaire disponible en ligne sur stacks.iop.org/JRP/42/021507/média).

Un groupe témoin de 22 312 hommes qui n'ont pas participé aux tests a également été identifié à partir des archives du MOD. Ce nombre est légèrement inférieur à celui rapporté dans la troisième analyse car 21 témoins ont été identifiés comme étant effectivement perdus de vue (émigrés ou non retrouvés) avant leur date de début de suivi définie. Pour les participants aux tests qui avaient été militaires, les témoins ont été sélectionnés parmi d'autres militaires qui ont servi dans des zones tropicales ou subtropicales au moment des tests. Pour les participants civils aux tests, les témoins ont été choisis parmi d'autres hommes employés par l'AWE au moment des tests. Les témoins ont été appariés aux participants selon l'âge, le type de service armé, le grade (officiers et autres grades ; large classe socio-économique pour les civils) et la date d'entrée dans l'étude. Les participants au test et les témoins avaient des distributions très similaires par service et grade (voir tableau complémentaire S1), ainsi que par année de naissance, année d'engagement ou d'emploi et année de sortie ou de fin d'emploi [7, 9]. Un grand soin a été pris pour s'assurer que les participants et les témoins étaient inscrits sur la base de critères objectifs et sans référence à leur état de santé. De plus amples détails sur la sélection des groupes de participants et de contrôle peuvent être trouvés dans les premier et troisième rapports d'analyse [3, 5, 9].

2.2. Informations sur l'exposition aux

rayonnements La plupart des informations sur les expositions aux rayonnements des participants aux tests proviennent des dossiers des dosimètres de rayonnement (badges à film) délivrés à certains des participants. La politique générale lors des premiers tests en Australie était de surveiller presque tous les participants pour l'exposition aux rayonnements. Cependant, au moment des tests ultérieurs du Pacifique, cette politique avait été révisée et, s'il était jugé sur la base des tests précédents qu'une exposition mesurable était peu probable, alors la surveillance n'était pas effectuée. Les dossiers de surveillance des doses étaient disponibles pour 23% des participants, dont 64% n'avaient aucune dose enregistrée (voir tableau supplémentaire S2). Seulement 8% de

la cohorte totale de participants avait des doses de rayonnement enregistrées non nulles et la dose moyenne de rayonnement gamma chez ces hommes était de 9,9 mSv. En plus des anciens combattants disposant d'informations sur la dosimétrie, le MOD a également identifié les participants présentant le plus grand potentiel d'exposition en fonction des tâches qu'ils accomplissaient. Ces participants sont classés dans l'ensemble de l'article et dans les tableaux supplémentaires en tant que groupes A, 759 travailleurs identifiés comme les plus susceptibles d'avoir reçu des doses de rayonnement importantes, ou groupe B, 1041 participants identifiés comme les plus susceptibles d'avoir reçu une inhalation ou une ingestion non documentée de radionucléides. De plus amples détails sur la définition de ces groupes sont donnés dans les informations supplémentaires et dans les rapports précédents [3, 9].

2.3. Des travaux

de suivi ont été entrepris pour déterminer le statut vital de tous les participants aux tests et des témoins au 31 décembre 2017 et pour identifier autant que possible ceux qui avaient émigré à cette date. Les méthodes employées étaient similaires à celles adoptées dans les trois analyses précédentes [5, 7, 9] avec des informations collectées à la fois sur la mortalité et les cancers incidents. Au 31 décembre 2017, 9% des participants aux tests et 8% des témoins avaient émigré (1998 et 1902 respectivement), 56% des deux groupes étaient décédés (11 906 participants et 12 549 témoins), 34% des participants (7301) et 35% des témoins (7718) étaient vivants et vivaient au Royaume-Uni, et moins de 1% des deux groupes ont été perdus de vue (152 et 143 respectivement). Les causes de décès ont été codées selon la neuvième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9) jusqu'en 2000 [11] et la dixième révision (CIM-10) [12] par la suite. Pour les cancers incidents, les événements ont été codés selon la CIM-9 jusqu'en 1994 et selon la CIM-10 à partir de 1995.

2.4. Méthode d'analyse

Les méthodes d'analyse étaient très similaires à celles utilisées précédemment [5, 7, 9]. Les participants au test ont été intégrés à l'étude à la date de leur première participation au test. Pour les témoins, la date d'entrée aux études a été calculée différemment selon l'ancienneté et le rang. Les témoins de la Royal Navy ont été sélectionnés à partir des registres des navires et sont entrés dans l'étude le dernier jour de la période du registre à partir de laquelle ils ont été sélectionnés. Les officiers et les aviateurs de la RAF sont entrés dans l'étude six mois et deux mois respectivement après le début du service tropical à l'étranger, car il s'agissait de la durée minimale de service à l'étranger requise dans ces groupes. Les commandes des officiers de l'armée ont été sélectionnées à partir de listes d'officiers de l'armée en affectation tropicale à des dates proches de l'époque des tests. Ces témoins sont entrés dans l'étude un an après le début de leur service outre-mer car cette date était la seule information disponible pour ces agents dont la durée type de service outre-mer était de deux ans. Les soldats témoins ont été sélectionnés à partir de collations de décharge, ce qui signifie qu'ils étaient vivants à la fin de leur responsabilité de réserve, ils sont donc entrés dans l'étude à cette date. Les témoins civils sont entrés dans l'étude à la date de la première participation au test du participant pour lequel ils ont été appariés. Tous les détails sur les méthodes utilisées pour la sélection du groupe de contrôle peuvent être trouvés dans le premier rapport d'analyse [5].

Pour l'analyse de la mortalité, les hommes ont été considérés comme à risque jusqu'à leur date de décès, d'émigration ou le 31 décembre 2017, selon la première éventualité. Pour l'analyse de l'incidence du cancer, les hommes ont été considérés comme étant à risque jusqu'à leur date d'enregistrement du cancer, de décès, d'émigration ou jusqu'au 31 décembre 2016 (en raison d'informations incomplètes sur l'incidence en 2017), selon la première éventualité. Pour le petit nombre d'hommes non retrouvés, le suivi a été tronqué à la date de sortie des services ou de fin d'emploi (pour les civils non retrouvés) dans les analyses de mortalité et d'incidence.

L'analyse comportait deux parties principales. Dans la première, les nombres de décès ou de cancers incidents dans chacun des groupes de participants et de contrôle ont été comparés aux nombres attendus dans ces groupes sur la base des statistiques nationales observées sur la mortalité et l'incidence du cancer. Pour la mortalité, l'analyse a couvert toute la période étudiée (c'est-à-dire depuis les premiers tests en 1952), tandis que pour l'incidence du cancer, cette comparaison a été limitée à 1971 et au-delà car une couverture raisonnable des données nationales sur l'incidence du cancer n'était pas disponible jusqu'à cette date. Les résultats de cette analyse sont présentés sous forme de ratios standardisés de mortalité (SMR) ou de ratios standardisés d'incidence (SIR). Bien que la comparaison des taux de participants à une population de référence nationale puisse être utile pour détecter tout effet important associé aux tests, il existe des difficultés connues à comparer deux populations avec des caractéristiques de base différentes qui peuvent biaiser les résultats [13, 14]. Dans la deuxième partie de l'analyse, les taux de mortalité et d'incidence du cancer ont été comparés directement entre les participants et les témoins et les résultats de cette analyse sont décrits à l'aide de la mesure du risque relatif (RR). Comme le groupe témoin a été spécifiquement sélectionné pour avoir des caractéristiques de base similaires à celles des participants (par exemple, employeur/service, rang/statut socio-économique, période civile de service, domaine de service et âge), la comparaison est moins sujette aux biais. Par conséquent, l'accent a été mis davantage sur les résultats RR pour déterminer tout effet néfaste potentiel associé aux tests que sur les résultats de l'analyse SMR ou SIR.

Pour calculer les SMR et les SIR, les années-personnes ont été subdivisées, selon le cas, par service ou employeur, rang, groupe d'âge de cinq ans et période civile. Les nombres attendus de décès/cas dans chaque groupe ont été calculés en multipliant les années-personnes dans chaque groupe d'âge et d'année civile par le nombre spécifique correspondant.

taux de mortalité/incidence chez les hommes en Angleterre et au Pays de Galles et en additionnant les valeurs résultantes. Les SMR et SIR ont ensuite été calculés comme le rapport entre le nombre observé et le nombre attendu de décès/cas, multiplié par 100.

Les tests des tendances linéaires des SMR en fonction du temps écoulé depuis la première participation au test étaient basés sur la régression de Poisson [15].

Pour dériver les RR afin de comparer à la fois les taux de mortalité et d'incidence du cancer parmi les participants au test directement avec ceux du groupe témoin, les décès/cas et les années-personnes ont été subdivisés par âge (par groupes de cinq ans), période civile (par groupes de cinq ans), Service ou employeur (c'est-à-dire RN, Armée, RAF, AWE) et soit par grade (officiers ou autres grades) pour ceux des Services, soit par classe sociale (classe 1 ou autres classes) pour les employés AWE. Les RR ont ensuite été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance [15] en utilisant la régression de Poisson qui estime le RR ajusté pour chacun des facteurs mentionnés ci-dessus. Pour les estimations des paramètres RR, les tests d'hypothèse et les intervalles de confiance étaient basés sur la statistique du rapport de vraisemblance et l'évaluation directe de la vraisemblance du profil. Comme dans tous les rapports précédents sur cette étude [5, 7, 9], l'intérêt principal était d'évaluer toute augmentation potentielle du risque parmi la participation au test par rapport au groupe témoin apparié. Par conséquent, nous avons à nouveau rapporté des valeurs de p unilatérales et les intervalles de confiance à 90% correspondants pour les estimations des paramètres RR. Ces résultats peuvent être interprétés comme des tests unilatéraux au niveau de signification statistique de 5%. Tous les autres tests statistiques et les valeurs de p associées sont basés sur des tests bilatéraux.

Aux fins de cet article, une grande partie de l'analyse a été limitée à des sous-ensembles sélectionnés de sous-groupes cancéreux, non cancéreux et leucémiques identifiés comme présentant un intérêt préalable dans cette cohorte [5, 7, 9]. Dans le cas des leucémies, les résultats sont présentés pour toutes les leucémies confondues, toutes les leucémies hors leucémies lymphatiques chroniques (non LLC) et pour les quatre principaux sous-types de leucémies : leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), leucémie lymphoïde chronique (LLC), myéloïde aiguë leucémie (LMA), leucémie myéloïde chronique (LMC).

En raison des petits nombres, une analyse supplémentaire sur des sous-ensembles de la cohorte de participants se concentre sur toutes les leucémies combinées et sur la leucémie « non LLC » en raison de preuves antérieures que la LLC n'est pas liée à l'exposition aux rayonnements.

Voir les tableaux supplémentaires S3 à S5 pour les définitions complètes des groupes de maladies à l'étude. Bien que l'analyse principale se concentre sur les groupes de maladies identifiés comme présentant un intérêt préalable, certaines analyses supplémentaires ont également été menées sur un ensemble élargi de groupes de maladies cancéreuses et non cancéreuses. La définition de ces groupes et les résultats de cette analyse sont présentés dans le matériel complémentaire (tableaux S20(a) et (b)).

Tout au long du texte principal, les résultats présentés sont généralement basés sur l'ensemble de la cohorte de participants et groupe de contrôle. Un certain nombre d'analyses de sous-groupes ont également été entreprises, dont certaines sont discutées dans la section « Mortalité et incidence du cancer chez les participants aux tests par type et degré d'exposition » des résultats avec des résultats tabulaires présentés dans le matériel supplémentaire. Celles-ci incluent l'analyse des participants avec des enregistrements individuels de surveillance des rayonnements, qui, en plus d'inclure un examen des résultats SMR/SIR/RR, comprend également des tests de tendance de la dose gamma enregistrée sur la base de la statistique de score [15]. Sont également incluses des analyses de sous-groupes de participants inclus dans les groupes d'exposition spéciale A et B (tous deux définis ci-dessus).

Les résultats des analyses des participants uniquement impliqués dans les opérations majeures et ceux impliqués dans les tests dans le Pacifique et en Australie ont également été donnés séparément.

3. Résultats

3.1. Mortalité toutes causes Le

tableau 1 montre que pour toutes les causes de mortalité, il y avait des preuves solides que les taux chez les participants et les témoins étaient inférieurs à ceux des hommes du même âge en Angleterre et au Pays de Galles (SMR de 90 et 88 respectivement, $p < 0,001$) sur toute la période de suivi. En comparant les participants aux témoins, le RR pour toutes les causes de décès a montré des preuves d'une petite différence de mortalité entre les deux groupes (RR = 1,02, IC à 90% 1,00-1,05, $p = 0,04$). Il y avait des preuves solides que les taux parmi les participants et les témoins étaient inférieurs aux taux nationaux au cours de la période utilisée dans l'analyse précédente (c'est-à-dire jusqu'à la fin de 1998) et cela est resté le cas au cours de la période 1999-2017 avec des taux entre 9 et 13% inférieur aux niveaux nationaux (tableau 2). Alors que le taux de mortalité global parmi les participants pour toutes les causes combinées était cohérent avec le taux correspondant parmi les témoins jusqu'à la fin de 1998 (RR = 1,01, IC à 90% 0,98-1,05), il y avait des preuves d'un taux de mortalité global élevé parmi les participants dans la période de suivi la plus récente (RR = 1,03, IC à 90% 1,00-1,05, $p = 0,04$).

3.2. Mortalité par cancer à l'exclusion de la leucémie Sur

l'ensemble de la période de suivi, un peu moins de décès ont été observés pour tous les cancers combinés que prévu sur la base des taux nationaux (les SMR étaient de 97 pour les participants au test et de 94 pour les témoins). Pour tous les cancers combinés, le RR a augmenté dans la même mesure (3%) que pour toutes les causes de décès, mais la différence n'a pas atteint la signification statistique (RR = 1,03, IC à 90% 1,00-1,07, $p = 0,07$), peut-être en raison au plus petit nombre de décès par cancer (4038 décès par cancer contre 11 906 décès au total). La mortalité parmi les participants aux tests ou les témoins était inférieure aux taux nationaux pour plusieurs types de cancer : estomac, parmi les participants ; tous les cancers, cancers de l'estomac, du poumon, de la prostate et de la vessie parmi les témoins. Les seuls cancers qui ont montré des signes d'excès

Tableau 1. Nombre observé de décès et de SMR parmi les participants au test et les témoins, avec les RR de mortalité parmi les participants au test par rapport aux témoins, pour certaines causes de décès sur l'ensemble de la période de suivi.

