

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

ÉPIDÉMIOLOGIE des effets à long terme Radon et risque de cancer

Margot Tirmarche
coordinateur en radioprotection
DSDRE/DRI/IRSN

Epidemiologie du risque de cancer lié au radon

A partir des expositions en milieu professionnel:

mineurs d'uranium :

exposition quotidienne, bon enregistrement des données individuelles mais exposition multiple

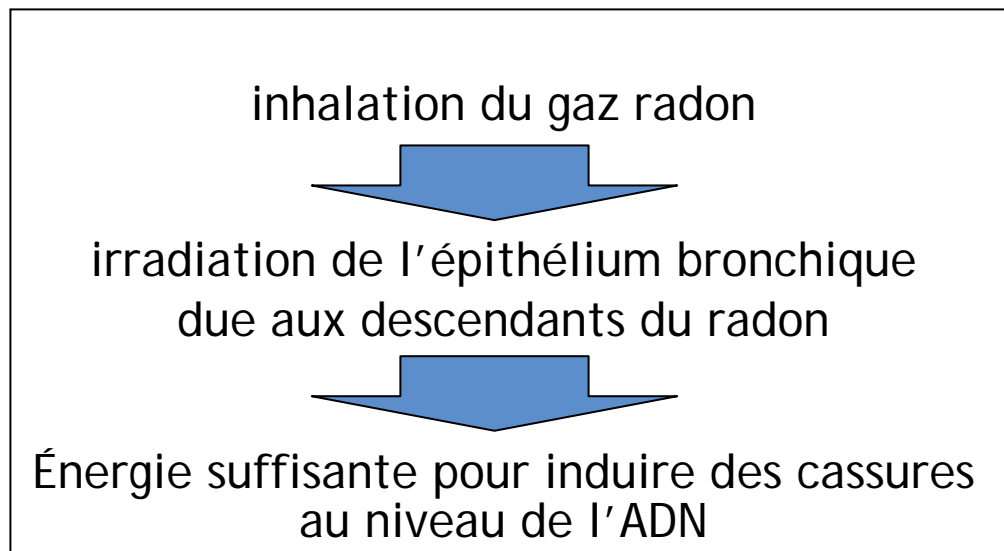
A partir des études en population générale:

Études cas-témoin : mesure du radon dans l'habitat, estimation rétrospective de l'exposition cumulée, meilleure prise en compte du tabac

Résultats concordants ? Evaluation du risque possible

Le radon : un gaz qui est inhalé

Mécanisme

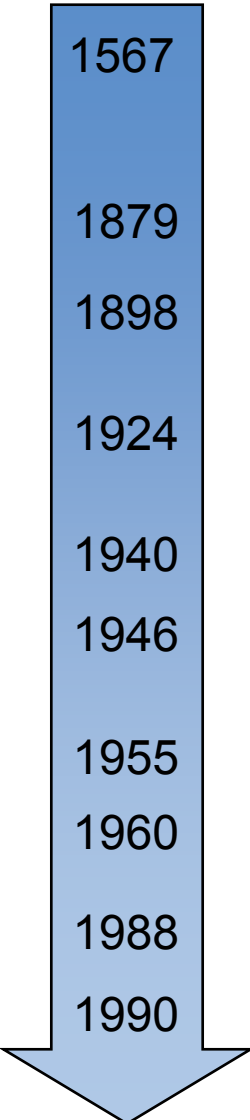


Nombreuses études expérimentales (chez l'animal) et épidémiologiques



Classé par l'OMS comme cancérigène
pulmonaire certain chez l'homme en 1988

Historique des connaissances

- 
- 1567 Mortalité inhabituelle par maladies respiratoires chez les jeunes mineurs (*Mala Metallorum*, Paracelse)
 - 1879 Maladies identifiées comme cancers des bronches
 - 1898 Découverte du radium (Curie)
 - 1924 Première évocation comme maladies professionnelles
 - 1940 Inhalation du radon présentée comme cause possible (Planck)
 - 1946 Début de l'extraction intensive d'uranium
 - 1955 Premières mesures de radioprotection
 - 1960 Lancement des premières études épidémiologiques chez les mineurs
 - 1988 Radon classé comme cancérigène pulmonaire certain chez l'homme
 - 1990 Lancement des études épidémiologiques en population générale

Bilan des études de cohortes de mineurs

Étude conjointe internationale [BEIR VI, 1999]

Données

- 11 cohortes de mineurs
- 68 000 mineurs
- Suivi moyen de 17 ans
- 1,2 millions de personnes années
- 2 700 décès par cancer du poumon

Résultats

- Augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon
- Effet modifiant de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition
- Interaction sub-multiplicative entre le radon et le tabac

- Pas d'autre effet associé au radon que le cancer du poumon

Synthèse des études européennes : meilleure puissance statistique pour études du risque aux faibles doses

Localisation des mines d'Uranium en France



Exploitation CEA-COGEMA de 1946 à 1995

Cohorte des mineurs d'uranium Français

Historique

démarrage au début des années 1980

Objectifs

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

Cohorte

- 5086 mineurs d'uranium embauchés à CEA-COGEMA entre 1946 et 1990
- Reconstitution de l'exposition annuelle individuelle (radon, gamma, poussières)
- Exposition cumulée faible (37 WLM)
- Suivi jusqu'en Décembre 1999 (durée moyenne de 30 ans)
- Mortalité : 1467 décès dont 159 cancers du poumon

