

# Le radon, aspects historiques et perception du risque

par Roland Masse, Académie des technologies



Paracelse

On a connu les dangers du radon en milieu professionnel bien avant d'en connaître la cause. Au quinzième siècle déjà, A.-P. Schneevogel décrivait, dans les mines d'argent des montagnes de Saxe et de Bohême exploitées depuis le 13<sup>ème</sup> siècle, les maladies du poumon qu'entraînait « l'air dangereux des profondeurs de la terre ». Le médecin suisse Paracelse devait décrire cette pathologie (« mala metallorum ») en 1530 avec suffisamment de précision pour qu'on lui en attribue l'observation initiale, tandis qu'à la même époque Agricola dans son traité « De re metallica » recommandait déjà de ventiler les mines pour éviter la maladie de la montagne (« Bergsucht »). La maladie était particulièrement fréquente dans la région du Schneeberg qui lui donna quelque temps son nom (« Bergkrankheit der Schneeberger Gruben »), avant que Härting et Hesse en 1879 reconnussent le caractère cancéreux de l'affection. Ce cancer du poumon était à l'époque décrit comme un lymphosarcome attribué à l'arsenic, aux métaux : cobalt, nickel et à la silice, ce qui était somme toute justifié puisque ces éléments sont maintenant connus pour

leurs propriétés cancérogènes et qu'ils participent vraisemblablement à l'induction des cancers chez les mineurs exposés également au radon. Selon Härting et Hesse 75 % des mineurs étaient atteints et mouraient jeunes, ce qui témoigne de la tolérance au risque dans le monde minier, décimé par ailleurs par la silicose et la tuberculose.

Dans ce contexte de risque très élevé, le rôle causal majeur du radon ne fut cependant reconnu que tardivement après la découverte de la radioactivité. On savait depuis les Curie, et Rutherford en 1900, que le radium extrait du minerai de Bohême libérait une « émanation » radioactive. En 1904 London montra les effets délétères de cette émanation sur la grenouille. H.-E. Schmidt en 1913 fit de cette émanation une cause possible de la maladie du Schneeberg, mais ce n'est qu'en 1924 que les mesures effectuées par Ludewig et Lorensen dans les mines de Saxe et de Bohême établirent une corrélation étroite entre la présence du radon et la fréquence du cancer chez les mineurs (définitivement reconnu comme un carcinome). Par la suite les données épidémiologiques s'accumulèrent des deux côtés de la frontière entre Allemagne et Tchécoslovaquie, publiées ouvertement de ce côté et, plus discrètement de l'autre. Dans le chapitre qu'il consacre au radon, N. Stannard dans « Radioactivity and Health<sup>1</sup>. A History » (1988, DOE-OSTI) constate que malgré ces données « la progression dans l'opinion des scientifiques de la suggestion vers l'acceptation du rôle cancérogène du radon a été tortueuse », l'exposition aux rayonnements étant jugée « trop faible » pour être l'unique cause, et ceci malgré des concentrations de l'ordre du million de Bq par m<sup>3</sup>, aboutissant à des doses efficaces de l'ordre du Sv par an.

Il fallut attendre la fin des années 50, avec à la fois les données épidémiologiques

1. Dont est tiré la majorité des références historiques.

tchèques et celles des Etats-Unis confirmant les observations initiales, puis les données dosimétriques établissant, par rapport au gaz lui-même, le rôle majeur des produits de filiation à vie courte du radon 222 et 220 dans le mécanisme toxique, pour que soit envisagée sérieusement la prévention du risque en milieu minier. Les données dosimétriques justifiaient à cette époque la création d'une nouvelle unité, le WLM, tenant compte du temps de travail exposé et de l'énergie potentielle alpha inhalée due au gaz et à ses produits de filiation. Entre-temps le tabagisme avait remplacé dans l'opinion des experts les métaux de la mine comme facteur cancérigène considéré le plus probable, et le principe de précaution suggérant l'intérêt de la ventilation des mines n'avait pas prévalu. Dans les mines françaises néanmoins, à partir de 1956, le service de protection développa la dosimétrie individuelle et renforça la ventilation des galeries, ce qui devait aboutir à diminuer considérablement l'exposition des mineurs et à limiter l'impact sanitaire chez ceux d'entre eux qui ont été embauchés après 1956.

A partir de la fin des années 60 le cancer du poumon était reproduit expérimentalement chez l'animal par inhalation de radon et de ses produits de filiation, ce qui devait être la dernière étape vers la reconnaissance définitive du rôle cancérigène direct du radon inhalé, attestée en 1988 par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC). Par la suite différents facteurs modifiant le risque furent précisés ou établis, notamment l'âge, le débit de dose et le tabagisme. Depuis les années 90, les recherches se concentrent sur les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans la réponse cellulaire aux lésions initiales produites par le radon. L'importance de la signalisation intra et intercellulaire est actuellement mise en avant, modifiant très sensiblement les bases théoriques de l'évaluation de risque par extrapolation. Les nouvelles données permettent de comprendre des données paradoxales comme l'existence de seuils ou l'augmentation des effets à faible dose par effet collatéral (effet « bystander »).

Il est admis que l'essentiel du pouvoir cancérigène du radon et de ses descendants est dû à leurs émissions radioactives alpha.

Par hypothèse destinée à faciliter la gestion du risque, la réglementation admet également que le mécanisme cancérigène impliqué s'exprime de manière constante par unité d'exposition à tout niveau de dose. Il est donc raisonnable de prévoir que toute exposition au radon est caractérisée par un risque mesurable au prorata du niveau d'exposition. Cette notion implique donc un risque radon dans le cadre de l'exposition domestique.

En fait, depuis les années 90, les études épidémiologiques de type cas-témoins s'efforçant de relier l'exposition domestique et les cancers du poumon se sont multipliées sans réellement apporter jusqu'à présent de conclusions définitives. A l'exception d'une enquête suédoise excluant un risque nul en matière de cancers imputables au radon, toutes les enquêtes incluent la valeur 0 pour le risque attribuable dans l'évaluation des incertitudes. Regrouper l'ensemble des données par méta-analyse permet certes de définir une relation dose-effet assez comparable à celle observée chez les mineurs, prévoyant une augmentation de 10 % du risque de cancer par 100 Bq/m<sup>3</sup>, mais la statistique n'exclut pas cependant l'absence de risque réel, en particulier à partir du moment où l'impact du tabagisme (notamment passif) est correctement pris en compte. Assez paradoxalement par ailleurs, sans explication vraiment convaincante, les corrélations géographiques entre richesse du sol en uranium et cancer du poumon sont constamment inverses. Enfin, dans les rares études épidémiologiques permettant d'explorer des niveaux d'exposition très élevés (> 500 Bq/m<sup>3</sup>), comme ceux rencontrés dans l'habitat de la région des mines de Schneeberg, apparaît la notion d'un seuil (entre 500 et 1000 Bq/m<sup>3</sup>) au-dessous duquel on ne peut plus distinguer le risque radon chez la femme qui ne fume pas. Cette dernière enquête a néanmoins la caractéristique de mettre en évidence le rôle cancérigène du radon seul au-delà de 1000 Bq/m<sup>3</sup>.

L'exposition au radon pour raison thérapeutique est une autre réalité troublante. Environ 75 000 patients en Europe bénéficient d'une prise en charge totale par les systèmes de santé. Il s'agit d'inhalation (40 000 Bq/m<sup>3</sup>) et de bains (plus de 1000 Bq/l) censés améliorer diverses maladies chroniques, en particulier rhumatis-

males. Aux Etats-Unis il est par ailleurs étonnant de constater le succès que rencontre un établissement de soins comme « Free Enterprise Health Radon Mine » qui draine, moyennant finances, une foule croissante de patients convaincus. Cette pratique rappelle les médecines traditionnelles scientifiquement peu fiables, mais on peut noter l'apparition dans la littérature médicale sérieuse de résultats favorables en double aveugle et de résultats biologiques témoignant de l'induction par le radon des divers mécanismes de signalisation cellulaire impliqués dans l'homéostasie cellulaire, la sédation de la douleur et la réponse immune.

