

Remerciements

Cette étude bénéficie d'un soutien financier de la part d'AREVA-NC et de la Commission Européenne (projet AlphaRisk).

Références

- [1] Lubin J, Boice JD, Edling JC, et al. Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miner studies. National Institute of Health (NCI), 1994.
- [2] National Research Council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. BEIR VI report. Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.
- [3] Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, et al. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000- July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013. Brussels: European Commission DG XII, 2003.
- [4] Alpha-Risk: risks related to internal and external exposures. In Euratom Research Projects and Training Activities (Volume I). ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. Catalogue KI-NA-21229-EN-C. 2006.
- [5] 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; 67:1090-7.
- [6] Vacquier B, Caër S, Quesne B, Tirmarche M, Laurier D. Radon exposure and mortality risk among French miners cohort: extended follow-up 1946-1999. ISEE-ISEA congress. Paris, Sept 2006.
- [7] Rogel A, Laurier D, Tirmarche M, Quesne B. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. J Radiol Prot 2002; 22:A101-6.
- [8] Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, et al. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. Eur J Epidemiol 2004; 19:139-46.
- [9] Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caër S, Quesne B, Laurier D. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. Health physics 2007; 92:371-8.
- [10] International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part II: Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001.
- [11] Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. J Radiol Prot 2002; 22:389-406.
- [12] Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. Health Phys 2001; 81:272-88.
- [13] Evrard AS, Hénon D, Billon S, et al. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. Eur J Cancer Prev 2005; 14:147-57.
- [14] Darby SC, Whitley E, Howe GR, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. J Natl Cancer Inst 1995; 87:378-84.
- [15] Möhner M, Lindtner M, Otten H, Gille HG. Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. Am J Ind Med 2006; 49: 238-48.
- [16] Tomasek L, Malatova I. Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners. Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress on Radiation Protection. Paris, May 2006.
- [17] Rericha V, Kulich M, Rericha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. Environ Health Perspect 2006; 114:818-22.
- [18] Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, et al. Indoor Radon and Lung Cancer in France. Epidemiology 2004; 15:709-16.

Exposition au radon dans les habitations et risque de cancer du poumon : analyse conjointe des données individuelles de 13 études cas-témoins européennes

Sarah Darby (sarah.darby@ctsu.ox.ac.uk)¹, David Hill¹, Anssi Auvinen², Juan-Miguel Barros-Dios³, Hélène Baysson⁴, Francesco Bochicchio⁵, Harz Deo⁶, Rolf Falk⁷, Francesco Forastiere⁸, Matti Hakama⁹, Iris Heid¹⁰, Lothar Kreienbrock¹¹, Mikaela Kreuzer¹², Frédéric Lagarde¹³, Ilona Mäkeläinen¹⁴, Colin Muirhead¹⁵, Wilhelm Oberaigner¹⁶, Göran Pershagen¹⁷, Alberto Ruano-Ravina³, Eeva Ruosteenoja¹⁴, Angelika Schaffrath Rosario¹⁰, Margot Tirmarche⁴, Ladislav Tomáček¹⁷, Élise Whitley¹⁸, Heinz-Erich Wichmann¹⁰, Richard Doll¹

1 / Radcliffe Infirmary, Royaume-Uni 2 / École de Santé Publique, Tampere, Finlande 3 / Université de Santiago de Compostela, Espagne 4 / Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France 5 / Institut National Italien de la Santé, Rome, Italie 6 / Université de Reading, Reading, Royaume-Uni 7 / Autorité suédoise de radioprotection, Stockholm 8 / Département d'épidémiologie, Rome, Italie 9 / Registre du cancer finlandais, Helsinki, Finlande 10 / Centre de recherche GSF pour l'Environnement et la Santé, Neuherberg, Allemagne 11 / Institut de Biométrie, d'Épidémiologie et de Traitement de l'Information, Hannover, Allemagne 12 / Département de Radioprotection et de Santé, Neuherberg, Allemagne 13 / Institut de Médecine Environnementale, Stockholm, Suède 14 / Autorité de Sécurité Nucléaire et de Radioprotection, Helsinki, Finlande 15 / Autorité Nationale de Radioprotection, Chilton, Royaume-Uni 16 / Tumorregister Tirol, Innsbruck, Autriche 17 / Institut National de Radioprotection, Prague, République Tchèque 18 / Université de Bristol, Bristol, Royaume-Uni

Cet article a été publié dans sa version anglaise dans le BMJ consultable sous la référence suivante : BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):223-6. (Epub 2004 Dec 21).
This article has been published in the BMJ and is available at: BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):223-6. (Epub 2004 Dec 21).

Résumé / Abstract

Objectifs – Déterminer le risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux produits de désintégration du radon, gaz d'origine naturelle, dans les habitations.

Conception – Analyse conjointe des données individuelles de 13 études cas-témoins sur le radon domestique et le cancer du poumon.

Contexte – Neuf pays européens.

Effectifs – 7 148 cas de cancer du poumon et 14 208 témoins.

Mesures principales – Les risques relatifs de cancer du poumon et la concentration du gaz radon dans des habitations occupées au cours des 5 à 34 dernières années mesurée en becquerels (nombre de désintégrations de radon par seconde) par mètre cube (Bq/m³) d'air domestique.

Résultats – La concentration moyenne de radon mesurée dans les habitations du groupe témoin était de 97 Bq/m³, dont 11 % était >200 et 4 % était >400 Bq/m³. Dans les habitations des individus atteints de cancer du poumon, la concentration moyenne était de 104 Bq/m³. Le risque de cancer du poumon augmente de 8,4 % (intervalle de confiance à 95 % de 3,0 % à 15,8 %) par accroissement de 100 Bq/m³ de radon mesuré (P=0,0007). Cela correspond à une augmentation de 16 % (5 % à 31 %) par accroissement de 100 Bq/m³ de radon domestique - c'est-à-dire après correction de la dilution induite par les incertitudes aléatoires de la mesure des concentrations en radon. La relation dose/effet semble être linéaire sans seuil minimal et

Radon in homes and risk of lung cancer: 13 collaborative analyses of individual data from European case-control studies

Objective – To determine the risk of lung cancer associated with exposure at home to the radioactive disintegration products of naturally occurring radon gas.