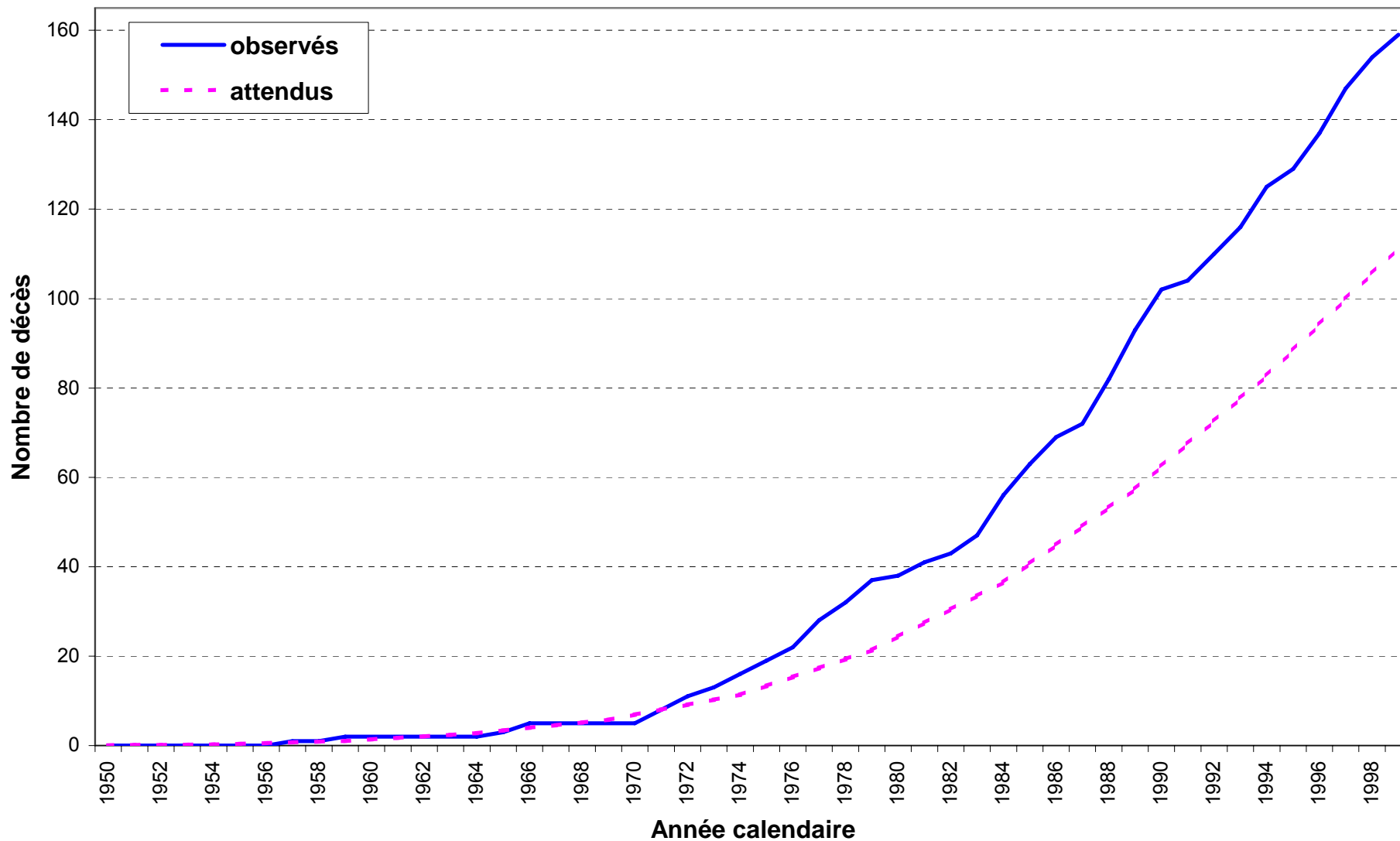
Collaborations

- Etude conjointe Européenne des mineurs à faible niveau d'exposition (cohortes Tchèques et Allemandes)

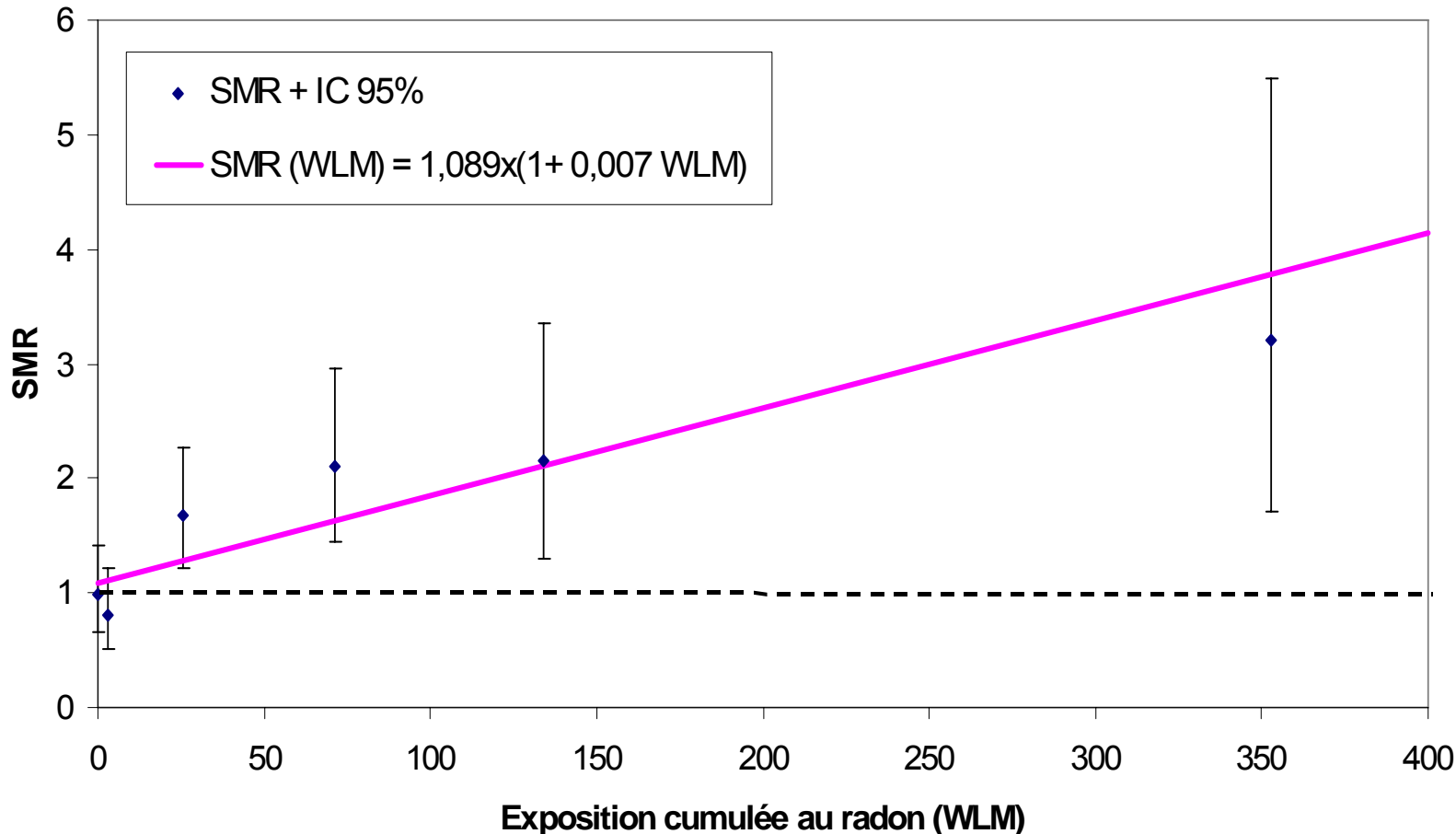


[Tirmarche et al. 1993; Rogel et al. 2002; Laurier et al. 2004; Vacquier et al. 2005]

Risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium français

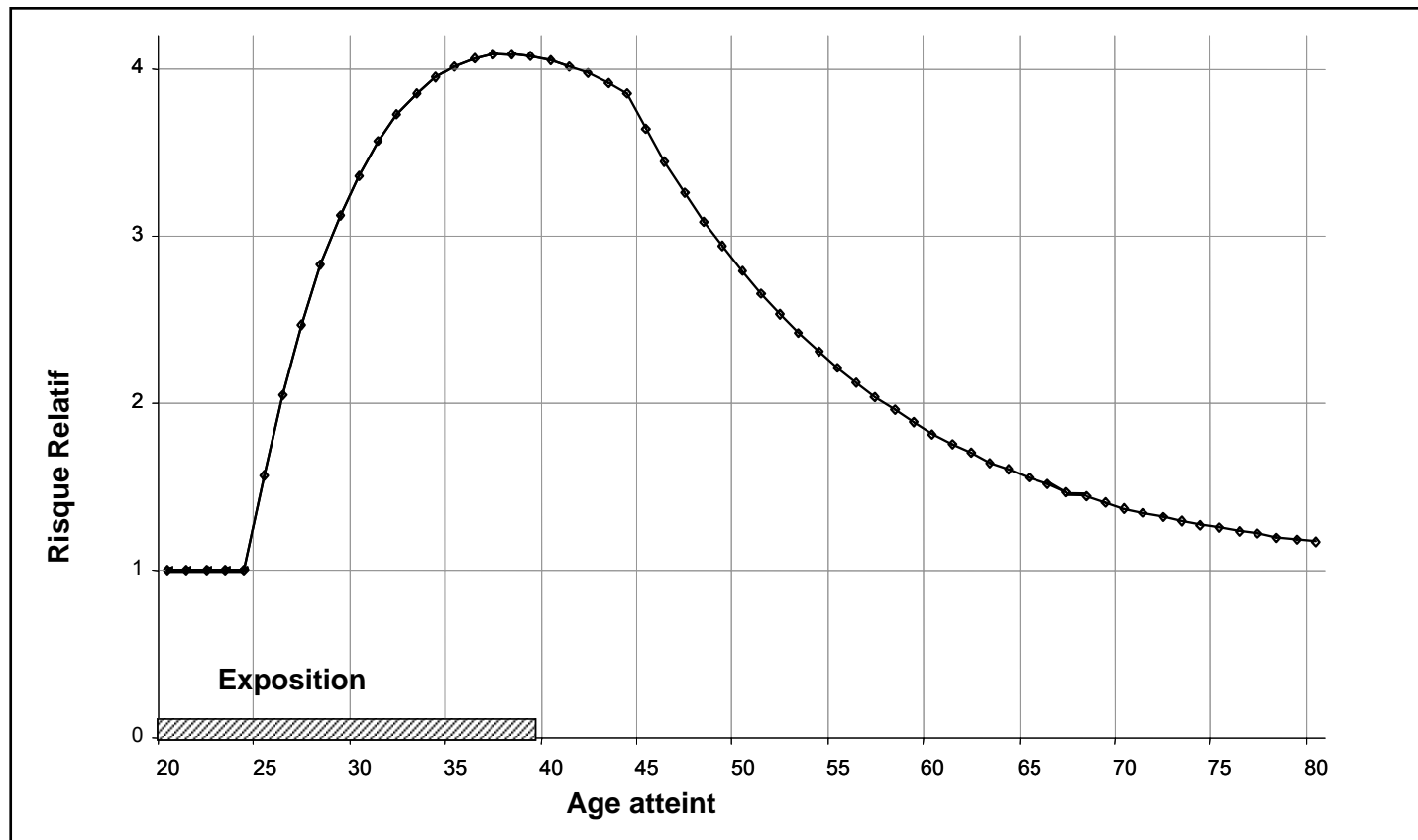


Risque de mortalité par cancer du poumon et exposition cumulée au radon dans la cohorte des mineurs français

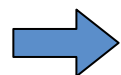


Augmentation du risque avec l'exposition cumulée au radon
Relation persiste après prise en compte du tabagisme (étude cas-témoins nichée)

Facteurs modifiants de la relation radon - cancer du poumon



Scénario : mineur exposé à partir de l'âge de 20 ans à 2 WLM par an pendant 20 ans



Diminution du risque avec le délai depuis l'exposition
Diminution du risque avec l'âge à l'exposition
Pas de diminution du risque avec le débit d'exposition

[Tirmarche et al, 2005]

Etudes épidémiologique du risque de cancer du poumon associé au radon domestique

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

Protocole : études cas-témoins

- reconstruction de l'exposition domestique au radon
- reconstruction de l'historique tabagique
- autres facteurs de risque...

Bilan : Près d'une vingtaine d'études épidémiologiques depuis 1990 dont 1 en France [*Baysson et al, Epidemiology 2004*]

puissance des études individuelles généralement insuffisante pour conclure à une association significative

1 méta-analyse [*Lubin et al, J Natl Cancer Inst 1997*]

2 analyses conjointes [*Darby et al, BMJ 2005, Krewski et al Epidemiology 2005*]

Etude cas-témoins radon domestique en France (1)

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

Etude multicentrique

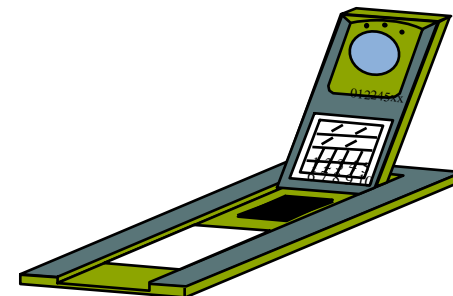
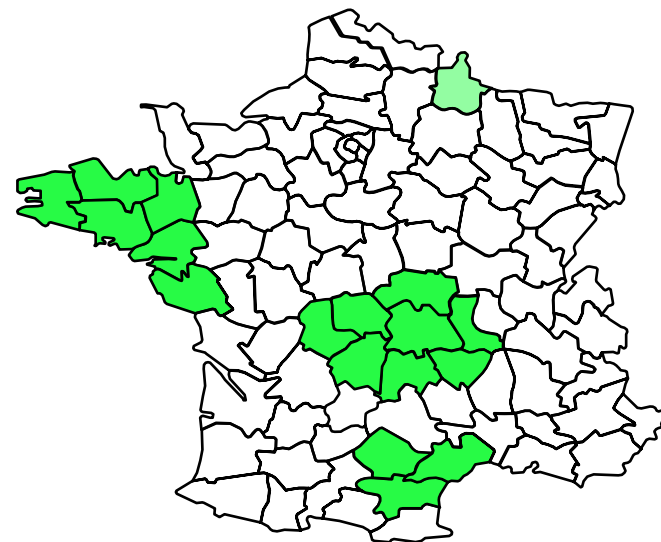
- 4 régions (+ Ardennes) : Bretagne, Limousin, Auvergne, Languedoc-Roussillon
- 10 hôpitaux impliqués

Sujets

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

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,,)



Etude cas-témoins radon domestique en France (2)

[Baysson et al, Epidemiology 2004]

Résultats :