Cause de décès	Intervenants		Contrôles		Taux de mortalité en participants aux tests par rapport aux contrôles	p-val		
	Obs	SMR p-val	Obs	SMR p-val	RR (IC à 90%)			
Toutes causes	11 906	90 ^{***}	<.001	12 549	88 ^{***}	< 0,001 1,02 \bar{y} (1,00, 1,05)	<	0,035
Tous les néoplasmes	4118	97 [†]	0,048	4303	94 ^{***}	0,001 1,03 (0,99, 1,07)	<	0,081
Tous les cancers	4038	97	0,076	4213	94 ^{***}	1,03 (1,00, 1,07)	0,465 0,88	0,075
bénigne et non précisée	63	80	0,072	78	91	(0,66, 1,16)	0,003 0,86 (0,66,	0,782
Cavité buccale et pharynx	74	116	0,224	94	138 ^{††}	1,11) 0,004 0,8 1 (0,2, 1,92)		0,839
Bouche et pharynx	56	133 [†]	0,046	66	147 ^{††}	.001 1,20 \bar{y} (1,00, 1,43)	0,967	0,686
Estomac	182	82 ^{††}	0,005	165	68 ^{***}	0,96 (0,77, 1,21)	0,966 1,03	0,049
Foie et vésicule biliaire	103	97	0,775	114	100	(0,81, 1,30)	0,041 1,07 \bar{y} (1,00,	0,606
Le foie	95	104	0,764	99	101	1,14) 0,008 1,06 (0,99, 1,13)		0,430
Système respiratoire	1285	100	0,999	1305	94 [†]	0,274 1,19 (0,93, 1,51)	0,094	0,049
Poumon	1138	97	0,373	1163	93 ^{††}	1,04 (0,77, 1,40)	0,336 1,59	0,089
Cancer de la plèvre	96	129 [†]	0,020	90	113	(0,85, 2,97)	0,012 1,16 \bar{y} (1,03,	0,121
Mélanome 60		127	0,086	63	125	1,30) 0,009 1,17 (0,96, 1,41)		0,410
Cancer de la peau autre que le mélanome	17	113	0,687	12	73	0,012 0,80 (0,65, 0,99)	0,811	0,110
Prostate	444	102	0,624	418	89 [†]	0,99 (0,80, 1,22)	0,558 1,43)	0,017
Vessie	154	93	0,397	145	81 ^{††}	0,035 1,26 (0,98, 1,62)	0,623	0,093
Rein et uretère	107	99	0,976	144	125 [†]	1,73 (0,68, 4,43)	0,274 0,78	0,960
Cerveau et SNC	116	102	0,847	123	102	(0,47, 1,29)	0,528 1,13 (0,84,	0,546
Le myélome multiple	61	85	0,237	71	93	1,52) 0,249		0,661
Leucémie	114	93	0,446	104	79 [†]			0,162
Leucémie hors LLC	96	102	0,860	79	79 [†]			0,065
Lymphatique aiguë (LAL)	9	136	0,444	5	72			0,168
Lymphatique chronique (LLC)	18	62 [†]	0,036	25	79			0,794
Myéloïde aiguë (LAM)	65	105	0,713	60	91			
Myéloïde chronique (LMC)	18	113	0,661	5	29 ^{††}	0,001 3,77 \bar{y} (1,64, 8,68)	0,004	
Tous les non-cancers	7646	85 ^{***}	<.001	8059	83 ^{***}	<0,001 1,02 (1,00, 1,05)	0,070	
Maladies circulatoires	4394	85 ^{***}	<.001	4605	83 ^{***}	<.001 1,03 (1,00, 1,07)	<.001	0,078
La cardiopathie ischémique	2727	83 ^{***}	<.001	2967	84 ^{***}	0,99 (0,95, 1,03)	<.001 1,12 \bar{y}	0,652
Maladies cérébrovasculaires	816	91 ^{††}	0,004	792	80 ^{***}	(1,03, 1,21)	<.001 1,01 (0,94,	0,013
Maladies respiratoires	1227	78 ^{***}	<.001	1325	77 ^{***}	1,07) <.001 1,03 (0,93, 1,13)		0,443
MPOCa	579	81 ^{***}	<.001	606	78 ^{***}	<.001 0,89 (0,74, 1,07)	0,241	0,325
Cirrhose	145	128 ^{††}	0,005	177	148 ^{***}	1,07 (0,97, 1,19)	0,115 1,05	0,853
Accidents et violences	566	111 [†]	0,013	549	105	(0,93, 1,18)	0,189 1,17 (0,94,	0,126
Les accidents	394	113 [†]	0,016	386	109	1,44)		0,269
Automutilation intentionnelle	127	130 ^{††}	0,005	116	114			0,116

SMR : standardisé par rapport aux taux de mortalité pour l'Angleterre et le Pays de Galles pour la période 1952-2017 en tenant compte de l'année civile et de l'âge ; RR_y: en plus ajusté en fonction du service ou de l'employeur et du rang ou de la classe sociale, \bar{y} $p < .05$; † $p < 0,01$; †† $p < 0,001$, SMR test bilatéral, RR : test unilatéral

0,05 \bar{y} ; que RR est supérieur à 1.
a Inclut la bronchite et l'emphysème et les décès par maladie pulmonaire obstructive chronique.

par rapport aux taux nationaux chez les participants étaient le cancer de la bouche et du pharynx et le cancer de la plèvre (SMR de 133 et 129 respectivement); tandis que pour les témoins, les cancers de la bouche et du pharynx (SMR = 147) et le cancer du rein et de l'uretère (SMR = 125) a montré un excès. Un RR élevé pour les participants, basé sur les tests de signification au seuil de 5%, ne survenait que pour les cancers de l'estomac (RR = 1,20, IC à 90% 1,00–1,43, $p = 0,049$), prostate (RR = 1,16, IC à 90% 1,03–1,30, $p = 0,017$) et système respiratoire (RR = 1,07, IC à 90% 1,00–1,14, $p = 0,049$). Les cancers du rein et de l'uretère étaient le seul site de cancer à montrer des signes de taux réduits chez les participants par rapport aux témoins (RR = 0,80, IC à 90 % 0,65–0,99, $p = 0,96$).

Pour le regroupement de tous les cancers, il y avait des preuves solides que les taux de mortalité chez les deux participants et témoins étaient inférieurs aux taux nationaux jusqu'à la fin de 1998 (tableau 2). Cependant, au cours des 19 années suivantes, les SMR des participants étaient légèrement plus élevés qu'auparavant et les identiques aux niveaux nationaux (RMS = 100). Le SMR du groupe témoin a également augmenté au cours de cette période, mais il est resté juste en dessous du taux national (RMS = 96, $p = 0,03$). Cette tendance s'est reflétée dans les estimations du RR pour tous les cancers confondus. Le taux de mortalité parmi les participants était cohérent avec le taux correspondant parmi les témoins jusqu'à la fin de 1998 (RR = 1,01, IC à 90% 0,96–1,08) mais il y avait peu de preuves d'une augmentation

Year	Obs	SMR	CI	Obs	SMR	CI	Obs	SMR	CI
1997	21	97	0.199	25	92	0.180	95	102	0.199
1998	106	81	0.888	131	76	0.151	290	302	0.888
1999	133	83	0.229	88	88	0.443	416	435	0.229
2000	84	83	0.750	120	83	0.731	93	75	0.750
2001	436	137	0.208	89	89	0.482	170	160	0.208
2002	975	82	0.415	93	83	0.508	328	320	0.415
2003	464	79	0.025	87	87	0.365	228	211	0.025
2004	1373	87	0.250	2016	82	0.677	1594	1452	0.250
2005	2399	84	0.064	2316	81	0.321	2216	2076	0.064
2006	4659	83	0.126	3390	82	0.172	3390	3219	0.126

taux total de mortalité par cancer chez les participants au cours de la période de suivi la plus récente (RR = 1,04, IC à 90 % 1,00–1,09, $p = 0,06$).

Lors de l'examen des résultats de mortalité par types de cancer spécifiques, l'augmentation observée de l'estimation du RR pour tous les cancers au cours de la période récente peut être considérée comme étant due à l'augmentation des taux de cancer du poumon (RR = 1,14, IC à 90% 1,04–1,25, $p = 0,008$), cancer de l'estomac (RR = 1,33, IC à 90 % 1,03–1,73, $p = 0,03$) et cancer de la prostate (RR = 1,14, IC à 90 % 1,00–1,30, $p = 0,046$). Pour le cancer de la prostate et de l'estomac, les taux élevés sont cohérents avec les RR estimés au cours de la période précédente et rien ne prouve que les taux de mortalité des participants soient supérieurs à ceux observés à l'échelle nationale au cours de la période plus récente. Cependant, pour le cancer du poumon, bien qu'il n'y ait aucune preuve de taux élevés au cours de la période précédente (RR = 0,95), c'est le seul site de cancer à montrer de bonnes preuves de taux élevés par rapport à la population nationale au cours de la période plus récente (SMR = 110, $p = 0,02$).

3.3. Incidence du cancer à l'exclusion de la

leucémie Pour tous les cancers combinés, les taux d'incidence dans les groupes participant et témoin étaient cohérents avec ceux des hommes du même âge dans la population nationale (SIR de 101 dans les deux cas, tableau 3). En comparant les participants aux témoins, il n'y avait presque aucune différence dans les taux d'incidence entre les groupes (RR = 1,01, IC à 90 % 0,98–1,04). La différence de 1 % observée est quelque peu inférieure à la différence de 3 % observée pour la mortalité par cancer. Cependant, certaines différences ne sont pas inattendues puisque le nombre de cancers incidents est supérieur de plus de 50 % au nombre de décès par cancer (6 683 contre 4 038).

Parmi les types de cancer spécifiques pris en compte, les taux d'incidence étaient significativement inférieurs aux taux nationaux uniquement pour le cancer de l'estomac (parmi les participants et les témoins) et les tumeurs bénignes et non précisées (témoins uniquement). Les seuls sièges de cancer montrant des signes d'excès par rapport aux taux nationaux chez les participants aux tests étaient les cancers de la cavité buccale et du pharynx, de la bouche et du pharynx, le mélanome, le cancer de la peau non mélanome, le cancer de la plèvre et les cancers bénins du cerveau et du système nerveux central (cancers du SNC). Pour tous ces types de cancer, à l'exception des cancers bénins du cerveau et du SNC, des taux élevés similaires ont également été observés pour le groupe témoin.

La preuve d'un RR élevé pour les participants n'est apparue que pour le cancer de l'estomac (RR = 1,16, IC à 90% 1,00–1,35, $p = 0,05$), pour le cancer de la vessie (RR = 1,14, IC à 90 % 1,01–1,27, $p = 0,03$) et pour les tumeurs bénignes et non précisées (RR = 1,10, IC à 90 % 1,01–1,21, $p = 0,04$). Pour le cancer de l'estomac et de la vessie, le RR estimé était similaire à celui observé pour la mortalité, bien que dans chaque cas, le nombre de cas incidents était bien supérieur au nombre de décès.

Contrairement à l'analyse de la mortalité, aucun excès n'a été observé pour l'incidence du cancer de la prostate chez les participants par rapport aux témoins (RR = 1,01, IC à 90% 0,95 à 1,07) bien que le pouvoir de détecter une différence ait été beaucoup plus élevé dans l'analyse de l'incidence (1 418 cas) et 444 décès chez les participants). Le seul site de cancer où il y avait des preuves d'un RR réduit, pour les participants par rapport aux témoins, était le cancer du rein et de l'uretère (RR = 0,83, IC à 90% 0,71–0,96, $p = 0,98$) qui était principalement dû à une augmentation taux chez les témoins (SIR = 126, $p < 0,001$) plutôt que des taux réduits chez les participants (SIR = 104).

Pour le groupement de tous les cancers, les taux d'incidence chez les participants et les témoins étaient cohérents avec des taux nationaux jusqu'à la fin de 1998 (SIR de 99 et 98 respectivement, tableau 4) et cela est resté le cas au cours de la dernière période de suivi 1999–2016 (SIR de 103 et 102 respectivement). Cette tendance s'est reflétée dans les estimations du RR, le taux d'incidence chez les participants pour tous les cancers combinés étant cohérent avec le taux correspondant chez les témoins jusqu'à la fin de 1998 (RR = 1,01, IC à 90% de 0,97 à 1,06) et pendant la période plus récente de suivi (RR = 1,01, IC à 90 % 0,98–1,05).

Les résultats pour l'incidence de types de cancer spécifiques montrent qu'il y avait des preuves d'un taux plus élevé chez les participants par rapport aux témoins au cours de la dernière période de suivi pour le cancer du poumon (RR = 1,09, IC à 90% 1,00–1,19, $p = 0,045$); cela reflète celui de la mortalité (RR = 1,14, $p = 0,008$). Cependant, il n'y a aucune preuve d'une différence de taux entre les groupes au cours de la période précédente (RR = 0,97). De plus, le cancer du poumon est l'un des rares sites à montrer des preuves d'un taux élevé chez les participants, par rapport à la population nationale, au cours de la période la plus récente (SIR = 111, $p = 0,004$), alors que le taux chez les témoins est proche au tarif national.

Pour les sites de cancer qui ont montré des taux d'incidence de cancer accrus parmi les participants, sur l'ensemble de période de suivi par rapport aux taux nationaux (c.-à-d. cancer de la cavité buccale et du pharynx, de la bouche et du pharynx, mélanome, cancer de la peau autre que le mélanome, cancer de la plèvre et cancers bénins du cerveau et du SNC), il n'y avait pas de différences marquées dans les estimations entre et les périodes ultérieures, sauf que les preuves de cancers pleuraux surélevés dans la période ultérieure étaient plus limitées ($p = 0,09$, tableau 4)). De même, pour les cancers de la vessie et de l'estomac où un RR accru a été observé pour les participants sur l'ensemble de la période de suivi, il n'y avait aucune preuve que ce risque accru différait entre les périodes tardives (RR de 1,13 et 1,22) et antérieures (RR de 1,15 et 1,10). Le taux élevé de tumeurs bénignes et non précisées parmi les participants par rapport aux témoins observés sur l'ensemble de la période de suivi était principalement dû à des augmentations au cours de la période précédente

Tableau 3. Nombre observé de cancers et de SIR parmi les participants au test et les témoins, avec les RR d'incidence du cancer parmi les participants au test participants par rapport aux témoins, pour certains types de cancer et de leucémie sur l'ensemble de la période de suivi.

Types de cancer ^{un}	Intervenants		Contrôles		Taux d'incidence en participants aux tests par rapport aux contrôles			
	Obs	SIR	p-val	Obs	MONSIEUR	p-val RR (IC à 90%)	p-val	
Tous les néoplasmes	9597	105 ^{***}	<.001	10 210 104	^{***}	<.001 1.01 (0.99, 1.03)	0.652 0,271	
Tous les cancers	6683	101	0,273	7087	101	1.01 (0.98, 1.04)	0.003 1.10 ^ȳ	0,257
bénigne et non précisée	669	98	0,560	653	89 ^{**}	(1.01, 1.21) <.001	0.90 (0.76, 0.828)	0,039
Cavité buccale et pharynx	165	119 ^ȳ	0,034	198	134 ^{***}	1.08 <.001	0.93 (0.75, 1.16)	0,828
Bouche et pharynx	105	127 ^ȳ	0,021	123	140 ^{***}	<.001	1.16 ȳ 1,35) 0,846 1,06	0,704
Estomac	255	88 ^ȳ	0,038	235	75 ^{***}	(0,89, 1,26)	0,996 1,09 (0,91, 1,32)	0,295
Foie et vésicule biliaire	178	103	0,727	182	98	1,32) 0,729 1,04 (0,98, 1,10)	0,295	
Le foie	154	108	0,363	153	100	1,04 (0,98, 1,11)	0,071 <.001	0,216
Système respiratoire	1506	103	0,326	1556	99	0,97 (0,79, 1,20)	0,003 1,05	0,144
Poumon	1255	99	0,748	1290	95	0,98 (0,93, 1,03)	0,001	0,148
Cancer de la plèvre	120	130 ^{**}	0,007	137	139 ^{***}	(0,95, 1,07)	0,066 1,14 ^ȳ (1,01, 1,27)	0,586
Mélanome 192 128		^{**}	0,001	199	125 ^{**}	< 0,001	0,83 (0,71, 0,96)	0,305
Cancer de la peau autre que le mélanome	2245	121 ^{**}	<.001	2470	124 ^{***}	0,482 1,05 (0,87, 1,27)	0,337	0,788
Prostate	1418	101	0,697	1512	101			0,428
Vessie	428	102	0,628	409	91			0,033
Rein et uretère	212	104	0,550	273	126 ^{***}			0,982
Cerveau et SNC	146	112	0,194	147	106			
Cerveau bénin et SNC	43	208 ^{***}	<.001	23	105	0,872 1,97 ^{ȳȳ} (1,29, 3,02)	0,004	
Le myélome multiple	102	96	0,702	112	98	0,895 0,98 (0,78, 1,23)	0,554	
Leucémie	191	112	0,128	169	93	0,344 1,19 (1,00, 1,42)	0,086	0,051
Leucémie hors LLC		116	0,126	89	83	1,38 ^ȳ (1,10, 1,75)	0,707 1,23	0,011
Lymphatique aiguë (LAL)	9	144	0,362	8	120	(0,55, 2,75)	0,626 0,98 (0,75, 1,27)	0,557
Lymphatique chronique (LLC)	75	106	0,617	80	106	0,146		
Myéloïde aiguë (LAM)	59	103	0,839	51	84			
Myéloïde chronique (LMC)	32	151 ^ȳ	0,034	14	62	0,072 2,43 ^{ȳȳ} (1,43, 4,13)	0,003	

a Les événements liés aux cancers de la peau non mélaniques (NMSC) ne sont comptabilisés que comme des événements dans les groupes de tous les néoplasmes et NMSC. SIR : normalisé par rapport aux taux d'incidence pour l'Angleterre et le Pays de Galles pour 1971-2006 et l'Angleterre pour 2007-2016, en tenant compte de l'année civile et de l'âge; RRȳ: ajusté en plus pour le service ou l'employeur et le rang ou la classe sociale, ȳ $p < 0,05$; test unilatéral ^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,001$, test SIR bilatéral, RRȳ: que RR est supérieur à 1.