Design – Collaborative analysis of individual data from 13 case-control studies of residential radon and lung cancer.

Setting – Nine European countries.

Subjects – 7 148 cases of lung cancer and 14 208 controls.

Main outcome measures – Relative risks of lung cancer and radon gas concentrations in homes inhabited during the previous 5-34 years measured in becquerels (radon disintegrations per second) per cubic metre (Bq/m³) of household air.

Results – The mean measured radon concentration in homes of people in the control group was 97 Bq/m³, with 11% measuring > 200 and 4% measuring > 400 Bq/m³. For cases of lung cancer the mean concentration was 104 Bq/m³. The risk of lung cancer increased by 8.4% (95% confidence interval 3.0% to 15.8%) per 100 Bq/m³ increase in measured radon (P=0.0007). This corresponds to an increase of 16% (5% to 31%) per

reste significative ($P=0,04$) lorsque l'analyse se limite aux individus occupant des habitations où la concentration en radon est $<200 \text{ Bq/m}^3$. L'excès de risque proportionnel ne varie pas de manière significative en fonction de l'étude, de l'âge, du sexe ou des habitudes tabagiques. En l'absence d'autres causes de décès, les risques absolus de cancer du poumon à l'âge de 75 ans aux concentrations habituelles en radon de 0, 100 et 400 Bq/m^3 sont respectivement d'environ 0,4 %, 0,5 % et 0,7 % pour une personne n'ayant jamais fumé, et environ 25 fois supérieurs (10 %, 12 % et 16 %) pour un fumeur de cigarettes.

Conclusions – L'analyse conjointe, mais pas individuelle, de ces études indique que l'exposition au radon domestique présente un risque significatif, en particulier chez les fumeurs et les anciens fumeurs récents, et démontre qu'il est à l'origine d'environ 2 % de tous les décès attribuables au cancer en Europe.

100 Bq/m³ increase in usual radon – that is, after correction for the dilution caused by random uncertainties in measuring radon concentrations. The dose-response relation seemed to be linear with no threshold and remained significant ($P = 0.04$) in analyses limited to individuals from homes with measured radon $< 200 \text{ Bq/m}^3$. The proportionate excess risk did not differ significantly with study, age, sex, or smoking. In the absence of other causes of death, the absolute risks of lung cancer by age 75 years at usual radon concentrations of 0, 100, and 400 Bq/m^3 would be about 0.4%, 0.5%, and 0.7%, respectively, for lifelong non-smokers, and about 25 times greater (10%, 12%, and 16%) for cigarette smokers.

Conclusions – Collectively, though not separately, these studies show appreciable hazards from residential radon, particularly for smokers and recent ex-smokers, and indicate that it is responsible for about 2% of all deaths from cancer in Europe.

Mots clés / Key words

Radon, problèmes environnementaux, tabagisme, cancer du poumon / Radon, environmental issues, smoking, lung cancer

Introduction

Dans de nombreux pays, l'exposition domestique aux produits de désintégration radioactifs de courte durée de vie du radon-222, gaz chimiquement inerte, représente approximativement la moitié de l'exposition non médicale totale aux rayonnements ionisants [1]. Le radon-222 est créé naturellement lors de la dégradation de l'uranium-238, présent dans toute la croûte terrestre. Ce gaz possède une demi-vie de quatre jours, ce qui est suffisant pour permettre sa diffusion à travers le sol vers l'air avant sa désintégration par émission d'une particule α en une série de produits de filiation radioactifs de courte durée de vie. Deux de ces derniers, le polonium-218 et le polonium-214, se désintègrent également par émission de particules α . Lorsqu'il est inhalé, le radon lui-même est presque entièrement exhalé immédiatement. Cependant, ses produits de filiation, qui sont solides, se déposent souvent sur l'épithélium bronchique, exposant ainsi les cellules au rayonnement α .

La pollution de l'air par le radon est ubiquitaire. À l'air libre les concentrations sont faibles mais à l'intérieur le gaz peut s'accumuler, en particulier dans les habitations où se produit l'essentiel de l'exposition au radon de la population générale. Les concentrations les plus élevées auxquelles des ouvriers ont été exposés de manière régulière se sont produites sous terre, notamment dans les mines d'uranium. Les études sur les mineurs ayant été exposés au gaz ont toujours montré une association entre le radon et le cancer du poumon. L'extrapolation de ces études suggère que dans de nombreux pays, l'exposition au radon domestique, qui est de plus faible intensité mais qui concerne une population beaucoup plus grande, pourrait être à l'origine d'une minorité significative de tous les cancers du poumon. Cela est important car la concentration en radon d'un bâtiment existant peut le plus souvent être réduite à coût modéré – par exemple, en améliorant la ventilation sous les planchers – pendant que dans les bâtiments neufs des concentrations faibles peuvent être garanties à des prix raisonnables ou réduits – par exemple par

la mise en place d'une barrière anti-radon au niveau du sol. Cependant, ces extrapolations sont fondées sur des suppositions incertaines car les taux d'exposition chez les mineurs associés à un risque avéré sont généralement beaucoup plus élevés et l'exposition ne dure que quelques années dans des conditions différentes dont un fort taux de particules dans l'air [1,3]. De plus, dans ces études sur les mineurs les antécédents sur le tabagisme sont souvent manquants, ou incomplets, et certains mineurs étaient également exposés à d'autres carcinogènes pulmonaires comme l'arsenic.

Plusieurs études ont été menées dans de nombreux pays européens afin d'évaluer le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon domestique sur plusieurs décennies. Considérées individuellement, ces études ne sont pas assez étendues pour évaluer les risques modérés de façon fiable. La puissance statistique peut être augmentée en combinant les données de plusieurs études, cependant cela ne peut pas se réaliser de manière satisfaisante à partir des données publiées. Les concentrations en radon sont en général plus faibles dans les zones urbaines que dans les zones rurales parce que dans le premier cas la roche sous-jacente est le plus souvent sédimentaire et plus de personnes habitent à l'étage dans des appartements. Les zones urbaines ont également le plus souvent une prévalence plus élevée pour le tabagisme. Il s'ensuit donc que la concentration en radon dans les habitations est souvent corrélée négativement avec le tabagisme [4,6] et une cohorte plus grande est nécessaire afin de corriger cet effet de manière fiable. Nous avons donc collecté et réanalysé les données de chaque individu de toutes les études européennes sur l'exposition au radon domestique et le cancer du poumon qui répondaient à certaines critères.