La politique de lutte contre le radon obéit à une logique un peu schizophrène. La nécessité de limiter l'exposition au radon en milieu professionnel est inscrite dans le code du travail (art. R 231-115). En ce qui concerne les établissements recevant du public (ERP), les modalités de gestion du risque lié au radon ont été définies par voie de circulaires (circulaire DGS/DGUHC du 27 janvier 1999 ; circulaires DGS du 20 mai 1999 et du 2 juillet 2001). Au titre du nouvel article L.1333-10 du code de la santé publique, l'obligation de surveillance, dans le cas de risque sanitaire, est assurée au titre de la Direction générale de la santé<sup>2</sup>. Dans le cas du radon, elle prend la forme d'une campagne de mesure de l'exposition au radon dans les ERP, dont les écoles, dans 31 départements, à laquelle les services de l'équipement ont été associés.

Pour ce qui concerne l'habitat privé, en raison d'obstacles culturels, juridiques et économiques, la plupart des pays hésitent à promouvoir des politiques contraignantes. Les autorités sanitaires estiment en général qu'il ne s'agit pas d'un risque sanitaire majeur puisqu'il est inapparent (ce que réfute la modélisation du risque néanmoins) et redoutent de « pourrir » (blighting des Anglo-Saxons) la situation par des mesures trop brutales. La priorité est donc donnée à l'information du public, à la cartographie des zones les plus exposées, à la prise de normes de construction et, éventuellement, à l'aide au diagnostic individuel et à l'assainissement. Aux Etats-Unis

néanmoins, après plus de 10 ans de campagnes de mesure du radon dans l'habitat et de sensibilisation (vigoureusement soutenue par des associations professionnelles !), l'Environmental Protection Agency (EPA) constate que 88 % des personnes interrogées en 1999 considèrent le radon comme un risque pour la santé. Plus de 18 millions de résidences ont fait l'objet d'une mesure et 500 000 d'entre elles ont été assainies selon les prescriptions de l'EPA. Par comparaison, en 1997 en Grande-Bretagne, sur 230 000 résidences mesurées, 20 000 dépassaient le niveau d'action prescrit (200 Bq/m<sup>3</sup>) mais seuls 2 000 propriétaires avaient choisi d'assainir, et parmi eux 1 450 seulement avaient fait vérifier le niveau atteint après traitement.

Bien qu'il existe des situations d'exposition domestique sévère (plusieurs milliers de Bq/m<sup>3</sup>), peu de pays (la Suède fait exception) ont utilisé la notion d'insalubrité due au radon. La Suisse avec un niveau d'action contraignant à 1000 Bq/m<sup>3</sup> semble s'inscrire dans cette logique qui s'apparente en fait à une gestion du risque fondée sur une hypothèse implicite de seuil. La position défendue par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 1997, proposant un seuil d'action au même niveau, est apparemment de même nature.

L'OMS voit en revanche dans la limite de 1000 Bq/m<sup>3</sup> le seuil de l'inacceptable, estimé au niveau de risque de 10<sup>-3</sup> pour une année d'exposition. Cette notion de risque acceptable non contractuel est difficile à argumenter aussi bien pour le locataire que pour le propriétaire. Elle pose aussi un problème de choix de société : faut-il privilégier, éventuellement au titre de l'équité, de traiter les habitations les plus exposées, ce qui n'aura qu'un effet très marginal sur la réduction du risque global dans la population si on admet l'hypothèse d'absence de seuil, ou proposer de diminuer l'exposition au radon dans l'ensemble du parc, ce qui, sous réserve de faisabilité, est la seule mesure qui permette d'épargner une fraction significative du risque potentiel ? Dans cette perspective les recommandations internationales à 200 et 400 Bq/m<sup>3</sup>, pour le bâti neuf et ancien, paraissent plus destinées à éviter les recours lors des transactions immobilières que justifiées par des considérations sanitaires.

2. Et depuis le décret du 22 février 2002.

# Le risque du cancer du poumon est-il surestimé ?

par **André Aurengo**, chef du service de médecine nucléaire, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

Des centaines de publications, colloques, déclarations, réglementations, recommandations officielles, représentant des dizaines de milliers d'heures de travail, font du « problème radon » un vaste sujet qui engage la responsabilité des pouvoirs publics mais aussi du public. En effet, si certaines mesures de réduction de l'exposition sont simples et gratuites (aérer et ventiler), il en est d'autres plus complexes et beaucoup plus coûteuses (étanchéité des sous-sols, drainage). Le marché de la mesure et de la réhabilitation représente donc un enjeu économique considérable et cette question dépasse le cadre de cet article. En revanche, le risque lié à l'exposition au radon mérite d'être évalué au mieux pour justifier et dimensionner les mesures de santé publique.

## Etat des lieux

L'effet cancérogène du radon a été mis en évidence à partir d'expositions professionnelles à travers 11 études de cohortes conduites dans différents pays (Tchécoslovaquie, USA, Canada, France) sur une population totale de plus de 30 000 mineurs. Le risque relatif augmente d'environ 0,49 % par WLM (Working Level Month, unité qui représente une exposition à 3700 Bq.m<sup>-3</sup> de radon pendant 172 heures). Toutes ces études montrent une augmentation significative du risque de cancer broncho-pulmonaire et le radon a été classé comme cancérogène pulmonaire chez l'homme par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) en 1987.

Le problème potentiel de santé publique posé par le radon est lié à l'exposition résidentielle. Les ordres de grandeur de l'exposition au radon dans les habitations

françaises sont bien connus grâce aux campagnes de mesure de l'IPSN : la concentration moyenne du radon y est de 66 Bq.m<sup>-3</sup>. En Ile-de-France, terrain sédimentaire, la moyenne est de 20 à 50 Bq.m<sup>-3</sup>, mais en Bretagne ou dans le Massif Central elle avoisine 100 à 150 Bq.m<sup>-3</sup>. La moyenne mondiale pour les habitations est environ 40 Bq.m<sup>-3</sup> et à l'air libre la concentration est de 10 Bq.m<sup>-3</sup>.

En France, environ 1 250 000 habitations individuelles dépassent 200 Bq.m<sup>-3</sup> ; 300 000 sont au-dessus de 400 Bq.m<sup>-3</sup> et 60 000 dépassent 1000 Bq.m<sup>-3</sup>. Pour les habitations collectives, l'estimation est plus difficile, car la concentration varie beaucoup en fonction de l'étage. Globalement, 200 000 habitations dépassent 200 Bq.m<sup>-3</sup> et 40 000 sont au-delà de 400 Bq.m<sup>-3</sup>. Le nombre de personnes concernées fait donc du radon un problème de santé publique potentiellement considérable.

Les effets éventuels de ces expositions résidentielles ont fait l'objet de nombreuses études dont certaines sont positives.

Les études cas-témoins consistent à comparer l'exposition au radon dans un groupe de cas de cancer broncho-pulmonaire, et dans un groupe de témoins appariés indemnes. Ces démonstrations sont difficiles car le risque relatif recherché est très faible (# 1,2 ?), inférieur à celui du tabagisme passif (# 1,5) et a fortiori actif (# 15). Sur 11 études conduites entre 1988 et 1998, portant au total sur plus de 5000 cas, 3 montrent un risque significatif, les 8 autres étant négatives [1].

Les études de corrélation géographique consistent à rechercher s'il y a une différence significative du nombre de cancers du poumon entre deux régions où la

moyenne d'exposition au radon est très différente. Du fait de nombreux biais méthodologiques (exposition, tabagisme), elles donnent des résultats très discordants... selon certaines le radon protège même du cancer du poumon !

On a tenté d'estimer les doses délivrées par le radon avec une modélisation dosimétrique, en calculant la dose délivrée aux cellules de l'épithélium bronchique et alvéolaire. C'est une approche largement hypothétique qui utilise de nombreux paramètres difficiles à estimer.

En définitive, les risques de l'exposition résidentielle au radon sont évalués en extrapolant la relation dose-effet obtenue pour les mineurs d'uranium. On en déduit que le radon « résidentiel » serait responsable de 1 000 à 2 000 morts par an chez les fumeurs, et de quelques centaines chez les non-fumeurs.