- Le risque de cancer du poumon augmente avec l'exposition domestique au radon

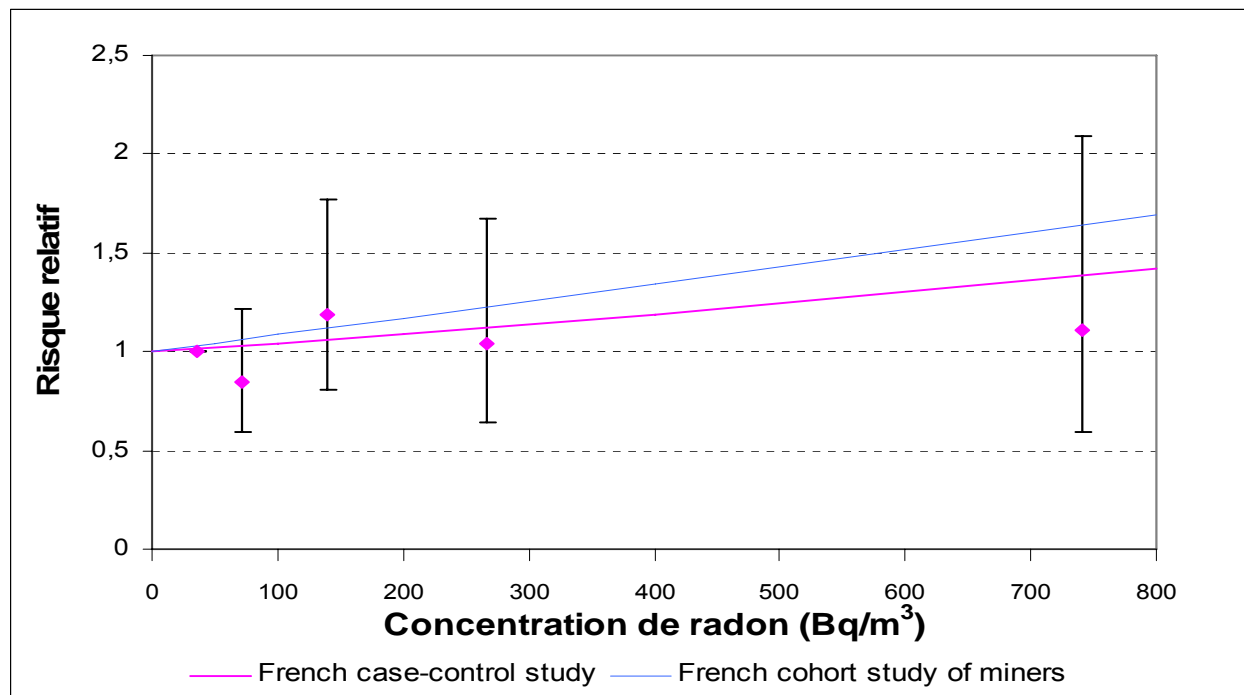
$$\text{RR} = 1,04 \text{ pour } 100 \text{ Bq.m}^{-3} \quad \text{IC95\%} = [0,99 - 1,11]$$

(ajusté sur l'âge, le sexe, la région, la consommation de tabac et les expositions professionnelles)

$$\text{RR} = 1,07 \text{ pour } 100 \text{ Bq.m}^{-3} \quad \text{IC95\%} = [1,00 - 1,30]$$

lorsqu'on limite l'analyse à ceux dont l'exposition a pu être mesurée sur la totalité des 30 dernières années

- Cohérent avec les résultats issus des études de mineurs



si 1 WLM = = 230 Bq/m³ pendant 1 an
=> RR==1.09 pour 100 Bq/m³

Etude cas-témoins radon domestique en France (3)

- Ce risque reste faible face au risque associé au tabac

	< 50 Bq/m ³	50-80 Bq/m ³	80-140 Bq/m ³	>140 Bq/m ³
Non fumeur	1	1,0	0,7	1,5
<30 paquets - années	4,6	5,2	5,8	5,0
≥ 30 paquets - années	17,3	13,4	15,5	22,7

[Baysson et al, Epidemiology 2004]

Etude conjointe européenne : Protocole et résultats

13 études / 9 pays : Allemagne, Belgique, Espagne, Finlande, France, Grande Bretagne, Italie, République Tchèque, Suède

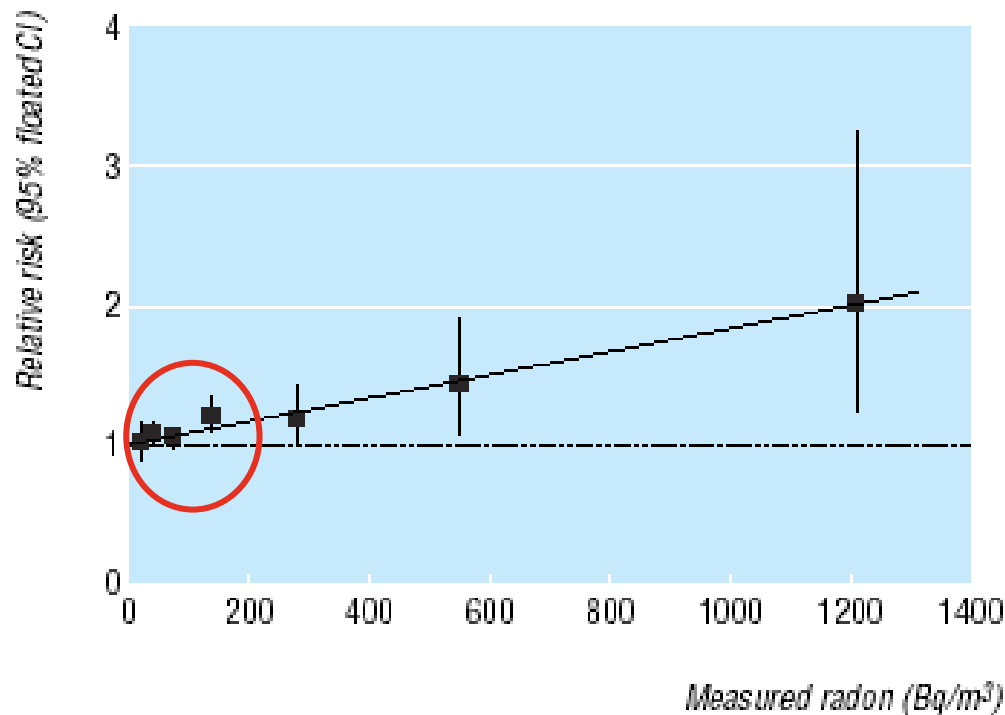
Protocole standardisé, questionnaire commun, reconstruction de l'exposition domestique sur 30 ans, inter-comparaison des méthodes de mesure, critères d'inclusion identiques, analyse conjointe des données individuelles

7 148 cas / 14 208 témoins

➔ Augmentation du risque de cancer du poumon avec la concentration de radon
RR = 1,08 pour 100 Bq/m³ [1,03 – 1,16]

➔ Relation significative pour les expositions < 200 Bq/m³

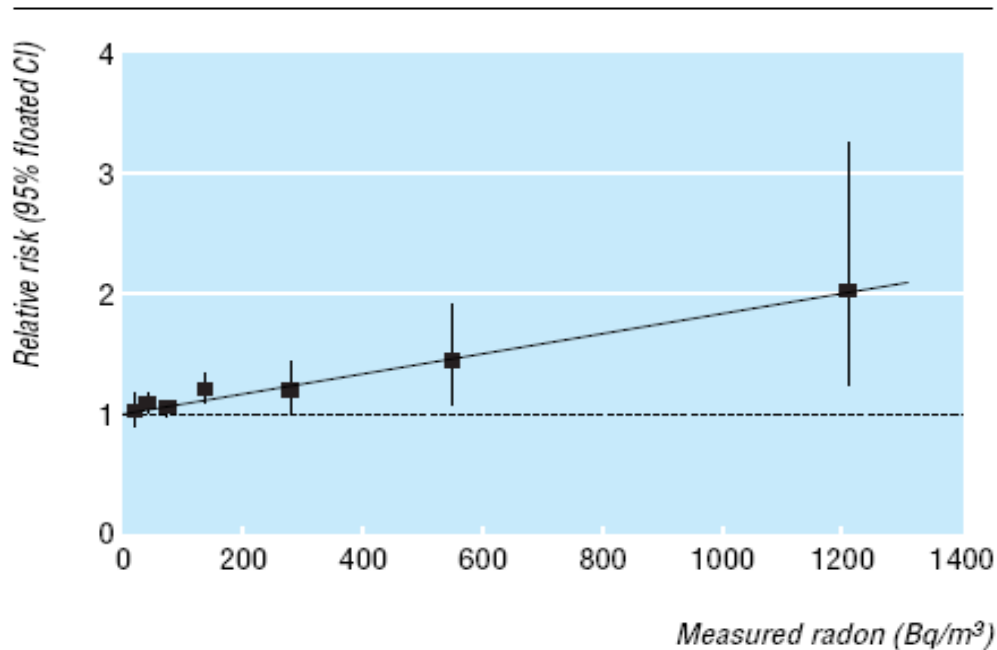
Excès significatif chez les non-fumeurs



[Darby et al, BMJ 2005]