Méthodes

Critères d'inclusion des études

Cette collaboration a été menée sur les 13 études européennes ayant inclus plus de 150 patients atteints du cancer du poumon et 150 témoins, avec

des antécédents détaillés au niveau du tabagisme, et des mesures des concentrations en radon dans les habitations occupées par ces individus sur au moins les 15 dernières années. Les données sur les variables démographiques et le mode de vie ont été compilées pour chaque individu en utilisant un format commun, et les mesures du radon ont été exprimées en becquerels (Bq) (désintégrations de radon par seconde) par mètre cube d'air domestique. Sur la base des données recueillies au cours des études sur les mineurs [23], nous avons estimé que la période d'exposition au radon la plus en rapport avec le risque de cancer du poumon s'étendait sur la période de 30 ans se terminant 5 ans avant le diagnostic (ou le décès) de cancer du poumon ou, pour le groupe témoin, avant une date de référence correspondante. Nous avons exclu les individus pour lesquels les mesures de radon n'étaient pas disponibles pendant cette période de 30 ans, ou ayant des habitudes tabagiques non documentées. Les mesures de radon disponibles couvraient une période moyenne de 23 ans. Pour les habitations pour lesquelles des mesures de radon ne pouvaient être obtenues (par exemple si la maison avait été détruite), nous avons établi la concentration indirectement comme la moyenne de toutes les mesures de radon dans les maisons des membres du groupe témoin dans une zone d'étude appropriée. Enfin, pour déterminer la « concentration en radon mesurée » pour chaque individu, nous avons calculé une moyenne des concentrations en radon pondérée en fonction du temps pour toutes les habitations occupées au cours de dernières 5-34 années, avec des « poids » proportionnels au temps passé dans chaque habitation.

Méthodes statistiques

Nous avons évalué l'association entre l'exposition au radon et le cancer du poumon en utilisant deux méthodes. D'abord, un modèle a été adapté dans lequel le risque de cancer du poumon était proportionnel à $(1+\alpha\chi)$ où χ est la concentration en radon mesurée et α est l'accroissement proportionnel du risque par unité d'accroissement du radon mesuré.

Deuxièmement, nous avons réparti les cas et les témoins par catégorie de concentration en radon mesurée et nous avons tracé les risques relatifs des différentes catégories en fonction des niveaux d'exposition moyens estimés pour chaque catégorie. Pour chaque type d'analyse, la confusion était contrôlée par stratification.

Les mesures de radon réalisées dans une même habitation à quelques années d'intervalle montrent une variabilité aléatoire considérable, ce qui indique qu'il existe un certain degré d'incertitude dans la concentration en radon mesurée pour chaque individu. Une incertitude aléatoire supplémentaire s'y rajoute car la concentration en radon n'a pas pu être mesurée dans certaines habitations et a été estimée de manière indirecte. Ces deux types d'incertitude induisent une « dilution de la régression » par laquelle la relation du risque à la concentration en radon mesurée est significativement plus faible que la relation du risque à la concentration « habituelle » (c'est-à-dire la vraie moyenne à long terme) [5,6,8]. Nous avons calculé la relation dose/effet avec et sans correction pour cela et nous avons estimé une concentration moyenne en radon « habituelle » pondérée en fonction du temps pour chaque individu (cf. www.ctsu.ox.ac.uk/radonmethods pour des informations complémentaires).

Résultats

Notre analyse a inclus 7 148 individus atteints d'un cancer du poumon et 14 208 témoins. Pour les individus atteints d'un cancer du poumon la concentration moyenne en radon mesurée était de 104 Bq/m³ alors que pour les témoins, la moyenne pondérée des moyennes spécifiques à l'étude, avec des poids proportionnels au nombre de cas de cancer du poumon, était de 97 Bq/m³ (tableau 1). Parmi les témoins, le pourcentage d'individus n'ayant jamais fumé augmente avec l'accroissement de la concentration en radon (pourcentages de 39 %, 40 %, 41 %, 46 %, et 48 % pour des

concentrations en radon mesurées < 100, 100-199, 200-399, 400-799, et ≥ 800 Bq/m³ après stratification par étude, âge, sexe et zone géographique ; P = 0.001 pour la tendance).

Risque de cancer du poumon en fonction de la concentration en radon mesurée

Après une stratification par l'étude, l'âge, le sexe, la zone géographique et le tabagisme, le risque de cancer du poumon augmente de 8,4 % (intervalle de confiance à 95 % de 3,0 % à 15,8 % ; P = 0.0007) pour chaque accroissement de 100 Bq/m³ de la concentration en radon mesurée. La stratification pour le tabagisme a été réalisée d'abord en répartissant les individus dans sept catégories (personne n'ayant jamais fumé, fumeurs actuels de < 15, 15-24, ou ≥ 25 cigarettes par jour, anciens fumeurs depuis < 10 années ou ≥ 10 années, et autres) et ensuite en divisant encore chaque groupe de fumeurs actuels par l'âge auquel ils ont commencé à fumer (< 15, 15-17, 18-20, ou ≥ 21 ans ou inconnu) et chaque groupe d'anciens fumeurs par le nombre de cigarettes fumées auparavant (< 15, 15-24, ou ≥ 25 par jour ou inconnu). Si le tabagisme avait été omis de la stratification, le risque de cancer du poumon aurait augmenté de seulement 2,3 % pour chaque accroissement de 100 Bq/m³ de radon mesuré, et si elle avait été réalisée avec seulement sept catégories, l'augmentation estimée aurait été de 5,2 %. Dans toutes les analyses ultérieures, nous avons intégré une stratification complète du tabagisme.

L'accroissement proportionnel du risque n'est pas influencé par une étude en particulier. Quand nous avons recalculé le risque en omettant chaque étude à tour de rôle, il n'a varié au maximum que par un cinquième de sa valeur. Il n'a pas varié non plus de manière significative en fonction la période utilisée pour calculer l'exposition au radon. Les analyses ci-dessus correspondent à des concentrations en radon mesurées au cours des dernières 5 à 34 années.