Le radon présente-t-il vraiment un tel risque pour la population ?

### Le radon en questions

De nombreuses questions concernant le risque du radon n'ont pas reçu de réponse satisfaisante.

Quelle est la validité d'une estimation indirecte de l'exposition au radon, fondée sur le produit de la concentration du radon en un seul lieu, moyennée sur une longue période (voire estimée par une moyenne régionale), par le temps estimé de séjour dans l'endroit considéré ? Une mesure directe par dosimétrie personnelle a-t-elle été systématiquement mise en œuvre pour valider cette estimation indirecte ?

Les mineurs sont exposés à d'autres risques que ceux du radon, risques difficiles à évaluer et à prendre en compte et par conséquent le plus souvent négligés dans les études épidémiologiques. Il s'agit de l'exposition à d'autres rayonnements ionisants que ceux provenant du radon, et de l'exposition à des poussières qui multiplie par environ 2,8 (Intervalle de confiance à 95 % : 1,6 – 5,0) le risque de cancer du poumon [2]. Peut-on ne pas en tenir compte comme le font la quasi-totalité des études ?

Les mineurs sont très souvent des fumeurs importants [3], et le tabagisme représente un risque de cancer du poumon 10 fois plus élevé que celui du seul radon. Peut-on se passer d'une quantification du tabagisme en expliquant qu'il n'est sûrement pas différent dans la population générale et chez les mineurs ? Dans les rares études où le tabagisme a été pris en compte, tous les pneumologues sont-ils d'accord avec la simple stratification ex-fumeur / fumeur actif / fumeur passif / non-fumeur sans évaluation quantitative du tabagisme (en paquets x années par exemple) ?

Le débit ventilatoire des mineurs d'uranium qui font un travail de force n'est pas comparable à celui d'une personne au repos. Est-il logique de postuler qu'il est inférieur ?

Mais les outils statistiques utilisés doivent également être questionnés.

On doit tout d'abord se demander si les mineurs et la population sont comparables au point de pouvoir extrapoler l'évaluation du risque lié au radon de l'un à l'autre.

Quand, pour estimer le risque du radon aux faibles expositions, on postule une relation linéaire sans seuil ajustant les données à forte exposition, on trouve évidemment une droite passant par l'origine et un intervalle de confiance sur sa pente. Est-ce bien une preuve que la relation entre l'exposition et le risque est effectivement linéaire ?

Pour estimer le risque d'une exposition, deux méthodes sont possibles. La première, inappropriée, utilise un ajustement des données disponibles par une droite passant par l'origine et l'intervalle de confiance calculé sur sa pente. La seconde permet, pour une exposition donnée, un calcul rigoureux de l'intervalle de confiance du risque, ce qui permet de déterminer à partir de quelle exposition le risque est réellement significatif. Pourquoi les publications utilisent-elles la première méthode plutôt que la seconde ?

Quand une étude est négative avec des intervalles de confiance à 95 %, jusqu'à quelle valeur est-il licite de diminuer ce seuil pour la rendre positive ? Que signifie scientifiquement « l'étude n'est pas signifi-

cative, mais il y a une tendance » ? Doit-on alors parler d'« étude tendancieuse » ou bien d'« interprétation tendancieuse » ?

Quelle est la valeur de l'estimation de l'exposition de la population française au radon [4], avec un suréchantillonnage de l'habitat individuel (80 % des mesures) et un biais en faveur des mesures faites au rez-de-chaussée (74 % des mesures) ?

Dans certains départements exposés, le nombre de cancers attribués au radon, calculé avec le coefficient « moyen » de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), dépasse le nombre total de cancers observés. Peut-on soupçonner une surestimation du risque ?

Pourquoi la plupart des études recherchant un effet du radon en exposition résidentielle sont-elles négatives, en particulier chez les non-fumeurs [5] ?

En conclusion, le risque du radon serait-il surestimé ? Mal estimé ?

### Références

- [1] Société Française de Santé Publique. Exposition au radon dans les habitations : évaluation et gestion du risque. Collection santé et société n°8. Avril 2000.
- [2] Chen W, Chen J. Nested case-control study of lung cancer in four Chinese tin mines. *Occup Environ Med* 2002 Feb; 59(2):113-8
- [3] Kreuzer M, Brachner A, Lehmann F, Martignoni K, Wichmann HE, Grosche B. Characteristics of the German uranium miners cohort study. *Health Phys* 2002 Jul; 83(1):26-34.
- [4] Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Note technique SEGR/LEADS-2000/14.
- [5] Neuberger JS, Gesell TF. Residential radon exposure and lung cancer: risk in nonsmokers. *Health Phys* 2002 Jul; 83(1):1-18.

# Estimation du risque associé à l'exposition au radon

par **H.-Erich Wichmann**, professeur au **GSF National Research Center for Environment and Health, Institute of Epidemiology - Neuberberg University of Munich, Chaire d'épidémiologie**

Parmi les facteurs de risque environnementaux, et par comparaison avec les cancérogènes chimiques, le radon et ses descendants constituent de loin la principale contribution au risque de cancer du poumon.

L'analyse de l'ensemble des études épidémiologiques met en évidence un lien significatif entre l'exposition dans les habitations et le risque de cancer du poumon pour les résidents. Les études récentes qui viennent d'être conduites en République Fédérale d'Allemagne viennent confirmer cette analyse.

Les estimations quantitatives du risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon s'appuient aujourd'hui encore sur les extrapolations à partir des études qui portent sur des mineurs exposés professionnellement. L'analyse la plus complète porte sur un ensemble de 11 cohortes ([i], [ii] et repris dans [iii]), provenant pour la plupart des mines d'uranium. Elle met en valeur une relation entre le risque de cancer du poumon et l'exposition cumulée au radon. En première approximation cette relation est linéaire.

De surcroît, l'étude montre qu'une exposition prolongée à des faibles niveaux de concentration est plus dangereuse qu'une exposition brève à forte concentration<sup>1</sup>. Elle suggère aussi que le risque relatif du radon est plus fort pour les non-fumeurs que pour les fumeurs, ceci d'un facteur

deux environ<sup>2</sup>. Ainsi une analyse faite aux Etats-Unis ([ii], [iii]) estime que la fraction étiologique (fraction des cancers attribuables au radon) du radon pour le cancer du poumon est de 11 à 13 % pour ceux qui résident en habitat individuel, de 9 % pour l'ensemble des habitats, et de 10 à 12 % pour les fumeurs, de 28 à 31 % pour les non-fumeurs<sup>3</sup>.

Cette méthode a été appliquée à l'estimation du risque en Allemagne. Pour la partie Ouest de l'Allemagne<sup>4</sup>, la fraction étiologique a été estimée à 7 % environ [iv], à comparer à une fraction estimée à 2 % pour les substances chimiques anthropogènes. L'intervalle de confiance à 95 % est de 2 % à 29 %. La fraction étiologique serait de 4 à 7 % pour les fumeurs, mais de 14 % à 22 % pour les non-fumeurs.

Contrairement aux études épidémiologiques qui portent sur les mineurs, les études analytiques qui portent sur les expositions domestiques (cas-témoins) ne sont pas encore utilisées directement pour quantifier le risque.

Les simulations montrent en effet qu'une étude cas-témoins, avec des hypothèses quant à l'exposition au radon, devrait comprendre plusieurs milliers de cas pour qu'elle soit suffisamment informative pour permettre une évaluation quantifiée précise.

1. Cet effet est parfois appelé « effet inverse du débit de dose » car on suppose souvent dans d'autres domaines et pour d'autres rayonnements que des expositions fortes reçues dans un temps bref ont plus d'effet que des expositions plus faibles et plus étalées dans le temps.

2. Il s'agit ici du risque relatif. Le risque de base pour les fumeurs étant environ deux fois supérieur à celui des non-fumeurs, en valeur absolue le risque radon est plus élevé chez les non-fumeurs.

