

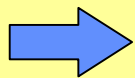
Epidémiologie du risque de cancer après exposition au
radon
« de l'exposition professionnelle à l'habitat »

Margot Tirmarche
Laboratoire d'épidémiologie (LEADS)

Radon

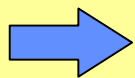
Gaz radioactif d'origine naturelle

- provient de la désintégration de l'uranium présent dans les sols
- peut s'accumuler dans les espaces confinés (sous-terrains, bâtiments)
- présent partout, mais à concentration variable
(lieu, type de sol, matériaux, aération...)



exposition chronique, étalée sur des dizaines d'années

- voie d'atteinte : inhalation
- descendants peuvent entraîner des irradiations α au niveau de l'épithélium bronchique
- résultats épidémiologiques et expérimentaux concordants :

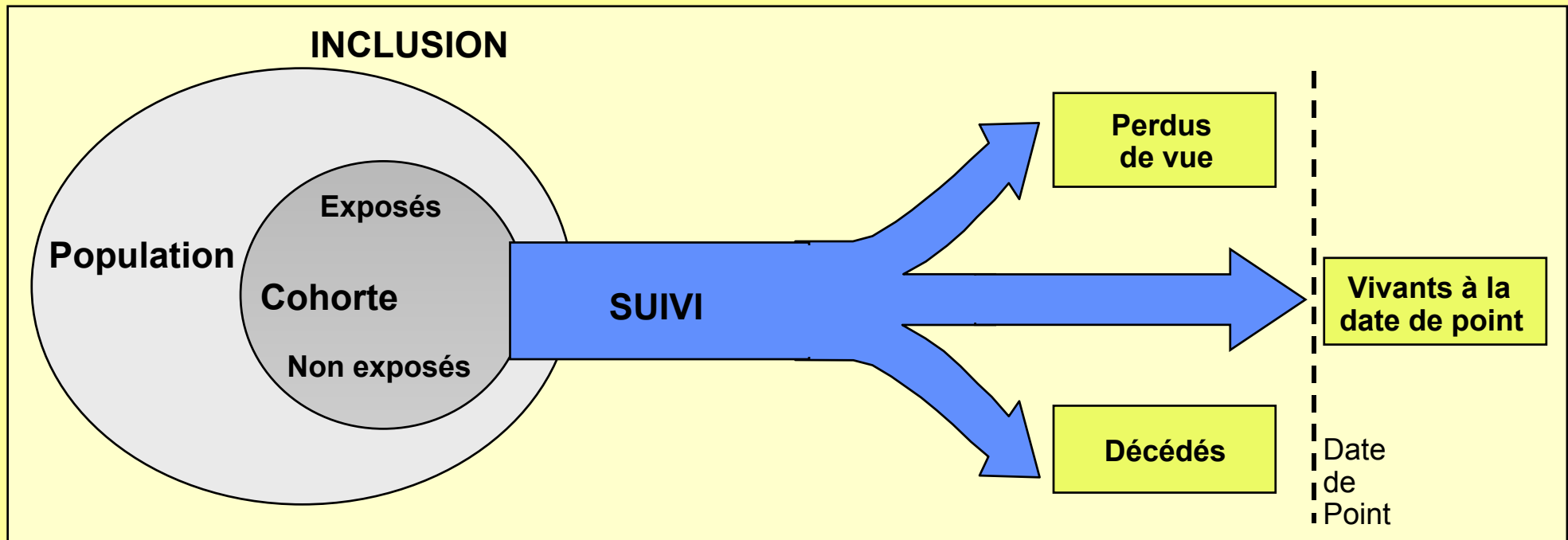


cancérogène pulmonaire pour l'homme (OMS 1988)

Etudes épidémiologiques du risque associé au radon

- Cohortes de mineurs, en France, faible exposition annuelle
- Etude en population générale:
 - Etude de l'exposition moyenne par région
 - Etude du risque sanitaire associé :
 - par calcul, en extrapolant à partir des résultats des études sur les mineurs
 - par des études sur le terrain : étude européenne à grande échelle

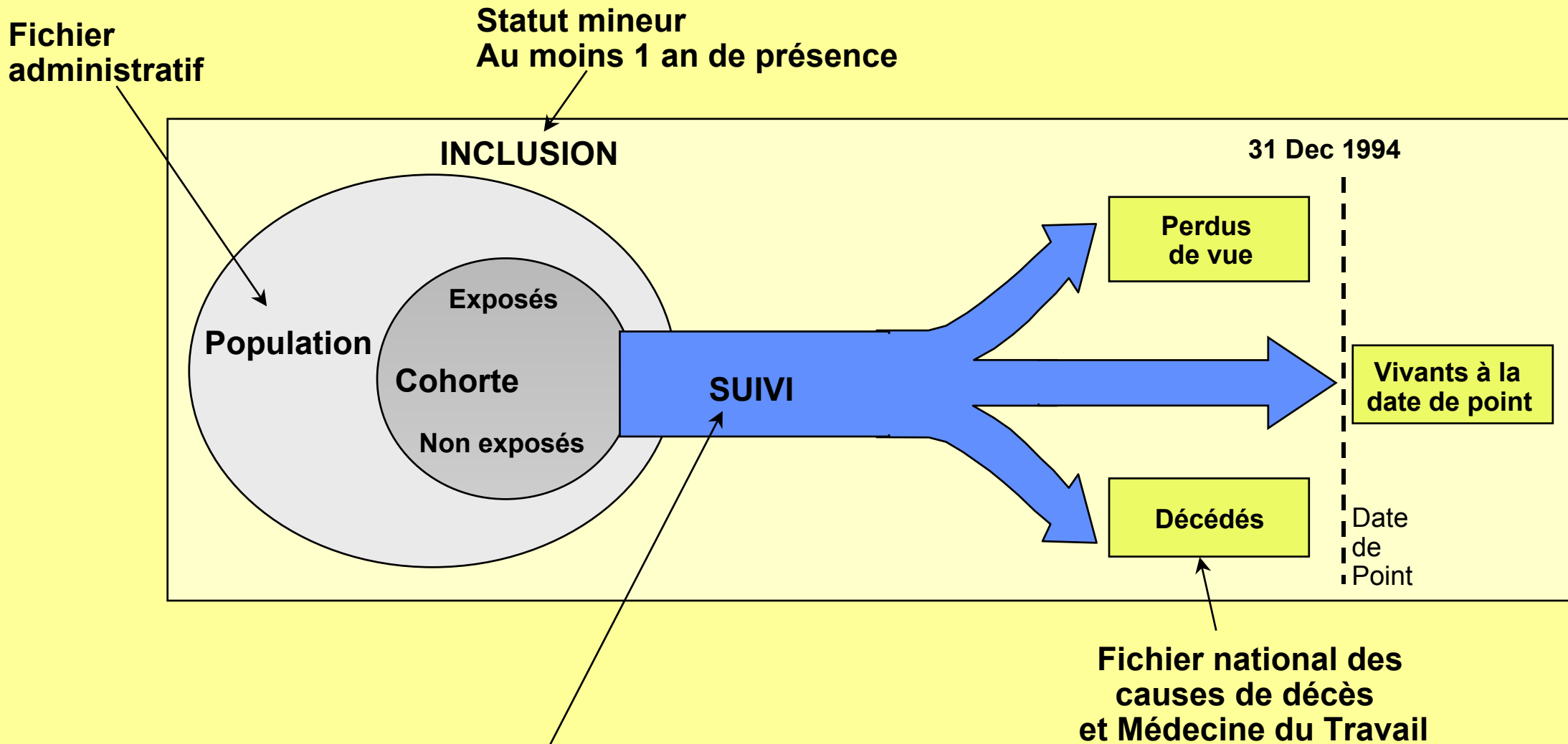
Protocole d'une étude de cohorte



Etude conjointe internationale des cohortes de mineurs (NIH 1994)

Pays	Type de mine	Nombre de mineurs	Durée de suivi (ans)	Personnes -années	Exposition moyenne (WLM)	Cancers du poumon	Excès de risque relatif (% / WLM)
Chine	Etain	13649	10	135357	277	936	0,16 [0,1 - 0,2]
Répub Tchèque	Uranium	4284	25	103652	199	656	0,34 [0,2 - 0,6]
Colorado	Uranium	3347	25	75032	807	327	0,42 [0,3 - 0,7]
Ontario	Uranium	21346	18	319701	31	282	0,89 [0,5 - 1,5]
Terre Neuve	Fluorspath	1751	23	35029	367	112	0,76 [0,4 - 1,3]
Suède	Fer	1294	26	32452	81	79	0,95 [0,1 - 4,1]
Nouveau Mexique	Uranium	3457	17	46797	110	68	1,72 [0,6 - 6,7]
Beaverlodge	Uranium	6895	14	68040	17	56	2,21 [0,9 - 5,6]
Port Radium	Uranium	1420	25	31454	243	39	0,19 [0,1 - 0,6]
Radium Hill	Uranium	1457	22	25549	8	32	5,06 [1,0 - 12,2]
France	Uranium	1769	25	39487	69	45	0,36 [0,0 - 1,3]
Total		60570	17	908983	162	2620	0,49 [0,2 - 1,0]

Protocole d'une étude de cohorte : les mineurs d'uranium français



Statut vital : suivi actif par le Service de Médecine du Travail de COGEMA

Exposition : reconstruction historique de 1946 à 1955, puis enregistrement individuel

Protocole de la cohorte des mineurs d'uranium français

Objectifs :

estimer le risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon

Critères d'inclusion :

- **tous les mineurs d'uranium embauchés entre 1946 et 1990**
- **au moins 1 an de travail à CEA-COGEMA comme mineur**

Exposition :

- **reconstruction historique de 1946 à 1955**
- **enregistrement dosimétrique individuel depuis 1956**