Les concentrations en radon mesurées au cours des périodes 5-14, 15-24 et 25-34 années sont fortement corrélées, et donc la relation du risque au radon au cours de ces trois périodes est similaire à celui de la période entière (7,5 %, 7,6 % et 6,6 % respectivement). Lorsque nous considérons les concentrations en radon tout au long des 5-34 années précédentes en pondérant la contribution des périodes 5-14 ans, 15-24 ans et 25-34 ans dans des proportions de 1,0:0,75:0,50 respectivement, comme suggéré dans les études sur les mineurs [2], le risque demeure inchangé à 8,4 % par 100 Bq/m³ de radon mesuré.

Lorsque nous avons réparti la cohorte dans sept catégories suivant la concentration en radon mesurée (tableau 2), les résultats sont compatibles avec une relation linéaire de dose/effet (figure 1). Il n'y a pas de courbure significative de la droite de meilleur ajustement de la régression, et aucun point ne diffère significativement de cette droite. La relation linéaire reste significative même lorsque l'analyse est limitée à des concentrations mesurées < 200 Bq/m³ (P = 0,04). Lorsque nous avons comparé les individus dont la valeur de radon mesurée est de 100-199 Bq/m³ (moyenne 136 Bq/m³) à ceux dont le radon mesuré est < 100 Bq/m³ (moyenne 52 Bq/m³), le risque relatif est de 1,20 (intervalle de confiance à 95 % de 1.03 to 1.30 ; P = 0.01). Les modèles sans effet jusqu'à une dose « seuil » suivie d'un effet linéaire ne se sont pas mieux adaptés de manière significative que le modèle d'effet linéaire sans seuil ; avec de tels modèles la limite supérieure de confiance à 95% d'un seuil éventuel était de 150 Bq/m³ de radon mesuré.

Modification de l'effet

Il n'a pas été démontré de façon convaincante que l'accroissement proportionnel du risque de cancer du poumon par 100 Bq/m³ de radon mesuré variait en fonction de l'étude (P = 0,94), de l'âge (P = 0,93), du sexe (P = 0,19) ou du tabagisme (P = 0,98)

Tableau 1 Études cas-témoins européennes sur l'exposition au radon domestique et le cancer du poumon / Table 1 European case control studies on domestic exposure to radon and lung cancer

Étude	Année moyenne de diagnostic	Concentration moyenne en radon mesurée (Bq/m ³)*	
		Cancers du poumon	Témoins
Autriche [9]	1983	267	130
République Tchèque [10]	1981	528	493
Finlande (étude nationale) [11]	1989	104	103
Finlande (sud) [12]	1982	221	212
France [13]	1995	138	131
Allemagne (Est) [14]	1994	78	74
Allemagne (Ouest) [14]	1993	49	51
Italie [15]	1995	113	102
Espagne [16]	1993	123	137
Suède (étude nationale) [17]	1982	99	94
Suède (personnes n'ayant jamais fumé) [18]	1990	79	72
Suède (Stockholm) [19]	1985	131	136
Royaume-Uni [6]	1991	57	54
Toutes études réunies	1990	104	97**

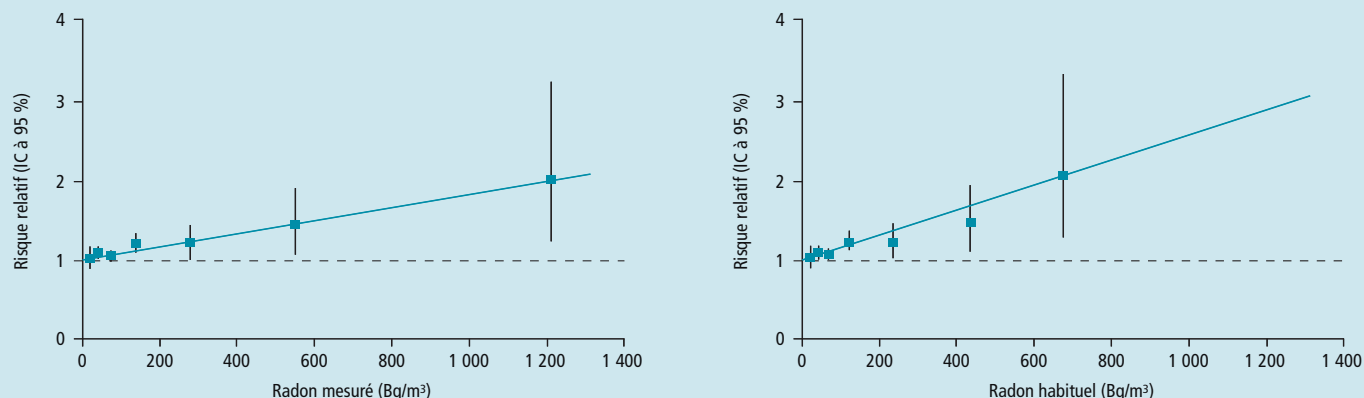
* L'estimation pour chaque individu correspond à la moyenne pondérée des mesures dans les différentes habitations occupées au cours des 5-34 dernières années. ** Moyenne pondérée, poids proportionnels au nombre de cas de cancer du poumon spécifiques à chaque étude.

Tableau 2 Risque relatif de cancer du poumon en fonction de la concentration en radon (Bq/m³) dans les habitations au cours des 5-34 dernières années / Table 2 Relative risk of lung cancer depending on radon concentration (Bq/m³) in houses during the last 5-34 years

Plage des valeurs mesurées	Moyenne (Bq/m ³)		N° de cancers du poumon cas/témoins	Risque relatif (IC à 95 %)
	Valeurs mesurées	Valeurs habituelles estimées		
< 25	17	21	566 / 1 474	1,00 (0,87 à 1,15)
25-49	39	42	1 999 / 3 905	1,06 (0,98 à 1,15)
50-99	71	69	2 618 / 5 033	1,03 (0,96 à 1,10)
100-199	136	119	1 296 / 2 247	1,20 (1,08 à 1,32)
200-399	273	236	434 / 936	1,18 (0,99 à 1,42)
400-799	542	433	169 / 498	1,43 (1,06 à 1,92)
≥ 800	1 204	678	66 / 115	2,02 (1,24 à 3,31)
Total	104 / 97*	90 / 86*	7 148 / 14 208	–

* Cas/témoins. Moyenne pondérée pour les témoins, poids proportionnels au nombre de cas spécifiques à chaque étude. Il est à noter que puisque la variation aléatoire des valeurs mesurées est à peu près logarithmique (donc une mesure deux fois plus grande que la valeur habituelle est aussi probable qu'une mesure deux fois plus petite), les moyennes des valeurs mesurées dépassent légèrement les moyennes des valeurs habituelles estimées.