(RR = 1,35, IC à 90 % 1,09–1,67), avec peu de preuves de taux plus élevés après 1998 (RR = 1,05). Lors de l'examen sous-types de tumeurs bénignes et non précisées, l'augmentation du taux chez les participants était en partie due à des tumeurs bénignes tumeurs du cerveau et du système nerveux central (SNC), où les taux d'incidence étaient plus élevés que les deux niveaux nationaux (SIR = 208, $p < 0,001$, basé sur 43 cas) et ceux observés parmi le groupe témoin (SIR = 105 pour les témoins basés sur 23 cas, RR = 1,97, IC à 90% 1,29–3,02, $p = 0,004$).

3.4. Mortalité par leucémie

Pour toutes les leucémies, le taux de mortalité parmi les participants était conforme aux niveaux nationaux (SMR = 93, $p = 0,45$) (tableau 1), tandis que le groupe témoin présentait des taux inférieurs à ceux des hommes de la mêmes âges en Angleterre et au Pays de Galles (SMR = 79, $p = 0,02$). En comparant les participants aux contrôles, le RR pour tous leucémie était de 1,14 (IC à 90% 0,91-1,43, $p = 0,16$), ce qui ne fournit que de faibles preuves d'une différence entre les groupes. Pour la leucémie excluant les lymphatiques chroniques (non LLC), le taux de mortalité des participants était de cohérent avec le niveau national (SMR = 102), tandis que le taux des témoins restait inférieur à celui observé à l'échelle nationale (RMS = 79, $p = 0,04$). L'excès de RR pour les non-CLL était légèrement plus élevé que pour l'ensemble des leucémies (26% contre 14%), ce qui suggère des taux élevés chez les participants par rapport aux témoins à la limite niveau de signification (RR = 1,26, IC à 90 % 0,98–1,61, $p = 0,06$).

Il n'y avait aucune preuve de risques accrus par rapport aux taux nationaux parmi les participants ou les témoins pour tout des sous-types de leucémie (tableau 1). Pour le groupe de participants uniquement, la mortalité liée à la LLC a montré des signes de faible par rapport aux chiffres nationaux, tandis que pour le groupe témoin uniquement, les taux de LMC ont montré des signes d'un faible taux par rapport à la population nationale. Il y avait des preuves solides que le RR de mortalité parmi les participants par rapport aux témoins a été augmenté pour la LMC (RR = 3,77, IC à 90% 1,64–8,68, $p = 0,004$), mais le taux de LMC parmi les participants était conforme aux niveaux nationaux (SMR = 113, $p > 0,5$), tant des preuves de l'augmentation du RR peuvent être attribuées au très faible taux de LMC observé parmi les témoins (RMS = 29, $p = 0,001$).

Le taux de mortalité par leucémie parmi les participants était conforme aux niveaux nationaux à la fois pour la période allant jusqu'en 1998 (SMR = 100, tableau 2) et pour la période 1999-2017 (SMR = 89), tandis que dans le groupe témoin, les taux étaient inférieurs à niveaux nationaux jusqu'à la fin de 1998 (RMS = 68, $p = 0,02$), mais a légèrement augmenté pour devenir cohérent avec les taux nationaux pendant la période 1999-2017 (RMS = 86, $p = 0,22$). Il y avait des preuves significatives à la limite que le taux de mortalité par leucémie parmi les participants était plus élevé que dans le groupe témoin jusqu'en 1998 (RR = 1,44, $p = 0,06$), mais aucune preuve que ce risque accru persistait dans la période plus récente de suivi (RR = 1,01, IC à 90 % 0,76–1,34). Pour les non-CLL, le schéma des résultats était très similaire à celui observé pour toutes les leucémies avec des taux conformes aux niveaux nationaux à l'exception des témoins dans la période de suivi antérieure, où le taux de non-CLL était inférieur à celui observé à l'échelle nationale (SMR = 58, $p = 0,006$). Pour la période allant jusqu'en 1998, il y avait des preuves plus solides que le risque de non-LLC chez les participants était plus élevé que chez les témoins (RR = 1,82, IC à 90% 1,18-2,82, $p = 0,01$), mais il y avait peu de preuves que cette augmentation s'est étendue à la période de suivi la plus récente (RR = 1,04, IC à 90 % 0,76–1,42, $p = 0,43$).

Lors de l'examen des résultats par sous-types de leucémie spécifiques et période calendaire, il n'y avait aucune preuve des taux de mortalité étant différents (au-dessus ou au-dessous) des niveaux nationaux dans les périodes de suivi antérieures ou ultérieures. La seule exception à cela était le faible niveau de LMC observé dans le groupe témoin au cours de la période de suivi antérieure (SMR = 12, $p = 0,004$). Le risque accru de non-LLC constaté chez les participants, par rapport aux témoins, au cours de la période de suivi antérieure était motivé par les résultats pour la LAM (RR = 1,78, IC à 90% 1,03–3,07, $p = 0,04$) et la LMC (RR = 8,52, IC à 90 % 1,48–49,07, $p = 0,02$). Pour la LAM, il n'y avait aucune preuve que l'augmentation du taux se soit poursuivie dans la période la plus récente (RR = 0,92), cependant, pour la LMC, il reste des preuves que l'augmentation du risque peut avoir persisté avec un suivi prolongé (RR = 2,60, 90 % IC 0,98–6,90, $p = 0,05$).

3.5. Incidence de la leucémie

Pour toutes les leucémies, le taux d'incidence chez les participants et les témoins était cohérent avec les taux nationaux (SIR de 112 et 93 respectivement, tableau 3). Le RR pour toutes les leucémies était de 1,19 (IC à 90% 1,00–1,42, $p = 0,05$). Pour la leucémie non LLC, le taux d'incidence des participants a été élevé mais cohérent avec le taux national (SIR = 116, $p = 0,13$), tandis que le taux des témoins était un peu inférieur au taux attendu (SIR = 83, $p = 0,09$).

Par conséquent, le RR pour la leucémie non LLC était plus élevé que pour toutes les leucémies et la preuve d'une différence entre les groupes était plus forte (RR = 1,38, IC à 90 % 1,10–1,75, $p = 0,01$).

Contrairement à la mortalité, il n'y avait aucune preuve que les taux d'incidence étaient inférieurs à ceux attendus sur la base des taux nationaux pour l'un des sous-types de leucémie pour les participants au test ou les témoins. Le seul sous-type de leucémie à montrer des preuves d'un excès par rapport aux taux nationaux était la LMC parmi les participants (SIR = 151, $p = 0,03$, 32 cas). Les preuves de RR élevés pour la plupart des sous-types de leucémie étaient limitées, mais il y avait des preuves solides d'un RR élevé pour la LMC (RR = 2,43, IC à 90 % 1,43–4,13, $p = 0,003$). Cela concorde avec les résultats de l'analyse de la mortalité, bien que le nombre de cas de LMC parmi les participants ait été plus élevé dans l'analyse de l'incidence (32 cas contre 18 décès).

Le tableau 4 montre que pour toutes les leucémies, le taux d'incidence parmi les participants était plus élevé que, bien que statistiquement cohérent avec, le taux national à la fois dans la période allant jusqu'en 1998 (SMR = 127, $p = 0,06$) et pendant la période 1999-2016 (SIR = 104, $p > 0,5$). Dans le groupe témoin, le taux était inférieur, bien que cohérent avec, les taux nationaux à la fois dans la période allant jusqu'à la fin de 1998 (SIR = 82, $p = 0,16$) et pendant la période 1999-2016 (SIR = 99, $p > 0,5$). Comme cela a été observé pour la mortalité, il y avait des preuves que le taux d'incidence de toutes les leucémies parmi les participants était plus élevé que celui du groupe témoin jusqu'en 1998 (RR = 1,54, IC à 90% 1,14-2,08, $p = 0,01$). Cependant, il y avait très peu de preuves que ce risque accru avait persisté au cours de la période de suivi la plus récente (RR = 1,04, IC à 90 % 0,84–1,29, $p = 0,39$). Pour les non-CLL, le modèle de résultats était très similaire avec des taux pour les participants et les témoins conformes aux niveaux nationaux dans les périodes antérieure et ultérieure. Il y avait des preuves d'une augmentation des taux de non-CLL chez les participants par rapport aux témoins (RR = 1,49, IC à 90% 1,01–2,18, $p = 0,04$) au cours de la période de suivi antérieure, ce qui, contrairement à l'analyse de la mortalité, a persisté dans la période de suivi la plus récente (RR = 1,32, IC à 90 % 0,99–1,78, $p = 0,06$).

Parmi les sous-types de leucémie, il n'y avait aucune preuve que les taux d'incidence différaient (au-dessus ou au-dessous) des niveaux nationaux dans les périodes de suivi antérieures ou ultérieures, à l'exception d'un niveau élevé de LMC observé chez les participants au cours de la période ultérieure (SIR = 167, $p = 0,04$). Le risque accru de leucémie et de non-LLC observé chez les participants (par rapport aux témoins) au cours de la période précédente était motivé par les résultats pour la LMA (RR = 2,06, IC à 90% 1,17-3,61, $p = 0,02$), la LMC (RR = 1,96, IC à 90 % 0,84–4,55, $p = 0,10$) et LLC (RR = 1,63, IC à 90 % 1,00–2,66, $p = 0,05$), où un RR élevé a été observé pour la période allant jusqu'en 1998. Pour la LAM et LLC, il n'y avait aucune preuve que l'augmentation des taux se soit poursuivie au cours de la période la plus récente (RR de 0,94 et 0,78 respectivement), cependant, pour la LMC, la preuve d'un risque accru s'est renforcée avec un suivi prolongé (RR = 2,78, IC à 90% 1,40–5,52, $p = 0,01$).

3.6. Mortalité non cancéreuse

Pour tous les non-cancers (tableau 1), il y avait des preuves solides que les taux de mortalité chez les participants et les témoins étaient inférieurs aux attentes (SMR de 85 et 83 respectivement, $p < 0,001$). La mortalité parmi les participants et les témoins était inférieure aux taux nationaux pour la plupart des maladies spécifiques considérées. Les seules causes de décès qui montraient des preuves d'un excès par rapport aux taux nationaux chez les participants étaient la cirrhose (SMR = 128, $p = 0,005$) et les accidents et violences (SMR = 111, $p = 0,01$). Bien que les taux de cirrhose soient élevés, il convient de noter qu'un excès encore plus important, par rapport aux taux nationaux, a été observé pour la cirrhose dans le groupe témoin (SMR = 148, $p < 0,001$). L'augmentation du taux d'accidents et de violence est due à l'augmentation des taux de décès associés aux sous-groupes d'accidents (SMR = 113, $p = 0,02$) et aux actes d'automutilation intentionnels (SMR = 130, $p = 0,005$). Bien que des taux élevés de décès associés à des accidents (SMR = 109, $p = 0,12$) et à des actes d'automutilation intentionnels (SMR = 114, $p = 0,19$) aient également été observés dans le groupe témoin, ils étaient statistiquement compatibles avec les niveaux nationaux. La seule maladie qui a montré des preuves d'augmentation du RR pour les participants était la maladie cérébrovasculaire (RR = 1,12, IC à 90% 1,03-1,21, $p = 0,01$). Pour la cirrhose (RR = 0,89, IC à 90% 0,74-1,07, $p = 0,15$) et les accidents et la violence (RR = 1,07, IC à 90% 0,97-1,19, $p = 0,13$), il y avait peu de preuves que les taux de mortalité chez les participants étaient différents à cela dans les contrôles.

Pour toutes les causes de décès non cancéreuses combinées, les taux de mortalité chez les participants et les témoins étaient inférieurs aux taux nationaux jusqu'à la fin de 1998 et cela est resté le cas au cours de la période 1999-2017 avec des taux entre 14 et 18 % inférieurs aux niveaux nationaux (tableau 2). Le taux de mortalité global chez les participants pour tous les non-cancers combinés était cohérent avec le taux correspondant chez les témoins jusqu'à la fin de 1998 (RR = 1,02, IC à 90% 0,98-1,07, $p = 0,17$) et cela est resté inchangé dans la plus récente période de suivi (RR = 1,02, IC à 90 % 0,99-1,06, $p = 0,13$). L'augmentation observée des maladies cérébrovasculaires, pour les participants par rapport aux témoins, observée sur l'ensemble de la période, a été entraînée par des taux accrus pour la période ultérieure (RR = 1,18, IC à 90% 1,06-1,31, $p = 0,005$), avec peu de preuves de taux élevés au cours de la période antérieure (RR = 1,03, IC à 90% 0,90-1,17, $p = 0,36$). Cependant, rien ne prouve que le taux de mortalité des participants était supérieur à celui observé à l'échelle nationale au cours de la période antérieure ou ultérieure (SMR de 87 et 93 respectivement).

3.7. Mortalité et incidence du cancer chez les participants aux tests par type et degré d'exposition (voir les documents supplémentaires pour les résultats pertinents pour cette section)

Parmi les 23% de participants aux tests connus pour avoir été surveillés pour leur exposition aux rayonnements, les taux d'incidence du cancer étaient similaires aux taux nationaux, qu'une dose gamma non nulle ait été enregistrée ou non (tableau complémentaire S6). Il n'y avait également aucune preuve que les participants avec une dose enregistrée positive avaient augmenté les taux d'incidence par rapport aux participants avec une dose enregistrée nulle pour le groupe de tous les cancers (RR = 1,04, $p = 0,26$). Le seul site de cancer où des preuves d'un taux d'incidence élevé ont été notés pour les participants avec une dose gamma positive enregistrée était pour les cancers de la peau autres que le mélanome (NMSC, RR = 1,26, $p = 0,01$). Pour le NMSC, le taux parmi ceux avec une dose non nulle a été élevé au-dessus du niveau national (SIR = 133), ce qui n'est pas différent du taux trouvé pour l'ensemble des participants (SIR = 121) ou dans le groupe témoin (SIR = 124). Le RR élevé de 1,26 est une conséquence du taux plus faible observé chez les participants avec une dose enregistrée nulle bien que leurs taux soient toujours élevés (SIR = 111). Pour le myélome multiple, il y avait peu de preuves que les participants avec une dose positive avaient un taux d'incidence plus élevé que ceux avec une dose nulle enregistrée (RR = 1,68, IC à 90 % 0,78-3,61, $p = 0,13$). Les taux de myélome dans ces deux groupes étaient basés sur un petit nombre de cas et il n'y avait aucune preuve que les taux étaient différents de ceux observés à l'échelle nationale. Pour la leucémie, il n'y avait aucune preuve que les participants avec une dose enregistrée positive avaient augmenté les taux d'incidence par rapport aux participants avec une dose enregistrée nulle pour toutes les leucémies (RR = 0,70, $p = 0,84$) ou non-CLL (RR = 0,41, $p = 0,95$). Pour les non-CLL, il y avait des preuves ($p = 0,046$) que l'incidence était plus élevée chez les participants surveillés avec une dose enregistrée nulle (SIR = 121) que chez ceux avec une dose gamma positive (SIR = 58). Comme pour l'analyse du myélome, les taux de leucémie dans ces deux groupes étaient basés sur un petit nombre de cas. Le fait que seulement 23% des participants aient été surveillés pour les rayonnements, dont 64% n'avaient aucune dose enregistrée, limite la puissance de ces comparaisons.