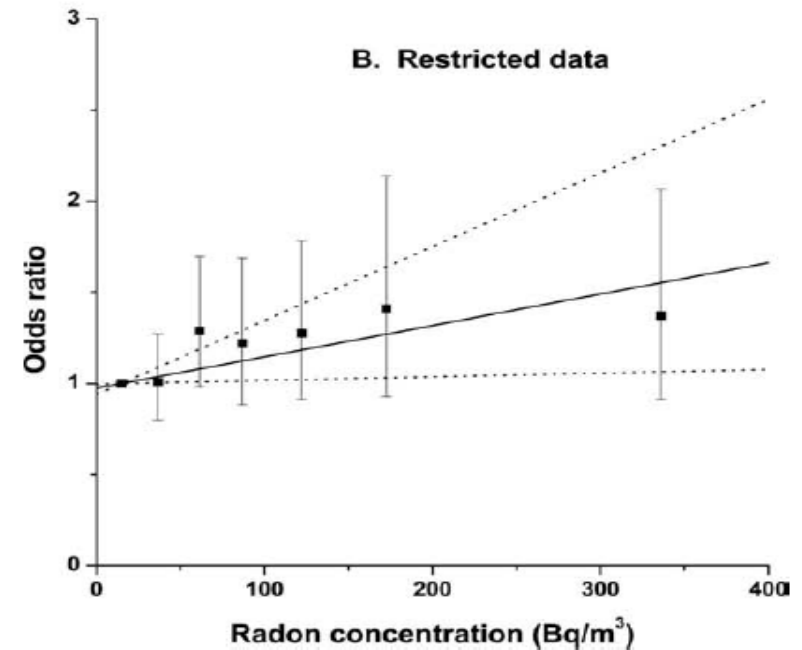
Pooled residential studies

Europe



Darby et al 2005

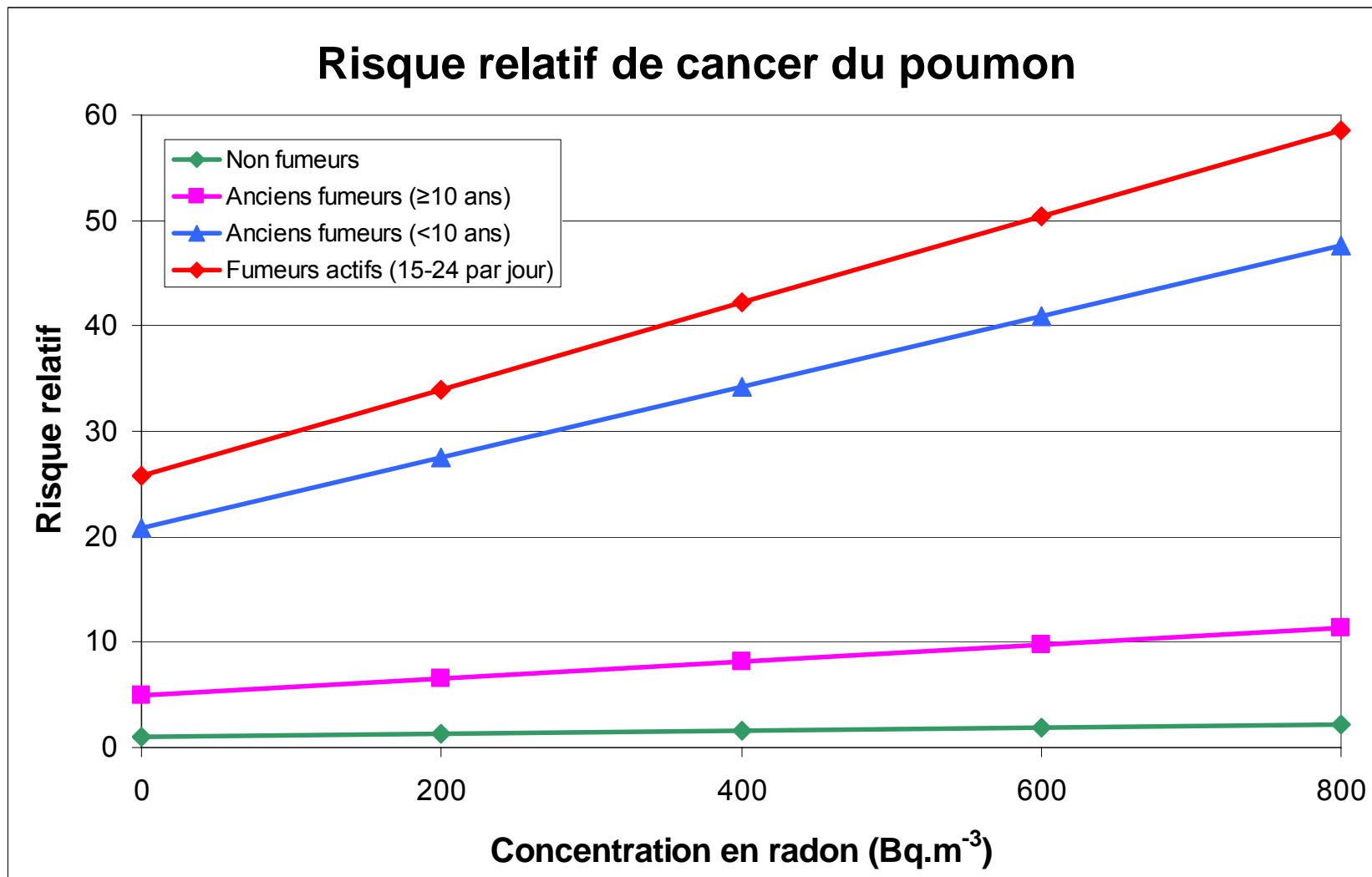
North America



Krewski et al 2005

Pooling	Studies	Cases	Controls	Relative risk per 100 Bq/m³ (CI 95 %)
European : <i>Darby 2006</i>	13	7148	14208	1.08 (1.03 – 1.16)
North American : <i>Krewski 2006</i>	7	3662	4966	1.10 (0.99 - 1.26)
Chinese : <i>Lubin 2004</i>	2	1050	1995	1.13 (1.01 - 1.36)

Etude conjointe européenne : effet conjoint du radon et du tabac



D'après [Darby et al, Scand J Work Environ Health 2006]

Evaluation quantitative du risque radon en France

Relation exposition-risque de cancer du poumon

Modèles

- Etudes sur le radon domestique
[Darby et al, BMJ 2005]
- Etudes de mineurs
[BEIR VI, 1999 ; Tirmarche et al, 2005]