Figure 1 Risque relatif de cancer du poumon en fonction de la concentration de radon domestique mesurée et la concentration de radon domestique habituelle, avec la droite de meilleur ajustement (les risques sont relatifs à ceux à 0 Bq/m³) / **Figure 1** Relative risk of lung cancer depending on the calculated domestic radon concentration and usual domestic concentration with the best adjustment line (the risks are relative to those of 0 Bq/m³)



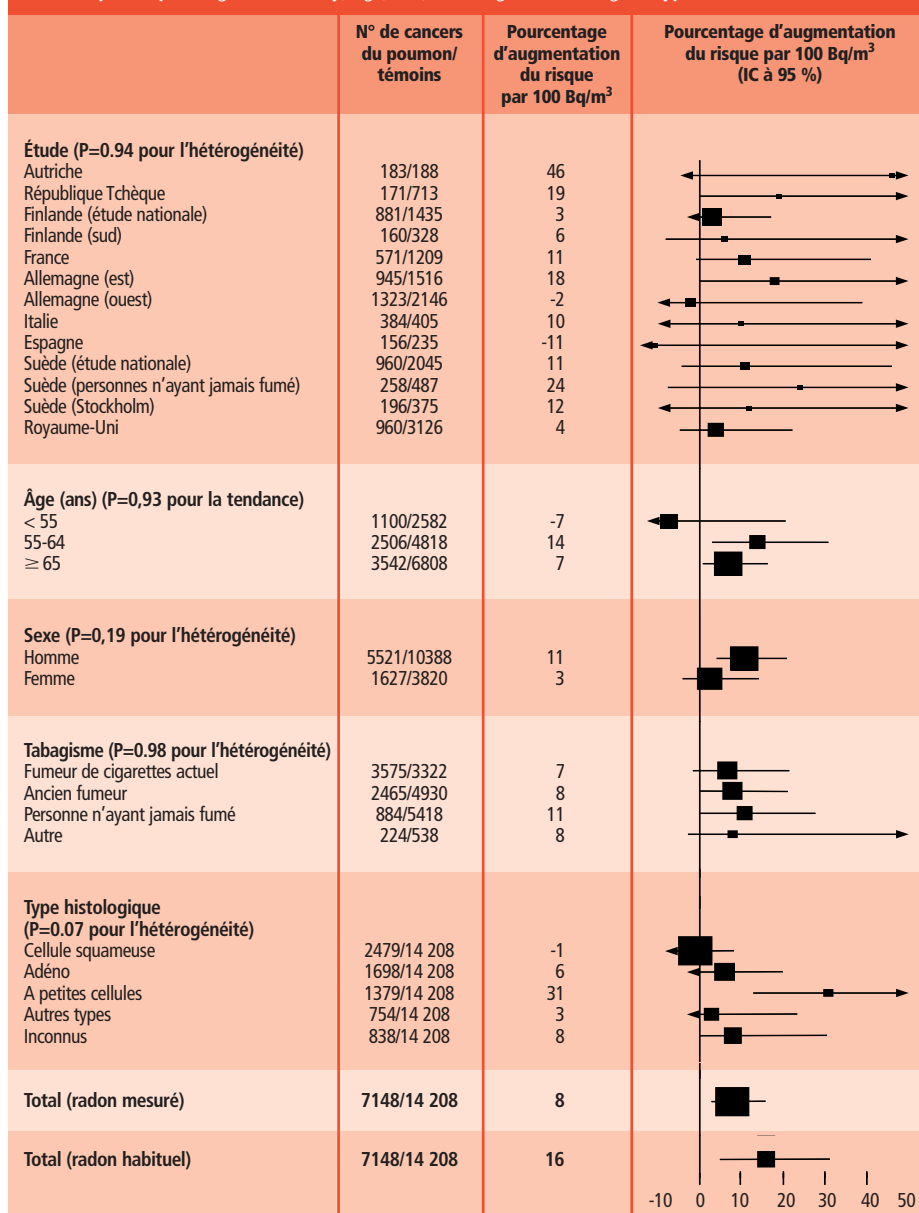
(figure 2). Nous avons rejeté un modèle dans lequel les effets combinés du radon et du tabagisme étaient additifs ($P = 0,05$). Lorsque nous considérons séparément les personnes n'ayant jamais fumé, l'accroissement du risque par 100 Bq/m³ est de 10,6 % (0,3 % à 28,0 %), et il n'y a pas d'évidence qu'il soit fonction de l'âge, du sexe ou des habitudes tabagiques de l'époux(se) ($P = 0,46, 0,19$ et 0,18, respectivement).

Le diagnostic de cancer du poumon a été confirmé par analyse microscopique pour 6 310 individus. La variation entre les relations dose/effet pour les quatre types histologiques identifiés, classés comme dans les études d'origine, n'est pas significative ($P = 0,07$, figure 2). Cependant, l'accroissement du risque par 100 Bq/m³ de radon mesuré est de 31,2 % (12,8 % à 60,6 %) pour le cancer du poumon à petites cellules, alors qu'il n'est que de 2,6 % (< 0 % à 10,2 %) ($P = 0,03$ pour la différence) pour tous les autres types histologiques réunis, ce qui est en accord avec la relation dose/effet à plus forte pente signalée dans les premières études sur des mineurs exposés au radon [2].