Parmi les participants qui ont été surveillés pour l'exposition aux rayonnements, il n'y avait aucune preuve d'augmentation des risques avec la dose (tableau supplémentaire S7) en dehors du NMSC. Pour le NMSC, la preuve d'une augmentation était forte ($p = 0,005$), avec un taux pour les participants recevant plus de 50 mSv, plus du double de celui prédit s'il n'y avait pas d'association avec la dose (14 cas contre 6,9 attendus). Il y avait de faibles preuves d'une tendance à la hausse de l'incidence du myélome multiple avec l'augmentation de la dose ($p = 0,071$), mais cette constatation était basée sur seulement 11 cas de myélome multiple avec une dose positive, dont seulement trois avaient une dose enregistrée supérieure à 10 mSv. Il n'y avait aucune preuve d'une tendance du risque avec la dose de leucémie. La direction de l'estimation ponctuelle de la tendance est négative et il n'y a qu'un seul non-CLL enregistré parmi les participants avec une dose enregistrée supérieure à 10 mSv.

Parmi les participants qui étaient présents à une opération majeure, le taux d'incidence pour tous les cancers combinés était cohérent avec le taux national et cela était également vrai pour tous les sous-types de cancer à l'exception du NMSC, du mélanome et des cancers pleuraux qui étaient tous plus élevés par rapport au taux national. Une tendance également observée dans la cohorte complète des participants au test (tableau supplémentaire S8). L'analyse RR (tableau supplémentaire S9) suggère que les taux d'incidence du cancer non leucémique, chez les participants ayant assisté à une opération majeure, étaient généralement cohérents avec ceux du groupe témoin, seul le cancer de l'estomac étant plus élevé chez les participants à l'opération majeure par rapport au groupe témoin. Lors de l'examen de l'expérience des participants qui étaient présents à une opération majeure dans le Pacifique et en Australie séparément (tableau supplémentaire S10), le modèle de résultats était inchangé avec peu de preuves d'une différence basée sur le lieu du test.

Des résultats généralement similaires sont survenus chez les hommes identifiés par le MOD comme étant plus susceptibles d'être exposés aux rayonnements (identifiés dans les tableaux S8 et S9 comme groupe A), et pour les participants employés par l'AWE ou qui ont été directement impliqués dans les essais mineurs à Maralinga (mentionnés dans tableaux S8 et S9 en tant que groupe B, le groupe le plus susceptible d'avoir été exposé à des radionucléides internes), même si le nombre de cancers incidents dans ces groupes était beaucoup plus faible. Cependant, tant pour le cancer de la prostate que pour les tumeurs cérébrales et du système nerveux central, les taux d'incidence étaient supérieurs aux taux nationaux dans les deux groupes A (SIR cérébral = 199, $p = 0,08$; SIR de la prostate = 138, $p = 0,01$) et B (SIR cérébral = 217, $p = 0,01$; SIR de la prostate = 131, $p = 0,01$). Les taux dans les deux groupes ont également augmenté par rapport aux témoins : RR de 1,36 ($p = 0,01$) et 1,39 ($p = 0,02$) pour le cancer de la prostate dans les groupes A et B respectivement; RR de 1,94 ($p = 0,04$) et 2,18 ($p = 0,03$) pour les tumeurs du cerveau et du SNC dans les groupes A et B respectivement. Des preuves de taux d'incidence élevés de NMSC dans chacun des groupes ont également été observées, ce qui était comparable à celui trouvé chez tous les participants.

Les taux de toutes les leucémies et de non-LLC étaient statistiquement compatibles avec les niveaux nationaux pour chacun des sous-groupes considérés. Pour toutes les leucémies et non LLC, le taux d'incidence le plus élevé du sous-groupe a été observé dans le groupe d'exposition spéciale A. Pour toutes les leucémies, le taux élevé a atteint une signification limite (SIR = 184, $p = 0,07$, 12 cas) dans ce groupe et il y avait des preuves que le taux différait de celui du groupe témoin (RR = 2,12, IC à 90% : 1,24–3,63, $p = 0,02$). Pour l'incidence non-CLL, le nombre de cas était faible (6 cas) et les preuves de taux élevés étaient plus faibles (SIR = 157, $p = 0,37$). La preuve que le taux de non-CLL dans ce groupe différait de celui du groupe témoin (RR = 1,81, IC à 90% : 0,86–3,80, $p = 0,08$) n'était qu'à la limite de la signification. Le seul sous-groupe à montrer des preuves d'un risque accru par rapport aux témoins pour la non-CLL était pour les participants ne faisant pas partie des groupes d'exposition spéciaux A ou B et qui n'étaient pas surveillés pour les rayonnements et qui n'étaient pas impliqués dans des opérations majeures. Bien que ce groupe de participants (essentiellement des participants impliqués dans des opérations de nettoyage sans enregistrement radiologique) aient eu des taux élevés par rapport aux témoins (RR = 1,58, IC à 90% : 1,08–2,29, $p = 0,03$), leur taux d'incidence non-CLL était conforme à celui observé au niveau national (SIR = 117, $p = 0,46$, 27 cas).

Les analyses des sous-groupes présentant un plus grand potentiel d'exposition ont fourni peu de preuves d'une augmentation des risques de maladies non cancéreuses (voir les tableaux supplémentaires S6(a)–S9(a) et S11). La seule exception était pour les maladies cérébrovasculaires où il y avait des preuves que les risques étaient plus élevés dans les groupes de participants précédemment identifiés par le MOD comme étant les plus exposés à l'exposition (c'est-à-dire les groupes A et B et les participants avec une dose de rayonnement enregistrée positive). Bien que ce groupe de participants ait eu des taux élevés par rapport aux témoins (RR = 1,22, IC à 90% : 1,03–1,44, $p = 0,03$) (tableau S9(a)), leur taux était cohérent avec celui observé à l'échelle nationale (SMR = 91, $p = 0,25$, 143 décès) (tableau S8(a)).

En plus des analyses de sous-groupes présentées ci-dessus, une série d'analyses de sensibilité ont également été menées, afin de vérifier la robustesse des résultats globaux. Celles-ci comprenaient un examen des différentes dates de censure de l'âge supérieur, c'est-à-dire l'expérience de troncature à 85, 90, 100 ans ou l'âge sans troncature. Ces analyses n'ont révélé aucune différence, de sorte que les résultats donnés sont basés sur des résultats sans troncature d'âge. Les résultats finaux sont basés sur des analyses distinctes des critères d'évaluation de la mortalité et de l'incidence du cancer, mais une analyse combinant les données sur la mortalité et l'incidence a également été effectuée (telle qu'utilisée dans l'analyse de l'incidence précédente de cette cohorte). Il a été constaté que ces résultats suivaient de très près les conclusions sur l'incidence, de sorte que des résultats distincts de cette analyse n'ont pas été présentés. Des tests d'hétérogénéité ont également été effectués pour examiner si l'estimation de tout effet potentiel du test (c'est-à-dire l'estimation du RR) variait selon le service, le rang ou le temps écoulé depuis la participation au test. Pour les groupes de maladies considérés, il n'y avait aucune preuve d'hétérogénéité significative entre les services et des résultats similaires ont également été obtenus pour les tests d'hétérogénéité par rang et temps depuis la participation au test. Comme le meilleur modèle d'ajustement pour les données est une estimation commune du RR pour le rang, le service et le temps écoulé depuis la participation au test, les estimations du RR présentées dans l'article sont basées sur un modèle utilisant cette hypothèse. Les résultats des analyses supplémentaires par service, rang et durée depuis la participation au test peuvent être trouvés dans le matériel supplémentaire avec les résultats des analyses d'hétérogénéité.

4. Discussion

4.1. Considérations générales

Cette étude met à jour les trois analyses précédentes de cette cohorte avec 19 années supplémentaires de suivi.

Il vise à détecter les effets de la participation aux tests sur la mortalité et l'incidence du cancer, quelle qu'en soit la cause précise, mais, étant donné que les rayonnements sont un cancérigène connu, il examine également si les expositions aux rayonnements enregistrés des participants aux tests pourraient être une cause plausible de tout phénomène observé. Cependant, si les doses de rayonnement enregistrées pour les participants au test au moment de leur implication reflètent avec précision les niveaux généraux d'exposition, alors, sur la base des deux facteurs de risque dérivés d'autres groupes exposés au rayonnement (par exemple INWORKS [16-18], Mayak [19-21] et les cohortes LSS [22, 23]) et les recommandations de radioprotection de la Commission internationale de protection radiologique [24], on ne s'attendrait pas à ce que des risques de mortalité ou d'incidence de cancer significativement accrus soient observés. Aucune preuve n'a émergé que les doses enregistrées utilisées dans cette étude sont surestimées ou sous-estimées. Cependant, alors que de nombreux participants ont été surveillés pour l'exposition aux rayonnements lors des tests précédents (par exemple Hurricane, 96% surveillés), pour les tests ultérieurs, seules les personnes jugées les plus susceptibles d'être exposées semblent avoir été surveillées (par exemple, Grapple, 2% surveillés).

Par conséquent, seuls 23% des participants dans l'ensemble avaient enregistré des estimations de dose, dont 64% n'avaient aucune dose enregistrée, de sorte que le pouvoir de détecter tout risque croissant avec la dose mesurée était limité. Néanmoins, les analyses auraient dû être en mesure de détecter des risques accrus si, en fait, les doses aux groupes les plus susceptibles d'avoir été exposés avaient été beaucoup plus importantes que celles enregistrées.

Il est également possible que les participants au test aient souffert de problèmes de santé causés par l'exposition à d'autres facteurs. L'identité de tout facteur dangereux autre que le rayonnement associé à la participation au test dépendra probablement de la maladie en question. En prenant la leucémie, comme exemple, où le nombre de facteurs de confusion potentiels est limité [25], les expositions à ces facteurs de confusion devraient varier considérablement entre les participants et le groupe témoin pour avoir beaucoup d'effet, d'autant plus que les analyses s'ajustent déjà à plusieurs autres facteurs de base, y compris l'âge, la période civile, le grade et le service. Le tabagisme est un facteur de confusion potentiel pour la leucémie myéloïde [26], mais l'association est faible et il est difficile d'imaginer comment cela pourrait avoir un impact important sur les risques. Plusieurs produits chimiques sont également connus pour être associés à un risque accru de leucémie [27], par exemple le benzène, qui, dans une étude récente [28], s'est avéré fortement lié à la LAM. Bien qu'une certaine exposition aux produits chimiques (y compris le benzène) dans l'armée soit probable, le niveau de ces expositions devrait varier entre le participant et le groupe témoin de manière cohérente pour confondre toute association potentielle.

L'analyse précédente de cette cohorte, basée sur un suivi jusqu'à la fin de 1998 [8], a conclu que les niveaux globaux de mortalité et d'incidence du cancer chez les participants étaient similaires à ceux du groupe témoin apparié et que, pour les deux groupes, la mortalité était plus faible que prévu d'après les taux nationaux. La suggestion de la première analyse [4, 5] selon laquelle les participants pourraient avoir connu des taux accrus de myélome multiple n'a pas été étayée par la deuxième ou la troisième analyse. Cependant, la troisième analyse [8] n'a pas complètement exclu la possibilité que la participation au test ait pu entraîner un faible risque de leucémie dans les premières années suivant les tests, ce qui avait été observé dans les deux analyses précédentes.

La discussion suivante examinera dans quelle mesure le suivi plus long, jusqu'à la fin de 2017, a modifié les conclusions précédentes.

4.2. Mortalité globale et incidence du cancer Les

participants au test et le groupe témoin continuent de montrer des preuves solides qu'ils sont en meilleure santé que la population générale avec des taux de mortalité inférieurs de 10% et 12% à ceux attendus sur la base des taux nationaux. Ces anciens combattants sont maintenant suivis depuis jusqu'à 65 ans, période au cours de laquelle un peu plus de la moitié, soit près de 12 000 (56 %), d'entre eux sont décédés ; l'âge moyen des survivants est de 81 ans. Le taux de mortalité global inférieur était principalement dû aux taux inférieurs de maladies non cancéreuses, en particulier les maladies cardiaques et respiratoires (SMR = 83, $p < 0,001$ et SMR = 78, $p < 0,001$ respectivement). Ces taux inférieurs sont probablement dus à des facteurs de sélection lors du recrutement dans les services, c'est-à-dire qu'une personne doit être physiquement apte à se qualifier pour le service. Cet «effet de soldat en bonne santé» (HSE) [14] a persisté pendant de nombreuses décennies après la sélection initiale pour les maladies non cancéreuses, car même au cours de la sixième décennie de suivi, les taux de mortalité non cancéreuse restent inférieurs de 17% et 18% aux niveaux nationaux, respectivement pour les participants et les témoins (tableaux S17(b) et (c)). La force du HSE sur les résultats du cancer est plus limitée et parmi les participants, il n'y a maintenant aucune preuve que les taux globaux de mortalité ou d'incidence du cancer sont inférieurs à ceux observés à l'échelle nationale (SMR = 97 et SIR = 101). Les SMR et SIR pour tous les cancers chez les participants étaient inférieurs à ceux observés au niveau national pour les trois premières décennies de suivi (SMR = 82, $p < 0,001$ et SIR = 90, $p = 0,003$, tableaux S16(d) et (b)), mais il n'y avait aucune preuve de taux inférieurs par la suite (SMR = 100 et SIR = 103, tableaux S16(d) et (b)). Ce schéma d'un HSE persistant pour les maladies non cancéreuses et d'un HSE décroissant pour les maladies cancéreuses a également été observé dans les études en cours sur les vétérans américains des essais atomiques [29], où les taux de cancer initiaux faibles au cours des 20 premières années de suivi (SMR = 71) ont finalement augmenté à des niveaux supérieurs à ceux observés dans la population générale après plus de 30 ans de suivi (SMR = 107).

Les analyses précédentes de cette cohorte [7, 9] n'ont montré aucune preuve de taux élevés chez les participants par rapport aux témoins pour toutes les causes de décès ou tous les cancers, mais cette analyse fournit maintenant des preuves que le niveau de mortalité globale chez les participants au test est légèrement supérieur (RR 1,02, IC à 90% 1,00–1,05, $p = 0,04$) à celui du groupe témoin. Cette preuve est motivée par un RR légèrement plus élevé (RR 1,03, IC à 90% 1,00–1,06, $p = 0,04$) dans la période de suivi la plus récente (1999–2017). Étant donné la petite taille de toute différence (taux de mortalité supérieur de 2% chez les participants), il est tout à fait possible qu'elle s'explique par une variation des caractéristiques de base entre les participants et les groupes témoins qui n'a pas pu être prise en compte dans l'analyse. L'une de ces caractéristiques est le tabagisme, qui a été observé comme étant la cause probable de taux plus élevés de certaines maladies, par rapport à la population générale, dans une étude à long terme sur d'autres anciens combattants britanniques [30].