Facteurs modifiants

- Age à l'exposition
- Délai depuis l'exposition
- Interaction tabac-radon

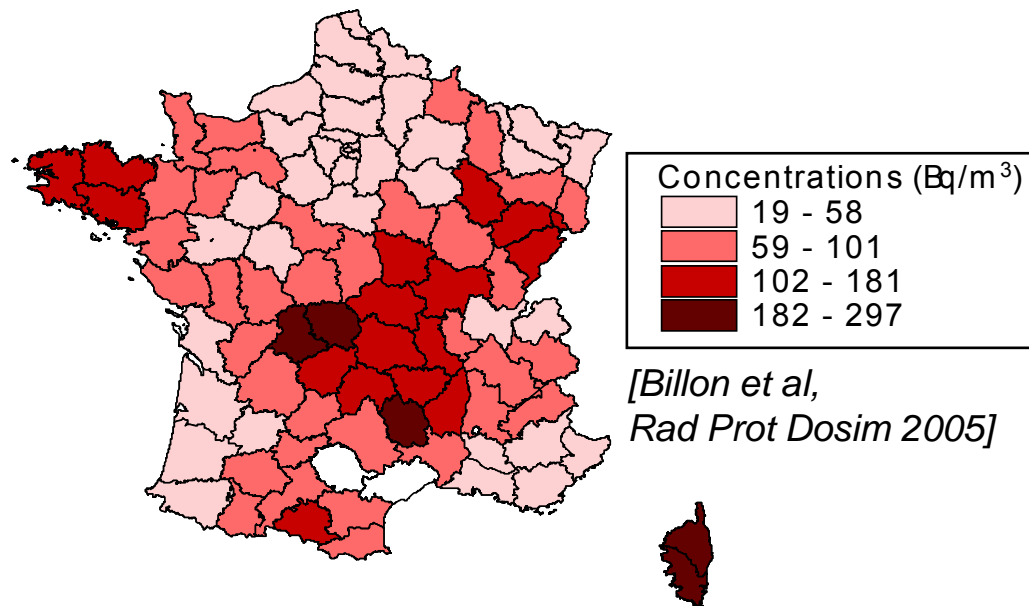
Données de population

- Recensement (Insee)
- Taux de mortalité (Inserm)
- Pourcentages de fumeurs (Insee/CreDES)

Exposition de la population française au radon domestique

Campagne de mesures IRSN-DGS

- 12 261 mesures
- Moyenne arithmétique : 63 Bq.m⁻³
(correction saison, logement et densité population)



Evaluation du risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon en France - 1

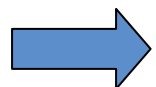
25 134 décès par cancer du poumon en France (Inserm, 1999)

Considération des différents modèles, de l'incertitude autour des coefficients de risque et de la variabilité du radon :

Entre **4,9%** (intervalle d'incertitude à 90% : 2,4 – 8,6)
et **12,3%** (intervalle d'incertitude à 90% : 11,3 – 12,8)
des décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition au radon
[Catelinois 2004, 2006]

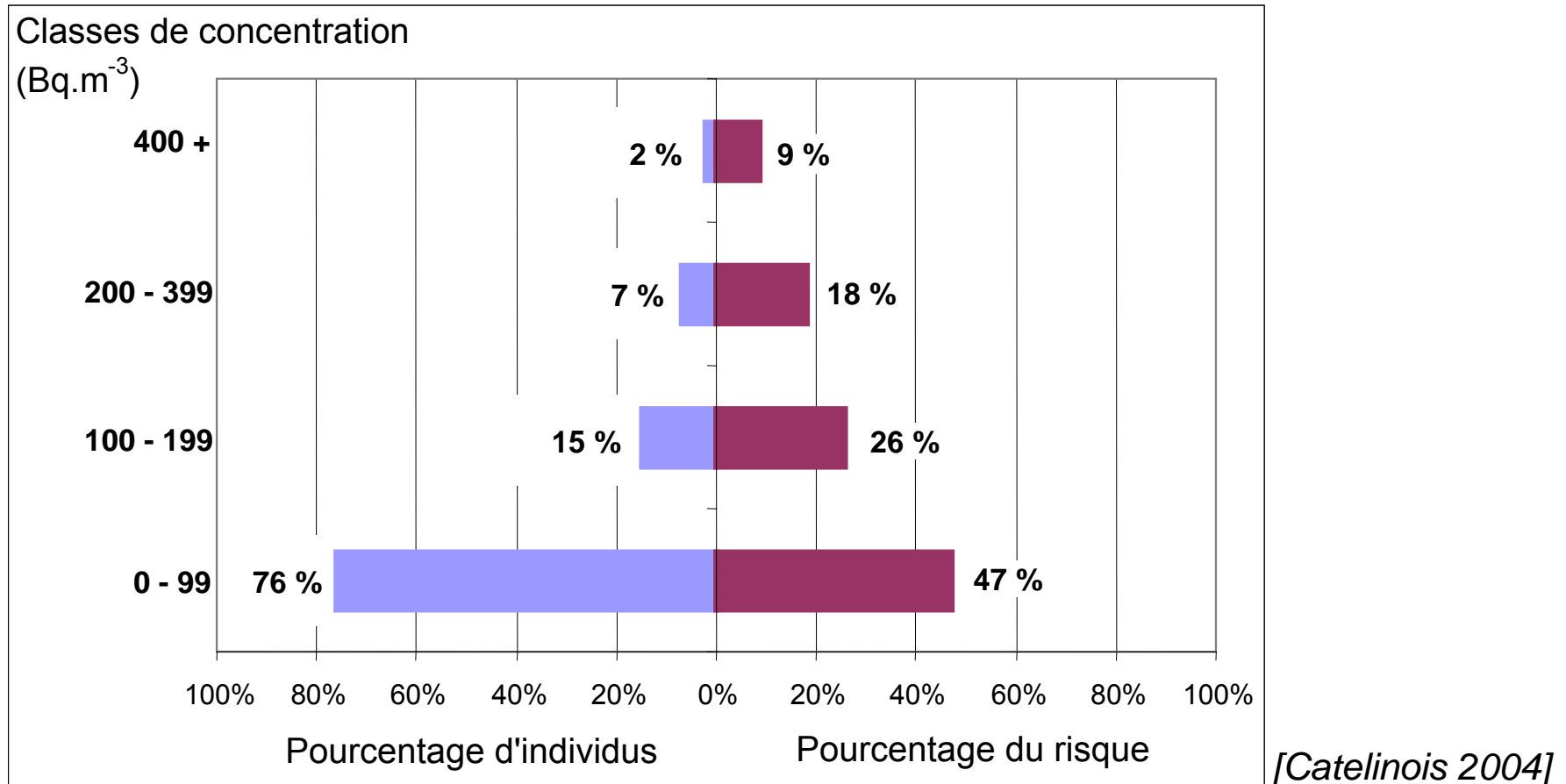
Prise en compte de l'interaction tabac-radon et du pourcentage de fumeurs en France :

75% des cas attribuables au radon seraient des fumeurs
25% des cas attribuables au radon seraient des non fumeurs



De l'ordre de 5 à 12% des décès par cancer du poumon pourraient être attribuables au radon dans l'habitat en France, sans pour autant en être la cause unique

Évaluation du risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon en France - 2