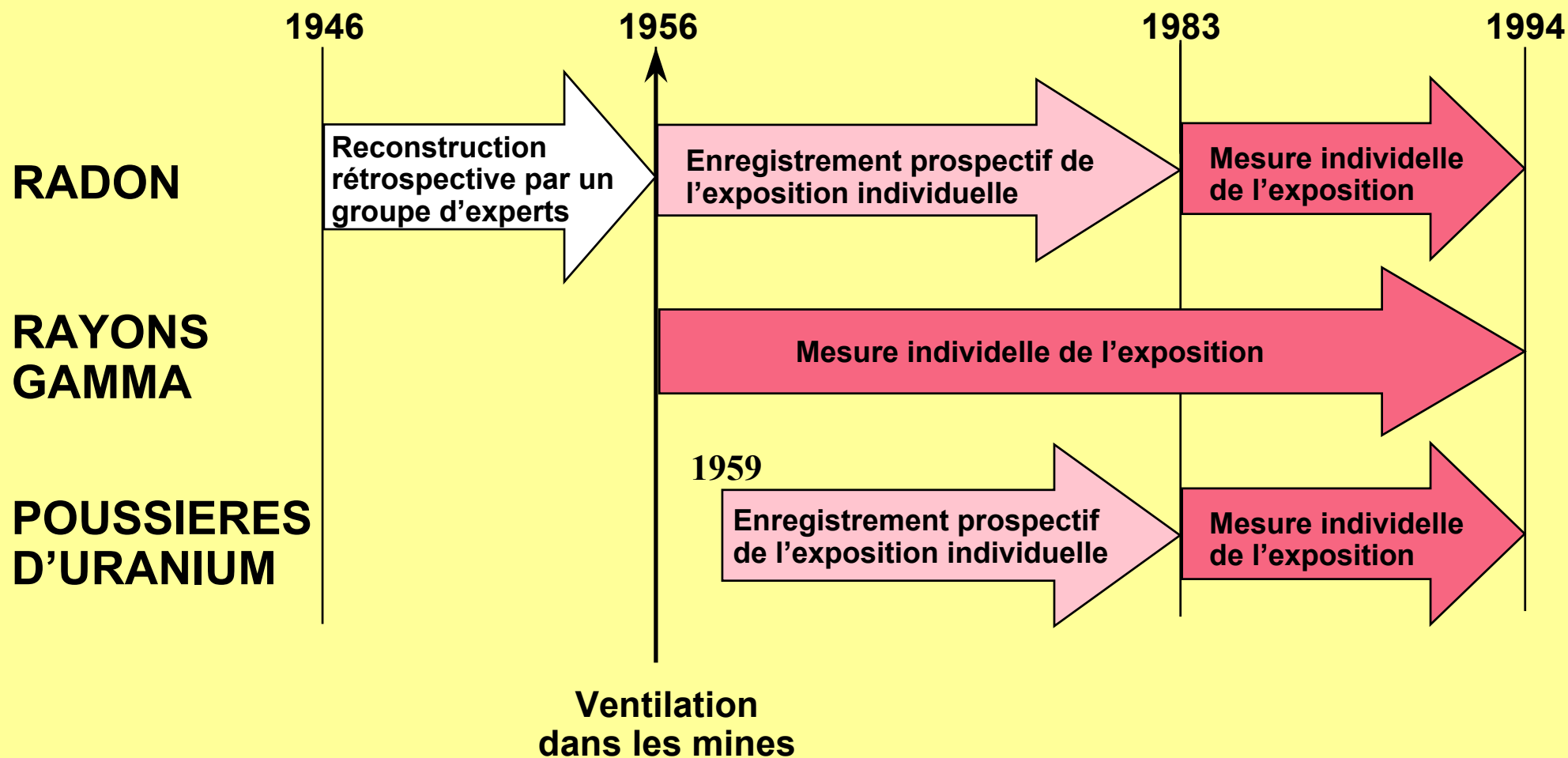
Suivi :

- **suivi actif par le Service de Médecine de Travail de COGEMA**
- **date de point : 31 Décembre 1994**

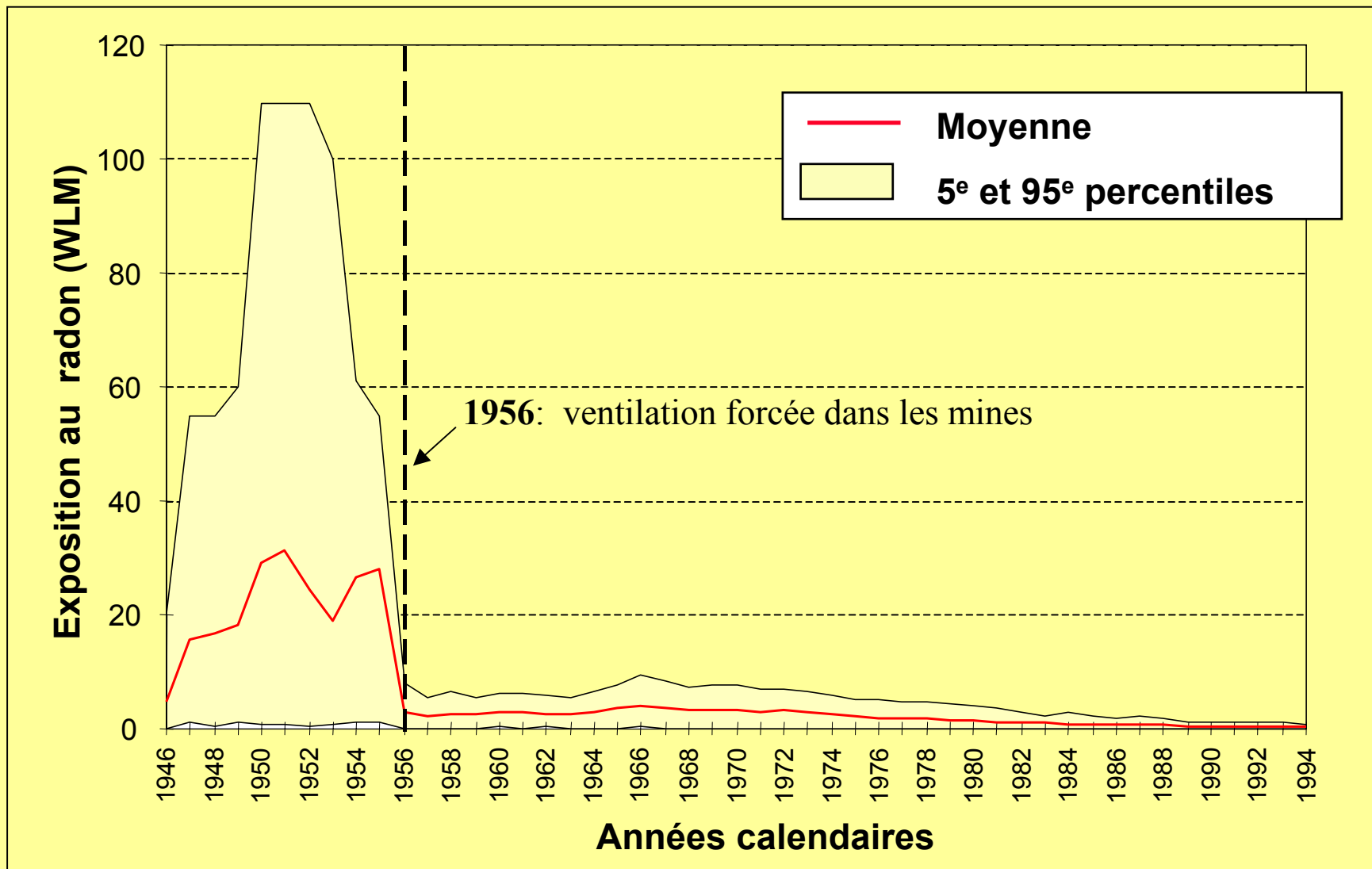
Causes de décès :

- **Service de Médecine de Travail de COGEMA**
- **Fichier national des causes de décès depuis 1968**

Estimation de l'exposition chez les mineurs d'uranium français



Exposition annuelle au radon dans la cohorte des mineurs d'uranium français



Working Level Month

WLM (Working Level Month) : unité d'exposition, multipliant une concentration en descendants du radon par le temps de présence, Une exposition annuelle de 11 WLM est la somme de 11 mois d'exposition à 1 WL, un mois correspondant à 170 heures de travail, 1 WL est équivalent à une concentration en descendants du radon dans 1 litre d'air entraînant l'émission de 130 000 MeV d'énergie potentielle alpha,