Cependant, alors que le cancer du poumon et les résultats vasculaires cérébraux peuvent soutenir un effet du tabagisme, les résultats d'autres maladies liées au tabagisme, par exemple la cardiopathie ischémique (CI) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ne le font pas. Cela suggère qu'il n'est pas approprié d'attribuer la différence de risque global aux seules caractéristiques du tabagisme. En fait, plusieurs cancers spécifiques ont contribué à la preuve de taux plus élevés chez les participants par rapport aux témoins. Ceux-ci comprennent la leucémie non LLC et les cancers de l'estomac, de la vessie, de la prostate et des organes respiratoires, qui ont tous montré des signes de taux de mortalité ou d'incidence du cancer plus élevés que chez les témoins. Les cancers de la prostate, du cerveau et de la peau autres que les mélanomes ont également montré des signes d'augmentation des taux d'incidence dans les sous-groupes présentant un plus grand potentiel d'exposition. Parmi les maladies non cancéreuses, les différences globales entre les participants et les témoins ont également été contribué par les maladies cérébrovasculaires qui ont montré des taux de mortalité plus élevés que chez les témoins. Certaines de ces constatations sont examinées plus en détail dans les sections suivantes.

4.3. Myélome multiple

Cette analyse ne fournit aucune preuve d'une association entre la participation au programme britannique d'essais d'armes nucléaires et le risque de myélome multiple. Bien que la première analyse [5] de cette cohorte ait rapporté un risque accru de myélome par rapport aux taux du groupe témoin, dans les premières années suivant la participation au test, il semble probable - comme suggéré dans la seconde analyse [6, 7] - que ce était une découverte fortuite. Les analyses des sous-groupes présentant un plus grand potentiel d'exposition ont fourni peu de preuves de risques accrus, bien qu'il y ait eu quelques preuves faibles, basées sur de petits nombres, d'une tendance positive du risque avec la dose parmi les 23% des participants qui ont été surveillés pour l'exposition aux rayonnements.

4.4. Leucémie

Dans les premières années après les bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, plus de leucémies ont été observées parmi les survivants que prévu [31] ; cet excès a persisté dans les études de suivi à long terme des survivants [32–34]. Bien que ces études aient permis d'établir un lien entre la leucémie et les expositions aiguës aux rayonnements, il reste une incertitude quant à la traduction de ces risques à différentes populations et à des expositions à faibles doses. Il a également été démontré que le risque de leucémie était accru dans les populations de travailleurs du nucléaire et dans plusieurs groupes qui ont été exposés pour des raisons médicales. Les revues de la littérature pertinente incluent celles de Daniels *et al* [35], UNSCEAR [36] et NRPB [37]. Ces études ont établi un lien entre chacun des principaux sous-types de leucémie et les rayonnements, à l'exception de la LLC. Alors que l'excès de risque a commencé à augmenter quelques années après l'exposition, puis à diminuer avec le temps depuis l'exposition, les études sur les survivants de la bombe atomique et les travailleurs du nucléaire montrent que de petites augmentations du risque peuvent persister plusieurs décennies après l'exposition [34].

Des études sur des travailleurs sous rayonnement ont indiqué une association entre l'exposition professionnelle aux rayonnements et le risque de leucémie d'une ampleur cohérente avec celle prédite à partir des données sur la bombe atomique japonaise [38, 39]. Alors que certaines études ont suggéré un lien possible entre l'exposition aux rayonnements et la LLC [34, 40–42], il existe une abondance de preuves provenant d'études à haute puissance d'une absence générale de risque excessif de LLC [36, 41]. Cette étude n'a fourni aucune preuve d'un risque accru de LLC chez les participants par rapport aux témoins pour la mortalité (RR 0,78, IC à 90% 0,47–1,29) ou l'incidence (RR 0,98, IC à 90% 0,75–1,27). Pour ces raisons, la discussion qui suit se concentre sur toutes les leucémies non LLC et sur les trois autres principaux sous-types de leucémie : LAL, LAM et LMC.

Les doses reçues par la plupart des participants aux essais d'armes nucléaires seront probablement inférieures à celles reçues par les travailleurs sous rayonnement employés depuis de nombreuses années dans l'industrie nucléaire. Parmi les 1716 participants au test de cette étude avec une dose de rayonnement enregistrée non nulle, la dose moyenne était d'environ 10 mSv, et seuls 81 participants ont été enregistrés comme ayant reçu 50 mSv ou plus, alors que les 173 000 travailleurs sous rayonnement du registre national britannique pour les travailleurs sous rayonnement avaient une dose moyenne à vie de 25 mSv et des doses allant jusqu'à plus de 1 Sv [39], bien qu'environ les deux tiers de cette cohorte aient reçu des doses inférieures à 10 mSv. Contrairement aux études sur les travailleurs sous rayonnement où tous les participants sont surveillés, seuls 23% des participants aux tests d'armes ont été surveillés pour l'exposition aux rayonnements et 64% d'entre eux n'avaient aucune dose enregistrée, ce qui rend difficile la détection d'un risque accru avec une dose mesurée chez ces hommes. Cependant, étant donné que tout effet

de la participation aux essais pourrait être due à des facteurs autres que les rayonnements, il est important, dans le contexte de l'analyse actuelle, de tenir compte des résultats d'autres études sur les participants aux essais d'armes nucléaires.

Dans la « étude en cinq séries » d'environ 70 000 militaires américains qui ont participé à au moins une des cinq séries d'essais d'armes nucléaires américaines sélectionnées au Nevada ou dans le Pacifique dans les années 1950 [43], la mortalité par leucémie était inférieure aux taux nationaux (SMR 74, basé sur 185 décès), avec quelques preuves faibles d'un risque accru par rapport à un groupe témoin apparié (RR 1,15, IC à 95 % 0,93–1,43) ; des résultats similaires ont été obtenus pour la leucémie à l'exclusion de la LLC. Une mise à jour plus récente de cette étude [29], la « Eight Series Study » portant sur 114 270 militaires, a trouvé peu de preuves d'un risque accru de leucémie (SMR = 103, basé sur 663 décès) ou aucune preuve que les risques de leucémie augmentaient avec la dose mesurée. Parmi plus de 38 000 membres du personnel de la marine américaine qui ont participé à l'opération Crossroads sur l'atoll de Bikini dans le Pacifique en 1946 [44], la mortalité par leucémie était similaire à celle d'un groupe témoin apparié (RR 1,02, IC à 95 % 0,75–1,39). Dans une étude portant sur 8 500 vétérans de la marine américaine qui ont participé à l'opération Hardtack I en 1958 dans le Pacifique [45], les décès par leucémie n'étaient pas plus importants que prévu d'après les taux nationaux, ni plus élevés que prévu par rapport à un groupe témoin apparié, bien que seulement six décès ont été observés parmi ces participants. En revanche, des études portant sur 3 020 vétérans américains impliqués dans les tests SMOKY ont révélé des augmentations de la leucémie [46] qui ont persisté, bien qu'à un degré réduit, avec un suivi prolongé [47]. Une étude portant sur 10 983 anciens combattants australiens qui ont également participé aux tests britanniques [48], a montré une augmentation de l'incidence de la leucémie par rapport à la population nationale (SMR = 161, basé sur 47 cas), mais il n'y avait aucune preuve que les risques augmentaient avec des radioexpositions reconstruites. Des augmentations du risque de leucémie ont également été signalées chez 528 hommes de Nouvelle-Zélande qui ont participé à des essais d'armes nucléaires atmosphériques britanniques dans le Pacifique [49]. Quatre décès par leucémie ont été observés contre 0,8 attendu d'après les taux nationaux, tandis que le RR par rapport à un groupe témoin apparié était de 5,6 (IC à 90 % 1,0–41,7) ; le RR correspondant pour l'incidence de la leucémie chez les participants néo-zélandais était très similaire à celui de la mortalité. Bien que peu de leucémies aient été observées dans certaines de ces études, certaines études de vétérans australiennes, néo-zélandaises et américaines suggèrent un risque accru.

Les trois premières analyses de la cohorte de participants au test britanniques ont révélé un risque accru de leucémie par rapport aux témoins. Cependant, dans la première analyse, Darby *et al* [4, 5] ont attiré l'attention sur la difficulté d'interpréter ces résultats, étant donné que les taux de mortalité des participants n'étaient que légèrement supérieurs aux niveaux nationaux, tandis que les taux de contrôle étaient nettement inférieurs à ceux-ci. Cette tendance est maintenue dans l'analyse actuelle et est également présente dans l'analyse de l'incidence. Les SIR d'incidence non LLC pour les participants et les témoins au cours des 30 premières années après la première participation au test (ou depuis le début du suivi chez les témoins) étaient respectivement de 113 et 53 ($p = 0,03$) tandis que pour la dernière période de suivi (c'est-à-dire après les 30 premières années de suivi) le SIR non LLC n'est plus réduit pour le groupe témoin (SMR = 90, $p = 0,41$) et se rapproche de celui des participants (SMR = 115, $p = 0,18$, voir les tableaux S16(b)–(e) pour les résultats d'incidence et de mortalité).

Il convient de noter que l'étude a été mise en place dans les années 1980 avec un traçage à la fois rétrospectif et prospectif. et c'est pendant la période de recherche rétrospective que les taux de mortalité et d'incidence non liés à la LLC sont très faibles parmi les témoins. Cependant, les taux d'autres maladies parmi les participants et les témoins (y compris les cancers) sont très similaires au cours de ces premières années de suivi, ce qui suggère que la sélection rétrospective des témoins n'a pas été effectuée d'une manière qui réduirait systématiquement les taux d'une maladie spécifique. Par conséquent, on ne sait pas quels facteurs pourraient donner lieu à des taux de leucémie aussi bas chez les témoins, autres que peut-être le hasard.

Au cours des 19 années supplémentaires de suivi depuis la dernière analyse, la mortalité due à la leucémie non LLC parmi les participants au test était similaire à celle attendue des taux nationaux et il y avait peu de preuves que le taux de mortalité non LLC était plus élevé que dans le groupe témoin (RR 1,04, IC à 90 % 0,76–1,42, $p = 0,42$). Cependant, au cours de cette période, pour l'incidence non-CLL, il y avait une suggestion d'un taux élevé parmi les participants au test par rapport aux témoins (RR 1,32, IC à 90 % 0,99–1,78, $p = 0,06$). Parmi les sous-types de leucémie, les preuves d'un risque plus élevé d'incidence et de mortalité chez les participants au test par rapport aux témoins étaient les plus importantes pour la LMC (où un RR significatif a été observé), bien que des estimations de RR supérieures à l'unité aient également été observées pour la LMA et la LAL. Pour la LMC, il y avait également des preuves suggérant que le taux d'incidence parmi les participants était supérieur à celui attendu sur la base des chiffres nationaux (SIR = 151, $p = 0,03$).

L'augmentation du risque non lié à la LLC (à la fois la mortalité et l'incidence) observée au cours de la période précédente (jusqu'en 1998) était due à des taux élevés de leucémie myéloïde; LAM et LMC. Alors que les preuves d'un taux plus élevé d'AML chez les participants ont disparu avec un suivi prolongé, les preuves d'un taux élevé d'incidence de LMC ont persisté tout au long de la dernière période de suivi (SIR = 167, $p = 0,04$). Des études sur les survivants japonais de la bombe atomique et sur certains groupes médicalement exposés ont montré que ces trois sous-types de leucémie (ALL, CML, AML) peuvent être induits par les radiations [34, 50, 51]. Des études groupées récentes portant sur de grandes cohortes de travailleurs du nucléaire [38, 39] ont également montré des preuves d'effets persistants potentiels à long terme d'un rayonnement à faible dose sur les risques de leucémie non LLC, qui ont été entraînés par des augmentations plus importantes de la LMC.

Bien que la différence relative entre les taux de leucémie chez les participants aux tests et les témoins semble avoir réduit avec l'augmentation du suivi, il existe encore des preuves d'un risque accru chez les participants par rapport

aux contrôles, bien que cela se limite principalement à la LMC. Étant donné que la mortalité chez les témoins est encore faible par rapport aux taux nationaux, la possibilité d'une découverte fortuite ne peut être exclue. Néanmoins, les preuves d'un risque accru semblaient plus solides lorsque la LMC, qui s'est avérée radio-inductible, était analysée séparément.

Il n'y avait aucune preuve d'augmentation des risques chez les hommes avec une dose enregistrée, ou d'augmentation du risque avec l'augmentation de la dose parmi les participants aux tests surveillés, bien que le nombre de cas dans ces analyses ait été limité. Parmi les hommes qui faisaient partie de groupes identifiés par le MOD comme susceptibles d'être exposés aux radiations ou qui étaient employés par l'AWE ou qui fréquentaient les sentiers mineurs à Maralinga ou avaient une dose enregistrée supérieure à zéro, les taux de leucémie n'étaient pas sensiblement augmentés par rapport aux taux nationaux, ni y avait-il des preuves claires que les risques par rapport aux témoins étaient plus élevés chez ces hommes que chez l'ensemble des participants au test, bien que les données soient rares.

Dans l'ensemble, l'analyse actuelle indique que la possibilité que la participation aux tests ait entraîné une petite un risque accru de leucémie autre que la LLC ne peut être exclu et que, bien que les preuves d'un risque quelconque semblent avoir été les plus importantes dans les premières années suivant les tests, un faible risque pourrait avoir persisté au cours des années plus récentes, ce risque à long terme étant particulièrement évident pour la LMC.

4.5. Autres cancers

Des études épidémiologiques sur les survivants de la bombe atomique japonaise et sur des patients ayant reçu de fortes doses de rayonnement ont prouvé que les rayonnements peuvent induire une gamme de cancers [22, 36, 52, 53]. Les preuves suggèrent également que les types de cancer varient dans leur sensibilité à l'induction de l'exposition aux rayonnements; la plus grande différence semble survenir entre la leucémie et les cancers solides en général, avec de plus petites différences entre les différents types de cancers solides [36, 54].

L'interprétation des résultats pour des types de cancer spécifiques nécessite une certaine prudence puisque, par hasard, un s'attendrait à environ un résultat statistiquement significatif au seuil de 5 % pour chaque 20 types de cancer étudiés. Des différences significatives entre les participants au test et les témoins ont été observées pour certains sites de cancer individuels. Les cancers de la prostate (mortalité uniquement), de l'estomac et de la vessie étaient plus élevés chez les participants, tandis que le cancer du rein était plus élevé chez les témoins, mais pour aucun de ces cancers, les taux chez les participants n'ont augmenté par rapport à la population nationale sur l'ensemble du suivi période. Les taux de mortalité et d'incidence du cancer du poumon au cours de la période de suivi la plus récente (1999-2017) et le taux d'incidence du cancer de la prostate au cours de la période de suivi antérieure (jusqu'en 1998) ont augmenté de manière significative par rapport à la population nationale et au groupe de contrôle. Pour les cancers bénins du cerveau et du SNC, l'incidence parmi les participants a été élevée dans les périodes de suivi antérieures et ultérieures par rapport à la population nationale. Sur l'ensemble de la période de suivi, il y avait également une incidence excessive significative de ces cancers parmi les participants par rapport aux témoins, mais au cours de la dernière période de suivi, les preuves d'un excès étaient plus faibles ($p = 0,07$).