27% des décès attribuables au radon seraient dus à des concentrations > 200 Bq.m⁻³

6e PCRD

Rad Prot-2004-3.3.1.1-2

Quantification des risques associés à des expositions faibles et étalées dans le temps (irradiation externe et contamination interne alpha)

STREP

Coordination Margot TIRMARCHE and al

Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants

IRSN/DRPH/SRBE/LEPID



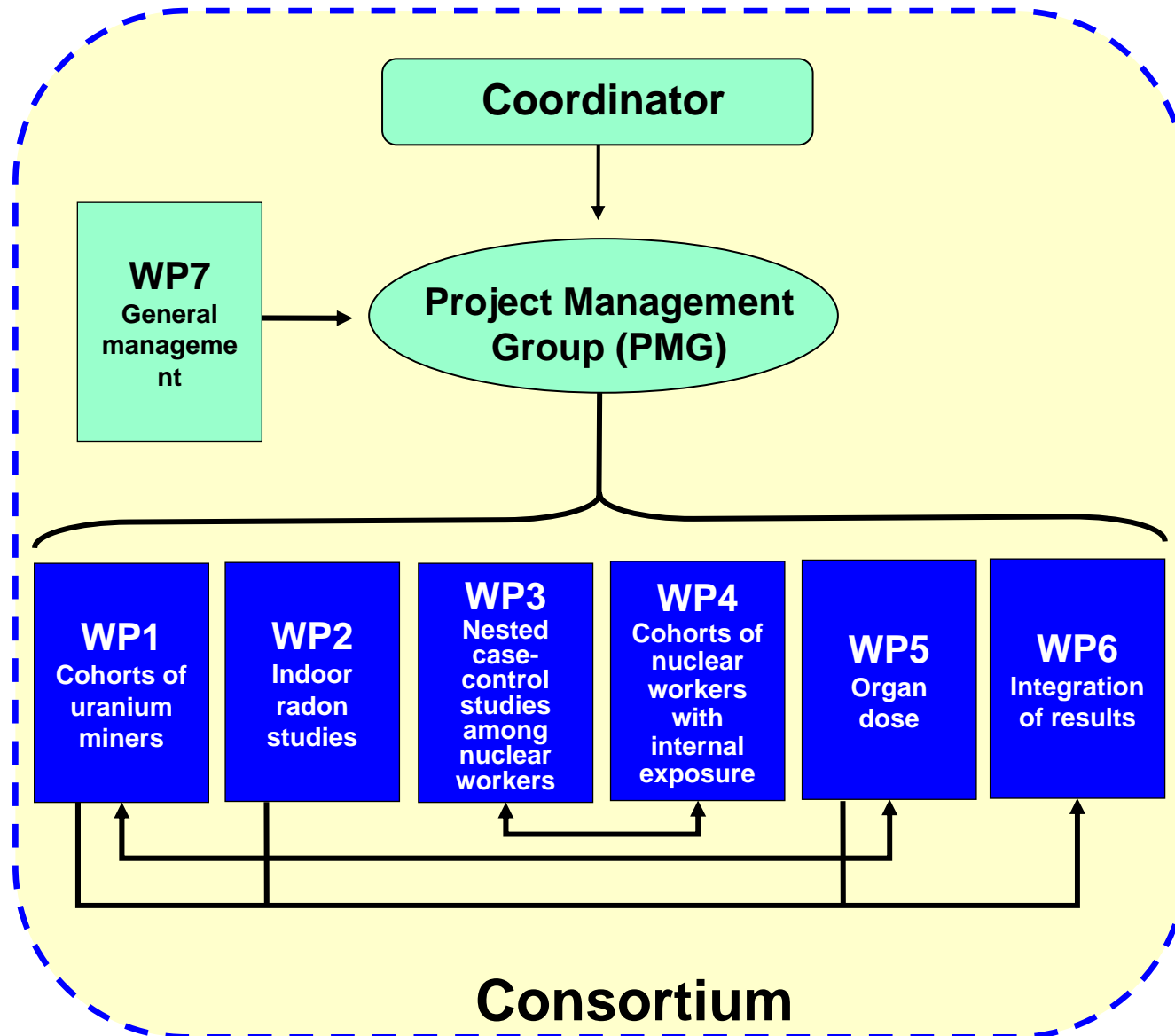
ALPHA RISK: objectifs scientifiques

Etude des risques à long terme après exposition aux rayonnements alpha, avec prise en compte d'autres expositions

1. Radon et descendants + irradiation externe + poussières d'uranium + consommation tabagique (mineurs et population générale)
2. Uranium (durant la vie professionnelle des travailleurs du nucléaire) + autres expositions professionnelles (irradiation externe, produits chimiques + tabac)

- ⇒ Etudes épidémiologiques analytiques
- ⇒ Calcul de la dose à différents organes
- ⇒ Evaluation du risque : transpositions de données observées en milieu professionnel à d'autres populations

Organisation



Alpha-risk



forte puissance d'analyse, car suite logique de programmes déjà lancés durant le 4^e et 5^e PCRD

1. **Analyse conjointe des données des mineurs français, tchèques et allemands (près de 50 000 mineurs ayant une dosimétrie individuelle)**
 - a. Étude de la relation dose-effet radon-cancer du poumon, des variables dépendant du temps (facteurs modifiant de cette relation), influence de l'incertitude
 - b. Étude des risques autres que cancer du poumon
 - c. Chez fumeurs et non-fumeurs

2. **Analyse conjointe des données des études cas-témoins en population générale**
 - a. Analyse conjointe des données européennes (7000 cancers du poumon) et des données d'Amérique du Nord, et de Chine (5000 cas de cancer du poumon)
 - b. Analyse plus précise en fonction du comportement tabagique
 - c. Contribution à l'expertise de l'OMS

Données mineurs d'uranium limitées aux expositions relativement faibles

Reference	Analysis	ERR / 100 WLM
BEIR VI (1999)	< 100 WLM	0.81 (0.30 - 1.42)
	< 50 WLM	1.18 (0.20 - 2.53)
	< 0.5 WL	3.41
Tomasek (2008)	French-Czech	2.7 (1.7 - 4.3)

pour mémoire: exposition mineur :1WLM par an
est équivalent à résider dans une maison à 230 Bq par m³

<http://www.alpha-risk.org>

Quantification of cancer and non-cancer risks associated with multiple chronic radiation exposures : Epidemiological studies, organ dose calculation and risk assessment



ALPHA RISK

ENTER «

IRSN «
Institut de
Radioprotection et
de Sûreté Nucléaire

Bfs «
Budesamt für
Strahlenschutz

NRPI «
National Radiation
Protection Institute

CR-UK «
Cancer Research UK

IARC «
International Agency
for Research on Cancer

WSC «
Westlakes Scientific
Consulting Ltd

AWE «
AWE Plc

HPA, CRCE-RPD «
Health Protection
Agency

USAZ «
Universitaet Salzburg

GSF «
Forschungs-zentrum
für Umwelt und
Gesundheit GmbH

RIVM «
National Institute
for Public Health
and the Environment

ISS «
Istituto Superiore
dii Sanità

BAuA «
Bundesanstalt fuer
Arbeitsschutz und
Arbeitsmedizin

CAATS «
Centre d'Assurance
de qualité des Applications
Technologiques dans le
domaine de la santé