$$1 \text{ WL} = 3700 \text{ Bq/m}^3 = 100 \text{ pCi/l}$$

1 WLM_{mine} est approximativement équivalent à 5 mSv (CIPR 65)

Description de la cohorte des mineurs d'uranium français

Effectif : 5098 mineurs



133 500 personnes-années

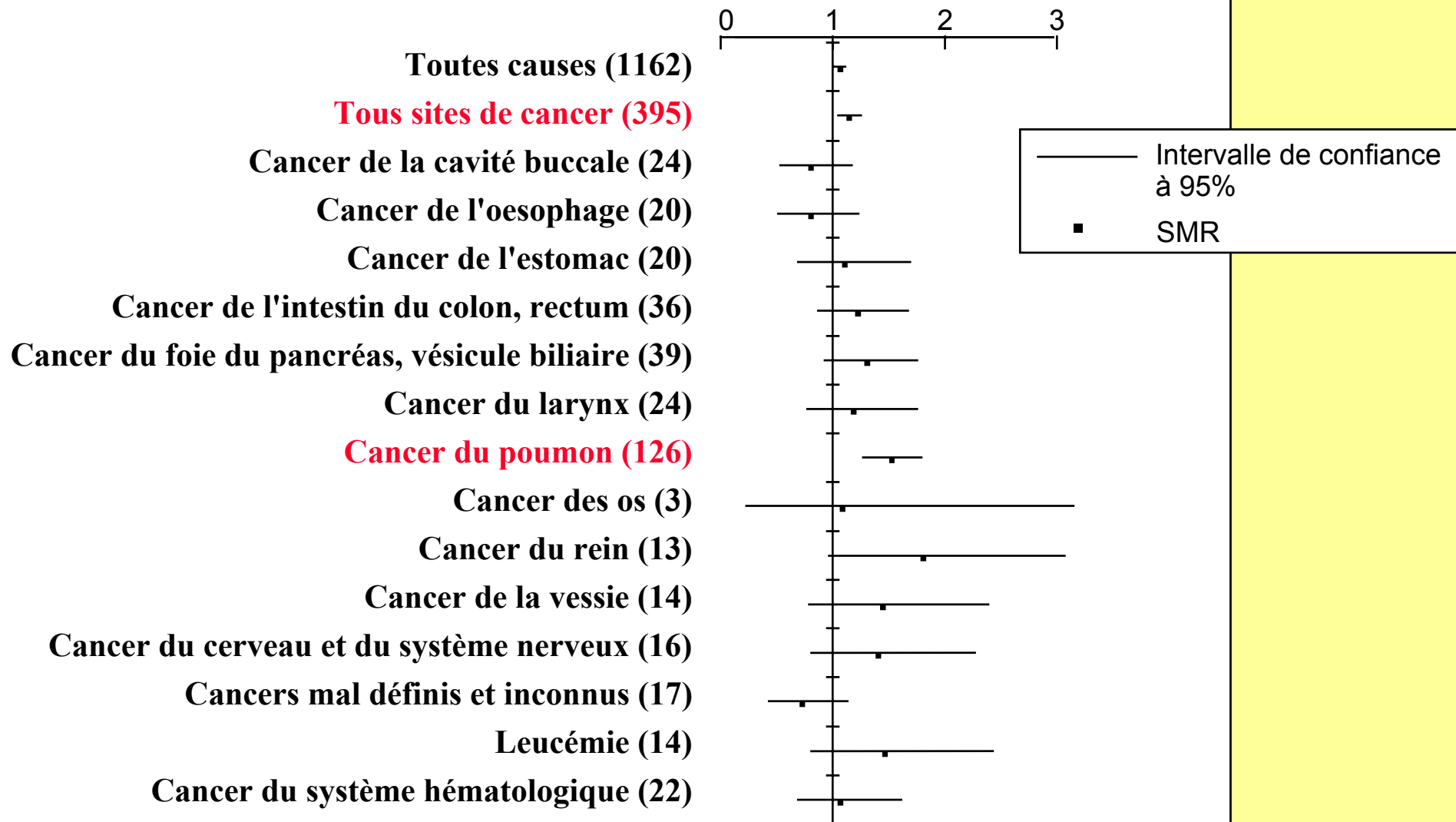
	Moyenne	Min - Max
Année d'entrée dans la cohorte		1946 - 1990
Durée d'emploi (années)	15	1,1 - 42,3
Durée de suivi (années)	26	0,1 - 48,7
Age à la sortie (années)	55	19 - 85
Exposition au radon (n=4134)		
Durée d'exposition (années)	12	1 - 37
Exposition cumulée (WLM)	37	0,1 - 960

STATUT VITAL

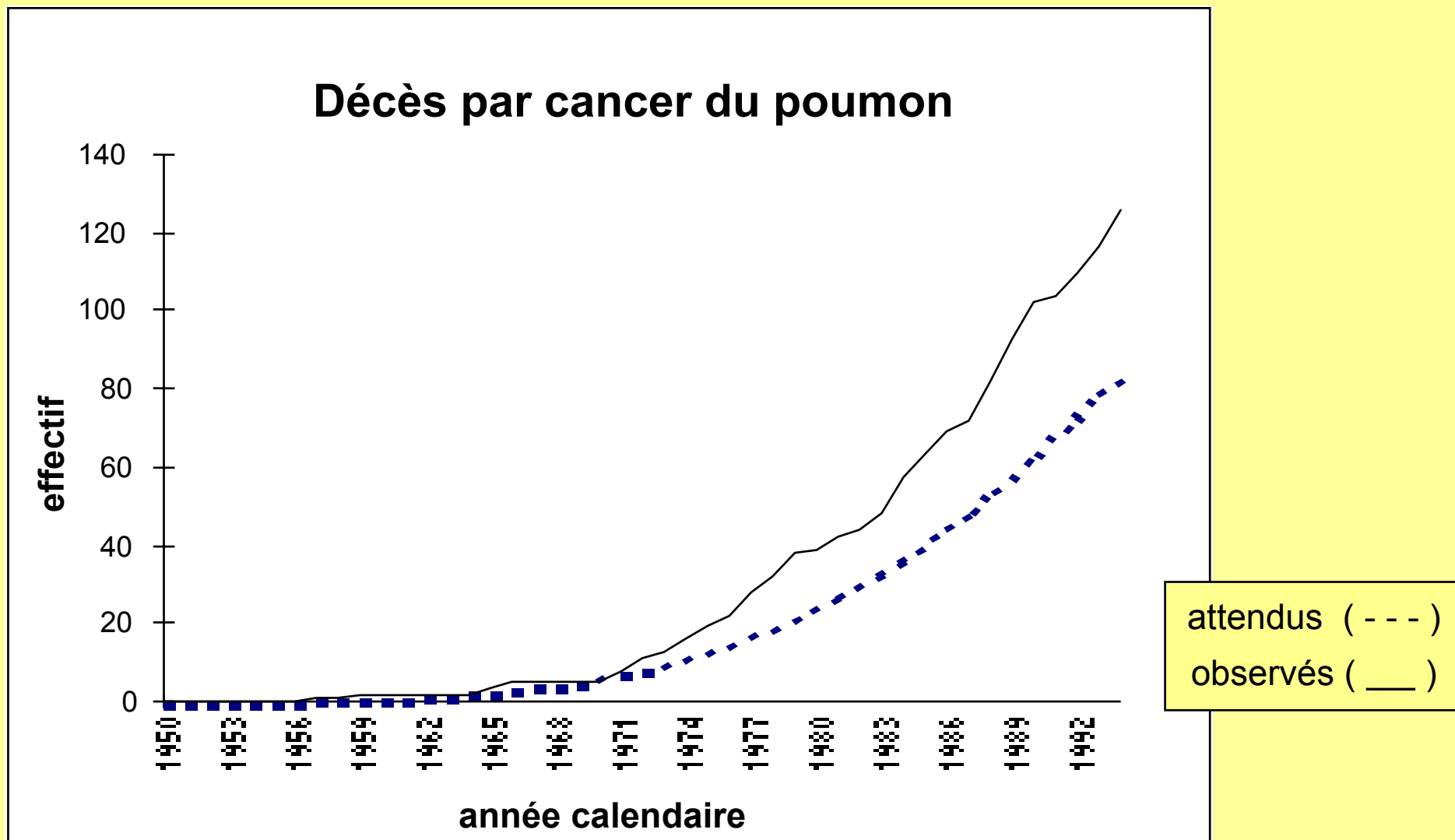
Effectif

Vivants en 1995	3782	74 %
Vivants au 85 ^{ème} anniversaire	37	1 %
Décédés	1162	23 %
dont cancers du poumon	126	11 %
Perdus de vue	117	2 %

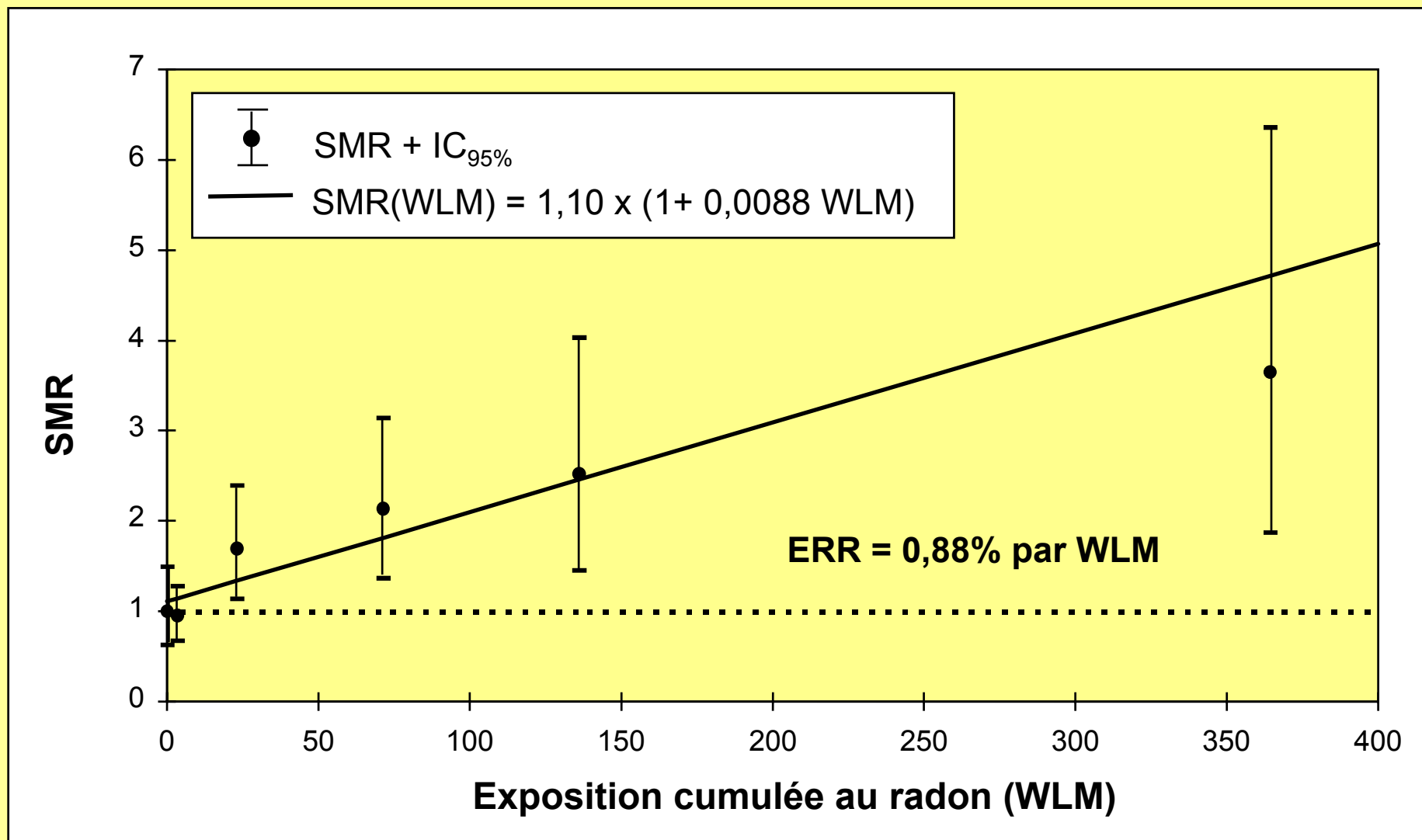
Risque de décès dans la cohorte des mineurs d'uranium français (n=5098)