3. Pour une concentration moyenne dans les habitations des Etats-Unis d'environ 46 Bq/m<sup>3</sup>.

4. Pour une concentration moyenne dans les habitations d'environ 49 Bq/m<sup>3</sup>.

Un grand nombre d'études ont été réalisées anciennement, mais les effectifs pris en compte ou les niveaux d'exposition étaient insuffisants et elles n'avaient pas conduit à mettre en évidence un lien. En revanche, depuis le milieu des années 90, des études plus puissantes ont été effectuées et achevées en Finlande, en Suède et en Angleterre. Elles ont fourni des résultats convaincants (cf. bilan dans [v]).

En Allemagne deux ensembles d'études de ce type ont été achevés, l'un sur des Länder de l'Ouest [vi], l'autre sur des Länder de l'Est [vii, viii].

Les résultats concernant l'ensemble de la zone Ouest ne montrent pas de relation, quelles que soient les méthodes de quantification retenues. Mais, si l'on limite l'analyse aux secteurs à plus forte concentration, le risque relatif par rapport à la catégorie de référence 0-50 Bq/m<sup>3</sup> passe à 1,6 pour une exposition entre 50 et 80 Bq/m<sup>3</sup>, à 1,9 pour une exposition entre 60 et 140 Bq/m<sup>3</sup>, et à 1,9 encore pour une exposition au-dessus de 140 Bq/m<sup>3</sup>. Les deux premiers risques sont statistiquement significatifs, le dernier est à la limite de la significativité.

L'analyse de l'étude de la zone Est, zone où les valeurs moyennes des concentrations domestiques sont supérieures à celles de l'Ouest, montre que le risque relatif augmente quand l'exposition augmente, tant pour la zone prise dans son ensemble que sur les parties à forte et très forte concentrations. Sur l'ensemble de la zone Est, pour les expositions dans l'habitat actuel, le risque relatif par rapport à la catégorie de référence 0-50 Bq/m<sup>3</sup> passe à 1,37 pour les expositions dépassant 140 Bq/m<sup>3</sup>, valeur à la limite de la significativité. Dans les parties de la zone Est à forte ou très forte concentration de radon, le risque relatif par rapport à la catégorie de référence 0-50 Bq/m<sup>3</sup> passe à 1,62 pour une exposition supérieure à 140 Bq/m<sup>3</sup>, de façon significative.

Les résultats de la zone Est et ceux des régions à forte concentration de l'Ouest sont bien compatibles avec la plus importante des études réalisées en Suède [ix], avec le résultat de la méta-analyse de 8 études publiées [x], et avec les valeurs

que l'on déduit des modèles de risque extrapolés des analyses réalisées sur les cohortes de mineurs exposés.

Par rapport au tableau cohérent des études analytiques (cohortes de mineurs, cas-témoins pour la population générale), deux points font l'objet de controverses.

En premier lieu, il existe des travaux sur des effets autres que le cancer du poumon pour une exposition au radon et à ses descendants. La pathologie la plus visée est la leucémie, pour laquelle un lien est retrouvé dans des études de type corrélation géographique [xi]. Dans les études réalisées sur les mineurs, les données sont insuffisantes et les liens faibles. Une nouvelle étude s'appuie sur une base de données plus large. Elle conduit à mettre en évidence que le radon atmosphérique ne constitue pas un facteur notable de mortalité par cancer - à l'exception du cancer du poumon.

En second lieu, les études écologiques (dites aussi de corrélation géographique car il s'agit de corrélérer des taux moyens et des concentrations moyennes sur un jeu de plusieurs unités géographiques) font ressortir des corrélations statistiquement significatives, positives comme négatives, entre les taux des cancers du poumon et les expositions domestiques au radon. Pour cause de limites méthodologiques, il est préférable de ne pas analyser plus en profondeur ces résultats. Les études de corrélation géographique qui n'aboutissent pas à une corrélation positive ne peuvent en aucun cas suffire à postuler l'existence d'une corrélation. Parallèlement, l'existence d'une corrélation positive mise en avant sur la base d'une étude écologique reste insuffisante pour conclure à l'existence d'un lien (cf. le lien radon leucémie). Ces problèmes d'interprétation des résultats ont conduit l'OMS à recommander de ne plus conduire ce type d'étude.

Parmi les études écologiques qui mettent en évidence une « corrélation inverse », (décroissance des taux de cancer du poumon quand les valeurs en radon augmentent), une des plus connues, des plus puissantes, et des plus souvent citées est celle du Dr B.L. Cohen [xii]. Le Dr Cohen a lancé un défi à qui pourrait mettre en évidence



les biais qui causent ce résultat. Le large usage fait de ces résultats méritait que le défi soit relevé.

Une correspondance scientifique a donc été engagée avec le Dr B.L. Cohen sur l'explication de la contradiction entre les résultats de son étude écologique et la prédiction d'un risque croissant avec l'exposition. Comme indiqué dans une première correspondance il n'est pas possible de résoudre la question en utilisant les données de l'étude écologique, parce qu'elles sont agrégées au niveau de l'unité géographique et que c'est justement de cette agrégation que peut provenir l'« illusion écologique ».

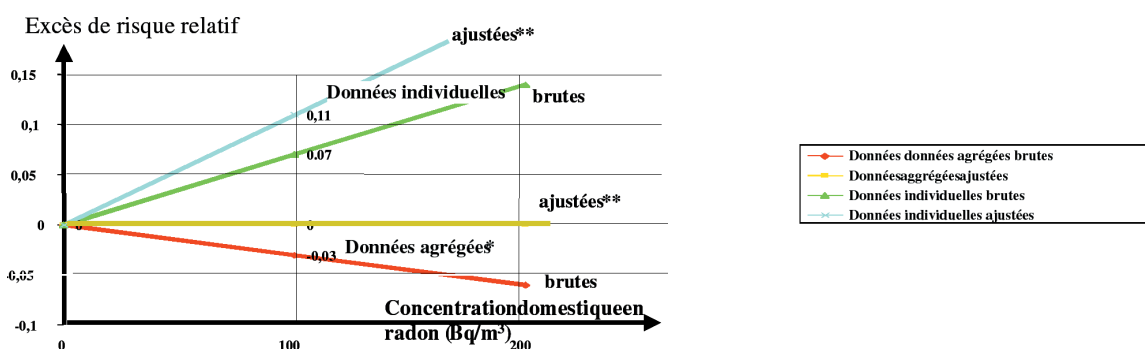
L'explication ne peut venir que de l'utilisation d'un jeu de données collectées au niveau des individus, que l'on peut ensuite agréger dans un but de simulation. Cette correspondance suggérait que le jeu de données de l'étude analytique de type cas-témoins réalisée par le Dr Pershagen en Suède en 1994 [ix], qui met en lumière une relation exposition/effet positive, pouvait être utilisé pour reconstruire une étude écologique au niveau des « counties » suédois en agrégeant les données à ce niveau géographique.

Nous avons convaincu le docteur Pershagen et son équipe de réaliser cette analyse et l'article correspondant a été publié dans l'American Journal of Epidemiology [xiii].

L'article et l'illustration ci-jointe montrent clairement que cette piste de travail était

la bonne. La pente significativement positive issue de l'étude basée sur les données individuelles devient négative quand on travaille sur les données agrégées (en perdant donc une partie de l'information). La simulation a recréé l'« illusion écologique ». Si l'on ajuste sur divers facteurs, le coefficient de risque obtenu à partir des données individuelles augmente tandis que la pente obtenue avec les données agrégées devient nulle. Ce travail démontre que les données agrégées ne peuvent pas être utilisées pour un facteur de risque faible (comparativement aux autres facteurs) comme le radon. En effet, la forte influence du tabac sur les cancers du poumon se conjugue à l'importance des différences entre individus en ce qui concerne le tabagisme, de sorte que la source de biais ne peut être maîtrisée même à une échelle géographique faible comme le « county ».

Les lacunes des études écologiques sont connues des épidémiologistes qui parlent à leur sujet d'« illusion écologique » (ecological fallacy) et la position de l'OMS a déjà été citée. Cet exemple, fondé sur des données réelles concernant le radon, montre que cette prévention méthodologique est justifiée. Il montre aussi que la contradiction que l'on a pu évoquer entre les approches épidémiologiques analytiques classiques qui mettent en évidence le lien entre radon et cancer du poumon et certaines des études de corrélation géographique relève bien de l'« illusion écologique ».