Intégration des incertitudes aléatoires dans l'estimation de l'exposition au radon

Les mesures des concentrations en radon dans les habitations au cours de la période de 5-34 ans avant le diagnostic sont sujettes à une incertitude significative. Cette incertitude n'est pas symétrique. Par exemple, si la concentration réelle moyenne à long terme à laquelle était exposé un individu est de 300 Bq/m³, alors la valeur mesurée pour cet individu pourrait, aléatoirement, être supérieure de 500 Bq/m³ (c'est-à-dire mesurée à 800 Bq/m³), surtout si elle dépend de mesures réalisées dans seulement une ou deux habitations, mais elle ne pourra pas être inférieure par 500 Bq/m³. L'analyse détaillée de toutes les données disponibles sur la variabilité de la concentration en radon lors de mesures dans une même habitation effectuées à plusieurs années d'écart indique que, pour la plupart des individus ayant un taux mesuré supérieur à 800 Bq/m³, la valeur mesurée était significativement plus élevée que la valeur habituelle ou la

Figure 2 Augmentation du pourcentage de risque de cancer du poumon par accroissement de 100 Bq/m³ de la concentration en radon mesurée en fonction de l'étude, de l'âge, du sexe, du tabagisme et du type histologique / **Figure 2** Increase in the rate of lung cancer risk by increasing radon concentration of 100 Bq/m³ depending on the study, age, sex, smoking and histological type



L'aire des carrés est inversement proportionnelle à l'erreur type de l'augmentation du pourcentage. En ce qui concerne l'étude espagnole, l'estimation actuelle, qui est non-significativement négative, varie par rapport à une estimation positive déjà publiée s'appuyant sur la distribution du radon par quartiles [16]. L'estimation négative, s'appuyant sur les concentrations en radon de chaque individu, est dominée par trois cas et 17 témoins pour lesquels la concentration en radon mesurée ≥ 400 Bq/m³.

valeur réelle à long terme [7]. Ainsi, alors que pour le groupe ayant des concentrations en radon mesurées supérieures à 800 Bq/m³, la concentration moyenne mesurée était de 1 204 Bq/m³, la moyenne estimée de leur concentration en radon habituelle est de seulement 678 Bq/m³ (tableau 2). Si la concentration moyenne en radon habituelle dans ce groupe d'individus fortement exposés est seulement d'environ la moitié de la valeur mesurée moyenne, alors la pente de la droite risque/concentration en radon habituelle devient approximativement deux fois plus forte que celle du risque/concentration en radon mesurée. Quand nous ré-estimons le risque de cancer du poumon après correction des incertitudes des mesures de la concentration en radon, nous constatons qu'il augmente jusqu'à 16 % (5 % à 31 %) par 100 Bq/m³ de radon habituel. La relation dose/effet calculée avec la concentration en radon habituelle est compatible avec un modèle linéaire (figure 1). Encore une fois, il n'a pas été démontré que le risque par 100 Bq/m³ soit fonction de l'âge, du sexe ou des habitudes tabagiques [7].

Effet combiné du tabagisme et du radon sur le risque absolu de cancer du poumon

Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs actuels de 15-24 cigarettes par jour par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé est de 25,8 (21,3 à 31,2) chez les hommes lorsque les 13 études sont combinées (après stratification par étude, âge et région géographique). Donc, une similitude du risque relatif entre les fumeurs et les personnes n'ayant jamais fumé impliquerait des différences significatives au niveau du risque absolu par 100 Bq/m³. Si le risque de cancer du poumon augmente d'environ 16 % par 100 Bq/m³ de radon habituel, sans prendre en compte les habitudes tabagiques, alors à des taux de radon habituels de 0, 100, 400 et 800 Bq/m³, respectivement, les

risques absolus cumulatifs de cancer du poumon à l'âge de 75 ans sont de 0,41 %, 0,47 %, 0,67 % et 0,93 % pour les personnes n'ayant jamais fumé et de 10,1 %, 11,6 %, 16,0 % et 21,6 % pour les fumeurs de cigarettes (figure 3).

Discussion

Nous avons pu évaluer directement les risques de l'exposition au radon domestique car notre étude a inclus un grand nombre d'individus atteints de cancer du poumon ainsi que de nombreux individus sains, tous ayant des antécédents détaillés au niveau du tabagisme. Les personnes dont les habitations présentaient une concentration en radon domestique plus élevée avaient tendance à moins fumer et donc l'évaluation de l'ampleur du risque associé au radon a nécessité une stratification détaillée des antécédents de tabagisme, intégrant la quantité de cigarettes fumées et l'âge pour les fumeurs actuels, et la quantité de cigarettes fumées et le nombre d'années depuis l'arrêt pour les anciens fumeurs. Il n'avait pas été possible de réaliser une stratification aussi fine auparavant. La correction de l'erreur introduite par les incertitudes aléatoires dans l'estimation de la concentration en radon domestique pour chaque individu était également importante.

Après stratification par habitudes tabagiques, une association claire entre l'exposition au radon domestique et le cancer du poumon a pu être mise en évidence. La relation dose/effet semblait linéaire sans seuil observable, et la relation demeurerait significative même pour les individus dont les concentrations en radon mesurées étaient inférieures à 200 Bq/m³.

Correction des erreurs de mesure

Après correction pour les incertitudes aléatoires dans l'évaluation des concentrations en radon, la relation dose/effet de cette étude est restée linéaire

mais sa force a pratiquement doublé à 16 % (5 % à 31 %) par 100 Bq/m³. L'ampleur de la correction est approximative car les données sur la variabilité de mesures répétitives réalisées dans la même habitation sur plusieurs années sont limitées, mais une correction significative est incontestablement nécessaire. Des erreurs aléatoires se produisent également au niveau de l'évaluation du tabagisme, et s'il avait été possible de les corriger, nous serions attendus à un accroissement supplémentaire de l'effet estimé du radon car il existe une confusion négative entre le tabagisme et le radon. Les concentrations en radon dans une habitation donnée varient d'une pièce à une autre et donc la concentration en radon réelle à laquelle un individu est exposée varie également suivant le temps qu'il passe dans chaque pièce. Cela constitue une source supplémentaire d'incertitudes aléatoires et si cela était pris en compte l'effet estimé du radon augmenterait encore.