Nombre cumulé de décès attendus et observés dans la cohorte des mineurs d'uranium français



Risque de mortalité par cancer du poumon et exposition cumulée au radon dans la cohorte des mineurs français



1946-1994, n=5098, régression externe, délai de latence de 5 ans, 6 groupes d'exposition

Résultats des cohortes de mineurs

- Concordance des résultats à partir d'études différentes

Il existe une relation (linéaire) entre le risque de cancer du poumon et l'exposition cumulée au radon par inhalation

Il n'apparaît pas d'autre pathologie significativement associée au radon

- Puissance importante grâce à analyse conjointe :
 - Le risque diminue avec le délai depuis l'exposition,
 - Effet du débit d'exposition : résultats différents suivant le niveau d'exposition cumulée
- Continuation des études
 - Facteurs modifiants : effet de débit de dose et interaction radon-tabac

Critères de causalité

Une association entre une exposition et un effet est considérée comme causale si un ensemble de critères sont positifs

Critère	Cancer du poumon et radon	Cancer du larynx et radon
• association forte	+	+
• cause précède l'effet	+	+
• présence d'une relation dose-effet	+	-
• répétition des résultats (protocoles différents)	+	-
• plausibilité	+	-
• cohérence avec les connaissances acquises	+	-
• preuve expérimentale	+	-
• spécificité de l'effet	-	-

d'après AB Hill

Etude écologique radon - cancer du poumon en France

Unités d'étude : **94 départements métropolitains (regroupement de l'Ile de France)**

Cancer du poumon : **taux de mortalité (H et F, 30-75 ans) ajustés sur l'âge, sur 3 périodes (INSERM, INSEE)**

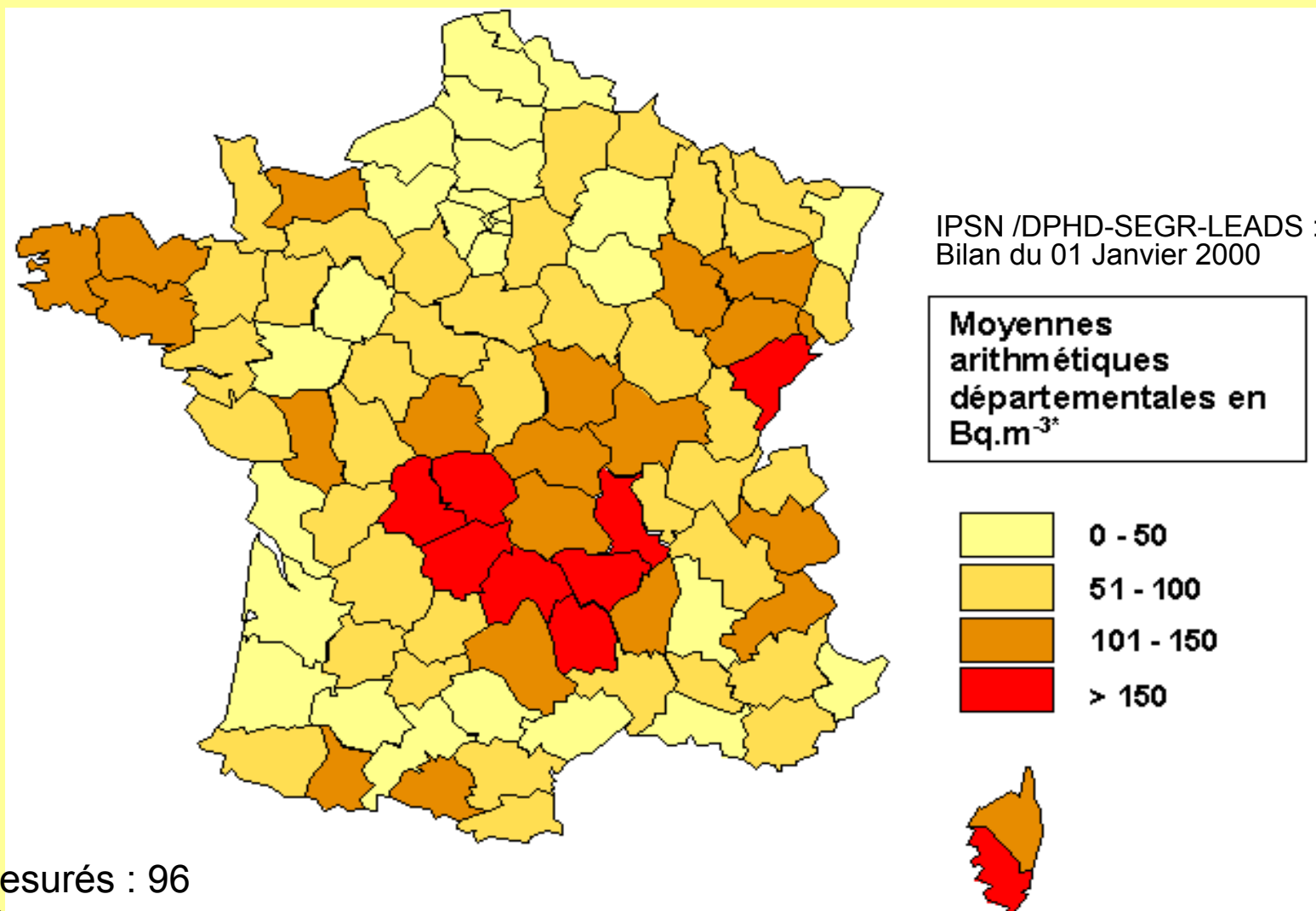
Exposition :

- **campagne de mesure de la concentration de radon dans l'habitat :
11000 mesures (IRSN)**
- **moyenne par département**

Facteurs de confusion :

- **tabagisme : ventes de cigarettes par département (SEITA, Douanes) et prévalence de fumeurs (INSEE)**
- **densité de population, urbanisation, niveau socio-économique, industrialisation ,, (INSEE)**
- **latitude, longitude**

Campagne de mesure du radon domestique en France



Nombre de départements mesurés : 96

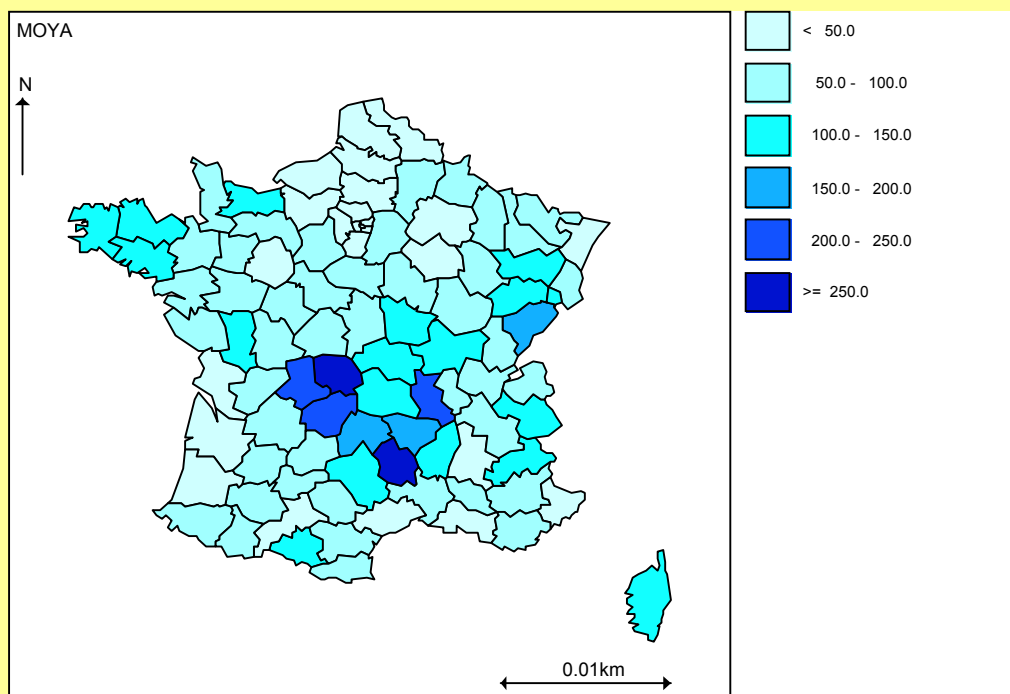
Nombre de mesures : 12641

Moyenne arithmétique nationale brute : 90 Bq,m⁻³

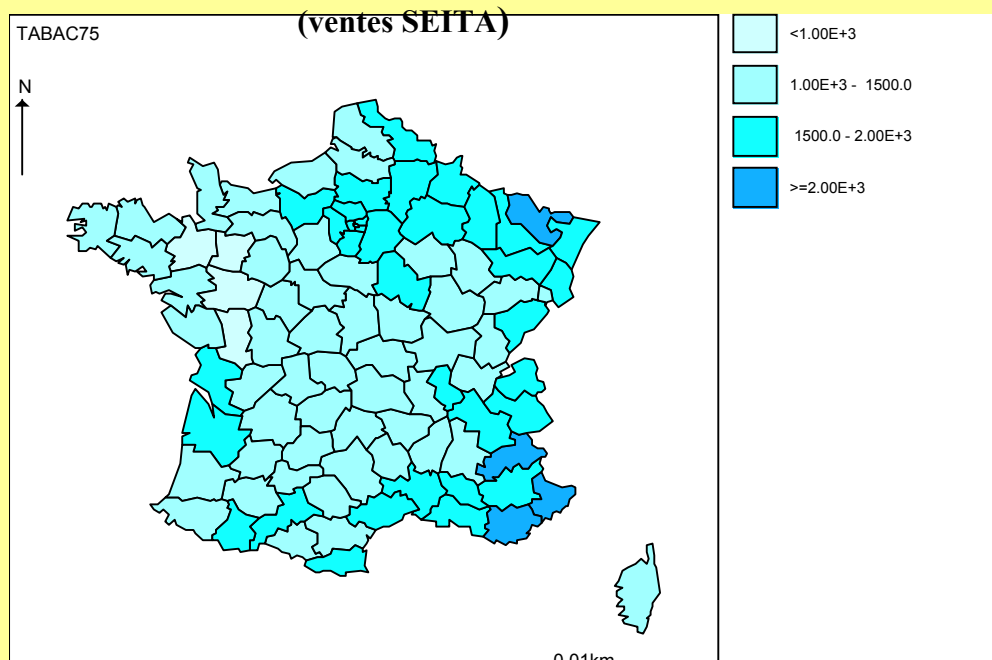
Moyenne arithmétique pondérée par la population de chaque département : 68 Bq,m⁻³