\* Données agrégées au niveau du Comté

\*\* Ajustement sur tabagisme, profession, urbanisation

L'illusion écologique mise en valeur à partir des données de l'étude nationale suédoise. ([xiii])

## Références de l'article

- i Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrisson H, Radfort EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA : radon and Lung Cancer Risk: A joint Analysis of 11 underground studies (N1H Publication No 94-3644) (1994).
- ii Lubin JH, Tomasek, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrisson H, Radfort EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA : Estimating lung cancer mortality from residential radon using data from low exposure of miners. *Radiation Research* (1997) 147;126-134.
- iii NRC (National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation): Health effects of exposure to radon (BEIR VI report) National Academy Press, Washington 1999.
- iv Steindorf K, Lubin J, Wichmann HE, Becher H: Lung cancer deaths attributable to radon exposure in Western Germany. *Int J Epidemiol* 1995; 24:485-492.
- v SSK Epidemiologische Untersuchungen zum Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegenüber Radon. Bonn Octobre 2000.
- vi Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, Wichmann HE: Case-control – study on lung cancer and residential radon in West Germany. *American Journal of Epidemiology in West Germany* (2001) 153:42-52.
- vii Wichmann HE, Gerken M, Wellmann J, Kreuzer M, Kreienbrock L, Kreienbrock L, Keller G, Woelke G, Heinrich J: Lungenkrebsrisiko durch radon in der Bundesrepublik Deutschland (ost) – eco-med Landsberg/Lech (1999).
- viii Kreuzer M, Heinrich J, Wölke G, Schaffratz-Rosario A, Gerken M, Wellmann J, Keller G, Kreienbrock L, Wichmann HE: Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology* 2003 in press.
- ix Pershagen G, Akerblom G, Axelson O et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *NEJM* 1994; 330:159-164
- x Lubin J. H., J.D. Boice Jr. Lung cancer risk from residential radon. Meta analysis of eight epidemiological studies. *J. Natl Cancer Inst* (1997) 89:807-17
- xi Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 2001; 81(3):272-288.
- xii Cohen B.L. : Relation ship between exposure to radon and variuos types of cancer. *Health Physics*, 65:529-537 (1993).
- xiii Lagarde F, Pershagen G: Parallel analyses of individual and ecologic data on residential radon, cofactors and lung cancer in Sweden. *Am J. Epidemiol* 1999; 149(3):268-274.

# Évaluation du risque de cancer lié à l'inhalation de radon

par Margot Tirmarche, chef du laboratoire d'épidémiologie et d'analyse du détriment sanitaire et Dominique Laurier, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

## Contexte

Le radon pénètre dans l'organisme avec l'air inhalé, et plus rarement avec l'eau de boisson. Après inhalation, le radon, gaz de faible affinité avec les tissus biologiques, est ré-exhalé. En revanche, ses descendants particulaires, fixés ou non sur les aérosols atmosphériques, se déposent le long des voies respiratoires selon leur granulométrie. La plupart des descendants ont une action limitée aux tissus proches du site de dépôt, les cellules cibles étant les cellules de l'épithélium bronchique. Le risque de cancer à étudier de façon prioritaire est donc le risque de cancer du poumon. Or ce cancer peut être induit par des facteurs multiples, notamment le tabagisme. Les études épidémiologiques ont pour but d'établir la part du risque de ce cancer attribuable au radon domestique, part relativement faible comparativement à l'inhalation de la fumée de cigarette.

L'analyse du risque sanitaire lié au radon est complexe car l'exposition cumulée sur la durée de vie est la résultante d'une activité volumique variable et de la durée de séjour dans une atmosphère donnée. Une exposition pendant une longue durée à de faibles valeurs d'activité volumique apporte-t-elle le même risque qu'une exposition cumulée équivalente à une activité volumique plus élevée sur une durée d'exposition plus courte ? Cette question est au cœur du débat sur l'évaluation du risque aux faibles doses. Les résultats issus des études sur les mineurs d'uranium ont été souvent critiqués quant à leur utilisation pour déterminer l'ordre de grandeur du risque pour les expositions observées dans l'habitat. Les études menées durant les dix dernières années permettent de mieux cerner le risque pour des niveaux d'exposition dans l'habitat de l'ordre de 500 Bq.m<sup>-3</sup>, que ce soient des résultats provenant du

suivi de mineurs faiblement exposés ou d'études menées en population générale.

Parallèlement aux études épidémiologiques, plusieurs études expérimentales ont été menées en France dans le domaine des faibles expositions au radon. Les études animales confirment l'augmentation de risque de cancer du poumon pour des expositions inférieures à 100 unités d'exposition (WLM<sup>1</sup>). Une synthèse est actuellement en cours dans le cadre d'un programme européen coordonné par le laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN). Elle décrira les différentes étapes de la cancérogenèse mises en jeu lors de cette exposition chronique au niveau de l'épithélium bronchique en regroupant l'ensemble des données provenant du suivi des mineurs d'uranium et des études expérimentales.

## Différentes approches épidémiologiques possibles, mais leur capacité de réponse au problème posé est variable

### *Etudes géographiques descriptives*

La démarche la plus simple et la plus intuitive est celle d'une comparaison des taux de cancer dans les régions à forte et à faible exposition au radon. Les données

1. Le WLM (Working Level Month) est une unité de mesure de l'activité volumique du radon propre au milieu professionnel minier. 1 WLM correspond à une exposition pendant 170 heures dans une atmosphère où la concentration en énergie  $\alpha$  potentielle des descendants du radon est de 1 WL (1 WL est équivalent à  $1,3 \cdot 10^5$  MeV par litre d'air).

1 WLM correspond à peu près à une exposition domestique pendant un an dans une atmosphère intérieure où l'activité volumique du radon s'élève à 230 Bq.m<sup>-3</sup>.

utilisables en France sont par exemple celles disponibles au niveau des départements : d'une part la moyenne des mesures d'activité volumique du radon, d'autre part le taux moyen de décès par cancer du poumon.

L'utilisation de ces valeurs est discutable car les personnes décédant dans une région, et donc à la base du calcul du taux annuel, n'ont pas forcément vécu très longtemps dans cette région. Or le cancer bronchique lié à une exposition donnée ne s'exprime qu'après un temps de latence important (de 10 à 20 ans). La principale critique relative à ces études est celle d'une mauvaise prise en compte de la contribution du tabac. Il a été observé qu'une consommation tabagique élevée multiplie le risque de cancer du poumon par un facteur 5 à 10 alors que, dans les régions où l'activité volumique du radon dans les habitations est supérieure à 200 ou 400 Bq.m<sup>-3</sup>, le risque peut être multiplié par un facteur 1,2 à 1,5. De plus, l'âge au début du tabagisme est un facteur important qui ne peut pas être pris en compte dans une étude géographique. Un groupe d'experts de l'OMS a depuis longtemps préconisé de ne pas recourir à ce type d'étude dans le cas du radon domestique à cause des faiblesses inhérentes à ce type de démarche.

### *Etudes analytiques visant l'estimation du risque en tenant compte de l'exposition précise de chaque individu faisant partie de l'étude*

Les études analytiques présentent l'avantage de consigner toutes les informations dosimétriques et sanitaires individuelles et de permettre une meilleure prise en compte des différents facteurs pouvant interagir avec le facteur radon. Le but de ces études est de vérifier une hypothèse formulée au moment de la conception de l'étude. Dans le cas présent, l'hypothèse est l'augmentation du risque de cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée au radon.