4.6. Cancer de la

prostate Pour le cancer de la prostate, il y avait des preuves que le taux de mortalité chez les participants était plus élevé que chez les témoins (RR 1,16, IC à 90 % 1,03-1,30), mais l'analyse de l'incidence n'a montré aucune preuve d'une différence globale (RR 1,01, 90 % IC 0,95-1,07). Cela pourrait suggérer que le taux de mortalité élevé était une découverte fortuite. Cependant, il y avait des preuves d'un taux d'incidence élevé chez les participants par rapport à la fois à la population nationale (SIR = 121, $p = 0,002$) et au groupe témoin (RR 1,18, IC à 90% 1,02-1,35) dans la période antérieure à 1999.

Bien que ces taux élevés précoces chez les participants soient retombés aux niveaux nationaux au cours de la période de suivi la plus récente (SIR = 97), il convient de rappeler que la prévalence du cancer de la prostate au Royaume-Uni a considérablement augmenté ces derniers temps en raison de l'augmentation des tests de diagnostic, ce qui peut rendre plus difficile la détection de tout effet indésirable associé aux tests. Alternativement, le risque accru de cette maladie chez les participants observé au cours des 40 premières années de suivi (SMR = 126, $p = 0,02$; SIR = 123, $p = 0,001$, tableaux S16(d) et (b)) et le risque comparables aux taux nationaux dans les cinquième et sixième décennies de suivi (SMR = 97, SIR = 97, tableaux S16(d) et (b)), pourrait indiquer un préjudice lié aux tests qui s'est pleinement exprimé avec la première 40 ans de suivi.

Le taux d'incidence élevé du cancer de la prostate était plus évident chez les hommes qui appartenaient à des groupes identifiés par MOD comme les plus susceptibles d'être exposés aux rayonnements (SIR = 138, $p = 0,01$) ou employés par AWE ou qui ont été directement impliqués dans les sentiers mineurs à Maralinga (SIR = 131, $p = 0,01$) (tableau S8) et, par conséquent, susceptibles d'être exposés à des radionucléides internes. Ces taux ont été particulièrement élevés chez les hommes identifiés comme membres d'équipage du HMS Diana (SIR = 180, $p = 0,003$) lorsqu'il a navigué à travers le panache de retombées de l'opération Mosaic (tableau S18(a)). Une autre explication potentielle de ce modèle de résultats est que la surveillance de la santé des participants était plus importante que celle des témoins (par autosélection ou autrement) et ces différences disparaissaient à mesure que la prévalence du cancer de la prostate augmentait dans la population générale en raison d'une surveillance accrue et d'un meilleur diagnostic. D'autres études américaines (SMR = 113, basé sur 1977 décès) et australiennes (SIR = 122, basé sur 548

cas) les anciens combattants [29, 48] impliqués dans des essais nucléaires ont également montré des taux élevés de cancer de la prostate par rapport à la population nationale, bien qu'aucune augmentation du risque avec la dose de rayonnement estimée n'ait été observée.

Jusqu'à récemment, ni les études japonaises sur les survivants de la bombe A [55] ni les études sur les travailleurs du nucléaire [17, 56] suggèrent que la prostate est particulièrement radiosensible. Cependant, une analyse plus récente de l'incidence du cancer de la prostate chez les survivants de la bombe [57] a montré de bonnes preuves d'une association linéaire possible entre le cancer de la prostate et l'exposition aux rayonnements qui n'est devenue apparente que lorsque les survivants exposés en tant que jeunes adultes ou enfants ont atteint des âges où le niveau de fond du risque de cancer de la prostate est augmenté. D'autres études de moindre envergure ont suggéré un lien possible entre le cancer de la prostate et l'exposition aux radiations [58–60]. Plusieurs autres facteurs de risque sont associés au cancer de la prostate, tels que l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, l'obésité et l'alimentation, mais seul l'âge a pu être pris en compte dans l'analyse car aucune information sur les autres facteurs n'était disponible. Bien qu'il soit peu probable que ces facteurs soient très différents entre les participants et les témoins, la possibilité d'un petit effet de confusion de ces facteurs ne peut être exclue.

4.7. Cancer respiratoire Le

taux élevé d'incidence et de mortalité par cancer respiratoire chez les participants par rapport aux témoins sur l'ensemble de la période de suivi reflète les résultats pour le cancer du poumon, où, au cours de la période de suivi la plus récente, des taux élevés ont été observés chez les participants (SMR = 110, $p = 0,02$; SIR = 111, $p = 0,004$), tandis que les taux dans le groupe témoin (SMR = 96, SIR = 102) étaient conformes aux taux nationaux. Cette découverte est une inversion du schéma des analyses précédentes [4], qui indiquaient que les taux de cancer du poumon étaient plus élevés dans le groupe témoin et ne fournissaient aucune preuve d'un excès de cancers respiratoires chez les participants par rapport aux témoins.

Outre le tabagisme, certaines expositions professionnelles sont associées à un risque accru de cancer du poumon, notamment l'arsenic, le chrome, le nickel, l'amiante, le radon et les radiations. Les taux élevés de cancer de la plèvre chez les participants (SIR = 130, $p = 0,007$) et les témoins (SIR = 139, $p < 0,001$) suggèrent clairement que les deux groupes d'anciens combattants ont été professionnellement exposés à l'amiante. Cependant, il n'y avait aucune preuve que les taux de cancer pleural chez les participants étaient plus élevés que ceux des témoins (RR = 0,97). L'amiante est connu pour avoir été largement utilisé dans les navires de guerre. Un excès de mésothéliome a été observé pour la première fois parmi les militaires de la marine britannique qui ont servi à l'étranger dans les années 1950 et 1960, mais sur la base de quelques cas seulement [61]. Cette étude était basée sur la cohorte combinée de participants au test et de témoins inclus dans cette étude, avec un suivi tronqué à la fin de 1983, bien que les employés et les militaires de l'AWE avec moins de cinq ans de service aient été exclus. L'étude [61] a codé le mésothéliome directement à partir des recherches de certificats de décès, car il ne pouvait pas être déduit de manière fiable à partir des codes CIM antérieurs à la CIM-10. Cette quatrième analyse des participants au test utilise désormais les codes CIM-10 à partir de 1995 et inclut tous les mésothéliomes de cette période plus récente (à partir de 1995), ainsi que tous les cancers pleuraux de la période antérieure (c'est-à-dire avant 1995), dans un regroupement combiné du cancer de la plèvre et du mésothéliome. Pour plus de commodité, ce groupement a simplement été appelé cancer de la plèvre dans le texte et les tableaux. L'étude actuelle étend et confirme ces résultats antérieurs, l'excès de cancer pleural chez les participants étant toujours limité au personnel naval (SIR = 262, $p < 0,001$, basé sur 70 cas, tableau S12(b)). L'étude américaine "Eight series study" [29, 62] a également révélé un excès significatif de cancer de la plèvre chez les marins, mais pas chez les autres militaires (RR = 1,34, $p = 0,07$) et des résultats similaires ont été observés chez les vétérans australiens impliqués dans les tests britanniques [48], où les taux élevés étaient limités au personnel naval. Ces résultats suggèrent qu'il est peu probable que l'exposition à l'amiante soit l'explication de l'augmentation des taux de cancer du poumon ces dernières années.

Le risque accru de cancer du poumon a été clairement lié à l'exposition aux rayonnements dans les études sur les survivants de la bombe A [55, 63] et il existe des preuves d'un lien à partir d'une analyse groupée d'études sur les travailleurs du nucléaire [17] exposés à des doses beaucoup plus faibles que les A- rescapés de la bombe. Il y avait très peu de preuves d'une augmentation des taux parmi les sous-groupes de participants identifiés comme les plus susceptibles d'être exposés ou que les risques augmentaient avec la dose chez les participants avec des doses mesurées, mais les résultats ont une faible puissance statistique. Alors que les différents changements temporels dans les habitudes tabagiques entre les participants et les groupes témoins sont une cause potentielle des RR élevés pour les cancers respiratoires observés au cours de la période de suivi la plus récente, les résultats pour d'autres maladies liées au tabagisme, telles que l'IHD et la MPOC, ne ne supporte pas cette interprétation. Cela suggère que l'impact des habitudes tabagiques sur le modèle global des résultats observés peut être limité, mais pas ouvert à une interprétation simple.

4.8. Tumeurs cérébrales et du SNC

Dans les groupes identifiés par le MOD comme étant les plus susceptibles d'être exposés aux rayonnements, il y avait des preuves que les taux de tumeurs du cerveau et du SNC étaient élevés par rapport aux chiffres nationaux (SIR = 199, $p = 0,08$) et les témoins (RR 1,94, IC 90 % 1,07–3,50, $p = 0,04$, basé sur neuf cas, tableau S8). Des preuves plus solides ont été observées pour le groupe de participants les plus susceptibles d'avoir été exposés à des radionucléides internes (c'est-à-dire les participants aux essais Maralinga ou les employés de l'AWE), avec des taux supérieurs à la fois à la population nationale (SIR = 217, $p = 0,01$) et au groupe témoin. groupe (RR 2,18, IC à 90 % 1,11–4,29, $p = 0,03$, basé sur 14 cas, tableau S8). Cela devrait

Il convient de noter qu'il existe un léger chevauchement entre ces deux sous-groupes (56 hommes) qui représentent deux de ces cancers du cerveau et qu'il convient de garder cela à l'esprit lorsque l'on tente d'interpréter les résultats en fonction d'un si petit nombre d'événements (plus de détails sur les cas spéciaux les groupes d'exposition se trouvent dans la documentation complémentaire). Le nombre de participants et d'événements dans ces sous-groupes est relativement faible, 21 cas de cerveau et de SNC dans les deux sous-groupes combinés, et donc la puissance statistique pour détecter la cause de ces effets est limitée et la possibilité qu'il s'agisse d'une découverte fortuite ne peut être exclue.

Les tumeurs malignes et bénignes ont été incluses dans nos analyses des tumeurs du cerveau et du SNC, mais des analyses séparées des tumeurs malignes et bénignes ont révélé que l'excès de cas était le plus marqué pour les tumeurs bénignes (SIR = 360, $p = 0,01$, basé sur 6 cas) plutôt que des tumeurs malignes (SIR = 167, $p = 0,08$, basé sur 15 cas, résultats non présentés dans les tableaux). Ce schéma de taux plus élevés d'incidence de tumeurs cérébrales bénignes était également clair dans l'ensemble de la cohorte de participants au test, où les taux étaient plus élevés que la population nationale (SIR = 208, $p < 0,001$, basé sur 43 cas) et le groupe témoin (RR 1,97, IC à 90 % 1,29–3,02, $p = 0,004$).

Parmi ces 43 cas, seuls 13 avaient une dose mesurée, dont six étaient nulles, et il n'y avait aucune preuve d'une différence de risque entre ceux avec une dose enregistrée positive et nulle (RR 1,83, IC à 90 % 0,64–5,23, $p = 0,17$), bien que les taux soient significativement plus élevés chez les personnes à dose positive par rapport à la population nationale (SIR = 423, $p = 0,00$, basé sur sept cas, tableau S6). Bien que ces quelques cas n'aient fourni aucune preuve d'une relation dose-réponse, une relation dose-réponse significative a été rapportée dans de nombreuses cohortes de patients recevant une radiothérapie pour des maladies bénignes ou malignes [36]. L'étude la plus récente sur les tumeurs du SNC chez les survivants de la bombe A [55] a également montré des taux élevés, en particulier pour les tumeurs non malignes. Ces études ont également trouvé des preuves que les augmentations ont tendance à être plus importantes pour les personnes exposées à un âge plus jeune et que les risques diminuent avec l'âge. Ainsi, dans l'ensemble, alors que les doses mesurées chez les participants au test semblent être trop faibles pour induire des tumeurs du SNC, certains aspects des résultats (taux accrus dans les sous-groupes identifiés comme étant les plus exposés) pourraient indiquer que l'exposition aux rayonnements joue un rôle dans l'augmentation des risques. Cependant, les expositions à divers produits chimiques ont été liées aux tumeurs du SNC et, compte tenu des faibles doses de rayonnement mesurées dans cette étude, les informations sont insuffisantes pour tirer une conclusion définitive sur la cause la plus probable de l'excès de tumeurs bénignes.

4.9. Cancer de la vessie

Pour le cancer de la vessie, il y avait des preuves que les taux de mortalité et d'incidence chez les participants étaient plus élevés que chez les témoins (RR 1,17, IC à 90% 0,96-1,41 $p = 0,09$, mortalité; RR 1,14, IC à 90% 1,01-1,27 $p = 0,03$, incidence), mais aucune preuve qu'ils ont été augmentés par rapport aux taux nationaux pour la mortalité (SMR = 93, $p = 0,40$) ou l'incidence (SIR = 102, $p > 0,5$). L'excès semblait être principalement dû à des taux plus faibles dans le groupe témoin (SMR = 81, $p = 0,009$ et SIR = 91, $p = 0,07$) et cela était particulièrement évident dans la période allant jusqu'en 1998 où le taux de mortalité par cancer de la vessie pour le témoins était très faible (SMR = 56, $p < 0,001$). Des études sur les survivants de la bombe atomique ont rapporté de fortes associations entre la dose de rayonnement et le cancer de la vessie, le risque excédentaire étant parmi les plus élevés rapportés pour tous les sites de cancer [55]. D'autres facteurs de risque de cancer de la vessie ont été identifiés, notamment le tabagisme et l'exposition professionnelle aux amines aromatiques [64], et les différences d'exposition à ces facteurs entre les groupes pourraient être une explication potentielle de la tendance des résultats, bien qu'aucune information supplémentaire sur ces facteurs n'ait été disponible. Dans cette étude, l'augmentation des RR pourrait bien être simplement une découverte fortuite, d'autant plus qu'il existe peu de preuves que le risque de cancer de la vessie était élevé dans les groupes identifiés comme les plus susceptibles d'avoir été exposés aux radiations.

4.10. Cancer de l'estomac

La mortalité et l'incidence du cancer de l'estomac ont montré des taux élevés chez les participants par rapport aux témoins (RR 1,16, IC à 90% 1,00-1,35 $p = 0,05$, incidence; RR 1,20, IC à 90% 1,00-1,43 $p = 0,05$, mortalité), cependant, dans les deux cas, cela semblait être dû à des taux plus faibles chez les témoins (SIR = 75, $p < 0,001$; SMR = 68, $p < 0,001$) plutôt qu'à des taux élevés chez les participants (SIR = 88, $p = 0,04$; SMR = 82, $p = 0,005$).

L'estimation globale du RR augmenté (RR = 1,16) pour tous les participants était principalement due aux officiers (RR 2,55, IC à 90% 1,57–4,14 $p < 0,001$, tableau S14(a)) plutôt qu'aux autres rangs (RR 1,06, IC à 90% 0,90–1,24 $p = 0,28$), bien que ce RR élevé soit attribuable à des taux très faibles chez les agents témoins (SMR = 25, $p < 0,001$, tableau S14(b)) plutôt qu'à des taux élevés chez les agents participants (SMR = 61, $p = 0,002$). Il n'y avait également aucune preuve que les taux de cancer de l'estomac étaient élevés dans les sous-groupes identifiés comme les plus susceptibles d'avoir été exposés ou que les risques augmentaient avec le niveau de dose de rayonnement enregistré. Bien que les taux de cancer de l'estomac aient été associés à l'exposition aux rayonnements dans diverses études [55, 65], il est probable, étant donné le faible taux de cancers de l'estomac chez les participants et l'absence de taux élevés dans l'un des groupes identifiés comme les plus susceptibles d'avoir été exposés, que les risques accrus observés sont dus au hasard plutôt qu'à tout effet indésirable associé à la

essais.