* 1 Becquerel (Bq) = 1 désintégration par seconde

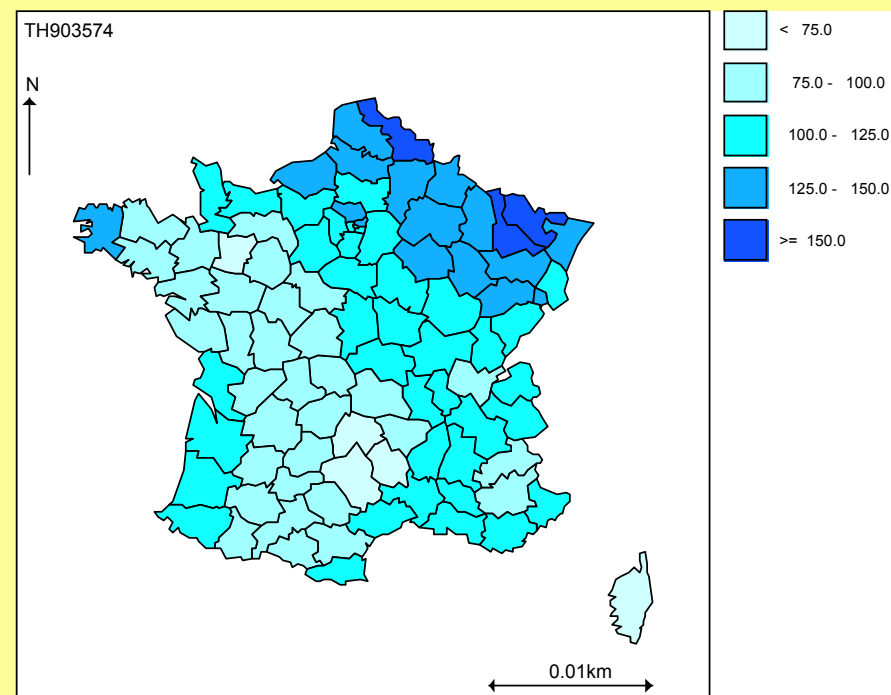
moyennes arithmétiques brutes (Bq,m⁻³)



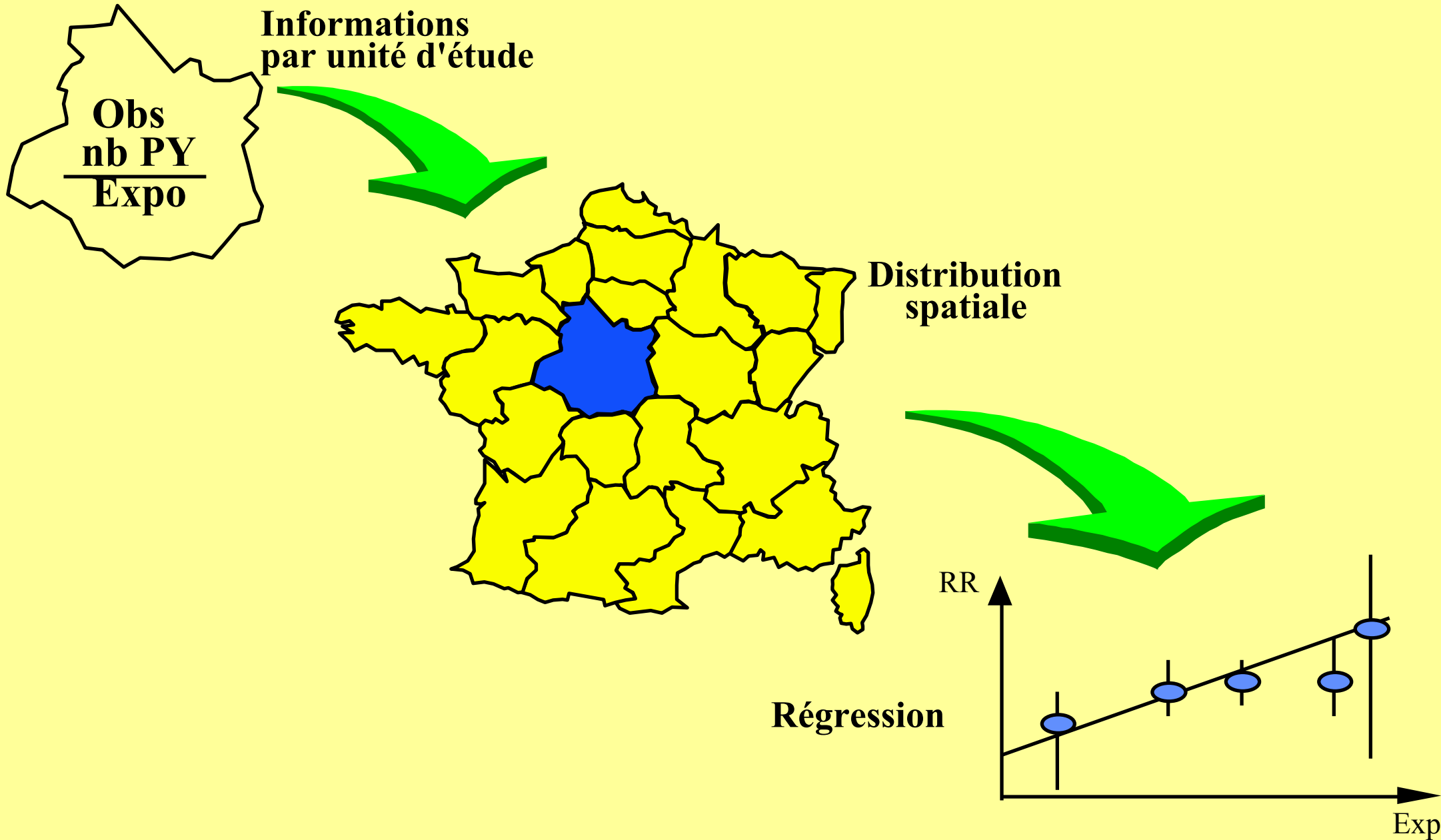
Nombre de cigarettes par habitant de plus de 15 ans en 1975



Mortalité par cancer du poumon Hommes, période 1988-92 (Taux standardisés sur l'âge, pour 100 000 habitants)



Principe d'une étude écologique



Etude écologique radon - cancer du poumon en France

Résultats (hommes)

- **Association positive tabac – cancer du poumon**
- **Association négative radon – cancer du poumon**
 - Persiste après prise en compte de la vente de tabac
 - Disparaît après prise en compte de la distribution spatiale des données ou prise en compte de la variabilité intra-zone

L'association négative observée sur les données brutes est due à des biais qui peuvent être corrigés par une méthode d'analyse adaptée

Résultats des études écologiques radon domestique-cancer du poumon

Limites des études écologiques

- + non prise en compte de la variabilité importante de la concentration de radon
- + incapacité à contrôler la consommation de tabac

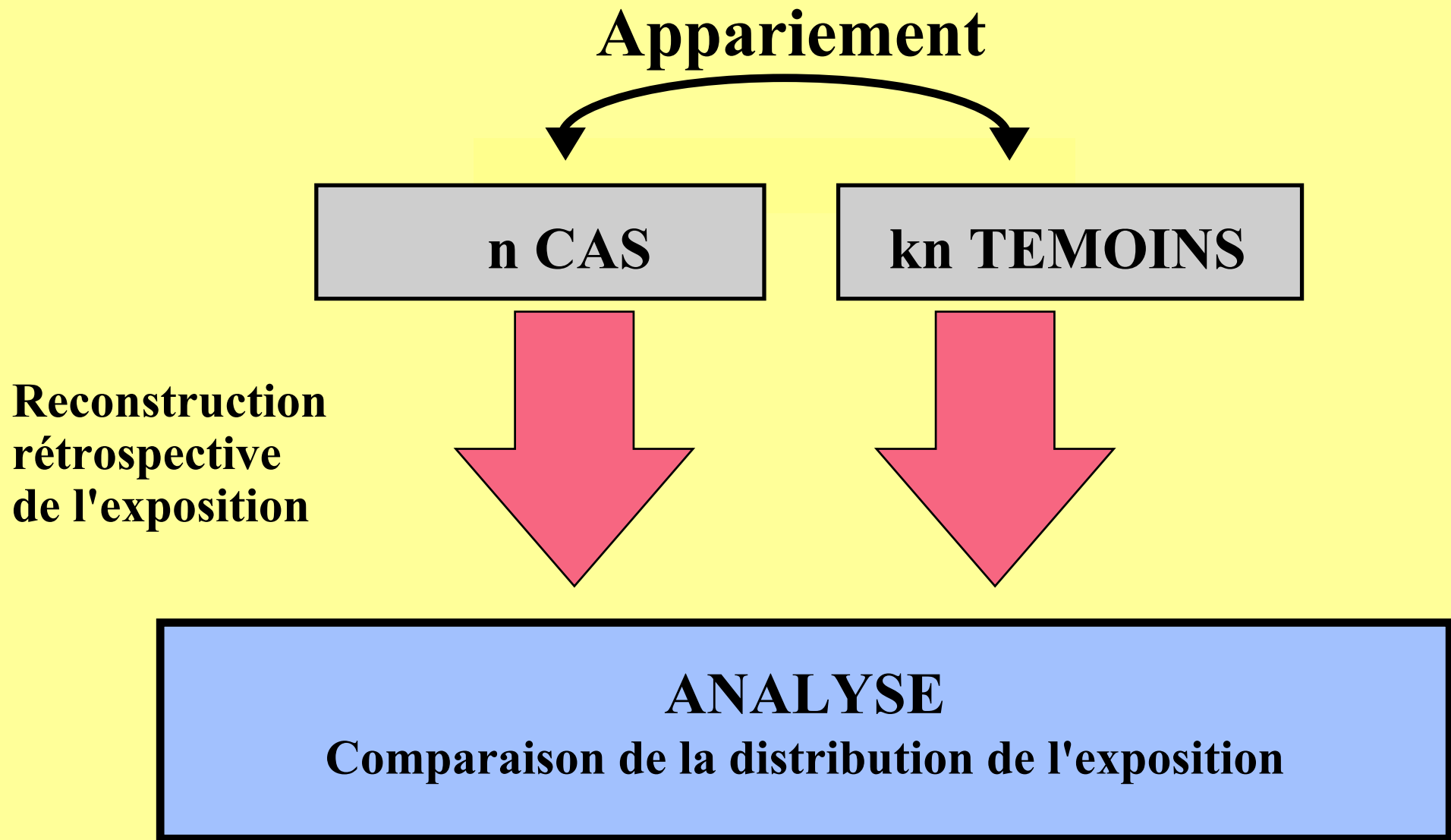
Existence d'une association négative entre la concentration de radon et le risque de cancer du poumon ?