Deux types d'études sont possibles :

– les études de cohortes : elles sont surtout utilisées en milieu professionnel. Elles reposent sur un suivi de chaque individu

faisant partie de la cohorte, depuis la date de sa première exposition jusqu'à la date de fin de suivi (date de décès, date de perte de vue ou date de fin d'étude) ; son état sanitaire est enregistré systématiquement, parallèlement à son exposition annuelle. Onze cohortes de mineurs ont permis d'étudier le risque de cancer du poumon lié au radon [BEIR VI 1999] ;

– les études cas-témoins : elles comparent l'exposition cumulée dans un groupe de « malades » à celle d'un groupe de personnes exemptes de cette maladie. Si une relation existe entre une maladie donnée et une exposition, le niveau de cette exposition doit être plus élevé dans le groupe de personnes atteintes de cette maladie. Pour chaque personne, cas ou témoin, le recueil de l'information se fait de façon rétrospective, le plus souvent en lui demandant de répondre à un questionnaire ; l'évaluation de l'exposition est donc tributaire de la mémoire des individus interrogés. Ces études ont été mises en place, une fois connus les premiers résultats des études sur les mineurs, afin de vérifier sur le terrain si les résultats obtenus en milieu minier sont transposables à l'habitat et donc à la population générale. Elles visent la prise en compte de co-facteurs, comme le tabagisme actif ou passif, mal étudiés pour les cohortes de mineurs ou l'estimation directe du risque pour les populations féminines. Plusieurs de ces études ont été menées à l'échelle européenne, en respectant un même protocole : l'activité volumique du radon a été mesurée dans l'ensemble des maisons occupées durant les 30 années précédant le diagnostic d'un cancer du poumon.

## **Résultats observés**

### *Etudes des mineurs*

Dans l'étude sur les mineurs français publiée en 1993 [Tirmarche 1993], un excès de décès par cancer du poumon a été observé, ainsi qu'une augmentation significative de ce risque avec l'exposition cumulée au radon. L'étude comprenait 45 décès par cancer du poumon. Toutefois, il était impossible, sur la base d'un si faible effectif, de tester tous les facteurs pouvant modifier la relation exposition-effet

Tableau 1 : Radon et cancer du poumon dans 11 cohortes de mineurs d'après [Lubin 1997]

Localisation	Type de mine	Effectif	Suivi moyen (année)	Personnes -années	Exposition moyenne (WLM)	Décès par cancer du poumon	Excès de risque relatif moyen (% / WLM)
Chine	Etain	13 649	10	135 357	277	936	0,16 [0,1 – 0,2]
Tchécoslovaquie	Uranium	4 284	25	103 652	199	656	0,34 [0,2 – 0,6]
Colorado	Uranium	3 347	25	75 032	807	327	0,42 [0,3 – 0,7]
Ontario	Uranium	21 346	18	319 701	31	282	0,89 [0,5 – 1,5]
Terre Neuve	Fluorine	1 751	23	35 029	367	112	0,76 [0,4 – 1,3]
Suède	Fer	1 294	26	32 452	81	79	0,95 [0,1 – 4,1]
Nouveau Mexique	Uranium	3 457	17	46 797	110	68	1,72 [0,6 – 6,7]
Beaverlodge (CA)	Uranium	6 895	14	68 040	17	56	2,21 [0,9 – 5,6]
Port Radium (CA)	Uranium	1420	25	31 454	243	39	0,19 [0,1 – 0,6]
Radium Hill (AU)	Uranium	1457	22	25 549	8	32	5,06 [1,0 - 12,2]
France	Uranium	1 769	25	39 487	69	45	0,36 [0,0 – 1,3]
<b>Total</b>		<b>60 570</b>	<b>17</b>	<b>908 983</b>	<b>162</b>	<b>2 620</b>	<b>0,49 [0,2 – 1,0]</b>

\* Intervalle de confiance de 95 %

(tableau 1). La participation à une analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs, coordonnée par le National Cancer Institute aux USA. [Lubin 1994], a permis d'établir une estimation de risque plus précise. Cette analyse conjointe, fondée sur 2 620 décès par cancer du poumon, a confirmé l'existence d'une relation linéaire entre risque et exposition ; l'excès de risque relatif<sup>2</sup> obtenu est de 0,49 % par unité d'exposition (WLM) avec un intervalle de confiance à 95 % se situant entre 0,2 % et 1 % (tableau 1). Cet excès de risque diminue en fonction de l'âge atteint et du temps écoulé depuis la fin de l'exposition. Ainsi, il apparaît que le risque associé à une exposition reçue il y a plus de 30 ans est quasiment nul.

Le suivi de la cohorte des mineurs d'uranium français continue. Une nouvelle analyse a été effectuée sur une cohorte élargie incluant plus de 5 000 mineurs, suivie jusqu'à fin 1994. Les résultats confirment l'augmentation du risque de cancer du poumon, pour une exposition moyenne de la cohorte égale à 37 WLM. L'excès de risque relatif estimé est de 0,8 % par WLM. L'analyse de ces résultats est actuellement discutée dans le cadre d'un programme européen coordonné par le laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN qui vise à réali-

ser une analyse sur plus de 10 000 mineurs tchèques, français et allemands, ces mineurs ayant tous eu un suivi dosimétrique individuel de qualité. Dans le même programme sera également analysé l'ensemble des données d'expérimentations animales en rapport avec le radon. La synthèse de ces résultats permettra de discuter le modèle de cancérogenèse sous-jacent et de réunir un maximum d'informations sur les effets associés à de faibles expositions chroniques.

*Etudes du risque de cancer du poumon dans la population générale après inhalation de radon dans les habitations*

Pour quantifier le risque de cancer du poumon dans la population générale, la réalisation d'études épidémiologiques sur le terrain est nécessaire. Un effort de collaboration internationale, soutenu par l'Union européenne, a permis la mise en place de vastes études cas-témoins réunissant plusieurs milliers de cas et de témoins, afin d'obtenir une puissance statistique suffisante pour une estimation précise du risque. Une étude française a été réalisée dans ce cadre de collaboration, parallèlement à des études menées en Allemagne, Belgique, Luxembourg, Grande-Bretagne. L'analyse de l'étude française porte sur environ 600 cas (malades atteints d'un cancer du poumon) et 1 200 témoins. A l'échelle européenne, l'analyse conjointe regroupe plusieurs milliers de cas appariés avec leurs témoins. Les résultats de ces

2. Excès de risque relatif = part de risque ajoutée par rapport à celui de même nature encouru par un individu non exposé ; un excès de risque relatif de 100 % signifie que le risque est doublé.

analyses sont actuellement soumis à publication dans un journal international. L'étude française confirme que la relation exposition-risque peut être représentée par une droite dont la pente est positive, proche de celle « prédite » à partir des données des études sur les mineurs français.

*Synthèse des études publiées*

Le bilan qui suit est fondé sur des études publiées récemment en Europe, ainsi que sur les principales études réalisées au Canada et aux USA. Le tableau 2 résume ces études ainsi que leurs résultats. Il montre que, pour un sujet environnemental comme le radon domestique, un effort épidémiologique remarquable a été fait au niveau international.

Plusieurs études ont le mérite d'avoir étudié le risque chez les femmes, et certaines l'ont étudié chez les non-fumeurs. Globalement la grande majorité de ces études conclut à un risque relatif supérieur à 1 pour une augmentation d'exposition de 100 Bq.m<sup>-3</sup> ; les études suédoises

[Pershagen 1994], une étude américaine [Alavanja 1999] et une étude chinoise [Wang 2002] montrent une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du poumon en fonction de l'exposition domestique au radon (tableau 2). Toutes ces études ont étudié le risque de cancer du poumon en mesurant les concentrations du radon dans l'habitat sur 15 voire 30 ans. Dans certaines régions, notamment en Europe, cette durée nécessite la mesure du radon dans 2 maisons en moyenne ; au Canada, du fait de changements de résidence plus fréquents, une période de 30 ans conduit à mesurer le radon dans au moins 5 maisons. Or les maisons ne sont pas forcément faciles à retrouver et des travaux ont pu être entrepris depuis, d'où des imprécisions qui peuvent altérer la capacité de mettre en évidence un risque [Letourneau 1994]. L'étude menée dans la partie ouest de l'Allemagne [Kreienbrock 2001], bien que très vaste, montre une absence d'augmentation du risque sauf si l'on considère des zones géographiques à forte émanation de radon (tableau 2) ; cette étude inclut un

Tableau 2 : radon et cancer du poumon : bilan des études cas-témoins publiés.