4.11. Autres sites

Le seul site de cancer à afficher des taux inférieurs chez les participants par rapport aux témoins était le cancer du rein et de l'uretère (pour l'incidence et la mortalité). Ce résultat était basé sur des taux significativement plus élevés dans le groupe témoin (SIR = 126, $p < 0,001$; SMR = 125, $p = 0,01$) plutôt que sur des taux plus faibles chez les participants (SIR = 104, $p > 0,5$; SMR = 102, $p > 0,5$). Comme mentionné ci-dessus, en raison des tests d'hypothèses multiples associés à de nombreux critères d'évaluation de la maladie, cela pourrait bien être une découverte fortuite.

Deux des rares sites de cancer qui présentent des taux d'incidence accrus chez les participants par rapport aux population nationale sont les NMSC (SIR = 121, $p < 0,001$) et le mélanome malin (SIR = 128, $p < 0,001$). Cependant, les taux dans le groupe témoin ont également augmenté de manière similaire et il n'y avait aucune preuve que les taux différaient entre les groupes (RR = 0,98, $p = 0,21$ pour le NMSC; RR = 1,05, $p = 0,30$ pour le mélanome malin). La principale cause des deux maladies est l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) et l'un des critères de sélection du groupe témoin était qu'ils avaient servi dans des zones tropicales à l'étranger alors qu'ils étaient dans les services, où l'exposition aux UV était susceptible d'avoir été élevée. Ainsi, le rayonnement UV est très probablement la cause de l'augmentation des taux dans les deux groupes.

Les seuls autres sites de cancer (non mentionnés ci-dessus) à montrer une incidence ou une mortalité élevée chez les participants par rapport à la population nationale étaient le cancer de la bouche et du pharynx (SIR = 127, $p = 0,02$; SMR = 133, $p = 0,046$). Les taux dans le groupe témoin ont également augmenté de manière similaire (SIR = 140, $p < 0,001$; SMR = 147, $p = 0,004$) et il n'y avait aucune preuve que les taux étaient différents entre les deux groupes pour l'un ou l'autre de la mortalité (RR 0,92, IC à 90% 0,68–1,24) ou l'incidence (RR 0,93, IC à 90 % 0,75–1,16). Les cancers de la bouche ont plusieurs causes suspectées, notamment l'usage du tabac de toute nature (cigarettes, cigares, pipes, tabac à mâcher et à priser, etc.) et l'usage excessif d'alcool [66]. Il peut être significatif que, parmi les maladies non cancéreuses, la cirrhose du foie soit la cirrhose du foie (SMR = 128, $p < 0,005$ pour les participants; SMR = 148, $p < 0,001$ pour les témoins). Ce résultat peut indiquer que la consommation d'alcool dans certains sous-groupes d'anciens combattants était quelque peu plus élevée que dans la population générale (par exemple, cirrhose SMR de 219, $p < 0,001$, pour les participants de la Royal Navy, tableau S13) et cela pourrait bien être une explication partielle de la taux de cancer de la cavité buccale et du pharynx (SIR de 147, $p = 0,007$, pour les participants de la Royal Navy, tableau S12). Compte tenu des résultats ci-dessus, il semblerait probable que toute augmentation des cancers de la bouche chez les participants soit liée aux facteurs mentionnés plutôt qu'à la participation aux tests.

Dans l'analyse précédente de la cohorte [10], il a été noté que l'incidence du cancer du foie montrait des taux élevés chez les participants par rapport aux témoins (RR 2,03, IC à 90% 1,21–3,43, basé sur 33 cas), bien que la preuve d'un effet ait été limitée par l'absence d'effet sur la mortalité et les auteurs étaient équivoques quant à savoir si ce résultat pouvait être dû au hasard ou non. L'analyse actuelle, avec un suivi prolongé, ne montre aucune preuve d'augmentation des taux d'incidence du cancer du foie (RR 1,09, IC à 90% 0,91–1,32, basé sur 154 cas) ou de mortalité (RR 1,03, IC à 90% 0,81–1,30, basé sur 95 décès), chez les participants par rapport aux témoins, ce qui indique que la découverte antérieure a probablement été une découverte fortuite.

4.12. Non-cancers Au

moment de la dernière analyse, la plupart des preuves établissant un lien entre les rayonnements et les effets sur la santé survenant des années ou des décennies plus tard concernaient l'induction de cancers. Cependant, ces dernières années, un suivi plus approfondi des survivants de la bombe atomique japonaise et d'autres populations a également mis en évidence des risques accrus de mortalité dus à des maladies non cancéreuses [67, 68] et en particulier des maladies circulatoires [68–70]. Alors que la preuve d'un tel effet est la plus forte à des doses supérieures à 0,5 Sv, il existe maintenant des preuves que l'excès de risque pourrait s'étendre jusqu'à de faibles doses [71]. Par conséquent, dans cette analyse, nous avons examiné plus en détail les résultats non liés au cancer.

Outre la cirrhose du foie (mentionnée ci-dessus), les taux de mortalité chez les participants au test et les témoins étaient généralement inférieurs à la population nationale, probablement en raison de l'impact à long terme du HSE (mentionné plus haut). Il existe des preuves limitées que la mortalité globale par maladie non cancéreuse était légèrement plus élevée chez les participants que chez les témoins (RR = 1,02, IC à 90 % 1,00–1,05, $p = 0,07$). Cela était dû à des taux plus élevés de maladies cérébrovasculaires (RR = 1,12, IC à 90% 1,03–1,21, $p = 0,01$) chez les participants par rapport aux témoins, bien que le taux chez les participants soit encore faible par rapport à la population nationale (SMR = 91, $p = 0,004$).

Pour les maladies cérébrovasculaires, les preuves étaient motivées par un risque élevé au cours de la période de suivi la plus récente, de 1999 à 2017 (RR = 1,18, IC à 90 % 1,06 à 1,31), avec peu de preuves d'un effet lors de la restriction du suivi à 1998 (RR = 1,03, IC à 90 % 0,90–1,17). Il y avait également des preuves que les taux de maladies cérébrovasculaires étaient augmentés, par rapport aux témoins, dans les groupes précédemment identifiés par le MOD comme les plus exposés à l'exposition, c'est-à-dire des RR de 1,24 et 1,28 pour les groupes d'exposition spéciale A et B respectivement.

Des études sur les survivants de la bombe atomique montrent que les risques de maladies cérébrovasculaires sont associés à dose de rayonnement externe [68], bien que les risques semblent plus élevés pour d'autres maladies circulatoires et en particulier les maladies cardiaques. Il existe également des preuves que de faibles doses de rayonnement peuvent être associées à une augmentation des maladies cérébrovasculaires [71, 72]. Par exemple, une étude groupée portant sur 300 000 travailleurs du nucléaire de France, des États-Unis et du Royaume-Uni a observé une augmentation significative du risque de maladie cérébrovasculaire jusqu'à 100 mSv [69], mais une

Le mécanisme de ces effets n'est pas clair et l'idée que de faibles doses de rayonnement peuvent entraîner une augmentation du risque de maladie non cancéreuse reste controversée.

Les maladies cérébrovasculaires ont plusieurs facteurs de risque établis, notamment le tabagisme, le diabète, l'obésité, l'hypertension et des taux élevés de cholestérol sanguin [71, 72]. En l'absence d'informations sur ces facteurs de risque, la présente étude a tenté de contrôler partiellement certains d'entre eux en ajustant le rang et le service dans l'analyse. Cependant, de par leur nature même, les mesures de substitution de ces facteurs de risque ne sont pas aussi bonnes que les mesures réelles et certaines confusions résiduelles peuvent expliquer en partie la tendance des résultats observés. Comme indiqué précédemment, certaines indications (d'après les résultats sur le cancer du poumon) indiquent que les taux de tabagisme chez les témoins ont peut-être diminué plus rapidement que chez les participants au cours des dernières années. Cependant, si le tabagisme était la cause des risques accrus de maladie cérébrovasculaire, il serait raisonnable de voir un schéma similaire de résultats pour l'IHD et la MPOC, qui sont tout aussi fortement liés au tabagisme, mais ce n'est pas le cas, sans preuve. de risque accru chez les participants pour ces maladies. Cette analyse ne peut exclure la possibilité qu'un risque à long terme de maladie cérébrovasculaire soit associé à la participation au test et, sans plus d'informations sur les principaux facteurs de risque de maladie cérébrovasculaire, cette étude ne peut pas être plus définitive dans ce

région.

Au cours de la période incluse dans la dernière analyse, jusqu'en 1998, la mortalité due à tous les accidents et à la violence était similaire parmi les participants aux tests et les témoins, bien que les taux pour les deux groupes aient augmenté par rapport aux taux nationaux (RMS de 121 et 115). Les risques accrus ont diminué, en incluant les 19 dernières années de suivi, au point où les taux ne sont plus significativement élevés chez les témoins (SMR = 105, $p = 0,24$) et sont moins élevés chez les participants (SMR = 111, $p = 0,01$). L'augmentation du taux d'accidents et de violence chez les participants est due aux décès associés aux accidents (SMR = 113, $p = 0,02$) et aux actes d'automutilation intentionnels (SMR = 130, $p = 0,005$). Bien que des taux élevés de décès associés à des accidents (SMR = 109, $p = 0,12$) et des actes d'automutilation intentionnelle (SMR = 114, $p = 0,19$) aient également été observés dans le groupe témoin, rien n'indique qu'ils aient été augmentés en comparaison. avec les niveaux nationaux. Les taux les plus élevés d'actes d'automutilation intentionnelle ont été observés au cours des dix premières années de suivi pour les participants (SMR = 854, $p < 0,001$, 18 décès, tableau S17(b)) et les groupes témoins (SMR = 331, $p < 0,001$, 20 décès, tableau S17(c)). Une étude sur des vétérans britanniques de la guerre du Golfe a trouvé des preuves d'un risque accru de mortalité par accident et violence, par rapport à un groupe témoin apparié [73] et a suggéré que cela pourrait refléter des différences entre les vétérans de la guerre du Golfe et les témoins dans leur perception du risque ou dans les activités qu'ils ont entreprises par la suite. Cependant, la période suivant les opérations couvertes par cette étude sur la guerre du Golfe (moins de dix ans de suivi) est beaucoup plus courte que le suivi de l'étude actuelle et un suivi plus long de la cohorte britannique d'anciens combattants de la guerre du Golfe a montré une diminution des taux de accidents par rapport à la population nationale [74].

5. Conclusions

Cette quatrième analyse des hommes du Royaume-Uni qui ont participé au programme britannique d'essais d'armes nucléaires a continué de montrer que les niveaux globaux de mortalité sont inférieurs aux taux nationaux attendus, bien que cette différence se soit réduite avec un suivi plus long. Les résultats montrent cependant certaines preuves que la mortalité globale chez les participants peut être légèrement plus élevée que dans le groupe témoin, bien que la taille de la différence soit faible (2 %) et n'ait émergé qu'avec un suivi prolongé comme pouvoir de détecter de petites différences de risque entre les groupes se sont accumulées. Compte tenu de la petite taille de la différence, il est tout à fait possible que l'hétérogénéité des caractéristiques de base qui n'a pas pu être prise en compte dans l'analyse (par exemple, les habitudes tabagiques, l'alimentation), entre les participants et le groupe témoin, puisse être responsable. Cependant, la possibilité qu'il y ait un petit effet néfaste à long terme sur la santé associé à la participation aux tests ne peut pas être complètement exclue.

L'analyse fournit des preuves supplémentaires que les risques accrus de myélome multiple notés dans la première analyse ne sont plus présents avec un suivi prolongé et renforce la conclusion selon laquelle le résultat antérieur est probablement une découverte fortuite. Pour la leucémie, les preuves d'augmentation du risque chez les participants dans les premières années après les tests ont continué à diminuer avec le temps, bien qu'il existe encore des preuves que les risques non liés à la LLC sont plus élevés chez les participants que dans le groupe témoin apparié. Cette preuve est particulièrement forte pour la LMC, où l'augmentation du risque a persisté au fil du temps dans la mesure où le taux d'incidence est maintenant élevé par rapport à la population nationale et au groupe témoin. Il y avait des preuves d'une augmentation des taux chez les participants par rapport aux témoins pour les cancers de l'estomac, de la vessie et du système respiratoire, mais l'interprétation de ces résultats est difficile compte tenu du manque d'informations pouvant prêter à confusion et du manque de risques accrus dans les sous-groupes identifiés comme les plus susceptibles d'être exposés.

Pour la première fois, il y avait des preuves que les participants avaient des taux de mortalité par maladies cérébrovasculaires plus élevés que les témoins et cela était particulièrement clair dans la période de suivi supplémentaire. Il peut être significatif que pour la LMC et les maladies cérébrovasculaires, des associations aient été observées entre les taux de maladie à long terme et les faibles doses chroniques de rayonnement chez les travailleurs du nucléaire réunis dans de grands groupes.

études. Cependant, il convient de souligner que si les expositions aux rayonnements enregistrées chez les participants, qui sont généralement très faibles, reflètent fidèlement les expositions réelles, il est peu probable qu'un effet sur la santé observé ait été causé par leur exposition aux rayonnements. L'analyse des sous-groupes identifiés comme ayant un plus grand potentiel d'exposition a fourni des preuves de taux élevés de cancers du cerveau et de la prostate chez les participants, avec peu de preuves pour d'autres maladies. Cependant, le nombre d'hommes impliqués dans de telles comparaisons était limité et la possibilité qu'il s'agisse de découvertes fortuites ne peut être exclue.