- résultats non concordants
- tendance annulée par l'utilisation de méthodes d'analyse spatiale
- discordance avec les résultats obtenus au niveau individuel (Lagarde 1999)

Existence d'une association positive entre la concentration de radon et le risque de leucémie ?

- suggérée par plusieurs études écologiques
- également observée pour les leucémies lymphoïdes chroniques
- non retrouvé dans les études de cohortes et cas-témoins

Principe d'une étude cas-témoins



Avantages et limites des études cas-témoins

- **Avantages :**
 - **Données individuelles**
 - **Relation temporelle, de l'effet vers la cause**
 - **Peu coûteuses**
 - **Courte durée (quelques années)**
 - **Adaptées dans le cas d'une maladie rare**

- **Inconvénients :**
 - **Un seul effet (maladie) pris en compte**
 - **Biais de réponse (mémoire)**
 - **Choix des témoins**
 - **Difficulté de reconstituer rétrospectivement les expositions passées**

Etude cas-témoins radon domestique en France : protocole

Critères d'inclusion :

- **hommes et femmes âgés de moins 75 ans**
- **avoir résidé dans une des régions sélectionnées pendant au moins 25 ans au cours des 35 dernières années**

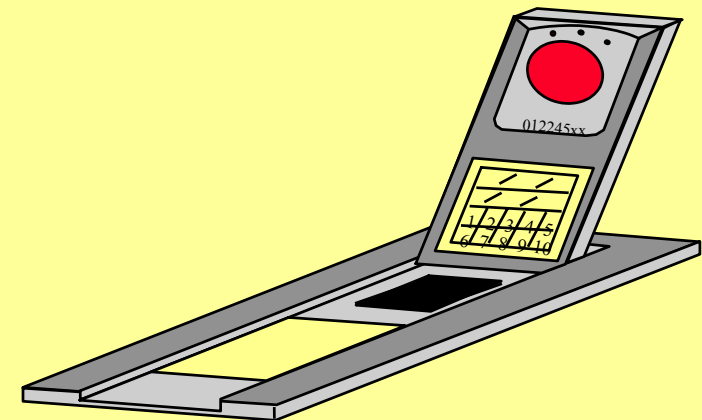
Cas : **malades hospitalisés pour cancer du poumon**

Témoins : **malades hospitalisés autres**

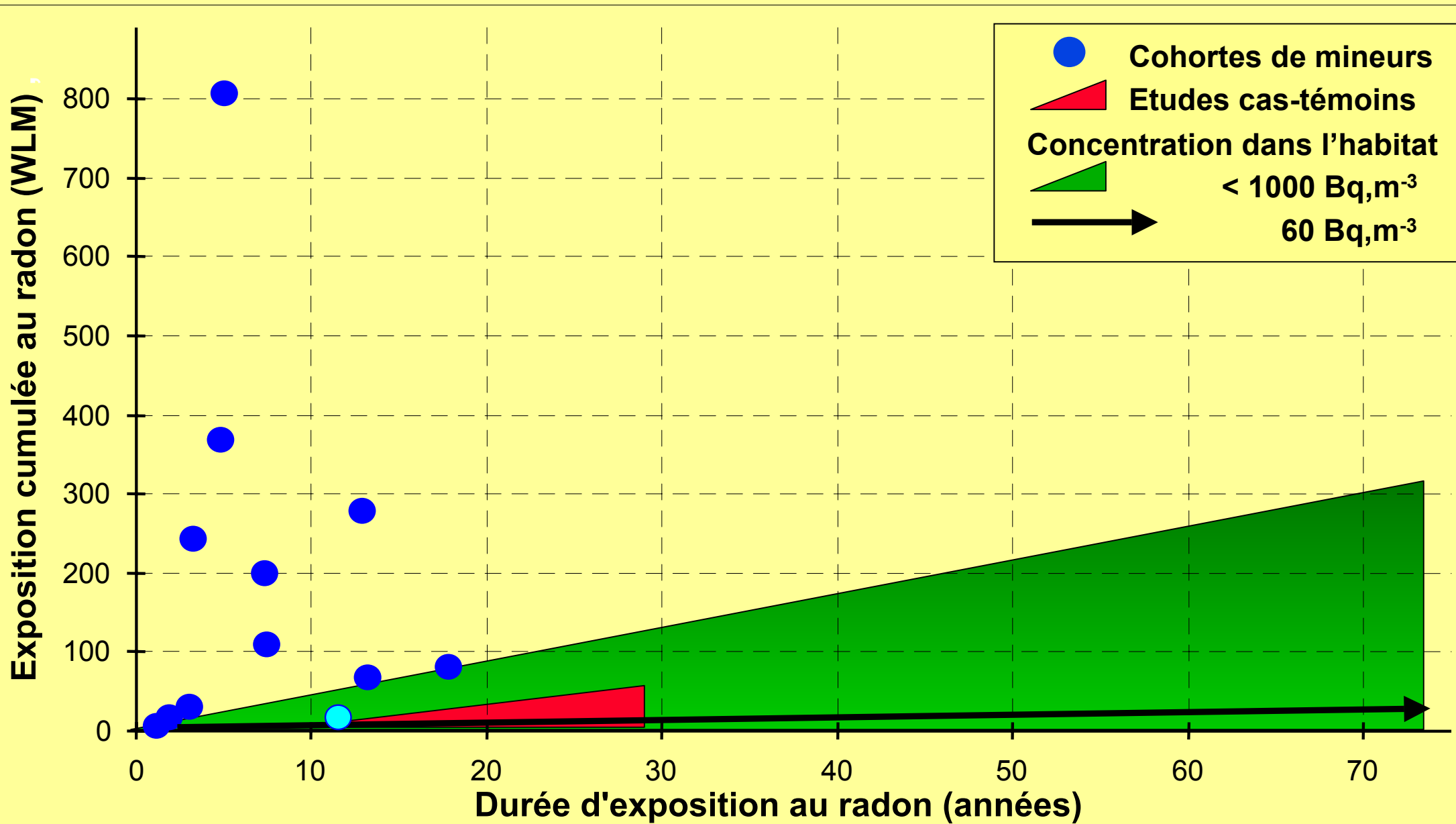
Appariement : **sexe, âge, région**

Facteurs de risque :

- **2 mesures de la concentration de radon (6 mois) dans chaque domicile des 30 dernières années**
- **questionnaire sur les facteurs de risque (expositions professionnelles, tabac, antécédents médicaux, CSP,,)**



Exposition cumulée et durée d'exposition au radon



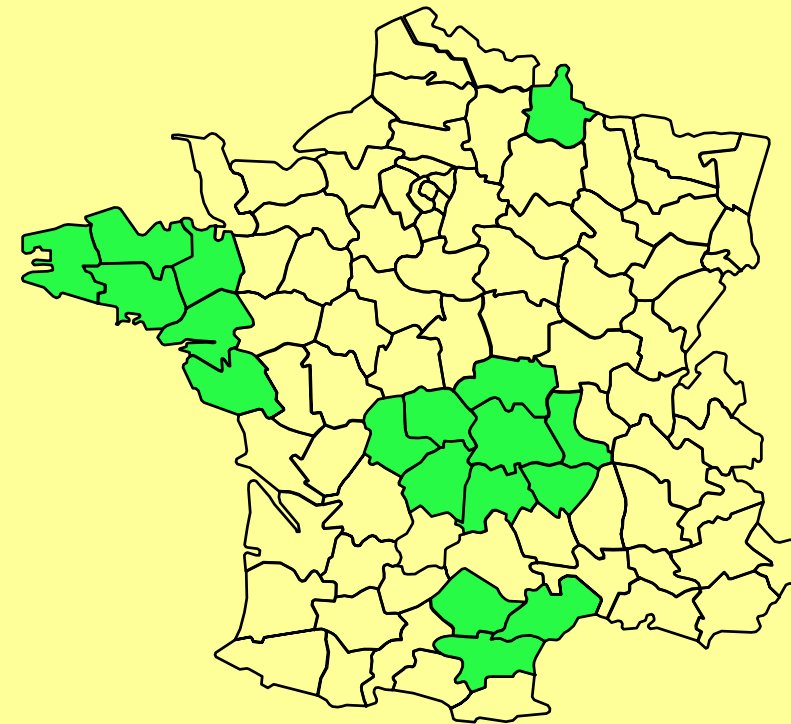
Objectif : déterminer si le risque de décès par cancer du poumon est associé à l'exposition domestique au radon