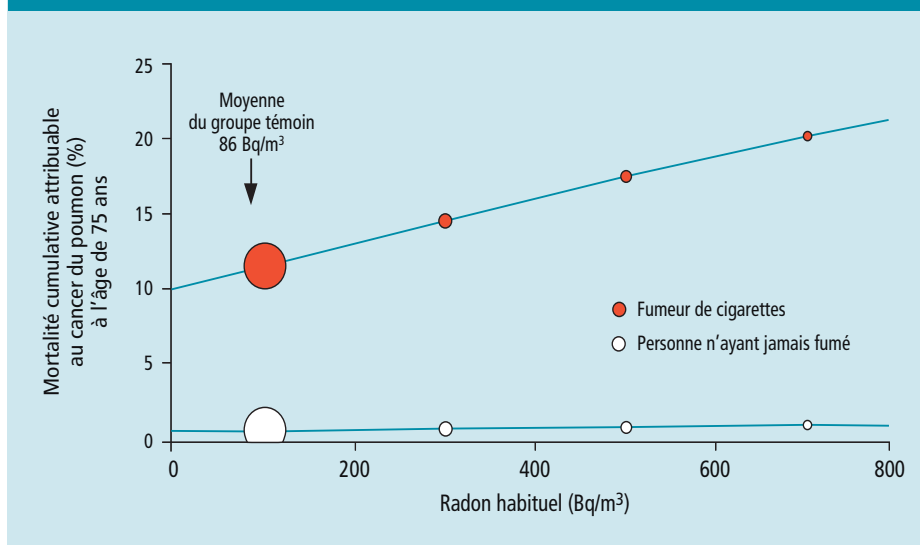
Notre étude repose sur des mesures du radon gazeux effectuées dans un passé récent. Toute augmentation systématique des concentrations en radon au cours des dernières décennies, due par exemple à une efficacité énergétique accrue, constituerait un facteur de dilution supplémentaire à nos estimations de risque actuelles. Des techniques d'estimation des concentrations en radon historiques basées sur la mesure des dégradations dues à la radioactivité accumulée sur la surface d'objets en verre qui ont été dans l'habitation depuis de nombreuses années sont en cours de développement et pourraient aider à résoudre ce problème, mais les incertitudes et erreurs associées à ces techniques, notamment en présence de fumée de tabac environnante ne sont pas pleinement comprises.

Comparaison avec d'autres études sur le radon

Avant l'introduction de la correction pour les incertitudes aléatoires, le risque accru de cancer du poumon de 8 % (3 % à 16 %) par 100 Bq/m³ dans ces études européennes était compatible avec celui de 11 % (0 % à 28 %) mis en évidence dans une analyse combinée récente d'études Nord Américaines [21]. Cependant, la collaboration européenne a une puissance plus grande et une signification statistique plus extrême car elle inclut deux fois plus de cas de cancer du poumon et des concentrations en radon plus élevées (10 % des valeurs mesurées étaient > 200 Bq/m³ par rapport à 5 % dans les études nord-américaines). Nos résultats sont également compatibles avec les résultats réunis de deux études chinoises [22] et une méta-analyse des résultats publiés de 17 études, qui a néanmoins mise en évidence une hétérogénéité manifeste entre les différentes publications [23]. Cette hétérogénéité disparaît dans nos analyses dans lesquelles les données de chaque individu sont recueillies de manière centrale et analysées en utilisant des méthodes uniformes.

Une analyse sur des mineurs exposés à des taux inférieurs à 0,5 « unités d'exposition au travail » (équivalentes à environ 4 600 Bq/m³ de radon domestique) suggère que les risques étaient de 19

Figure 3 Risque absolu cumulatif de décès par un cancer du poumon à l'âge de 75 ans en fonction de la concentration en radon habituelle dans les habitations chez les fumeurs de cigarettes et les personnes n'ayant jamais fumé. | Figure 3 Cumulative absolute risk of death from lung cancer at 75 years of age, depending on the usual radon concentration in smoking and no smoking homes



Les valeurs du graphique ont été calculées en utilisant les risques relatifs du tabagisme chez les hommes de toutes les études combinées, et les risques absolus chez les personnes n'ayant jamais fumé des études réalisées aux États-Unis chez les hommes et femmes réunis [20]. L'aire des cercles est proportionnelle au nombre de témoins exposés à des niveaux de radon habituels compris dans les plages < 200, 200-399, 400-599 et ≥ 600 Bq/m³.

à 30 % par 100 Bq/m³, sans correction de l'effet des incertitudes dans l'évaluation de l'exposition au radon [24]. Ces estimations sont supérieures à, mais demeurent compatibles avec, l'estimation actuelle de 16 % (5 à 31 %).

Risque absolu de l'exposition au radon pour les fumeurs et non-fumeurs

Si les augmentations proportionnelles du risque par unité d'exposition sont à peu près indépendantes des antécédents de tabagisme alors, puisque le cancer du poumon est beaucoup plus fréquent pour les fumeurs de cigarettes que pour les personnes n'ayant jamais fumé, le radon constitue un risque absolu considérablement plus important pour les fumeurs et les anciens fumeurs récents, que pour les personnes n'ayant jamais fumé.

Nous avons démontré que l'exposition au radon domestique occasionne des risques significatifs, en particulier pour les fumeurs, même à des concentrations en dessous des niveaux de quelques centaines de Bq/m³ pour lesquels il est actuellement recommandé d'agir dans de nombreux pays. Le

rapport sur les effets de l'irradiation atomique publié en 2000 par le Comité Scientifique des Nations-Unies a apporté des estimations des concentrations moyennes en radon dans les habitations dans 29 pays européens, avec une moyenne pondérée selon la population de 59 Bq/m³ [1]. Si cela est approximativement exact, et si l'excès de risque du cancer du poumon est d'environ 16 % par 100 Bq/m³ sur une plage étendue de niveaux d'exposition, alors l'exposition au radon domestique serait actuellement à l'origine d'environ 9 % des décès par cancer du poumon et donc 2 % de tous les décès dus au cancer en Europe. Dans la plupart des pays, les concentrations en radon domestique varient fortement, les niveaux dans la plupart des habitations étant bien inférieurs à la moyenne nationale, alors que dans une minorité d'habitations, les niveaux sont plusieurs fois supérieurs à cette même moyenne. Les concentrations fortes en radon peuvent être réduites à coût modéré, et des concentrations faibles peuvent généralement être atteintes à un coût raisonnable ou bas lorsqu'il s'agit de constructions neuves.

Remerciements

Cet article est dédié à la mémoire d'Olav Axelsson (1937-2004) qui a publié la première étude sur l'exposition au radon domestique et le cancer du poumon en 1979 dans la revue *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. Nous remercions le personnel et les participants aux études conjointes. Richard Peto et Jon Miles ont participé à des discussions bénéfiques pendant la préparation de cet article, Gary Whitlock a commenté une version du manuscrit, et Tom Fearn et David Cox ont apporté des appréciations fort utiles sur les méthodes statistiques.