Auteur	Année	Pays	Population	Effectifs	Mesure de l'exposition	Risque Relatif <sup>(a)</sup>	Intervalle de confiance à 95%
Schoenberg	1990	USA (New Jersey)	femmes	480 cas, 442 témoins	1 an	1,49	0,89-1,89
Blot	1990	Chine	femmes	308 cas, 356 témoins	1 an	0,95	Non défini-1,08
Pershagen	1992	Suède	femmes	201 cas, 378 témoins	1 an	1,16	0,89-1,92
Pershagen	1994	Suède	-	1281 cas, 2576 témoins	3 mois	1,10	1,01-1,22
Lagarde	1997	-	-	-	-	1,17 <sup>(b)</sup>	1,03-1,37
Letourneau	1994	Canada	-	738 cas, 738 témoins	1 an	0,98	0,87-1,27
Alavanja	1994	USA (Missouri)	femmes, non fumeuses	538 cas, 1183 témoins	1 an	1,08	0,95-1,24
Auvinen	1996	Finlande	-	517 cas, 517 témoins	1 an	1,11	0,94-1,31
Ruosteenoja	1996	Finlande	hommes	164 cas, 331 témoins	2 mois	1,80	0,90-3,50
Darby	1998	Grande Bretagne	-	982 cas, 3185 témoins	6 mois	1,08	0,97-1,20
Alavanja	1999	USA (Missouri)	femmes	247 cas, 299 témoins	1 an	0,85 <sup>(d)</sup>	0,73-1,00
Field	2000	USA (Iowa)	femmes	372 cas, 471 témoins	1 an	1,63 <sup>(e)</sup>	1,07-2,93
Wichmann	2000	Allemagne (Est)	-	413 cas, 614 témoins	1 an	1,24	0,95-1,92
Wichmann	2000	Allemagne (Est)	-	1053 cas, 1667 témoins	1 an	1,04	0,96-1,12
Kreienbrock	2001	Allemagne (Ouest)	-	1449 cas, 2297 témoins	1 an	0,97 <sup>(f)</sup>	0,82-1,14
Pisa	2001	Italie	-	109 <sup>(g)</sup>	1 an	1,09 <sup>(g)</sup>	0,86-1,38
Pisa	2001	Italie	-	138 cas, 291 témoins	1 an	1,40	0,3-6,6
Lagarde	2001	Suède	non-fumeurs	436 cas, 1649 témoins	3 mois	1,10	0,96-1,38
Wang	2002	Chine	-	768 cas, 1659 témoins	1 an	1,19	1,05-1,47
Barros-Dios	2002	Espagne	-	159 cas, 237 témoins	90 jours min	-	-
Lagarde	2002	Suède	-	110 cas, 231 témoins	3 mois	1,33 <sup>(d)</sup>	0,88-3,0
Lagarde	2002	Suède	-	-	-	1,75 <sup>(e)</sup>	0,96-5,30

(a) pour une exposition à 100 Bq/m<sup>3</sup>  
 (b) après prise en compte des erreurs de mesure  
 (c) après prise en compte des erreurs de mesure  
 (d) analyse fondée sur des dosimètres traditionnels

(e) analyse fondée sur des mesures sur des objets en verre  
 (f) ensemble de la région d'étude, période 5-15 années avant inclusion dans l'étude  
 (g) régions à fort potentiel d'exhalation de radon, période 5-15 années avant inclusion dans l'étude

nombre très important de maisons à faible exposition et n'avait probablement pas la capacité de mettre en évidence un risque lié au radon.

La quasi-totalité de ces études repose sur une très bonne information du comportement tabagique des personnes concernées, et celles sur les non-fumeurs incluent des informations sur le tabagisme passif. L'excès de risque relatif indiqué dans le tableau 2 est à interpréter comme une augmentation liée au radon après standardisation sur le comportement tabagique.

Une méta-analyse<sup>3</sup> des résultats de 8 études publiées entre 1990 et 1996 a été effectuée [Lubin 1997]. Elle porte sur un total de cas de 4 263 cancers du poumon et de 6 612 témoins et montre une augmentation des risques relatifs avec le niveau d'exposition. Pour une exposition à 150 Bq.m<sup>-3</sup> pendant 25 ans, le risque relatif est estimé à 1,14 (intervalle de confiance 95 % = [1,01 - 1,30]). Cette estimation est très proche de celle obtenue par l'étude relative aux mineurs faiblement exposés [Lubin 1997]. Mais il faut noter une grande variabilité des estimations de risque d'une étude à l'autre. De plus, l'estimation est fortement tributaire d'une seule étude, celle de Pershagen et al. [Pershagen 1994].

A l'échelle européenne, une analyse conjointe portant sur près de 10 000 cas de cancer du poumon et un nombre équivalent de témoins est actuellement en cours de réalisation, sous la direction de l'université d'Oxford. Elle apporte une plus grande puissance statistique à l'estimation de la pente de la relation dose-effet. Cette analyse conjointe étudiera également les interactions entre radon et tabac : en effet, les résultats relatifs aux mineurs sont plutôt en faveur d'une action synergique, multiplicative des deux cancérigènes ; en d'autres termes, le fait d'inhaler la fumée de tabac et les descendants du radon produirait des effets plus qu'additifs.

3. Dans une analyse conjointe, toutes les données initiales sont analysées ensemble ; dans une méta-analyse, seuls les résultats sont considérés simultanément.

### *Risques autres que le cancer du poumon*

Les études sur les mineurs d'uranium n'ont pas montré d'augmentation de risque en fonction de l'exposition cumulée au radon pour des cancers autres que le cancer du poumon [Darby 1995]. Depuis les années 1990, plusieurs auteurs ont estimé qu'une partie de l'irradiation due à l'inhalation de radon peut être délivrée au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique. L'hypothèse a été émise que cette irradiation pourrait entraîner un risque accru de leucémie chez l'homme. Une telle association est supportée par les résultats de certaines études écologiques. Néanmoins, les études de cohortes sur les mineurs d'uranium ou les études cas-témoins qui ont été réalisées n'ont pas confirmé l'existence d'une relation entre l'exposition au radon et le risque de leucémie. Une revue critique de la littérature scientifique a été effectuée récemment par l'IRSN [Laurier 2001]. Elle conclut que l'ensemble des résultats épidémiologiques actuellement disponibles ne fournit pas de support à l'hypothèse d'une relation causale entre le risque de leucémie et l'exposition au radon.

### **Évaluation du risque de cancer du poumon**

L'utilisation de la relation dose-effet observée chez les mineurs pour quantifier le risque de cancer du poumon, attribuable à une exposition domestique, nécessite certes des ajustements. Toutefois les résultats des études récentes donnent plus de crédit à cette estimation de risque : les observations sur le terrain vont dans le même sens que les résultats issus des études en milieu professionnel. Les ajustements font appel à trois types d'inférence statistique décrites dans la figure 1 :

a) l'extrapolation, qui consiste à considérer que le coefficient de risque ajusté au niveau de dose de 70 WLM (celui des mineurs) reste valable au niveau de dose rencontré dans l'habitat (l'exposition cumulée durant 20 ans à 230 Bq.m<sup>-3</sup> correspond à 20 WLM) ;

b) la transposition, qui consiste à appliquer la relation dose-effet obtenue dans une population professionnelle (constituée

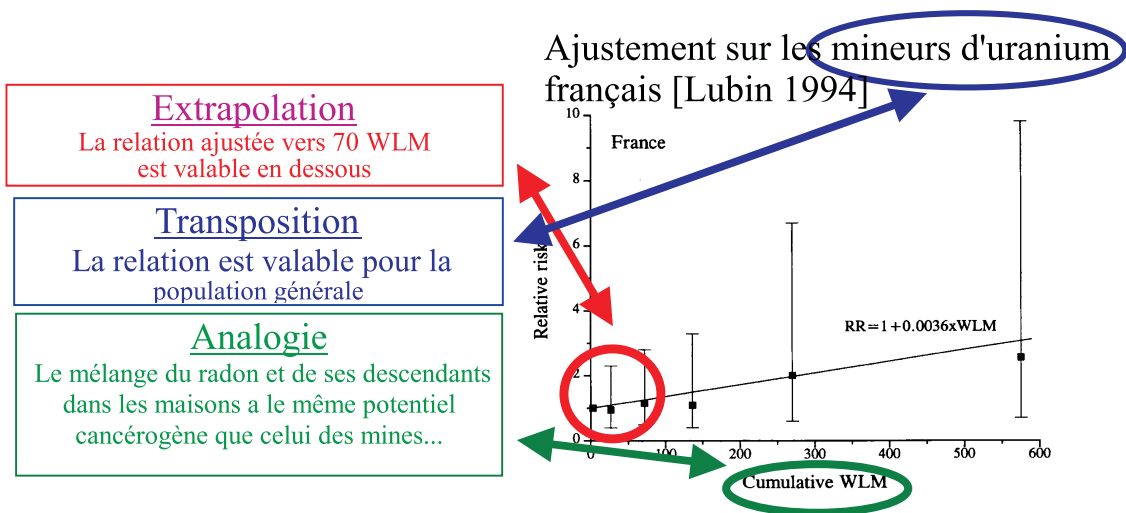


Figure 1 : Estimation du risque associé à l'exposition au radon domestique à partir des études sur les mineurs.

d'hommes) à une population générale (incluant des femmes et des enfants) ;

c) l'analogie, qui consiste à supposer que les mélanges de radon et des descendants retrouvés dans l'habitat possèdent le même potentiel cancérigène que le mélange gazeux présent dans les mines d'uranium.