UKAEA «
The United Kingdom
Atomic Energy
Authority

SCK.CEN «
Studiecentrum
voor Kernenergie
Centre d'Etude de
l'Energie Nucléaire

UOttawa «
University
of Ottawa

RWE «
RWE NUKEM
LIMITED



Specific Targeted
Research Project
in the 6th Framework
Programme of the
European Commission

Participation à groupes d'experts

1. OMS

2. Europe, article 31 :

3. UNSCEAR :

rapport radon : expertise au niveau de l'Europe

4. CIPR :

coordination d'un task group: « statement » en cours de préparation

Discussion sur approche par dose efficace, versus approche par Bq par m³

Modèle dosimétrique versus approche épidémiologique

Epidémiologie : aide à la décision et outil de prévention

1. Relation linéaire établie : continuum du risque

2. Jusqu'à quel niveau le risque est-il statistiquement significatif :

a. information sur un seuil ? non

b. plutôt information sur la puissance statistique à mettre en évidence un risque quand il existe

3. Ajustement sur les cofacteurs :

a. permet de donner des messages pour la société

b. permet de cibler les groupes à risque

Table 17. Estimated linear relationship between the relative risk of lung cancer and the observed residential radon for persons with observed radon concentrations in specific ranges. (β = excess of the relative risk of lung cancer per 100 Bq/m³ increase in the time-weighted average observed radon concentration, estimated after stratification by study, age, sex, region of residence, and smoking history; 95% CI = 95% confidence interval; df = degrees of freedom)

Range of the observed radon concentrations	Cases (N)	Controls (N)	Estimate of β	95% CI for β	Likelihood ratio test of $\beta=0$		
					Chi-squared	df	P-value
<800 Bq/m ³ only	7082	14 093	0.078	0.012–0.164	5.59	1	0.02
<400 Bq/m ³ only	6913	13 595	0.095	0.005–0.206	4.34	1	0.04
<200 Bq/m ³ only	6479	12 659	0.140	0.004–0.309	4.12	1	0.04
<100 Bq/m ³ only	5183	10 412	0.025	- 0.192–0.306	0.04	1	0.84
All values	7148	14 208	0.084	0.030–0.158	11.57	1	0.0007

Conclusions

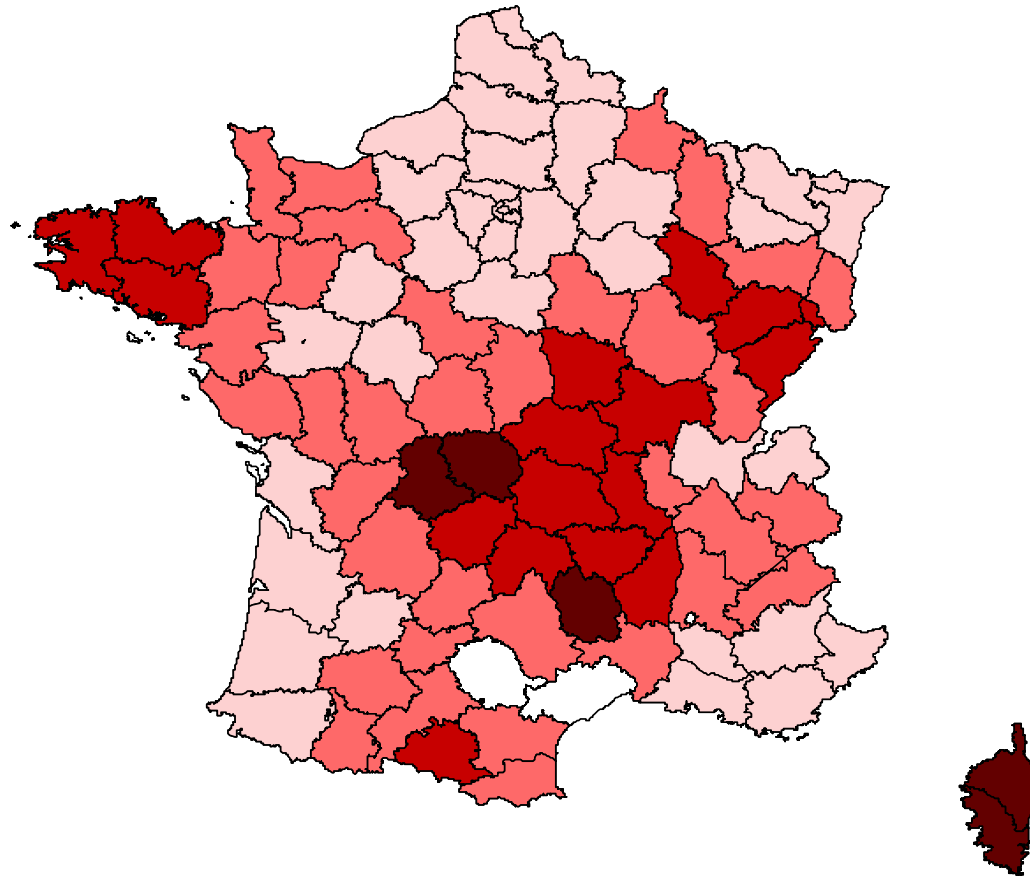
- Risque cancer du poumon :
 - Concordance des résultats accumulés sur le risque de cancer du poumon associé au radon : études mineurs et population générale
 - Bonne connaissance de la relation exposition-réponse: facteurs modifiants, interaction tabac...
 - Effort international : concertation des protocoles, large effectif, précision de la reconstitution de l'exposition cumulée au radon...
 - Démonstration d'un risque directement sur la population pertinente
- ➔ Il existe un risque de décès par cancer du poumon associé à l'exposition au radon dans les habitations
- ➔ L'évaluation du risque radon fournit des éléments d'information pour la détermination des plans d'action contre le radon

Risques autres que cancer : leucémies chez l'adulte : études en cours dans le cadre du programme européen, pas d'évidence nette

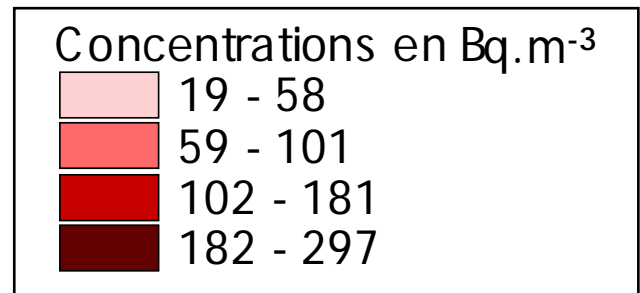
Risques leucémies chez l'enfant : résultats préliminaires à confirmer

Informations complémentaires sur www.irsn.org

Exposition de la population française au radon domestique



Moyennes arithmétiques
corrigées sur la saison
et le logement



* 1 Becquerel (Bq) = 1 désintégration par seconde

[Billon et al, Radioprotection 2004]

Nombre de départements mesurés : 96

Nombre de mesures : **12261**

Moyenne arithmétique nationale brute : 87 Bq.m⁻³ (de 22 à Paris à 263 en Corse du Sud)

Moyenne arithmétique corrigées sur la saison et le logement et pondérée par la population / département : **63 Bq.m⁻³**

Campagne de mesures IPSN-DGS/DDASS, au 07/03/02