Collaborateurs : tous les auteurs ont participé à la conception de cette étude. Les données des treize études constituantes étaient sous la responsabilité de WO, LK, ASR, MK, HEW (Autriche) ; République Tchèque : LT (République Tchèque) ; AA, IM, MH (Finlande - étude nationale) ; ER, IM, MH (Finlande - sud) ; HB, MT (France) ; MK, ASR, IH, LK, HEW (Allemagne - est) ; LK, MK, HEW (Allemagne - ouest) ; FB, FF (Italie) ; GP, FL, RF (Suède - étude nationale) ; FL, GP, RF (Suède - non-fumeurs à vie) ; GP (Suède - Stockholm) ; JMB-D, AR-R (Espagne) ; SD, HD, DH, EW, RD (Royaume Uni). CM était coordinateur de la subvention de la Commission Européenne. DH, HD, EW et SD ont réuni les données de toutes les études à Oxford. L'analyse et la rédaction du manuscrit ont été réalisées par SD, DH et RD à partir des données fournies par tous les autres auteurs. SD, DH et RD en sont les garants.

Financement : la fondation Cancer Research UK (subventions au *Clinical Trial Service Unit* et au *Cancer Epidemiology Unit*) et la Commission Européenne (contrat FIGH-CT1999-00008). Les organismes de financement n'ont eu aucune influence sur la conception de l'étude, la collection des données, l'analyse des données, la rédaction du manuscrit ou la décision de soumettre l'article à la publication.

Intérêts concurrents : aucun déclaré.

Accord des comités d'éthique : l'accord des comités d'éthique approprié a été obtenu pour chaque étude.

Références

- [1] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol 1: Sources. New York: United Nations, 2000.
- [2] National Research Council. Committee on health risks of exposure to radon (BEIR VI). Health effects of exposure to radon. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- [3] International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 78. Ionizing radiation. Part 2: Some internally deposited radionuclides. Lyons: IARC, 2001.

[4] Puskin JS. Smoking as a confounder in ecologic correlations of cancer mortality rates with average county radon levels. *Health Physics* 2003; 84:526-32.

[5] Heid IM, Schaffrath Rosario A, Kreienbrock L, Küchenhoff H, Wichmann HE. The impact of measurement error on studies on lung cancer and residential radon exposure in Germany. *J Toxicol Environ Health (in press)*.

[6] Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, et al. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer* 1998; 78:394-408.

[7] Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer: detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7, 148 subjects with lung cancer and 14, 208 subjects without lung cancer from 13 epidemiological studies in Europe. *Scand J Work Environ Health (in press)*.

[8] Lagarde F, Pershagen G, Åkerblom G, Axelsson O, Båverfält U, Damber L, et al. Residential radon and lung cancer in Sweden: risk analysis accounting for random error in the exposure assessment. *Health Phys* 1997; 72:269-76.

[9] Oberaigner W, Kreienbrock L, Schaffrath Rosario A, Kreuzer M, Wellmann J, Lerrer G, et al. Radon und Lungenkrebs im Bezirk Imst/Österreich. *Fortschritte in der Umweltmedizin. Landsberg am Lech: Ecomed Verlagsgesellschaft*, 2002.

[10] Tomáček L, Müller T, Kunz E, Heribanová A, Matzner J, Plaček V, et al. Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9:150-3.

[11] Auvinen A, Mäkeläinen I, Hakama M, Castrén O, Pukkala E, Reisbacka H, et al. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:966-72 (plus erratum 1998; 90:401-02).

[12] Ruosteenoja E, Mäkeläinen I, Rytömaa T, Hakulinen T, Hakama M. Radon and lung cancer in Finland. *Health Phys* 1996; 71:185-9. 13 Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et al. Case-control study on lung cancer and indoor radon in France. *Epidemiology* 2004; 15:709-16.

[14] Wichmann HE, Schaffrath Rosario A, Heid IM, Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L. Lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. *Health Physics (in press)*.

[15] Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelsson A. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. *Int J Cancer (in press)*.

[16] Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:548-55.

[17] Pershagen G, Åkerblom G, Axelsson O, Clavensjö B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994; 330:159-64.

[18] Lagarde F, Axelsson G, Damber L, Mellander H, Nyberg F, Pershagen G. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology* 2001; 12:396-404.

[19] Pershagen G, Liang Z-H, Hrubec Z, Svensson C, Boice Jr JD. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys* 1992; 63:179-86. 20 Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339:1268-78.

[21] Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *Epidemiology (in press)*.

[22] Lubin JH, Wang ZY, Boice Jr J, Xu ZY, Blot WJ, Wang LD, et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer* 2004; 109:132-7.

[23] Pavia M, Bianco A, Pileggi C, Angelillo IF. Meta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer. *Bull World Health Organ* 2003; 81:732-8.

[24] Lubin JH, Tomáček 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; 147:126-34. (Accepted 2 November 2004) doi 10.1136/bmj.38308.477650.63.

Que savait-on déjà sur ce sujet ?

L'exposition au radon gazeux naturel et ses produits de désintégration peut causer le cancer du poumon.

L'exposition au radon gazeux dans les habitations représente approximativement la moitié de toute exposition non médicale aux rayonnements ionisants.

Les concentrations élevées en radon peuvent être réduites dans les habitations existantes à coût modéré, et des concentrations faibles peuvent généralement être atteintes à un coût raisonnable ou bas lorsqu'il s'agit de constructions neuves.

Quel est l'apport de cette étude ?

Après une stratification fine des habitudes tabagiques, une association entre la concentration en radon domestique et le cancer du poumon a été clairement mise en évidence.

La relation dose/effet semble linéaire, sans qu'un seuil minimal soit relevé, et reste significative même à des concentrations inférieures aux niveaux pour lesquels il est actuellement recommandé d'agir.

Le risque absolu pour les fumeurs et anciens fumeurs récents est considérablement plus élevé que pour des personnes n'ayant jamais fumé.

L'exposition au radon domestique est responsable pour environ 9 % des décès par cancer du poumon et environ 2 % de tous les décès attribuables au cancer en Europe.