Cette approche a été utilisée par les comités d'experts, notamment l'Académie des sciences américaine, pour calculer le nombre de cancers attribuables au radon domestique [BEIR VI 1999]. L'estimation du risque aux faibles expositions à partir des données relatives aux mineurs suppose l'utilisation de modèles et la prise en compte des interactions entre radon et tabac notamment.

La quantification du risque pour une exposition pendant l'enfance est difficile à réaliser car peu de données sont disponibles. Une seule étude sur les mineurs d'étain en Chine [Xuan 1993] a pu inclure un nombre non négligeable de jeunes exposés avant l'âge de 15 ans. Les auteurs concluent que l'exposition pendant l'enfance ne semble pas entraîner un risque de cancer du poumon plus élevé que celui observé pour un même niveau d'exposition à l'âge adulte.

Certaines études avaient suggéré que le risque associé à une exposition donnée était plus élevé quand celle-ci était étalée sur une longue période, ou quand le débit d'exposition était faible. Ce phénomène a été dénommé « effet de débit de dose inverse ». Mais les résultats récents obte-

nus pour les mineurs français, pour lesquels l'exposition annuelle est faible et étalée sur une longue période (12 ans), ne confirment pas cet effet. De plus, une étude internationale publiée en 1997 [Lubin 1997] et restreinte aux expositions cumulées inférieures à 100 WLM ne fait plus apparaître d'effet de débit de dose inverse, quand on se limite aux mineurs ayant des expositions étalées sur des périodes relativement longues. Les études récentes sur des groupes d'animaux faiblement exposés confirment également ces résultats [Monchaux 2002].

Le risque pour les non-fumeurs est plus difficile à préciser, car, dans les cohortes de mineurs, le nombre de non-fumeurs est faible et, dans les études cas-témoins, il correspond à 5 à 10 % des cas de cancer du poumon étudiés.

Plus on s'éloigne des conditions de l'exposition des mineurs (concentrations ou expositions cumulées dans le temps, sexe, âge, habitudes tabagiques), plus la prédiction est incertaine. Pour les populations faiblement exposées, le risque est estimé en retenant l'hypothèse qu'il est proportionnel à l'exposition.

Pour les habitants de logements où l'activité volumique du radon se situe au-dessus de 1 000 Bq.m<sup>-3</sup>, l'exposition sur une vie entière dépasse l'exposition cumulée de la majorité des mineurs français durant leur vie professionnelle. Entre 1 000 et 400 Bq.m<sup>-3</sup>, l'exposition cumulée par les habitants est voisine de celle de ces mineurs. Entre 400 et 150 Bq.m<sup>-3</sup>, la « dis-



tance » avec l'exposition des mineurs est plus grande, mais certaines études de terrain soulèvent la question de l'existence d'un risque à ces niveaux d'exposition. En dessous de 150 Bq.m<sup>-3</sup>, aucun excès de risque n'a pu être mis en évidence.

L'excès de risque relatif de décès par cancer du poumon est ainsi estimé à 0,25 % par an, pour 100 Bq.m<sup>-3</sup> d'exposition au radon domestique (estimation tirée de l'étude sur les mineurs français, confirmée par les études internationales<sup>4</sup>).

Calculé sur une durée de vie de 70 ans, le risque serait de l'ordre de :

- 35 % pour l'occupant d'un habitat où l'activité volumique du radon est 200 Bq.m<sup>-3</sup> (risque multiplié par 1,35) ;
- 70 % pour l'occupant d'un habitat où l'activité volumique du radon est 400 Bq.m<sup>-3</sup> (risque multiplié par 1,7) ;
- 175 % pour l'occupant d'un habitat où l'activité volumique du radon est 1 000 Bq.m<sup>-3</sup> (risque multiplié par 2,75).

Ces estimations sont valables pour un temps d'exposition de 7 000 heures par an dans l'habitation, et l'excès de risque est comparé à celui d'une population fictive qui serait exposée à 0 Bq.m<sup>-3</sup>. Il s'agit d'un ordre de grandeur car ces estimations ne tiennent pas compte du temps écoulé depuis l'exposition qui joue probablement un rôle réducteur du risque [BEIR VI 1999 ; Rogel 2002].

Les évaluations de risque ont été réalisées pour différentes populations générales, en particulier en Grande-Bretagne, aux États-Unis et en France. Ces études permettent de fournir une fourchette du risque attribuable à l'exposition domestique au radon comprise entre 6,5 % et 19 % [Darby 2001 ; BEIR VI 1999 ; Pirard 2001]. Cette fourchette d'estimation du risque attribuable est en partie tributaire des variations d'exposition suivant les pays considérés et des consommations tabagiques retenues dans ces évaluations.

Lorsque le tabagisme est associé au radon, les effets feraient plus que s'additionner et

4. Dans un souci de simplification, l'excès de risque relatif dû à l'exposition moyenne de la population n'est pas pris en compte.

la probabilité de développer un cancer du poumon augmente notablement. Or l'excès de risque relatif de cancer du poumon est déjà au minimum de 900 % pour un fumeur d'un paquet de cigarettes par jour. Par comparaison, celui encouru par une personne vivant dans une maison où les concentrations de radon se situent entre 200 et 400 Bq.m<sup>-3</sup> est proche de celui d'une personne vivant dans une atmosphère de tabagisme passif.

### Références de l'article

Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health* 1999; 89(7):1042-1048.

BEIR VI, National Research Council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. Washington, D.C.: National Academy Press; BEIR VI report; 1999.

Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(5):378-384.

Darby S, Hill D, Doll R. Radon : a likely carcinogen at all exposures. *Annals of oncology* 2001; 12: 1341-1351, 2001.

Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, et al. Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am J Epidemiol* 2001; 153(1):42-52.

Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 2001; 81(3):272-288.

Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, et al. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* 1994; 140(4):310-322.

Lubin J, Boice JD, Edling JC, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miner studies. *National Institutes of Health (NCI)* 1994.

Lubin JH, Boice JD Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89:49-57.

Lubin JH, Tomasek L, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, et al. Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. *Radiat Res* 1997; 147(2):126-134.

Monchaux G, Morlier J.P. Influence of exposure rate on radon-induced lung cancer in rats. *J Radiol Prot* 2002;22:81-87.

Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994;330 (3): 159-164.

Pirard Ph, Hubert Ph. Le radon en Bretagne : évaluation de l'exposition et du risque associé. Institut de Radioprotection

et de Sûreté Nucléaire Note technique DPHD/SEGR/00-79 – indice 1. Mai 2001.

Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B. Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 2002; 22:101-106.

Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer* 1993; 67(5):1090-1097.

Wang Z, Lubin JH, Wang L, Zhang S, Boice JD Jr, Cui H, et al. Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China. *Am J Epidemiol* 2002; 155:554-564.

Xuan X.Z., Lubin J.H., Li J.H., Yang L.F., Luo A.S., Lan Y., et al. A Cohort Study in Southern China of Tin Miners Exposed to Radon and Radon Decay Products. *Health Phys.* 1993; 64 (2):120-131.