Etude multicentrique

- 4 régions (+ Ardennes) : Bretagne, Limousin, Auvergne, Languedoc-Roussillon
- 10 hôpitaux impliqués

Sujets retenus dans l'analyse statistique

- 486 Cas (malades de cancer du poumon)
- 984 Témoins (indemnes de maladie pulmonaire)
- Appariés (sexe, age, hôpital)



Programme de mesure de la concentration de radon dans les habitations

	Cas	Témoins
<u>Mesure de la concentration de radon</u>		
Pourcentage d'habitations mesurées	68%	69%
Nombre total d'habitations mesurées	734	1461
<u>Concentration de radon (Bq/m³)</u>		
<=25	71 (9.7%)	128 (8.8%)
25-50	164 (22.4%)	343 (23.5%)
50-100	195 (26.6%)	407 (27.8%)
100-200	175 (23.8%)	317 (21.7%)
200-400	92 (12.5%)	172 (11.7%)
>400	37 (5.0%)	95 (6.5%)
Moyenne arithmétique*	140	141
Médiane*	79	77
Min : Max *	9 : 4606	6 : 2609

(*) Bq/m³

Risques relatifs de cancer du poumon liés au tabagisme actif et à l'exposition professionnelle

	Cas (N=486)	Témoins (N= 984)	RR* [IC_{95%}]
Tabagisme actif			
Non fumeurs	44 (9.0%)	345 (35.1%)	1
Ex-fumeurs (>10 années)	67 (13.8%)	254 (25.8%)	2.9 [1.8 : 4.8]
Ex-fumeurs (2-10 années)	84 (17.3%)	116 (11.8%)	9.2 [5.6 : 15.2]
Fumeurs actuels	291 (59.9%)	269 (27.3%)	15.6 [9.3 : 24.5]
Paquets-années			
0	44 (9.0%)	345 (35.1%)	1
0-<20	67 (13.8%)	264 (26.8%)	3.2 [1.9 : 5.1]
20-<40	195 (40.1%)	224 (22.8%)	11.7 [7.4 : 18.5]
>=40	180 (37.0%)	151 (15.3%)	15.4 [9.6 : 24.6]
Exercice d'une profession à risque pour le cancer du poumon (liste A)			
Non	263 (54.1%)	577 (58.6%)	1
Oui	223 (45.9%)	407 (41.4%)	1.2 [0.9 : 1.5]
Exposition à l'amiante			
Non	433 (89.1%)	907 (92.2%)	1
Oui	53 (10.9%)	77 (7.8%)	1.4 [1.0 : 2.1]

*RR: risques relatifs ajustés sur l'âge, le sexe et la région

Risques relatifs de cancer du poumon lié à l'exposition au radon

Période 5-30	Cas (N=486)	Témoins (N=984)	RR* [IC _{95%}]
<i>Sans remplacement des données manquantes</i>			
0-50	148 (30.5%)	280 (28.5%)	1.00
50-100	127 (26.1%)	310 (31.5%)	0.74 [0.53:1.05]
100-200	123 (25.3%)	210 (21.3%)	1.20 [0.83:1.73]
200-400	63 (13.0%)	126 (12.8%)	1.02 [0.66:1.59]
>400	25 (5.1%)	58 (5.9%)	0.99 [0.55:1.82]
Moy. arithmétique	144	138	
<i>Avec remplacement des données manquantes (moyenne de la conc de radon dans les habitations des témoins)</i>			
0-50	114 (23.5%)	233 (23.7%)	1.00
50-100	145 (29.8%)	313 (31.8%)	0.85 [0.59 :1.22]
100-200	143 (29.4%)	257 (26.1%)	1.19 [0.81 :1.77]
200-400	60 (12.3%)	157 (12.9%)	1.04 [0.64 :1.67]
>400	24 (4.9%)	54 (5.5%)	1.11 [0.59 :2.09]
Moy. arithmétique	146	140	

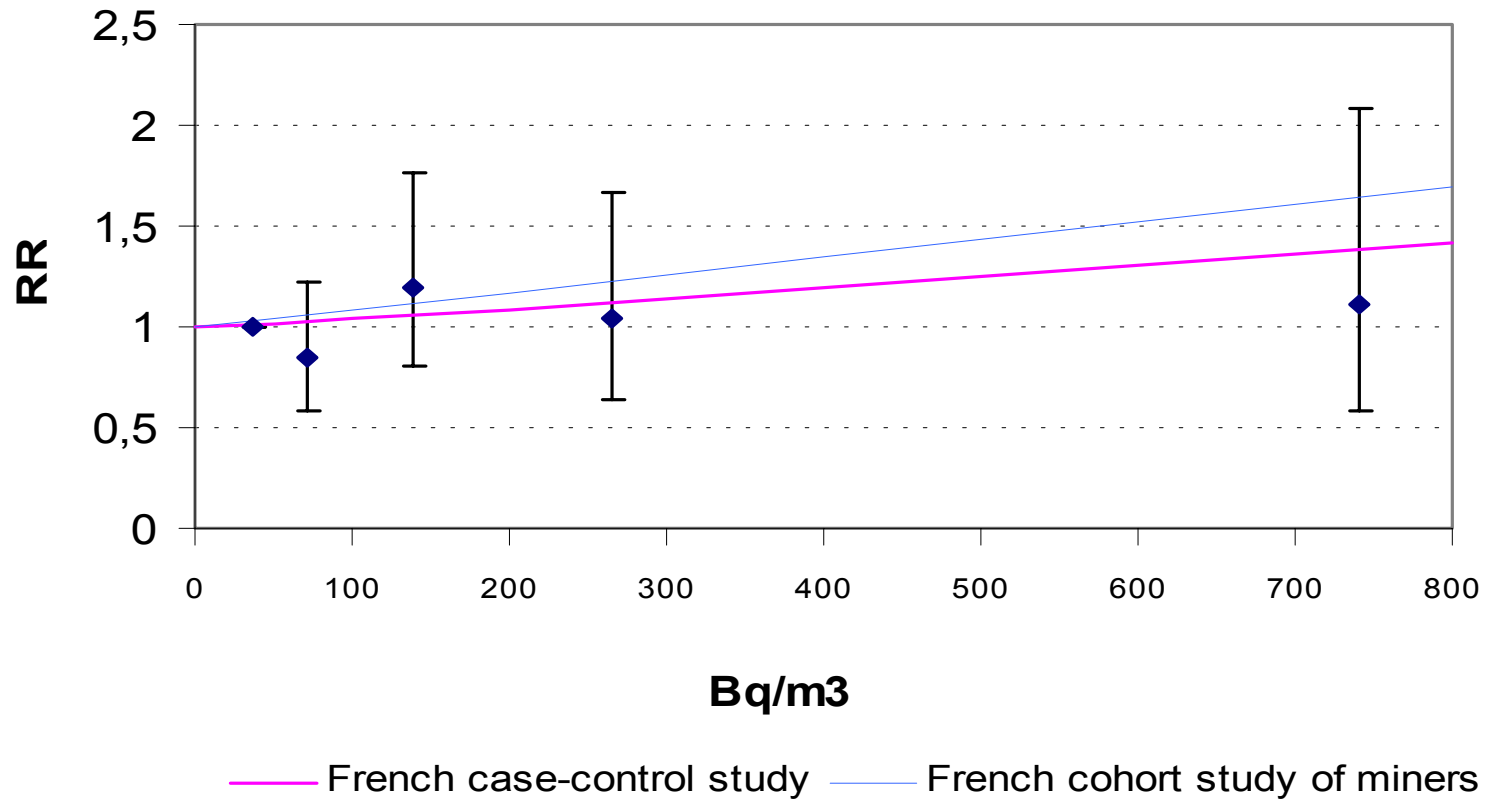
*RR : risques relatifs ajustés sur l'âge, le sexe, la région, le tabagisme actif et exposition professionnelle

Risques relatifs de cancer du poumon pour 100 Bq/m³

	Cas/Témoins	RR* pour 100 Bq/m ³	IC _{95%}
<i>Etude cas-témoins menée en France</i>			
Période 5-30	486/984	1.04	0.99 : 1.11
Période 5-15	486/984	1.05	0.99 : 1.11
Habitation actuelle	486/984	1.05	0.99 : 1.11
<i>Etude cas-témoins menée en Angleterre (Darby et al, 1998)</i>			
	982/3185	1.08	0.97 : 1.20
<i>Etude cas-témoins menée en Allemagne (Kreinbrock et al, 2001), zones à forte émanation de radon</i>			
	365/595	1.09	0.86 : 1.38
<i>Etude cas-témoins menée en Chine (Wang et al, 2002)</i>			
	768/1659	1.19	1.05 : 1.47

*RR : risques relatifs ajustés sur l'âge, le sexe, la région, le tabagisme actif et l'exposition professionnelle

Relative risks of lung cancer by time-weighted average radon concentration during 5-30 period of exposure (4 regions)



Auteur	Année	Pays	Effectifs	Mesure exposition	Caractéristiques	Résultat
Schoenberg	1990	USA (New Jersey)	433 cas, 402 témoins	1 an	Femmes ajustement sur tabac, âge et emploi	+
Blot	1990	Chine	308 cas, 356 témoins	1 an	femmes ajustement sur tabac	0
Ruosteenoja	1991	Finlande	238 cas, 434 témoins	2 mois	hommes, milieu rural ajustement sur tabac	0
Pershagen	1992	Suède	210 cas, 493 témoins	1 an	femmes ajustement sur tabac, âge, municipalité	+
Pershagen	1994	Suède	1360 cas, 2847 témoins	3 mois	étude nationale	+
Letourneau	1994	Canada	750 cas, 750 témoins	1 an	témoins de la population	0
Alavanja	1994	USA (Missouri)	538 cas, 1183 témoins	1 an	femmes, non fumeurs	+
Auvinen	1996	Finlande	517 cas, 517 témoins	1 an	ajustement sur tabac et âge	+
Ruosteenoja	1996	Finlande	291 cas, 495 témoins	2 mois	ajustement sur tabac	+
Darby	1998	Grande Bretagne	982 cas, 3185 témoins	6 mois	ajustement sur âge, sexe, tabagisme, lieu de résidence, catégorie sociale	+
Alavanja	1999	USA (Missouri)	512 cas, 553 témoins	1 an	femmes ajustement sur âge, tabac, éducation, consommation de légumes, antériorité d'une maladie du poumon	+
Field	2000	USA (Iowa)	413 cas, 614 témoins	1 an	femmes, résidant dans leur habitation actuelle depuis au moins 20 ans. ajustement sur âge, tabagisme actif et éducation	+
Kreienbrock	2001	Allemagne (Ouest)	1449 cas, 2297 témoins	1 an	ajustement sur âge, sexe, tabagisme actif, exposition à l'amiante.	0
Lagarde	2001	Suède	436 cas, 1649 témoins	3 mois	non-fumeurs ajustement sur âge, sexe, urbanisation, tabagisme passif, niveau socio-eco., exercice d'une profession à risque.	+
Wang	2002	Chine	768 cas, 1659 témoins	1 an	Ajustement sur âge, sexe, préfecture, tabac, niveau socio-économique	+