Remerciements

Les auteurs remercient les contributions des organisations ou personnes suivantes qui ont participé à la mise en place initiale de l'étude ou qui ont continué à fournir des informations de suivi permettant à cette analyse mise à jour d'avoir lieu: le personnel du ministère de la Défense et le Atomic Weapons Establishment qui a aidé à la collecte de données; les organisations qui ont fourni des informations de suivi, notamment l'Office for National Statistics, les General Register Offices pour l'Écosse et l'Irlande du Nord, le General Register Office of Ireland, la Benefits Agency du Department of Social Security, la Central Services Agency of the Northern Département irlandais de la santé et des services sociaux, Registre du cancer d'Irlande du Nord, Départements de la santé de Dublin, Guernesey, Jersey et de l'île de Man, MOD Medical Statistics et AEA Technology; Les contributions substantielles des professeurs Sarah Darby et Sir Richard Doll à la mise en place de cette étude et à la réalisation des deux premières analyses sont également appréciées. L'analyse a été financée par le ministère de la Défense.

identifiant ORCID

Michel Gillies <https://orcid.org/0000-0001-9795-6858>

Références

- [1] Knox EG, Sorahan T et Stewart AM 1983 Cancer suite à des essais d'armes nucléaires *Lancet* **2** 856–7 [2] Knox EG, Sorahan T et Stewart A 1983 Cancer suite à des essais d'armes nucléaires *Lancet* **1** 815 [3] Kendall GM, Muirhead CR, Darby SC, Doll R, Arnold L et O'Hagan JA 2004 Études épidémiologiques sur les anciens combattants britanniques: I. Description générale *J. Radiol. Prot.* **24** 199–217
- [4] Darby SC, Kendall GM, Fell TP, O'Hagan JA, Muirhead CR, Ennis JR, Ball AM, Dennis JA et Doll R 1988 Un résumé de la mortalité et de l'incidence du cancer chez les hommes du Royaume-Uni qui ont participé au Essais d'armes nucléaires atmosphériques et programmes expérimentaux du Royaume-Uni *Br. Méd. J.* **296** 332–8
- [5] Darby SC *et al* 1988 *Mortality and Cancer Incidence in UK Participants in UK Atmospheric Nuclear Weapon Tests and Experimental Programmes NRPB-214* (Chilton, Londres: NRPB, HMSO)
- [6] Darby SC, Kendall GM, Fell TP, Doll R, Goodill AA, Conquest AJ, Jackson DA et Haylock RG 1993 Suivi supplémentaire de la mortalité et de l'incidence du cancer chez les hommes du Royaume-Uni qui ont participé au nucléaire atmosphérique du Royaume-Uni. tests d'armes et programmes expérimentaux *BMJ* **307** 1530–5
- [7] Darby SC *et al* 1993 *Mortality and Cancer Incidence 1952–1990 in UK Participants in the UK Atmospheric Nuclear Weapon Tests and Programmes expérimentaux NRPB-266* (Chilton, Londres: NRPB, HMSO)
- [8] Muirhead CR *et al* 2003 Suivi de la mortalité et de l'incidence du cancer 1952–98 chez les hommes du Royaume-Uni qui ont participé aux tests d'armes nucléaires atmosphériques et aux programmes expérimentaux du Royaume-Uni *Occup. Environ. Méd.* **60** 165–72 [9] Muirhead CR *et al* 2003 *Mortality and Cancer Incidence 1952–1998 in UK Participants in the UK Atmospheric Nuclear Weapons Tests and Experimental Programs NRPB-W27* (Chilton : NRPB)
- [10] Muirhead CR, Kendall GM, Darby SC, Doll R, Haylock RG, O'Hagan JA, Berridge GLC, Phillipson MA et Hunter N 2004 Études épidémiologiques sur les vétérans des tests britanniques: II. Mortalité et incidence du cancer *J. Radiol. Prot.* **24** 219–41
- [11] OMS. Organisation mondiale de la santé 1977 *Classification internationale des maladies, traumatismes et causes de décès* (Genève : OMS) 9e révision
- [12] OMS. Organisation mondiale de la Santé 1990 *Classification internationale des maladies, traumatismes et causes de décès* (Genève : OMS) 10e révision
- [13] Wen CP, Tsai SP et Gibson RL 1983 Anatomie de l'effet du travailleur en bonne santé : une revue critique *J. Occup. Méd.* **25** 283–9 [14] McLaughlin R, Nielsen L et Waller M 2008 Une évaluation de l'effet du service militaire sur la mortalité : quantifier l'effet du soldat en bonne santé *Ann. Épidémiol.* **18** 928–36
- [15] Breslow NE et Day NE 1987 *Méthodes statistiques dans la recherche sur le cancer. Volume II—La conception et l'analyse des études de cohorte IARC Sci. Publ.* Publication scientifique du CIRC n° 82 1–406
- [16] Richardson DB *et al* 2015 Risque de cancer lié à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants : étude de cohorte rétrospective de travailleurs en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis (INWORKS) *BMJ* **351** h5359
- [17] Richardson DB *et al* 2018 Mortalité par cancer solide spécifique au site après exposition aux rayonnements ionisants : une étude de cohorte de travailleurs (INWORKS) *Épidémiologie* **29** 31–40
- [18] Leuraud K *et al* 2021 Risque de cancer associé à une exposition aux rayonnements à faible dose : comparaison des résultats entre les INWORKS l'étude des travailleurs du nucléaire et l'étude des survivants de la bombe atomique *Radiat. Environ. Biophys.* **60** 23–39
- [19] Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, Ron E, Shilnikova NS, Khokhryakov VV, Vasilenko EK et Koshurnikova NA 2008 Mortalité par cancer du poumon, du foie et des os chez les travailleurs Mayak *Int. J. Cancer* **123** 905–11 [20] Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, Schonfeld SJ, Schadilov AE, Vasilenko EK et Koshurnikova NA 2013 Risques de cancer du poumon liés au plutonium : une analyse mise à jour des données de la cohorte de travailleurs Mayak *Radiat. Rés.* **179** 332–42

- [21] Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, Schonfeld S et Koshurnikova N 2015 Effets des rayonnements sur la mortalité par cancers solides autres que les cancers du poumon, du foie et des os dans la cohorte de travailleurs Mayaký: 1948–2008 *PLoS One* **10** e0117784 [22] Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H et Kodama K 2012 Études sur la mortalité des survivants de la bombe atomique. Rapport 14, 1950–2003 : un aperçu du cancer et les maladies non cancéreuses *Radiat. Rés.* **177** 229–43 [23] Grant EJ *et al* 2017 Incidence du cancer solide parmi l'étude sur la durée de vie des survivants de la bombe atomique : 1958–2009 *Radiat. Rés.* **187** 513–37 [24] CIPR 2007 Les recommandations de 2007 de la commission internationale de radioprotection. Publication CIPR 103 *Ann.*
- CIPR* **37** 1–332
- [25] Linet MS, Morton L, Devesa SS et Dores GM 2018 Leukemias *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th edn, ed M Thun, L MS, C JR et H CA (Oxford: Oxford University Press) pp 715–44
- [26] Eastmond DA, Keshava N et Sonawane B 2014 Cancers lymphohématopoïétiques induits par des produits chimiques et autres agents et leur implications pour l'évaluation des risques : un aperçu *Mutat. Rés.* **761** 40–64
- [27] Cogliano VJ *et al* 2011 Expositions évitables associées aux cancers humains *J. Natl Cancer Inst.* **103** 1827–1839 [28] IARC 2018 *Benzene : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* vol 120 (Lyon : Agence internationale de recherche sur le cancer)
- [29] Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Chen H, Golden AP, Beck HL et Till JE 2020 Mortalité parmi les participants militaires américains à huit séries d'essais d'armes nucléaires hors sol *Int. J. Radiat. Biol.* **1–22**
- [30] Bergman BP, Mackay DF, Morrison D et Pell JP 2016 Cancer lié au tabagisme chez les vétérans militaires : étude de cohorte rétrospective 57 000 vétérans et 173 000 non-vétérans appariés *BMC Cancer* **16** 311
- [31] Folley JH, Borges W et Yamawaki T 1952 Incidence de la leucémie chez les survivants de la bombe atomique à Hiroshima et Nagasaki, Japan *Am. J. Med.* **13** 311–21 [32] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A et Mabuchi K 2003 Études sur la mortalité des survivants de la bombe atomique. Rapport 13 : mortalité due au cancer solide et aux maladies non cancéreuses : 1950–1997 *Radiat. Rés.* **160** 381–407 [33] Richardson D *et al* 2009 Radiation ionisante et mortalité par leucémie chez les survivants japonais de la bombe atomique, 1950–2000 *Radiat. Rés.* **172** 368–82
- [34] Hsu WL *et al* 2013 L'incidence de la leucémie, du lymphome et du myélome multiple chez les survivants de la bombe atomique : 1950–2001 *Radiat. Rés.* **179** 361–82
- [35] Daniels RD et Schubauer-Berigan MK 2011 Une méta-analyse du risque de leucémie résultant d'une exposition prolongée aux rayons gamma à faible dose rayonnement *Occup. Environ. Méd.* **68** 457–64
- [36] UNSCEAR, Comité scientifique des Nations Unies sur les effets des rayonnements atomiques 2008 Effects of ionizing radiation *UNSCEAR 2006 Report* vol 1 (New York)
- [37] NRPB 2000 Risques de cancer secondaire dans les populations thérapeutiquement irradiées : comparaison avec les risques de cancer chez les survivants japonais de la bombe atomique et dans d'autres groupes exposés *Rapport d'un groupe consultatif sur les rayonnements ionisants. Doc. NRPB*, 11, n° 1 p. 1–105
- [38] Leuraud K *et al* 2015 Rayonnements ionisants et risque de décès par leucémie et lymphome chez les travailleurs sous surveillance radiologique (INWORKS) : une étude de cohorte internationale *Lancet Haematol.* **2** e276–81
- [39] Gillies M, Haylock R, Hunter N et Zhang W 2019 Risque de leucémie associé à une exposition prolongée aux rayonnements à faible dose : résultats mis à jour du registre national des travailleurs sous rayonnement étude *Radiat. Rés.* **192** 527–37
- [40] Linet MS *et al* 2007 Leucémie lymphoïde chronique : un aperçu de l'étiologie à la lumière des développements récents dans la classification et la pathogenèse *Br. J. Haematol.* **139** 672–86 [41] CIRC 2012 Radiation : monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérigènes pour l'homme vol 100D (Lyon : Agence internationale pour la Recherche sur le Cancer)
- [42] Zablotska LB *et al* 2013 Rayonnement et risque de leucémies lymphocytaires chroniques et autres chez les travailleurs de nettoyage de chornobyl *Environ. Perspective Santé.* **121** 59–65 [43] Institute of Medicine 2000 *The Five Series Study: mortality of Military Participants in US Nuclear Weapons Tests* (Washington: Presse de l'Académie nationale)
- [44] Johnson JC, Thaul S, Page WF et Crawford H 1996 *Mortalité des vétérans participants à l'essai nucléaire CROSSROADS* (Washington : National Academy Press)
- [45] Watanabe KK, Kang HK et Dalager NA 1995 Risque de mortalité par cancer chez les participants militaires d'une attaque nucléaire atmosphérique de 1958 essai d'armes *Am. J. Santé publique* **85** 523–7
- [46] Caldwell GG, Kelley D, Zack M, Falk H et Heath CW Jr. 1983 Mortalité et fréquence du cancer chez les participants aux essais nucléaires militaires (Smoky), 1957 à 1979 *JAMA* **250** 620–4 [47] Caldwell GG, Zack MM, Mumma MT, Falk H, Heath CW, Till JE, Chen H et Boice JD 2016 Mortalité chez les militaires participants à la série d'essais d'armes nucléaires PLUMBBOB de 1957 et de la leucémie parmi les participants à l'essai SMOKY *J. Radiol. Prot.* **36** 474–89
- [48] Gun RT, Parsons J, Crouch P, Ryan P et Hiller JE 2008 Mortalité et incidence du cancer des participants australiens aux essais nucléaires britanniques en Australie *Occup. Environ. Méd.* **65** 843–8 [49] Pearce N, Winkelmann R, Kennedy J, Lewis S, Purdie G, Slater T, Prior I et Fraser J 1997 Suivi supplémentaire des participants néo-zélandais aux essais d'armes nucléaires atmosphériques du Royaume-Uni dans le Pacifique. –45 [50] Preston DL *et al* 1994 Incidence du cancer chez les survivants de la bombe atomique. Partie III. Leucémie, lymphome et myélome multiple, 1950–1987 *Radiat. Rés.* **137** S68–97
- [51] MP L, HA W, Jd B Jr, SC D, NE D et CR M 1999 Risques de leucémie chez les survivants japonais de la bombe atomique, chez les femmes traitées pour cancer du col de l'utérus, et chez les patientes traitées pour une spondylarthrite ankylosante *Radiat. Rés.* **152** 280–92
- [52] Little MP 2001 Comparaison des risques d'incidence et de mortalité par cancer suite à une radiothérapie pour les affections bénignes et malignes maladie avec les risques de cancer observés chez les survivants japonais de la bombe atomique *Int. J. Radiat. Biol.* **77** 431–64
- [53] Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P et Little MP 2013 Second solid cancers after radiotherapy: a systématique review of the epidemiological studies of the radiation dose-response relation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **86** 224–33 [54] Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M et Mabuchi K 1996 Études sur la mortalité des survivants de la bombe atomique. Rapport 12, Partie I. Cancerý: 1950–1990 *Radiat. Rés.* **146** 1–27
- [55] Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K et Kodama K 2007 Solid cancer incidence in atomic survivants de la bombe : 1958–1998 *Radiat. Rés.* **168** 1–64
- [56] Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, Zhang W et Phillipson M 2018 Mortalité et incidence du cancer après exposition professionnelle aux radiations : une mise à jour de la 3e analyse du registre national britannique des travailleurs sous rayonnement *Br. J. Cancer* **119** 631–7

- [57] Mabuchi K *et al* 2021 Risque d'incidence du cancer de la prostate chez les survivants de la bombe atomique : 1958–2009 *Radiat. Rés.* **195** 66–76 [58] McGeoghegan D et Binks K 2001 L'expérience de la mortalité et de la morbidité par cancer des employés de l'usine britannique de Chapelcross combustibles nucléaires plc, 1955–95 *J. Radiol. Prot.* **21** 221–50
- [59] Gillies M et Haylock R 2014 L'expérience de la mortalité et de l'incidence du cancer chez les travailleurs de British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 *J. Radiol. Prot.* **34** 595–623
- [60] Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P et Davies G 1993 Étude cas-témoins du cancer de la prostate chez les employés des États-Unis Autorité de l'énergie atomique du Royaume *BMJ* **307** 1391–7
- [61] Darby SC, Muirhead CR, Doll R, Kendall GM et Thakrar B 1990 Mortalité parmi les militaires britanniques qui ont servi à l'étranger dans les années 1950 et 1960 *Br. J. Ind. Med.* **47** 793–804
- [62] Till JE *et al* 2018 Exposition à l'amiante et mortalité par mésothéliome chez les vétérans atomiques *Int. J. Radiat. Biol.* 1–15 [63] Cahoon EK, Preston DL, Pierce DA, Grant E, Brenner AV, Mabuchi K, Utada M et Ozasa K 2017 Incidence du cancer du poumon, du larynx et d'autres voies respiratoires chez les survivants de la bombe atomique japonaise: une analyse mise à jour de 1958 à 2009 *Radiat. Rés.* **187** 538–48
- [64] Talaska G 2003 Amines aromatiques et cancer de la vessie chez l'homme : sources d'exposition et épidémiologie *J. Environ. Sci. Santé C* **21** 29–43
- [65] Carr ZA, Kleinerman RA, Stovall M, Weinstock RM, Griem ML et Land CE 2002 Tumeurs malignes après radiothérapie pour ulcère peptique *Radiat. Rés.* **157** 668–77 [66] Hashibe M, Sturgis EM, Ferlay J et Winn DM 2018 Cavité buccale, oropharynx, lèvre et glandes salivaires *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th edn, ed ST Linet, MS Cerhan and JR Haiman (Oxford: Oxford University Press) pp 543–77 [67] Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL et Mabuchi K 1999 Études de la mortalité des survivants de la bombe atomique. Rapport 12, partie II.
- Mortalité non cancéreuse : 1950–1990 *Radiat. Rés.* **152** 374–89 [68]
- Shimizu Y *et al* 2010 Exposition aux rayonnements et risque de maladies circulatoires: données sur les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, 1950-2003 *BMJ* **340** b5349 [69] Gillies M *et al* 2017 Mortalité par maladies circulatoires et autres conséquences non cancéreuses chez les travailleurs du nucléaire en France, Royaume-Uni et États-Unis (INWORKS) *Radiat. Rés.* **188** 276–90
- [70] Zhang W, Haylock RGE, Gillies M et Hunter N 2019 Mortalité due aux maladies cardiaques suite à une exposition professionnelle aux rayonnements : analyse du registre national des travailleurs sous rayonnement (NRRW) au Royaume-Uni *J. Radiol. Prot.* **39** 327–53 [71] Little MP 2016 Radiation and circulatory disease *Mutat. Rés.* **770** 299–318 [72] Little MP, Azizova TV et Hamada N 2021 Effets non cancéreux à dose faible et modérée des rayonnements ionisants chez les personnes directement exposées, en particulier les maladies circulatoires et oculaires : un examen de l'épidémiologie *Int. J. Radiat. Biol.* **97** 782–803
- [73] Macfarlane GJ, Thomas E et Cherry N 2000 Mortalité parmi les vétérans britanniques de la guerre du Golfe *Lancet* **356** 17–21
- [74] Ministère de la Défense 2016 Conflit du Golfe 1990/1991 Données sur la mortalité des vétérans du Golfe au Royaume-Uni : causes de décès (disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/517240/20160125-Gulf_March16_REVISSED_O.pdf)