Conclusion

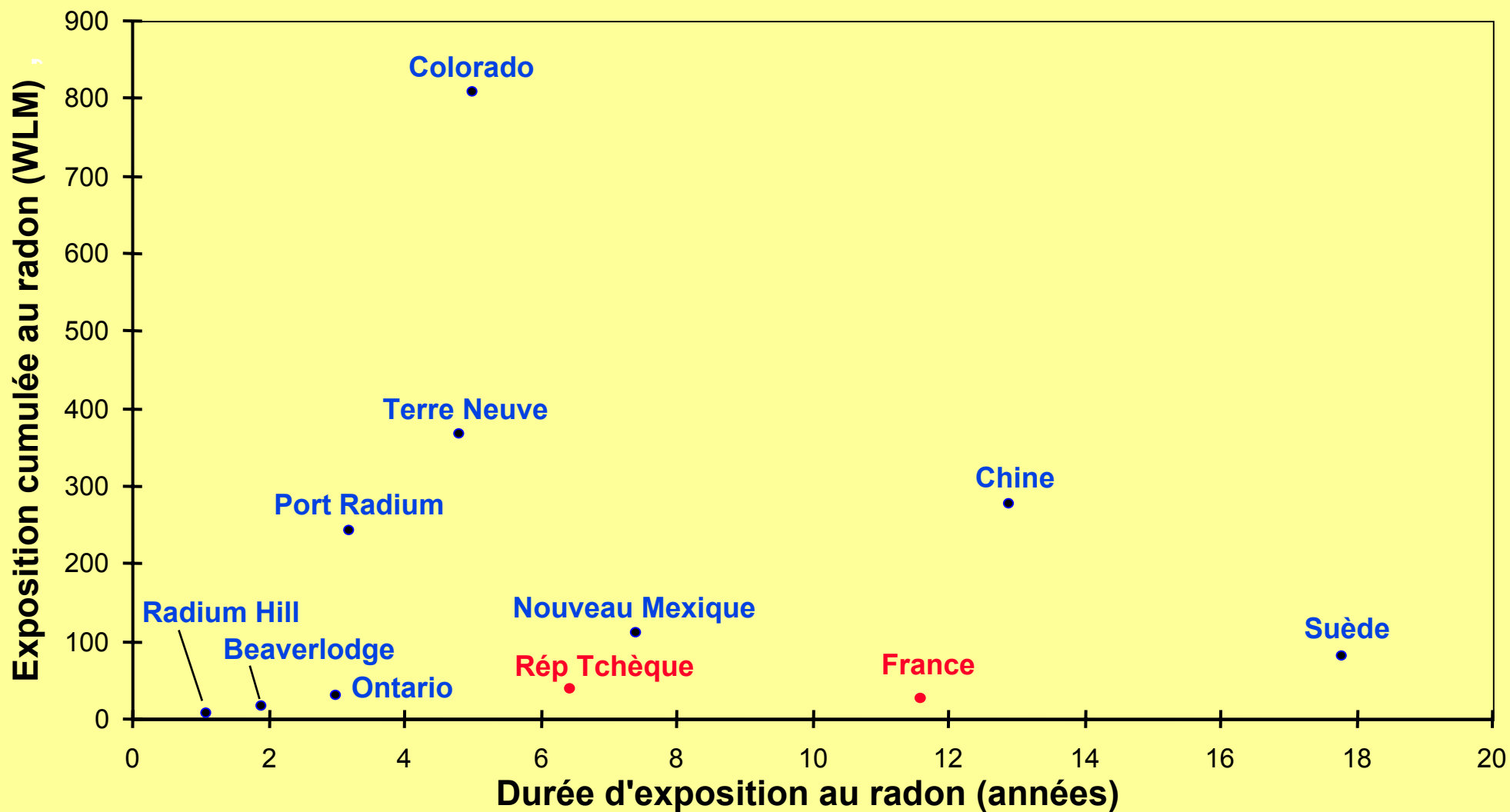
Risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon chez les mineurs d'uranium

Résultats récents des études cas-témoins :

- plutôt en faveur d'une augmentation faible du risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon, cohérente avec l'extrapolation des modèles issus des études de mineurs

Pas d'autre cancer significativement associé au radon

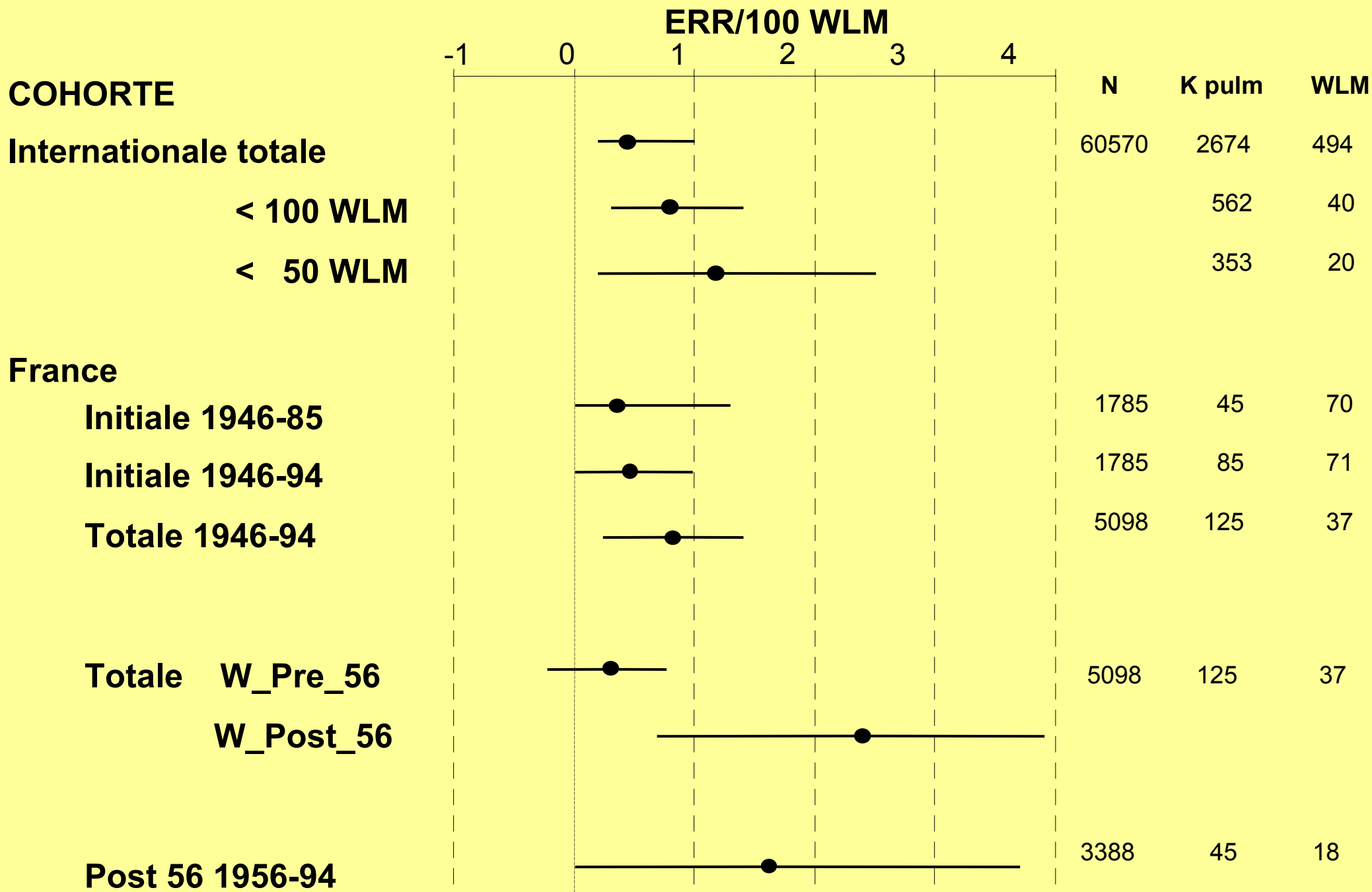
Exposition cumulée et durée d'exposition au radon dans les 11 cohortes de mineurs



D'après Lubin et al, 1994

Fr : Cohorte élargie (n=5098), Cz : cohorte N+S52 (n=5002)

Excès de Risque relatif estimé selon la sous-cohorte



Conclusion

Risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition cumulée au radon chez les mineurs d'uranium

Risque faible de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon d'après les études cas-témoins

↗ de l'ordre de 15% pour une exposition à $150 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ pdt 25 ans

Cohérence des résultats actuels des études cas-témoins avec l'extrapolation des modèles issus des études de mineurs

↗ de l'ordre de $\approx 8\%$ pour une exposition équival, à $150 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ pdt 25 ans

Correspondance entre unités pour l'exposition au radon domestique

Exposition cumulée WLM	Concentration (7000 h/an, F=0,4) Bq/m ³	Dose efficace mSv (CIPR 65)
1,0	230	3,9
0,43	100	1,7
0,26	59	1,0